

**MECANISMES ET TRAITEMENTS DES THROMBOPENIES**  
**SEPTIQUES**

Pr François Stéphan

Service de Réanimation adulte

Centre Chirurgical Marie Lannelongue

133 Avenue de la résistance

92350 Le Plessis Robinson

Tél : 01 40 94 85 80 – Fax : 01 40 94 85 86

e-mail: [f.stephan@ccml.fr](mailto:f.stephan@ccml.fr)

## INTRODUCTION

Les plaquettes sont les plus petites des cellules sanguines et dérivent des mégacaryocytes. La thrombopoïétine contrôle de façon prépondérante le développement des plaquettes, mais l'IL-6 participe aussi à ce processus. Selon les normes des différents laboratoires, le nombre de plaquettes est compris entre 150 et 500,000 plaquettes/mm<sup>3</sup> (150-500 x 10<sup>9</sup>/L). Ainsi, classiquement la thrombopénie est définie par un chiffre de plaquettes < 150 x 10<sup>9</sup>/L, mais un certain nombre d'études récemment publiées fixe un seuil en deçà de 100 x 10<sup>9</sup>/L pour définir les patients thrombopéniques. Deux tiers des plaquettes sont circulantes; l'autre tiers étant de façon transitoire séquestré au niveau de la rate. La durée de vie des plaquettes est de 7 à 10 jours en moyenne.

Les fonctions plaquettaires peuvent être grossièrement divisées en quatre phases: activation, adhésion, agrégation et sécrétion [1, 2]. La phase d'adhésion est médiée par les glycoprotéines de membranes. Celles-ci sont responsables de l'adhésion au niveau du sous endothélium et de l'agrégation pour former le clou plaquettaire. La plus grande des glycoprotéines est désignée par I, la plus petite par IX. La plus importante, et largement prépondérante dans le phénomène d'agrégation, est la GP IIb-IIIa qui est responsable de la liaison avec le fibrinogène. Un déficit en GP IIb-IIIa correspond à la thrombasthénie de Glanzmann caractérisée par l'absence d'agrégation en réponse à tous les agonistes physiologiques et par l'absence de rétraction du caillot. La glycoprotéine Ib-V-IX est le récepteur constitutionnel actif pour le facteur von Willebrand. Les plaquettes contiennent aussi les granules  $\alpha$  et les granules denses, de même que des lysosomes et peroxysomes mitochondriaux. Les granules  $\alpha$  contiennent des facteurs impliqués dans la coagulation. Les granules denses contiennent du calcium, de la sérotonine et de l'ADP qui renforcent l'agrégation plaquettaire et les réactions de coagulation. Enfin d'autres substances sont

contenues dans le cytoplasme des plaquettes: la sérotonine, l'épinéphrine, la norépinéphrine, le NO et plusieurs cytokines. Le relargage du contenu des plaquettes participe ainsi au recrutement d'autres plaquettes, à l'attraction des leucocytes et polynucléaires neutrophiles, acteurs centraux de la réponse inflammatoire. De même, les plaquettes sont impliquées dans le contrôle du tonus vasculaire par le relargage de substances vasodilatatrices et vasoconstrictrices. Enfin, depuis quelques années, l'accent est mis sur les propriétés anti microbiennes des plaquettes [3]

Concernant le sepsis, plusieurs points sont à souligner: 1) c'est la réponse de l'hôte plutôt que la nature du pathogène qui est le déterminant principal du devenir du patient; 2) le sepsis entraîne de façon quasi constante une inflammation et une activation de la coagulation; 3) les monocytes:macrophages initient la réponse de l'hôte à l'infection; 4) les cellules endothéliales sont des acteurs actifs, amplifiant la réponse initiale [4].

## **FREQUENCE ET SIGNIFICATION AU COURS DU SEPSIS**

La constatation d'une thrombopénie est fréquente chez les patients de réanimation; 25 à 35% de ceux-ci vont développer une thrombopénie  $< 100 \times 10^9/L$  [5, 6] et 10 à 18% une thrombopénie  $< 50 \times 10^9/L$  [5, 6]. L'existence d'un sepsis est un facteur de risque d'apparition d'une thrombopénie depuis longtemps identifié [5-8]. Ainsi, l'apparition d'une thrombopénie peut précéder le diagnostic d'infection de 12 à 48 heure [5, 7]. De plus il existe une relation inverse entre la sévérité du sepsis et le chiffre de plaquettes [9].

La majorité des études démontrent que la thrombopénie -surtout si elle survient de façon tardive- est un facteur prédictif de mortalité chez les patients de réanimation [3-6, 10-14]. Cette association persiste après stratification sur le score APACHE ou IGS [11]. La mortalité semble d'autant plus élevée que le chiffre de plaquettes est bas [3, 11]. Cependant, plus que la valeur absolue du chiffre de plaquettes, c'est le pourcentage de baisse qui semble être un

élément pronostic déterminant [11,12]. Dans une étude récente portant sur un large collectif de patients [12], une baisse supérieure ou égale à 30% du chiffre de plaquettes initial était un facteur prédictif indépendant de mortalité hospitalière (Odds ratio = 1,54). A l'inverse des scores de gravité qui sont statiques, la possibilité de suivre la tendance du compte plaquettaire apporte une composante dynamique sur l'évolution de la maladie sous-jacente [12].

L'évolution du chiffre plaquettaire est bi phasique et différente entre les patients vivants et décédés [13, 14]. Ainsi, la persistance de la thrombopénie et l'absence d'élévation du chiffre de plaquettes sont associées à un risque accru de mortalité [13, 14]. Par contre, la correction d'une thrombopénie a été retrouvée comme étant un facteur de bon pronostic [5, 15].

Au cours du sepsis, les plaquettes et les voies de la coagulation sont activées [9, 16]. Les plaquettes sont capables d'adhérer aux neutrophiles, aux monocytes et aux cellules endothéliales [16]. Au cours de ce processus, les plaquettes sont séquestrées au niveau de l'endothélium de façon plus ou moins intense selon la localisation dans l'organisme. Ainsi, la séquestration des plaquettes au niveau pulmonaire est connue depuis longtemps au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [17]. Ces plaquettes séquestrées peuvent être activées de façon irréversible, détruites ou empêchées de recirculer. Les plaquettes participent aussi à la formation des microthrombi et sont incluses dans les caillots de fibrine [4]. Elles contribuent aussi de façon importante au processus physiopathologique [18]. Une fois activées, ces plaquettes forment des agrégats qui présentent une surface riche en phospholipides pour les complexes de la coagulation, et larguent des cytokines pro inflammatoires. De plus ces plaquettes peuvent générer des microparticules pro coagulantes qui contribuent à créer un état pro thrombotique. Enfin, les plaquettes interagissent avec les cellules endothéliales activées, aboutissant à l'amplification de la réponse de l'hôte. En conclusion, la thrombopénie qui survient au cours du sepsis est une des conséquences et/ou

est associée avec une activation plaquettaire intense, une augmentation des interactions plaquettes/endothélium, et un état pro coagulant sous-jacent [4].

## **PRISE EN CHARGE INITIALE**

La démarche diagnostique et thérapeutique face à une thrombopénie comporte plusieurs étapes:

- confirmer la réalité de la thrombopénie
- s'assurer du caractère isolé ou non de cette thrombopénie
- apprécier le risque hémorragique
- identifier le mécanisme
- déterminer la ou les causes
- décider de l'arrêt ou de la poursuite de certains médicaments, souvent indispensables

dans la prise en charge des patients

- mettre en place le traitement spécifique et symptomatique de cette thrombopénie
- apprécier le rapport bénéfice/risque de certaines investigations invasives ou

thérapeutiques spécifiques dans ce contexte de thrombopénie

### **Confirmation de la réalité de la thrombopénie**

L'acide ethylenediaminetetraacétique (EDTA) est largement utilisé comme anticoagulant dans les tubes d'examen pour NFS. La cause la plus fréquente de fausse thrombopénie est l'agglutination *in vitro* des plaquettes en présence d'EDTA: ce phénomène est lié à la présence d'un anticorps sans signification pathologique qui reconnaît un antigène cryptique du complexe GPIIb-IIIa démasqué en présence d'EDTA. Ce phénomène peut être observé chez un patient qui a par ailleurs une vraie thrombopénie et avoir une relation temporelle avec l'existence d'un sepsis [19]. Devant toute thrombopénie, il convient donc d'observer le frottis

coloré en microscopie optique et , en cas d'amas plaquettaires, refaire un prélèvement veineux sur citrate et évaluer le chiffre des plaquettes par comptage manuel sur cellule de Malassez.

### **Appréciation du risque hémorragique**

Si l'existence d'une thrombopénie  $< 100 \cdot 10^9 \text{ L}^{-1}$  entraîne une surconsommation de produits sanguins [10, 15, 20], la contribution de la thrombopénie à la survenue de saignement mérite d'être discutée. L'expérience acquise chez les patients d'onco-hématologie est utile pour appréhender le risque de saignement [21]. Il apparaît que le risque de saignement n'augmente pas de façon drastique tant que les plaquettes ne sont pas inférieures à  $10 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$  voire à  $5 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$  chez des patients sans autres pathologies associées. Par contre un chiffre de plaquettes  $> 20 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$  doit être maintenu chez des patients ayant des risques associés de saignements tels qu'une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD), un traitement par héparine, une insuffisance rénale ou hépatique, un antécédent de saignement récent ou un état septique.

Dans une étude prospective portant sur 329 patients de réanimation médicale, Vanderschuren et al. retrouvent un seuil de  $100 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$  en deçà duquel l'incidence des saignements passe de 4% à 52% [11]. En dessous de ce seuil, l'aggravation de la thrombopénie ne majorait pas la survenue d'un saignement [11]. L'impact des transfusions plaquettaires peut être une des explications avancées. Strauss et al. retrouvent par contre un seuil de  $50 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$  en deçà duquel l'incidence des saignements augmente de façon significative [15]. Dans cette étude, le nadir des plaquettes était identifié comme facteur de risque indépendant de saignement (Odds ratio: 4,1 par tranche de  $10 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$  plaquettes; intervalle de confiance à 95%: 1,9-8,8). *A contrario*, d'autres études ne retrouvent pas qu'une thrombopénie  $< 50 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$  soit un facteur de risque indépendant de saignement [20, 22]. Il est donc important de tenir compte, au delà du chiffre de plaquettes, des pathologies associées telles la fièvre, le sepsis, l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale ou hépatique, les

anomalies acquises des fonctions plaquettaires pour apprécier le risque potentiel de saignement.

## **MECANISMES DES THROMBOPENIES SEPTIQUES**

Au cours des dix dernières années, plusieurs études ont permis une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la survenue des thrombopénies dans un contexte septique. A coté de ces étiologies spécifiques, toutes les autres étiologies rencontrées dans un contexte de réanimation sont possibles. Seuls les mécanismes ayant une relation directe avec l'état septique seront développés ici. De façon générale, après avoir éliminé les fausses thrombopénies, les thrombopénies sont dues soit à une baisse de production, soit à une destruction et /ou une séquestration augmentée des plaquettes. Lors d'un sepsis, les mécanismes périphériques sont très largement prépondérants [5, 23, 24], rendant l'appréciation de la richesse médullaire en mégacaryocytes inutile dans la pratique quotidienne au lit du patient, sauf cas particuliers. Si l'implication d'une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) ou de mécanismes immunologiques est classique lors d'un sepsis, le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est aussi un mécanisme important dans la survenue des thrombopénies des patients septiques. Il est à souligner que dans près de 40% des cas, plusieurs mécanismes coexistent pour expliquer la thrombopénie [5]. Cependant dans près de 25% des cas, le ou les mécanismes sous-jacents ne pourront être mis en évidence [23] avec les examens complémentaires mis à notre disposition dans la pratique quotidienne.

### **La coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD)**

Concernant la CIVD, plusieurs conférences de consensus ont été publiées au cours de la dernière décennie [25-27]. La coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome acquis secondaire à une activation systémique et excessive de la coagulation. 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. D'une façon générale, les manifestations hémorragiques sont considérées comme peu fréquentes. Elles 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 ou rétinienne. Les manifestations thrombotiques ont essentiellement une expression cutanée. Cependant dans la forme caricaturale qu'est le purpura fulminans, le pronostic fonctionnel est mis en jeu par le risque d'amputation des membres. Une association entre syndrome de défaillance multiviscérale, 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. La présence d'une CIVD est un facteur de risque de mortalité dans plusieurs études cliniques.

Déclenchée par une activation anormale de la synthèse du facteur tissulaire [28], une CIVD est retrouvée chez 10 à plus de 60% des patients septiques en fonction des définitions utilisées. Aussi bien les infections à Gram positifs ou à Gram négatifs peuvent engendrer une CIVD. Cette dernière peut être exacerbée par la survenue d'un bas débit ou d'une altération de la fonction hépatique par baisse de la clairance des pro coagulants [28]. De plus, les dégâts tissulaires engendrés par l'infection ou l'hypo perfusion aggravent la CIVD en produisant une source supplémentaires de thrombine.

L'élévation des D-dimères est le meilleur témoin indirect de la formation excessive de thrombine; le purpura, un saignement diffus et la baisse du nombre de plaquettes sont les témoins de la consommation excessive de ces dernières; un syndrome hémorragique, une baisse du taux de prothrombine et de la concentration plasmatique du fibrinogène sont des témoins de la consommation excessive de facteurs de la coagulation.

Plusieurs scores clinico-biologiques ont été proposés [25, 29-31]. Parmi ceux ci, le score de la Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) [30] et le score de l'international Society for Thrombosis and hemostasis (ISTH) [29]. Ces scores sont les plus utilisés et ont été évalués dans plusieurs études [26, 27, 29-32]. Ainsi le score de l'ISTH comparé à un jury d'experts aveugles a une sensibilité de 91% et une spécificité de 97% [29]. Une évaluation prospective du score JAAM réalisée chez 273 patients avec un chiffre de plaquettes < 150x10<sup>9</sup>/L a montré que seulement un patient n'était pas identifié sur les 77 diagnostiqués par le score de l'ISHT [30]. Ainsi les deux scores sont très proches l'un de l'autre avec après étude ROC, une aire sous la courbe égale à 0,913 ± 0,008 pour le score JAAM et 0,913 ± 0,01 pour le score ISHT (p = 0,77) [30]. Les **tableaux 1 et 2** résume les scores de la JAAM et de l'ISTH.

Dans le consensus de la SRLF en 2002, le diagnostic de CIVD biologique doit être retenu si [25]: les D-dimères sont supérieurs à 500 mg/L (test d'agglutination au latex avec lecture automatisée) et s'il existe un critère majeur (plaquettes < 50 x 10<sup>9</sup>/L, TP < 50%) ou deux critères mineurs de consommation (plaquettes entre 50 et 100 x 10<sup>9</sup>/L, TP entre 50 et 65%, fibrinogène inférieur à 1g/L). La pertinence de ce score n'a jamais été validée au cours d'étude prospective.

## **Thrombopénie immune**

Le sepsis engendre une réponse immunitaire qui entraîne une fixation spécifique et non spécifique d'anticorps anti-plaquettes. Des anticorps de type IgG associés aux plaquettes (PAIgG) ont été décrits il y a une trentaine d'années et sont mis en évidence chez 30 à 40% des patients septiques thrombopéniques [5, 33, 34]. Chez ces patients, ces anticorps associés aux plaquettes peuvent se fixer sur les produits bactériens fixés à la surface des plaquettes, sur une surface plaquettaire altérée, ou encore se lier à des immuns complexes circulants. Au début des années 80, une étude suggérait que ces IgG pouvaient être des anticorps dirigés vers

les glycoprotéines IIb-IIa [35]. Avec l'apparition d'examen faisant appel aux anticorps monoclonaux, il a été possible de caractériser de façon précise ces PAIgG. Ainsi chez un tiers des patients, ces PAIgG sont des auto anticorps dirigés contre les glycoprotéines IIb-IIIc ou Ib-IX [34]. D'autres auteurs ont également rapporté la présence d'anticorps dirigés contre les glycoprotéines LIb IX au cours d'endocardites à *Staphylococcus aureus* ou *Cardiobacterium hominis* [36, 37]. La présence de tels anticorps a été mise en évidence aussi bien dans les infections à cocci Gram positifs qu'à bacilles Gram négatifs [34]. Les mécanismes conduisant au développement des auto anticorps anti-plaquettes sont spéculatifs [34, 35, 37]. L'altération de la surface plaquettaire pourrait entraîner la synthèse de tels auto anticorps. Ainsi un antécédent de circulation extra corporelle et la présence d'un sepsis étaient les deux facteurs de risque identifiés comme étant liés à la survenue de PAIgG; ces deux conditions entraînant une modification de la surface plaquettaire. Une origine médicamenteuse peut aussi être évoquée chez ces patients recevant plusieurs médicaments. Enfin, une dysfonction de la régulation de l'auto immunité survenant au cours des états septiques peut être évoquée chez certains patients. Bien que la responsabilité des auto anticorps anti-plaquettes ne soit pas formellement démontrée, deux constatations plaident dans ce sens. 1° la sévérité de la thrombopénie dans les cas rapportés [35-37], évocatrice des mécanismes immuns 2° la disparition des auto anticorps contemporaine de la remontée des plaquettes et de la guérison du processus infectieux [37]. En faisant le parallèle avec le purpura thrombopénique idiopathique, ces auto anticorps pourraient donc être impliqués dans la survenue de certaines thrombopénies septiques et être associés à des troubles de l'hémostase primaire [34].

### **Syndrome d'activation macrophagique**

Si l'implication d'une CIVD ou de mécanismes immunologiques est classique lors d'un sepsis, un SAM est aussi mis en évidence chez environ 60% des patients de réanimation [5, 23, 24]. Plusieurs mises au point sur ce syndrome ont fait l'objet de publications récentes [38-

41]. Dans le contexte du patient septique de réanimation, le SAM étant dans la très grande majorité des cas secondaires au processus infectieux, il est préférable d'utiliser le terme de *syndrome hémophagocytaire réactionnel*. En effet, si le pronostic du SAM est redoutable, le pronostic du syndrome hémophagocytaire réactionnel est lié à l'évolution du syndrome septique sous-jacent.

### ***Physiopathologie***

Le SAM ou syndrome hémophagocytaire se caractérise par une prolifération non néoplasique et une activation anormale des macrophages à l'origine d'une phagocytose des éléments figurés du sang, en particulier au niveau médullaire. Selon l'intensité du phénomène, la traduction clinico-biologique peut aller de la simple thrombopénie jusqu'à une pancytopénie profonde.

La physiopathologie du SAM n'est que partiellement établie. Une dysrégulation immunitaire est à l'origine de l'activation inappropriée des macrophages, principaux acteurs du SAM. Les différents travaux publiés mettent aussi l'accent sur le rôle des cytokines. Les deux cytokines prépondérantes semblent être l'IFN- $\gamma$  et le TNF- $\alpha$  qui agissent en synergie sur l'activation des macrophages. Les taux sanguins d'IFN et de TNF sont assez bien corrélés à la sévérité clinique du SAM et à la mortalité. L'activité hémophagocytaire des macrophages serait de plus augmentée lors de la présence de PAIgG.

Le déclenchement de cette pathologie semble lié à une activation anormale des lymphocytes T, probablement favorisée par une infection ou un déficit congénital des mécanismes immunomodulateurs. Ces lymphocytes T, essentiellement de profil Th1, produisent de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires qui stimulent la réponse macrophagique [42]. La production d'autres cytokines par les macrophages activés semble par ailleurs exercer un rétrocontrôle positif sur les lymphocytes T, entretenant une suractivation délétère du système immunitaire. Des taux élevés d'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) [43-46],

de tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [43,46,47], de macrophage colony stimulating factor (M-CSF) [24,43] et d'IL-6 [43,44,47], ont été démontrés lors de SAM faisant suggérer que ces diverses cytokines élaborés par les lymphocytes T helper provoqueraient l'activation des macrophages. Les deux cytokines prépondérantes semblent être l'IFN- $\gamma$  et le TNF- $\alpha$  qui agissent en synergie sur l'activation des macrophages [46, 48]. Ainsi la capacité des anticorps anti-TNF et anti-IFN d'atténuer l'hémophagocytose plaide dans ce sens [48]. De plus, les taux sanguins d'IFN et de TNF sont assez bien corrélés à la sévérité clinique du SAM [44, 47, 48, 49] et à la mortalité [44].

À l'inverse, les taux plasmatiques d'IL-4 sont effondrés dans ce contexte, montrant bien le déséquilibre de la balance Th1/Th2 au profit des lymphocytes Th1, impliqués dans la réponse cellulaire et cytotoxique [45]. Les lymphocytes CD8+ sont ainsi dans un état d'activation excessive, avec élévation des taux sanguins de CD8 soluble et de ligand soluble de Fas (sFasL). L'activation des macrophages est responsable à la fois du syndrome inflammatoire général et de la fièvre (production d'IL-1, de TNF- $\alpha$  et d'IL-6), de la pancytopenie par phagocytose des éléments figurés du sang et de l'amplification de la réponse lymphocytaire par production d'IL-12, d'IL-1 et de TNF- $\alpha$ . La pancytopenie serait également favorisée par l'action myélosuppressive de l'IFN $\gamma$  (régulation positive de l'expression de Fas sur les cellules hématopoïétiques CD34+, ce qui les rend sensibles à l'action cytotoxique du FasL).

L'organomégalie est liée à l'infiltration tissulaire par des macrophages activés. Les perturbations du bilan hépatique sont la conséquence à la fois de l'activation macrophagique intra-hépatique (cellules de Kupffer) avec cytolysse hépatique, ainsi que de l'induction par l'IFN $\alpha$ , de la molécule Fas sur les hépatocytes. L'hypertriglycéridémie, classique dans le SAM, est liée à l'inhibition de la lipoprotéine lipase par l'association TNF- $\gamma$  et IL-1.

L'hyperferritinémie résulterait de l'érythrophagocytose, du dysfonctionnement hépatique mais

surtout de l'inflammation spécifique. La stimulation de la production d'hepcidine par l'IL-6 pourrait jouer ainsi un rôle prépondérant, modifiant ainsi le métabolisme du fer.

### ***Manifestations cliniques***

Les manifestations cliniques ne sont pas spécifiques. La fièvre est présente de façon quasi constante et une splénomégalie et/ou une hépatomégalie sont retrouvées une fois sur deux. Cependant dans un contexte de réanimation, l'examen clinique est assez peu contributif, et ce sont donc les perturbations biologiques qui pourront contribuer au diagnostic. Une thrombopénie est retrouvée dans plus de 90% des cas en moyenne. Si une pancytopénie est souvent rapportée chez les patients immunodéprimés, celle-ci est inhabituelle chez le patient de réanimation [23, 24]. D'autres manifestations biologiques sont fréquemment décrites: élévation des transaminases et/ou de la bilirubinémie, hyperferritinémie qui pour certains semble être un marqueur biologique pertinent de l'activation macrophagique, élévation des lactico-déshydrogénases (reflet de l'hémolyse intra médullaire), et hypertriglycéridémie en rapport avec des taux élevés de TNF inhibant la lipoprotéine lipase et stimulant la lipogénèse hépatique. Des troubles de la coagulation sont présents dans plus de deux tiers des cas. Une CIVD est mise en évidence dans 20 à plus de 80% des cas et semble être un facteur de mauvais pronostic. La survenue d'un saignement en rapport direct avec le SAM est cependant rare mais grève le pronostic vital. Enfin des PAIgG ont été détectées chez 40% des patients quand elles ont été recherchées [23,24].

Chez les patients septiques de réanimation, le SAM apparaît plus comme un marqueur supplémentaire de gravité que comme un facteur de surmortalité [23, 24]. Plus de la moitié des patients va corriger sa thrombopénie en 5 jours en moyenne, ceci ne semblant pas influencé par l'existence d'un SAM [23].

### ***Caractéristiques de la moelle***

L'étude de la moelle osseuse est indispensable à l'établissement du diagnostic, le myélogramme étant plus sensible que la biopsie ostéo-médullaire. Initialement, la cellularité médullaire est le plus souvent normale voire augmentée, ou parfois légèrement diminuée sur la lignée myéloïde [24,38,50-53]. Dans un tiers des cas environ, le nombre de macrophages est augmenté [50]. La présence de dépôts de fibrine dans la moelle des patients atteints de SAM serait caractéristique [50]. Aucun seuil n'est établi quant au nombre de cellules hémophagocytaires nécessaires au diagnostic. Ainsi Favara [50] considère que la découverte de 2 cellules hémophagocytaires par champs examinés au microscope est suffisant au diagnostic, d'autres proposent un pourcentage de macrophages activés > 2% parmi les cellules nucléées de la moelle [23, 24, 51]. Le nombre de macrophages activés se situe en moyenne aux alentours de 5% (extrêmes 2 à 15%) [23, 51]. Le nombre de mégacaryocytes est généralement normal ou augmenté [23, 38, 51]. Une anomalie de maturation de la lignée granuleuse est constatée dans 50% des cas [38].

L'infiltration macrophagique peut être aussi observée dans les autres organes hématopoïétiques. Elle atteint surtout les ganglions lymphatiques, en particulier au niveau de la medulla avec respect de l'architecture folliculaire, ceux-ci pouvant être le siège d'une nécrose partielle. La pulpe rouge de la rate ainsi que les sinusoides et les espaces portes hépatiques peuvent être concernés [44]. Le liquide céphalo-rachidien ne montre que très rarement des cellules hémophagocytaires, mais le nombre de lymphocytes et de monocytes est augmenté (souvent moins de 100 cellules / $\mu$ l) dans 50% des cas à peu près [10]. L'atteinte des autres organes reste exceptionnelle.

## **TRAITEMENT**

Le traitement du sepsis est primordial; le chiffre de plaquettes n'étant le reflet que de la sévérité de celui-ci.

La protéine C activée (rPCA)(drotrecogine alfa, Xigris ®) a obtenu l'AMM pour le sepsis avec deux défaillances d'organe. Dans l'étude princeps [54] la mortalité était de 24,7% dans le groupe ayant reçu la rPCA comparé à 30,8% dans le groupe placebo. L'analyse des sous-groupes de patients a montré que l'administration de protéine c était d'autant plus profitable que les patients avaient une probabilité de décès élevée [55]. Ainsi une analyse post hoc a montré que les patients avec CIVD bénéficiaient le plus de l'administration de rPCA [56]. Si la drotrecogin alfa est la plus efficace chez les patients les plus graves et si la thrombopénie est un marqueur de gravité, alors les patients septiques thombopéniques seraient en théorie les plus à même pour bénéficier du traitement. Or, un chiffre de plaquettes  $< 30 \times 10^9/L$  est un des critères d'exclusion [54]. Une des approches possibles serait de transfuser des plaquettes afin de maintenir un chiffre de plaquettes  $> 30 \times 10^9/L$  [4].

### ***Transfusion de plaquettes***

Aucune donnée clinique n'existe à ce jour pour guider l'utilisation de concentrés plaquettaires. La plupart des recommandations sont dérivées de consensus d'opinions et de l'expérience acquise chez les patients sous chimiothérapie. Les recommandations doivent tenir compte de l'étiologie de la thrombopénie, de la dysfonction plaquettaire, du risque de saignement, de la nécessité d'une procédure invasive et de la présence de co-morbidités. En 2003, des experts internationaux en réanimation et maladies infectieuses ont développé des recommandations sur l'utilisation des produits sanguins dans le sepsis [57]. Pour la transfusion de plaquettes ces recommandations sont gradées E:

- Chez les patients en sepsis sévère, les plaquettes doivent être administrées quand leur nombre est  $\leq 5000/mm^3$  ( $5 \times 10^9/L$ ), qu'il y ait ou non saignement clinique.

- La transfusion de plaquettes est à envisager quand le nombre de plaquettes est compris entre  $5000-30000/mm^3$  ( $5-30 \times 10^9/L$ ) et qu'il existe un risque significatif de saignement.

- Un chiffre de plaquettes  $\geq 50000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/\text{L}$ ) peut être nécessaire pour la chirurgie ou les procédures invasives.

### ***Les immunoglobulines***

Burns et al. ont conduit la seule étude randomisée concernant le traitement par immunoglobulines iv des thrombopénies d'origine septique [58]. Les 29 patients septiques évalués avaient une thrombopénie  $< 75 \times 10^9/\text{L}$  sans CIVD associé. Les immunoglobulines (Sandoglobulines®) étaient administrées à une posologie de 400 mg/kg /jour pendant 3 jours. Le pourcentage moyen d'augmentation était plus élevé dans le groupe traité à partir du 4<sup>ème</sup> jour. Il était à noter que le taux de réponse dans le groupe traité était d'autant plus prononcé que le chiffre de plaquettes initial était bas. Cependant les caractéristiques cliniques des patients et leur nombre dans chaque bras n'étaient pas mentionnés. De même, aucune précision n'était apportée concernant les transfusions plaquettaires. Une autre étude, rétrospective celle-là, n'a pas démontré d'effets positifs sur le taux des plaquettes [59]. A partir de ces données de la littérature, il n'est donc pas possible de généraliser la prescription d'immunoglobulines à tous les patients septiques thrombopéniques. Dans les cas spécifiques du purpura post transfusionnel ou des thrombopénies médicamenteuses, il est à noter que les immunoglobulines se sont révélées être une thérapeutique efficace.

### ***Particularités de la CIVD septique***

Le cas particulier du traitement de la CIVD a été développé lors de trois conférences de consensus en 2002 [25], 2009 [26] et 2010 [27].

Le traitement étiologique 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.

Il n'existe pas d'études spécifiques validant des recommandations de transfusions plaquettaires, de plasma frais congelé 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. 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  $50 \times 10^9/L$  et de facteurs de risque hémorragique (intervention chirurgicale, geste invasif) ou d'hémorragie grave (CIVD compliquée) [25-27] (Grade C). La posologie minimale est  $0,5 \times 10^{11}$  plaquettes/7kg de poids.

Le plasma frais congelé 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 < 35-40%) associées à une hémorragie active ou potentielle (geste invasif, intervention chirurgicale) [25-27] (Grade C). Le volume initial à transfuser est de l'ordre de 10 à 15 ml/kg. Le PFC ne doit pas être utilisé à titre systématique ou comme soluté de remplissage.

Si la transfusion de PFC n'est pas possible, l'utilisation de complexe prothrombique (PPSB) peut se discuter selon la conférence de consensus Nord américaine [26] (grade C, niveau 4). Cette médication reste *contre-indiquée* dans la conférence de consensus française [25] (grade D)

Un déficit spécifique en fibrinogène (<1g/L) qui persiste malgré l'administration de PFC peut être compensé par l'administration de fibrinogène concentré ou cryoprécipité [26] (Grade C niveau 4). Une dose de 3g augmente le taux de fibrinogène circulant d'1 g/L. Par contre il n'y a pas d'indication démontrée à l'utilisation du fibrinogène dans la CIVD dans la conférence de consensus française [25] (grade D).

L'administration d'antithrombine III (Acloline®) n'est pas recommandé selon les conférences de consensus française et américaines [25, 26] (Grade A , niveaux Ib).

Cependant, la récente conférence de consensus japonnaise suggère que l'administrartion

d'antithrombine III serait utile non seulement pour raccourcir la durée des symptômes, mais également en améliorant le pronostic des patients. Ces recommandations sont gradées B1 [27].

L'utilisation du Facteur VII activé en cas de saignement au cours de la CIVD a été rapportée dans plusieurs cas cliniques. Une recommandation générale ne peut être émise.

### ***Particularités du SAM***

Concernant spécifiquement le SAM, outre les thérapeutiques générales de réanimation, le traitement repose sur une chimiothérapie anti-infectieuse précoce et adaptée en cas d'infection, et il est recommandé de diminuer ou d'arrêter les médicaments immunosuppresseurs [38]. L'utilisation des immunoglobulines est assez répandue [38], mais ne reposant sur aucune étude randomisée. Les patients avec une ferritinémie > 10000 mg/L seraient susceptible d'avoir la meilleure réponse à l'administration d'immunoglobulines [41].

## **CONCLUSION**

L'apparition d'une thrombopénie n'est jamais un événement anodin chez le patient de réanimation. Une thrombopénie est très fréquemment associée au sepsis dont elle peut précéder le diagnostic effectif de plusieurs heures. Le chiffre de plaquettes n'est que le reflet de la sévérité du sepsis. Il est toujours important d'essayer de déterminer le ou les mécanisme(s) sous-jacent(s) pour élaborer la meilleure prise en charge thérapeutique. Le traitement repose avant tout sur une prise en charge optimale de l'état septique. Les transfusions de plaquettes ont fait récemment l'objet d'une conférence d'experts. Les autres thérapeutiques spécifiques sont à discuter au cas par cas, mais ne doivent en aucun cas être généralisées à tous les patients septiques thrombopéniques. A l'inverse des scores de gravité

qui sont statiques, la possibilité de suivre la tendance du compte plaquettaire apporte une composante dynamique sur l'évolution du sepsis.

## REFERENCES

- 1- George JN. Platelets. *Lancet* 2000; 355: 1531-39
- 2- Vincent JL, Yagushi A, Pradier O. Platelet function in sepsis. *Crit Care Med* 2002, 30 [Suppl.]: S313-S317.
- 3- Yeaman MR. The role of platelets in antimicrobial host defense. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 951-70.
- 4- Warkentin TE, Aird WC, Rand JH. Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome. *Hematology* 2003: 497-519
- 5- Stéphan F, Hollande J, Richard O, Cheffi A, Maier-Redelsperger M, Flahault A. Thrombocytopenia in a surgical intensive care unit: incidence, risk factors and outcome. *Chest* 1999; 115: 1363-70.
- 6- Baughman RP, Lower EE, Flessa HC, Tollerud DJ. Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Chest* 1993; 104:1243-47.
- 7- Peduzzi P, Shatney C, Sheagren J, Sprung C. Predictors of bacteremia and gram-negative bacteremia in patients with sepsis. The Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Arch Int Med* 1992; 152: 529-35.
- 8- Shalansky SJ, Verma AK, Levine M, Spinelli JJ, Dodek PM. Risk markers for thrombocytopenia in critically ill patients: a prospective analysis. *Pharmacotherapy* 2002;22:803-813
- 9- Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanidou A, Roussos C, Christopoulou-Kokkinou V, Zakyntinos S. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28: 451-7

- 10- Stéphan F, de Montblanc J, Cheffi A, Bonnet F. Thrombocytopenia in critically ill surgical patients: a case-control study evaluating attributable mortality and transfusion requirements. *Crit Care* 1999; 3: 151-8.
- 11- Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med* 2000; 28: 1871-6
- 12- Moreau D, Timsit J-F, Vesin A, et al. Platelet count decline. An early prognostic marker in critically ill patients with prolonged ICU stay. *Chest* 2007; 131: 1735-1741
- 13- Nijsten MWN, Ten Duis H-J, Zijlstra JG, et al. Blunted rise in platelet count in critically ill patients is associated with worse outcome. *Crit Care Med* 2000; 28: 3848-6.
- 14- Akca S, Haji-Michael P, De Mendonça A, Suter P, Levi M, Vincent J-L. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 753-6.
- 15- Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn E. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care med* 2002; 30: 1765-71.
- 16- Gawaz M, Dickfeld T, Bogner C, Fateh-Moghadam S, Neumann FJ. Platelet function in septic multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 1997; 23: 379-85
- 17- Heffner JE, Sahn SA, Repine JE. The role of platelets in the adult respiratory distress syndrome. Culprits or bystanders? *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 482-92.
- 18- Ueno H, Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K. Coagulation/fibrinolysis abnormality and vascular endothelial damage in the pathogenesis of thrombocytopenic multiple organ failure. *Crit Care Med* 2002; 30: 2242-8.
- 19- Mori M, Kudo H, Yoshitake S, Ito K, Shinguu C, Noguchi T. Transient EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in a patient with sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26: 218-220.

- 20- Crowther MA, Cook DJ, Meade MO, et al. TE. Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *J Crit Care* 2005;20:348-353
- 21- Slichter SJ. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfus Med Rev* 2004;18:153-167
- 22- Ben Hamida C, Lauzet J-Y, Rézaiguia-Delclaux S, et al. Effect of severe thrombocytopenia on patient outcome after liver transplantation. *Intensive Care Med* 2003;29:756-762
- 23- Stéphan F, Thiolière B, Verdy, Tulliez M. Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1159-64.
- 24- François B, Trimoreau F, Vignon P, Fixe P, Praloran V, Gastinne H. Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor. *Am J Med* 1997; 103: 114-20.
- 25- Texte de consensus. Coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) en réanimation: définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes). *Réanimation* 2002; 11: 567-74.
- 26- Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2009; 145: 24-33.
- 27- Wada H, Asakura H, Okamoto K, et al . Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan
- 28- Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2004; 124: 567-76

- 29- Bakhtiari K, Meijers JCM, de Jonge E, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2004; 32: 2416-2421.
- 30- Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med* 2006; 34: 652-631.
- 31- Gando S, Saitoh D, Ogura H, et al. Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based of the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: results of a multicenter, prospective survey. *Crit Care Med* 2008; 36: 145-150.
- 32- Toh CH, Hoots WK on behalf of the SSC on disseminated intravascular coagulation of the ISTH.
- 33- Kelton JG, Neame PB, Gauldie J, Hirsh J. Elevated platelet-associated IgG in the thrombocytopenia of septicemia. *N Engl J Med*. 1979; 300:760-764.
- 34- Stéphan F, Cheffi MA, Kaplan C, et al. Autoantibodies against platelet glycoproteins in thrombocytopenic critically ill patients. *Am J Med* 2000; 108: 554-60.
- 35- Van der Lelie J, van der Plas-Van Dalen CM, von dem Borne AEGKr. Platelet autoantibodies in septicemia. *Br J Haemat*. 1984; 58:755-760.
- 36- Lamblin N, Cracowski J-L, Leroy O. Manifestations systémiques et développement d'anticorps anti-GPIIb/IIIa au cours d'une endocardite staphylococcique. *Arch Mal Coeur* 1999; 92: 357-61.
- 37- Arnold DM, Smaill F, Warkentin TE, Christjanson L, Walker I. *Cardibacterium hominis* endocarditis associated with severe thrombocytopenia and platelet autoantibodies. *Am J Hematol* 2004; 76: 373-7.

- 38- Stéphan F. Syndrome d'activation macrophagique en réanimation. In: Actualités en réanimation et urgences 2003. Ed: SRLF. Paris. Elsevier 2003: 201-212.
- 39- Larroche C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS). *Autoimmun Rev* 2004; 3: 69-75.
- 40- Janka GE. Hemophagocytic syndrome. *Blood Rev* 2007; 21: 245-53.
- 41- Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Neftel KA. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead.
- 42- Ohga S. Inflammatory cytokines in virus associated hemophagocytic syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; 15: 291-8
- 43- Akashi K, Hayashi S, Gondo H, et al. Involvement of interferon- $\gamma$  and macrophage colony-stimulating factor in pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Br J Haematol* 1994; 87: 243-50.
- 44- Imashuku S, Hibi S, Fujiwara F, Todo S. Hyper-interleukin (IL)-6-naemia in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 1996; 93: 803-7.
- 45- Osugi Y, Hara J, Tagawa S, et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997; 89: 4100-3.
- 46- Lay J-D, Tsao C-J, Chen J-Y, Kadin ME, Su I-J. Upregulation of tumor necrosis factor- $\alpha$  gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest* 1997; 100: 1969-79.
- 47- Henter JI, Elinder G, Soder O, Hansson M, Anderson B, Anderson U. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1992; 78:2918-22.
- 48- Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 601-8.

- 49- Takada H, Ohga S, Mizuno Y, et al. Oversecretion of IL-18 in haemophagocytic lymphohistiocytosis: a novel marker of disease activity. *Br J Haematol* 1999; 106: 182-9
- 50- Favara BE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a hemophagocytic syndrome. *Semin Diagn Pathol* 1992; 9: 63-74.
- 51- Wong KF, Chan JKC. Reactive hemophagocytic syndrome. A clinicopathologic study of 40 patients in an oriental population. *Am J Med* 1992; 93:177-80.
- 52- Wong KF, Chan JKC. Hemophagocytic disorders, a review. *Hematol Rev* 1991; 5: 5-37.
- 53- Florena AM, Iannitto E, Quintini G, Franco V. Bone marrow biopsy in hemophagocytic syndrome. *Virchows Arch* 2002; 441: 335-44
- 54- Bernard GR, Vicent JL, LaRosa SP, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *New Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
- 55- Ely EW, Laterre PF, Angus DC, et al. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 1: 12-9.
- 56- Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1924-33
- 57- Zimmerman JL. Use of blood products in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32 [Suppl.]: S542-S547
- 58- Burns ER, Lee V, Rubinstein A. Treatment of septic thrombocytopenia with immune globulin. *J Clin Immunol* 1991; 11: 363-8.
- 59- Gaillat F, Papzian L, Thirion X et al. Effets des immunoglobulines intraveineuses sur les thrombopénies liées au choc septique. *Presse Med* 1997; 26: 945-50.

**Tableau 1.** Score diagnostique de la CIVD selon la Japanese Association for Acute Medicine (JAAM).

Variable	Point
<b>Critères de réponse inflammatoire systémique (SIRS)</b>	
$\geq 3$	1
0-2	0
<b>Chiffre de plaquettes</b>	
$< 80 \text{ G.L}^{-1}$ ou diminution $> 50\%$ en 24 heures	3
$\geq 80 \text{ G.L}^{-1}$ ou diminution $> 30\%$ en 24 heures	1
$\geq 120 \text{ G.L}^{-1}$	0
<b>Fibrinogène (<math>\text{g.L}^{-1}</math>)</b>	
$< 3,5$	1
$\geq 3,5$	0
<b>Temps de Quick (ratio patient/témoin)</b>	
$\geq 1,2$	1
$< 1,2$	0
<b>Produits de dégradation de la fibrine (<math>\text{mg.L}^{-1}</math>)</b>	
$\geq 25$	3
$\geq 10$ et $< 25$	1
$< 10$	0
TOTAL	
<b>Diagnosis of DIC if total score <math>&gt; 5</math></b>	

Le score peut se calculer sans la valeur du fibrinogène; celui ci doit être  $\geq 4$  points pour un diagnostic positif [30]. Ce score modifié ne perd pas ses capacités diagnostiques par rapport à l'original [30].

**Tableau 2.** Score diagnostique de la CIVD décompensée selon l'International Society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH)

<p>1- Evaluation du risque : le patient a-t'il une pathologie sous jacente connue pour être associée à une CIVD?</p> <p>Si oui: utiliser le score</p> <p>Si non: ne pas utiliser l'algorithme</p>	
<p>2- Prescrire les tests de coagulation (numération plaquettaire, temps de Quick, fibrinogène, marqueurs de la dégradation de la fibrine)</p>	
3- Résultats des tests de coagulation	POINTS
<p><b>- Chiffre de plaquettes</b></p> <p>&gt; 100</p> <p>&lt; 100</p> <p>&lt; 50</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p>
<p><b>- Marqueurs de la dégradation de la fibrine</b></p> <p>Pas d'augmentation</p> <p>Augmentation modeste</p> <p>Augmentation forte</p>	<p>0</p> <p>2</p> <p>3</p>
<p><b>- Allongement du temps de Quick*</b></p> <p>&lt; 3 sec</p> <p>3 sec mais &lt; 6 sec</p> <p>&gt; 6 sec</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p>
<p><b>- Taux de fibrinogène</b></p> <p>&gt; 1g.L<sup>-1</sup></p> <p>&lt; 1g.L<sup>-1</sup></p>	<p>0</p> <p>1</p>
<p><b>Calculer le score</b></p> <p>Si <math>\geq 5</math>: compatible avec une CIVD décompensée; répéter ce score quotidiennement</p>	

Si < 5: évocateur (sans affirmation) d'une CIVD compensée; à répéter dans les 24-48 h

\* si le Temps de Quick est exprimé en pourcentage, on peut attribuer 0 point si > 70%, 1 point si entre 40-70%, et 2 points si < 40% [32].