

Université 3 Constantine
Faculté de Médecine- Département de Médecine

Module de Physiopathologie

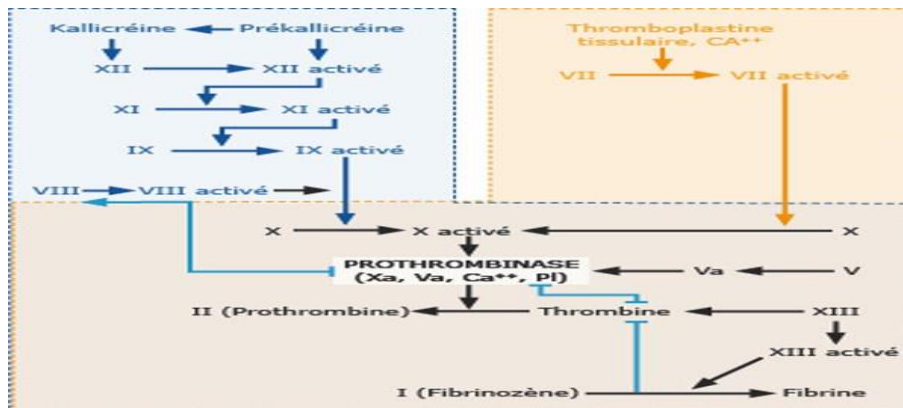
3ème Année Médecine

CIVD
FIBRINOLYSE

Année Universitaire 2021-2022

RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

L'hémostase



La Coagulation intravasculaire disséminée CIVD

Syndrome acquis secondaire qui débute par à une activation diffuse excessive et non contrôlée de l'hémostase dans le cadre de diverses pathologies suite à l'expression du facteur tissulaire dans la circulation. FT existe de façon constitutive dans certains tissus et n'a pas physiologiquement de contact direct avec le sang.

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

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

C'est une complication de pathologies aiguës mettant déjà en jeu par elles-mêmes le pronostic vital comme les Sepsis sévères, les Polytraumatismes et les Complications obstétricales.

Elle est caractérisée par :

- Formation excessive de fibrine génératrice de thrombi dans la microcirculation qui entravent l'oxygénation tissulaire à l'origine de dysfonction d'organes et de défaillance multiviscérale. Le syndrome de défaillance multiviscérale est secondaire aux ischémies et /ou nécroses d'organes générées par les thromboses microvasculaires et l'exsanguination Du faite des hémorragies responsables.
- Troubles cliniques et biologiques de l'hémostase avec déplétion en facteurs de la coagulation et thrombopénie.

Elle est dite CIVD :

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

Le plus souvent elle évolue sur un mode aigu mais elle peut, dans certaines situations pathologiques être chronique.

Mécanismes physiopathologiques

Plusieurs mécanismes

Amplification :

- Thrombinoformation : diffuse et prolongée qui aboutit à la formation de thrombi de fibrine et une déplétion en facteurs de la coagulation
- Déficit relatif de la fibrinolyse
- Diminution de l'activation des anticoagulants (protéine C, protéine S, antithrombine)
- Activation plaquettaire avec pour conséquences une thrombopénie

Les pathologies génératrices de CIVD s'accompagnent d'un syndrome d'inflammation systémique qui est à l'origine de :

- Expression des facteurs procoagulants et antifibrinolytiques
- Inhibition de la production des anticoagulants naturels
- Endothélium physiologiquement anticoagulant devient procoagulant
- Apoptose de monocytes, de cellules endothéliales et de plaquettes avec apparition dans la circulation de microparticules qui vont activer l'hémostase, diffuser le message procoagulant à l'ensemble de l'organisme et générer une formation accrue de thrombine.

La thrombine activée est à l'origine de :

- Production des cytokines + médiateurs de l'inflammation
- Expression de molécules d'adhésion permettant le recrutement local de cellules de l'inflammation

La thrombine amplifie sa propre production en activant :

- Cofacteurs V et VIII
- Plaquettes = une surface procoagulante
- Prothrombinase
- Facteur XI (F. de Rosenthal, antécédent de la thromboplastine plasmatique)
- Diminution des anticoagulants naturels (système de la protéine C, antithrombine AT], TFPI) par consommation (formation de complexes protéase-inhibiteur, thrombine-antithrombine)

La fibrinolyse est inhibée par :

- Activation par la thrombine d'un inhibiteur de la fibrinolyse, le TAFI (protège le caillot de fibrine de la dégradation par la plasmine)
- Inactivation du t-PA par le PAI-1 (Activateur tissulaire du plasminogène)

Interaction coagulation-inflammation

Cytokines (TNF α) + autres médiateurs de l'inflammation

Expression clinique

- Saignements dont la gravité dépend de l'étiologie de la CIVD, du terrain, de la profondeur et de la durée de la thrombopénie.

Types de saignements :

Hématome spontané

Purpura diffus et confluent

Hémorragie digestive, épistaxis, gingivorragie, hématurie.....

Saignement aux sites de ponction / chirurgicaux

- Thromboses

Ischémie des extrémités

Infarctus

Gravité de la CIVD

Choc Hémorragique

Hémorragie cérébro-méningée

Infarctus du myocarde

Nécrose hépatique

Nécrose de membre/extrémité

Diagnostic

Signes cliniques et/ou signes biologiques

● Contexte clinique connu pour être pourvoyeur de ce syndrome : sepsis, hémorragie, pathologie de la grossesse...

● Bilan biologique

Permet une première évaluation.

- taux de prothrombine,
- temps de céphaline activée TCK
- numération plaquettaire

Ces examens sont non spécifiques de la CIVD et non parfaitement sensibles. Leur normalité n'exclut pas la CIVD qui est détectée par leur répétition. La présence des PDF oriente vers le diagnostic. Les D-Dimères sont non spécifiques de la CIVD (thromboses, chirurgie...).

La combinaison de plusieurs tests n'améliore pas la sensibilité du diagnostic biologique de CIVD, mais améliore la spécificité, exemple élévation des D-Dimères + d'une thrombopénie.

Scores biologiques ont été établis pour le diagnostic de la CIVD

Comparaison des critères diagnostiques de CIVD entre les scores de l'ISTH (CIVD manifeste (« overt DIC »)) et le score du ministère japonais de la santé (JMHW)

	Critères de CIVD de l'ISTH	Critères de CIVD du JMHW (en dehors des leucémies)
Pathologie sous-jacente	0 point (mais élément indispensable pour appliquer le score)	1 point
Symptômes cliniques	0 point	Saignement : 1 point défaillance d'organe : 1 point
Numération plaquettaire ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	> 50 et $< 100 =$ 1 point , $< 50 =$ 2 points	> 80 et $< 120 =$ 1 point , > 50 et $< 80 =$ 2 points , $< 50 =$ 3 points
Marqueurs liés à la fibrine	PDF, D-Dimères ou CSF Augmentation modérée = 2 points , Augmentation forte = 3 points	PDF ($\mu\text{g/mL}$) > 10 et $< 20 =$ 1 point , > 20 et $< 40 =$ 2 points , $> 40 =$ 3 points
Fibrinogène (g/L)	$< 1 =$ 1 point	> 1 et $< 1.5 =$ 1 point , $< 1 =$ 2 points
Temps de Quick (TQ)	Allongement du TQ (sec) > 3 et $< 6 =$ 1 point $> 6 =$ 2 points	Rapport du TQ > 1.25 et $< 1.67 =$ 1 point , $> 1.67 =$ 2 points
Total pour affirmer le diagnostic de CIVD	≥ 5 points	≥ 7 points

Diagnostic des CIVD biologiques où les signes cliniques sont absents ou discrets :

D-dimères augmentés

+un critère majeur

Ou+ 2 critères mineurs de consommation

Paramètre	Majeur	Mineur
Numération plaquettaire	≤ 50	$50 < - \leq 100$
Taux de prothrombine (%)	< 50	$50 \leq - < 65$
Concentration en fibrinogène	-	≤ 1

Traitement

- 1- Etiologique = Arrêt du facteur déclenchant
+ Traitement radical
ou rapidement efficace sur la CIVD et de ses conséquences
- 2- Symptomatique
Transfusion de plaquettes + facteurs de la coagulation
Plasma frais congelé(PFC) :
Si le saignement actif
ou avant un geste invasif à risque hémorragique(TP<40%)
Concentrés plaquettaires lorsque les plaquettes <50 000/mm³
Inhibiteurs de la fibrinolyse (acide tranexamique, aprotinine) : ne sont pas recommandés car il existe déjà une inhibition importante de la fibrinolyse.
Contrôle de la thrombinofomation = Héparine
L'administration d'héparine permet de limiter la CIVD et ses conséquences thrombotiques.
Elle est controversée sauf si la CIVD est secondaire à un sepsis.

LA FIBRINOLYSE

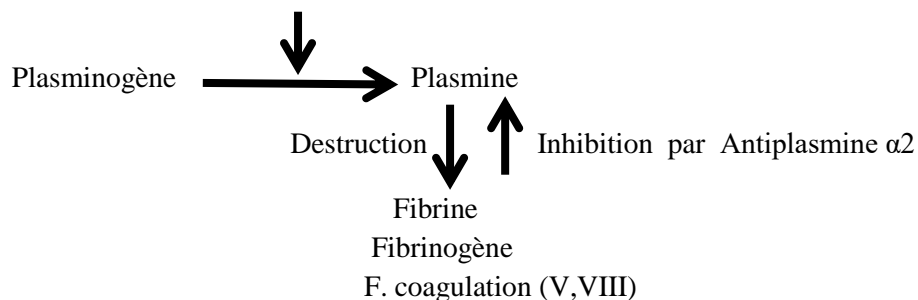
Définition

- Rupture de l'équilibre coagulolytique
- Syndrome de défibrination
- Rare souvent secondaire
- Secondaire à des anomalies de l'hémostase (CIVD)
 - Constitutionnelles
 - ou Acquises
- Aboutit
 - Activation anormale de la coagulation
 - Syndromes hémorragiques graves

Syndrome de défibrination

Activation pathologique de la fibrinogénolyse

Urokinase +
Activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)] Inhibition par PAI-1 et PAI-2



Circonstances d'apparition

- Postpartum immédiat
- Insuffisances hépatiques graves
- Post traumatique

Mécanismes physiopathologiques

1-Postpartum immédiat

Aucours de la grossesse normale il se produit une augmentation des protéines coagulantes et une diminution des capacités fibrinolytiques.

Au moment de l'accouchement il se produit une chute du PAI-2 placentaire et une libération des activateurs du plasminogène.

Si chez la patiente l'hémostase normale est incompétente, il en résulte une défibrination rapide et massive.

2- Insuffisances hépatiques graves

Aucours de certaines pathologies hépatiques chroniques (cirrhose) ou aigue (hépatite virale) les capacités de synthèse des protéines de la coagulation et de la fibrinolyse sont diminuées.

Il s'en suit un déficit en activateurs et en inhibiteurs de ces deux processus avec constitution d'un équilibre coagulolytique précaire avec CIVD à minima et hyperfibrinolyse.

La déplétion des facteurs de coagulation et la thrombopénie aggravent les hémorragies.

Le traitement

Curatif

Administration IV d'antifibrinolytiques (aprotinine, ou acide tranéxamique)

- + Transfusion Concentré plaquettaire
- Plasma Frais Congelé