



UNIVERSITE CADI AYYAD  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
MARRAKECH

Année 2014

Thèse N°85

**Les désordres de la coagulation  
dans les états septiques graves :  
A propos de 50 cas**

---

**THESE**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04 / 11 / 2014

**PAR**

**Mr. Aymane ZARIK**

Né le 11 Novembre 1986 à Safi

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

**MOTS-CLES :**

désordres de la coagulation-coagulation intra vasculaire disséminés-  
thrombopénie-choc septique.

---

**JURY**

<b>Mr. D. TOUITI</b> Professeur d'urologie.	<b>PRESIDENT</b>
<b>Mr. J. ALAOUI SALIM</b> Professeur agrégé d'Anesthésie et Réanimation.	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mr. A. ACHOUR</b> Professeur agrégé de Chirurgie Générale.	} <b>JUGES</b>
<b>Mr. A. BOUKHIRA</b> Professeur agrégé de Biologie.	

رَبِّاً أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ  
عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ  
وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي تُتِّتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي  
مِنَ الْمُسْلِمِينَ

صدق الله العظيم

سورة الأحقاف الآية 15



# *Serment d'hypocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**





*LISTE DES PROFESSEURS*

**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyen honoraire : Pr MEHADJI Badie Azzaman

**ADMINISTRATION**

Doyen : Pr Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice Doyen : Pr Ag Mohamed AMINE

Secrétaire Général : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs d'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie générale
ABOUSSAD Abdelmounaim	Pédiatrie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie clinique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo- faciale
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
ALAOUI YAZIDI Abdelhaq (Doyen)	Pneumo- phtisiologie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BELAABIDIA Badia	Anatomie- pathologique	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie

BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
CHABAA Laila	Biochimie	SARF Ismail	Urologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuropharmacologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique
FIKRY Tarik	Traumato-orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	EL KARIMI Saloua	Cardiologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	ELFIKRI Abdelghani (Militaire)	Radiologie
ADERDOUR Lahcen	Oto-rhino-laryngologie	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
ALAOUI Mustapha (Militaire)	Chirurgie vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid (Militaire)	Traumato-orthopédie
ARSALANE Lamiae (Militaire)	Microbiologie-Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BEN DRISS Laila (Militaire)	Cardiologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	MOUFID Kamal(Militaire)	Urologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAFIK Aziz (Militaire)	Chirurgie thoracique	NOURI Hassan	Oto-rhino- laryngologie
CHELLAK Saliha (Militaire)	Biochimie-chimie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
DAHAMI Zakaria	Urologie	QACIF Hassan (Militaire)	Médecine interne
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	QAMOOUSS Youssef (Militaire)	Anesthésie- réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SORAA Nabila	Microbiologie- virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique		

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ADALI Imane	Psychiatrie	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie

ADALI Nawal	Neurologie	FADILI Wafaa	Néphrologie
AISSAOUI Younes (Militaire)	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique
ALJ Soumaya	Radiologie	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
BASRAOUI Dounia	Radiologie	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	KADDOURI Said (Militaire)	Médecine interne
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie-orthopédie	MARGAD Omar (Militaire)	Traumatologie-orthopédie
BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie-réanimation
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo-phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	OUEIAGLI NABIH Fadoua (Militaire)	Psychiatrie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAROUASSI Youssef (Militaire)	Oto-rhino-laryngologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DIFFAA Azeddine	Gastro-entérologie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique

EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERHANE Hind	Pneumo-phtisiologie
EL BARNI Rachid (Militaire)	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie cardiovasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZIADI Amra	Anesthésie-réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		



*DEDICACES*

A decorative, ornate frame with a central floral motif at the top and bottom. The frame is composed of elegant, symmetrical scrollwork and flourishes. The word "DEDICACES" is written in a stylized, italicized serif font within the frame.

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut.....  
Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude,  
mon amour, mon respect et ma reconnaissance.  
Aussi, c'est tout simplement que :*



*Je dédie cette thèse à ...*

## *A Allah*

*Créateur de la terre et des cieux, Tu as voulu  
et Tu as permis que ce jour arrive. Par Ta miséricorde,  
Ta bonté et Ta grâce Tu m'as assisté tout au long de ma vie.  
Je te prie d'accepter ce modeste travail en témoignage  
de ma reconnaissance et de ma foi.*

## *A MON TRÈS CHÈRE PÈRE ZARIK Moḥaned*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et  
ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et  
mon bien être. Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemplaire,  
l'ami et le conseiller. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au  
cours de ce long parcours. J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être  
digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu  
m'as inculqué. Que Dieu, tout puissant, te garde, te procure santé,  
bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon  
chemin...*

## *A MON ADORABLE MÈRE WIKLANDOUR Fatima*

*Aucune parole ne peut être dite à sa juste valeur pour exprimer mon  
amour et mon attachement à toi. Tu as toujours été mon exemple car tout  
au long de votre vie, je n'ai vu que droiture, humanisme, sérieux et bonté.  
Tu m'as toujours donné de ton temps, de ton énergie, de la liberté, de ton  
cœur et de ton amour. En ce jour j'espère réaliser chère mère et douce  
créature un de tes rêves, sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire  
ne pourrait égaler ce que tu m'as donné et fait pour moi. Puisse Dieu,  
tout puissant, te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et te  
procurer longue vie afin que je puisse te combler à mon tour...*

***A MON TRÈS CHÈRE FRÈRE JAAFAR  
ET MES TRÈS CHÈRES SŒURS LAMIA ET MANAL***

*Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, et avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler. Merci pour votre présence toujours à mes côtés.*

***A MA CHÈRE GRAND-MÈRE MATERNELLE***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour vous. Je vous remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.*

***A LA MÉMOIRE DE MES GRAND-PARENTS PATERNELLE  
ET MON GRAND-PÈRE MATERNELLE***

*Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et de vous exprimer tout mon respect. Puisse vos âmes reposer en paix. Que Dieu, le tout puissant vous accorde sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son paradis.*

***A MES chères COUSINS ET COUSINE***

***A MES TRÈS CHÈRES ONCLES ET LEURS TRÈS  
CHALEUREUSES FAMILLES***

***ET A MES TRÈS CHÈRES TANTES ET LEURS TRÈS  
CHALEUREUSES FAMILLES***

*Permettez-moi de vous témoigner tout le respect que vous méritez ainsi que ma profonde affection. Merci pour votre soutien durant les moments difficiles. Puisse ce travail être le témoignage de mes sentiments sincères.  
Je vous souhaite le bonheur et la santé.*

***A TOUTE LA FAMILLE Zarik***

***A TOUTE LA FAMILLE wiklandour***

*Merci pour votre amour et encouragement*

***A MES CHERS AMIS ET FRERES***

*Murtada jbaar, ahmed nouaman draï, yassin zamrani, hamza  
lghnimi, Mohamed makoudi, Mohamed anas anouti, chouaib  
waffar, Mohamed najmi, yassine sarmah, amine ramy, youness ben  
jalloun, youssef ben abbed, adil ait ramy, mohammed bouhmam, adil  
khazri, badr lbaz, aziz ben salh, faycal taj eddine, sabir bouhouch, simo  
naimi; nourdine kamous, abdlhak laabachi*

*Vous êtes pour moi plus que des amis ! Je ne saurais trouver une  
expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de  
fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de  
notre amitié que j'espère durera toute la vie.*

***A MES TRÈS CHERS AMIS (ES) :***

*Hassan, nabil, mohamed  
, abdelah, hassan, mehdi, ghizlane, noha, meriem, houda, najat, mustapha,  
fatim ezahra, farid, nabil, hicham, abir, youness, karima, mohamed  
, badr, adil, widad, kawtar, yassmine, khawla*

*Nous avons partagés tellement de moments ensemble, Je ne saurais trouver une  
expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que  
je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre amitié que j'espère  
durera toute la vie*

## ***A TOUS MES COLLEGUES***

*A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.*

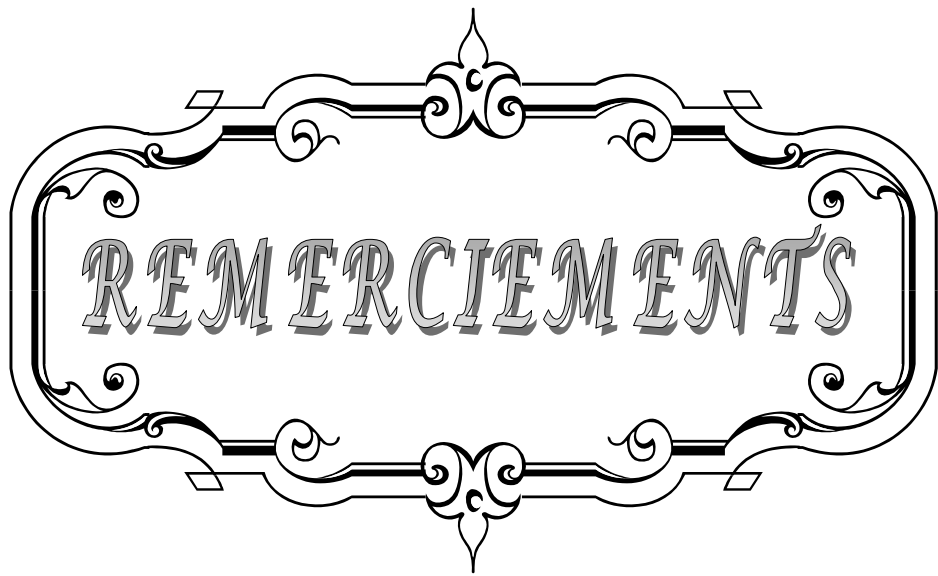
*Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.*

*A ceux et celles qui ont un jour contribué à notre éducation, à ceux que j'aurais involontairement omis de citer, ce n'est qu'un oubli. Merci d'accepter mes excuses et ce modeste travail que je vous dédie avec toute mon affection.*

## ***A MES ENSEIGNANTS DE PRIMAIRE, DE COLLEGE, DE LYCEE ET DE LA FACULTÉ DE MEDECINE DE MARRAKECH***

*Je tiens à vous remercier pour tous les efforts que vous avez faits. Grace à vous que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisé. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle.*

## ***A TOUS CEUX QUE J'AI OMIS INVOLONTAIREMENT DE CITER***

A decorative, ornate frame with a central floral motif at the top and bottom. The frame is composed of two parallel lines with intricate scrollwork and flourishes. The word "REMERCIEMENTS" is centered within the frame in a stylized, serif font with a slight shadow effect.

REMERCIEMENTS

***À notre maître et président de thèse, Pr. D. TOUITI  
Professeur d'urologie, Hôpital militaire Avicenne de Marrakech,***

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de notre jury. Vos qualités professionnelles ainsi que votre bienveillance et votre simplicité nous servent d'exemple. Veuillez accepter dans ce travail l'expression du grand respect que nous vous témoignons.*

***À notre maître et rapporteur de thèse, Pr. J. ALAOUI SALIM,  
Professeur en anesthésie réanimation, Hôpital militaire Avicenne de  
Marrakech,***

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail. Nous sommes très touchés par votre disponibilité et par le réconfort que vous nous avez apporté lors de notre passage au service ainsi que lors de l'élaboration de ce travail. Vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profonde gratitude.*

***À notre maître et juge, Pr. A.ELFIKRI  
Professeur de Radiologie, Hôpital militaire Avicenne de Marrakech,***  
*Votre présence au sein de notre jury constitue pour nous un honneur. Au cours de nos études, votre professionnalisme ainsi que votre gentillesse nous ont grandement impressionnés. Qu'il nous soit permis de vous présenter, par ce travail, le témoignage de notre respect.*

***À notre maître et juge, Pr. A.BOUKHAIRA  
Professeur de biologie toxicologie , Hôpital militaire Avicenne de  
Marrakech,***

*Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes qualités humaines. Veuillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements et notre profond respect.*

*À notre maître et juge, Pr. A. ACHOUR  
Professeur en chirurgie générale, Hôpital militaire Avicenne de  
Marrakech,*

*Aucune expression ne saurait témoigner de notre gratitude et de la profonde  
estime que nous portons à votre personne. Veuillez accepter, Professeur,  
l'expression de nos remerciements les plus distingués.*

*À notre maître, Pr. A. BELHAJ  
Professeur assistant en anesthésie réanimation, HMA*

*Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez immédiatement porté au sujet,  
votre présence et votre disponibilité m'ont été précieuses, toute notre gratitude  
pour votre participation active à la réalisation de ce travail.*

*À notre maître, Pr. ELAISSAOUI  
Professeur assistant en anesthésie réanimation, HMA*

*Tu as eu une charge de travail très importante pour m'aider dans ma thèse, et  
tu as toujours répondu présent lorsque j'en faisais la demande. Tes réflexions et  
tes commentaires précieux nous ont beaucoup aidés pour avancer. Merci  
infiniment.*

*A tout le personnel du service d'anesthésiologie et tout le personnel de  
l'hôpital militaire Avicenne,  
A toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation de ce  
travail.*

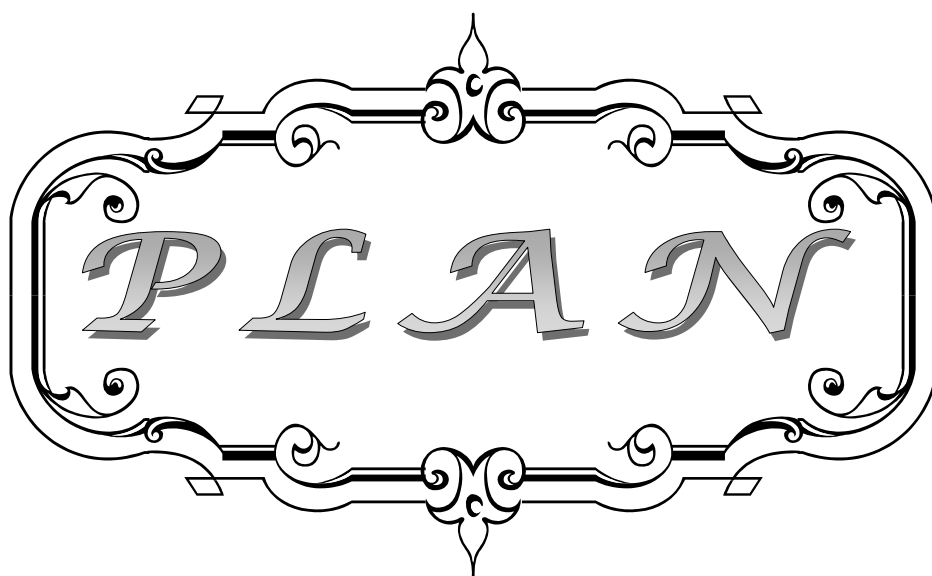


ABBREVIATIONS

The image features a decorative, ornate frame with a central focus on the word "ABBREVIATIONS". The frame is composed of two horizontal lines with intricate scrollwork and flourishes at the top and bottom centers, and curved, scroll-like ends on the left and right sides. The word "ABBREVIATIONS" is written in a classic, serif, all-caps font with a slight shadow effect, centered within the frame.

## Liste des abréviations

- APA** : protéine C activé
- AT** : antithrombine
- CIVD** : coagulation intraveineuse disséminé
- EPCR** : récepteur cellulaire endothéliale spécifique
- FT** : facteur tissulaire
- PA** : plasminogène
- PAI** : inubiteur des activateurs du plasminogène
- PC** : protéine C
- PTA** : plasma tissu activateur
- PTI** : purpura thrombopénique idiopathique
- SAM** : syndrome d'activation macrophagique
- SASC** : syndrome d'activation systémique de la coagulation
- SDMV** : syndrome de défaillance multiviscérales
- TCA** : taux de céphaline activé
- TM** : thrombomoduline
- TP** : taux de prothrombine



<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>4</b>
I.Type et durée d'étude .....	<b>5</b>
II.Critères d'inclusion .....	<b>5</b>
III.Critères d'exclusion .....	<b>5</b>
IV.Recueil des données .....	<b>5</b>
<b>RESULTATS ET ANALYSE</b> .....	<b>6</b>
I.Epidémiologie .....	<b>7</b>
1.Age : .....	<b>7</b>
2.Sexe: .....	<b>7</b>
II.Antécédents : .....	<b>8</b>
1.Antécédents médicaux : .....	<b>8</b>
2.Antécédents chirurgicaux : .....	<b>10</b>
III.Présentations clinique : .....	<b>10</b>
1.Groupe 1 .....	<b>10</b>
2.Groupe 2 .....	<b>11</b>
IV.Les examens para-cliniques .....	<b>12</b>
1.Numération formule sanguine : .....	<b>12</b>
2.Taux d'hémoglobine : .....	<b>12</b>
3.Taux de plaquettes .....	<b>13</b>
4.Taux des globules blancs : .....	<b>14</b>
5.Taux de prothrombine : .....	<b>15</b>
6.Temps de cephaline activée : .....	<b>15</b>
7.CRP : .....	<b>16</b>
8.Taux de Procalcitonine : .....	<b>17</b>
9.Taux de Fibrinogène .....	<b>17</b>
10.Glycémie .....	<b>18</b>
11.Bilan hydro-électrolytique : urée, créatinémie .....	<b>18</b>
12.Bilan hépatique : .....	<b>18</b>
V.Traitements : .....	<b>19</b>
1.Antibiotiques .....	<b>19</b>
2.Analgésiques : .....	<b>19</b>
3.Plasma frais congelé (PFC) .....	<b>19</b>
4.Culots globulaires : .....	<b>19</b>
5.Inhibiteurs de la coagulation : .....	<b>19</b>
6.Séjour en réanimation : .....	<b>19</b>
VI.Evolution : .....	<b>20</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>21</b>
I.GENERALITE .....	<b>21</b>
1.SEPSIS .....	<b>21</b>

2.TROUBLE DE L'HEMOSTASE ET SEPSIS.....	27
II.PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DE L'HEMOSTASE AU COURS DU SEPSIS.....	30
1.HEMOSTASE NORMALE : PHYSIOLOGIE.....	30
2.PHYSIOPATHOLOGIE.....	33
III.DIAGNOSTIC DES TROUBLES DE L'HEMOSTASE AU COURS DU SEPSIS GRAVE.....	54
1.DIAGNOSTIC CLINIQUE.....	54
2.DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	57
IV.ETIOLOGIES DES TROUBLES DE L'HEMOSTASE AU COURS DU SEPSIS GRAVE.....	64
1.LA THROMBOPENIE.....	64
2.Trouble de la coagulation : CIVD.....	74
V.AUTRES ANOMALIES POUVANT PERTURBER L'HEMOSTASE AU COURS DU SEPSIS.....	75
1.Insuffisance hépato cellulaire.....	75
2.Hypovitaminose K au cours du sepsis.....	76
VI.PRONOSTIC.....	77
1.THROMBOPENIE.....	77
2.CIVD :.....	78
VII.THERAPEUTIQUE.....	83
1.TRAITEMENT NON SPECIFIQUE.....	83
2.TRAITEMENT SPECIFIQUE DES TROUBLES DE L'HEMOSTASE AU COURS DU SEPSIS GRAVE.....	93
CONCLUSION.....	101
ANNEXES.....	104
RESUMES.....	108
BIBLIOGRAPHIE.....	112



*INTRODUCTION*

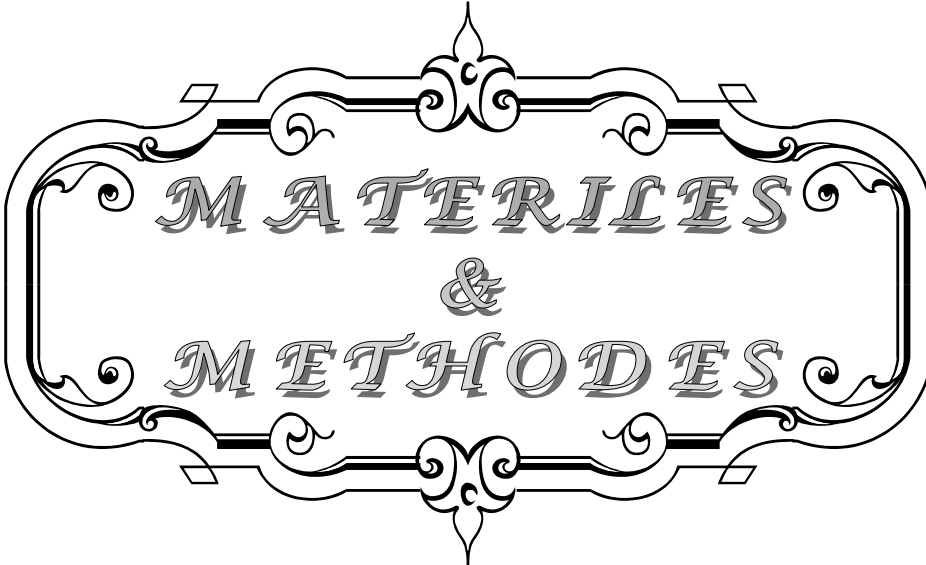
L'infection est connue de longue date pour avoir généré des anomalies de la coagulation allant d'une simple activation systémique de la coagulation à la Coagulation Intra Vasculaire Disséminée (CIVD) Clinique. Cet état procoagulant est entretenu par une inefficience relative des systèmes anticoagulants endogènes et une altération de la fibrinolyse.

En raison de sa complexité, la défaillance hématologique (DH) du sepsis – aussi importante à considérer que celles du cœur, du foie ou du rein – est difficile à définir, faut-il s'intéresser au nombre ou à la fonction des éléments cellulaires circulant ? Au dosage des marqueurs endothéliaux spécifiques ou à la mesure des conséquences de la dysfonction de la coagulation ? Aux protéines de l'hémostase, en évaluant leur concentration et leur synthèse ou à la résultante globale de leur activité? Il en résulte des définitions variables, larges ou restreintes, parfois contradictoires. Pourtant, des progrès considérables ont été faits ces dernières années dans la compréhension des processus de l'hémostase et de leurs séquences. Ils sont liés au développement des méthodes de dosage d'inhibition sélective utilisant des Anticorps monoclonaux, à la mise au point des modèles cellulaires et animaux reproductibles et à de nombreuses études cliniques observationnelles.

Ces progrès ont débouché sur des applications thérapeutiques importantes, reposant essentiellement sur l'utilisation des inhibiteurs physiologiques de la coagulation, notamment la protéine C et anti thrombines.



**Figure 1:** Expression clinique des troubles de l'hémostase au cour du choc septique.

A decorative, ornate frame with scrollwork and flourishes. Inside the frame, the text "MATERIES & METHODES" is written in a stylized, serif font. The word "MATERIES" is on the top line, "&" is in the middle, and "METHODES" is on the bottom line.

*MATERIES*  
&  
*METHODES*

## **I. Type et durée d'étude**

Notre travail porte sur une étude rétrospective, descriptive et analytique sur une période d'un an, allant du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2012 incluant sur un échantillon 50 cas de malades présentant un état septique grave au sein du service de Réanimation et d'Anesthésie de l'hôpital militaire AVICENNE de Marrakech.

Le but général de cette étude est d'établir le lien direct entre les désordres de la coagulation (CIVD) et la mortalité globale dans les états septique grave.toute defaillance confondue.

Pour cette raison, on s'est basé sur des données cliniques, des examens biologiques, et le score ISTH afin de différencier deux groupes : i) groupe 1: patients septiques avec désordre de la coagulation (CIDV thrombopénie) ii) groupe 2 : patients septiques sans désordres de la coagulation.

## **II. Critères d'inclusion**

Etaient inclus tous les patients présentant un état septique grave avéré.

## **III. Critères d'exclusion**

Etaient exclus tous les patients dont les dossiers médicaux n'étaient pas exploitables.

## **IV. Recueil des données**

Les données ont été recueillies à partir des dossiers, à l'aide d'une fiche d'exploitation (Annexe 1).

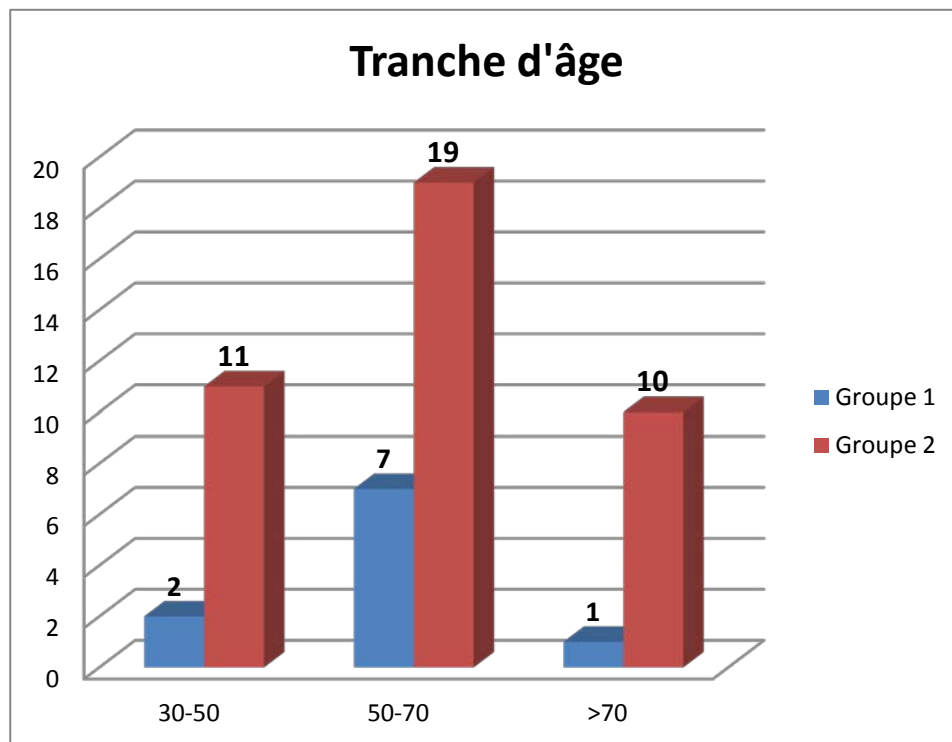


*RESULTATS*  
&  
*ANALYSE*

## I. Epidémiologie

### 1. Age :

L'âge des patients dans le groupe 1 varie entre 35 ans et 78 ans avec une moyenne de 56 ans, pourtant l'âge des patients dans le groupe 2 varie entre 30 ans et 87 ans avec une moyenne de 59,5 ans.



**Figure 2:** Diagramme montrant la répartition en tranches d'âge des deux groupes de patients.

### 2. Sexe:

Dans le groupe 1, nous avons retrouvé 9 hommes (90%) et 1 femme (10%), soit un sex-ratio de 9, alors que dans le groupe 2 nous avons retrouvé 31 hommes (77.5%) et 9 femmes (22.5%), soit un sex-ratio de 3.44.

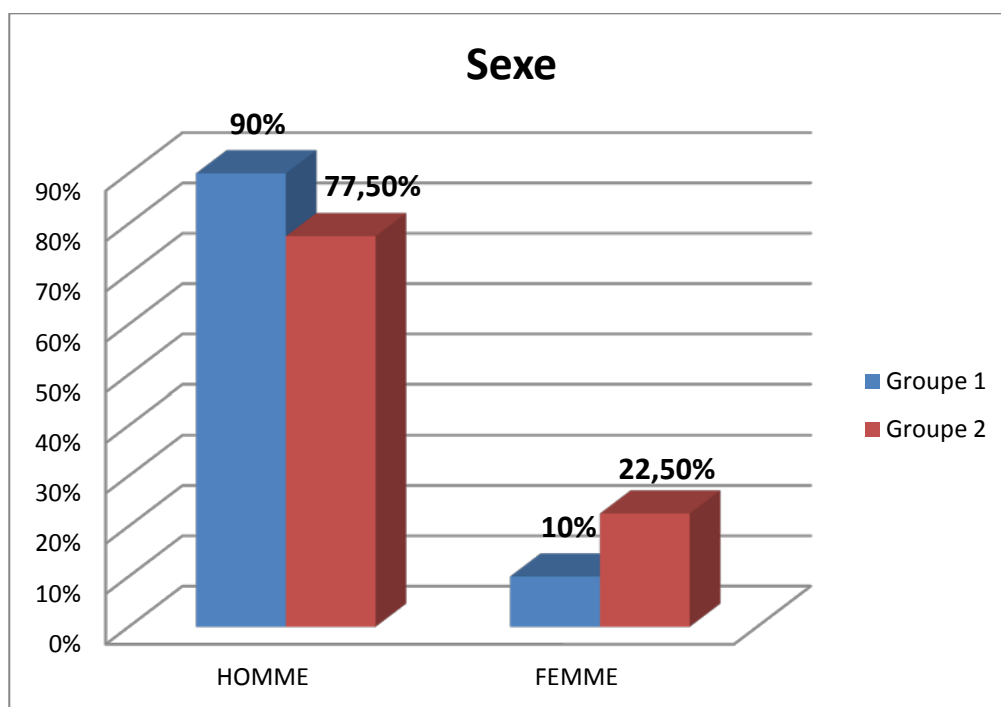


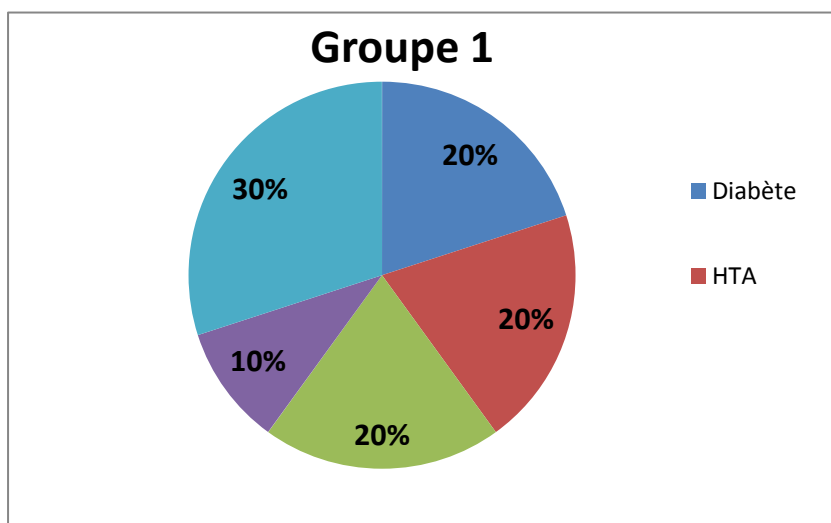
Figure 3: Diagramme montrant la répartition du sexe chez les deux groupes de patients.

## II. Antécédents :

### 1. Antécédents médicaux :

#### 1-1 Groupe 1

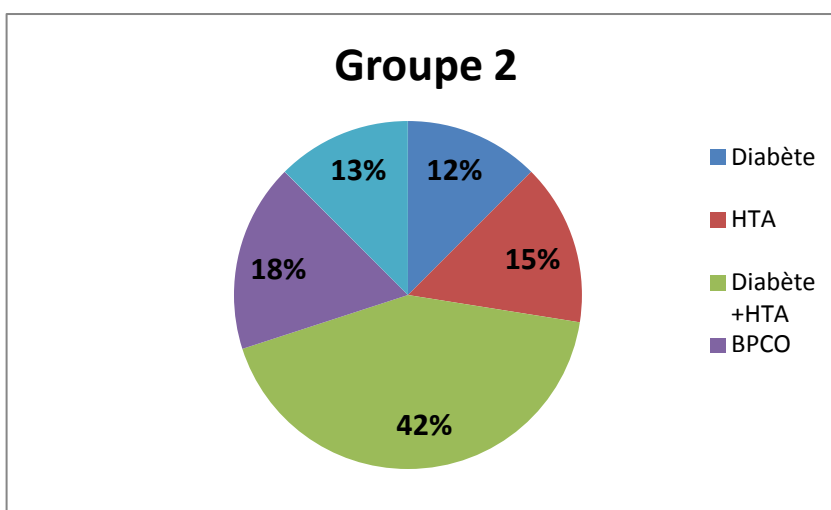
Dans le groupe 1, nous avons constaté que 20% des malades sont des diabétiques, 20% ayant une HTA seule, et avec le même pourcentage (20%), des patients ayant un diabète+ HTA, le pourcentage des patients ayant des antécédents médicaux de type BPCO est de 10%, enfin 30% des patients ayant des antécédents médicaux autres que les quartes déjà cités dans cette étude.



**Figure 4:** Diagramme montrant la proportion des antécédents médicaux chez les patients du groupe 1

#### 1-2 Groupe 2

Chez les patients du groupe 2, nous avons retrouvé 12% des malades sont des diabétiques, 15% sont des malades ayant une HTA seule, un pourcentage très élevé de 42% est noté chez les patients ayant un diabète+ HTA, 18% des patients ayant des antécédents médicaux de type BPCO et 13% ayant d'autres antécédents médicaux autres que les quatre déjà cités dans cette étude.



**Figure 5:** Diagramme montrant la proportion des antécédents médicaux chez les patients du groupe 2

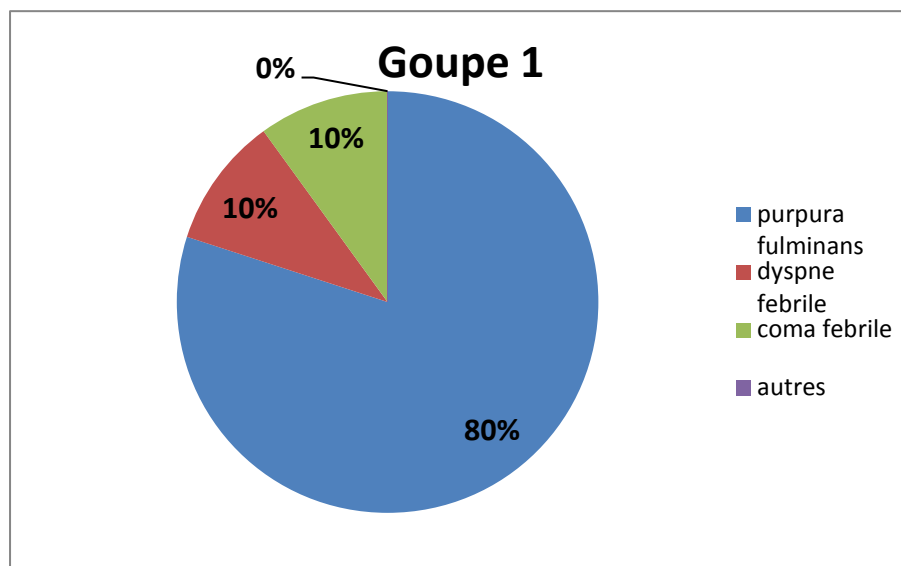
## 2. Antécédents chirurgicaux :

Dans cette étude, les patients des deux groupes étudiés ne présentent aucun antécédent chirurgical.

## III. Présentations clinique :

### 1. Groupe 1

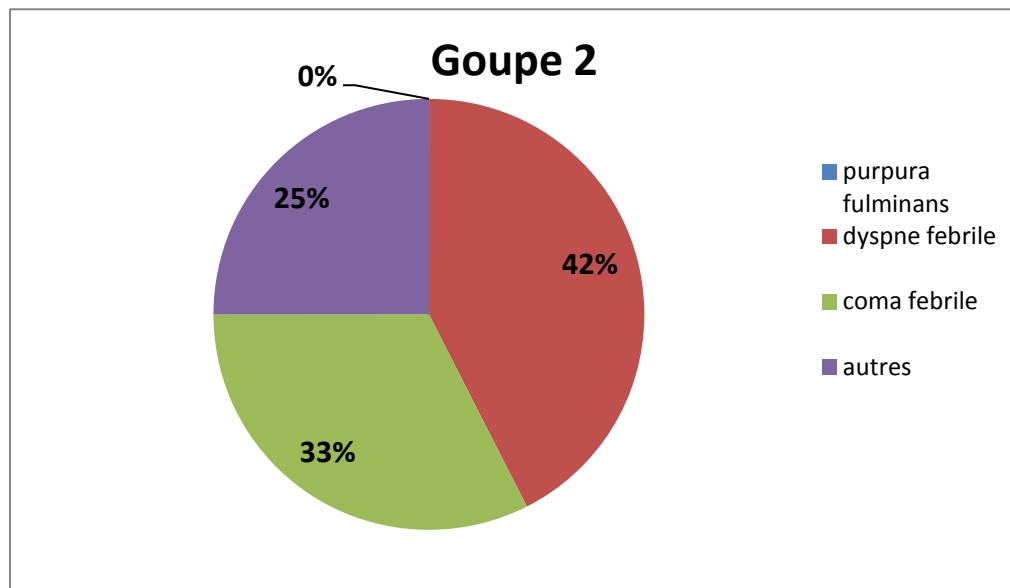
Dans le groupe 1, la majorité des patients (80%) avaient un purpura fulminans, 10% des malades ayant une dyspnée fébrile, et 10% des malades présentaient un coma fébrile.



**Figure 6:** Diagramme montrant la proportion des signes fonctionnels chez les patients du groupe 1

### 2. Groupe 2

Dans le groupe 2, 42% des malades avaient une dyspnée fébrile, 33% des malades avaient un coma fébrile, et 25% des patients avaient un purpura fulminans.



**Figure 7:** Diagramme montrant la proportion des signes fonctionnels chez les patients du groupe 2

#### **2-1 Indice de gravité**

Le score d'Apache II (Annexes II) est une simplification de système Apache publié en 1985 par Knaus *et al.*, c'est un indice de gravité subjectif (Acute Physiologic and chronic health evaluation)

Il comprend trois parties (Tableau I)

- ✓ Variables physiologiques
- ✓ Age
- ✓ Etat de santé chronique

L'Apache moyen était de  $23 \pm 4$  dans le groupe 1 contre  $18 \pm 3$  dans le groupe 2.

Le score est statistiquement plus élevé dans le groupe 1 que dans le groupe 2.

**Tableau I : Score de SOFA (Score de Défaillance Organique)**

Score SOFA	0	1	2	3	4
Respiratoire PaO <sub>2</sub> / FIO <sub>2</sub>	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 avec Vent. Art.	≤ 100 avec Vent. Art.
Coagulation Plaquettes	> 150 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≤ 150 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≤ 100 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≤ 50 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≤ 20 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
Hépatique Bilirubine	< 20 μmol/L	20 - 32 μmol/L	33 - 101 μmol/L	102 - 204 μmol/L	> 204 μmol/L
Cardiovasculaire Hypotension	absence	MAP < 70 mmHg	Dopa ≤ 5 Ou Dobutrex	Dopa > 5 Ou Epin ≤ 0,1 Ou Norepi ≤ 0,1	Dopa > 15 Ou Epin > 0,1 Ou Norepi > 0,1
Syst. Nerveux Cent. GCS	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Rénal Créatinine Ou Diurèse	< 110 μmol/L	110 - 170	171 - 299	300 - 440 ou < 500 ml/jour	> 440 ou < 200 ml/jour
Total = .....					

Dans le groupe 1 on a trouvé un SOFA score de  $11,2 \pm 3$  par contre dans le groupe 2 le SOFA score est de  $7,5 \pm 2,8$

MOODS (%) est définie come un score de SOFA supérieur ou égale 12.

Chez le groupe 1 on a trouvé 74,2%, par contre on a trouvé 44,7% chez le groupe 2.

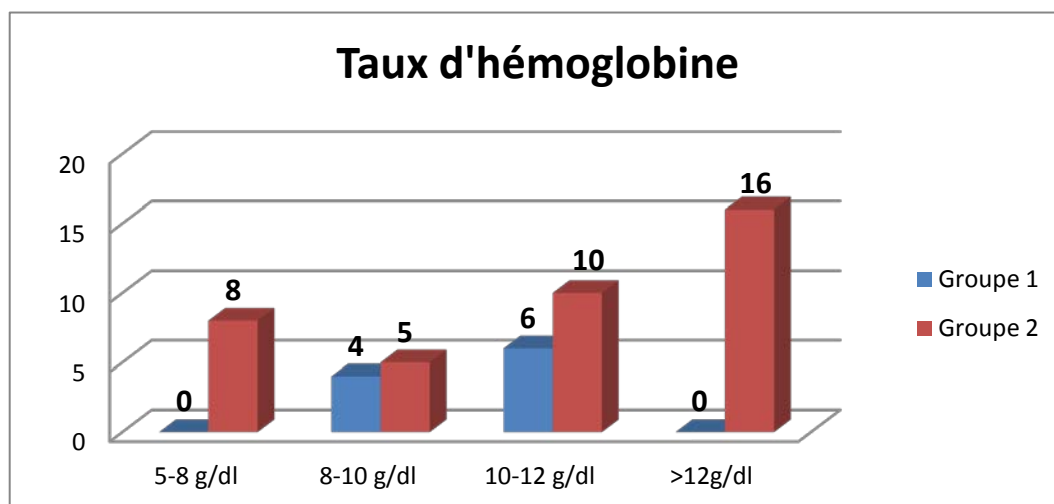
#### **IV. Les examens para-cliniques**

##### **1. Numération formule sanguine :**

Dans notre série la numération formule sanguine a été demander chez tous les malades.

##### **2. Taux d'hémoglobine :**

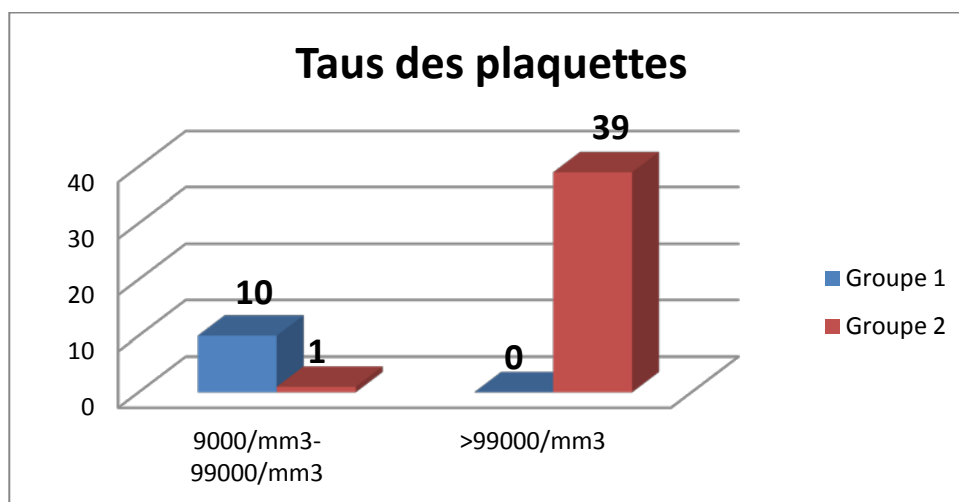
Chez le groupe 1, le taux d'hémoglobine varie entre 8,5 g/dL comme valeur maximale, 12 g/dL comme valeur minimale et une moyenne de 10,24 g/dL. Par ailleurs, chez les patients du groupe 2, le taux d'hémoglobine varie entre 5 g/dL comme valeur maximale, 16,7 g/dL comme valeur minimale et une moyenne de 10,99 g/Dl.



**Figure 8:** Diagramme montrant la répartition du taux d'hémoglobine chez les patients des deux groupes 1 et 2

### 3. Taux de plaquettes

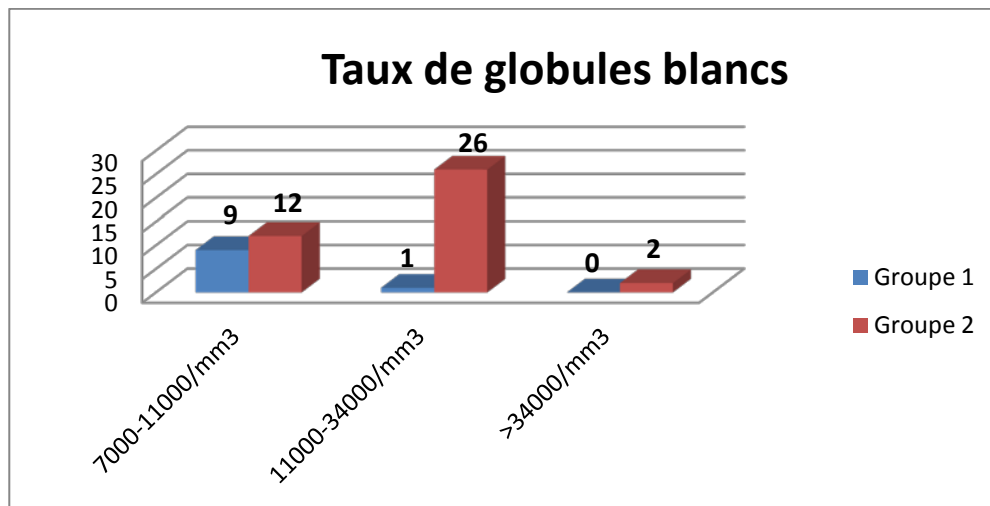
Notre étude montre que le taux des plaquettes chez les patients du groupe 1 varie entre 9000/mm<sup>3</sup> comme valeur minimale et 99000/mm<sup>3</sup> comme valeur maximale avec une moyenne de 73000/mm<sup>3</sup>. Pourtant chez les patients du groupe 2, la valeur minimale du taux de plaquettes est de 99000/mm<sup>3</sup> et la valeur maximale atteint 617000/mm<sup>3</sup> avec une moyenne de 207700/mm<sup>3</sup>.



**Figure 9:** Diagramme montrant la répartition du taux des plaquettes chez les patients des deux groupes 1 et 2

#### 4. Taux des globules blancs :

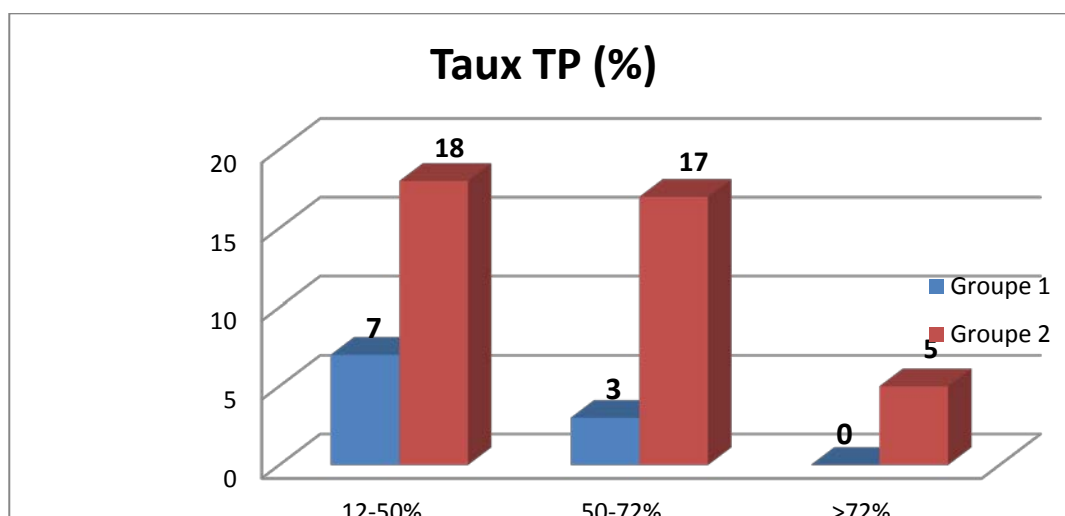
Chez les malades du groupe 1, le taux minimal des globules blancs est de 11000/ mm<sup>3</sup> et le taux maximal est de 34000/ mm<sup>3</sup> avec une moyenne de 6569,28/ mm<sup>3</sup>. Notamment, chez le groupe 2, le taux minimal des globules blancs est de 7000/ mm<sup>3</sup> et le taux maximal est de 43000 / mm<sup>3</sup> avec une moyenne de 18762,5 / mm<sup>3</sup>.



**Figure 10:** Diagramme montrant la répartition du taux des globules blancs chez les patients des deux groupes 1 et 2

#### 5. Taux de prothrombine :

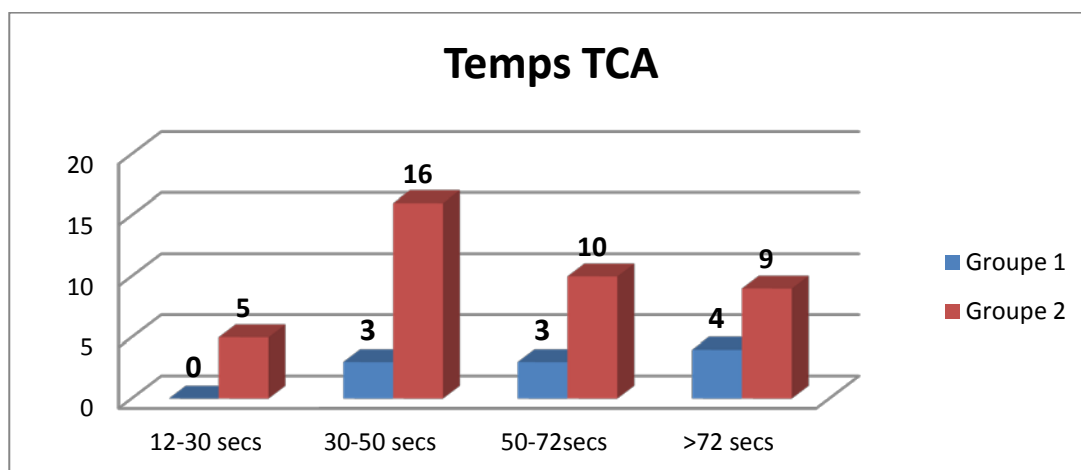
Chez les patients du groupe 1, le taux du TP varie entre 12% comme valeur minimale et 72% comme valeur maximale et une moyenne de 43,1%. Cependant chez les patients du groupe 2, le taux du TP varie entre 13% comme valeur minimale et 87% comme valeur maximale et une moyenne de 51,7%.



**Figure 11:** Diagramme montrant la répartition du taux TP chez les patients des deux groupes 1 et 2

## 6. Temps de cephaline activée :

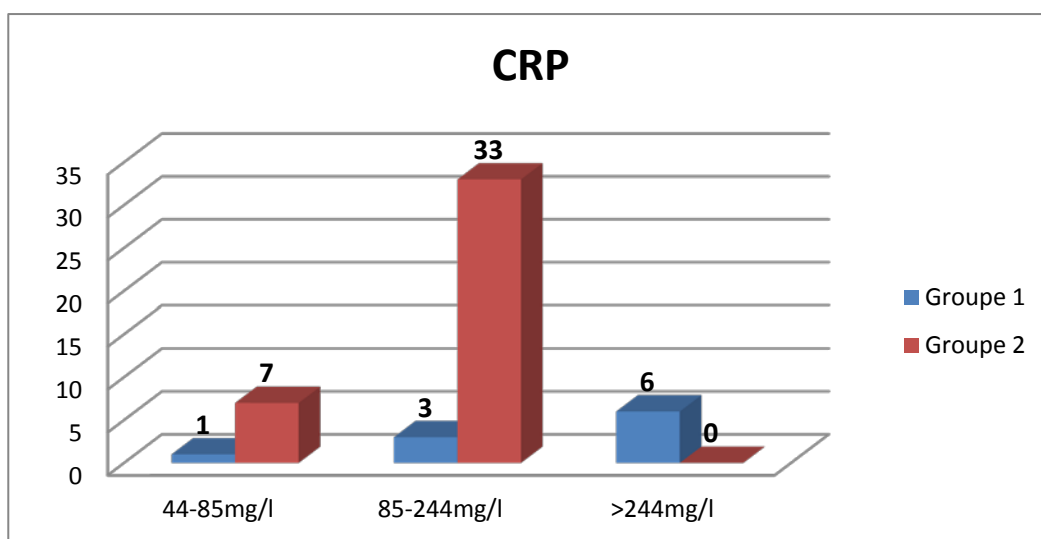
L'étude menée sur des malades du groupe 1, montre que le temps du TCA varie entre 34 sec comme valeur minimale et 177 secs comme valeur maximale et une moyenne de 43,1 secs, alors que les résultats trouvés chez les patients du groupe 2 montrent que le temps minimal du TCA est de 23 sec et 123 comme temps maximale avec une moyenne de 51,7 secs.



**Figure 12:** Diagramme montrant la répartition du temps TCA chez les patients des deux groupes 1 et 2

## 7. CRP :

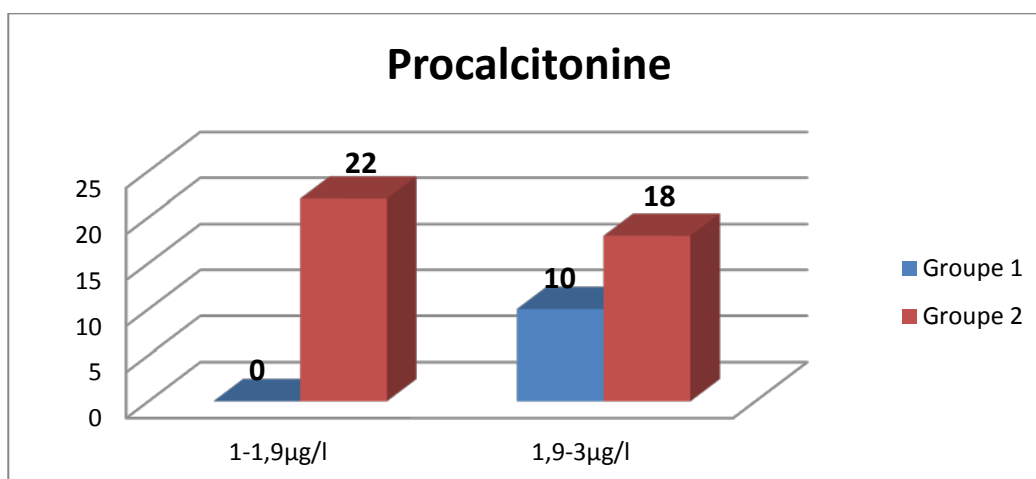
Cette étude montre que chez des patients du groupe 1, la valeur du CPR varie entre 85mg/l comme valeur minimale et 488mg/l comme valeur maximale et une valeur moyenne de 102,04mg/l. D'autre part, chez les patients du groupe 2, la valeur du CRP varie entre 44mg/l comme valeur minimale et 244mg/l comme valeur maximale et une valeur moyenne de 121,42mg/l.



**Figure 13:** Diagramme montrant la répartition du CRP chez les patients des deux groupes 1 et 2

## 8. Taux de Procalcitonine :

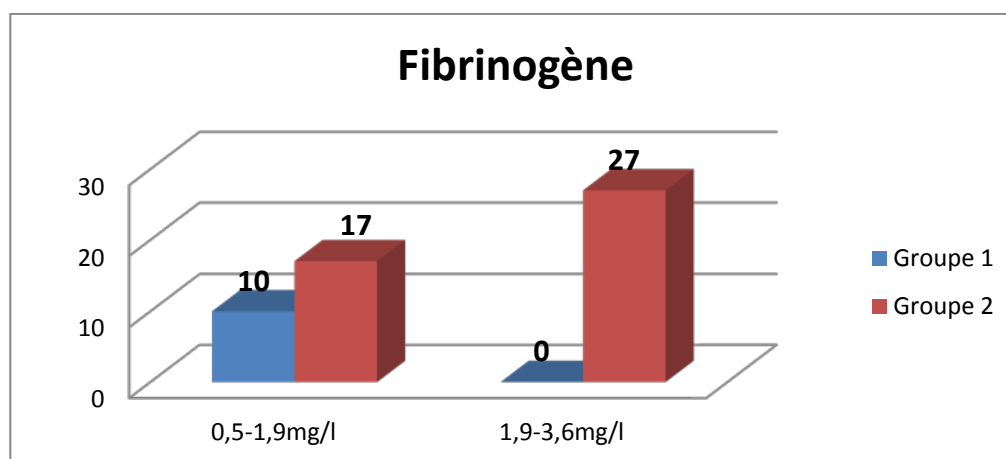
Chez les patients du groupe 1, la valeur de la Procalcitonine montre une variation entre ses limites de : la valeur minimale est de 1,9 $\mu$ g/l et la valeur maximale est de 3 $\mu$ g/l avec une moyenne de 2,5 $\mu$ g/l. Tandis que, pour les patients du groupe 2, la valeur minimale de la procalcitonine est de 1 $\mu$ g/l, et la valeur maximale est de 3 $\mu$ g/l avec une moyenne de 1,93 $\mu$ g/l.



**Figure 14:** Diagramme montrant la répartition de la Procalcitonine chez les patients des deux groupes 1 et 2

## 9. Taux de Fibrinogène

En ce qui concerne le groupe 1, l'étude du paramètre Fibrinogène conduit à des résultats variés entre l'indice minimum qui est de 0,5mg/l et 1,9 mg/l comme indice maximum avec une moyenne de 0,9mg/l. Alors que la même étude menée sur les patients du groupe 2, fait ressortir les résultats suivants : l'indice minimum est de 0,6mg/l et 3,6mg/l comme indice maximum et une moyenne de 2,12mg/l.



**Figure 15:** Diagramme montrant la répartition de la Fibrinogène chez les patients des deux groupes 1 et 2

## **10. Glycémie**

Une hyperglycémie est retrouvée chez tous les patients du groupe 1 (100%) et chez 32 patients du groupe 2 (80%).

## **11. Bilan hydro-électrolytique : urée, créatinémie**

Un bilan hydro-électrolytique perturbé était observé chez 8 patients du groupe 1 (80%) et chez 28 patients du groupe 2 (70%).

## **12. Bilan hépatique :**

7 patients (70%) du groupe 1 avaient présentés une élévation des transaminases contre 25 patients (62,5%) du groupe 2.

## **V. Traitements :**

### **1. Antibiotiques**

La consommation d'antibiotiques était observée chez 100% des patients du groupe 1 et 100% du groupe 2 sans différence statistique entre les deux groupes.

### **2. Analgésiques :**

La consommation d'analgésiques n'était pas différente entre les deux groupes.

### **3. Plasma frais congelé (PFC)**

Dans le groupe 1 8 patients (80%) avaient reçu du plasma frais congelé contre 2 patients (5%) du groupe 2.

#### 4. Culots globulaires :

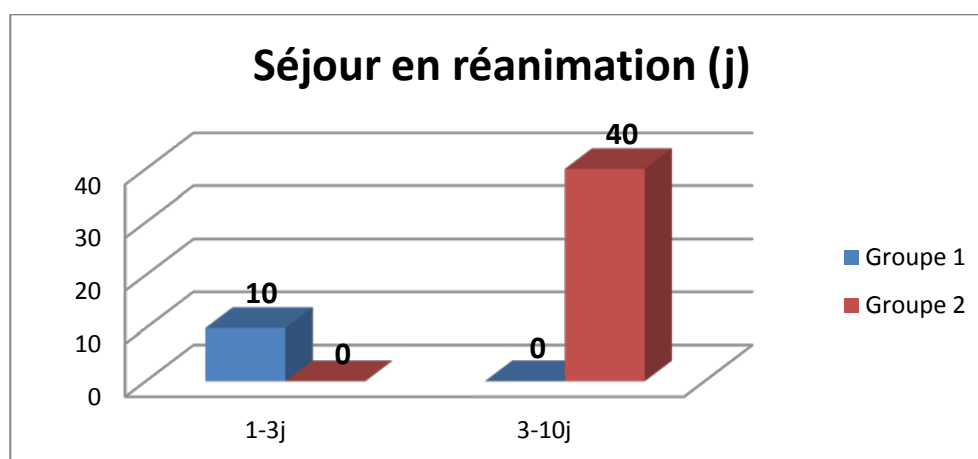
5 patients (50%) dans le groupe 1, avaient reçus des culots globulaires contre 28 (70%) dans le groupe 2 sans comparaison significative.

#### 5. Inhibiteurs de la coagulation :

Aucun patient n'a reçu des inhibiteurs de la coagulation dans notre étude.

#### 6. Séjour en réanimation :

Dans le groupe 1 présentant un trouble de l'hémostase, 10 patients avaient passé un séjour de 1 à 3 jours en réanimation avec une moyenne de 1,9 jour. Alors que, dans le groupe 2, les patients sans troubles d'hémostase avaient passé un séjour de 3 à 10 jours avec une moyenne de 6,6 jours.



**Figure 16:** Diagramme montrant la durée du séjour en réanimation chez les patients des deux groupes 1 et 2

## VI. Evolution :

**Tableau II :** Evolution de l'état de santé des patients des groupes 1 et 2.

Groupe de malade	Evolution favorable	Mortalité
Groupe 1	0	10
Groupe 2	8	32



*DISCUSSION*

## I. GENERALITE

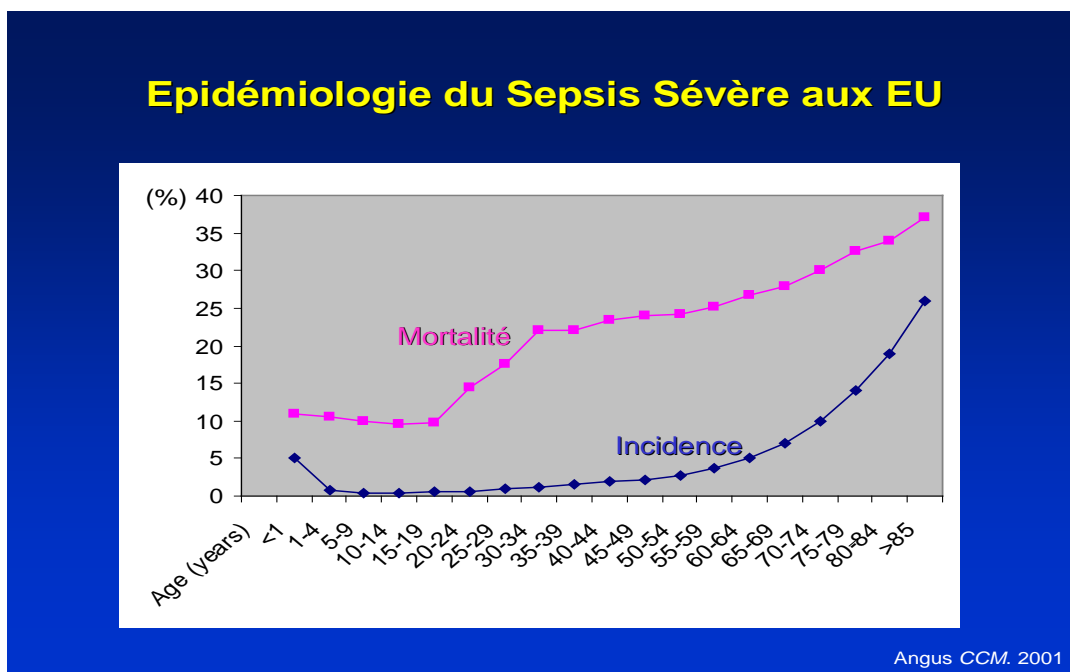
### 1. SEPSIS

#### 1-1 Données épidémiologiques

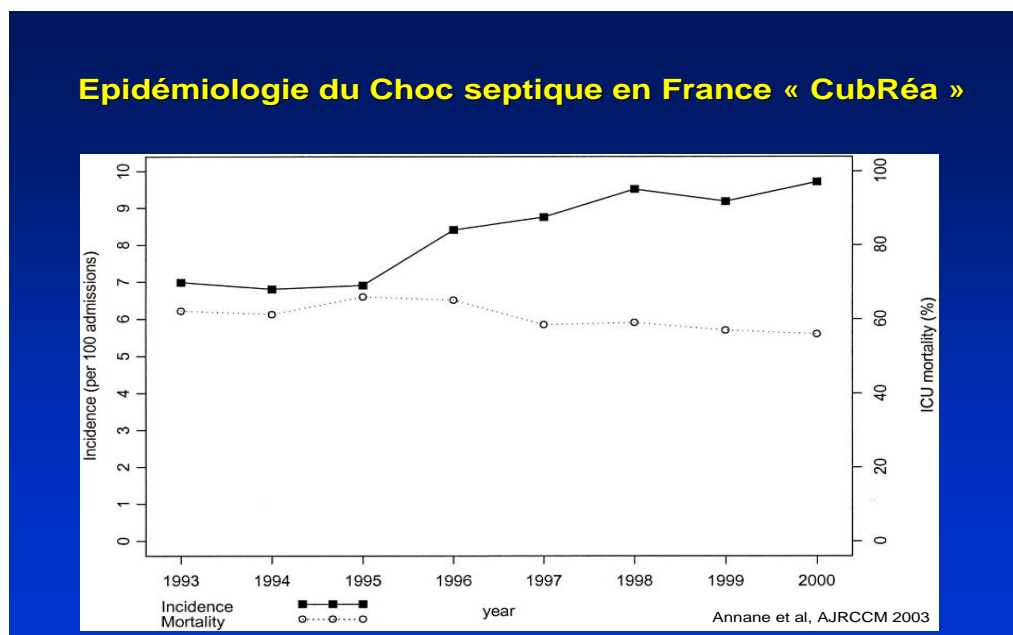
##### a. FACTEURS D'ANALYSE DE L'INCIDENCE :

Les études récentes ont défini le sepsis sévère comme l'association d'une « infection » et d'une « dysfonction d'organe neuve » [1] en ayant recours à des définitions de consensus [2] et a validé le schéma de codification à l'aide de données cliniques prospectives. Ces études ont par exemple estimé la survenue de sepsis sévères aux USA à 751000 cas annuels. L'incidence augmente exponentiellement avec l'âge, suggérant que le nombre de cas va augmenter dans l'avenir, étant donné l'élévation de l'espérance de vie.

##### b. INCIDENCE & PREVALENCE



**Figure17** : épidémiologie du sepsis sévère aux USA [1].



**Figure 18** : épidémiologie du choc septique en France. [3]

### Fréquence du SIRS, Sepsis, Sepsis Sévère et Choc septique

Référence	SIRS (%)	Sepsis (%)	Sepsis Sévère (%)	Choc septique (%)
Rangel-Frausto	68	26	18	4
Pittet	93	49	16	7
Salvo	52	5	2	3
Saez-Llorens	-	21	61	18
Proulx	82	23	4	2
Jones	55	16	5	3
Muckart	88	14	14	20
Bossink	95	44	-	-

Matot, Sprung ICM. 2001

**Figure 19**: fréquence du SIRS, du sepsis, du sepsis sévère et du choc septique d'après les auteurs [3].

Les tableaux rapportent respectivement l'épidémiologie du sepsis sévère aux USA, l'épidémiologie du choc septique en France et enfin les fréquences du SIRS, du sepsis, du sepsis sévère et du choc septique telles qu'elles sont rapportées par divers auteurs. Le sepsis sévère est

rapporté dans un intervalle très large de 2 à 61 % en fonction des études ; le choc septique de 2 à 20 %. [1, 4].

### **1-2 Définition et classification des états septiques**

- ***Le Sepsis*** est défini comme la présence ou présence présumé d'une infection accompagnée par des signes de réponse systémique appelé (the systemic inflammatory response syndrome) ou SIRS.

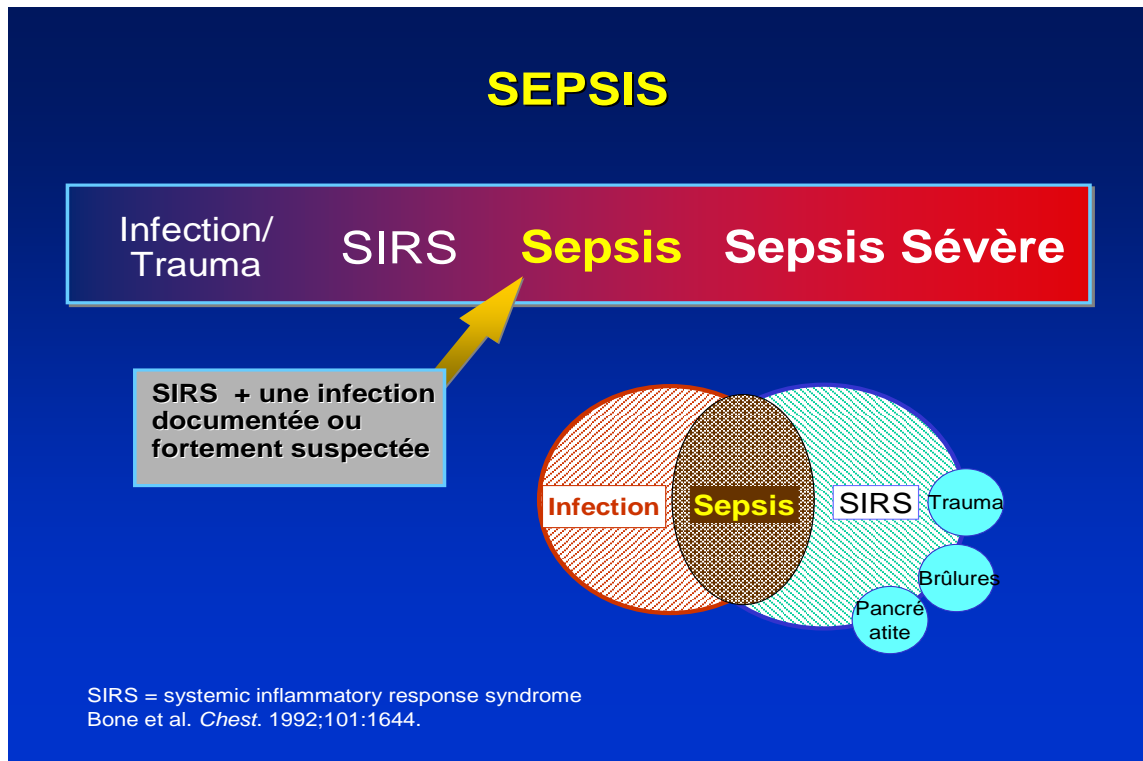
Le (Systemic inflammatory response syndrome) est définie par la présence de deux ou plus des signes suivants :

- (1) température supérieure à 38°C (100.4°F) ou inférieure de 36°C (96.8°F);
- (2) pouls cardiaque supérieur à 90 battements/min;
- (3) fréquence respiratoire supérieur à 20 cycles/min (ou PaCO<sub>2</sub> inférieur à 32torr);
- (4) compte des globules blancs supérieur à 12,000/mm<sup>3</sup> ou inférieur à 4,000/mm<sup>3</sup>, ou présence de formes matures plus de 10%. [5]

En ce qui concerne la non spécificité et le nombre limité de paramètres du syndrome de réponse inflammatoire systémique [6], qui n'exprime pas au mieux les considérations plus larges des praticiens, des associations européennes et nord américaines de réanimation ont proposé une définition révisée du sepsis [7].

La nouvelle définition, bien que plus compréhensive que le syndrome de réponse inflammatoire systémique, est vague et nécessite certains des nombreux signes cliniques et de laboratoire en plus de la suspicion de l'infection.

Par définition, le sepsis décrit seulement la présence présumée de l'infection et au moins une réponse systématique minimale et de ce fait ne va pas nécessairement impliquer l'existence d'une défaillance hémodynamique ou d'une cause bactérienne, comme cela est très souvent suggéré par l'usage très courant de ce terme.



**Figure 20:** notion de sepsis.

Présence d'un SIRS + une infection documentée ou fortement suspectée.

- **Le sepsis sévère** se définit par la présence de sepsis et d'au moins un dysfonction d'organe. Cette dernière peut être :
  - une lésion pulmonaire aigue et récente
  - une anomalie ou troubles de la coagulation ;
  - thrombopénie
  - trouble de la conscience ;
  - une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque ;
  - une hypoperfusion avec acidose lactique. [7,8]

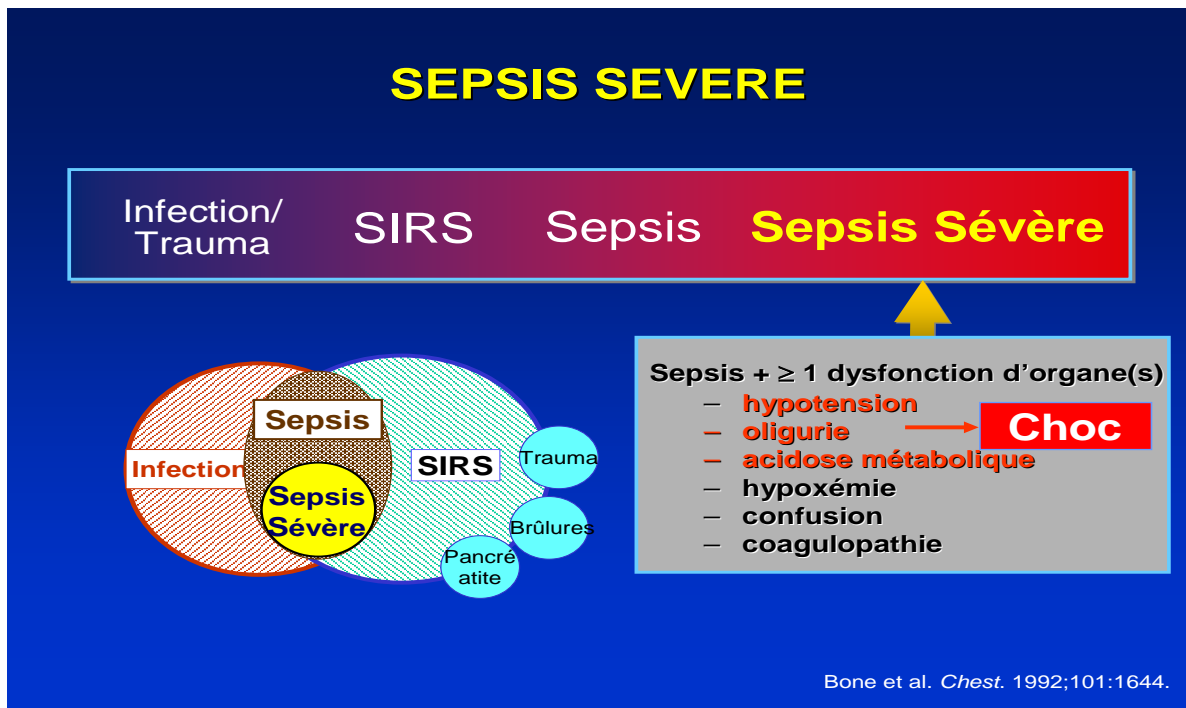


Figure 21 : sepsis sévère. Présence d'un sepsis + au minimum une dysfonction d'organe.

- **Le choc septique** quant à lui se définit par la présence de sepsis et d'une hypotension réfractaire, c'est-à-dire une pression artérielle systolique inférieure à 90 mm de Hg, une pression artérielle moyenne inférieure à 65 mm de Hg ou encore une baisse de 40 mm de Hg de la pression systolique comparativement aux valeurs habituelles, ne répondant pas à une administration de cristaalloïdes à raison de 20 à 40 ml/kg.

\*\*Il est tout aussi important de faire la différence entre le sepsis et la bactériémie.

- **La bactériémie** est la présence de bactéries viables dans le sang et est identifiée seulement dans la moitié des cas de sepsis sévère et de choc septique, tandis que 20 à 30 % de tous les patients ne présenteront aucune cause microbienne identifiable [8,9].

\*\* Fréquemment, la présentation et l'évolution clinique des patients n'est pas aussi distincte que ne le suggèrent les définitions de sepsis sévère et de choc septique. De même, d'après la compréhension actuelle de la physiopathologie du sepsis et des types de patients

enrôlés lors d'études pilotes, le sepsis sévère et le choc septique sont étroitement liés. Aussi, le choc septique peut-il être considéré comme un sepsis sévère avec défaillance cardiovasculaire.

**Tableau III** : Définitions de la réponse inflammatoire systémique du sepsis, du sepsis grave et du choc septique[8].

Variables	Définitions
Réponse inflammatoire systémique (au moins deux des critères suivants)	Température > 38,3°C ou < 36°C Pouls > 90 c/mn, <i>&gt;2DS pour l'âge</i> Fréquence respiratoire > 20 c/mn, <i>&gt;2DS pour l'âge</i> Glycémie > 7,7 mmol/L Leucocytes > 12 000/mm <sup>3</sup> ou < 4 000/mm <sup>3</sup> ou > 10 % de formes immatures Altération des fonctions supérieures Temps de recoloration capillaire >2 sec, <i>&gt;5 sec</i> Lactatémie > 2 mmol/L
Sepsis	Réponse inflammatoire systémique + infection présumée ou identifiée
Sepsis grave	Sepsis + lactates > 4 mmol/L ou hypotension artérielle avant remplissage ou dysfonction d'organe (une seule suffit) : - Respiratoire : PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> < 300, <i>FIO<sub>2</sub> &gt; 0,5 pour SpO<sub>2</sub> &gt; 92%</i> - Rénale : Créatininémie > 176 µmol/L, <i>&gt;2Xnormale ou oligurie</i> - Coagulation : INR > 1,5, <i>&gt;2</i> - Hépatique : INR >4, Bilirubine > 78 µmol/L <i>transaminases &gt;2X normale</i> - Thrombocytopenie : < 10 <sup>5</sup> /mm <sup>3</sup> , <i>8X10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup></i> - Fonctions supérieures : Score de Coma de Glasgow < 13, <i>&lt;11</i>
Choc septique	Sepsis grave + hypotension artérielle malgré le remplissage vasculaire : 20-40 ml/kg, <i>&gt;40 ml/kg</i>

Les éléments spécifiques à l'enfant sont en italique et en rouge [10] .

## **2. TROUBLE DE L'HEMOSTASE ET SEPSIS**

### **2-1 Données épidémiologiques**

#### **a. Thrombopénie**

Une incidence totale en réanimation de 23 et 58 % a été retrouvée dans de nombreuses études [10,11,12,13]. La thrombopénie est un marqueur simple de l'existence d'une dysfonction hémostatique au cours des états septiques graves son incidence varie de 10 à 46 % des patients selon les seuils utilisés et les circonstances.[14]

La constatation d'une thrombopénie est donc fréquente chez les patients en réanimation :25 à 35% de ceux-ci vont développer une thrombopénie < 100 000 et 10 à 18% une thrombopénie profonde < 50 000 éléments/dl.

L'existence d'un sepsis est un facteur de risque d'apparition de thrombopénie identifié depuis longtemps. Ainsi il existe une relation entre la sévérité du sepsis et le chiffre des plaquettes.

La découverte de l'implication de syndrome d'activation macrophagique (SAM) dans les thrombopénies septiques est de dates récentes . Ce syndrome hémophagocytaire est mis en évidence chez 60% des patients de réanimation.

#### **b. Coagulation intra vasculaire diséminée**

Dans une étude japonaise portant sur une cohorte de malades ayant une CIVD, elles sont observées dans 15,4 % des cas d'infection (tous stade compris).[15]

L'incidence de la CIVD accompagnant les états infectieux varie selon la gravité de l'infection et les critères de définition de la CIVD. Elle varie de 7,5 à 49 % dans quelques grands essais cliniques de la dernière décennie. [16,17]

Les CIVD déclenchés par le facteur tissulaire sont retrouvés chez 34 à 40% des patients septiques.

## **2-2 Définition et classification des troubles de l'hémostase au cours du sepsis**

Les troubles de l'hémostase au cours du sepsis peuvent prendre de nombreux aspects :

### **a. Atteinte de l'hémostase primaire : Thrombopénie**

Les troubles de l'hémostase primaire les plus fréquents au cours du sepsis sont représentés par la thrombopénie qui se définit par un taux de plaquettes habituellement inférieur à 150.000/l, cependant la confirmation de la réalité de la thrombopénie est indispensable.

Classiquement les thrombopénies peuvent être classées en :

Thrombopénies centrales, thrombopénies périphériques par hyper destruction (immunoallergique et non immunoallergique), et finalement les thrombopénies par dilution et séquestration plaquettaire.

Tous ces mécanismes peuvent être présents individuellement ou intriqués au cours des états septiques graves. Lors du sepsis, les mécanismes périphériques sont largement prédominants.

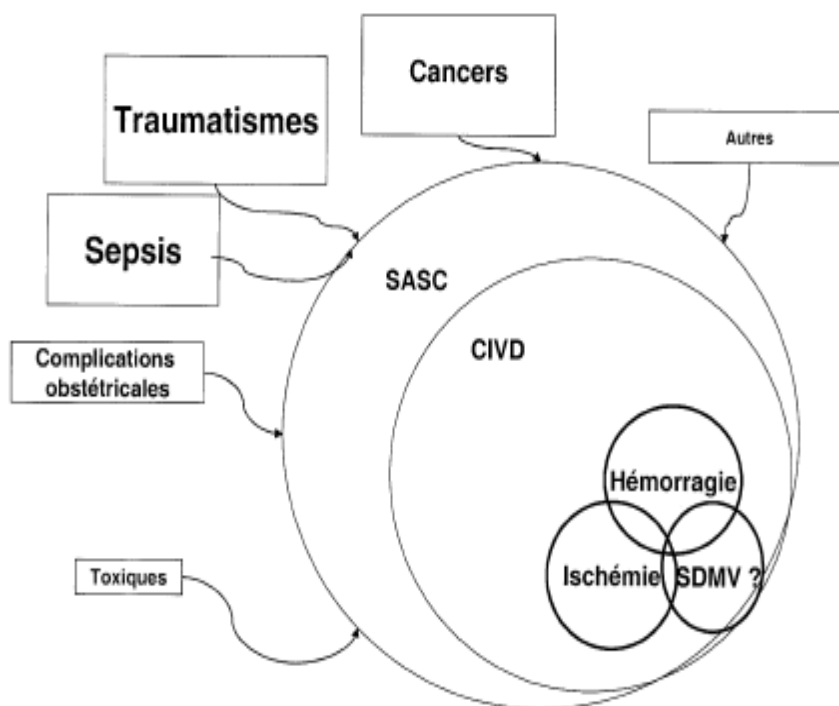
### **b. Atteinte de la coagulation :**

L'atteinte de la coagulation est représentée surtout par une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) qui est un syndrome acquis secondaire à une activation systémique et excessive de la coagulation rencontrée aussi dans de nombreuses situations cliniques en réanimation.

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

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

Par souci de clarification, les termes de CIVD compensée/décompensée, latente/patente, subclinique/ symptomatique doivent être abandonnés. Le jury de la société de réanimation en langue française 22<sup>ème</sup> consensus, décide de réserver le terme de CIVD à l'association d'un syndrome d'activation systémique de la coagulation (SASC) et d'un syndrome de consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation. Il retient les termes de CIVD biologique lorsqu'il n'existe pas de manifestations cliniques et de CIVD clinique lorsqu'il existe des manifestations hémorragiques ou ischémiques. La CIVD est dite compliquée lorsque ces manifestations engagent le pronostic fonctionnel ou vital ou si elle s'associe à une ou plusieurs défaillances d'organe. [18]



**Figure 22:** Concept de syndrome d'activation systémique de la coagulation (SASC)

### c. Anomalie de la fibrinolyse

La fibrinolyse physiologique est l'objet d'une très fine régulation, en équilibre avec la coagulation, dans un subtil arrangement d'activateurs et d'inhibiteurs plasmatiques et

cellulaires, dont le site est l'endothélium vasculaire. Elle est sujette à bien des anomalies, constitutionnelles ou acquises, susceptibles de rompre l'équilibre coagulolytique.[37]

Au cours du sepsis l'anomalie de la fibrinolyse correspond à un état d'hypofibrinolyse secondaire à une production excessive et inappropriée d'inhibiteurs du système fibrinolytique.

#### **d. Anomalie de l'inhibition de la coagulation**

Une diminution des taux des inhibiteurs de la coagulation est observée au cours des états septiques graves, résultant de plusieurs anomalies, participant ainsi dans la constitution de l'état procoagulant observé au cours du sepsis grave. Ces derniers sont représentés par l'inhibiteur plasmatique du facteur tissulaire, la protéine C et S, l'anti-thrombine.

Le mécanisme de chaque inhibiteur sera discuté dans la partie consacrée à la physiologie de l'hémostase. Les anomalies de ce système seront détaillées au cours de la physiopathologie.

## **II. PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DE L'HEMOSTASE AU COURS DU SEPSIS**

### **1. HEMOSTASE NORMALE : PHYSIOLOGIE**

L'hémostase physiologique est l'ensemble des mécanismes qui contribuent à l'arrêt du saignement par oblitération spontanée des brèches vasculaires et au maintien du sang à l'état fluide, condition nécessaire à sa circulation. Bien que ces phénomènes soient intriqués, il est habituel de les subdiviser en trois étapes :

- ✓ hémostase primaire, ensemble d'interactions entre les plaquettes et les composants vasculaires ;
- ✓ coagulation plasmatique, ensemble des étapes aboutissant à la transformation du fibrinogène en fibrine ; fibrinolyse, ou digestion du caillot de fibrine.

### **1-1 Hémostase primaire :**

L'hémostase primaire se caractérise par la mise en jeu des facteurs que sont l'endothélium, le sous-endothélium, le facteur de Von Willebrand et les plaquettes. Ceci se fait par le biais d'interactions cellulaires et des plaquettes avec les protéines adhésives du sous endothélium, d'où génération d'une adhésion et d'une activation plaquettaire accompagnées d'une agrégation plaquettaire [20].

### **1-2 Coagulation :**

La coagulation est l'ensemble des phénomènes induisant la transformation du fibrinogène soluble en un réseau de fibrine insoluble permettant de consolider le thrombus plaquettaire et de réaliser une hémostase définitive [21]. Deux voies classiques de la coagulation ont été décrites : intrinsèque et extrinsèque. Les participants à cette coagulation sont les facteurs de coagulation, le facteur tissulaire, les plaquettes et l'endothélium vasculaire.

Au total douze protéines plasmatiques dénommées facteurs de coagulation, d'origine hépatique et nécessaires à la coagulation ont été identifiées, dont 10 sont désignées par un chiffre romain [22]. On cite le fibrinogène I, substrat de la thrombine ; les facteurs vitamine K dépendants (II ou prothrombine ; VII ou proconvertine ; IX ou antihémophilique B ; X ou facteur Stuart et les deux inhibiteurs physiologiques que sont les protéines C et S), les facteurs XI (ou PTA : Plasma Tissue Activator) et XII qui sont des facteurs de contact, en plus de la prékallcréine ; le facteur XIII (stabilisant de la fibrine). Il existe des cofacteurs accélérateurs des interactions enzyme/substrat.

L'élément primordial de l'initiation de la coagulation et de la formation de la thrombine est le facteur tissulaire, qui possède une forte affinité pour le facteur VII avec formation d'un complexe activateur [22]. Le rôle clé de la thrombine dans la coagulation consiste en la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble. Ensuite interviennent les phénomènes inhibiteurs de régulation, qui sont au nombre de 3.

Mécanisme physiologique d'inhibition de l'hémostase :

- L'antithrombine joue un rôle physiologique important dans la régularisation de l'hémostase, considérée à juste titre comme inhibiteur principal de la coagulation [22,23].
- La protéine C circule dans le plasma sous forme de précurseur inactif et représente le second mécanisme d'inhibition de la coagulation. Après génération de thrombine, elle se lie à la thrombomoduline de la membrane endothéliale, activant de ce fait la protéine C, qui va en retour inactiver les facteurs VIIIa et Va. Ceci permet le contrôle de la production des facteurs IXa, Xa et de la thrombine [22,23].
- l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire représente le troisième mécanisme.

**1-3 Fibrinolyse :**

La fibrinolyse est un système protéolytique multifonctionnel.

On lui reconnaît deux implications principales:

- ✓ La dégradation des dépôts de fibrine intra et extravasculaire;
- ✓ La dégradation de la matrice extracellulaire qui exerce un rôle
- ✓ Capital dans le phénomène de migration cellulaire.

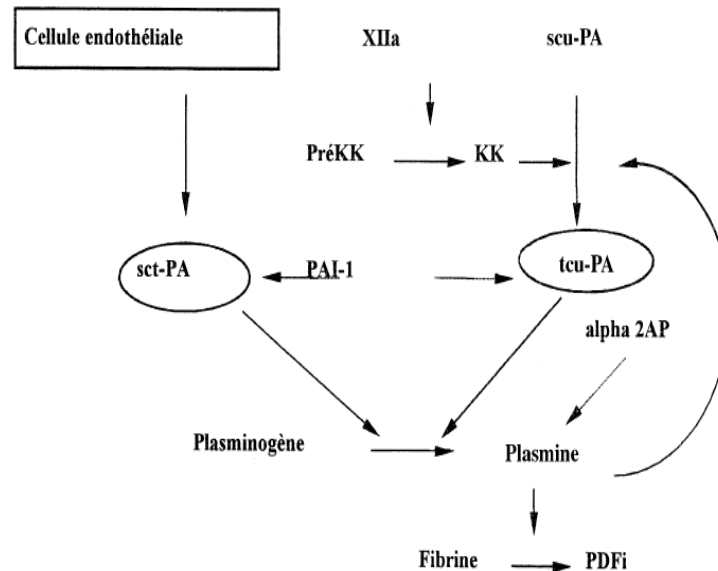
Et se déroule en deux étapes [24] :

- ✓ Transformation du plasminogène en plasmine sous l'action d'activateurs ;
- ✓ Dégradation des substrats par la plasmine.

Le système fibrinolytique correspond à la conversion d'un pro-enzyme, le plasminogène, en un enzyme actif, la plasmine dont les deux fonctions principales sont de détruire le caillot de fibrine et de participer à la dégradation des matrices extracellulaires.

Cette conversion s'effectue sous l'action de deux activateurs du plasminogène (PA), de type tissulaire (t-PA) et urinaire (u-PA). L'activation du plasminogène médiée par le t-PA est impliquée dans la dissolution de la fibrine intravasculaire. L'u-PA se lie à un récepteur spécifique (u-PAR), et favorise l'activation du plasminogène à la surface des cellules.

L'inhibition du système fibrinolytique relève de l'action d'inhibiteurs des activateurs du plasminogène (PAI) et de la plasmine ( $\alpha$ 2-antiplasmine).



**Figure 1.** Les composants du système fibrinolytique. Abréviations : sct-PA : *single chain t-PA* (t-PA monocaténaire) ; scu-PA : *single chain u-PA* (urokinase monocaténaire) ; PréKK : prékallikréine ; alpha 2AP : alpha 2 antiplasmine ; PAI-1 : inhibiteur des activateurs du plasminogène de type 1 ; PDFi : produits de dégradation de la fibrine.

**Figure 23 : composants du système fibrinolytique**

## 2. PHYSIOPATHOLOGIE

### 2-1 Généralités

Globalement et d'un point de vue physiopathologique, les événements caractérisant les troubles de l'hémostase au cours du sepsis sévère peuvent être analysés sous la forme de 4 grands thèmes : modification des fonctions vasculaire de l'endothélium, activité pro coagulante, baisse de l'activité anticoagulante, insuffisance du système fibrinolytique. Deux conséquences vont illustrer au mieux toute cette physiopathologie des troubles de l'hémostase, à savoir la thrombopénie et la CIVD. [25]

## **2-2 Physiopathologie des différentes anomalies de l'hémostase au cours des états septiques graves**

### **a. Physiopathologie de l'atteinte de l'hémostase primaire**

#### *a-1 Modification des fonctions de l'endothélium vasculaire*

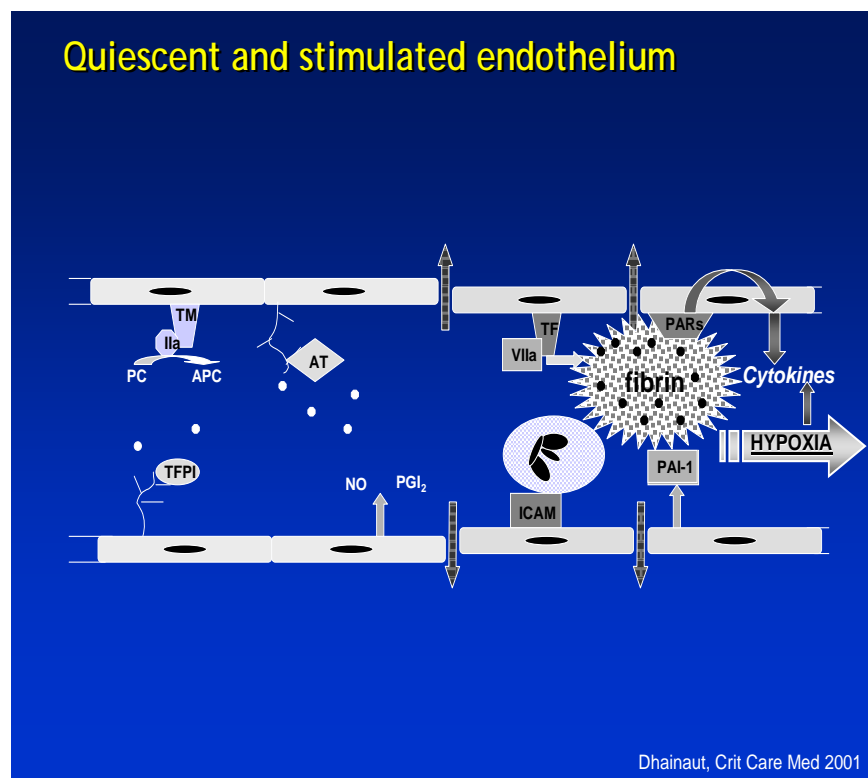
Il s'agit d'un acteur essentiel de l'hémostase normale et de la physiopathologie du choc septique. Les cellules endothéliales jouent un rôle majeur dans le maintien de la fluidité sanguine et de la perfusion tissulaire : elles préviennent le contact entre éléments figurés du sang et la surface procoagulante du subendothélium. Dans les conditions physiologiques il est non thrombogène. Il synthétise des molécules à activité antiagrégante, la prostacycline PGI<sub>2</sub> et une adénosine diphosphatase qui dégrade l'ADP, activateur majeur des plaquettes. La prostacycline de même que l'oxyde nitrique, produit également par la cellule endothéliale sont des vasodilatateurs qui vont moduler le tonus vasculaire, la pression dans les artérioles et le flux sanguin dans la micro circulation. Les cellules endothéliales expriment à leur surface endoluminale des régulateurs de la coagulation : Le TFPI (*Tissue factor pathway inhibitor*), qui neutralise le complexe facteur tissulaire-VIIa-Xa le récepteur de la protéine C et la thrombomoduline impliqués dans l'activation de la protéine C, des molécules d'héparane sulfate qui permettent l'activation de l'antithrombine. En fin c'est le lieu essentiel de synthèse du t-PA (Activateur tissulaire du plasminogène) et du PAI 1, inhibiteur du t-PA, qui sont les principales molécules impliquées dans la fibrinolyse. Dans les sepsis sévères, sous l'action notamment des endotoxines et des cytokines, mais aussi de la thrombine elle-même, les cellules endothéliales sont activées de façon plus ou moins intense en fonction de l'importance des stimuli, de leur durée, du type de vaisseau atteint. Cette activation a trois conséquences essentielles qui sont :

- une perte de la capacité antithrombotique de l'endothélium avec expression du facteur tissulaire à l'origine de l'activation de la coagulation ;
- la production de différentes molécules adhésives, P sélectine, E sélectine et ICAM1 (*Intra cellular activating molecules*) en particulier, impliquées dans l'adhésion puis

la migration des neutrophiles dans les tissus où ils libèrent des leucotriènes, des enzymes protéolytiques et des métabolites toxiques ;

- la production de PAF (*platelet activating factor*), de cytokines et de chémokines.

A un stade plus avancé, il y a une diminution de l'activation de la protéine C à la surface des cellules endothéliales favorisant une augmentation de la génération de thrombine et une diminution de la fibrinolyse. L'apoptose se développe au stade de SIRS, entraînant des lésions de l'endothélium qui devient procoagulant. L'endothélium tout particulièrement dans la microcirculation, apparaît donc comme un organe clé du sepsis, très impliqué dans les processus inflammatoires et de coagulation, et pouvant être considéré comme une cible thérapeutique potentielle [26].



**Figure 24:** Endothéliums quiescent et stimulé au cours du sepsis [27]

TM : Thrombomoduline, AT : anti-thrombine, APA : Protéine C activée, TFPI : inhibiteur plasmatique du facteur tissulaire, TF : facteur tissulaire, PAI-1 : inhibiteur de l'activateur du plasminogène, PARs : récepteurs protéase activés.

### *a-2 La thrombopénie*

Résultante instantanée de mécanismes multiples et souvent intriqués faisant intervenir la thrombocytopoïèse (thrombopénie dite d'origine centrale), la phagocytose intra médullaire (suite à un syndrome d'activation macrophagique très présent au cours des états septiques), l'adhésion plaquettaire endothéliale, la séquestration dans le système réticuloendothélial et la consommation périphérique au cours du sepsis.

Les thrombopénies d'origine septique sont le plus souvent périphériques et répondent à des causes diverses : CIVD septique, thrombopénie immunoallergique septique, purpura.

Tous ces mécanismes peuvent être observés thrombopénie thrombocytopénique post infectieux (PTT).

La CIVD septique sera traitée ultérieurement

La survenue d'une thrombopénie d'origine immunologique septique est fréquente, elle peut être due à un mécanisme immunoallergique médicamenteux non spécifique du sepsis, ou à des auto-anticorps dirigés contre les glycoprotéines plaquettaires ou anti-corps IgG anti plaquettaires. Les mécanismes pouvant expliquer cette augmentation d'IgG liées aux plaquettes sont :

- La présence d'auto anticorps antiplaquettes
- L'expression du récepteur FC aux Ig sur la membrane plaquettaire lors d'une infection active.
- L'adsorption par la plaquette d'Ag bactériens se liant secondairement à son AC.
- La fixation par la plaquette de complexes immuns circulants contenant l'antigène bactérien et son AC, le dernier mécanisme reste controverser.

Ces anticorps de type IgG favorisent l'agrégation des plaquettes entre elles qui seront alors facilement éliminées par le système réticuloendothélial, ce qui aboutit à une diminution du pool plaquettaire circulant responsable d'une thrombopénie.

Ce mécanisme immun surviendrait chez 30% des patients thrombopéniques de réanimation, et chez 73% des patients infectés et présentant une thrombopénie.

Le syndrome thrombotique thrombocytopénique post infectieux s'associe souvent à un syndrome hémolytique et à certains agents infectieux (E.choli, entérobactéries,...).

La thrombopénie paraissant sans étiologie au cours du sepsis peut être due à des phénomènes de migration transendothéliale sous l'influence de molécules d'origine plaquettaires

Les thrombopénies d'origine centrale par insuffisance de production ou par destruction médullaire sont fréquentes, elle justifie également la réalisation d'un myélogramme lorsque la chute du compte plaquettaire n'a pas d'explication évidente. Elles répondent parfois à un processus carenciel acquis au cours du séjour ; chez les patients infectés, dénutris et éthylique chroniques elles peuvent être expliqués par la survenue d'un syndrome d'activation macrophagique (SAM) post infectieux. Certains virus induiraient une thrombopénie par atteinte directe des mégacaryocytes.

Par ailleurs en réanimation, les fonctions plaquettaires peuvent être atteintes et donner un processus thrombopathique. Ce processus doit être évoquer de principe chez un patient septique présentant un syndrome hémorragique muqueux non expliqué et présentant une insuffisance rénale aigue ou ayant bénéficiés d'un traitement anti infectieux (bétalactamines), anti-inflammatoire (AINS), ou cardio circulatoire (inhibiteurs calciques, dérivés nitrés) fréquemment utilisés chez les patients septiques.

#### **b. L'atteinte de la coagulation :**

##### *b.1 Activation de la voie intrinsèque de la coagulation :*

L'activation de cette voie peut être obtenue directement par l'endotoxine des BGN, ou indirectement après agression bactérienne par l'exposition du collagène du sous-endothélium ou la mise en jeu des systèmes de la kallikréine et du complément. Chez l'homme, l'injection d'endotoxine, les infections à BGN et le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) s'accompagnent d'une diminution des taux plasmatiques de facteur XII et de prékallikréine, et d'une activation complémentaire [28]. La génération de bradykinine conduit à la production de

monoxyde d'azote (NO) et l'activation de la voie du facteur XII pourrait être ainsi l'un des mécanismes responsables de la chute des résistances vasculaires au cours du choc septique. Ainsi, chez le babouin, les anticorps monoclonaux antifacteur XII exercent un effet préventif sur l'hypotension et la mortalité au cours du choc septique léthal induit par injection d'*Escherichia coli* [29]. Cependant, le rôle de la voie intrinsèque dans les processus de CIVD est modeste. Cette voie active bien plus la fibrinolyse qu'elle ne stimule la coagulation plasmatique [28]. En effet, le facteur XII et la kallikréine sont des activateurs directs du plasminogène et la bradykinine stimule le relargage endothélial de l'activateur du plasminogène (t-PA). Le déficit en facteur XII s'accompagne ainsi d'une diminution des capacités de fibrinolyse secondaire et non d'un risque hémorragique accru. Cette notion générale est confirmée par l'injection d'anticorps monoclonaux antifacteur XII qui provoque un blocage complet de la voie intrinsèque mais ne prévient pas l'apparition des stigmates biologiques de CIVD [28,30].

Au total, la voie intrinsèque de la coagulation est activée au cours des états infectieux graves. Elle n'est pas responsable *in vivo* de la thrombino formation et de la génération de fibrine. Elle est directement impliquée dans l'activation du système du complément et la synthèse de bradykinine. Elle assure une part de l'activation de la fibrinolyse réactionnelle.

#### *b.2 Activation de la voie extrinsèque : Voie du facteur tissulaire (TF)*

L'activation du facteur tissulaire (tissue factor, TF) est le mécanisme principal du processus de coagulation qui survient au cours des états infectieux.

Le TF dont la structure moléculaire est proche de celle des récepteurs aux interleukines, est une apoprotéine membranaire exerçant une activité de cofacteur du facteur VII. Le complexe facteur VII-TF active les facteurs IX et X pour conduire à la génération de thrombine et de fibrine. L'activation du facteur IX permet un véritable shunt de la voie intrinsèque de la coagulation. La production de TF est constitutive dans les tissus au niveau des interfaces tissulaires et des corticales viscérales : épiderme, cortex cérébral, alvéoles pulmonaires, glomérules rénaux. La production de TF est inductible au niveau des monocytes, des macrophages et des cellules

endothéliales. Sa régulation est assurée aux niveaux transcriptionnel et posttranscriptionnel et en partie régulée par l'AMP cyclique. De nombreux médiateurs sont capables de provoquer l'expression du TF : radicaux libres, platelet activating factor (PAF), leucotriènes, thrombine, cytokines (IFN $\gamma$ , IL-1, IL-2, TNF $\alpha$ ), complexes immuns, antigènes viraux. [31].

L'endotoxine des BGN et les protéines de paroi des cocci à Gram positif augmentent directement cette expression [30,32].

L'activation du TF conduit rapidement à la génération de la thrombine, médiateur principal de la coagulation. L'amplification de la génération de thrombine est assurée par l'activation, en présence des plaquettes, des facteurs V et VIII au niveau des phospholipides membranaires. L'endotoxine, les facteurs terminaux du complément C5b-C9 et les toxines bactériennes sont à même de provoquer l'exposition de ces phospholipides. Le TF joue donc un rôle capital dans le déclenchement du processus coagulant induit par l'infection. Ainsi, chez le primate, l'injection de LPS entraîne une activation dose dépendante du TF et inversement l'injection d'anticorps anti-TF inhibe la thrombinoformation induite par l'endotoxine [33,34]. Les interactions entre le TF et les cytokines sont étroites et complexes. Schématiquement, le TNF joue un rôle essentiel dans l'inhibition de la fibrinolyse (voir plus loin), alors que l'interleukine-6 participe à l'emballage de la coagulation. Le complexe TF- facteur VIIa est responsable de la production de radicaux libres de l'oxygène par les monocytes et de molécules d'adhésion. Le facteur Xa provoque la production de NO par les cellules endothéliales. La thrombine, en agissant sur des récepteurs membranaires spécifiques (« Protease-Activated Receptors ») est susceptible d'induire la génération d'IL-6 et d'IL-8, de faciliter l'adhésion leucocytaire à l'endothélium en augmentant l'expression des protéines d'adhésion.

L'augmentation de l'expression du TF a pu être documentée au cours des péritonites, des chocs septiques à BGN et des infections à méningocoques. L'augmentation des taux de TF plasmatique est très significativement corrélée à un pronostic défavorable. La régulation physiologique de la voie du facteur tissulaire est assurée par un inhibiteur spécifique : le tissue factor pathway inhibitor (TFPI) dont la concentration est diminuée au cours du sepsis [35].

Au total la CIVD est initialement caractérisée par une activation de la coagulation anormale et non spécifique dépendant essentiellement de la voie du facteur tissulaire en réponse à la présence de toxine ou des protéines bactériennes ou indirectement des médiateurs de l'inflammation ; elle induit une génération inadaptée de thrombine et une formation intra vasculaire de fibrine et de micro thrombis avec consommation exagérée des facteurs de l'hémostase.

c. Atteinte des inhibiteurs naturels de la coagulation :

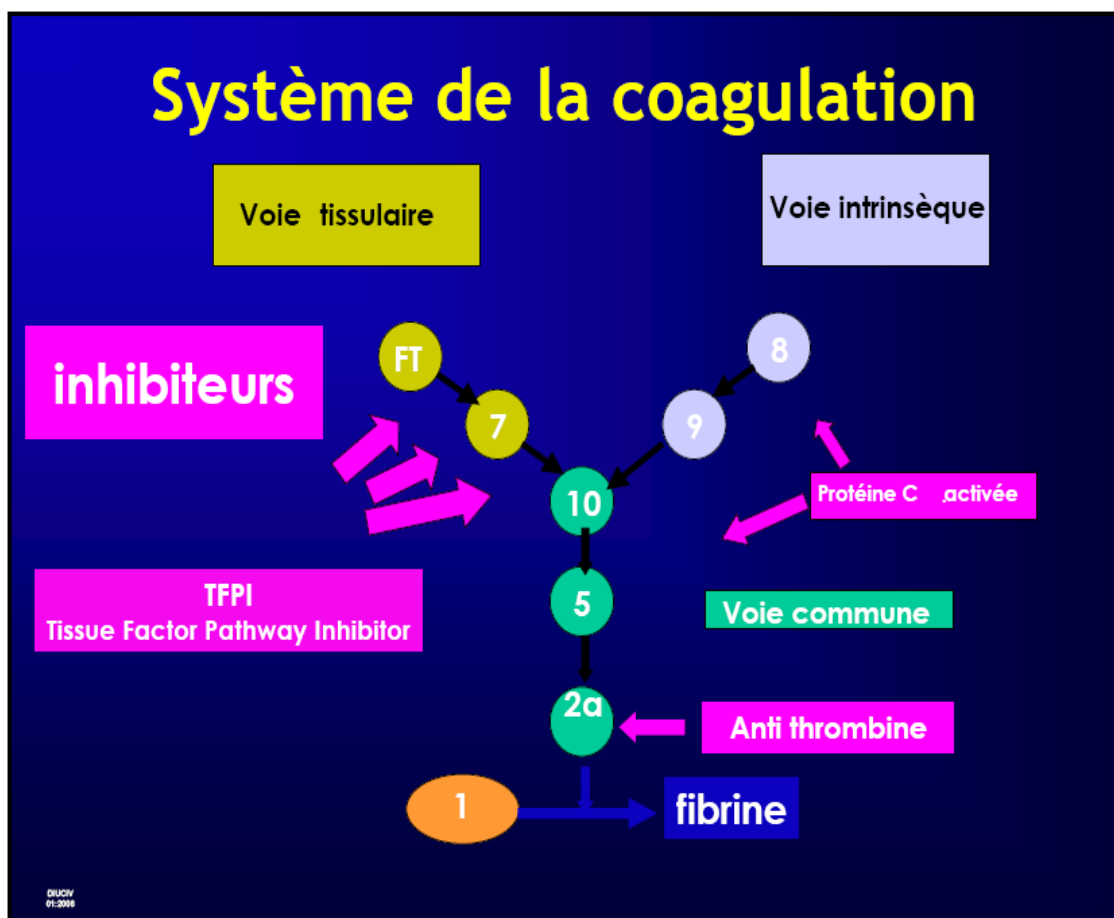


Figure 25: Représentative du système de la coagulation ainsi que du mécanisme d'action de ses inhibiteurs physiologiques.

Le rôle essentiel des principaux anticoagulants naturels (TFPI, antithrombine (AT), système de la protéine C) comme le montre la figure ci-dessus est de limiter la génération de

thrombine. Le TFPI agit sur l'étape initiale de l'expression du TF. L'AT inhibe essentiellement le facteur X et la thrombine dont la génération est inhibée par la protéine C (PC).

La diminution de l'activité de ces anticoagulants naturels est responsable de l'extension des processus thrombotiques au cours des états infectieux graves.

L'endothélium est le lieu préférentiel d'expression de leur activité car sa surface dispose des cofacteurs indispensables (glycosaminoglycanes [GAGs] pour le TFPI et l'AT, thrombomoduline [TM] pour la protéine C).

Le TFPI est un anticoagulant naturel puissant qui neutralise par complexation lente et réversible le facteur Xa et forme avec les GAGs un complexe quaternaire dans lequel sont également neutralisés le facteur VIIa et le TF. La dissociation du TFPI de l'endothélium est augmentée par l'héparine [35]. L'élastase leucocytaire est un inhibiteur puissant de l'activité du TFPI, ce qui pourrait participer à l'entretien des processus coagulants des états septiques. Expérimentalement l'injection d'anticorps neutralisant le TFPI induit une CIVD chez l'animal [36,33]. Au cours du choc septique léthal chez le babouin, l'injection de TFPI prévient totalement l'apparition des stigmates de CIVD et assure la survie des animaux [34]. En dehors de ses effets sur la coagulation, le TFPI pourrait inhiber les réactions inflammatoires cellulaires d'origine septique. Lorsque du TFPI est injecté au cours du choc septique à E. coli, on observe ainsi une diminution très significative des taux plasmatiques de l'IL-6.

Les études cliniques disponibles sur le TFPI ont montré au cours du choc septique une augmentation importante des taux plasmatiques de TFPI en rapport avec un relargage endothélial. Cependant la diminution du rapport TF/TFPI est en faveur de la constitution d'un déficit relatif en TFPI au cours des infections [37,38]. La valeur pronostique de ces anomalies reste discutée.

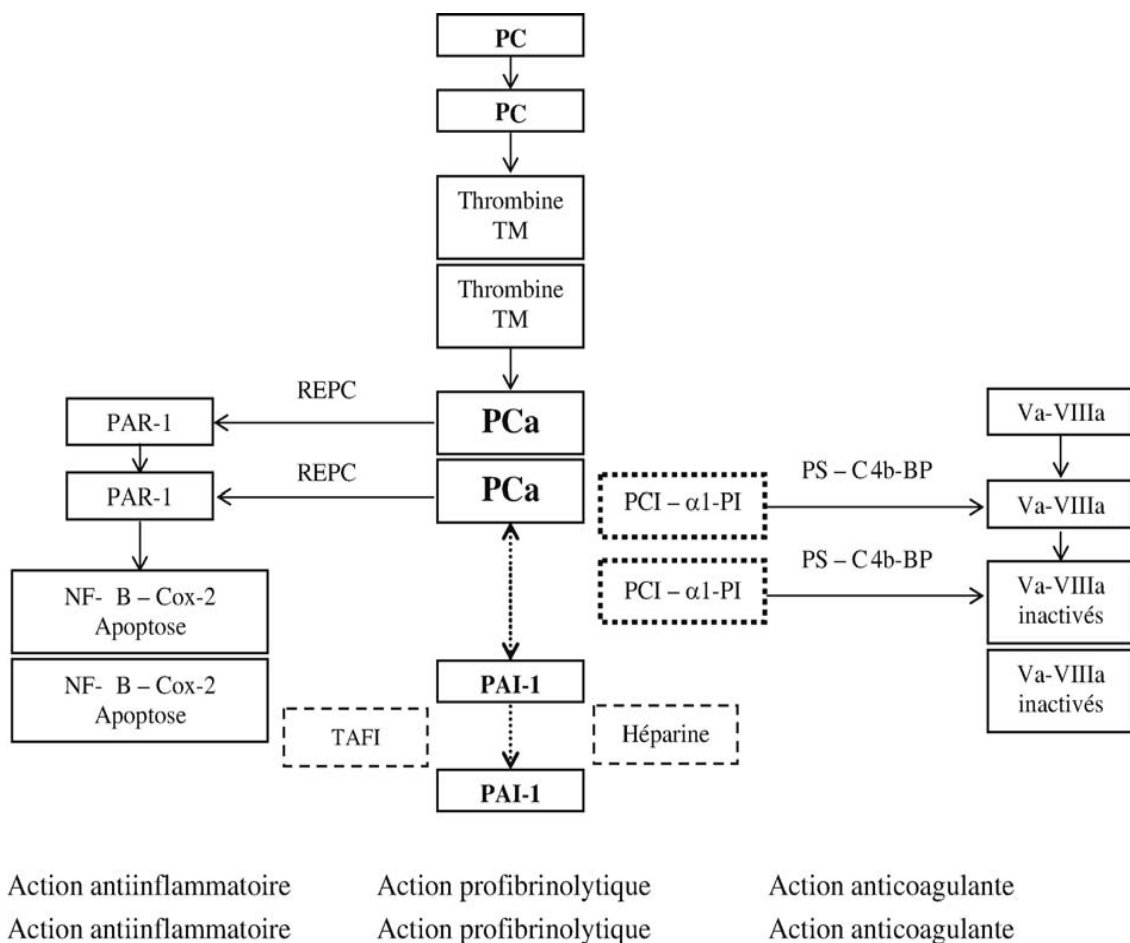
L'AT est un inhibiteur irréversible des sérine-protéases, neutralisant essentiellement la thrombine et le facteur Stuart, mais aussi les facteurs XIIa, XIa, IXa, et la plasmine. Sa vitesse d'action anticoagulante est considérablement augmentée par les GAGs de la surface endothéliale et par l'héparine. L'AT régule la génération de thrombine initiée par le TF, et cet effet est

potentialisé par le TFPI [31]. Elle joue également un rôle de régulation des réactions inflammatoires et de la vasomotricité. Ainsi la molécule inhibe la synthèse de l'IL-6, elle augmente le relargage de la prostacycline endothéliale, inhibe le rolling et l'adhésion des leucocytes en modulant les protéines d'adhésion. Elle inhibe également l'activation du facteur nucléaire NF- $\kappa$ B et diminue l'expression du TNF et module enfin les processus d'apoptose lymphocytaire dépendant des granzymes [39,40]. Ces effets anti-inflammatoires ne sont observés qu'à doses supra physiologiques et nécessitent la liaison de l'AT aux GAGs de l'endothélium et à un récepteur spécifique, le Syndecan 4. Ils sont inhibés par l'héparine qui modifie l'affinité de l'AT pour son récepteur [31,41].

Au cours des états septiques, qu'il s'agisse de l'injection d'endotoxine, de bactéries vivantes ou des états septiques humains, la concentration d'AT diminue très rapidement jusqu'à constituer un déficit acquis sévère, atteignant en quelques heures 30 à 40 % des valeurs normales. La normalisation des taux plasmatiques n'est observée qu'avec six à dix jours de retard, même lorsque l'affection initiale évolue favorablement. La précocité et la valeur pronostique de la chute du taux plasmatique d'AT sont reconnues [42,43]. Les mécanismes du déficit sont multifactoriels : consommation secondaire à la complexation de l'AT avec la thrombine, dénaturation de la molécule par l'élastase leucocytaire, passage extravasculaire, diminution de synthèse sous l'influence des cytokines, la molécule se comportant comme une protéine négative de la phase aiguë.

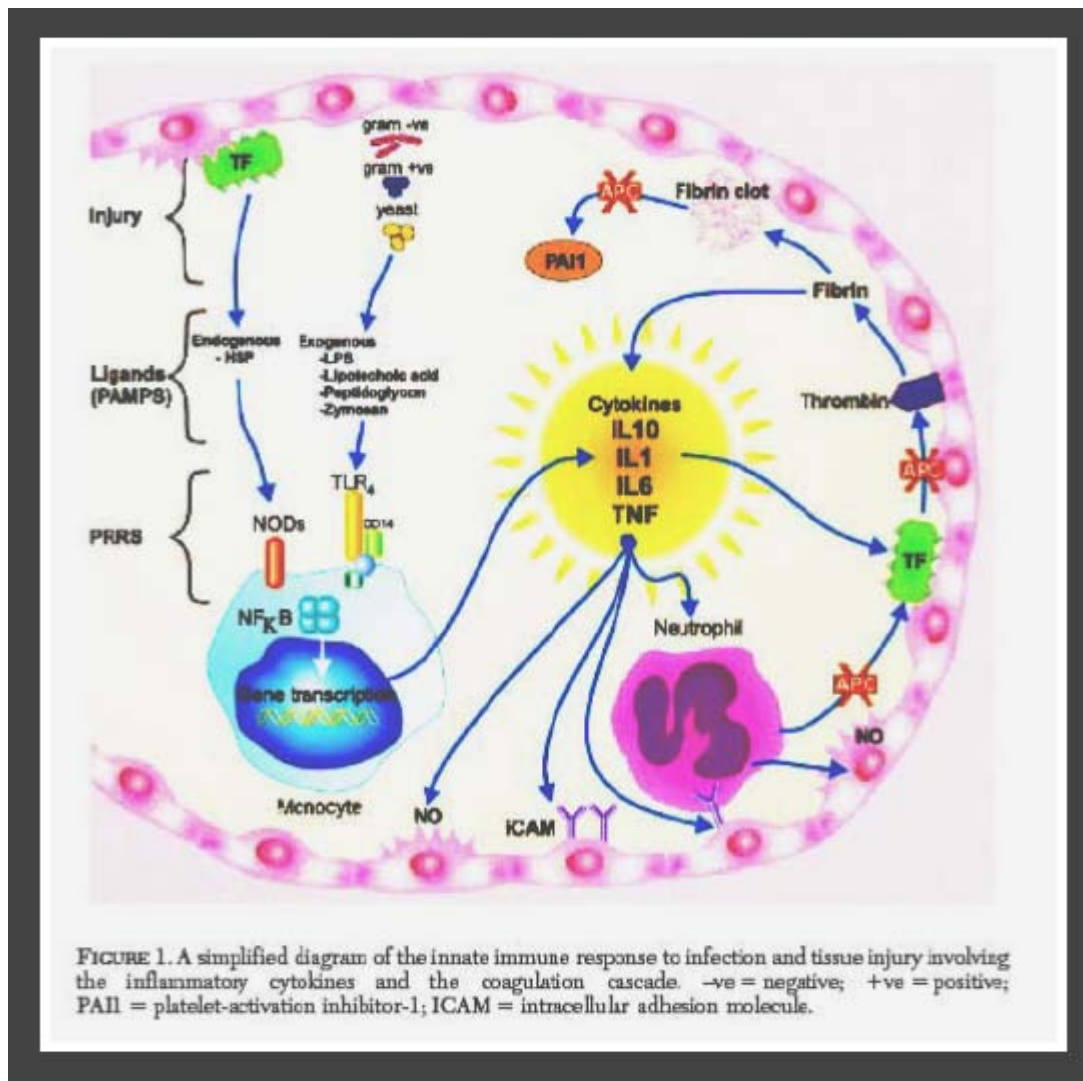
Le système de la protéine C activée limite la génération de thrombine et exerce une activité profibrinolytique et anti-inflammatoire. La PC est synthétisée par le foie sous la dépendance de la vitamine K à l'état de zymogène inactif (PC native : PC). Elle est activée par la thrombine au niveau d'un récepteur spécifique (endothelial protein C receptor : EPCR) en présence d'une protéine endothéliale la thrombomoduline (TM). L'activation par la thrombine répond à une protéolyse limitée, considérablement accélérée par la liaison Thrombine-TM. La PC une fois activée (PCa) circule dans le plasma à une concentration très faible avec une demi-vie très brève (15-30 minutes) [44,45].

La PCa limite la génération de thrombine en exerçant une activité rapide de dégradation irréversible des facteurs Va et VIIIa, ce qui induit un allongement du temps de céphaline activé (TCA). L'activité anticoagulante dépend d'un cofacteur, la protéine S (PS), synthétisée sous forme active par le foie, sous dépendance de la vitamine K. La PS circule dans le plasma sous une forme libre et sous forme liée à une protéine transporteuse du complément, la C4b binding protein (C4bBP). Le taux de PS libre active dépend ainsi de cette liaison [46]. La PC exerce donc une rétroaction négative sur la production de thrombine, selon une cascade d'activation faisant intervenir le complexe thrombine-thrombomoduline comme mécanisme activateur du zymogène synthétisé par le foie, le récepteur cellulaire endothélial spécifique (EPCR) comme modulateur de l'activation et la PS libre comme cofacteur de l'activité anticoagulante. La PCa possède également une activité profibrinolytique lente (voir plus loin). Elle exerce des effets anti-inflammatoires en diminuant la sécrétion de TNF $\alpha$  et d'IL-6, en modulant l'expression des molécules d'adhésion et l'activation leucocytaire, en diminuant l'activation du NF- $\kappa$ B et les voies de l'apoptose cellulaire [47]. La PCa est inhibée physiologiquement par l' $\alpha$ -1 protéinase inhibiteur, l' $\alpha$ -2 macroglobuline et par un inhibiteur plasmatique (protéine C inhibiteur : PCI) dont l'activité est augmentée par l'héparine [48,49] (Fig. 11).



**Figure 26:** Système protéine C-protéine C activée. Adapté de Rezaie AR.

L'activité de la PC décroît au cours des CIVD et des états de sepsis sévère [50,51]. Les mécanismes sont multiples : consommation dans le processus de CIVD, diminution de synthèse hépatique, inhibition par les systèmes protéasiques, diminution de la concentration de la PS libre en rapport avec une augmentation d'affinité pour la C4bBP. Il en résulte une diminution importante de la demi-vie de la molécule. Enfin au cours des états infectieux les plus sévères, l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires réduit l'expression de la TM, avec pour conséquence une diminution de l'activation de la PC native [52,53].



**Figure 27:** diagramme simplifié de la réponse immune innée à l'infection et aux lésions tissulaires impliquant la libération de cytokines et la cascade de coagulation [3]

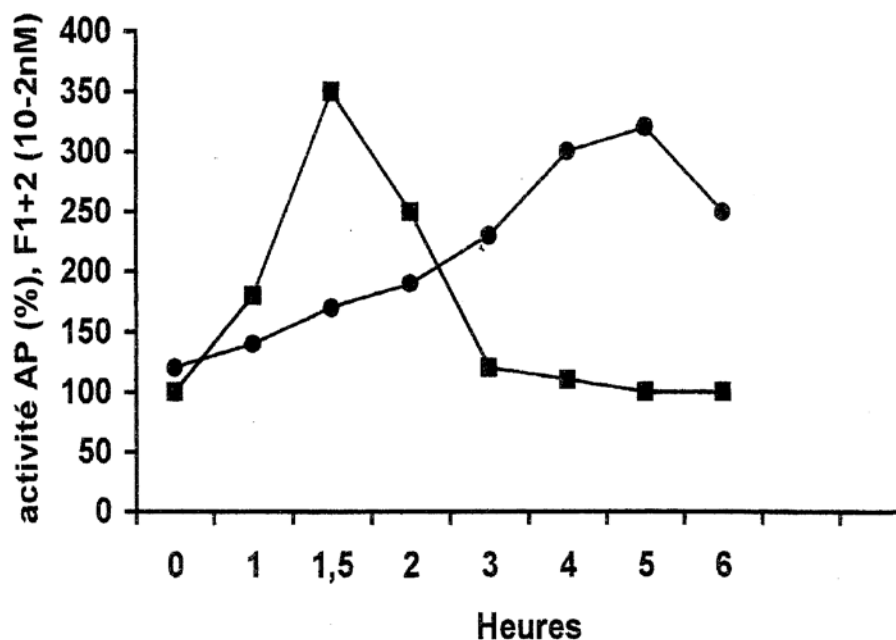
#### d. Anomalie de la fibrinolyse : Inhibition de la fibrinolyse

La fibrinolyse physiologique dépend de la plasmine, formée par activation du plasminogène. Les activateurs du plasminogène sont des sérine-protéases d'origine endothéliale (type tissulaire : t-PA), ou rénale (type urokinase : u-PA). Les inhibiteurs de la fibrinolyse sont représentés par les antiplasmines et les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène (PAI). Le PAI-1 est l'inhibiteur principal. Synthétisé par la cellule endothéliale, les monocytes, l'hépatocyte, il agit rapidement comme inhibiteur suicide spécifique de la t-PA et de l'u-PA. Il peut être lui-

même inactivé par la thrombine et la PCa qui possèdent ainsi une activité profibrinolytique lente [54,55]. La PCa inhibe également la formation du TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor), une procarboxypeptidase B inhibitrice de la fibrinolyse et activée par le complexe Thrombine-TM [56].

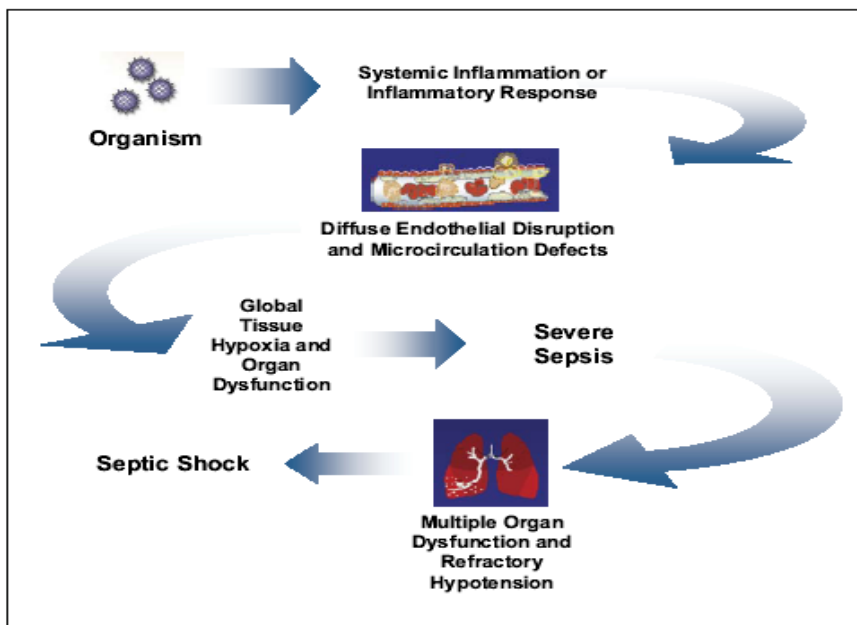
La cinétique de la fibrinolyse et les modifications des taux plasmatiques de ses médiateurs ont été largement étudiées au cours des états septiques expérimentaux et humains [54,56]. Ces études montrent qu'il existe une réaction fibrinolytique précoce générée par une augmentation du t-PA et de l'u-PA et dont témoigne la présence de complexes plasmine-antiplasmine. Cette fibrinolyse précède l'apparition des stigmates d'activation de la coagulation (voire figure). Mais l'augmentation secondaire des taux de PAI-1 limite la durée et l'intensité de la réaction fibrinolytique initiale. Le PAI-1 semble jouer un rôle essentiel dans l'inhibition secondaire de la fibrinolyse [57]. Au cours de l'infection, la synthèse endothéliale du PAI-1 est augmentée directement par l'endotoxine et par de nombreux médiateurs : glucocorticoïdes, insuline, TGF $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-1, thrombine. Certains de ces médiateurs induisent également une diminution de synthèse endothéliale du t-PA, provoquant ainsi une hypofibrinolyse précoce et prolongée. Ces perturbations sont retrouvées après injection d'endotoxine, d'E. coli vivant et de TNF. Plusieurs études humaines en ont confirmé l'existence au cours des états infectieux sévères et du choc septique [56]. L'augmentation des taux de PAI-1 est associée à un pronostic défavorable. Enfin et surtout le déterminisme génétique de la dysfonction fibrinolytique est maintenant établi, plusieurs études ayant montré l'importance majeure des polymorphismes touchant les gènes du PAI-1 et du TAFI.

La présence d'un polymorphisme de type « insertion délétion » (4G/5G) sur le promoteur du gène du PAI-1 a été particulièrement étudiée. La présence de l'allèle 4G favorise la transcription du gène du PAI-1 en situation inflammatoire et s'associe à une concentration sanguine plus importante de PAI-1 [53]. Les individus porteurs de l'allèle 4G, seraient soumis à une évolution défavorable par comparaison aux individus de génotype 5G/5G, lors de traumatisme sévère [54].



**Figure: 28 :** Évolution de l'activité activatrice du plasminogène (résultante de l'action du t-PA et du PAI-1) (□) et du fragment F1+2 (marqueur de l'activation de la coagulation) (●) après injection d'endotoxine chez le volontaire sain. L'activation de la fibrinolyse précède l'activation de la coagulation [58]

e. Physiopathologie du syndrome de détresse multi viscérale



**Figure 29:** mécanismes physiopathologiques depuis l'infection jusqu'au choc septique avec défaillance multi viscérale.

Le premier mécanisme évoqué pour expliquer la constitution de défaillances viscérales au cours du sepsis grave est la diminution de la perfusion tissulaire par obstruction de la microcirculation par les thrombi intravasculaires secondaire à la CIVD. Les études anatomiques ont en effet mis en évidence de façon répétée la présence de fibrine intravasculaire associée à des lésions ischémiques dans les tissus de patients décédés d'une maladie responsable d'une CIVD, suggérant une relation de causalité. L'exemple clinique le plus frappant est le purpura fulminans qui conduit à des lésions multiviscérales ischémiques en rapport avec de multiples thromboses artérielles, particulièrement évidentes au niveau des membres où des amputations sont malheureusement fréquentes.

À partir des études chez les volontaires sains et les babouins soumis à l'injection intraveineuse d'E. coli, Taylor et al. [33] et Levi et al. [59] ont décrit plusieurs stades de la CIVD, fonction du degré d'activation de la coagulation. Initialement, la génération de thrombine et une progressive inhibition de la fibrinolyse sont mises en évidence [33], suivies de la formation de fibrine intravasculaire et de l'activation endothéliale, comme l'atteste l'expression de molécules spécifiques de la coagulation et de l'inflammation [33]. Puis, l'augmentation de la perméabilité vasculaire apparaît, témoignant de l'altération endothéliale. Théoriquement, lorsque la CIVD est sévère et prolongée, les mécanismes compensateurs anticoagulant et fibrinolytique sont dépassés, la formation de fibrine persiste et peut conduire à une diminution de la perfusion au niveau de la microcirculation. L'hypoxie résultante conduit à l'ischémie tissulaire en aval, puis à la mort cellulaire. De plus, l'hypoxie régionale est elle-même un stimulus de la formation de fibrine, en particulier au niveau pulmonaire.

Néanmoins, les mécanismes exacts par lesquels la présence de fibrine influence l'altération ischémique et l'apoptose des tissus adjacents restent inconnus. En plus de la formation de fibrine intravasculaire, la fibrine peut être générée ou être transférée dans les espaces extravasculaires, où finalement elle se dépose [60]. Par exemple, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est fréquemment associé à une formation de fibrine intra- et extravasculaire [60], résultat de l'activation de médiateurs procoagulants systémiques et

locaux. La production locale de TF décelable par lavage alvéolaire semble être le point de départ des réactions procoagulantes.

À l'inverse, d'autres investigateurs pensent que ce n'est pas la CIVD, ou du moins pas le dépôt de fibrine qui est dommageable, mais plutôt la génération de protéases et leurs interactions avec les médiateurs pro inflammatoires qui contribuent aux défaillances viscérales.

Notons que l'hypoxie secondaire à l'obstruction vasculaire est aussi un stimulus pro-inflammatoire, mais qu'elle ne représente qu'une des nombreuses facettes qui lient coagulation et inflammation.

Dans notre étude on a trouvé un SOFA score (Score de Défaillance Organique) et un MOODS élevé dans le groupe 1 par rapport au groupe 2 dans nos résultats, donc les désordres de la coagulation engendrent beaucoup de défaillances multiviscérales ce qui augmente la mortalité. Nos résultats sont similaires à ceux des autres études [155,157,158].

#### **f. Physiopathologie de l'association des anomalies de l'hémostase**

##### *f-1 CIVD et Thrombopénie :*

La CIVD observée au cours des états septiques comme dans toute autre situation aboutit à une formation excessive de thrombus fibrinoplaquettaire. De ce fait une CIVD est toujours associée à une thrombopénie, une hypofibrinogénémie et une diminution des facteurs.

##### *f-2 CIVD et Hyperfibrinolyse :*

Le système fibrinolytique va s'activer lorsqu'une dégradation des dépôts de fibrine devient nécessaire. La CIVD conduit à une libération excessive de thrombine, responsable d'une augmentation de l'affinité du PA-1 pour son substrat le plasminogène (affinité de l'activateur du plasminogène et 1000 fois plus importante en présence de thrombine) et libération de quantités excessives de plasmine qui dépasse les capacités inhibitrices de l' $\alpha$ 2-AP et des autres inhibiteurs moins spécifiques. La plasmine formée en large excès dans la circulation est responsable d'un état d'hyperfibrinolyse, et s'attaque même à tout un ensemble de protéines

circulantes comme le fibrinogène, les facteurs V et VIII. Le risque de saignement devient alors majeur. L'intensité de la réponse fibrinolytique va dépendre de l'étiologie de la CIVD, certains tissus étant plus ou moins riches en activateurs du plasminogène, certaines étiologies étant plus ou moins propices à l'induction de cytokines pro-inflammatoires [58].

Cas particulier du sepsis où l'activation de la fibrinolyse n'est que temporaire faisant rapidement suite à un état d'hypofibrinolyse secondaire à l'hypersecretion de l'inhibiteur du plasminogène.

**g. Interraction entre la réaction immuno inflammatoire à l'agression septique et la coagulation**

Il existe une concordance chronologique dans l'activation du système immunitaire naturel qui suit la détection de micro-organismes pathogènes par des mécanismes de reconnaissance (récepteurs Toll-like, CD14, lectines liant le mannose) et dans l'activation de la coagulation. L'hypothèse d'un lien phylogénétique très ancien intégrant ces deux systèmes dans une stratégie de défense face à une agression septique est alimentée par l'existence de nombreuses homologies structurelles et fonctionnelles et de nombreuses interrelations. Les deux systèmes s'influencent dans une multitude de boucles de renforcement. Les médiateurs de l'inflammation modulent la mise en jeu des différents intervenants de la coagulation [58]. En regard, l'activation de la coagulation amplifie la réponse pro-inflammatoire (tableau2). Inversement, des anticoagulants endogènes (AT et PCa) exercent une activité anti-inflammatoire (tableau3) [61].

**Tableau IV: Effets pro-inflammatoires de l'activation de phénomènes de coagulation et d'activation plaquettaire [61]**

Événements de la cascade de la coagulation	Effets pro-inflammatoires
Génération de thrombine	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗IL-6, IL-8, MCP-1 via PAR-1 et PAR-4</li> <li>↗P-selectine, E-selectine, PAF</li> <li>↗interactions endothélium-PMN</li> <li>↗libération histamine et bradykinine</li> </ul>
Génération de complexes FT/ Facteur VIIa	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗cytokines et chémokines (IL-6, IL-8) via PAR-2</li> </ul>
Activation du Facteur Xa	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗cytokines et chémokines (IL-6, IL-8) via PAR-1</li> </ul>
Activation des plaquettes	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗libération par les plaquettes activées de chémokines, PAF, IL-1</li> <li>↗libération de P-sélectine, CD40L, et molécules d'adhésion</li> </ul>
Dépôts intravasculaires de fibrine	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗adhérences des polynucléaires et monocytes</li> <li>↘perfusion capillaire</li> <li>↗lésions d'ischémie-reperfusion</li> </ul>
IL : interleukine ; MCP-1 : monocyte chemoattractant peptide-1 ; PAR : protease-activated receptor ; PAF : platelet activating factor ; FT : facteur tissulaire.	

**Tableau V: Effets anti-inflammatoires des anticoagulants naturels endogènes [61]**

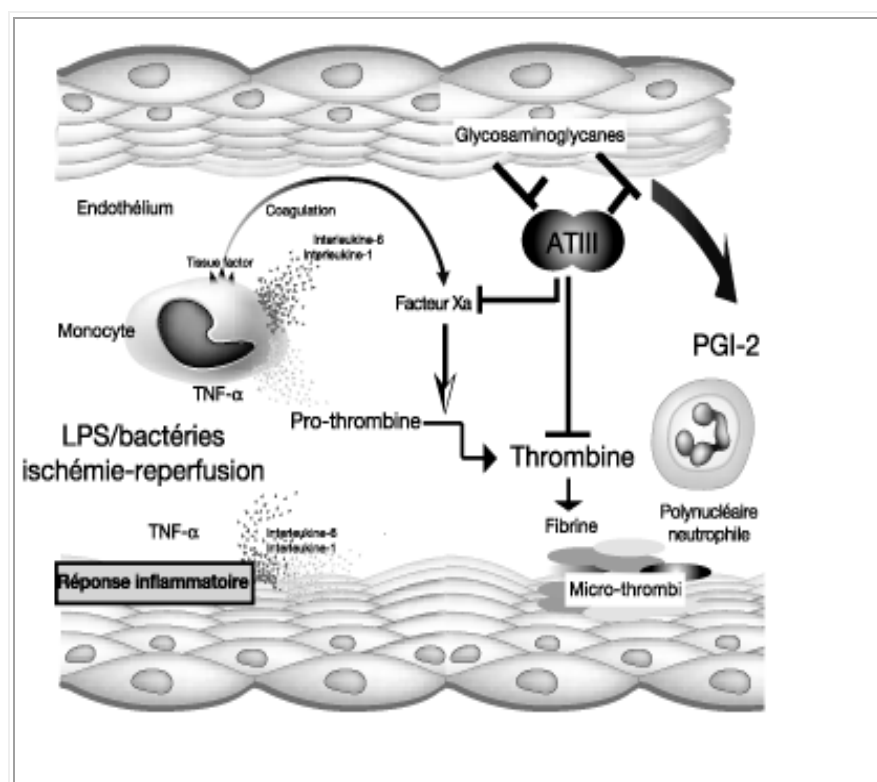
Inhibiteur endogène de la coagulation	Effets anti-inflammatoires
Antithrombine	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗libération et synthèse endothéliale de PGI2</li> <li>↘libération de cytokines pro-inflammatoires</li> <li>↘adhésion des polynucléaires neutrophiles</li> <li>↘chémotaxie polynucléaires neutrophiles et monocytes</li> </ul>
Protéine C / protéine S	<ul style="list-style-type: none"> <li>↘expression de la E-selectine</li> <li>↘libération de cytokines pro-inflammatoires</li> <li>↘adhésion des polynucléaires neutrophiles</li> <li>↘apoptose de la cellule endothéliale</li> </ul>
Plasmine	Active la fibrinolyse <ul style="list-style-type: none"> <li>↗la clairance des micro-thrombi</li> <li>↘adhésion du polynucléaire neutrophile</li> <li>↘lésions d'ischémie-reperfusion</li> </ul>
EPCR solubles	<ul style="list-style-type: none"> <li>↘adhésion leucocytaire</li> </ul>
Thrombomoduline (TM) soluble	<ul style="list-style-type: none"> <li>↘interactions endothélium-polynucléaire neutrophile</li> </ul>
EPCR : récepteur endothélial à la protéine C	

Les cytokines pro-inflammatoires, notamment le TNF- $\alpha$  et l'interleukine (IL)-1beta, suscitent l'expression par les monocytes et les cellules endothéliales de FT, l'initiateur de l'activation de la coagulation. À l'inverse, une cytokine anti-inflammatoire comme l'IL-10 atténue cette activation dans un modèle expérimental de sepsis. De plus, la synthèse hépatocytaire de PC est réduite par l'injection de TNF- $\alpha$ , et son activation est réduite par la diminution de l'expression endothéliale de la TM et de l'EPCR par le TNF- $\alpha$  et l'IL-1. Le TNF- $\alpha$  peut aussi réduire la synthèse endothéliale de PS. Enfin, ces cytokines ont également des effets antifibrinolytiques en stimulant la production et la libération de PAI-1 et, peut-être, en réduisant la synthèse de t-PA [61].

La thrombine est une protéase dont les multiples fonctions dépassent largement le cadre de l'hémostase stricto sensu pour intervenir dans l'inflammation et la réparation tissulaire. La thrombine agit par protéolyse des récepteurs PAR (Proteinase-Activated-Receptor) sur de nombreuses lignées cellulaires (plaquettes, leucocytes, cellules endothéliales). Elle stimule la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (notamment de IL-6 et IL-8), l'induction de la COX-2, la libération de PAF (platelet activating factor) et de NO, l'expression de molécules d'adhésion (P- et E-sélectines) favorisant la migration leucocytaire [36]. Les relations synergiques entre inflammation et coagulation sont bien illustrées par l'observation de génération de thrombine suivant l'administration d'IL-6 à des malades atteints d'un cancer, et, en regard, la stimulation par la thrombine de la production d'IL-6 par les monocytes et les cellules endothéliales. Ainsi, la genèse d'un état procoagulant apparaît constituer une voie d'amplification de la réaction inflammatoire [61].

Inversement, les mécanismes anticoagulants naturels indépendants que sont l'AT et les systèmes de la PC exercent des effets anti-inflammatoires (figure 2 et figure 3). L'AT, par son interaction avec les sulfates d'héparane de la surface endothéliale, stimule la production de prostacycline (PGI-2). La PGI-2 a une action vasodilatatrice, anti-agrégante et atténue la production de TNF- $\alpha$ , d'IL-6 et d'IL-8 par la cellule endothéliale. Elle exerce des effets inhibiteurs de l'adhésion leucocytaire, probablement par des effets libérateurs de PGI-2. De plus,

elle inhibe la production de cytokines pro-inflammatoire au niveau transcriptionnel et post-transcriptionnel par des voies indépendantes de l'inhibition de la thrombine. Il a été montré que l'AT bloque l'activation du NF-kappa B (nuclear factor kappa B), un facteur de transcription impliqué dans l'activation de gènes codant pour de nombreux médiateurs pro-inflammatoires [47]. Il est remarquable que ces effets anti-inflammatoires ne requièrent pas d'héparine et sont même antagonisés par l'héparine. De même, il a été montré in vitro et sur des modèles animaux que la PCa réduit la production de TNF- $\alpha$  résultant d'une administration d'endotoxine par, notamment, un effet s'exerçant sur l'expression et la translocation du NF kappa B. Il a été montré que la PCa conjointe à la PS peut réduire in vitro la production monocyttaire de cytokines de plus de 90 %, ainsi qu'un effet inhibiteur de l'activation leucocytaire. Les nombreux effets anti-inflammatoires décrits sont médiés par le couple PCa-PS ou par le couple PCa-EPCR au niveau de récepteurs PAR. Outre des propriétés anti-inflammatoires, il a été montré que le complexe PCa-EPCR pourrait avoir des effets anti-apoptotiques et protéger l'endothélium vasculaire [61,62].



**Figure 30:** Actions anticoagulantes et anti-inflammatoires de l'antithrombine [61].

### **III. DIAGNOSTIC DES TROUBLES DE L'HEMOSTASE AU COURS DU SEPSIS GRAVE**

#### **1. DIAGNOSTIC CLINIQUE**

##### **1-1 Généralités**

Les troubles de l'hémostase sont le plus souvent connues ou suspectés devant un interrogatoire et un examen clinique objectivant un syndrome hémorragique ou thrombotique.

Les hémorragies sont d'explication complexes, leur survenue est conditionnée à la fois par l'intensité du processus de la consommation des plaquettes et des facteurs de la coagulation, par les capacités compensatoires de l'hématopoïèse médullaire et les synthèses hépatiques et endothéliales et enfin par la fibrinolyse secondaire.

Elles sont donc rares au cours des états septique habituels

Les hémorragies graves sont observées au cours des meningococcies ou au cours des chocs septiques à bacilles gram- et à staphylocoques chez les patients dont les capacités de compensation sont limitées par l'insuffisance hépatique.

La symptomatologie clinique est souvent absente, le syndrome d'activation systémique de la coagulation s'exprime alors uniquement par des modifications de l'hémostase biologique.

##### **1-2 Diagnostic clinique d'une thrombopénie**

La présentation clinique d'une thrombopénie ce fait le plus souvent par un syndrome hémorragique évocateur d'une anomalie de l'hémostase primaire.

Des signes cutanés à type de purpura ou d'ecchymoses ou la survenue d'un saignement micro vasculaire et diffus lors d'une intervention chirurgicale sont autant de signes évocateurs de la présence d'une thrombopénie. Il peut aussi apparaître une hémorragie au niveau des muqueuses, notamment buccale (gingivorragies, aspiration oropharyngée sanglante) et nasale (épistaxis notamment si présence d'une sonde nasale) voire génito-urinaire (hématurie). Les

signes cliniques témoignant d'une anomalie de l'hémostase primaire sont essentiellement retrouvés lorsque le chiffre des plaquettes est inférieur à 30000/l [63].

### **1-3 Diagnostic clinique d'un trouble de la coagulation : CIVD**

Les signes cliniques de la CIVD associent classiquement thromboses et hémorragies. Les thromboses expriment la conséquence évidente du processus coagulant. Elles peuvent revêtir un caractère extensif et former des thromboses distales ischémiques, bilatérales et symétriques très évocatrices. Ces manifestations peuvent être résolutes ou au contraire évoluer vers des tableaux catastrophiques de gangrènes sèches ischémiques conduisant à des amputations parfois majeurs. Des thromboses hémorragiques peuvent atteindre tous les organes avec une prédilection pour les reins, le foie et les surrénales.

Les manifestations hémorragiques se caractérisent par des saignements prolongés inattendus et en nappe. Ces saignements peuvent être spontanés (pétéchies, purpura, hémorragie digestives, hématurie ect...), ou n'apparaître que lors de procédures médicales invasives sous forme de saignements aux points de ponction, ou après acte chirurgicale.

Des manifestations hémorragiques viscérales sont aussi possible, comme une hémorragie des glandes surrénales qui, lorsqu'elle est bilatérale conduit à une insuffisance rénale aigüe (syndrome de waterhouse fredericksen) ou d'autres territoires (comme le cerveau) ou des manifestations peuvent participer aux défaillances viscérales directement ou par le biais d'un choc hémorragique.

Le tableau suivant résume les principaux symptômes en rapport avec les hémorragies et les thromboses [18].

**Tableau VI: manifestations cliniques au cours des CIVD**

Organe cible	Hémorragie	Thrombose
Peau	- Pétéchie - Bulle hémorragique - Ecchymose	- Purpura fulminans - Acral cyanosis - Gangrène
Tube digestif	- Hématémèse - Méléna - Rectorragie	- Ulcération focale - Entérite nécrosante
Poumon	Hémoptysie	- Infarctus pulmonaire - Œdème lésionnel
Rein	Hématurie	- Tubulopathie interstitielle - Nécrose corticale
Système nerveux central		- Ramollissement ischémique ou hémorragique
Appareil endocrinien		- Syndrome de frederichsen - Syndrome de Scheehan
Cœur		- Infarctissement myocardique - Endocardite thrombotique

**1-4 Symptomatologie d'autres signes du sepsis grave :**

La libération de l'ensemble des médiateurs de l'inflammation au cours des états septiques graves aboutit à un état de vasoplégie intense (résistances vasculaires systémiques globales effondrées), avec dysfonction myocardique plus ou moins prononcée et altération des circulations régionales responsable de défaillances d'organes.

- La fièvre est un des symptômes les plus fréquents, elle est due à la libération de substances pyrogènes (interleukines, interférons alpha, TNF...),
- L'hypothermie est moins fréquente survenant volontiers chez les nouveau-nés, les personnes âgées ou les sujets débilisés (bactériémie à bacille Gram-),
- Les signes cardio-circulatoires : la tachycardie est toujours présente ; initialement la tension artérielle est conservée ou élevée et chute en cas de traitement inapproprié,

- Les signes respiratoires : Polypnée, insuffisance respiratoire aigues pouvant aller jusqu'au SDRA (syndrome de détresse respiratoire aigue).L'hyperventilation est très précoce, précèdent souvent la fièvre et les frissons,
- Signes d'hypo perfusion périphérique : extrémités froides, cyanosés et marbrures périphériques (genou++),
- L'insuffisance rénale a ce stade est surtout fonctionnel se manifestant surtout par une oligo anurie,
- Les signes neurologiques sont variés : confusion, agitation, somnolence, coma,
- Les perturbations hépatiques le plus souvent biologiques (élévation modérée des transaminases)

## **2. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE**

### **2-1 Généralités**

Les méthodes biologiques utilisables en routine sont des tests simples, accessibles en urgence, et qui doivent informer sur :

- L'état fonctionnel du système hémostatique et ses étapes de coagulation et de lyse : TCA, temps de Quick, temps de thrombine et temps de lyse des euglobulines ;
- La consommation des facteurs de l'hémostase : numération plaquettaire, fibrinogène, facteurs II et V au minimum, VII et X éventuellement ;
- La présence de marqueurs directs ou indirects de fibrino formation et de fibrinolyse : complexes solubles de monomères de fibrine, temps de reptilase, D-dimères, produits de dégradation de la fibrine ;
- L'état fonctionnel des systèmes inhibiteurs naturels : activités antithrombine et protéine C.

➤ Quelques points revêtent une importance considérable :

- Le diagnostic biologique requiert absolument la répétition des bilans pour obtenir une appréciation dynamique de l'hémostase. C'est très important chez les patients septiques, qui ont pu développer un syndrome inflammatoire préalable et présentent fréquemment une augmentation des taux des facteurs de coagulation, en particulier du fibrinogène et des plaquettes. Un taux de fibrinogène plasmatique normal peut témoigner d'une consommation majeure chez un patient présentant une hyperfibrinogénémie préalable. Les taux absolus de facteurs ont ainsi moins de valeur que leur évolution [14].
- À tout moment le taux plasmatique des facteurs est la résultante de plusieurs processus associant consommation, variations de synthèse en hausse ou en baisse, extravasation liée aux troubles de perméabilité, inhibition spécifique, hémodilution iatrogène. Aucun test ne permet de faire la part de ces différents mécanismes. L'insuffisance hépatocellulaire préalable ou acquise représente un facteur d'aggravation majeure des troubles de coagulation et perturbe également la fibrinolyse [19];

**2-2 Diagnostic biologique de la thrombopénie**

Le nombre de plaquettes est habituellement compris entre 150 et 400 g/l, quels que soit l'âge et le sexe. Une thrombopénie est définie comme une diminution du nombre de plaquettes au dessous de la valeur seuil 150 g/l.

Cependant, la mesure du chiffre de plaquettes par les automates compteur de cellules peut être pris par défaut. Il est important de confirmer la réalité de la thrombopénie et d'éliminer ainsi une fausse thrombopénie. En cas de doute, un prélèvement sur citrate de sodium ou par prélèvement capillaire est nécessaire. La rareté des plaquettes sur frottis sanguin et l'absence d'agrégats plaquettaires confirment le diagnostic de thrombopénie.

Les pseudos ou fausses thrombopénies peuvent être liées à une thromboagglutination induite par l'anti coagulant utilisé pour le tube de prélèvement contenant de l'éthylènediaminetétracétriq (EDTA). Dans ce cas il existe une immunoglobuline (Ig) froide (principalement de type M) reconnaissant le complexe membranaire plaquettaire Gp IIb/IIIa calcium dépendant [63]. On peut aussi observer un satellitisme plaquettaire par regroupement des plaquettes autour des polynucléaires neutrophiles formant des rosettes. Des agrégats de plaquettes activées ou un prélèvement dilué peuvent aussi être responsable d'une fausse thrombopénie. De plus les patients ayant des plaquettes avec un volume augmenté peuvent être faussement diagnostiqués comme atteints d'une thrombopénie car les macroplaquettes ne sont pas identifiées comme des plaquettes par certains analyseurs.

La stratégie diagnostique d'une thrombopénie sera traitée dans le chapitre réservé aux étiologies.

Certains signes de gravités des thrombopénies sont à analyser :

- Thrombopénie sévère < 20 000 élément/mm<sup>3</sup>
- Purpura extensif
- Hémorragie interne : hématurie, hémorragie digestive, méno-métrorragie
- Bulles hémorragiques buccales, voire gingivorragie spontanées
- Hémorragies au fond d'œil, épistaxis sévère
- Signes neurologiques dont céphalées ou compression d'un paquet vasculo nerveux

### **2-3 Diagnostic biologique des troubles de la coagulation : CIVD**

Le diagnostic de CIVD septique est habituellement retenu sur l'association d'une diminution des facteurs de l'hémostase (plaquettes, facteur V et fibrinogène) et de signes indirects de fibrinof formation et de lyse (présence de complexes solubles de monomères de fibrine, présence de D-dimères et de PDF) [28,36]. Un score diagnostique de CIVD, non

spécifique aux situations infectieuses mais à peu près universellement adopté, est proposé par l'International *Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH)*. (Tableau et ). Ce score définit très correctement les patients présentant une CIVD décompensée (overt DIC : score > 5) mais nécessite une approche biologique dynamique chez les patients en CIVD compensée. De récentes études observationnelles ont démontré sa bonne valeur prédictive pour l'existence d'une CIVD décompensée et sa forte valeur pronostique [114,13] ;

**Tableau VII: Score CIVD proposé par l'ISTH**

Score CIVD			
Test et score	0	1	2
-Plaquettes (G/l)	>100	<100	<50
-Augmentation CSMF, PDF, D.dimére	Absente	Modérée	Forte
-T.Quick (s) par rapport au témoin	<3	>3 et <6	>6
-taux fibrinogène (g/l)	>1	<1	

- ❖ Score  $\geq 5$ : compatible avec une CIVD décompensée.
- ❖ Score <5: compatible avec une CIVD latente (débutante), répéter les examens. Le score ne peut être utilisé que lorsque le patient présente une maladie connue pour être associée à une CIVD. Les tests de coagulation suivants doivent être réalisés : décompte des plaquettes, TP, fibrinogène, monomères de fibrine soluble (CSMF) ou PDF ou D-dimères.

**Tableau VIII : Score CIVD par l'ISTH**

Test et score	0	1	-1	0	1
-Plaquettes *Taux initial	>100	<100			
*Evolution			A	S	D
-TQ/Témoin	<3sec	>3sec	D	S	A
-D,Dimères, PDF ou fibrine soluble	NL	A	D	S	A

TQ : Temps de Quick , A : Augmenté , S : Stable , D : Diminué , NL : Normal

- ❖ Etape1 : s'il existe une maladie connue pour être associée à une CIVD = 2 points.
- ❖ Etape2 : calculer le score total chaque jour (le diagnostic de CIVD est retenu lorsque le score atteint 5).

Selon la société française de réanimation en langue française 22<sup>ème</sup> conférence de consensus ; Le diagnostic de CIVD biologique est retenu si les D-dimères sont augmentés et s'il existe un critère majeur ou deux critères mineurs de consommation. [107] Il convient de choisir une technique de mesure des D-dimères dont l'utilisation au cours des CIVD a été rapportée, comme un test d'agglutination de particules de latex avec lecture automatisée, pour lequel le seuil est à 500 µg/L. L'élévation des D-dimères n'est pas spécifique de CIVD.

Les critères de consommation sont :

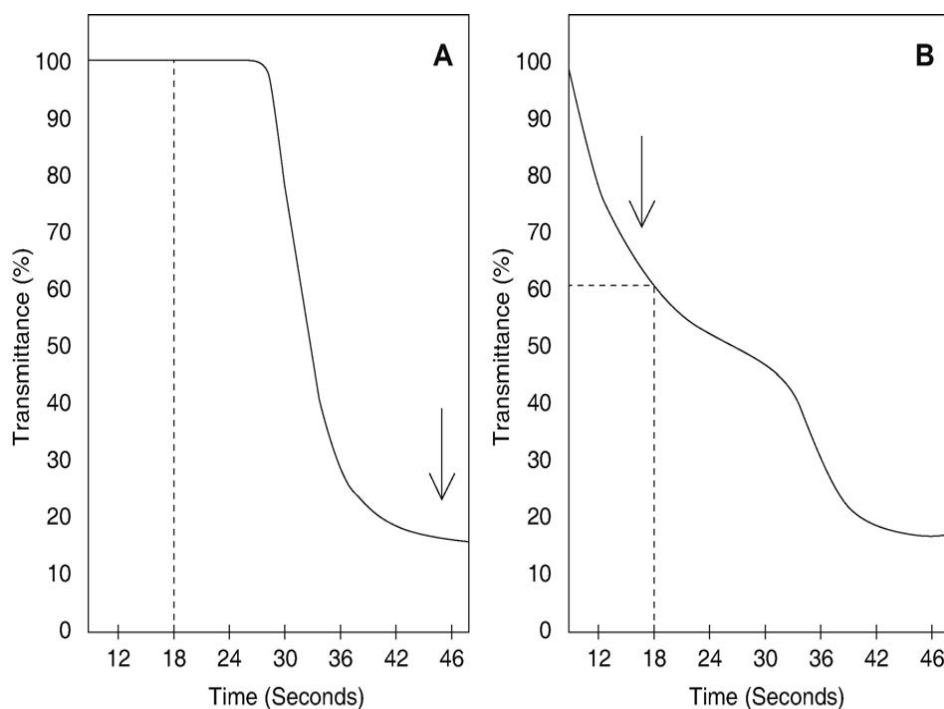
**Tableau IX:** *Research committee on DIC SCORE*

Paramètre (unité)	Majeur	Mineur
Numération Pq	< ou = 50	50 < ___ < ou = 100
Taux de prothrobine	< 50	50 < ou = ___ < 65
Concentration en Fibrinogène ( g/l)	-----	< ou = 1

Au japon, le *Research committee on DIC* à établi un score de diagnostic qui prend en compte l'existence ou non d'une leucémie, la présence d'un dysfonctionnement d'organe, le temps de quick et le taux de fibrinogène et de PDF. Un score supérieur a 4 est associé à une issue fatale.

Plus récemment un phénomène biologique particulièrement intéressant a été mis en évidence chez les patients septiques. Il s'agit de la modification des propriétés de transmission de la lumière au cours de la formation initiale du caillot lors de la mesure du TCA sur analyseur automatique. Les patients développant une activation anormale de la coagulation présentent un profil biphasique caractéristique de cette modification de transmission lumineuse (Figure). La présence d'un tel profil (« biphasic transmittance waveform ») est très significativement associée à un score de CIVD élevé, mais n'en est pas spécifique. En effet, cette propriété a été mise en rapport avec la constitution, au sein du plasma et sous l'influence du calcium, de complexes

associant les lipides de très basse densité (VLDL) et la C-réactive protéine (CRP). Sa valeur pronostique paraît intéressante, mais ce marqueur ne peut être mesuré actuellement que sur un seul type d'analyseur ce qui en limite l'utilisation en routine [118]



**Figure 31:** Le phénomène de « biphasic transmittance waveform ».

- A :** aspect normal de la décroissance de la transmission de lumière (longueur d'onde 580 nm) lors de la mesure du TCA sur automate. La mesure est réalisée à 18 secondes du temps 0. À ce temps, la transmission est normale, proche de 100 %. La constitution du caillot provoque une chute secondaire de la transmission de lumière (flèche).
- B :** aspect d'onde diphasique avec diminution précoce de la capacité de transmission. Celle-ci survient avant formation du caillot. D'après Toh CH [118]

#### **2-4 Diagnostic biologique de la fibrinolyse**

Chacun des médiateurs de la fibrinolyse peut être mesuré indépendamment par des méthodes immunologiques ou enzymatiques : t-PA, u-PA, plasminogène, antiplasmine, PAI-1, PAI-2. En dehors d'une suspicion de déficit constitutionnel, ces dosages sont peu utiles en pratique clinique, en raison de leurs difficultés méthodologiques, de leur coût et surtout des renseignements faibles et retardés qu'ils sont susceptibles d'apporter dans une situation d'urgence.

La mise en évidence d'un processus fibrinolytique pathologique repose essentiellement sur des arguments indirects : consommation du fibrinogène, diminution des facteurs de coagulation sensibles aux effets de la plasmine (temps de thrombine et de reptilase, facteur V en particulier), présence dans le plasma d'une quantité importante de produits de dégradation du fibrinogène ou de la fibrine.

Le diagnostic de fibrinolyse pathologique peut alors être retenu sur un faisceau d'arguments : consommation parfois majeure du fibrinogène souvent dosé à moins de 0,5 g/L (l'hypofibrinogénémie masque la positivité éventuelle du dosage semi quantitatif des complexes solubles de monomères de fibrine), présence de PDF et de D-dimères en quantité importante, allongement des temps de thrombine et reptilase, diminution du facteur V. Le compte plaquettaire permet théoriquement de distinguer les fibrinolyse secondaires (avec thrombopénie de consommation) et les exceptionnelles fibrinogénolyses primaires (sans thrombopénie), mais il faut l'interpréter en fonction des données de base (présence d'une thrombopénie préalable ou surtout d'une hyperplaquettose initiale qui peut masquer une consommation plaquettaire importante).

Ces différents tests ne peuvent être interprétés valablement qu'en réalisant des bilans successifs, assez rapprochés pour permettre d'apprécier la vitesse d'évolution du processus et avec des résultats obtenus suffisamment vite pour éviter un retard thérapeutique préjudiciable [37].

Les différents tests mettant en évidence une activation de la fibrinolyse sont regroupés dans le tableau ci-dessous ainsi que leurs résultats en cas d'activation de la fibrinolyse.

On constate une hypofibrinogémie dans le groupe 1 avec une moyenne de 0,9 mg/L contre un taux normale de fibrinogène dans le groupe 2 avec moyenne de 2,12 mg/l , ce qui est en accord avec l'étude de Gando et al .[73]

**Tableau X: Différents tests mettant en évidence une activation de la fibrinolyse**

Tests mettant en évidence une activation de la fibrinolyse :	Résultats
• D.dimères	Augmenté
• PDF	Augmenté
• Plasmine	Augmenté
• Complexe PAP	Augmenté

**2-5 Diagnostic biologique de la consommation des inhibiteurs de la coagulation**

Le tableau suivant regroupe les différents tests mettant en évidence la consommation des inhibiteurs ainsi que les résultats trouvés par rapport à la valeur normale.

**Tableau XI: Différents tests mettant en évidence une consommation des inhibiteurs**

- Tests mettant en évidence une consommation des inhibiteurs :	Résultats
• AT	Diminué
• Alpha2-antiplasmine	Diminué
• Proteine C	Diminué
• Proteine S	Diminué
• Complexes TAT	Augmenté
• Complexex PAP	Augmenté

## **IV. ETIOLOGIES DES TROUBLES DE L'HEMOSTASE AU COURS DU SEPSIS GRAVE**

### **1. LA THROMBOPENIE**

Plusieurs étiologies peuvent être incriminées au cours du sepsis, les unes en rapport avec le processus infectieux, les autres en rapport avec les thérapeutiques mis en route au cours de la prise en charge des patients.

### **1-1 origine septique**

L'existence d'un sepsis est un facteur de risque d'apparition d'une thrombopénie identifié depuis longtemps [110,15]. Ainsi il existe une relation inverse entre la sévérité du sepsis et le chiffre de plaquettes [82]. Son origine peut être multifactorielle s'intégrant dans le cadre d'une CIVD, d'une destruction plaquettaire immunologique, d'un hypersplénisme, secondaire à une agrégation plaquettaire liée à la fixation sur la plaquette de l'agent infectieux ou de l'un de ses produits et lors d'un syndrome d'activation macrophagique dit SAM, plus rarement un purpura thrombotique thrombocytopénique post infectieux

#### **a. La coagulation intra vasculaire disséminée.**

La coagulation intra vasculaire disséminée est un syndrome acquis secondaire à une activation systémique excessive de la coagulation responsable d'une formation excessive de thrombus fibrinoplaquettaire [67]. Dans ce contexte, la thrombopénie n'est pas isolée et est associée à d'autre trouble de la coagulation. Elle s'accompagne d'une hypofibrinogénémie (témoin de la fibrinolyse et de la consommation des facteurs), d'un allongement du temps de céphaline activée (TCA) et du temps de quick, de la présence de D-dimères et de complexe soluble de la fibrine [18].

#### **b. L'hypersplénisme**

L'hypersplénisme se caractérise par la présence d'une splénomégalie et d'une cytopénie pouvant toucher une ou plusieurs lignées hématologiques. La splénomégalie s'accompagne dans certain cas d'une augmentation de la séquestration plaquettaire, habituellement de 30%, mais qui peut atteindre 90% du pool plaquettaire. La durée de vie des plaquettes est normale et l'intensité de la thrombopénie est modérée (entre 50 et 150 g/l).

La thrombopénie est souvent accompagnée d'une leucopénie et d'une anémie.

**c. Thrombopénie immunologique d'origine septique.**

Des anticorps de type IgG associés aux plaquettes ont été décrits il y a une trentaine d'années et sont mis en évidence chez 30 à 40% des patients septiques thrombopéniques [110,109].

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.

Mais chez un tiers des patients, ces anticorps associés aux plaquettes sont des auto-anticorps dirigés contre les glycoprotéines IIb-IIIc ou Ib-IX [109]. En faisant le parallèle avec le purpura thrombopénique idiopathique, ces auto-anticorps pourraient être impliqués dans la survenue de certaines thrombopénies septiques et être associés à des troubles de l'hémostase primaire [109]

**d. Syndrome d'activation macrophagique SAM.**

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est un mécanisme important dans la survenue des thrombopénies des patients septiques.

Il 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.

Les perturbations de l'hémogramme sont les anomalies les plus fréquentes. La thrombopénie et l'anémie sont quasi constantes. D'autres manifestations biologiques sont fréquemment décrites : élévation des transaminases et/ou de la bilirubinémie, hyperferritinémie qui pour certain semble être un marqueur biologique pertinent de l'activation macrophagique, élévation des lactico-déshydrogénases (reflet de l'hémolyse intra médullaire), et hypertriglycéridémie.

**e. Purpura thrombotique Thrombocytopénique (PTT) :**

Un PTT doit être suspecté chez un patient septique lorsque la thrombopénie s'associe à des stigmates d'hémolyse avec schizocytose érythrocytaire. Certains agents infectieux communautaires sont particulièrement susceptibles de l'induire : *Escherichia coli* entéro -

pathogènes (O157 : H7), streptococcus pneumoniae, streptocoques sécréteurs de neuraminidase. Certaines circonstances sont donc évocatrices (syndrome dysentérique préalable, syndrome infectieux après morsure de chien, streptococcies de l'enfant). Mais, il peut s'agir également d'une infection nosocomiale acquise en réanimation. Le diagnostic repose sur les critères cliniques habituels de PTT ou de syndrome hémolytique et urémiques.

Enfin, dans un nombre de cas non négligeable, aucune étiologie précise n'est retrouvée pour expliquer la survenue d'une thrombopénie chez un patient septique.

Ces situations pourraient être liées à des phénomènes de migration trans - endothéliale sous l'influence des molécules d'adhésion plaquettaire. Leurs mécanismes sont en voie de démantèlement.

Au niveau artériolaire, l'adhésion semble dépendre de l'expression endothéliale de la molécule Endothelial Cell Adhesion Molecule (ECAM).

Au niveau veineux, l'expression du FcγR endothélial provoque l'adhésion par interaction avec les récepteurs plaquettaires GPIIb/IIIa. Ces phénomènes se produisent sans lésion endothéliale, ils permettent un recrutement extrêmement rapide des plaquettes au niveau des sites infectés. Ils sont étroitement intriqués avec l'adhésion et la migration leucocytaire. Ils ont pu être mis en évidence chez l'animal vivant par microscopie intravitale après marquage plaquettaire in vitro ou injection de liposomes fluorescents [92].

#### **f. Infections virales :**

Les infections virales s'accompagnent volontiers de thrombopénie. Celle-ci peut résulter de la diminution de la production plaquettaire par infection directe de mégacaryocytes (CMV, varicelle, rougeole, rubéole, grippe) et/ou de la destruction des plaquettes par adsorption à leur surface de particules virales ou de complexes antigène viral-anticorps. La thrombopénie peut survenir plus tardivement, après la phase de virémie, et répond alors à des mécanismes immunologiques.

## **1-2 Origine non septique**

### **a. thrombopénie médicamenteuse**

#### *a-1 Thrombopénie induite par l'héparine*

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une complication rare qui survient chez des patients traités par de l'héparine non fractionnée (HNF) ou de l'héparine à bas poids moléculaire (HBPM) quelle que soit la durée de traitement.

Deux types de thrombopénie surviennent chez les patients traités par héparine. La thrombopénie de type I (bénigne) régresse malgré la poursuite du traitement par l'héparine. Elle apparaît précocement dès les premiers jours de traitement et n'entraîne pas de complication (bénigne). Elle n'est pas d'origine immunologique. Elle est secondaire à un effet proagrégant directe de l'héparine sur les plaquettes. La thrombopénie de type II est immunologique ; elle apparaît plus tardivement et peut s'accompagner de complication thromboembolique. La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) désigne la thrombopénie de type II qu'elle soit induite par l'HNF ou par une HBPM. Elle est plus fréquente en milieu chirurgical ; le type de chirurgie (chirurgie orthopédique ou cardiaque) étant aussi déterminant. Selon une méta analyse récente, le risque de TIH est diminué de 90% en cas d'utilisation d'une HBPM comparativement à l'HNF utilisé dans le cadre d'une thromboprophylaxie chez des patients opérés d'une chirurgie orthopédique [76].

La TIH survient dans les 5 à 8 jours après le début du traitement. Ce délais peut être plus court en cas de traitement par de l'héparine dans les trois mois qui précède mais aussi plus tardif en cas d'HBPM. Son diagnostic est évoqué en cas de thrombopénie (souvent modérée) et /ou en cas de diminution des plaquettes de plus de 40% [131].

L'existence d'accidents thromboemboliques veineux et/ou artériel associés à une thrombopénie est très évocateur de diagnostic de TIH.

Le diagnostic repose sur la recherche d'Ac anti-PF4-héparine par la méthode ELISA ainsi que sur des tests fonctionnel d'activation plaquettaire.

La normalisation de la numération plaquettaire à l'arrêt de l'héparine est un élément capital de diagnostic.

#### *a-2 Autres thrombopénies médicamenteuses*

Quand une thrombopénie médicamenteuse est suspectée chez un patient hospitalisé en réanimation, il est souvent très difficile en cas de poly médication comme c'est le cas au cours du sepsis grave d'apporter la preuve de la responsabilité d'un médicament. De nombreuses listes de médicaments responsables de thrombopénie ont été établies mais elles incriminent un si grand nombre de médicaments qu'il est très difficile de prévoir quel médicament est responsable de cette thrombopénie.

Les thrombopénies médicamenteuses sont le plus souvent d'origine immunologique avec présence d'anticorps dirigés contre les glycoprotéines de la membrane plaquettaire [92] ayant comme conséquence une hyper destruction responsable d'une diminution du taux des plaquettes.

Le tableau suivant regroupe les principaux médicaments pouvant être responsable d'une thrombopénie.

**Tableau XII: Médicamentes et thrombopénies périphériques**

ANALGESIQUE	CARDIO VASCULAIRE	ANTIBIOTIQUES
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspirine</li> <li>- Paracetamol</li> <li>- Fénoprophène</li> <li>- Ibuprophène</li> <li>- Morphine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amiodarone</li> <li>- Captopril</li> <li>- Digitaliques</li> <li>- Furosémides</li> <li>- Spironolactone</li> <li>- Acétazolamide</li> <li>- Lidocaïne</li> <li>- Nifedipine</li> <li>- Diltiazem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pénicilline G, Ampicilline, Methicilline</li> <li>- Céphamicine</li> <li>- Céphalosporines de 3eme génération</li> <li>- Rifampicine, Isoniazide</li> <li>- Erythromycine, Clarytromycine, Clindamycine</li> <li>- Vancomycine, Teicoplanine</li> <li>- Gentamycine, Tobramycine</li> <li>- Sulfamide, Bactrim</li> </ul>
PSYCHOTROPES	HEMOSTASE	AUTRES
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diazepam</li> <li>- Meprobamates</li> <li>- Valproate de sodim</li> <li>- Carbamazepine</li> <li>- Diphénylhydantoïne</li> <li>- Phénotiazide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Héparine non fractionnée</li> <li>- Héparine de bas poids moléculaire</li> <li>- Ticlopidine, Clopidogrel</li> <li>- Abciximab (Reopro)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cimétidine, Ranitidine</li> <li>- Chloroquine</li> </ul>

*a-3 Thrombopénie par allo immunisation : purpura post transfusionnel*

Le purpura post transfusionnel est une complication rare, qui peut survenir après transfusion de tous les produits sanguins contenant des débris plaquettaires (culot globulaire, plasma viro-inactivé, et concentré plaquettaire). Les sujets prédisposés seraient les femmes ayant eu des grossesses multiples voire les patients déjà transfusés. Le plasma du transfusé contient un allo Ac qui provoque une destruction plaquettaire.

*a-4 Thrombopénie après hémodilution et transfusion massive*

Une transfusion massive ou une hémodilution entraîne une diminution du nombre de plaquettes dont l'importance est variable [92]. Lorsque l'on s'intéresse à la numération plaquettaire après hémodilution, la mesure du chiffre de plaquettes est toujours supérieure à celle que l'on attendait. La libération par la rate (et par le poumon) d'une partie du pool plaquettaire immature ou séquestré qu'elle stocke limite cette diminution mais n'exclut pas le risque hémorragique. La coagulopathie après hémodilution ou transfusion massive reste cependant multi factorielle liée à la diminution de l'hématocrite, des facteurs de coagulation et des plaquettes [55].

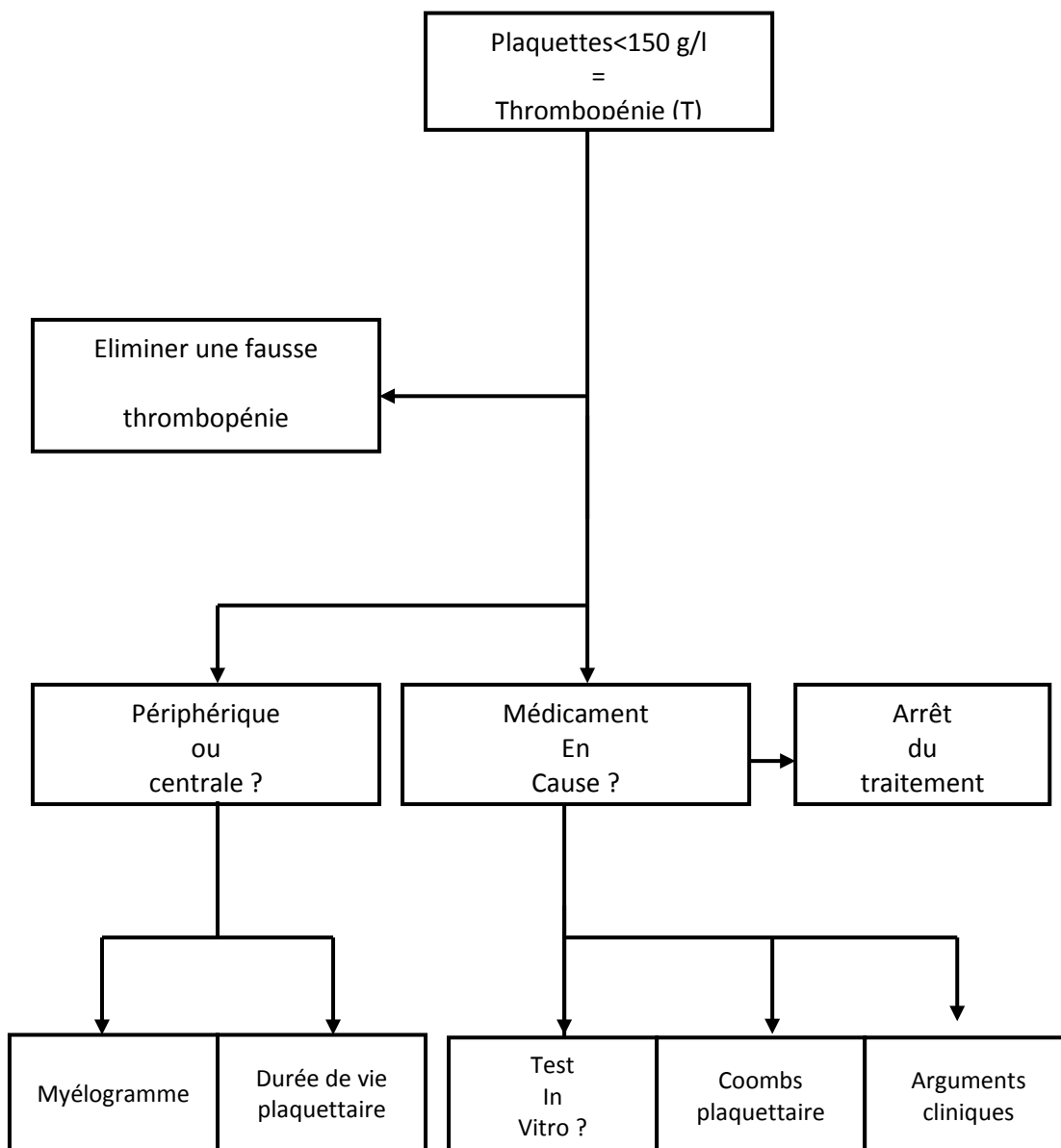
Le reste des étiologies sont résumé sur le tableau si dessous.

**Tableau XIII: principales étiologies des thrombopénies en réanimation celle pouvant être rencontré au cours du sepsis sont en caractère gras.**

<b>Fausse thrombopénies</b>	- <b>Prélèvement sur tube EDTA</b>
<b><u>Thrombopénie centrale</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carence en acide folique</li> <li>- <b>Origine médicamenteuse</b> (chlorothiazides, médicaments anti-folique, pyriméthamine, triméthoprime, sulfaméthoxazol, antiviraux)</li> <li>- Intoxication éthylique aigue</li> <li>- <b>Nutrition parentérale totale prolongée</b></li> <li>- Toxique (dérivés du benzène, colchicine)</li> <li>- Chimiothérapie anti-cancéreuse</li> <li>- Radiothérapie</li> <li>- <b>Infection virale.</b></li> </ul>
<b><u>Thrombopénie périphérique par hyper destruction</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <u>Immuno-allergique</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>médicamenteuses</b></li> <li>- purpura thrombotique auto-immun idiopathique (PTAI)</li> <li>- PTAI liée à une maladie de système, au VIH</li> <li>- <b>Infections bactériennes, virales</b></li> <li>- <b>Thrombopénie post-transfusionnelle</b></li> </ul> </li> <li>➤ <u>Non immuno-allergique</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>CIVD</b></li> <li>- Micro-angiopathies thrombotique <ul style="list-style-type: none"> <li>→ <b>Purpura thrombotique thrombocytopénique</b></li> <li>→ Syndrome hémolytique</li> <li>→ HELLP syndrome</li> <li>→ Eclampsie</li> </ul> </li> <li>- Prothèse valvulaire, circuits extra-corporels, <b>sonde de Swan-Ganz</b></li> <li>- <b>Infections bactériennes, virales, parasitaires</b></li> <li>- Syndrome d'activation macrophagique</li> <li>- Embolie graisseuse</li> <li>- Brûlures étendues</li> <li>- <b>SDRA, état septique grave.</b></li> </ul> </li> </ul>
<b><u>Dilution / séquestration plaquettaire</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Splénomégalie</b></li> <li>- <b>Poly transfusion.</b></li> </ul>

### 1-3 Stratégie diagnostic devant une thrombopénie

La stratégie diagnostic (figure) repose sur l'anamnèse (prise médicamenteuse), le terrain (cirrhose, maladie auto-immune, insuffisance rénale) et les résultats des tests d'hémostase (CIVD). Le myélogramme, parfois fait en urgence, permet de distinguer les thrombopénies périphériques et centrales ainsi que de poser le diagnostic d'un SAM. Le temps de saignement n'a aucun intérêt car il est généralement allongé en cas de thrombopénie inférieure à 50 Giga/l.



**Figure 32:** Conduite à tenir devant une thrombopénie

## **2. Trouble de la coagulation : CIVD**

### **2-1 Septique**

Le sepsis est en réanimation la principale cause du Syndrome d'activation systémique de la coagulation (SASC). Une CIVD biologique est observée dans 10 à 20% des cas et une CIVD clinique est plus rare. Certaines infections bactériennes s'accompagnent d'une CIVD clinique (purpura fulminans) avec une fréquence plus importante : *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* et *Streptococcus pneumoniae*. Il peut s'agir également de virus (herpes virus, adenovirus, parainfluenzavirus, échovirus, cytomégalovirus, HTLV-1, HIV, virus responsables de fièvres hémorragiques...), de parasites (paludisme) ou encore d'agents fongiques [18].

### **2-2 Non Septique**

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

- hypothermie et hyperthermies malignes ;
- choc hémorragique.

#### **a. Les traumatismes graves.**

Tous les dommages tissulaires traumatiques peuvent s'accompagner d'un SASC, par contact de FT constitutif avec le plasma.

De nombreuses études de cohortes de traumatisés, montrent que des stigmates biologiques d'une activation importante de la coagulation et de la fibrinolyse sont détectés dès les premières heures suivant le traumatisme [49-47]. D'un point de vue téléologique, cette activation de la coagulation est perçue comme une réaction protégeant l'organisme contre une exsanguination. Les dimensions de cette activation sont variables, parfois massives, justifiant le qualificatif de CIVD. Il existe un lien entre la survenue d'une CIVD et la gravité du traumatisme.

L'activation de la coagulation passe par la voie extrinsèque, comme en témoigne la détection précoce de FT dans le sang circulant des traumatisés graves [47, 44].

Du fait de la richesse du tissu cérébral en FT, les traumatismes crâniens s'accompagnent d'une CIVD dans 10 à 20 % des cas.

**b. L'héparine.**

L'héparine peut être responsable d'une activation de la coagulation. En effet l'activation des plaquettes par l'héparine va engendrer la libération du facteur 4 plaquettaire (F4P) qui se fixe sur la surface plaquettaire. L'héparine à son tour se fixe sur le F4P. Les patients peuvent alors développer des Ac anti-P4F (de type IgG) qui se fixe au complexe P4F-héparine. Ce complexe entraîne la libération de particules pro coagulantes et activent la cascade de coagulation. La TIH s'associe dans 10 à 20% d'une CIVD. Dans ce cas la thrombopénie est plus sévère [75].

## **V. AUTRES ANOMALIES POUVANT PERTURBER L'HEMOSTASE AU COURS DU SEPSIS**

### **1. Insuffisance hépatocellulaire**

L'insuffisance hépatocellulaire préalable ou acquise suite au syndrome de défaillance multi viscéral ou suite à une hépatite d'origine médicamenteuse représente un facteur d'aggravation majeure des troubles de coagulation et perturbe également la fibrinolyse.

L'insuffisance hépatique grave provoque en effet une diminution des capacités de synthèse des protéines de la coagulation et de la fibrinolyse. Le déficit acquis porte à la fois sur les activateurs et les inhibiteurs des deux processus, et la résultante provoque la constitution d'un nouvel et précaire équilibre coagulolytique, caractérisé par une coagulation intravasculaire a minima (expliquée par la diminution majeure des anticoagulants physiologiques, antithrombine

et protéine C) et par une diminution chronique des capacités antifibrinolytiques (par déficit en alpha2-antiplasmine et PAI-1). Ces patients présentent fréquemment une diminution chronique du temps de lyse des euglobulines, témoignant d'une fibrinolyse basale [129, 134, 4, 117, 106]. L'origine primaire de cette fibrinolyse est largement discutée, la plupart des études ayant documenté une activation anormale préalable de la coagulation. En effet, le processus fibrinolytique est le plus souvent toléré sans signes cliniques particuliers. Il est susceptible de décompensation brutale lorsque survient une activation anormale de la coagulation, que celle-ci soit locale, générale, ou induite par un traitement procoagulant (PPSB).

## **2. Hypovitaminose K au cours du sepsis**

Une carence en vitamine K est aussi responsable de trouble de la coagulation et cela par un déficit des facteurs dépendants de la vitamine K (prothrombine ou F II, proconvertine ou F VII, facteur Stuart ou F X, facteur antihémophilique B ou F IX) et des protéines régulatrices C et S, avec, pour conséquence essentielle, une hypocoagulabilité traduite par la chute du temps de Quick et un risque hémorragique accrue.

Les mécanismes impliqués dans la survenue du déficit en facteurs vitamine K-dépendants sont:

D'une part la destruction de la flore digestive productrice de ménaquinone (vitamine K<sub>2</sub>) issue de la synthèse bactérienne, principale forme de stockage chez l'homme et suffisant à couvrir les besoins en vitamine K pendant huit jours dans les conditions normales.

D'autre part l'interférence avec la synthèse de prothrombine par la chaîne N-méthylthio-tétrazole (NMTT) de certaines céphalosporines [72,105]. Le céfotétan possède la chaîne NMTT et peut donc inhiber l'enzyme époxyde réductase, nécessaire à la synthèse de la vitamine K.

L'absence d'alimentation parentérale totale et le maintien d'une nutrition orale sont aussi des facteurs responsables d'une carence d'origine exogène chez les patients.

## **VI. PRONOSTIC**

### **1. THROMBOPENIE**

#### **1-1 signes de gravités :**

Le risque hémorragique est proportionnel au chiffre de plaquettes. Il est quasiment nul au-dessus de 80 g/l. Une thrombopénie se situant entre 20 et 50 g/l est souvent pauci symptomatique. Cependant le risque hémorragique est aggravé par la coexistence de troubles de l'hémostase, comme par exemple, une thrombopathie (prise d'anti-agrégants plaquettaire, insuffisance rénale) ou une anomalie de la crase sanguine (administration d'héparine, CIVD, Insuffisance hépatique, etc). De même, la fièvre ou l'hypertension artérielle peuvent accroître le risque hémorragique d'une thrombopénie [80]. Le tableau suivant expose les différents signes de gravité d'une thrombopénie

**Tableau XIV: Signes de gravités d'une thrombopénie**

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Hémorragie interne : hématurie, hémorragie digestive, méno-métrorragie</li><li>- Bulles hémorragiques buccales, voire gingivorragies spontanées</li><li>- Hémorragie au fond d'œil, épistaxis sévère</li><li>- Symptomatologie neurologique dont céphalée ou compression d'un paquet vasculo-nerveux</li><li>- Purpura extensif</li><li>- Thrombopénie sévère (&lt;20000 éléments/dl)</li></ul> |
|---|

#### **1-2 Valeur pronostic :**

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. Cette association persiste après stratification sur le score APACHE ou IGS [125]. La mortalité semble d'autant plus élevée que le chiffre de plaquettes est bas [110,125]. Cependant, plus que la valeur absolue du chiffre de plaquettes, c'est le pourcentage de baisse qui semble être un élément pronostique

déterminant [125]. 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. L'évolution du chiffre plaquettaire est biphasique et différente entre les patients vivants et décédés [84,6]. Ainsi, la persistance de la thrombopénie et l'absence d'élévation «du chiffre de plaquettes sont associées à un risque accru de mortalité [84,6]. En revanche, la correction d'une thrombopénie a été retrouvée comme étant un facteur de bon pronostic [110,111].

## 2. CIVD :

Quelles que soient leurs étiologies, les CIVD sont associées à une grande variété de manifestations, depuis de modestes altérations de la coagulation uniquement biologiques jusqu'à des états très sévères où les complications hémorragiques peuvent être au premier plan. Il est alors admis, pour la plupart des investigateurs, que des micro thrombis contribuent à la constitution de multiples défaillances viscérales, dont l'aspect le plus caricatural est représenté par le purpura fulminans.

Les études expérimentales et cliniques ont bien montré que la CIVD est un syndrome qui évolue plus ou moins rapidement en trois phases : une première phase compensée sans consommation apparente des plaquettes et des facteurs de la coagulation, une seconde phase décompensée où la consommation est biologiquement évidente, et enfin une phase plus tardive où non seulement la consommation est massive, mais souvent associée alors à des manifestations cliniques hémorragiques ou nécrotiques.

En effet, lorsque la CIVD s'exprime cliniquement, les signes biologiques sont habituellement majeurs. La tendance hémorragique ou des saignements manifestes représentent les manifestations les plus évidentes.

Cependant, dans la grande majorité des cas, la participation de la CIVD à l'apparition d'un syndrome de défaillance multi viscérale (SDMV) est plutôt secondaire aux conséquences

thrombotiques et inflammatoires en relation avec l'activation endothéliale, bien que les preuves directes irréfutables manquent encore à l'heure actuelle.

Par ailleurs une bonne corrélation et aggravation réciproque à été démontré entre la CIVD et le syndrome inflammatoire des états septiques graves

### ***CIVD ET SYNDROME DE DETRESSE MULTI VISCERALES :***

#### ***UNE RELATION PRONOSTIQUE***

Le nombre de défaillances viscérales est habituellement plus élevé chez les patients qui présentent une CIVD par rapport à ceux qui sont porteurs d'une même pathologie sans CIVD. Fourrier et al. [40] ont été les premiers à mettre en évidence une relation claire entre la présence de CIVD, la gravité du syndrome septique et le nombre de défaillances viscérales au cours du choc septique ce qui est en accord avec nos résultats et aussi à l'étude de Gando et al. [73]. Cette étude a inclus 60 patients atteints de choc septique dont 44 présentaient une CIVD, alors que les 16 autres ne réunissaient pas les critères de ce syndrome. Tous les patients de l'étude étaient atteints d'une double défaillance, circulatoire et respiratoire, mais ceux qui présentaient une CIVD avaient, de plus, un SAPS (22 contre 15), une mortalité (77 contre 32 %), des concentrations plasmatiques de lactates et d'enzymes hépatiques et un nombre d'autres défaillances viscérales (rénale, hépatique et neurologique) plus élevés que ceux qui ne répondaient pas aux critères de CIVD, de même dans notre étude les patients qui présente une CIVD groupe 1 avait un taux de mortalité plus élevée par rapport au groupe 2 (100% contre 80%) . Pour chacune de ces défaillances viscérales, la fréquence de survenue tendait, de même, à être plus élevée en cas de CIVD. Il est aussi important de noter que Gando *et al.*, [48] ont observé que, par rapport aux patients atteints d'un traumatisme non compliqué et de sepsis sévère, les patients atteints de choc septique présentaient de façon plus fréquente une CIVD La même équipe [43] a montré que, chez 58 patients polytraumatisés, les 22 patients qui présentaient une CIVD avaient des scores de gravité (APACHE II 26 contre 13; Injury Severity Score 34 contre

20, ), une fréquence de SDRA (45 contre 8 %) et de SDMV (77 contre 16 %), ainsi qu'une mortalité (59 contre 14%, ) plus élevés que ceux qui ne présentaient pas ce syndrome.

Au cours d'une autre étude [44], ces auteurs ont aussi mis en évidence que les patients, dont la réponse inflammatoire (SIRS) persistait plus de trois jours, présentaient plus fréquemment une CIVD, un SDRA, un SDMV et une évolution défavorable par rapport à ceux qui n'avaient pas de critères de SIRS ou chez qui ces critères disparaissaient en moins de trois jours. Ces résultats ont été confirmés [43,46], puis étendus dans leur dernière étude [47] où la survenue d'une CIVD était également corrélée au nombre des critères de SIRS et au nombre de défaillances viscérales. Enfin, la constatation d'une CIVD chez des patients brûlés est corrélée à l'extension des lésions et à l'apparition d'un SDMV [50].

Le nombre d'études analysant la relation entre la CIVD et le SDMV reste cependant limité. En revanche, l'association entre la CIVD et la mortalité élevée est retrouvée par la grande majorité des études. En effet, de très nombreuses études cliniques prospectives ont montré que la mortalité des patients, atteints de sepsis sévère ou de polytraumatisme qui développaient une CIVD, avaient une mortalité au moins deux fois plus élevée par rapport à ceux qui présentaient le même syndrome sans CIVD [40-3]. Par exemple, Asakura *et al.*, ont récemment rapporté le devenir de 69 patients présentant une CIVD d'étiologie variée dans un service de médecine interne [12]. La mortalité hospitalière de ces patients sans SDMV était nulle, alors qu'elle atteignait 31 % chez ceux qui présentaient un SDMV.

Nous savons que la CIVD est un syndrome caractérisé par une activation soutenue de la coagulation associée à une inhibition de la fibrinolyse et à une déplétion des protéines anticoagulantes conduisant à des dépôts de fibrine intra- et extravasculaire et une altération endothéliale. Une consommation des plaquettes et des facteurs de la coagulation peut induire une tendance hémorragique. Mais, l'activation de la coagulation, l'inhibition de la fibrinolyse, la déplétion en facteurs anticoagulants, la thrombopénie et l'altération endothéliale participent-ils au même titre à la gravité de la CIVD et à la constitution d'un SDMV ? De nombreuses études ont

été effectuées pour répondre à cette question, quoique leurs conclusions soient basées le plus souvent sur des analyses rétrospectives.

Chez les patients septiques et polytraumatisés, la relation entre l'apparition de défaillances viscérales et l'activation de la coagulation a été rapportée par deux équipes. Une relation étroite entre les concentrations plasmatiques de FT, la gravité de la CIVD et le nombre de défaillances viscérales a été mise en évidence chez les patients atteints de sepsis sévère ou de choc septique [48]. Une relation a aussi été observée entre FT et CIVD chez les patients polytraumatisés [47]. La même équipe a aussi montré que les concentrations de FT, de complexes TAT et de D-dimères étaient plus élevées chez les patients polytraumatisés dont le SIRS persistait plus de trois jours (ce groupe comprenait 70 % patients avec CIVD et SDMV) par rapport aux patients sans SIRS ou dont le SIRS disparaissait rapidement. [44]. Mieux ciblé sur notre propos, est le travail de Kidokoro et al. [63] qui a comparé 49 patients septiques, dont 23 présentaient au moins une défaillance viscérale, à 11 patients chirurgicaux après une gastrectomie non compliquée. Ces auteurs ont ainsi montré que les concentrations plasmatiques des complexes TAT au jour de l'apparition de la (ou des) défaillance(s) viscérale(s) étaient supérieures à celles des patients septiques sans défaillance viscérale et à celles des patients après gastrectomie. D'autres investigateurs [12] n'ont cependant pas retrouvé de différence de concentrations de complexes TAT chez les patients septiques avec ou sans SDMV. En revanche, l'importance de l'inhibition de la fibrinolyse sur l'apparition d'un SDMV est rapportée par l'ensemble des investigateurs ayant testé cette hypothèse. En effet, Kidokoro et al. [63] ont montré que l'élévation des complexes TAT lors de l'apparition de défaillances viscérales n'était pas, en revanche, associée à celle des complexes PAP qui restaient identiques aux autres groupes. Ainsi, le rapport TAT/PAP était plus élevé chez les patients septiques avec défaillance (s) viscéral (s) par rapport aux autres sans défaillance. Cette élévation du rapport TAT/PAP précédant le début des défaillances viscérales, suggère une relation physiopathologique entre le déséquilibre coagulation/fibrinolyse et la constitution d'un SDMV. La relation positive entre ce déséquilibre et les concentrations plasmatiques élevées de PAI-1 [63] est en faveur du rôle

majeur de l'inhibition de la fibrinolyse par PAI-1 dans l'aggravation de la CIVD et la pathogénie du SDMV dans ce contexte. Le très intéressant travail d'Asakura et al. [12] a confirmé cette hypothèse montrant que, chez 69 patients hospitalisés pour une CIVD d'étiologie variée, ceux qui présentaient un SDMV (23 patients) avaient, pour une même activation de la coagulation (TAT), une profonde altération de la fibrinolyse : effondrement des concentrations de PAP et de produits de dégradation de la fibrine associé à une élévation considérable de PAI-1. Les patients ayant survécu à un arrêt cardio-respiratoire présentent une coagulopathie, proche de celle observée lors du sepsis ou du traumatisme. Récemment, chez 35 de ces patients, Geppert et al. [52] ont montré que les concentrations plasmatiques de PAI-1 étaient plus élevées chez ceux qui développaient une insuffisance rénale ( $p < 0,02$ ) et ceux qui présentaient une évolution neurologique défavorable ( $p < 0,03$ ). Une forte relation entre PAI-1 (ou le rapport TAT/PAP) et la mortalité a été rapportée par de nombreux investigateurs chez des patients septiques ou [43, 12,63, 116-81]. Gando et al. [45] ont observé chez des patients présentant un SIRS d'étiologie variée que la meilleure valeur prédictive de mortalité était une concentration de PAI-1 supérieure à 70 ng/mL avec une sensibilité de 82 % et une spécificité de 77 %.

La déplétion en protéines de la coagulation (AT et PC) est aussi corrélée à l'apparition de défaillances viscérales et à la mortalité [40, 50, 45, 81-91], à l'exception du TFPI [47, 12]. A l'admission de patients septiques, Fourrier et al., [40] ont montré qu'une activité de l'AT inférieure à 50% avait la meilleure valeur prédictive de mortalité avec une sensibilité de 96% et une spécificité de 76%, alors qu'une activité de la PC inférieure à 30% avait une sensibilité de 60% et une spécificité de 86 %. Il a aussi été rapporté, chez des patients présentant un SIRS d'étiologie variée, une bonne valeur prédictive de mortalité pour l'AT et la PC, mais celle-ci restait inférieure cependant à celle observée pour PAI-1 [45]. De même, chez les patients brûlés [50], une relation inverse a été mise en évidence entre le nombre de défaillances viscérales et les concentrations de PC et d'AT.

Enfin, au cours du sepsis, les concentrations plasmatiques de TM soluble, témoin de l'altération endothéliale ont été rapportées plus élevées en cas de SDMV [63].

Ainsi, l'incidence du SDMV, le nombre de défaillances viscérales et la mortalité sont plus élevés chez les patients présentant une CIVD par rapport à ceux atteints de la même pathologie sans CIVD. L'inhibition de la fibrinolyse et la déplétion en protéines anticoagulantes semblent les deux facteurs physiopathologiques majeurs dans la genèse du SDMV. Ces constatations demandent cependant confirmation par de larges études prospectives.

## VII. THERAPEUTIQUE

### 1. TRAITEMENT NON SPECIFIQUE

#### 1-1 Traitement des états septiques graves

##### a. Optimisation de l'état hémodynamique

###### *a.1 Diagnostic et monitoring du déficit volémique*

Les différents stades du sepsis se caractérisent par des modifications macro et micro circulatoires souvent antagonistes. A ce jour, les possibilités de monitoring de la micro circulation sont limitées, et les thérapeutiques spécifiques inexistantes. Les cibles thérapeutiques sont donc limitées aux éléments de la macro circulation (pression artérielle, volémie, fonction cardiaque, résistances vasculaires des gros vaisseaux, SaVO<sub>2</sub>).

La diurèse horaire et l'évolution biologique de la fonction rénale et de la lactatémie au cours du traitement sont les seuls paramètres de surveillance de la microcirculation disponibles [22].

###### *a.2 Restauration de la volémie*

A la phase initiale, l'urgence est au remplissage vasculaire systématique, l'hypovolémie étant constante. Aucun indice prédictif de la réponse au remplissage n'est nécessaire pour sa mise en oeuvre. L'objectif recommandé est une PAM > 65 mmHg. Lorsque l'hypotension engage le pronostic vital (par exemple lorsque la PAD est <40 mmHg), le recours aux agents vasopresseurs doit être immédiat quelle que soit la volémie.

Après la phase initiale, si le remplissage vasculaire doit être poursuivi, il doit s'effectuer en utilisant des indices prédictifs dynamiques de l'état de réserve de pré charge. [36, 102]

**Choix du soluté** : Les produits sanguins stables ou labiles, les dextrans et les amidons de poids moléculaire  $>$  à 150 KDa ne doivent pas être employés comme des solutés de remplissage. Les cristalloïdes et les autres colloïdes, quand ils sont titrés pour un même objectif hémodynamique, ont une efficacité équivalente.

Compte tenu d'un coût bien moindre et de leur innocuité, on peut recommander les cristalloïdes isotoniques, surtout à la phase initiale du choc.

**Quantité de soluté rythme et modalité d'administration** : Le remplissage vasculaire s'effectue par séquences de 500 ml de cristalloïdes isotoniques en 15 min. Ces séquences doivent être répétées jusqu'à obtention d'une PAM  $>$  à 65 mmHg , en l'absence de signes d'œdème pulmonaire. Si l'objectif de PAM n'est pas atteint, le recours aux amines vasopressives est indiqué [36,102]. Dans notre étude aussi le remplissage vasculaire est basée sur les cristalloïdes isotonique avec le même protocole et aussi le recours aux amines vasopressives .

**Place de la transfusion sanguine** : L'objectif est d'obtenir un taux d'hémoglobine de 8 à 9 g/dl, des taux différents peuvent être justifiés par une intolérance clinique et/ou la mesure de la SvcO2.

**Particularités pédiatriques** : Au cours de la première heure, un remplissage vasculaire jusqu'à 60 ml/kg est recommandé car il réduit la mortalité. Pour les mêmes raisons que celles exposées chez l'adulte, les cristalloïdes sont préférés [36,102].

### *a.3 Administration d'agent vasoactif*

Les médicaments vasoconstricteurs doivent être utilisés si le remplissage vasculaire ne permet pas d'obtenir une PAM  $>$  65 mmHg. L'utilisation précoce de ces agents est recommandée car elle permet de limiter la survenue des défaillances viscérales.

La norepinephrine, à la dose de 2 à 20 µg/minute, a été adjudgée comme l'agent vasoactif le plus utilisés au cours du choc septique et sepsis grave [58].

La norepinephrine peut être plus efficace dans la correction des hypotensions au cour du choc septique et cela en évitant la tachycardie potentiellement induite par la dopamine [77]. Une meilleur survie vient d'être suggérer avec l'utilisation de la Norepinephrine comparativement avec la dopamine [78] .

La vasopressine (0,01 à 0,04 U/min) ou la terlipressine (bolus de 1 à 2 mg) peut être utilisée dans les chocs réfractaires [59].

#### *a.4 Augmentation de la qualité d'apport de l'oxygène aux tissus*

Une SvcO<sub>2</sub> basse couplée avec un taux de lactates élevé suppose une inadéquation entre l'apport d'oxygène et sa consommation au niveau des tissus. Lorsqu'une SvcO<sub>2</sub> basse est identifiée, des traitements visant à accroître au minimum l'une des 3 composantes de l'apport d'oxygène sont recommandés afin de rétablir l'équilibre : capacité de transport de l'O<sub>2</sub> ; capacité cardiaque et saturation en oxygène au niveau artériel. Ceci est la raison du recours à des transfusions, à des agents inotropes, à une supplémentation en oxygène ou à une ventilation mécanique afin de pouvoir augmenter la ScvO<sub>2</sub>.

Une fois la pression artérielle moyenne est régulée, les patients avec inadapation de délivrance d'oxygène reflétée par une SvO<sub>2</sub> inférieure à 70%, taux de lactates augmenté, un hématicrite inférieur à 30% devraient bénéficier d'une transfusion afin de rétablir l'hématicrite à un niveau supérieur à 30%. Quelques études suggèrent que l'emploi d'une stratégie restrictive de transfusion, ou la transfusion serait systématique devant un hématicrite inférieure à 21%, est très appropriée. [57,127]

#### *a.5 Traitement inotrope*

Une fois les objectifs de la volémie, la pression artérielle moyenne, et l'hématicrite atteint et que la SvO<sub>2</sub> reste inférieure à 70%, la dobutamine serait recommandée, à la dose de 2.5 à 20 µg/kg/minute, afin d'améliorer la contractilité myocardique et atteindre une SvO<sub>2</sub>

supérieure à 70%. Des patients avec défaillance myocardique pourraient avoir une pression veineuse centrale augmentée et paraître comme en surcharge volémique, imposant un recours inapproprié aux diurétiques. L'emploi de la dobutamine chez ces patients pourrait traiter la défaillance myocardique et démasquer cette hypovolemie.[95,99].

A cause de l'effet vasodilatateur qui pourrait aggraver l'état d'hypotension, la dobutamine devrait être combiné à un vasopresseur chez tous patient présentant une hypotension persistante.

L'association de la dobutamine à la noradrénaline permet d'adapter de façon séparée les composantes  $\alpha$  et  $\beta$ -adrénergiques, elle est recommandée en première intention.

➤ *Particularités pédiatriques*

La noradrénaline peut être recommandée en utilisation de première intention. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type III peuvent être envisagés dans les états de bas débit cardiaque à PA normale.

*a.6 Baisse de la consommation d'oxygène*

Une fois les objectifs de la volémie, pression artérielle moyenne, et l'hématocrite atteint et que la SvO<sub>2</sub> reste toujours inférieure à 70% malgré l'emploi de la dobutamine ou que la dobutamine cause une réponse exagérée (importante tachycardie et hypotension), l'on pourrait réduire la demande systémique d'oxygène et sa consommation. Un des meilleurs moyens afin de diminuer la demande systémique en oxygène serait de diminuer le travail des muscles respirateurs lors de la respiration. Dans cette situation, l'intubation, ventilation mécanique, sédation, et paralysie diminue le travail respiratoire et redistribue le flux sanguin des muscles respiratoires vers le flux splanchnique et les autres organes nobles. [74,73].

**b. Traitement étiologique : traitement antibiotique**

La mortalité des états infectieux graves (sepsis graves ou états septiques graves) reste élevée de l'ordre de 30 %, atteignant jusqu'à 50 % pour les états de chocs septiques [7,21]. Le sepsis grave est ainsi un des « challenges » de l'infectiologie moderne.

L'antibiothérapie reste bien la partie la plus importante du traitement des états infectieux graves. Sa qualité et sa rapidité de mise en oeuvre conditionnent en partie le pronostic, joint au traitement de la source de l'infection, en particulier par le traitement chirurgical ou le drainage.

Il est cependant proposé de traiter les patients si possibles dès la première heure et dans tous les cas dans les trois heures, dans les recommandations récentes de la « Surviving Sepsis Campaign » [26].

De nombreuses études ont montré l'importance d'un traitement antibiotique empirique approprié et l'augmentation de la mortalité en cas de traitement initial inapproprié (nature ou délai) [51,103,96].

Cela n'est souvent possible qu'en élargissant le spectre avec des antibiotiques à spectre complémentaire :  $\beta$  lactamine + macrolides ou quinolones au cours des pneumonies communautaires graves ;  $\beta$  lactamine + glycopeptides en cas de suspicion d'infection liée à un staphylocoque résistant à la méticilline ;  $\beta$  lactamines associées à des inhibiteurs des  $\beta$  lactamases ;  $\beta$  lactamines ( $\pm$  inhibiteurs) associées à des aminosides ou des quinolones, voire des associations encore plus larges [24].

Les examens bactériologiques doivent impérativement être réalisés avant de débiter l'antibiothérapie, mais ils ne doivent en aucun cas la retarder. Il en est de même pour d'autres examens comme la ponction lombaire et le scanner cérébral, trop souvent sources de retards thérapeutiques.

Au cours des suspicions de méningite bactérienne, l'antibiotique doit être injecté avant le scanner (et donc avant la ponction lombaire), si ce dernier paraît indispensable avant d'effectuer la ponction lombaire. Pour réduire ces retards, source de nombreux décès il faut faire le diagnostic d'états infectieux grave rapidement.

En ce qui concerne les doses d'antibiotiques utilisées, ces dernières doivent être importantes d'emblée pour permettre des taux plasmatiques et tissulaires nettement au-dessus de la CMI des bactéries responsables.

La diffusion tissulaire est un élément probablement fondamental, mais encore assez peu pris en compte dans les choix antibiotiques.

La gravité d'une infection ne doit modifier la durée du traitement que si le site infectieux est particulièrement difficile à atteindre, mais pas dans les autres cas. La présence d'hémocultures positives à staphylocoque doré est un argument pour prolonger le traitement à deux semaines, en raison du risque de localisation secondaire. Ce n'est pas le cas pour les bactériémies à bacilles à Gram négatif.

La pertinence du traitement choisi, aussi bien initialement qu'après identification des germes responsables, engage la responsabilité des prescripteurs, non seulement vis-à-vis du malade traité, mais également vis-à-vis de la société, en raison du risque de sélectionner des bactéries résistantes. C'est dire que le rôle des référents en antibiothérapie et en infectiologie va devenir de plus en plus important

Quelques propositions sont suggérées dans le Tableau ci-dessous :

**Tableau XV: Propositions thérapeutiques en fonction des bactéries isolées**

Germes suspectés	Antibiotique(s) choisi(s)
Staphylocoque doré sensible	Méticilline
Staphylocoque doré Méti R	Vancomycine ou Linézolide
Staphylocoque doré sensibilité inconnue	Vancomycine + Métiline Linézolide + Métiline Linézolide seul ? ?
Colibacille	Céphalosporine troisième génération, quinolones
Entérocoque	Amoxicilline
Anaérobies	Augmentin, tazocilline
Entérobacter	Céfépime, Imipénème
Entérobactéries	Imipénème
P. aeruginosa	Ceftazidime, tazocilline associés à l'amikacine ou à la ciprofloxacine

**c. Corticostéroïdes**

Chez les patients atteints de sepsis sévère/choc septique, de faibles doses de corticostéroïdes, spécifiquement, hydrocortisone 50 mg intraveineux toutes les 6 heures et 9 alpha-fludrocortisone 50 µg per os par jour pendant 7 jours, doivent être administrées aux patients septiques ventilés, avec dysfonction d'organes, résistants aux vasopresseurs, malgré l'optimisation hémodynamique initiale (utilisant les principes du early goal-directed therapy) et l'instauration appropriée et précoce de l'antibiothérapie[11]. Avant l'instauration du traitement par les corticostéroïdes, un test de stimulation par le synacthène ou un dosage de la cortisolémie doit être pratiqué. Les corticostéroïdes seront préservés seulement chez les patients avec insuffisance surrénalienne relative.

**1-2 Traitement substitutif ou transfusionnel**

**a. Thrombopénie : Transfusion de plaquettes**

Les recommandations de l'Afssaps en 2003 sur les indications de la transfusion de plaquettes reposent essentiellement sur les avis des experts. D'une manière globale, le risque hémorragique est ainsi estimé faible pour une thrombopénie entre 50 et 100 g/l ; Ce risque devient important lorsque la numération plaquettaire est inférieure à 50 g/l [5]

La posologie minimale est 0,5 fois 10 puissance 11 plaquettes / 7 kg de poids.

➤ Les indications à la transfusion peuvent être :

- **Curatives** : hémorragies graves avec chiffre de plaquettes inférieur à 50 G/l voire 100 g/l en cas d'hémorragie intracérébrale,
- **Préventives** : dans but de diminuer l'incidence et la gravité des accidents hémorragiques. Le seuil transfusionnel se situe aux environs de 10 g/l (voire 20 g/l en cas de fièvre, de traitement anticoagulant, de coagulopathie de consommation, de tumeur cérébrale, de localisation tumorale endoluminale envahissant la muqueuse, de myscite, d'hypertension artérielle). Il s'élève à 50 g/l en cas d'intervention chirurgicale ou d'actes invasifs prévus (ponction lombaire) voire 100 g/l en cas de chirurgie avec

risque hémorragique particulier (neurochirurgie, chirurgie ORL ou ophtalmologique).  
Ce chiffre est indicatif ; il faut toujours s'assurer de l'absence d'une thrombopathie associée [5].

Ce seuil doit être cependant modulé par la présence associée d'anomalie de l'hémostase (CIVD par exemple), d'une altération plaquettaire induite par l'utilisation d'agent ayant une activité antiagrégant, d'une anémie (hématocrite inférieure à 30%), d'une hypothermie et d'une hypertension artérielle systémique.

En cas de transfusion massive, la transfusion plaquettaire prophylactique est recommandée lorsque la perte sanguine est supérieure à deux fois la masse sanguine.

Devant une suspicion de thrombopénie induite à l'héparine, l'héparine doit être immédiatement arrêté et remplacé par le danaparoïde sodique ou un inhibiteur direct de la thrombine [23]. la transfusion de plaquettes n'est pas recommandé en phase aigüe car elle peut favoriser la survenue de thromboses.

La thrombopénie secondaire à une réaction immunitaire (maladie auto-immune, purpura post-transfusionnel) ou immuno-allergique peut nécessiter une transfusion plaquettaire si la thrombopénie est très sévère ou en cas de syndrome hémorragique.

- Complications :

La survenue d'une complication liée à une transfusion de plaquettes est rare le bénéfice d'une transfusion de plaquettes du fait du risque hémorragique lors d'une anesthésie chez un patient atteint d'une thrombopénie notamment sévère ne doit pas faire oublier que, même si les complications de la transfusion sont rares, elles engagent le pronostic vital. Les complications rencontrés sont principalement d'ordre infectieux responsable de septicémie (germes les plus fréquent et responsable de décès : staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens et le Staphylococcus epidermidis [65]).

La survenue d'une détresse respiratoire dans les six heures qui suivent une transfusion peut avoir une origine d'ordre immunologique, appelé TRALI (*Transfusion-Related Acute Lung*

*Injury*). Le culot plaquettaire est le produit labile le plus responsable du TRALI. Le mécanisme physiopathologique reste à l'heure actuelle incomplètement élucidé [104]. Ce syndrome de détresse respiratoire aigue est le résultat d'une activation leucocytaire au niveau des capillaires pulmonaires responsable d'une altération de la paroi alvéolocapillaire pulmonaire et d'une réaction inflammatoire pulmonaire. Il est important de préciser que l'état de choc, comme c'est le cas au cours du choc septique, forme un terrain favorisant la survenue d'un TRALI. La transfusion va être alors le facteur déclenchant pour l'activation des polynucléaires. La présence d'anticorps anti-HLA venant du receveur mais aussi d'autre substance comme les microparticules vont favoriser la réaction inflammatoire au niveau pulmonaire et entraîner une hypoxémie sévère ( $PaO_2/FiO_2$  inférieur à 300 mmHg) dans les 6 heures suivant la transfusion sanguine [104]. Une hyperthermie associée à des troubles hémodynamique (hypotension artérielle systémique, hypertension artérielle, tachycardie) peut compléter le tableau. L'évolution est le plus souvent favorable en 72 heures sans séquelles mais peut être dramatique avec une mortalité estimée entre 5 et 15%. Le traitement de cette manifestation est symptomatique. La déclaration de l'événement est importante afin d'identifier les donneurs à risque.

**Tableau XVI: principaux risques associés à une transfusion de plaquettes**

<b><i>Risque infectieux</i></b>	Risque virale (HIV, HBV, HCV, CMV, etc) Risque de contamination bactérienne Risque de contamination parasitaire (Paludisme) Risque de transmission d'agents non conventionnels
<b><i>Risque immunologique</i></b>	Hémolyse secondaire à une incompatibilité ABO TRALI Réaction transfusionnelle (Frisson-hyperthermie non hémolytique) Réaction anaphylactique (prurit, urticaire, bronchospasme, état de choc) Purpura post transfusionnel

TRALI : *Transfusion-Related Acute Lung Injury*

**b. CIVD : Traitement substitutif**

*b.1 Les transfusions plaquettaires*

Il existe 2 types de concentrés plaquettaires, les mélanges de concentrés plaquettaires standards obtenus à partir de plusieurs donneurs et les concentrés plaquettaires d'aphérèse (CPA) obtenus à partir d'un donneur unique. Le choix entre ces 2 types de concentrés plaquettaires dépendra principalement de la disponibilité des produits. Les CPA limitent le risque d'allo immunisation et le risque infectieux théorique [5,107].

Comme il s'agit d'une situation de thrombopénie de type périphérique, le rendement de la transfusion de concentrés plaquettaires est faible et la durée de l'efficacité de la transfusion est toujours inférieure à 24 heures.

La transfusion plaquettaire n'est indiquée qu'en cas d'association d'une thrombopénie inférieure à 50 g/L et de facteurs de risque hémorragique (intervention chirurgicale, geste invasif, thrombopathie associée) ou d'hémorragie grave (CIVD compliquée). La posologie minimale est 0,5 fois 10 puissance 11 plaquettes / 7 kg de poids [107,5].

*b.2 Le plasma frais congelé (PFC)*

Deux produits sont disponibles : le plasma « sécurisé » provenant d'un donneur unique et le plasma « viro atténué » (PVA) qui est un mélange obtenu à partir de 100 plasmas puis fractionné. Le choix est fait non pas sur l'efficacité qui est identique, mais plus sur la disponibilité et le coût, favorables aux PVA. Le PFC est le seul produit apportant du facteur V, de la protéine S, du plasminogène et de la métalloprotéase du facteur Willebrand. La transfusion de PFC est indiquée dans les CIVD avec effondrement des facteurs de la coagulation (TP inférieur à 35-40 %) associées à une hémorragie active ou potentielle (geste invasif, intervention chirurgicale). Le volume initial à transfuser est de l'ordre de 10 à 15mL/kg. Le temps de décongélation minimal est de 30 min. Le PFC ne doit pas être utilisé à titre systématique ou comme soluté de remplissage [107].

### *b.3 Le fibrinogène*

Comme il s'agit d'une situation de consommation, le rendement habituel (normalement de 0,4 g/L par gramme injecté chez l'adulte) est diminué. Il n'y a pas d'indication démontrée à l'utilisation du fibrinogène dans la CIVD [107].

### *b.4 Le complexe prothrombique (PPSB)*

Le PPSB, potentiellement thrombogène, est contre indiqué dans la CIVD [107].

## **2. TRAITEMENT SPECIFIQUE DES TROUBLES DE L'HEMOSTASE AU COURS DU SEPSIS GRAVE**

Pour limiter les conséquences viscérales de l'activation de la coagulation, les deux possibilités logiques sont l'utilisation d'un traitement anticoagulant antithrombotique ou d'un traitement pro fibrinolytique. Les risques hémorragiques des fibrinolytiques rendent leur utilisation trop dangereuse, bien que des résultats intéressants aient été observés chez l'animal et qu'ils aient été utilisés parfois avec succès au cours des méningococcémies fulminantes. La restauration du potentiel anticoagulant est naturellement assurée lorsque la cause est rapidement maîtrisée, l'état hépatique normal et les lésions endothéliales limitées, car les capacités de synthèse des systèmes anticoagulants physiologiques sont alors suffisantes pour arrêter le processus thrombotique. Malheureusement, ces capacités sont souvent dépassées par l'intensité du processus infectieux et la génération explosive de la thrombine. Les anticoagulants dont l'indication est discutée sont l'héparine, le TFPI recombinant, les concentrés d'antithrombine et la protéine C extraite du plasma humain ou recombinante [39].

### **2-1 L'utilisation de l'héparine :**

L'héparine a été considérée pendant très longtemps comme le traitement de référence, bien qu'aucune étude clinique contrôlée n'ait jamais démontré son efficacité. Au cours des CIVD aiguës, elle est aujourd'hui considérée comme dangereuse à la phase initiale, parce qu'utilisée à

dose anticoagulante, elle aggrave le risque hémorragique ou qu'au contraire, utilisée à basse dose, elle se révèle inefficace en raison de l'effondrement de l'activité de l'AT. De plus des études récentes ont montré qu'elle diminue l'affinité de cette dernière pour les GAGs de l'endothélium et empêche ainsi son activité anticoagulante et anti-inflammatoire au niveau microcirculatoire [39].

#### **2-2 L'utilisation de l'inhibiteur du facteur tissulaire :**

Les effets de l'inhibition de l'activation du TF ont été étudiés dans divers modèles animaux, en utilisant soit des anticorps monoclonaux anti-TF, soit du TFPI recombinant. Les résultats les plus probants ont été obtenus dans un modèle de choc septique chez le babouin [115,128]. Chez l'homme, le TFPI recombinant (laboratoires Chiron) a été testé dans deux essais de phase II et III (étude Optimist) [2,1]. Les résultats ces deux études ont été négatives sur la mortalité du sepsis sévère. Il existait une interaction significative avec l'héparine utilisée à titre antithrombotique et la fréquence des accidents hémorragiques était plus élevée chez les patients traités. L'effet sur la CIVD n'a pas été spécifiquement étudié.

#### **2-3 L'utilisation de l'antithrobine :**

L'antithrobine (Aclotine\* LFB) dispose en France d'une AMM dans le traitement des CIVD quelle qu'en soit l'étiologie. Les études expérimentales de complémentarité au cours des CIVD septiques ont été menées chez le rat, le hamster, le chien, le porc et le babouin avec des résultats concordants [32].

Chez l'homme, l'efficacité des concentrés d'AT au cours des états infectieux graves reste discutée. Une seule étude contrôlée s'est spécifiquement intéressée aux effets sur les troubles de l'hémostase au cours des états de choc septique et a montré une correction significativement plus précoce de la CIVD dans le groupe traité [41]. L'effet des concentrés d'AT sur la mortalité globale a fait l'objet de plusieurs études de phase II, dont une méta-analyse incluant 135 patients a montré une tendance non significative à une réduction de mortalité (-22 %) [41] et une étude italienne chez 122 patients qui a retrouvé une diminution significative en cas de choc

septique [31,14]. L'étude internationale de phase III « Kybersept », a comparé en double insu l'effet de concentrés d'AT par rapport à un placebo sur la mortalité des patients présentant un état septique sévère [132].

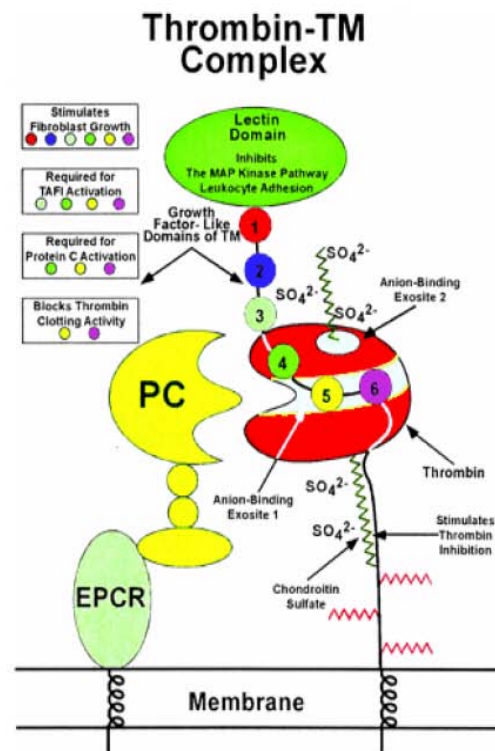
#### **2-4 L'utilisation de la protéine C active :**

Chez l'animal septique, les concentrés de PC ou la PCa diminuent la mortalité et améliorent significativement les dysfonctions viscérales [112,119]. Chez l'homme, l'utilisation de concentrés de PC d'extraction plasmatique a fait l'objet d'une dizaine d'études ouvertes et d'une étude contrôlée, au cours du purpura fulminans méningococcique [128]. L'intérêt de ces concentrés obtenus par séparation plasmatique a été discuté au cours des états infectieux qui sont caractérisés par une diminution des propriétés endothéliales d'activation de la PC native. D'autres auteurs considèrent au contraire que n'étant activée qu'au site de la thrombose et faisant courir moins de risque hémorragique, les concentrés de PC seraient aussi efficaces et moins dangereux que la PC recombinante [35,69].

La PCa recombinante humaine (alpha-drotrecogin : Xigris\*, laboratoire Eli-Lilly) a fait l'objet d'une étude de phase II et d'une étude multicentrique internationale randomisée en double insu contre placebo (étude « Prowess ») au cours de laquelle les paramètres de l'hémostase — dont l'amélioration n'était pas l'objectif de l'essai — ont été particulièrement étudiés [17].

## Une molécule qui a tout pour plaire :

- Anti-coagulante
- Anti-thrombine
- Pro-fibrinolytique
- Anti-inflammatoire
- Anti-apoptotique
- Anti...



**Figure33** : montrant la Proteine C activée recombinante humaine est ses propriétés

Le traitement était associé à une réduction du risque relatif de décès de 19,4 %, avec une réduction brute de 6,1 % de la mortalité à 28 jours. L'effet du traitement n'a été significatif que chez les patients présentant un état septique sévère de survenue récente, responsable de deux défaillances viscérales et dont le score de gravité était élevé. L'incidence des effets aderses hémorragiques survenus au cours de la période de perfusion était significativement plus élevée chez les patients traités, alors même que les patients présentant un risque hémorragique n'étaient pas inclus. L'essai Prowess a fait l'objet de très nombreuses analyses de sous-groupes et de plusieurs articles détaillant les caractéristiques cliniques et biologiques des patients inclus ([38] Tableau ).

Dans notre étude aucun patients n'as reçus des inhibiteurs de la coagulation .

➤ **Les points les plus importants sont les suivants :**

Le traitement par la PCa recombinante est très efficace chez les patients les plus graves mais semble inefficace chez les moins graves (moins de deux défaillances d'organe). Une étude contrôlée complémentaire qui devait inclure plus de 11 000 patients septiques ne présentant qu'une dysfonction viscérale a été récemment arrêtée pour « futilité »

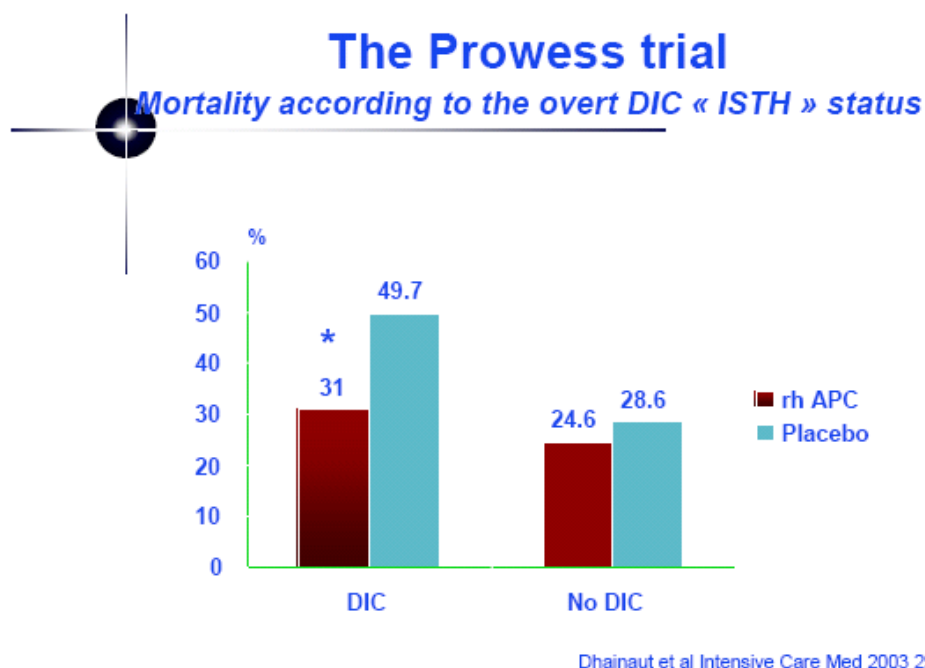
Il existe une interaction entre la PC activée recombinante et l'héparine. Dans le groupe placebo de l'essai Prowess, la mortalité des patients héparinés atteignait 28,1 vs 39,4 % chez les patients non héparinés. Chez les patients traités la PC activée ne semblait pas apporter de bénéfice supérieur à l'héparine.

La pertinence de ces données a été largement débattue car le traitement par l'héparine n'avait pas été randomisé. Les données biologiques plaident cependant pour la réalité d'une interaction, l'activité de l'inhibiteur naturel de la PC étant très augmentée par l'héparine.

Enfin, l'analyse par sous-groupe a montré que les patients ayant développé une CIVD (selon les critères de l'ISTH) ou un état de choc septique, semblaient tirer le meilleur bénéfice du traitement [38]. voir figure 18

Le traitement n'est pas validé chez l'enfant.

Dans notre étude aucun patients n'a reçus des inhibiteurs de la coagulations .les autres études montre que l'administration des inhibiteurs de la coagulation donne une évolution favorable et diminue le taux de mortalités



**Figure 34:** Mortalité chez le sous groupe présentant une CIVD selon les critères de <ISTH>

➤ **Conclusion du traitement spécifique :**

Au total, aucune étude contrôlée incluant un nombre important de patients n'a été consacrée au traitement spécifique des troubles de l'hémostase au cours des états infectieux graves, que ce soit par l'héparine, le TFPI, l'AT ou la PC. Dans ces trois derniers cas, c'est l'effet sur la mortalité à 28 jours toutes causes confondues qui a été étudié chez des patients en sepsis sévère précocement traités.

Malgré les multiples preuves de l'interférence de ces inhibiteurs avec l'héparine, un traitement concomitant prophylactique par l'héparine non fractionnée ou les héparines de bas poids moléculaire a été autorisé dans les trois essais, avec dans les trois cas une interaction et une augmentation significative des accidents hémorragiques.

Aucune de ces études ne comprenait de critères spécifiques de CIVD à l'inclusion et les patients à risque hémorragique en étaient exclus, en particulier lorsqu'il existait une thrombopénie sévère.

Le TFPI recombinant n'a pas reçu d'autorisation réglementaire.

Les concentrés d'AT sont autorisés en France dans le cadre du traitement spécifique des CIVD notamment d'origine septique.

Les indications réglementaires actuelles du traitement par la protéine C activée recombinante ne dépendent pas de l'existence d'un trouble de l'hémostase mais sont fondées sur la présence d'un état de sepsis sévère compliqué de deux dysfonctions d'organe au moins, et ce quelle que soit la bactérie en cause.

La prescription d'un traitement antithrombotique par héparine en association avec l'un ou l'autre de ces inhibiteurs est illogique et dangereuse pendant la période de traitement. En revanche le risque élevé de thrombose veineuse profonde chez les patients gravement infectés justifie l'introduction secondaire d'un traitement prophylactique antithrombotique.

**Tableau XVII: Taux de mortalité (%) en fonction des sous-groupes de l'étude Prowess.**

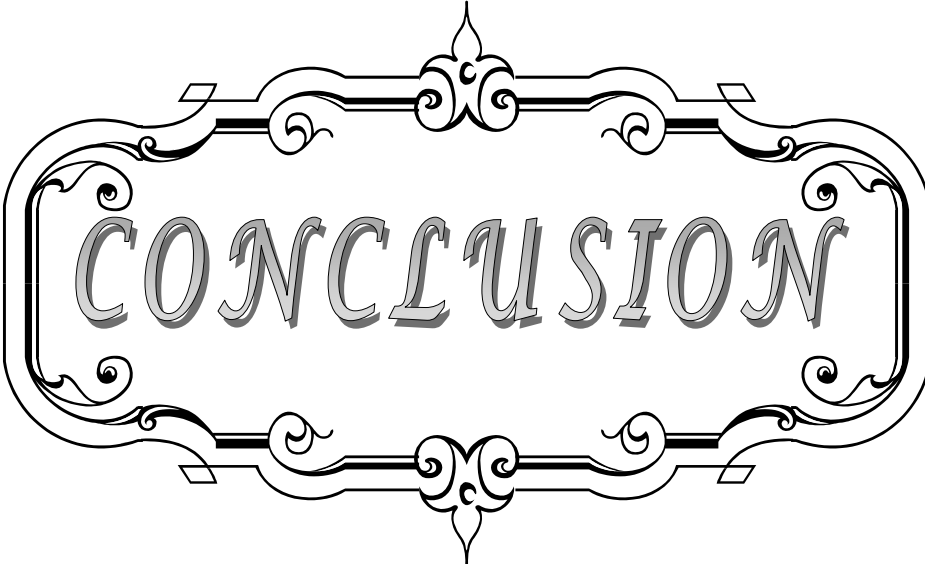
	Patients et sous-groupes (n)	Placebo	Traitement	Différence
Mortalité (%)	Patients évaluables (1690)	30,8	24,7	-6,1
M. hospitalière (%)		34,6	29,4	-5,2
Mortalité (%)	Patients avec une DV (418)	21,2	19,5	-1,7
Mortalité (%)	Patients avec score Apache II en premier quartile (433)	12,1	15,1	+3
Mortalité (%)	Patients avec inf. urinaire (171)	20,9	21,2	+0,3
Mortalité (%)	Patients traités par héparine (1271)	28	25	-3
Mortalité (%)	Patients non traités par héparine (419)	39	24	-15
Mortalité (%)	Patients en CIVD décompensée (221)	52,4	30,5	-21,9
Mortalité (%)	Patients en CIVD décompensée et défaillance multiviscérale à l'inclusion (326)	49,7	31,6	-18,1

Les sous-groupes ont été définis en fonction du nombre de dysfonctions d'organe; du score Apache II, du site de l'infection, d'un traitement associé par héparine, et du diagnostic de CIVD à l'entrée dans l'étude. Enfin de notre étude on a obtenu les mêmes résultats que les autres différentes études, le taux de mortalités en cas de choc septique grave est accentuée s'il y a des désordres de la coagulations [67 ; 83 ; 73].

**Tableau XVIII: Résumé des recommandations ainsi que des bénéfices thérapeutiques de la stratégie dite « Directed early treatment » du sepsis sévère et du choc septique chez l'adulte**

**Table 3.** Summary of rationale and recommendations for the ED treatment of adult patients with severe sepsis or septic shock.

Therapy	Rationale	Evidence of Benefit	Grade of Evidence
Early goal-directed therapy	To optimize oxygen delivery, within 6 h of presentation, patients are treated by (1) fluid resuscitation to achieve a CVP goal of 8-12 mm Hg; (2) vasoactive agents to achieve a MAP of 65-90 mm Hg; (3) blood transfusion to a hematocrit $\geq 30\%$ ; and (4) inotrope therapy and then sedation, paralysis, and intubation as necessary to achieve a ScvO <sub>2</sub> of $\geq 70\%$ .	16.0% decreased absolute mortality rate in a single institution randomized, controlled trial	B
Appropriate antimicrobial therapy	The institution of "appropriate" empirical antimicrobials, ie, those given with in vitro activity against the infecting bacteria, will optimize pathogen killing.	Mortality benefit demonstrated in retrospective cohort studies of bacteremic patients	D
Timely antimicrobial therapy	Administration of antimicrobials as soon as possible once there is a reasonable suspicion of severe sepsis/septic shock will increase the chance of a favorable outcome.	Benefit demonstrated compared to historical controls (no antibiotic) and in retrospective cohort studies of hospitalized elderly with community-acquired pneumonia given antibiotics within 4 to 8 hours	E
Source control	Early detection of the site of infection will allow eradication by source control measures (ie, drainage, debridement, or removal of devitalized infected tissue or infected prostheses).	Uncontrolled observations and expert opinion suggest improved outcomes with early source control	E
Recombinant human activated protein C/drotrecogin alfa (activated)	Recombinant human activated protein C has potent anticoagulant, profibrinolytic, antiinflammatory, and antiapoptotic effect in patients with severe sepsis and clinical evidence of infection, presence of a systemic inflammatory response syndrome, and at least 1 sepsis-induced organ dysfunction.	6.1% decreased absolute mortality rate (13.0% decreased mortality for severe sepsis with APACHE II $\geq 25$ ) in one multicenter, randomized controlled trial, no mortality benefit in patients with single organ dysfunction or APACHE II <25	B
Corticosteroids	Low doses of hydrocortisone and fludrocortisone have potent antiinflammatory and vasoconstrictor effects in vasopressor-requiring septic shock patients with relative adrenal insufficiency.	10% decreased absolute mortality rate for patients not responding to ACTH stimulation	C
Low tidal volume mechanical ventilation	In patients requiring mechanical ventilation for acute lung injury, airway plateau pressure is maintained $\leq 30$ cm H <sub>2</sub> O by decreasing the tidal volume to as low as 4 mL/kg if necessary in order to reduce injurious lung stretch and release of inflammatory mediators.	8.8% decreased absolute mortality rate in one multicenter randomized trial	B (E if no evidence of acute lung injury)



CONCLUSION

Au total, les anomalies de l'hémostase sont fréquentes au cours du sepsis. Elles peuvent se voir à tout les stades de l'évolution infectieuse.

L'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse peuvent être concerné de manière isolées ou associées.

Ces troubles ne s'accompagnent que rarement de manifestations cliniques hémorragiques ou thrombotiques et donnent essentiellement des perturbations biologiques très variables au cours de l'évolution (d'où la nécessité de bilan d'hémostase fréquent et systématique étant donné l'évolution dynamique des troubles).

Les troubles de l'hémostase (thrombopénie et CIVD) sont de mécanismes multiples septiques et non septiques et nécessitent une enquête clinique et biologique rigoureuse.

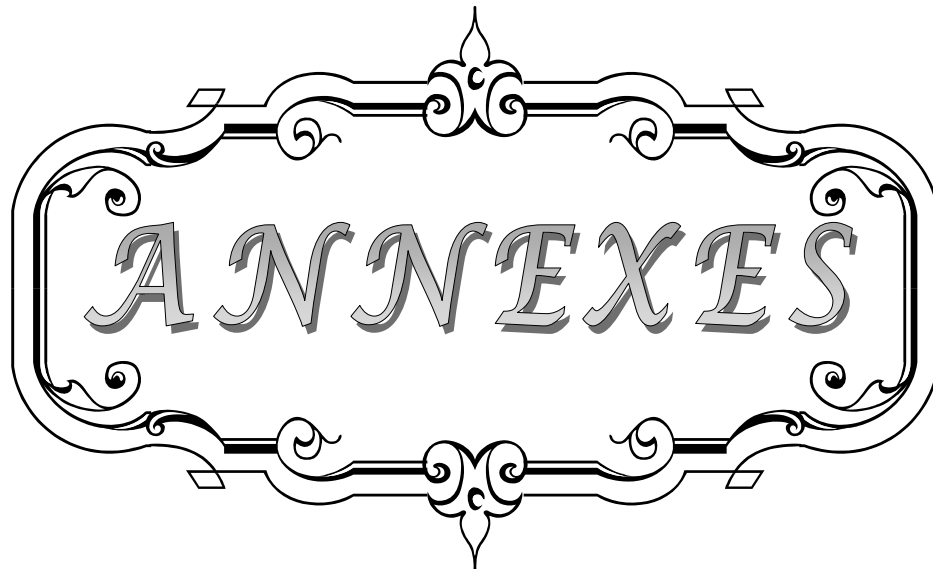
Le diagnostic des troubles de l'hémostase est essentiellement biologique et fait intervenir en pratique un dosage des plaquettes, TCA, TP, Fibrinogène, D-dimères, PDF, complexes solubles, dosage de certains facteurs de coagulation (facteur V...) le dosage des inhibiteurs de la coagulation n'est pas indispensable.

Leur rôle dans la mortalité et la survenue de dysfonction viscérales justifie qu'ils soient traités dans les délais les plus brefs ; Ce traitement, comprend :

- La prise en charge global du sepsis (optimalisation hémodynamique, antibiothérapie et contrôle de la source de l'infection, corticothérapie, ventilation artificielle).
- La prise en charge transfusionnelle (transfusion plaquettaire, transfusion plasma frais congelés) chaque fois que l'indication se pose notamment en cas de thrombopénie majeure.
- Enfin Le traitement par les inhibiteurs physiologiques de l'hémostase.

Dans ce contexte Trois grands essais de phase III ont été réalisés avec le TFPI, l'AT et la protéine C activée. Seul le dernier a donné des résultats positifs sur la mortalité. Lorsqu'ils ont été spécifiquement étudiés, les troubles de l'hémostase ont été significativement améliorés par l'AT et la PC.

En raison des interrelations très étroites entre ces molécules et la réponse inflammatoire à l'infection, il est aujourd'hui impossible de savoir si ces effets cliniques favorables sont liés à leur action sur l'inflammation, à leur efficacité spécifique sur les troubles de l'hémostase ou dépendent de l'ensemble de leurs actions physiologiques.



ANNEXES

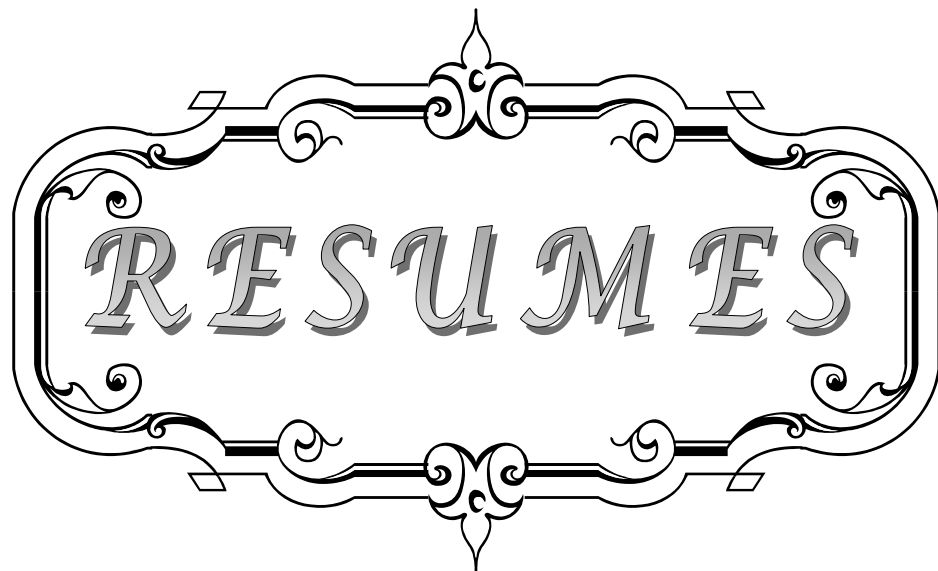
## Annexes I.

**Tableau V : Indice Apache II**

	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Température centrale (°C)	≥ 41	39/40,9		38,5/38,9	36/38,4	34/35,9	32/33,9	30/31,9	< 30
PA moyenne (mmHg)	≥ 160	130/159	110/129		70/109		50/69		< 50
Fréquence cardiaque (b/min)	≥ 180	140/179	110/139		70/109		50/69	40/54	< 40
Fréquence respiratoire (c/min)	≥ 50	35/49		25/34	12/24	11/10	6/9		< 6
Oxygénation (mmHg) : Si FiO <sub>2</sub> > 0,5 : (A-a)DO <sub>2</sub> Si FiO <sub>2</sub> < 0,5 : PaO <sub>2</sub>	≥ 500	350-499	300-349		200-70	61-70		55-60	< 55
pH artériel	≥ 7,7	7,6/7,69		7,5/7,59	7,33/7,49		7,25/7,32	7,15/7,24	< 7,15
Natrémie (mmol/L.)	≥ 180	161/179	156/160	151/155	130/150		120/129	110/119	< 110
Kaliémie (mmol/L.)	≥ 7,0	6/6,9		5,5/5,9	3,5/5,4	3/3,4	2,5/2,9		< 2,5
Créatininémie (µmol/L.) (x 2 si IRA)	≥ 318	180/317	136/179		54/135				< 54
Hématocrite (%)	≥ 60		50/50,9	46,49,9	30/45,9		20/20,9		< 20
Leucocytose (x 1000/mm <sup>3</sup> )	≥ 40		20/39,9	15/19,9	3/14,9		1/2,9		< 1
HCO <sub>3</sub> (mmol/L.) (si pH non disponible)	≥ 52	41/51,9		32/40,9	22/31,9		18/21,9	15/17,9	< 15
Age									
≤ 44 ans	0								
45-54 ans	2								
55-64 ans	3								
65-74 ans	5								
≥ 75	6								
Etat de santé chronique									
Le score APACHE est égal à la somme de A + B + C (A = points des variables + B = points pour l'âge + C = points pour l'état de santé chronique)									



- ✓ CRP :.....
- ✓ VS :.....
- ✓ Pro-calcitonine:.....
- ✓ Hémoculture :.....
- ✓ ECBU :.....
- ✓ PL :.....
- 3. BILAN HEPATIQUE :
  - ✓ ALAT :.....
  - ✓ ASAT :.....
- 4. BILAN RENAL :
  - ✓ UREE-CREAT :.....
- 5. DOSAGE LACTATES :.....
- 6. DOSAGE FACTEURS DE COAGULATION :.....
- 7. RADIOLOGIE :
  - ✓ RADIO THORAX :.....
  - ✓ ECHOGRAPHIE ABDOMINOPELVIENNE :.....
  - ✓ TDM :.....
  - ✓ ECHOCOEUR :.....
- IV. Score ISTH
- V. TRAITEMENT :
  - ✓ REMPLISSAGE :.....
  - ✓ TRANSFUSION :
    - CULOTS-GLOBULAIRES :.....
    - CULOTS-PLAQUITAIRES :.....
  - ✓ ANTIBIOTHERAPIE :.....
  - ✓ VASOPRESSEURS :.....
  - ✓ INHIBITEURS DE COAGULATION :.....
- VI. EVOLUTION :
  - AMELIORATION
  - MORTALITE



RESUMES

## Résumé

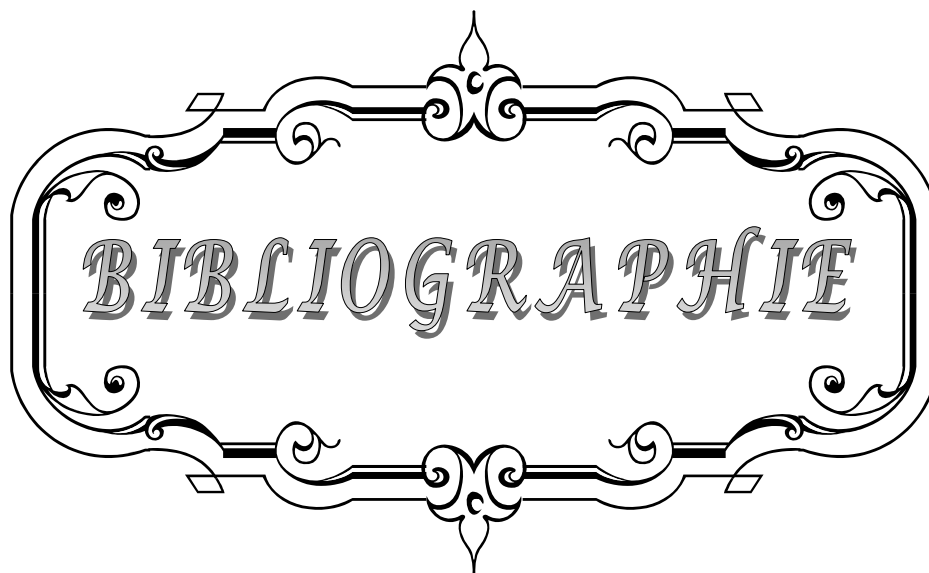
L'infection est connue de longue date pour générer des anomalies de la coagulation allant d'une simple activation systémique de la coagulation à la Coagulation Intra Vasculaire Disséminée Clinique notre étude a consisté à établir le lien direct entre les désordres de la coagulation et la mortalité dans les états septique grave au sein du service d' anesthésie réanimation de l'hôpital militaire Avicenne DE MARRAKECH et le comparer avec les différentes sociétés savantes. Il s'agit d'une étude rétrospective (1er janvier 2012 au 31 décembre 2012) portant sur 50 patients admis pour choc septiques. On a classé nos patients en fonction des troubles d'hémostases en 2 groupes : groupe 1 patients septique avec troubles et groupe 2 sans troubles. L'évaluation de l'indice de gravité : L'Apache moyen était de  $23 \pm 4$  dans le groupe 1 contre  $18 \pm 3$  dans le groupe 2. Le SOFA score. Dans le groupe 1 on a trouvé un SOFA score de  $11,2 \pm 3$  par contre dans le groupe 2 le SOFA score est de  $7,5 \pm 2,8$ . La moyenne du taux de plaquettes dans le groupe 1 est de  $73 \pm 31$   $10^3/\text{mm}^3$  par contre la moyenne dans le groupe 2 est de  $207 \pm 103$   $10^3/\text{mm}^3$ . Tandis que la moyenne du taux de prothrombine dans le groupe 1 est de  $43,1 \pm 17,58$  %, pourtant chez le groupe 2 cette moyenne est de  $51,7 \pm 17,71$  %. On a trouvé une mortalité de 100% dans le groupe 1 alors que dans le groupe 2 le taux de mortalité est de 80%. Il ressort ainsi, de cette étude La similitude de nos pratiques avec ceux de la littérature

## Summary

Infection is considered responsible for generating disorders in coagulation from a moderate activation of the coagulation to a disseminated intravascular coagulation. The purpose of our study is to establish a direct relation between coagulation disorders and the mortality rate under severe septic condition inside the anesthesia intensive care service at the military hospital Avicenne of Marrakech and to compare it with the different scientific organizations in the intensive care and anesthesia department. This retrospective study (January 1, 2012 to December 31, 2012) has been made on 50 patients with septic shock in which we have classified our sickness according to coagulation disorders into two groups,: Group (1) affected with disorders ; and Group 2 without disorders . APACHE average is  $(23 \pm 4)$  in Group (1) compared to  $(18 \pm 3)$  in group 2. The result for SOFA rate in group (1) is  $(11,2 \pm 3)$  while it is  $(7,5 \pm 2,8)$  in group (2). As for the average number of platelets in Group (1) is  $(73 \pm 31 \text{ } 10^3 / 3 \text{ mm})$  versus  $(207 \pm 103 \text{ } 10^3 / 3 \text{ mm})$  in group (2). Whereas the average Prothrombin in Group (1) is  $1,43 \pm 17,58\%$ , but in group (2) is  $51,7 \pm 17,7\%$ . Mortality average in group (1): 100% versus 80% in group 2 .we conclude through this study that coagulation disorders during septic shock increase the rate of mortality and this is similar to existing studies in the medical references.

## ملخص

تعتبر العدوى مسؤولة عن توليد اضطرابات في التخثر، من تنشيط بسيط لتجلط الدم الى تخثر منتشر داخل الأوعية الدموية. الهدف من دراستنا هو اقامة صلة مباشرة بين اضطرابات التخثر و الوفايات في الإنتان الشديد داخل قسم الإنعاش و التخدير بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش ومقارنتها مع مختلف الجمعيات العلمية في الإنعاش و التخدير. هذه دراسة استرجاعية (1 يناير 2012 إلى 31 ديسمبر 2012) على 50 مريضا مصاب بالصدمة الأنتانية، لقد صنفنا مرضنا وفقا للاضطرابات التخثر إلى مجموعتين المجموعة 1 مصابة بالاضطرابات والمجموعة 2 بدون اضطرابات. متوسط اباتشي هو  $23 \pm 4$  في المجموعة 1 مقابل  $18 \pm 3$  في المجموعة 2. و كانت النتيجة بالنسبة لمعدل صوفا في المجموعة 1  $11,2 \pm 3$  في حين كان  $7,5 \pm 2,8$  في المجموعة 2. أما بالنسبة لمتوسط عدد الصفائح الدموية في المجموعة 1 فهو  $31 \pm 73$   $103/3$  مم في مقابل  $103 \pm 207/103$  مم في المجموعة 2. في حين كان متوسط البروترومبين في المجموعة 1  $1,43 \pm 17,58$  % ولكن في المجموعة 2  $51,7 \pm 17,7$  %. بلغ معدل الوفايات في المجموعة 1 : ف 100 % ي مقابل 80 % في المجموعة 2. نستخلص من خلال هذه الدراسة أن اضطرابات التخثر اثناء الصدمة الأنتانية تزيد من معدل الوفايات وهو ما يماثل الدراسات الموجودة في المراجع الطبية..



*BIBLIOGRAPHIE*

1. **Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al**  
Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care.  
*Crit Care Med.* 2001; 29:1303-1310.
2. **American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference.**  
Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis  
*Crit Care Med.* 1992;20:864-874.
3. **Annane et al ;**  
physiopathologie du sepsis;  
*Lancet* 2005.
4. **Osborn TM, Nguyen HB, Rivers EP.**  
Emergency medicine and the surviving sepsis campaign: an international approach to managing severe sepsis and septic shock. *Ann Emerg Med.* 2005;46:228-231.
5. **Bryant Nguyen.H, MD, MS Emanuel P. Rivers, MD, MPH et al.**  
Severe Sepsis and Septic Shock: Review of the Literature and Emergency Department Management Guidelines  
*Ann Emerg Med.* 2006;48:28-54.]
6. **Vincent JL.**  
Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you.  
*Crit Care Med.* 1997;25:372-374.
7. **Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al.**  
2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference.  
*Intensive Care Med.* 2003;29:530-538.
8. **Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al.**  
Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome.  
*Crit Care Med.* 1995;23:1638-1652.
9. **Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al.**  
The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study.  
*JAMA.* 1995;273:117-123.

10. **Stéphan F, Hollande J, Richard O, & al**  
Thrombocytopenia in a surgical intensive care unit: incidence, risk factors and outcome.  
*Chest 1999;115:1363-70.*
11. **Baughman RP, Lower EE, Flessa HC.**  
Thrombocytopenia in the intensive care unit.  
*Chest 1993;104:1243-7.*
12. **Strauss R, Wehler M, Mehler K, et al**  
Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome.  
*Crit Care Med 2002;30:1765-71*
13. **Akca S, Haji-Michael P, De Mendonça A, Suter P, & al**  
Time course of platelet counts in critically ill patients  
*Crit Care Med 2002;30:753-6.*
14. **F. Fourrier.**  
Troubles de l'hémostase et états infectieux graves. Mise au point *MEDMAL-2441 0399-077X/\$ -2006*
15. **Okajima K, Sakamoto Y, Uchiba M.**  
Heterogeneity in the incidence and clinical manifestations of disseminated intravascular coagulation : a study of 204 cases.  
*Am J Hematol 2000 ; 65 : 215-22.*
16. **Lorente JA, Garcia-Frade LJ, Landin L, de Pablo R, et al.**  
Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome.  
*Chest 1993 ; 103 : 1536-42.*
17. **Thijs LG, de Boer JP, de Groot MCM, Hack CE.**  
Coagulation disorders in septic shock.  
*Intensive Care Med 1993 ; 19 : S8-S15.*
18. **Société de Réanimation de Langue Française. 22e Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence**  
CIVD en réanimation : définitions, classification et traitement. *Réanimation 2002;11:565-656.*

19. **Fourrier.F;**  
Fibrinolyse et fibrinogénolyse en réanimation  
*Réanimation Volume 11, Issue 5 , July 2002, Pages 341–348.*
20. **Rihani Nadia.**  
Les troubles de l'hémostase en réanimation.  
*Thèse de Médecine N° 54. année 2006.*
21. **.Harif M ; Yacoubi A ; El Fihri N.**  
L'hémostase: physiopathologie et exploration.  
*La chronique Ibn Rochd N°3, 1996*
22. **Gouault – Helmann M.**  
Aide mémoire d'hémostase.  
*Flammarion 1999.*
23. **De Moerloose P; Reber G; Pugin J.**  
Activation et inhibition de la coagulation. Que se passe-t-il en cas de coagulation intravasculaire disséminée ?  
*Réanimation 2002 ; 11 : 584–90.*
24. **Lijnen HR.**  
Elements of the fibrinolytic system.  
*Ann NY Acad. Sci 2001 ; 936 : 226–38.*
25. **Orgela Delphine.**  
CIVD, Choc Septique : diagnostic biologique et traitements innovants.  
*Supplément au N° 369, Revue française des laboratoires, Janvier 2005.*
26. **Vallet B, Leclerc J.**  
Endothelial cell dysfunction in septic shock. In: Vincent JL, ed. Yearbook of intensive care and emergency medicine.  
*Berlin: Springer Verlag; 1998. p. 133–42.*
27. **Dhainault J. F. Crit Care Med ; 2001.**
28. **Pixley RA, De La Cadena R, Page J, Kaufman N, et al.**  
The contact system contributes to hypotension but not disseminated intra-vascular coagulation in lethal bacteremia.  
*J Clin Invest 1993; 91:61–8.*

29. **Waeber G, Schapira M, Waeber B, Aubert JF, et al.**  
Hypotensive effect of the active fragment derived from factor XII is mediated by an activation of the plasma kallikrein-kinin system.  
*Circ Shock 1988;26:375-82.*
30. **Turion PNC, Kluft C, Dooijewaard G.**  
Role of the contact system in fibrinolysis.  
*Thromb Haemost 1987;13:50-68.*
31. **Rao LV, Nordfang O, Hoang AD, Pendurthi UR.**  
Mechanism of antithrombin III inhibition of factor VIIa-tissue factor activity on cell surfaces. Comparison with tissue factor pathway inhibitor-factor Xa-induced inhibition of factor VIIa-tissue factor activity.  
*Blood 1995;85:121-9.*
32. **Osterud B, Bjorklid E.**  
The tissue factor pathway in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost 2001;27:605-17.*
33. **Taylor Jr. FB, Chang A, Ruf W, Morrissey JH, et al.**  
Lethal *E. coli* septic shock is prevented by blocking tissue factor with monoclonal antibody. *Circ Shock Intensive Care Med 1991;33:127-34.*
34. **Creasey AA, Chang AC, Feigen L, Wun TC, Taylor Jr. FB, & al**  
Tissue factor pathway inhibitor reduces mortality from *E. coli* septic shock.  
*J Clin Invest 1993;91:2850-6.*
35. **Ugolino P.**  
The inhibitors of the tissue factor: factor VII pathway.  
*Thromb Res 2002;106:V257-V265.*
36. **van der Logt CP, Dirven RJ, Reitsma PH, Bertina RM.**  
Expression of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in monocytes in response to bacterial lipopolysaccharide and phorbol ester.  
*Blood Coagul Fibrinolysis 1994;5:211-20.*
37. **Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C, et al.**  
Double blind placebo-controlled study of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation.  
*Chest 1993; 104:882-8.*

38. **Iversen N, Brandzaeg P, Sandset PM, Kierulf P, Abilgaard U.**  
TFPI fractions in plasma from patients with systemic meningococcal disease.  
*Thromb Res 2003;2146:1-7.*
39. **Roemisch J, Gray E, Hoffmann JN, Wiedermann CJ, et al**  
Antithrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor.  
*Blood Coagul Fibrin 2002;13:657-70.*
40. **Oelschlager C, Romisch J, Staubitz A, Stauss H, et al.**  
Antithrombin III inhibits nuclear factor kappaB activation in human monocytes and vascular endothelial cells.  
*Blood 2002;99:4015-20.*
41. **Jordan RE, Kilpatrick J, Nelson RM.**  
Heparin promotes the inactivation of antithrombin by elastase. *Science 1987;237:772-5.*
42. **Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, 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.*
43. **Fourrier F, Jourdain M, Tournoys A.**  
Clinical trial results with antithrombin III in sepsis.  
*Crit Care Med 2000;28(Suppl):S38-44.*
44. **Esmon CT.**  
The protein C Pathway  
*Crit Care Med 2000;28(Suppl):S44-8.*
45. **Faust SN, Heyderman RS, Levin M.**  
Coagulation in severe sepsis: a central role for thrombomodulin and activated protein C.  
*Crit Care Med 2001;29(Suppl):S62-8.*
46. **Taylor FB, Dahlback B, Chang AC, Lockhart MS, et al.**  
Role of the free protein S and C4b binding protein in regulating the coagulant response to E. coli.  
*Blood 1995;86:2642-52.*

47. **Joyce DE, Grinnell BW.**  
Recombinant activated protein C attenuates the inflammatory response in endothelium and monocytes by modulating nuclear factor- $\kappa$ B.  
*Crit Care Med* 2002;30:5288-93.
48. **Bruckmann M, Horn S, Lang S, et al.**  
Recombinant human activated protein C upregulates cyclooxygenase-2 expression in endothelial cells via binding to endothelial protein C receptor and activation of protease activated receptor.  
*Thromb Haemost* 2005; 93:743-50.
49. **Stearns-Kurosawa DJ, Swindle K, D'Angelo A, et al.**  
Plasma levels of endothelial protein C receptor respond to anticoagulant treatment.  
*Blood* 2002;99:526-30.
50. **Gando S, Saitoh D, Ogura H, Mayumi T, Koseki K, Ikeda T**  
Disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnosed based on the Japanese Association for Acute Medicine criteria is a dependent continuum to overt DIC in patients with sepsis. *Thromb Res* 2009, 123:715-718
51. **Kinasewitz GT, Yan SB, Basson B, Russell Jan, Cariou A, et al.**  
Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis regardless of causative organism. *Crit Care* 2004 ; 8 :R82-R90 (DOI 10.1186/cc2459).
52. **Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, et al.**  
Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis.  
*N Engl J Med* 2001;345:408-16.
53. **Liaw PC, Esmon CT, Kashnamopui K, Schmidt S, et al.**  
Patients with severe sepsis vary markedly in their ability to generate activated protein C.  
*Blood* 2004;104:3958-64.
54. **Philippe J, Offner F, Declerck PJ, Leroux-Roels G, Baele G, et al.**  
Fibrinolysis and coagulation in patients with infectious disease and sepsis  
*Thromb Haemost* 1991;65:291-5

55. **Dofferhoff A, Bom VLJ, Devries-Hospoers H, et al.**  
Patterns of cytokines, plasma endotoxin, plasminogen activator inhibitor and acute phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans.  
*Crit Care Med* 1992;20:185-92
56. **Yu AS, K.Q. Hu, L. Tiyyagura, A.G. Redeker and al.**  
Hyperfibrinolytic activity in hospitalized cirrhotic patients in a referral liver unit.  
*Am J Gastroenterol* 96 (2001), pp. 1581-1586
57. **Zeerleder S, Schroeder V, Hack CE, Kohler HP, et al.,**  
PAI-1 levels in human sepsis  
*Thrombosis Res* 2005 ; (available online) doi :10.106/j.thromres.
58. **Van der Poll T, De Jonge E, Levi M.**  
Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation.  
*Sem Thromb Haemost* 2001 ; 27 : 639-51.
59. **Levi M, ten cate H.**  
DIC  
*N Engl J Med* 1999 ;341 : 586-92
60. **Dhainaut JF, Charpentier J.**  
CIVD et défaillance d'organes : arguments experimentaux et cliniques.  
*Réanimation* 2002;11:599-611
61. **Y.Osier, A.Mignon .**  
Ou sommes-nous de la modulation de la coagulation dans le sepsis *Conférence d'actualisation 2004, P 303-318 2004 Elsevier.SAS*
62. **Kidokoro A, Iba T, Fukunaga M, Yagi Y.**  
Alterations in coagulation and fibrinolysis during sepsis. Shock  
*Intensive Care Med* 1996 ; 5 : 223-8.
63. **Marret.E, M.Ohana**  
gestion d'une thrombopénie en anesthésie congrés national d'anesthésie et de réanimation 2006  
*conference d'actualisation*

64. **Bollaert.P.E, Annane.D., H. Aube, J.P. Bedos, A. Cariou**  
Coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) en réanimation : définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes)  
*Réanimation 2002 ; 11 : 567-74*
65. **Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F, Ravizza A, Arlati S, et al.**  
Antithrombin III replacement therapy in patients with sepsis and/or surgical complications: a controlled randomized multicenter study. *Intensive Care Med 1998;24:336-42.*
66. **Bonfiglio MF, Dasta JF, Gregory JS, et al.**  
High-dose phenylephrine infusion in the hemodynamic support of septic shock.  
*DICP. 1990;24:936-939.*
67. **Gando S, Saitoh D, Ogura H, Mayumi T, Koseki K, Ikeda T, et all.**  
**Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group :**  
Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: results of a multicenter, prospective survey. *Crit Care Med 2008, 36:145-150*
68. **Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al.**  
A comparison of albumin and saline or fluid resuscitation in the intensive care unit.  
*N Engl J Med. 2004;350:2247-2256*
69. **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.*
70. **Baakhtiari K, Meijers JC, De Jonge E, Levi M.**  
Prospective evaluation of the ISTH scoring system for disseminated intravascular coagulation.  
*Crit Care Med 2004;16:69-74*

71. **Toh CH, Samis J, Downey C, Walker J, Becker L, et al.**  
The biphasic transmittance waveform in the aPTT coagulation assay is due to the formation of a Ca<sup>++</sup>-induced complex of C-reactive protein with very low density lipoprotein and is a novel marker of impending disseminated intravascular coagulation.  
*Blood 2002;100:2522-9.*
72. **82.Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanidou A, et al.**  
Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis.  
*Crit Care Med 2000;28: 451-7.*
73. **Gando v, Saitoh D, Ogura H, Fujishima S, Mayumi T, Araki T, et al.,**  
A multicenter, prospective validation study of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation scoring system in patients with severe sepsis. *Critical Care (2013), 17:R111*
74. **Stéphan F, Cheffi MA, Kaplan C, Maillet JM, et al.**  
Autoantibodies against platelet glycoproteins in thrombocytopenic critically ill patients.  
*Am J Med 2000;108:554-60.*
75. **Petitt RM.**  
Thrombotic Thrombocytopenic purpura : a thirty year review  
*Semin thromb hemostasis 1980, 6 : 350-355*
76. **Martel N, Lee J, Wells PS.**  
Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis : a meta-analysis.  
*blood 2005 ;106 :2710-5*
77. **Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J et Al**  
.An improved definition of immune heparin-induced thrombocytopenia in post op orthopédic patients.  
*Arch Intern Med 2003 ;163 :2158-24*
78. **HARDY JF , De Moerloose P, Samama M,**  
groupe d'interet en hemostase peri operatoire.  
*Can J Anaesth 2004 ;51 : 293-310*
79. **Gando S, Tedo I, Kubota M.**  
Posttrauma coagulation and fibrinolysis.  
*Crit Care Med 1992 ; 20 : 594-600.*

80. **Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, Ishitani T, Kemmotsu O.**  
Tissue factor pathway inhibitor response does not correlate with tissue factor-induced disseminated intravascular coagulation and multiple organ dysfunction syndrome in trauma patients.  
*Crit Care Med* 2001 ; 29 : 262-6.
81. **Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Hayakawa T, & al**  
Participation of tissue factor and thrombin in posttraumatic systemic inflammatory syndrome.  
*Crit Care Med* 1997 ; 25 : 1820-6.
82. **Wada.K, Takahashi.H, Tatewaki.W, and Al.**  
Fibrinolysis and fibrinogenolysis in liver disease.  
*Am J Hematol* 34 (1990), pp. 241-245
83. **Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K.**  
Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group: A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med* 2006, 34:625-631
84. **Agarwal.S, K.A. Joynar and M.W. Swaim,**  
Ascites fluid as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver diseases.  
*Am J Gastroenterol* 95 (2000), pp. 3218-3224.
85. **T. Lisman, F.W. Leebrek, L.O. Mosnier, B.N.et al.,**  
Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor deficiency is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology*  
*Intensive Care Med* 121 (2001), pp. 131-139
86. **S.L. Hersch, T. Kunalis and R.B. Francis,**  
The pathogenesis of accelerated fibrinolysis in liver cirrhosis: a critical role for tissue plasminogen activator inhibitor.  
*Blood* 69 (1987), pp. 1315-1319
87. **Masrouki S, Mebazaa MS, Mestiri T, Ben Ammar MS & al**  
Analyse des facteurs de risque de mortalité chez les patients thrombopéniques en réanimation : à propos de 100 cas.  
*Ann Fr Anesth Réanim* 2004;23

88. **Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, et al.**  
Thrombocytopenia and prognosis in intensive care.  
*Crit Care Med 2000;28:1871-6.*
89. **Nijsten MW, ten Duis HJ, Zijlstra JG, Porte RJ, et al**  
Blunted rise in platelet count in critically ill patients is associated with worse outcome.  
*Crit Care Med 2000;28: 3843-6.*
90. **Martin C., Garnier F., Vallet B.**  
Recommandations pour la prise en charge du sepsis sévère et du choc septique Survivre au sepsis (Surviving sepsis campaign). Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 24 (2005) 440-443
91. **Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al.**  
*Efficacy and safety of Tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis.*  
*JAMA 2003;290:238-47*
92. **Abraham E, Reinhart K, Svoboda P, et al.**  
Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: a multicenter, randomized, placebocontrolled, single-blind, dose escalation study.  
*Crit Care Med 2001;29: 2081-9.*
93. **Adam DJ, Ludlam CA, Ruckley CV, Bradbury AW.**  
Coagulation and fibrinolysis in patients undergoing operation for ruptured and nonruptured infrarenal abdominal aortic aneurysms.  
*J Vasc Surg 1999 ; 30 : 641-50.*
94. **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.**  
Recommandations pour la pratique clinique. Transfusion de plaquettes : produits, indications. Juin 2003
95. **Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al.**  
Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study.  
*Intensive Care Med 2002;28:525-6.*
96. **Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al.**  
Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and metaanalysis.  
*BMJ. 2004;329:480.*

97. **Asakura H, Ontachi Y, Mizutani T, Kumabashiri I, et al.**  
An enhanced fibrinolysis prevents the development of multiple organ failure in disseminated intravascular coagulation in spite of much activation of blood coagulation.  
*Crit Care Med 2001 ; 29 : 1164-8.*
98. **Bernard GR et al.**  
Point de départ des sepsis graves ou chocs. A propos de 455 cas.  
*N. Engl J. Med. 1997 ; 336 : 912.*
99. **Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, et al.**  
Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis.  
*N Engl J Med 2001;344:699-709.*
100. **Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, et al.**  
Episepsis: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French care units  
*Intensive Care Med 2004;30:580-8.*
101. **Conference d'expert.**  
thrombopénie induite par l'héparine.  
*Ann Fr Anesth Réanim 2003 ; 22 :150-9.*
102. **Craven DE, Palladino R, McQuillen DP.**  
Healthcare-associated pneumonia in adults : management principles to improve outcomes  
*Infect Dis Clin North Am 2004;18:939-62.*
103. **Dellinger RP, Carlet J, Masur H, et al.**  
Surviving Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock.  
*Crit Care Med 2004; 32:858-73.*
104. **Eisele B, Lamy M, Thijs L, Keinecke H, Schuster H, et al.**  
Antithrombin III in patients with severe sepsis: a randomized placebocontrolled double blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized placebo-controlled multicenter trials with antithrombin III in severe sepsis.  
*Intensive Care Med 1998;24:663-72.*
105. **Emerson TE.**  
Antithrombin III replacement in animal models of acquired antithrombin III deficiency. Blood Coagul Fibrinolysis  
*Intensive Care Med 1994;5(suppl 1): S37-45.*

106. **Fourrier F.**  
Recombinant human activated protein C in the treatment of severe sepsis: an evidence based review.  
*Crit Care Med 2004;32:S534- 41.*
107. **Gando S, Nakanishi Y, Tedo I. & al.**  
Cytokines and plasminogen activator inhibitor-1 in posttrauma disseminated intravascular coagulation : relationship to multiple organ dysfunction syndrome.  
*Crit Care Med 1995 ; 23 : 1835-42.*
108. **Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Nakanishi Y.**  
Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome.  
*Thromb Haemost 1996 ; 75 : 224-8.*
109. **Gando S, Nanzaki S, Kemmotsu O.**  
Disseminated intravascular coagulation and sustained systemic inflammatory response syndrome predict organ dysfunctions after trauma : application of clinical decision analysis.  
*Ann Surg 1999 ; 229 : 121-7.*
110. **Gando S, Nanzaki S, Sasaki S, Aoi K, Kemmotsu O.**  
Activation of the extrinsic coagulation pathway in patients with severe sepsis and septic shock.  
*Crit Care Med 1998 ; 26 : 2005-9.*
111. **Garcia-Avello A, Lorente JA, Cesar-Perez J, et al.**  
Degree of hypercoagulability and hyperfibrinolysis is related to organ failure and prognosis after burn trauma.  
*Thromb Res 1998 ; 89 : 59-64.*
112. **Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero A, et al.**  
Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis.  
*Crit Care Med 2003;12:2742-51*
113. **Geppert A, Zorn G, Karth GD, Heinz G, Maurer G, et al.**  
Plasminogen activator inhibitor type 1 and outcome after successful cardiopulmonary resuscitation.  
*Crit Care Med 2001 ; 29 : 1670-7.*

114. **Gregory JS, Bonfiglio MF, Dasta JF, et al.**  
Experience with phenylephrine as a component of the pharmacologic support of septic shock.  
*Crit Care Med. 1991;19:1395-1400. 108.*
115. **Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al.**  
A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care: Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group.  
*N Engl J Med. 1999;340:409-417.*
116. **Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al.**  
Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update.  
*Crit Care Med. 2004;32:1928-1948.*
117. **Holmes CL, Patel BM, Russell JA, et al.**  
Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest. 2001;120:989-1002.*
118. **Klein HG, Dodd RY, Ness PM et al.**  
Current status of microbial contamination of blood components : *summary of a conference . Transfusion 1997 ;37 : 95-101*
119. **Liaw PC, Esmon CT, Kashnamopui K, Schmidt S, et al.**  
Patients with severe sepsis vary markedly in their ability to generate activated protein C.  
*Blood 2004;104:3958-64.*
120. **MAHIEUX F, VERDY E, ROMATET S, GUILLARD A.**  
hypoprothrombinémie sous céfotaxime au cours d'un régime carence en vitamine K.  
*Presse Mdd, 17 : 1095, 1988.*
121. **Manthous CA, Hall JB, Kushner R, et al.**  
The effect of mechanical ventilation on oxygen consumption in critically ill patients. *Am J Respir*  
*Crit Care Med. 1995;151:210-214.*
122. **Marik PE, Kaufman D.**  
The effects of neuromuscular paralysis on systemic and splanchnic oxygen utilization in mechanically ventilated patients.  
*Chest. 1996;109:1038-1042.*

123. **Martin C, Papazian L, Perrin G, et al.**  
Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock?  
*Chest. 1993;103:1826-1831.*
124. **Martin C, Viviand X, Leone M, et al.**  
Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock.  
*Crit Care Med. 2000;28:2758-2765.*
125. **Mavrommatis AC, Theodoridis T, Economou M, et al**  
.Activation of the fibrinolytic system and utilization of the coagulation inhibitors in sepsis  
: comparison with severe sepsis and septic shock.  
*Intensive Care Med 2001 ; 27 : 1853-9.*
126. **Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R, Keller T, et al**  
Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in  
neutropenic patients.  
*Blood 1996 ; 88 : 881-6.*
127. **Otten HM, Kramer J, Levi M, ten Cate H.**  
The association of disseminated intravascular coagulation with specific diseases.  
*Réanimation 2002; 11:575-83.*
128. **Owings JT, Gosselin R.**  
Acquired antithrombin deficiency following severe traumatic injury : rationale for study of  
antithrombin supplementation.  
*Semin Thromb Hemost 1997 ; 23 (Suppl 1) : 17-24.*
129. **Qiu HB, Yang Y, Zhou SX, et al.**  
Prognostic value of dobutamine stress test in patients with septic shock.  
*Acta Pharmacol Sin. 2001;22:71-75.*
130. **Ramphal R.**  
Importance of adequate initial antimicrobial therapy.  
*Chemotherapy 2005;51:171-6.*
131. **Rhodes A, Lamb FJ, Malagon I, et al.**  
A prospective study of the use of a dobutamine stress test to identify outcome in patients  
with sepsis, severe sepsis, or septic shock.  
*Crit Care Med. 1999;27:2361-2366.*

132. **Schierhout G, Roberts I.**  
Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials.  
*BMJ. 1998;316:961-964.*
133. **Schneider S, Behrendt G, Brodt HR, et al.**  
Influence of antimicrobial treatment on mortality in septicemia.  
*J Chemother 1999;11:179-86.*
134. **Siliiman CC, Ambruso DR, Boshkov LK.**  
Transfusion-related acute lung injury.  
*Blood 2005 ; 105 : 2266-73.*
135. **SHEARER MJ, BECHTOLD H, ANDRASSY K.**  
Mechanism of cephalosporin-induced hypoprothrombinemia : relation to cephalosporin side chain, vitamin K metabolism and vitamin K status.  
*J Clin Pharmacol, 28 : 88-95, 1988.*
136. **S.L. Hersch, T. Kunalis and R.B. Francis,**  
The pathogenesis of accelerated fibrinolysis in liver cirrhosis: a critical role for tissue plasminogen activator inhibitor.  
*Blood 69 (1987), pp. 1315-1319*
137. **Taylor FB, Chang A, Esmon CT, et al**  
Protein C prevents the coagulopathic effects of E. coli infusion in the baboon.  
*J Clin Invest 1987;79:918-25.*
138. **Tournoys A,Fourrier F, Jourdain M, Gosset P, et al**  
Effect of a combined antithrombin III and PC substitution in experimental porcine acute endotoxin shock.  
*Shock 1998;10:364-70.*
139. **Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al.**  
Anemia and blood transfusion in critically ill patients.  
*JAMA. 2002;288:1499- 1507.*
140. **Wed Kleijn E, de Groot R, Hack CE, Mulder, et al.**  
Activation of Protein C following infusion of protein C concentrate in children with severe meningococcal sepsis and purpura fulminans a randomized double-blinded placebo controlled dose finding study. *Crit Care Med 2003;31:1839-47.*

141. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, et al.  
High-dose antithrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial.  
*JAMA* 2001;286:1869-78.
142. HE EPISEPSIS STUDY GROUP.  
*Episepsis a reappraisal of the epidemiology and auto come of severe sepsis in French Intensive commits.*  
*Int Care Med* 2004, 30: 580 - 8.
143. HIJS LG, DEBOER JP, DE GROOT MCM, HACK CE.  
*Coagulation disorders in septic shock.*  
*Intensive care med* 1993; 19: 58-515.
144. TUCHSCHMIDT J, FRIED J, ASTIZM, et al.,  
*Elevation output and oxygen delivery improves outcome in septic shock.*  
*Chest* 1992; 102: 216 -20.
145. TURION PNC, KLUFT C, DOOIJE WAARD G.  
*Role of the contact system in fibrinolysis thromb haemst.*1987; 13: 50-68.
146. UGOLINO P  
*The inhibitors of the tissue factor: factor VII pathway.*  
*Thromb Res* 2002; 106; V 257 - V 265.
147. VALLESJ, LEON C, ALVAREZ-LERMAF.  
*The Spanish Collaborative group for Infection en Icle of SEMIUC. Nosocomial Bacteremia in Critically ill patients. A multicenter Study evaluating epidemiologyond prognosis. Cli n Infect Dis, 1997; 24: 387 - 95.*
148. VALLET B, LECLERC J.  
*Endothelial cell dysfunction in septic shock. In: Vincent JL, Ed. Year book of intensive care and emergency medicine. Berlin: Spring Verlay; 1998.p: 1133-42.*
149. VAN DER LOGT CP, DIRVEN RJ, REITSMA PH BERTINA RM  
*Expression of the tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in monocytes in response to bacterial hipopolysacharide and phorbolester.*
150. VAN DES POLL T, DE JONGE E, LEVI M.  
*Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation.*  
*Sem thromb haemost* 2001; 27:639 - 51.

151. **VANDERSCHUEREN S, DE WEERTDT A, MALBRAIN M, et al.,**  
*Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. Crit care med 2000; 28: 1871-6.*
  
152. **WADA.K, TAKAHASHI.H, TATEWAKI.W et al.,**  
*Fibrinolysis and fibrinogenolysis in liver disease. Am JH ematol 34 (1990) pp. 241 - 245.*
  
153. **WAEBER G, SCHAPIRA M, WAEBER B, AUBERT JF, et al.,**  
*Hypotensive effect of the active fragment derived from factor XII is mediated by an activator of the plasma kallikréine-kinin system. Circ shock 1988; 26: 375-82.*
  
154. **WAEVER G, SCHAPIRA M, WHAEBER B, ALBERT JF, NUSSBERGER J, BRUNNER HR.**  
*Hypotensive effect of the active fragment derived from factor XII is mediated by an activation of the plasma Kallivirein - Venin System. Circ Shock 1988; 26; 375 - 82.*
  
155. **WAGNER HM, BENNETT H, LASAGNA L et al.,**  
*The effect of hydrocortisone upon the course of pneumococcal pneumonia treated with penicillin. Bull Johns Hopkins Hosp 1956; 98: 197 - 215.*
  
156. **WARKENTIN TE, ROBERTS RS, HIRSH J et al.,**  
*An improved definition of immune heparin-induced thrombocytopenia. In post orthopedic patients. Arsh intern med 2003; 163:2158 - 24.*
  
157. **XHNIDER S, BEHRENDIG, BRODT HR et al.,**  
*Influence of anti-microbial treatment on mortality in septicemia. J Chemother 1995; 11: 197 - 86.*
  
158. **Yozier, A. Mignon.**  
*Ou sommes-nous de la modulation de la coagulation dans le sepsis ? Conférence d'actualisation 2004, P 303 - 318 2004 Elsevier SAS.*
  
159. **YU AS, K.Q.HU, L.TIYYAGUSA, AG REDEKER et al.**  
*Hyperfibrinolytic activity in hospitalized cirrhotic patients in a referral liver unit. Am J Gastroenterol 96 (2001) .pp. 1581 - 1586.*
  
160. **ZEERLEDR S, SCHROEDER V, HACK CE, KOHLER HP, et al.,**  
*Pat - 1 levels in human sepsis. Thrombosis res 2005; (available on line) doi: 10.106/j thromres.*

## قسم الطبيب

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بإذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بإذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح

والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي ،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



جامعة القاضي عياض  
كلية الطب و الصيدلة  
مراكش

أطروحة رقم 85

سنة 2014

اضطرابات التخثر  
في حالات الإنتان الشديد  
بصدد 50 حالة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 04 / 11 / 2014

من طرف

السيد أيمن زريق

المزداد بتاريخ 11 نونبر 1986 بأسفي

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

تخثر منتشر داخل الأوعية الدموية – اضطرابات التخثر – الصدمة الإنتانية – قلة الصفائح.

اللجنة

الرئيس	السيد د. تويتي
المشرف	السيد ج. علوي سليم
الحكام	السيد ع. عاشور
	السيد ع. بوخيرة
	السيد أستاذ مبرز في أمراض المسالك البولية
	السيد أستاذ مبرز في الإنعاش والتخدير
	السيد أستاذ مبرز في الجراحة العامة
	السيد أستاذ مبرز في علم الأحياء