

Coagulation et sepsis

Sepsis

- “ Complication sévère et potentiellement mortelle d’une infection
- “ **Réponse inappropriée** de l’hôte envers une infection, qui engendre une **dysfonction d’organe**.
- “ Le sepsis et ses conséquences représentent la cause majeure de morbidité et de mortalité des patients admis dans les services de réanimation.
- “ Malgré les progrès de prise en charge, la mortalité reste voisine de 30 à 50 %.

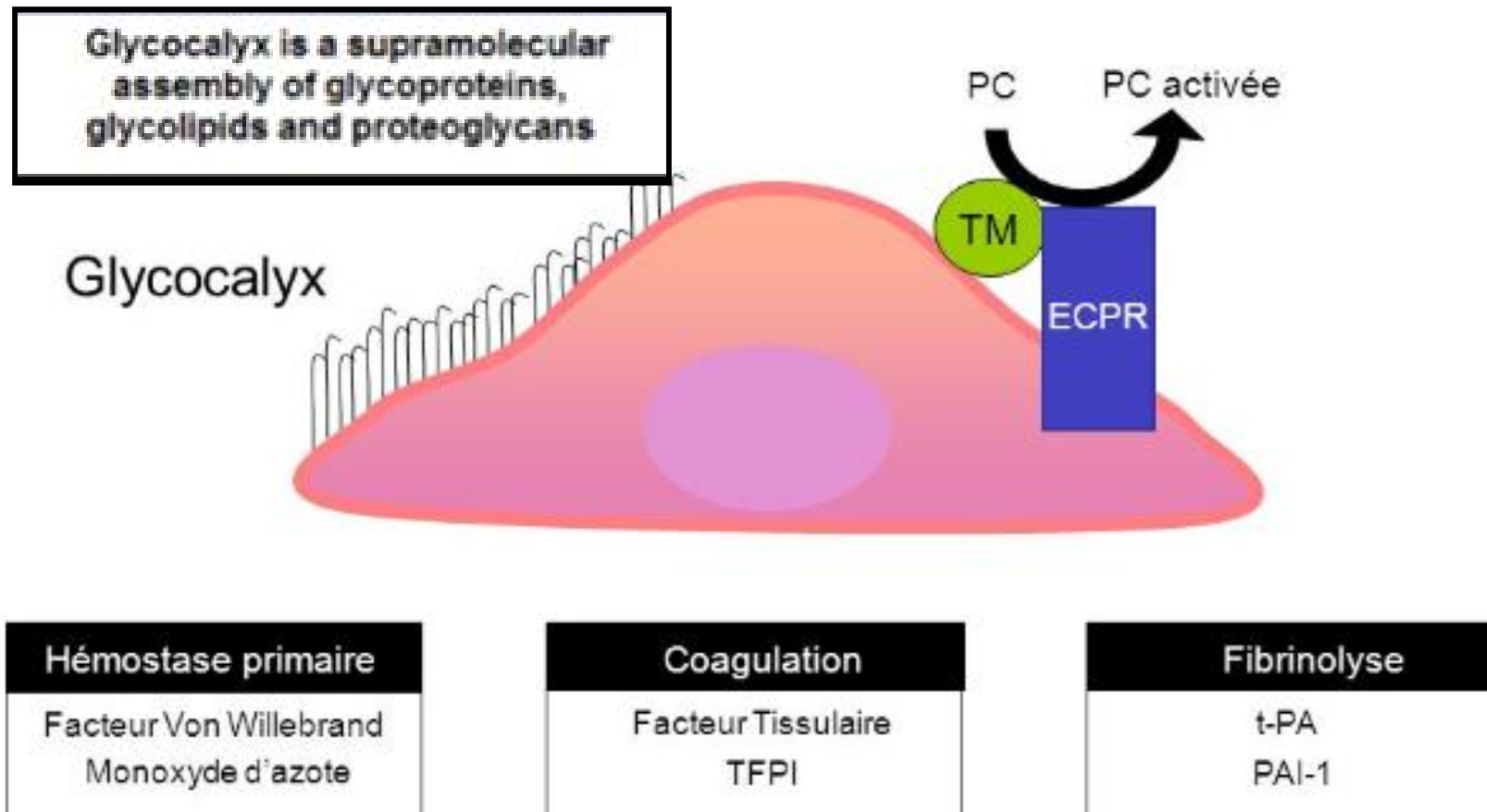
Coagulopathie et Sepsis

” Invariablement associé à des troubles de la coagulation

- . Mineurs: détectables par des tests de coagulation très sensibles
- . Plus sévères: chute des plaquettes, allongement des tests de coagulation classiques
- . Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Rappel: physiologie de la coagulation

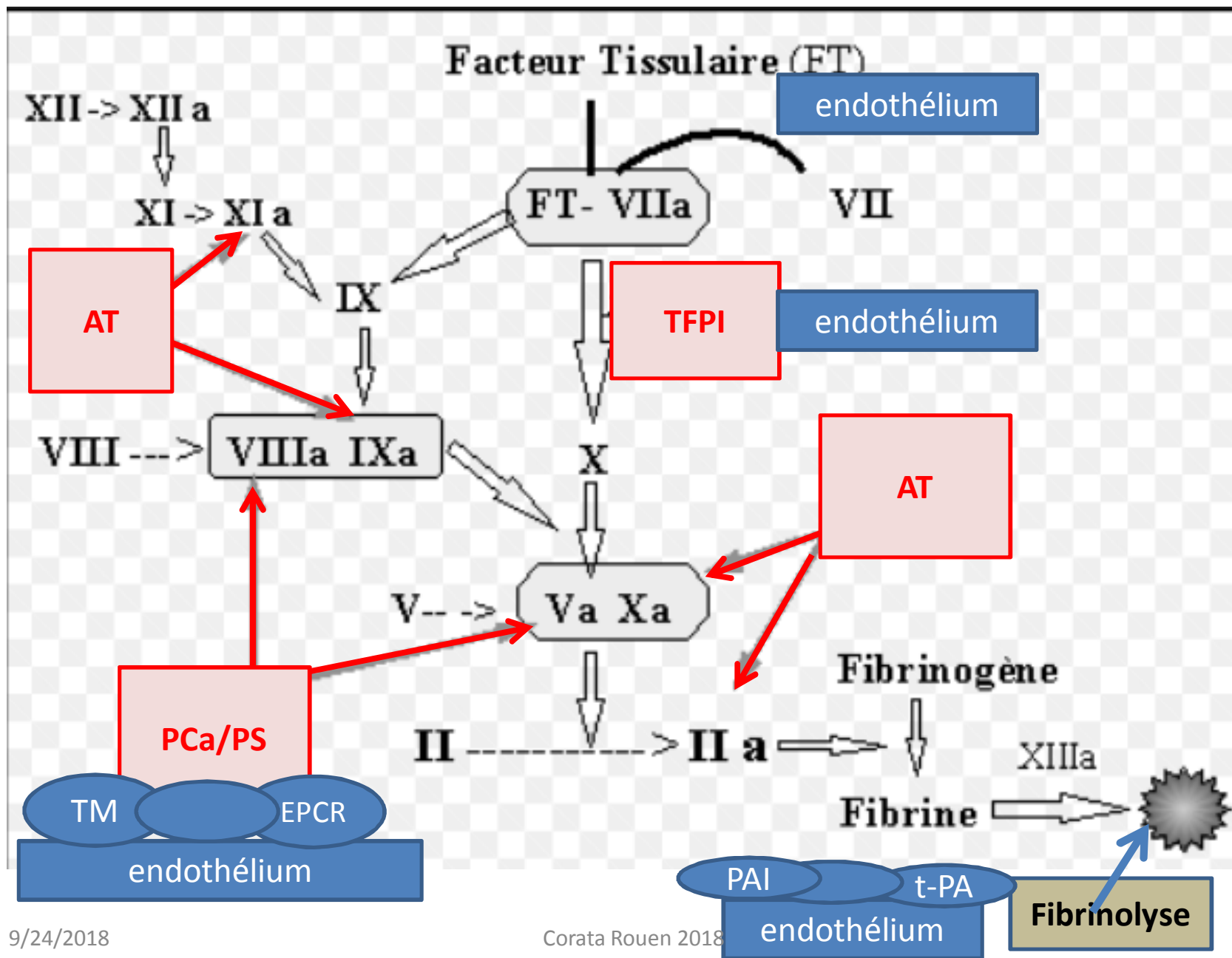
Rôle central de l'endothélium dans le contrôle de l'hémostase



Les plaquettes

- “ Circulent dans le sang en périphérie du vaisseau sans adhérer à l'endothélium.
- “ Lésion endothéliale => adhésion et activation et processus impliquant le Facteur VW et le fibrinogène
- “ Les plaquettes activées subissent un remaniement membranaire
 - “ expression de la P-sélectine et de phospholipides anioniques constituant la surface procoagulante fixant les facteurs de coagulation.

La coagulation

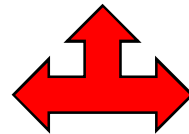


Balance hémostatique



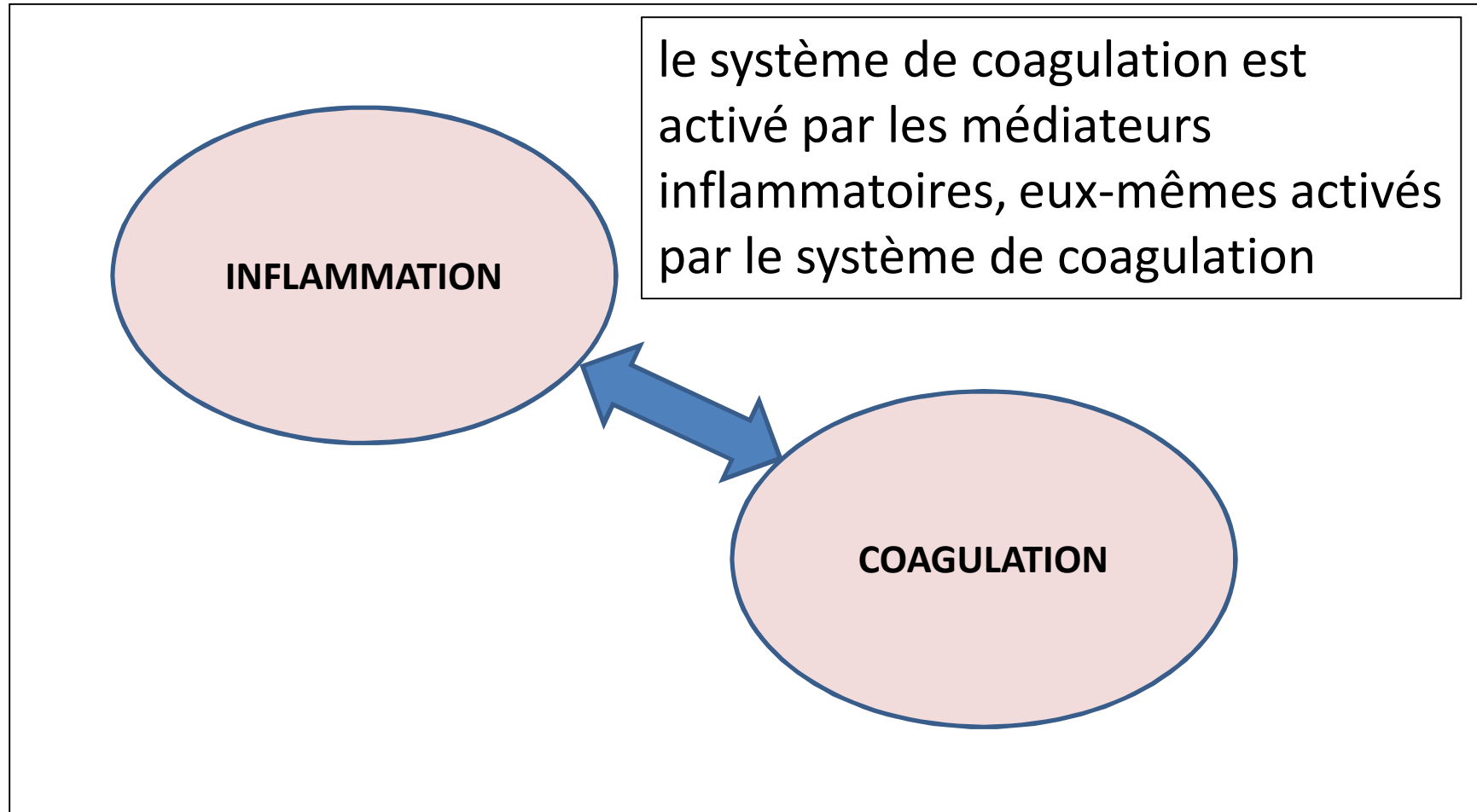
Facteurs
procoagulants, activateurs

Facteurs
anticoagulants, inhibiteurs



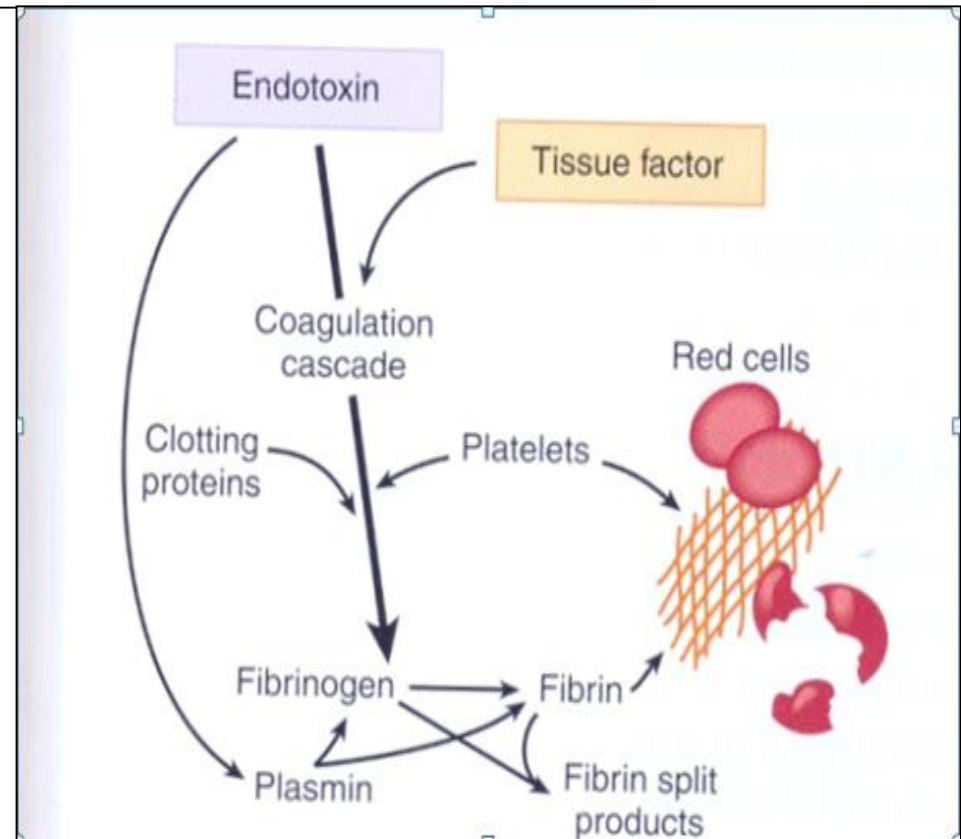
Fibrinolyse

Physiopathologie de la coagulopathie du sepsis

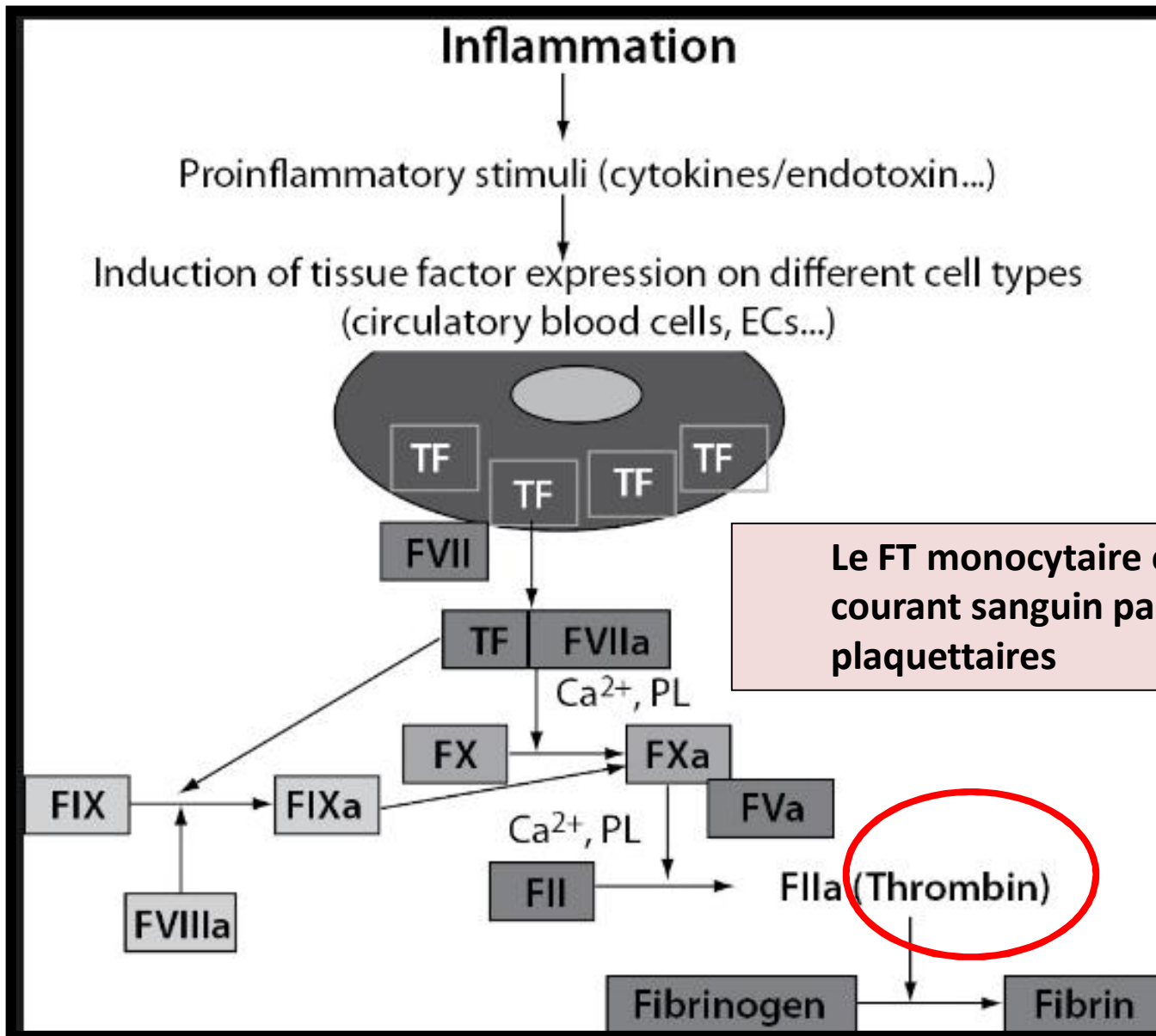


Inflammation activatrice de la coagulation

- “ Altération de l'endothélium
- “ Activation les monocytes avec libération cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-6 et IL-1) qui stimule l'expression de FT



Le FT est l'activateur principal de la coagulation dans le



Le FT monocyttaire est véhiculé dans le courant sanguin par les microparticules plaquettaires



Coagulation activatrice de l'inflammation

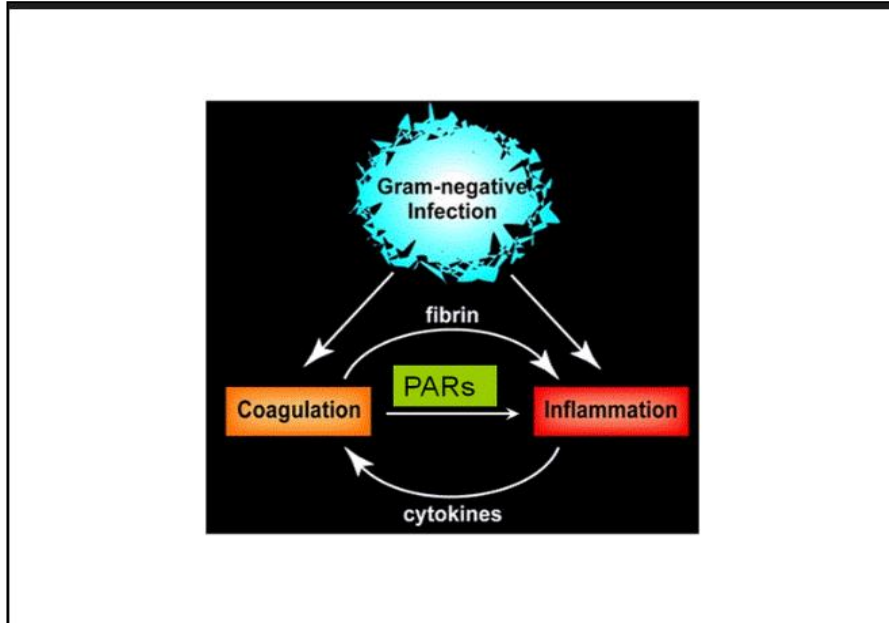
” Microcirculation:

La **thrombine** joue un rôle amplificateur de la réaction inflammatoire par interaction avec les récepteurs activés par les protéases (PAR) présents sur les plaquettes, les cellules endothéliales et les leucocytes

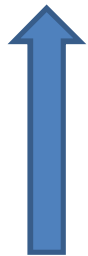
Rôle des récepteurs « PARs »(proteases activated receptors)

Principaux responsables de l'activation de l'inflammation par la coagulation

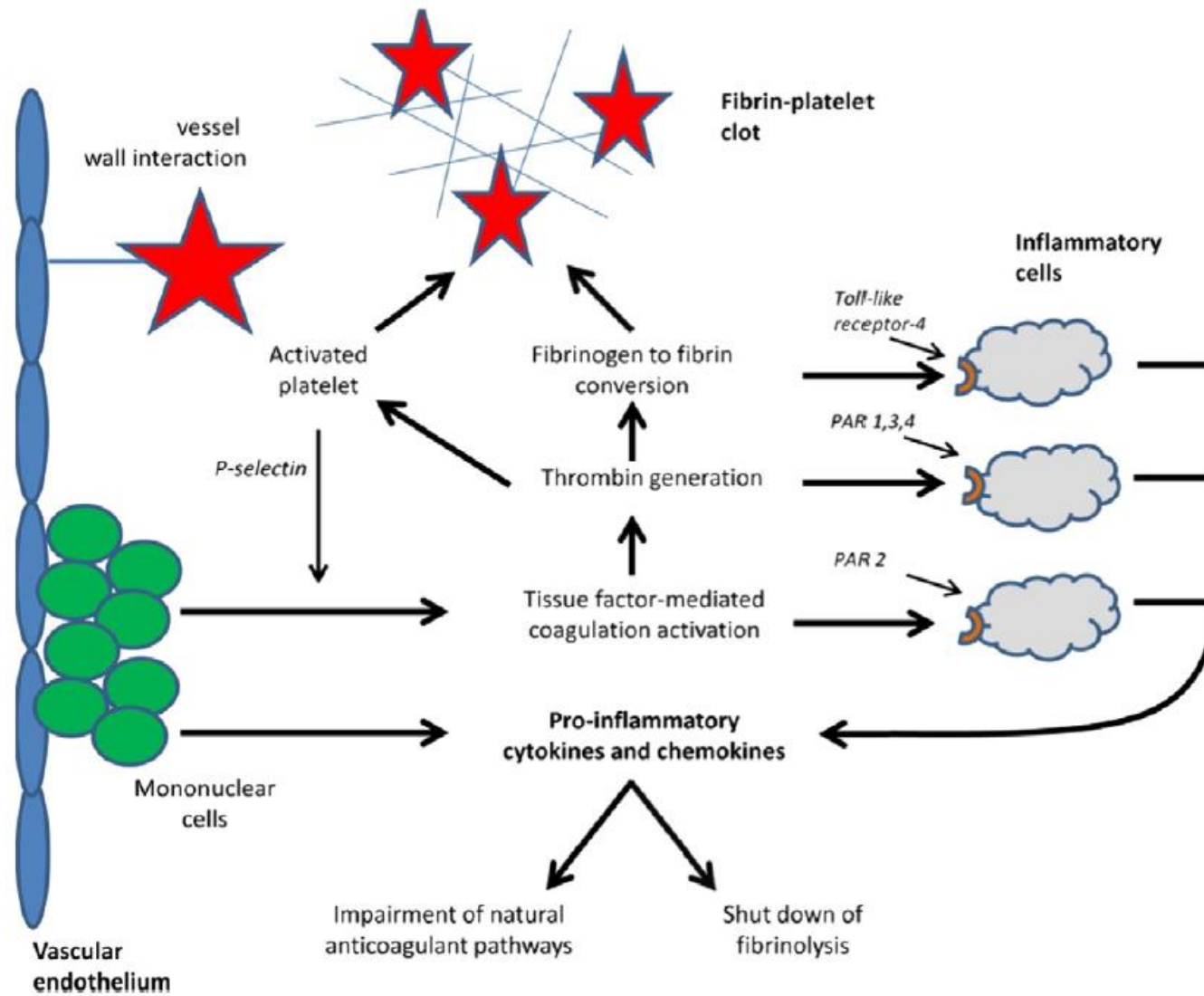
- ” Récepteurs couplés à des protéines G
 - . 4 réc PAR-1,-2,-3,-4
- ” Auto activation: le clivage de ces récepteurs par les facteurs de coagulation activés révèle une terminaison qui est capable de se lier au récepteur lui-même et sans doute aux récepteurs adjacents avec transmission de signaux transmembranaires
- ” PAR-1,-3,-4 sont activés par la thrombine
- ” PAR-2 est activé par le complexe FVIIa-TF, FXa, trypsine



L'activation des PAR sur les cellules endothéliales,
plaquettes et leucocytes, par les PAR



synthèse de cytokines et de chemokines,
facteur activateur plaquettaire et expression de
P-sélectine.



DAMPS/PAMPS

” DAMPS=damaged-associated molecular patterns, danger signals, and alarmin

- . biomolécules (non infectieux) de l’hôte qui peuvent initier et perpétuer les réponses inflammatoires non infectieuses
- . histones

” PAMPS= pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)

- . Initient et perpétuent les réponses inflammatoires liées aux pathogènes infectieux



” DAMPS/RAMPS: expression de FT sur les monocytes et les NETs => immunothrombose

La coagulopathie du sepsis en résumé

- “ Le système de coagulation est activé par les médiateurs inflammatoires, eux-mêmes activés par le système de coagulation
- “ L'endothélium est fortement impliqué dans ce processus
Sous l'action des endotoxines, ses propriétés changent, passant d'un état normalement profibrinolytique et anticoagulant à un état antifibrinolytique et procoagulant
- .
- “ Le facteur tissulaire (FT) d'origine monocytaire et endothéliale est l'acteur principal du déclenchement de la coagulation

Coagulopathie du sepsis: en résumé

- “ Les systèmes régulateurs anticoagulants sont rapidement consommés, détruits par les élastases leucocytaires avec perte de contrôle sur les systèmes procoagulants
- “ Le système fibrinolytique est insuffisant pour contrecarrer les conséquences de l'activation de la coagulation.
 - . Cette insuffisance est secondaire à la présence de cytokines pro-inflammatoires
 - . Alors que t-PA diminue, le taux de PAI-1 s'élève progressivement pour atteindre un plateau de plusieurs heures contribuant à une inhibition complète de la fibrinolyse.

L'activation rapide et excessive de la coagulation est responsable de la formation de dépôts de fibrine dans la microcirculation provoquant l'apparition de zones focales d'hypo perfusion, de nécrose tissulaire et, au final, le développement du syndrome de défaillance multiviscérale

Systeme hémostatique est épuisé
(procoagulants-thrombopénie)



saignement

Diagnostic de la coagulopathie dans le sepsis

- “ Fibrine soluble
 - . Sensibilité 90-100%
 - . Peu employée dans les laboratoires de routine

- “ D-Dimères: détermination séquentielle
 - . *D-Dimères : > 4µG/ml: taux de mortalité X 12.6*

- “ Fibrinogène: protéine de la phase aigüe-peut être dans la fourchette normale, malgré l'activation de la coagulation
 - . Des études rapportent une sensibilité <30% du fibrinogène dans le sepsis
 - . Détermination séquentielle plus utile

Diagnostic biologique: tests non spécifiques

” *Thrombocytopénie sévère $<50 \cdot 10^9/L$ facteur indépendant de mortalité (augmentation du risque de décès de 1.9-4,2)*

- ” Allongement des tests globaux de la coagulation
- . aPTT, PT : sensibles à la diminution des facteurs et du fibrinogène
 - . TT : par diminution du fibrinogène et action des PDF

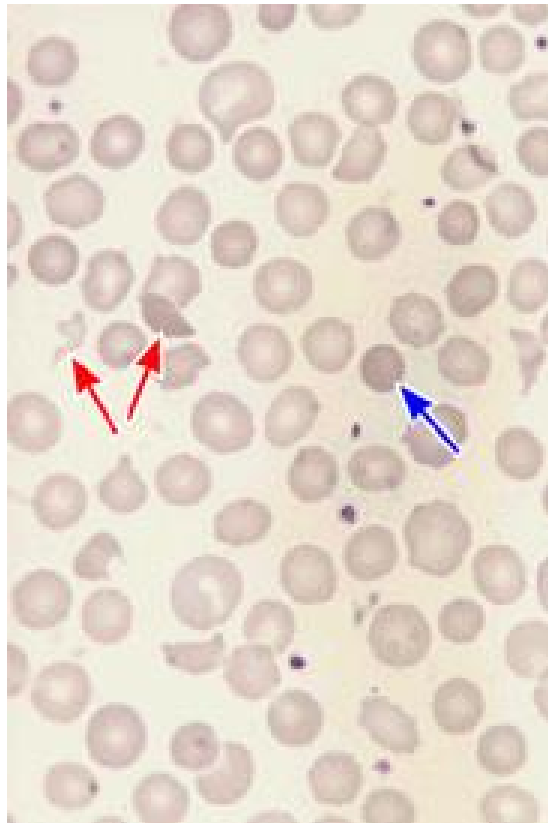
Attention : les tests doivent impérativement être répétés pour apprécier l'évolution de la CIVD (toutes les 4 à 6 heures)

” Taux d'antithrombine bas associé à une mortalité élevée en cas CIVD associée au sepsis

Diagnostic biologique

- “ aPTT : « biphasic waveform »
- . Profil de transmission optique inhabituel
 - . Typiquement associé à la CIVD
 - . Signe précoce, avant altération des tests de coagulation
 - . Test rapide et robuste pour le diagnostic de la CIVD

Diagnostic biologique: schizocytes



Diagnostic biologique: tests spécialisés

- “ Fragments d’activation de la prothrombine (F1+2), sensible mais peu spécifiques
- “ Taux circulants de thrombomoduline (marqueur d’altération endothéliale) ? Marqueur prometteur de diagnostic et de suivi de la CIVD

Diagnostic de la coagulopathie dans le sepsis

Thromboélastographie/métrie

- “ Augmentation de la consistance du caillot et de son élasticité dans la phase précoce de la CIVD
 - . Environnement pro hémostatique/ fibrinolyse inefficace
- “ Bonne corrélation avec un dysfonctionnement important des organes
- “ Bonne aide dans la prise en charge des patients
- “ Doit encore être validé

Diagnostic de la coagulopathie dans les sepsis

Calculators ▶ Critical Care

DIC Score

Score ISTH

← Share

Select Criteria:

Platelet Count

- > 100,000/microL (0 points)
- 50,000/microL - 100,000/microL (1 point)
- < 50,000/microL (2 points)

Increase In Fibrin Markers

- No change (0 points)
- Moderate rise (2 points)
- Strong rise (3 points)

Prothrombin Time Prolongation

- 3 seconds or less (0 points)
- > 3 seconds but < 6 seconds (1 point)
- Greater than 6 seconds (2 points)

Fibrinogen Level

- Greater than 1 g/L (0 points)
- Less than 1 g/L (1 point)

Results:

Total Criteria Point Count: 0

[Reset Form](#)

DIC Score Interpretation

0-4 points: DIC is not overt, repeat score in 1-2 days
5-8 points: DIC probable, repeat score daily

9/24/2018

Corata Rouen 2018

Diagnostic de la coagulopathie dans le sepsis

Score ISTH:

- . Études de validation: grande précision
- . Score reflète l'intensité de la coagulopathie et est fortement associée à la survie des patients critiques
- . Utilise des test de laboratoire courants
- . La combinaison de ce score avec les scores APACHE II est utilisé pour prédire le pronostic de ces patients
- . Des scores semblables sont utilisés au Japon
 - . (Japanese Association of Acute Medicine- JAAM) et Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare-JMHLW)

Traitement de la coagulopathie du sepsis

Fondement

- “ antibiothérapie et contrôle de la source d’infection
- “ Plasma et transfusion de plaquettes uniquement en cas de saignements importants

Traitement de le CIVD du sepsis

“ Europe et USA:

- . Recommandations de la « Surviving Sepsis Campaign » 2012
 - “ Pas de traitement de la CIVD

“ Japon

- . Le traitement de la CIVD est encouragé

Héparine?

- “ British guidelines: HNF (antagonisation possible)
- “ Japon: HBPM
- “ Avantages sur la survie du patient non démontré dans les essais cliniques contrôlés (HETRASE study 2012)
- “ Mais pourrait avoir un effet bénéfique surtout chez les patient sévèrement atteints avec un diminution de la mortalité (Wang 2014, Iba 2015)
 - . Nécessité d'un traitement antithrombotique prophylactique, souvent aux HBPM chez les patients sévèrement atteints

Restauration du taux des anticoagulants physiologiques

Antithrombine

- . Pas d'effet clairement démontré sur la survie dans un essai multicentrique, randomisé, à large échelle (KyberSept trial 2001)
- . 2 études post-marketing (Iba 2012, Iba 2014) démontrent une amélioration de la survie un bénéfice chez les patients septiques recevant 3000UI/j d'AT-résultat controversé

Restauration du taux des anticoagulants physiologiques

Protéine C activée

- . Etude de phase III prématurément arrêtée. La mortalité à 28j chez les patient traités était de 24% dans le bras APC versus 30.8% chez les non traités (DR Bernard, NEJM 2001)
 - ” Les patients les plus sévèrement atteints bénéficiaient le plus du traitement
- . Cependant, plusieurs études ont révélés des résultats négatifs, renforcés par une méta –analyse montrant un effet faible, si pas insuffisant du traitement (M. Levi 2003)
- . Une incertitude aussi quant au risque majoré d’hémorragie
- . Enfin une étude placebo-contrôle à large échelle a été arrêtée, faute d’efficacité du produit (Ranieri, NEJM 2012)
- . Le fabricant a retiré son produit du marché, avec comme conséquence la révision des recommandations de prise en charge des patients (Thahill, BJH 2012)

Restauration du taux des anticoagulants physiologiques

Thrombomoduline recombinante soluble

- “ Actuellement le traitement le plus prometteur
- “ Un essai de phase III randomisé en double aveugle a montré un effet plus favorable sur les paramètres de coagulation et le saignement que l'héparine, mais sans effet bénéfique sur le mortalité (Saito, JTH 2007)
 - . Un effet bénéfique peut être mis en évidence chez les patients les plus sévères , avec une résolution de la CIVD de 67.5% chez les patients traités versus 55.6% et une mortalité à 28j passant de 21.4% versus 31.6%
- “ Une autre étude de phase IIb sur 750 patients confirment ces résultats positifs (JL Vincent 2013)
- “ Une étude multicentrique internationale est actuellement en cours (JL Vincent)

Nouvelles pistes de traitement de la CIVD

La piste de restauration des anticoagulants physiologiques est limitée par le risque accru de saignements

- . Des molécules ayant un effet anti-inflammatoires sans effet anticoagulant sont à l'étude
- . On parle d'héparine « non-coagulante »

Nouvelles pistes de traitement de la CIVD

Héparine non coagulante

- . Inhibe l'expression de P-sélectine et L-sélectine, molécules d'adhésion
- . Affecte les médiateurs pro-inflammatoires, NF KappaB et cytokines
- . Atténue la dysfonction endothéliale via le NO
- . Possède une grande affinité pour les histones exposés par la destruction cellulaire, responsable de dysfonction endothéliale, de décompensation des organes et de mortalité

Nouvelles pistes de traitement de la CIVD

Restauration du Glycocalyx endothélial

- . Recouvre les cellules endothéliales, particulièrement dans les capillaires, siège de l'interaction entre inflammation et coagulation
- . Tous les systèmes anticoagulants et les molécules d'adhésion sont connectés à l'endothélium
- . Les glycosaminoglycans du glycocalyx sont dérégulés par les cytokines inflammatoires avec dysfonction de l'AT, du TFPI
- . Joue un rôle important dans la vasodilatation via le NO
- . A un rôle antioxydant
- . Sa destruction entraîne une augmentation de la génération de thrombine, l'adhésion plaquettaire

