

Le point sur la coagulation — Troubles de l'hémostase au cours du sepsis

State of the art — Haemostasis problems during sepsis

F. Fourrier

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Introduction

L'infection conduit à l'état septique, et le choc septique à la défaillance multiviscérale mortelle. Ce processus est d'abord induit par les micro-organismes eux-mêmes. Alors, en réponse à l'invasion infectieuse, la première réaction de l'hôte sera de tenter d'en contenir la dissémination éventuelle en enfermant les bactéries loin des vaisseaux. Mais, c'est la même réaction, exacerbée, dérégulée, qui par ses excès et ses déviances, va déterminer les lésions viscérales du patient infecté.

L'hémostase n'échappe pas à cette règle de dualité d'action. La constitution de microthromboses près du foyer infectieux primitif évite la dissémination hémotogène. Ainsi, le système de la coagulation participe à la limitation des processus infectieux et fait partie des moyens de défense innés. Mais en même temps, insuffisamment régulé ou développant ses effets sur des terrains particuliers, il peut être à l'origine de lésions viscérales parfois gravissimes.

Pendant très longtemps, sur la foi d'études anatomiques ou biologiques de médiocre qualité, les processus d'hémostase ont été considérés comme des épiphénomènes, satellites des réactions inflammatoires, simples témoins de gravité sans rôle physiopathologique propre.

Cette erreur a longtemps fait négliger les troubles de la coagulation et les potentialités thérapeutiques des médiateurs de la coagulation. En une dizaine d'années, la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires a grandement progressé, et aujourd'hui le système de la coagulation est considéré comme un élément capital des moyens de défense contre l'infection, dont les dérèglements peuvent avoir des conséquences majeures et dont la relation avec les processus de l'inflammation est très étroite.

Comment ça marche ? Sept clés pour la compréhension

- Tous les processus physiologiques de l'hémostase se déroulent à la surface membranaire des cellules. Ces membranes constituent un substrat réactif indispensable à la coagulation. Deux types de cellules sont essentiellement concernés : le monocyte circulant et les cellules de l'endothélium vasculaire ;
- l'hémostase toute entière est bouleversée par l'agression septique : l'hémostase primaire (création du caillot plaquettaire provisoire), la coagulation (qui vise à la fabrication d'un caillot de fibrine assurant l'étanchéité vasculaire) et la fibrinolyse (qui vise à détruire le caillot formé pour reperméabiliser le vaisseau) ;
- les capacités hémostatiques dépendent de très nombreux médiateurs : certains sont circulants, d'autres enchâssés dans les membranes cellulaires, d'autres au sein des cellules ou de leur noyau. Les médiateurs circulants sont le plus souvent synthétisés par le foie ou les plaquettes sanguines. Les propriétés physiologiques de ces médiateurs sont multiples : procoagulants, anticoagulants, profibrinolytiques, antifibrinolytiques. Certains de ces médiateurs sont synthétisés à l'état directement actif. Le plus souvent ils s'activent (ou s'inhibent) les uns les autres selon le principe du *un pour un* (on parle de rapport stochiométrique 1/1) : chaque molécule en active (ou en inhibe) une autre qui elle-même active (ou inhibe) la suivante en cascade. Un médiateur inactif porte par convention un numéro d'ordre qui situe sa place dans la coagulation : ex. : I = fibrinogène ; II = prothrombine, etc. Une fois activé, le médiateur porte la lettre « a » pour signaler son activation. Ainsi : PC = protéine C inactive ; PCa = protéine C activée. On utilise parfois le nom de « zymogène » pour signaler l'état inactif d'un médiateur. La majorité des médiateurs est synthétisée à l'état inactif et c'est une protéolyse dirigée qui va les transformer en médiateur actif. Par exemple, le fibrinogène (I) synthétisé par le foie à l'état de zymogène inactif est transformé en fibrine (Ia) par la thrombine activée IIa ;

F. Fourrier (✉)
Service de réanimation polyvalente,
département universitaire de réanimation et d'urgences médicales,
hôpital Roger-Salengro, CHRU, université Lille 2,
F-59037 Lille cedex, France
e-mail : ffourrier@nordnet.fr

- de nombreux cofacteurs plasmatiques ou surtout membranaires sont indispensables au fonctionnement des médiateurs de la coagulation. La synthèse et/ou l'expression membranaire de ces cofacteurs peut être exacerbée ou au contraire diminuée par le sepsis. On parle de protéines de phase aiguë positive ou négative lorsque leur synthèse est augmentée ou diminuée par l'inflammation. En l'absence d'activité de son cofacteur, le médiateur intéressé voit son activité diminuer alors même que sa concentration peut être normale. Le type même de ces systèmes cofacteur-médiateur est le système thrombine-thrombomoduline (Tm)-Protéine C (voir plus loin) ;
- dans le processus d'hémostase physiologique dont l'objectif est de colmater une brèche traumatique et ainsi de limiter l'hémorragie, le moyen qu'utilise l'organisme est la fabrication rapide d'un caillot stable. Au cours du sepsis, l'objectif est initialement le même. La réponse de l'hôte à l'invasion étrangère déclenche la coagulation et inhibe la fibrinolyse pour limiter l'extension de l'infection et sa dissémination par voie vasculaire. Le sepsis est donc un état prothrombotique ;
- le sepsis est un processus métastatique. Lorsque la coagulation continue d'être activée et déborde du foyer infectieux, sa dissémination par voie hématogène est assurée par des médiateurs qui transportent en périphérie le message thrombotique. Ces messagers sont constitués de débris de membrane cellulaire qu'on appelle microparticules. Cette dissémination conduit à la survenue de microthromboses multiples. On parle alors de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ;
- au cours de ces activations en cascade et de la mobilisation des cofacteurs, les médiateurs sont le plus souvent consommés et détruits. Ce sont des médiateurs suicides. Ainsi, plus l'activation hémostatique est grande, plus la consommation des protéines est importante. La vitesse avec laquelle le stock de protéines est entamé par cette consommation est très variable. Elle peut être explosive ou au contraire compensée par les synthèses physiologiques. Dans tous les cas, cela va dépendre des capacités synthétiques de l'individu et du contrôle du sepsis. Donc l'hémostase est comme le jeu de poker. *Plus j'ai d'argent au départ, plus je peux jouer longtemps, même si je perds beaucoup.* Consommant ses protéines et ses cellules dans le processus hémostatique, c'est en fonction de ses capacités de renouvellement (de synthèse) et de son stock de départ que l'organisme pourra à la fois subir une dérégulation plus forte, avec ses dangers, mais aussi y faire face plus longtemps, avec ses bénéfices. Au final, lorsque la déplétion par insuffisance de synthèse et/ou la consommation sont majeures, il n'est plus possible d'assurer l'hémostase physiologique, et des hémorragies apparaissent. On parle alors de coagulopathie de consommation. État primitivement thrombotique, le sepsis devient état hémorragique.

Processus hémostatiques au cours du sepsis

L'agression infectieuse déclenche une activation de la coagulation et une inhibition précoce et durable de la fibrinolyse.

Activation de la coagulation

Le sepsis utilise deux voies physiologiques pour activer la coagulation : la voie du facteur XII (ou facteur contact) et/ou la voie du facteur tissulaire (FT). Cette dernière est la voie principale qui permet en quelques étapes rapides de conduire à la transformation de la prothrombine (II) en thrombine (IIa), médiateur carrefour de la coagulation. Le monocyte et la cellule endothéliale peuvent exprimer le FT à leur surface : le premier en réponse aux médiateurs primaires de l'invasion bactérienne ; la seconde lorsque sa lésion met en contact la protéine avec la lumière vasculaire. La création avec un facteur circulant (FVII) d'un complexe FVIIa-FT conduit à la génération de la thrombine par l'intermédiaire d'un autre complexe appelé *prothrombinase* (facteur V-facteur X) (Fig. 1).

La thrombine est le médiateur principal de la coagulation. Sa puissance est considérable, la liste de ses effets est immense. Elle induit d'abord la formation de la fibrine à partir du fibrinogène inactif. Elle entretient le caillot, active les plaquettes et l'endothélium, déchaîne les processus inflammatoires. Sa génération est amplifiée par un rétrocontrôle positif qui passe, en présence des plaquettes, par l'activation des facteurs VIII et IX, dans un complexe *tenase*, amplificateur de l'activation du couple VIIa-FT.

Mobilisation des anticoagulants physiologiques

Physiologiquement, comme Janus, la thrombine possède à la fois la capacité formidable d'amplifier sa génération et la propriété singulière d'inhiber sa synthèse. Le processus

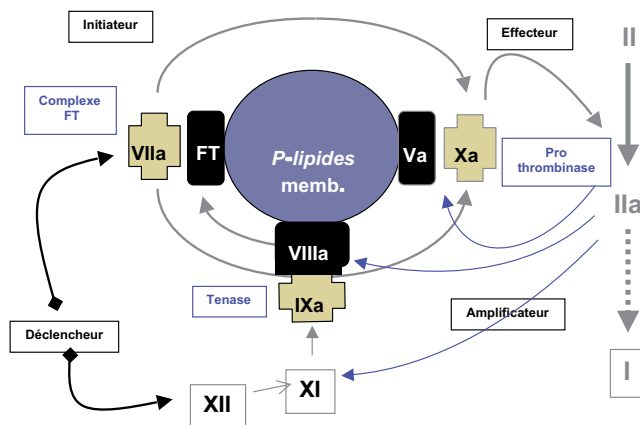


Fig. 1 Système de la coagulation

d'inhibition de la thrombine nécessite la mobilisation de trois anticoagulants physiologiques. L'inhibiteur de la voie du FT (TFPI) bloque l'activité du complexe FVIIa-FT. L'antithrombine (AT) détruit directement la thrombine en excès dans un processus d'inhibition irréversible. Enfin, la PCa rétroagit sur la thrombine en inhibant les facteurs Va et VIIIa. Ces anticoagulants physiologiques visent à limiter au seul site de la lésion vasculaire le processus de coagulation. Ils en empêchent l'extension et/ou la dissémination. Leur déficit éventuel augmente considérablement le potentiel thrombotique. De plus, ces trois anticoagulants TFPI, AT, PC possèdent des effets modulateurs des réactions inflammatoires et des synthèses cellulaires. Vous trouverez en Annexe A des détails sur les propriétés de l'AT et de la PC.

Inhibition de la fibrinolyse

Physiologiquement, les réactions fibrinolytiques visent à détruire le caillot de fibrine formé pour reperméabiliser les vaisseaux thrombosés. C'est un processus subtil qui doit être retardé, limité au seul site des vaisseaux intéressés et répétable en cas d'agressions traumatiques successives. Il est déclenché avec retard par la thrombine elle-même. Activées, les protéines profibrinolytiques (t-PA et u-PA) vont transformer un médiateur inactif, le plasminogène, en une protéine activée, la plasmine, qui est seule à même de détruire par protéolyse la fibrine formée. Un autre médiateur spécifique, le PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène) est chargé de limiter l'intensité et la durée du processus de fibrinolyse. Les médiateurs de l'état septique sont de puissants activateurs du PAI-1 et par ce biais inhibent fortement la fibrinolyse. Au cours des états septiques graves, la synthèse du PAI-1 est considérablement augmentée. Au total, l'agression infectieuse induit constamment un état procoagulant et antifibrinolytique qui prolonge l'oblitération vasculaire et déclenche ou aggrave les dysfonctions viscérales (Fig. 2).

Conséquences cliniques et biologiques — diagnostic

Si vous m'avez suivi jusque-là, vous savez déjà que :

- le sepsis induit un état thrombotique avec un risque de thromboses microcirculatoires disséminées ;
- les médiateurs de l'hémostase étant consommés dans le processus, leurs taux sanguins vont diminuer au prorata de la consommation. Au maximum apparaîtront des hémorragies par insuffisance des protéines coagulantes.

Les conséquences cliniques essentielles sont donc des microthromboses disséminées. Elles peuvent toucher tous les organes. Elles peuvent être visibles au niveau du revêtement cutané sous la forme de taches purpuriques (purpura

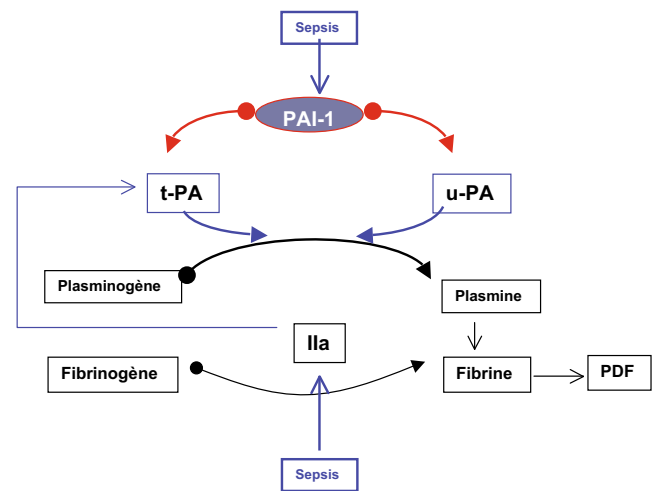


Fig. 2 Système de la fibrinolyse

pétéchial), d'ecchymoses thrombotiques, et lorsqu'il s'y associe un spasme vasculaire, peuvent donner une acrocyanose avec ischémie distale (Figs. 3–8). Ces lésions prédominent souvent dans les circulations terminales pauvres en anastomoses : oreilles, nez, doigts, orteils, verge et au niveau des organes internes rein, surrénales, pancréas, poumons, cerveau. Lorsque le processus évolue vers une consommation majeure, des hémorragies apparaissent au site même des thromboses ou en d'autres lieux (tube digestif, méninges, cerveau, surrénales).

Biologiquement, un point capital : il n'existe pas un test biologique fiable unique qui permette de porter le diagnostic de troubles de l'hémostase induits par le sepsis. S'agissant d'un processus constant dont seule l'exacerbation est pathologique, le diagnostic biologique va essentiellement reposer sur la mesure de l'intensité de la consommation et/ou sur sa cinétique.



Fig. 3 Purpura pétéchial (septicémie à *Staphylococcus aureus*)



Fig. 4 Purpura pétiérial et ecchymotique (septicémie à streptocoque pyogène)



Fig. 7 Purpura avec nécrose ischémique (pneumococcémie chez un asplénique)



Fig. 5 Purpura ecchymotique et nécrotique (pneumococcémie)



Fig. 8 Nécrose symétrique au stade de gangrène sèche (staphylococcémie)



Fig. 6 Acrocyanose avec vasospasme (méningococcémie)

On dispose :

- de tests globaux de coagulation qui mesurent l'allongement de la durée de la coagulation normale lorsqu'elle est activée : TCA, temps de quick (ou TP) ;
- de la mesure du compte de plaquettes dont la diminution est un reflet indirect de l'intensité de la coagulation ;
- des dosages des médiateurs importants : fibrinogène, facteurs II, V, VII, X dont la diminution va refléter la consommation ou la baisse de synthèse ;
- du dosage de la fibrine générée sous la forme de monomères de fibrine ou de complexes de fibrine ;
- du dosage des produits de dégradation de la fibrine (PDF), en fait le plus souvent actuellement celui des D-dimères qui sont des fragments libérés par la protéolyse de la fibrine par la plasmine. Point important : les D-dimères représentent donc un reflet direct de la fibrinolyse et un reflet indirect et secondaire de l'importance de la coagulation.

Après bien des tergiversations, la Société internationale de thrombose et d'hémostase a standardisé un score de CIVD fondé sur le dosage des facteurs plasmatiques principaux, des plaquettes et des produits de dégradation. Ce score dit ISTH (Tableau 1) permet le diagnostic facile des CIVD décompensées (*overt DIC*), caractérisées par une consommation intense (score ≥ 5). Le score de CIVD dite compensée (*non-overt DIC*) nécessite la répétition des tests d'hémostase pour apprécier la cinétique de la consommation. Il existe une corrélation très forte entre le score de CIVD décompensée et la mortalité du sepsis (proche de 90 % pour un score de huit points par exemple). L'évolution du score est également bien corrélée à l'amélioration ou à la dégradation de l'état clinique du patient septique.

Plus récemment, les progrès de l'analyse biologique ont permis de développer des techniques de dosage automatisé des protéines inhibitrices de la coagulation dont la synthèse est diminuée et la consommation exagérée au cours du sepsis : AT, PC, essentiellement ; intégration de ces dosages dans le score de CIVD compensée en améliore l'efficacité diagnostique.

Ce diagnostic biologique — qui repose donc essentiellement sur l'intensité de la consommation — doit être interprété en tenant le plus grand compte du terrain et de l'état préalable au sepsis. On comprend facilement qu'un patient déjà thrombopénique ou insuffisant hépatique sera plus rapidement mis en situation de consommation à potentiel hémorragique (puisqu'il partira d'un niveau déjà altéré et insuffisant). Un patient présentant au contraire un syndrome inflammatoire important responsable d'une thrombocytose et d'une élévation des facteurs de coagulation partira de plus haut, pourra supporter une consommation importante, mais aura aussi plus de potentialités de thromboses.

Au total, s'agissant d'un processus constant dont l'exacerbation peut être responsable de lésions viscérales majeures, tous les sepsis graves et les chocs septiques doivent bénéficier d'une évaluation clinique et biologique de l'hémostase. Un score ISTH supérieur ou égal à 5 signe une CIVD décompensée à haut risque de complications

mortelles. La répétition des bilans biologiques est indispensable (toutes les 8 ou 12 heures les premiers jours) pour apprécier la cinétique et adapter le traitement.

Traitement des troubles de l'hémostase au cours du sepsis

C'est un trépied thérapeutique :

- traiter la cause, donc le sepsis et son origine ;
- mettre le patient à l'abri d'éventuelles complications hémorragiques secondaires à l'intensité de la consommation ;
- restaurer le potentiel antithrombotique et anticoagulant physiologique.

Le traitement de la cause se confond avec celui du sepsis

Il ne sera pas abordé ici, sauf pour rappeler les infections particulièrement à risque d'induire des troubles de l'hémostase majeurs. Il s'agit essentiellement des infections à *Escherichia coli* et des septicémies à méningocoque, pneumocoque et staphylocoque doré lorsqu'elles surviennent chez des patients à défense immunitaire diminuée, en particulier patients aspléniques et patients porteurs de maladies auto-immunes.

Complications hémorragiques

Mettre le patient à l'abri des éventuelles complications hémorragiques secondaires à la déplétion des facteurs de l'hémostase. Cela repose sur un traitement substitutif : transfusion de plaquettes, perfusion de plasma frais et/ou de concentrés de fibrinogène. Il faut bien comprendre que ces traitements font courir le risque de pérenniser le processus thrombotique lorsqu'ils sont utilisés à mauvais escient, c'est-à-dire chez un patient en situation non hémorragique. *Un pompier n'essaie pas d'éteindre le feu en arrosant le foyer d'essence.* Chez un patient qui thrombose, apporter

Tableau 1 Algorithme proposé par l'ISTH pour le diagnostic de CIVD décompensée Étape 1 : évaluation du risque : existe-t-il une maladie connue pour être associée à une CIVD décompensée ? Si oui : passer à l'étape 2 ; sinon : ne pas utiliser l'algorithme. Étape 2 : réalisation des tests de coagulation (décompte des plaquettes, TP, fibrinogène, monomères de fibrine [MF] ou PDF ou D-dimères). Étape 3 : résultats des tests de coagulation et score. Étape 4 : calcul du score

Test et score	0	1	2
Plaquettes	≥ 100 g/l	< 100 g/l	< 50 g/l
Augmentation MF–PDF–D-dimères	Absente	Modérée	Forte
Temps de quick (par rapport au témoin)	< 3 secondes	≥ 3 et ≤ 6 secondes	> 6 secondes
Taux du fibrinogène	≥ 1 g/l	< 1 g/l	

Score ≥ 5 : compatible avec une CIVD décompensée ; score < 5 : compatible avec une CIVD latente (débutante), répéter les examens.

des facteurs procoagulants aggrave les thromboses. Le sepsis est un état thrombotique et les hémorragies sont rares. Elles peuvent survenir en raison d'une déplétion majeure en facteurs de coagulation parce que la CIVD est explosive (type purpura fulminans) ou parce que le terrain du patient est particulier (insuffisant hépatique, cirrhotique). Elles peuvent aussi être déclenchées parce que succède à la coagulation une fibrinolyse inhabituelle brutalement exacerbée. Ce processus est appelé défibrination ou défibrinogénéation ; il est responsable d'un syndrome hémorragique grave par destruction de la fibrine et du fibrinogène circulant. Il n'est observé que chez le patient cirrhotique ou dans certains sepsis rares, toxiques ou à bactéries anaérobies. C'est la seule indication potentielle des médicaments inhibiteurs de la fibrinolyse (acide tranéxamique [Exacyl®]) au cours du sepsis. La prévention des hémorragies doit aussi être assurée en réanimation lorsque l'état des patients nécessite des traitements invasifs à risque traumatique (intubation, voie d'abord centrale, PL). Les seuils considérés comme de sécurité hémostatique pour permettre les gestes invasifs sont les suivants : plaquettes supérieures à $30\,000/\text{mm}^3$ — TP supérieur à 30 % ; fibrinogène supérieur à 1 g/l. En l'absence de saignements et de gestes invasifs à risque, les seuils d'insécurité justifiant une supplémentation systématique sont : plaquettes inférieures ou égales à $10\,000/\text{mm}^3$ — TP inférieur ou égal à 10 % — fibrinogène inférieur ou égal à 0,5 g/l.

Restaurer le potentiel antithrombotique et anticoagulant physiologique

Historiquement, ce volet thérapeutique reposait sur l'utilisation d'héparine non fractionnée à dose faible. Ce traitement est abandonné actuellement. Son efficacité n'a jamais été prouvée ni expérimentalement ni par des études cliniques. C'est surtout un traitement assez illogique dans la mesure où l'héparine ne peut agir que lorsque son cofacteur, l'AT, est fonctionnel et que précisément l'activité de cette dernière est très diminuée dans le sepsis. Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation (TFPI, AT, PCa) ont été testés au cours du sepsis pour leurs propriétés anticoagulantes et surtout modulatrices de l'inflammation.

Le TFPI produit à l'état recombinant a fait l'objet d'études cliniques au cours du sepsis (études OPTIMIST). Les résultats ont été globalement négatifs et le produit n'a pas reçu d'AMM.

Les concentrés d'AT sont obtenus à partir du sang humain, soumis à des processus d'extraction plasmatique et d'inactivation virale. Il existe également une préparation recombinante extraite du lait de brebis. Ces concentrés sont titrés en unités internationales (UI) en fonction de leur activité anticoagulante en présence d'héparine, une UI correspondant à la quantité d'AT présente dans 1 ml de plasma. La concentration de référence est de 100 %. L'efficacité

thérapeutique de l'AT au cours des états septiques graves reste discutée. Dans une étude randomisée en double insu contre placebo réalisée en France chez des patients présentant un choc septique avec CIVD, le traitement par AT a permis une correction significativement plus précoce de la CIVD dès le deuxième jour. L'étude KYBERSEPT, étude internationale randomisée en double insu contre placebo, a comparé l'effet des concentrés d'AT sur la mortalité des patients présentant un état septique sévère. La mortalité à 28 jours n'a pas été modifiée par l'AT (38,9 vs 38,7 %). Une incidence accrue de complications hémorragiques a été observée dans le groupe traité, en particulier chez les patients recevant une héparinothérapie concomitante à visée préventive. Dans le groupe de patients recevant l'AT et ne recevant pas d'héparine, la mortalité était significativement plus basse. En France, l'AT dispose d'une AMM pour le traitement des CIVD, « notamment au cours des états septiques sévères » et lorsque l'activité AT est inférieure à 60 %.

La PC à l'état de zymogène est produite par extraction plasmatique et présentée en concentrés titrés en UI. La PC activée peut être obtenue par activation in vitro de la PC d'extraction plasmatique ou produite à l'état de protéine recombinante humaine. L'utilisation de concentrés de PC non activée d'extraction plasmatique n'a fait l'objet d'aucune étude contrôlée au cours du sepsis. En France, les indications réglementaires de ces concentrés sont limitées aux déficits constitutionnels.

La PCa recombinante humaine a fait l'objet d'une étude multicentrique internationale randomisée en double insu contre placebo (étude PROWESS). Le traitement était administré en perfusion continue, pendant 96 heures, à la dose de $24\ \mu\text{g}/\text{kg}$ par heure. Il a été associé à une réduction brute de 6,1 % de la mortalité. La mortalité des patients les moins graves ne présentant qu'une seule défaillance viscérale n'a pas été améliorée. L'incidence des effets adverses hémorragiques chez les patients traités était double de celle du groupe placebo. Le traitement semblait surtout aggraver les saignements de lésions traumatiques accidentelles ou induites par la chirurgie (drains, cathéters). La PC activée recombinante dispose de l'AMM européenne dans le traitement du sepsis sévère avec deux défaillances d'organe, sans que les troubles de la coagulation en soient une indication spécifique. S'agissant d'un anticoagulant activé, les contre-indications sont représentées par l'existence d'un risque hémorragique, ce qui interdit actuellement l'utilisation du produit chez les patients présentant une CIVD hémorragique grave d'origine septique ou une thrombopénie majeure (inférieure à $30\,000\ \text{plaquettes}/\text{mm}^3$).

Corollaires pour l'IDE et conclusions

Pour l'IDE, les troubles de la coagulation au cours du sepsis peuvent paraître mystérieux et de compréhension difficile.

En effet, l'hémostase est un système très complexe. La meilleure façon de s'en sortir est de la considérer comme un système inné de protection contre l'agression traumatique (donc visant à colmater une brèche hémorragique) dont le sepsis exacerbe les propriétés procoagulantes et antifibrinolytiques. Le sepsis est un état thrombotique. Ensuite et de façon inconstante, l'activation inflammatoire septique qui consomme les protéines de la coagulation peut faire évoluer le processus vers un syndrome hémorragique par déplétion. Dans tous les cas, les réactions coagulantes et les microthromboses sont exacerbées par les perturbations circulatoires déclenchées par le sepsis (hypotension, vasospasme, choc) et certains traitements associés (vasoconstricteurs).

Ainsi, l'IDE doit savoir que :

- un patient septique est à haut risque de microthromboses ;
- sur certains terrains, les troubles de l'hémostase peuvent provoquer des lésions viscérales et musculocutanées majeures à haut risque de décès ou de séquelles. Les lésions cutanées évocatrices de CIVD doivent être recherchées systématiquement par la surveillance clinique ;
- les abords vasculaires profonds sont à risque thrombotique majeur ou à risque hémorragique secondaire ;
- chez un patient en défibrination, tous les abords invasifs sont à très haut risque hémorragique, y compris aspiration trachéale, sondage gastrique et urinaire. Ces gestes ne doivent être entrepris qu'après correction du processus et sous supervision médicale ;
- les abords veineux superficiels doivent être situés loin des extrémités des membres pour éviter l'aggravation du vasospasme et limiter le risque d'extravasation ;
- les membres doivent être positionnés dans les meilleures positions pour permettre un drainage veineux efficace ;
- les bilans biologiques de l'hémostase à visée diagnostique ou de surveillance doivent être réalisés avec précaution et qualité et doivent être transmis dans les délais les plus brefs pour être fiables ;
- les procédures diagnostiques invasives sont à haut risque thrombotique ou hémorragique chez le patient septique ;
- le traitement spécifique de ces troubles de l'hémostase repose sur la restauration des capacités anticoagulantes de l'organisme et plus rarement sur une supplémentation en protéines coagulantes pour traiter ou prévenir les hémorragies secondaires.

Annexe A

Antithrombine (AT) plasmatique au cours des états septiques

L'AT est une glycoprotéine dont la distribution est exclusivement intravasculaire à l'état normal. C'est un inhibiteur irréversible, neutralisant les facteurs de coagulation XIIIa,

XIIa, XIa, Xa, IXa et IIa, mais aussi la trypsine, la kallistéine, et la plasmine. Son activité est maxima sur les facteurs Xa et IIa. Sa vitesse d'action inhibitrice est considérablement augmentée par l'héparine et par les substances héparinoïdes de la surface endothéliale. Les valeurs normales de l'activité plasmatique de l'AT sont comprises entre 70 et 140 % par rapport au plasma de référence.

L'AT joue un rôle physiologique de régulation des réactions inflammatoires et de la vasomotricité. Ainsi, la molécule inhibe de façon dose-dépendante la synthèse de l'interleukine-6. Elle augmente le relargage des substances vasodilatatrices, inhibe l'adhésion des leucocytes à l'endothélium et inhibe enfin les processus de mort cellulaire programmée (apoptose). Au cours du sepsis, la concentration d'AT diminue rapidement jusqu'à constituer un déficit acquis sévère, atteignant en quelques heures 30 à 40 % des valeurs normales.

Protéine C au cours des états septiques

La protéine C (PC) est un inhibiteur physiologique de la coagulation. Elle est produite par le foie à l'état de zymogène inactif (PC native : PC), synthétisée sous la dépendance de la vitamine K. Elle est activée en PCa par la thrombine (IIa) en présence d'un cofacteur, la thrombomoduline (Tm), au niveau d'un récepteur endothélial (EPCR). Les valeurs normales d'activité plasmatique de la PC native sont comprises entre 70 et 140 % par rapport au plasma de référence (Fig. 9).

La PCa limite la génération de thrombine en exerçant une activité rapide de dégradation irréversible des facteurs Va et VIIIa. Son action induit un allongement du temps de céphaline activé (TCA). La PCa possède également une activité profibrinolytique. Elle exerce des effets anti-inflammatoires en diminuant la sécrétion de TNF α et d'interleukine-6.

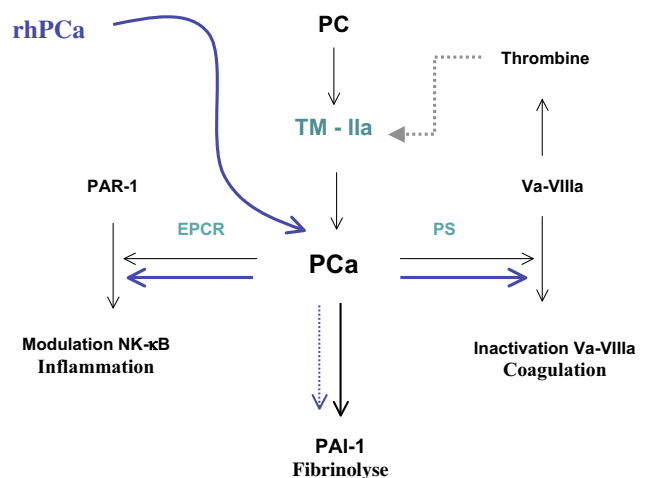


Fig. 9 Système de la protéine C

Elle module l'expression des molécules d'adhésion et l'activation leucocytaire, et diminue l'apoptose cellulaire.

L'activité de la PCa dépend d'un cofacteur, la protéine S (PS) qui est directement synthétisée sous forme active par le foie, également sous la dépendance de la vitamine K. La PC exerce une rétroaction négative sur la production de thrombine. L'activité de la PC décroît au cours de l'insuffisance hépatocellulaire, des CIVD et des états de sepsis sévère. Un taux d'activité PC inférieur à 40 % représente un facteur indépendant de pronostic défavorable avec une sensibilité et une spécificité proches de 85 %.

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Bibliographie

1. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344:699–709
2. Esmon CT, Ding W, Yasuhiro K, et al (1997) The protein C pathway: new insights. *Thromb Haemost* 78:70–4
3. Esmon CT (2003) Inflammation and thrombosis. *J Thromb Haemost* 1:1343–8
4. Fourrier F (2002) Fibrinolyse et fibrinogénolyse en réanimation. *Reanimation* 11:341–8
5. Fourrier F (2006) Troubles de l'hémostase au cours des infections sévères. *Med Mal Infect* 36:304–13
6. Fourrier F (2010) Utilisation de l'antithrombine au cours des CIVD. *Sang Thrombose Vaisseaux* 22:33–41
7. Iba T, Kidokoro A, Fukunaga M, et al (2005) Association between the severity of sepsis and the changes in hemostatic molecular markers and vascular endothelial damage markers. *Shock* 23(1):25–9
8. Roemisch J, Gray E, Hoffmann JN, Wiedermann CJ (2002) Antithrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor. *Blood Coagul Fibrinolysis* 13:657–70
9. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, van der Poll T (2008) Inflammation, endothelium and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol* 83(3):536–45
10. Warren BL, Eid A, Singer P, et al (2001) High-dose antithrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA* 286:1869–78