

Coagulopathie dans le sepsis

Coagulopathy in sepsis

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

SOE001

La coagulopathie intravasculaire disséminée durant le choc septique : étude comparative des scores diagnostiques modifiés

A. Berger¹, X. Delabranche¹, J. Boisramé-Helms¹, T. Lavigne², D. Desprez³, M. Hasselmann¹, F. Meziani¹

¹Service de réanimation médicale, CHU de Strasbourg, hôpital Civil, Strasbourg, France

²Service d'hygiène hospitalière, CHU de Strasbourg, hôpital Civil, Strasbourg, France

³Laboratoire d'hématologie, CHU de Strasbourg, hôpital de Hautepierre, Strasbourg, France

Introduction : Le choc septique fait suite à une réaction inflammatoire systémique excessive, qui entraîne une défaillance multiviscérale. La « coagulopathie » qui en résulte constitue une défaillance difficile à diagnostiquer et donc à prendre en charge.

Patients et méthodes : Étude multicentrique prospective sur une cohorte de 100 patients en choc septique pour une analyse dynamique de l'hémostase au cours de la première semaine d'hospitalisation (j1, j2, j3, j4 et j7) en réanimation. Le diagnostic est posé d'une part sur les scores ISTH 2001 « overt » et « non overt » (incluant le dosage de l'antithrombine) et JAAM 2005 et d'autre part, nous avons complété le score « non overt » par l'utilisation de marqueurs spécifiques (protéine C, les fragments 1 + 2 de la prothrombine et les monomères de fibrine solubles). En l'absence de moyen validé pour affirmer le diagnostic de CIVD, l'association de 2 scores positifs pour porter le diagnostic nous sert de référence dans cette étude. La comparaison de l'âge, du sexe et du taux de mortalité de la cohorte est fait par le test Chi². Un t-test est fait sur la cohorte pour comparer l'IGS II, le SOFA, la mortalité dans le but d'étudier la répartition de la cohorte et des valeurs biologiques. Un test Chi² est fait pour étudier la corrélation pouvant exister entre un seuil de valeurs biologiques pour la protéine C pris à 60 % de taux plasmatique et le diagnostic de la CIVD.

Résultats : Sur les 45 premiers patients de l'étude, 19 ont une CIVD selon notre référentiel. Ces patients sont plus graves (IGS II, $p = 0,011$; SOFA, $p < 0,001$) avec plus d'insuffisances rénales aigües ($p = 0,031$) et d'épuration ($p = 0,022$). Le score SOFA reste significatif si on exclu la défaillance hématologique ($p = 0,013$). Chaque score est calculé quotidiennement avec un nombre similaire de positivité des 3 scores de CIVD. Le taux plasmatique de la protéine C est plus bas dans la population CIVD+ ($p < 0,0001$), alors qu'elle n'est pas intervenue dans la définition des 2 populations. Ainsi nous trouvons une liaison significative en un taux de protéine C inférieure à 60 % et la présence d'une CIVD ($p < 0,0001$). Les fragments 1 + 2 de la prothrombine et les monomères de fibrine sont significativement plus élevés dans le groupe CIVD ($p = 0,001$ et $p < 0,0001$ respectivement). Toutefois, nous ne trouvons pas de valeurs seuil permettant d'en faire un élément pertinent pour porter seul le diagnostic. Le remplacement des

D-dimères par les monomères de fibrine modifie les scores « overt » (39 vs 52), « non overt » (59 vs 65) et « JAAM » (62 vs 56). Au final, nous diagnostiquons 52 CIVD chez 21 patients (2 patients en plus).

Conclusion : Le diagnostic de CIVD est retenu dans cette étude lors de la positivité de 2 scores validés. La population atteinte de CIVD a un score de gravité plus élevé et des défaillances d'organes plus importantes que le reste de la cohorte. Dans le contexte du choc septique, l'introduction du score non overt ainsi complété par le dosage des fragments 1 + 2 de la prothrombine et des monomères de fibrine dans nos pratiques courantes pourrait permettre de mieux cerner cette défaillance.

SOE002

Intérêt du Test de Génération de Thrombine chez les patients de réanimation en sepsis sévère

L. Carlier¹, L. Macchi², T. Kamel³, J.F. Hamel⁴, A. Marteau-Tessier², A. Mercat⁵, N. Lerolle⁵

¹Département d'anesthésie et réanimation, CHU d'Angers, Angers, France

²Laboratoire d'hématologie, CHU d'Angers, Angers, France

³Service de réanimation pneumologique, CHU Tenon, Paris, France

⁴Centre de recherche clinique, CHU d'Angers, Angers, France

⁵Service de réanimation médicale et de médecine hyperbare, CHU d'Angers, Angers, France

Introduction : La coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) est une défaillance d'organe à part entière dans le sepsis sévère. Sa physiopathologie et ses interactions avec le système inflammatoire font l'objet d'un intérêt grandissant. Le Test de Génération de Thrombine (TGT) explore *ex vivo* la cinétique de la génération de thrombine, phénomène central de la coagulation. Le développement récent d'un kit de diagnostic automatisé (Trombinoscope bv, Stago, Asnières, France) autorise sa réalisation en pratique courante. Une courbe de réponse de formation de thrombine est obtenue après ajout d'activateurs de la coagulation dans le plasma du patient. Les paramètres mesurés sont : l'aire sous la courbe (ETP Endogenous Thrombin Potential), le délai de latence (*lag time*), le délai du pic (*time to peak*) et la pente de génération de thrombine (*rate index*) [1]. Le Test de Génération de Thrombine a été peu étudié dans le sepsis. L'objectif de ce travail est d'étudier les informations apportées par ce test dans une cohorte de patients atteints de sepsis sévère en réanimation.

Patients et méthodes : Les patients étudiés ont été inclus en réanimation médicale au CHU d'Angers, en présence des critères habituels de sepsis sévère, dans les 24 heures du diagnostic. Un prélèvement de sang était réalisé à j0, j3, j6 et j10 de la prise en charge du sepsis en réanimation. L'étude du plasma de 20 témoins sains a permis d'établir des normes pour le TGT.

Résultats : Cent-deux patients ont été inclus (33 femmes et 69 hommes) âgés de 68 ± 13 ans (moyenne \pm écart-type) avec un IGS2 à 54 ± 21 et un score SOFA (j0) à 9 ± 4 (44 % d'infections nosocomiales, 75 % sous ventilation mécanique, 70 % sous vasopresseurs, 41 % sous épuration extra-rénale). Trois groupes de patients ont été constitués et comparés aux Témoins (T) : groupe S (Sepsis sans CIVD décompensée à j0 et/ou j3, 66 %), groupe SCIVD (sepsis avec CIVD décompensée à j0 et/ou j3, 23 %), groupe STAC (sepsis avec traitement anticoagulant curatif à l'inclusion, 11 %, dont 7 patients sous antiVitamine K et 4 sous héparine curative). À j0, il existait un allongement significatif des délais du TGT ($p \leq 0,01$) pour les groupes S et SCIVD par rapport aux témoins (groupes T/S/SCIVD : *lag time* j0 = $2,3 \pm 0,5/4,1 \pm 2/3,8 \pm 1,8$ minute ; *time to peak* j0 = $4,7 \pm 0,8/6,5 \pm 2,5/6,4 \pm 2,6$ minutes). L'ETP à j0 des groupes S et SCIVD n'était pas significativement différent des Témoins (ETP j0, groupes T/S/SCIVD : $1294 \pm 204/1316 \pm 478/1144 \pm 456$ nmol/min). Le *rate index* à j0 était similaire entre le groupe S et les témoins, mais était significativement diminué ($p = 0,02$) chez les SCIVD (*rate index* j0, groupes T/S/SCIVD : $126 \pm 51/115 \pm 51/89 \pm 49$ %). La comparaison des résultats du TGT à j0 entre les groupes S et SCIVD a montré un *rate index* significativement plus bas ($p = 0,02$) chez les SCIVD, sans différence significative pour les autres paramètres. La présence d'un traitement héparinique préventif n'était pas associée à une modification des résultats du TGT. Pour les patients du groupe STAC, tous les paramètres TGT à j0 étaient significativement perturbés ($p < 0,02$) par rapport aux témoins et aux groupes S et SCIVD : *lag time* et *time to peak* allongés (groupe STAC : *lag time* j0 = $7,4 \pm 3,6$ minutes ; *time to peak* j0 = $11 \pm 5,1$ minutes), ETP et *rate index* abaissés (groupe STAC : ETP J0 = 521 ± 525 nmol/min ; *rate index* j0 = 39 ± 33 %). L'analyse par groupe de l'évolution des 4 paramètres du TGT entre j0 et j10, a montré une stabilité des valeurs, avec toutefois une diminution significative de l'ETP au sein de l'ensemble des patients S et SCIVD ($p = 0,025$). Au sein des paramètres TGT à j0 et j3, il existait une corrélation linéaire entre le score de CIVD (côté de 0 à 8) et le *rate index* ($r^2 = 0,11$; $p < 0,001$). La courbe ROC du *rate index* pour le diagnostic de CIVD avait une AUC = $0,697$ (IC 95 % : $0,58-0,81$) ; le seuil inférieur à 110 % avait une sensibilité de 71 % et une spécificité de 57 % (VPP = 26 % ; VPN = 90 %). La mortalité à j28 était de 25 % dans le groupe S, 46 % dans le groupe SCIVD ($p = 0,056$) et 64% dans le groupe STAC ($p < 0,02$). En analyse logistique univariée, un *rate index* à j0 $< 110\%$ était associé à une augmentation du risque de mortalité à j28 (OR = $2,7$ [1,1–6,9] ; $p = 0,03$). De manière intéressante, sur l'ensemble de la population de l'étude, la présence d'un traitement anticoagulant curatif à l'inclusion était associée à une augmentation significative de la mortalité (OR = $3,9$ [1,1–14,5] ; $p < 0,04$).

Conclusion : Cette étude retrouve un allongement du *lag time* et du *time to peak* chez les patients en sepsis sévère par rapport aux témoins, confirmant une autre étude [2]. De façon inédite, cette étude montre que le *rate index* est inversement corrélé à la gravité de la CIVD et qu'il possède une bonne sensibilité pour le diagnostic de CIVD décompensée. De plus, ce paramètre est associé à la mortalité à j28.

Références

1. Membré A, Wahl D, Lecompte T, Regnault V (2007) Test de génération de thrombine, la thrombinographie: méthodologie. Revue francophone des laboratoires 393:37–43
2. Collins P, Macchiavello L, Lewis S, et al (2006) Global tests of haemostasis in critically ill patients with severe sepsis syndrome compared to controls. Brit J Haematol 135:220–7

SOE003

Étude des interactions endothélium - anomalies de l'hémostase dans le purpura fulminans de l'adulte : étude prospective multicentrique

N. Lerolle¹, M. Ruas², A. Carlotti³, J.L. Diehl⁴, C.E. Luyt⁵, L. Macchi⁶, J.A. Giquello¹, P. Bruneval³, D. Borgel²

¹Département de réanimation médicale et de médecine hyperbare, CHU d'Angers, Angers, France

²Laboratoire d'hématologie, CHU Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt, France

³Laboratoire d'anatomopathologie, CHU HEGP, Paris, France

⁴Service de réanimation médicale, CHU HEGP, Paris, France

⁵Service de réanimation médicale, CHU la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

⁶Laboratoire d'hématologie, CHU d'Angers, Angers, France

Introduction : Au cours des sepsis sévères/choc septiques, un petit nombre de patients présente des lésions cutanées ecchymotiques faisant poser le diagnostic de *purpura fulminans*. Peu de séries se sont intéressées à cette entité chez l'adulte. Au-delà de la description des anomalies du sang circulant (coagulation intra vasculaire disséminée), le mécanisme de formation de ces lésions n'est pas bien décrit. Nous avons conduit une étude prospective afin d'étudier conjointement les anomalies sanguines et les anomalies cutanées.

Patients et méthodes : L'inclusion des patients s'est déroulée entre mai 2008 et septembre 2010 dans les réanimations médicales des hôpitaux européens Georges-Pompidou, Ambroise-Paré, La Pitié-Salpêtrière et du CHU d'Angers. Les patients développant des lésions cutanées ne s'effaçant pas à la vitropression au cours d'un sepsis sévère/choc septique ont été inclus prospectivement (cas). Un recueil de sang était effectué pour analyse de l'hémostase et des ARNm au plus près de l'apparition des lésions. En cas de décès du patient une biopsie cutanée était réalisée pour analyse en microscopie optique, mesure des ARNm tissulaires et éventuellement en microscopie électronique. Deux groupes témoins en sepsis sévère/choc septique et sans lésion cutanée ont été recrutés prospectivement : un groupe de patients sélectionnés sur la présence d'une CIVD (témoins CIVD) et un groupe de patients appariés sur l'âge et l'IGS2 (témoins sévérité). Dans ces deux groupes, le sang du patient était prélevé, et en cas de décès, une biopsie cutanée était éventuellement réalisée.

Résultats : Vingt cas atteints de lésions cutanées ont été inclus (8 hommes, âge (moyenne \pm écart-type) 66 ± 16 ans, IGS2 68 ± 13). L'origine de l'infection était : poumon ($n = 7$), méningite ($n = 2$), bactériémie primaire ($n = 3$), autre ($n = 8$). Les germes isolés étaient : streptocoque (dont pneumocoque, $n = 9$), staphylocoque ($n = 2$), méningocoque ($n = 2$), bacille gram négatif ($n = 5$), autre ou inconnu ($n = 2$). Une CIVD selon le score de l'ISTH était présente au moment de l'apparition des lésions chez 14 des 20 patients. Tous les patients avaient des taux d'antithrombine et de protéine C inférieurs à 40 %. Seize patients (80 %) sont décédés en réanimation, 2 des survivants ont été amputés (2 et 3 membres). La comparaison des cas et des groupes témoins CIVD ($n = 15$) et témoins appariés ($n = 20$) a montré, un IGS identique, une SOFA plus élevé chez les cas ($14,6 \pm 3,8$ vs $10,8 \pm 3,5$ [CIVD] vs $9,8 \pm 3$ [appariés], $p < 0,001$), des plaquettes plus basses (76 ± 69 vs 102 ± 88 vs 156 ± 100 G/L, $p = 0,02$), un temps de quick plus élevé à la limite de la significativité (32 ± 18 vs 23 ± 9 vs 22 ± 8 secondes, $p < 0,11$), une antithrombine plus basse (37 ± 10 vs 50 ± 17 vs 53 ± 19 %, $p = 0,02$) ainsi qu'une protéine C plus basse (25 ± 9 vs 37 ± 21 vs 44 ± 32 %, $p = 0,08$). Le score ISTH n'était pas différent entre les cas et les témoins CIVD, il était significativement plus bas chez les témoins appariés (5 ± 2 vs 3 ± 2 vs $5,5 \pm 1$, $p < 0,001$). La répartition des germes n'était pas statistiquement différente entre les groupes (fréquence des cocci 65 vs 42 vs 33 %, $p = 0,25$). Le débit

maximal de vasopresseur reçu dans les 48 premières heures de la prise en charge n'était pas différent entre les groupes. Finalement, la mortalité était significativement plus élevée chez les patients avec lésions cutanées par rapport aux deux autres groupes (80 vs 47 vs 53 %, $p = 0,02$). Une biopsie cutanée a été réalisée chez 13 cas et 8 témoins. Les cas étaient caractérisés par la présence de thrombi dans les vaisseaux dermiques, d'une congestion majeure, d'une ectasie vasculaire et d'une nécrose des glandes sudoripares, lésions jamais observées chez les témoins. La microscopie électronique a permis de montrer une nécrose endothéliale occasionnelle chez les cas. L'exploitation des ARNm et les marquages en immunohistochimie sont en cours.

Conclusion : Le *purpura fulminans* de l'adulte est caractérisé par une mortalité et une morbidité très importantes. Les anomalies de la coagulation sont extrêmement sévères, une déplétion en anticoagulant naturelle est systématique. L'analyse histologique montre la présence de thrombi mais aussi des anomalies vasculaires majeures en cours de caractérisation. Cette étude a bénéficié d'une bourse de recherche clinique de la SRLF (2008).

SOE004

Évolution et rôle pronostique du système de la protéine C au cours du choc septique. Rôle de l'hémofiltration

C. Charron¹, D. Borgel², K. Bouferrache¹, L. Bodson¹, M. Saleh¹, A. Vieillard-Baron¹

¹Service de réanimation médicale, CHU Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt, France

²Service d'hématologie et immunologie, CHU Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt, France

Introduction : Notre protocole de prise en charge du choc septique (CS) comprend la mise en route d'une HFVVC après 6 heures d'un traitement optimal chez des patients dits non répondeurs (NR), c'est-à-dire présentant la persistance ou l'aggravation de l'acidose métabolique. L'absence d'amélioration clinique et biologique après 6 heures d'HFVVC nous amène à prescrire la protéine C activée (PCa) [1]. Le taux de protéine C (PC) est un marqueur de sévérité du CS, corrélé au pronostic. L'objectif de notre étude était (i) de confirmer a posteriori la pertinence de notre protocole grâce aux dosages de PC,

(ii) de déterminer si un dosage précoce de PC permettrait de définir les patients qui nécessiteraient la mise sous HFVVC et la perfusion de PCa, (iii) d'observer les variations de PC au cours du traitement.

Patients et méthodes : Étude pilote prospective mono centrique chez des patients admis pour CS. Les données cliniques et biologiques habituelles, ainsi que le dosage de PC, protéine S (PS) et d'antithrombine III (AT) étaient réalisées à l'admission (H0), à H6, H12, H18, H... Les patients étaient séparés a posteriori en 2 groupes selon la réponse à notre protocole thérapeutique : groupe 1 (répondeurs) n'ayant reçu ni HFVVC ni PCa, groupe 2 (non-répondeurs) ayant bénéficié de l'HFVVC et éventuellement de PCa. Cinquante patients sont déjà étudiés mais les résultats donnés ici le sont sur 30 d'entre eux. Les résultats sont en médiane [IQR]. Une Anova a été utilisée pour les variations de la PC de l'AT et de la PS. Un test de Mann et Whitney pour comparer les médianes. Un $p < 0,05$ est considéré comme significatif.

Résultats : L'âge était de 63 [57–75] ans, l'IGS2 de 48,5 [38–67]. À l'inclusion, le taux de lactate à 3,3 [1,8–4,1] mmol/l, le BE à -6,4 [-10 _ -2,4]. La mortalité à j28 est à 16 %. Vingt et un patients ont été inclus dans le groupe 1 et 9 dans le groupe 2. L'âge n'était pas différent dans les 2 groupes, respectivement 64 [57–68] et 74 [58–78] ans ($p = 0,07$). L'IGS2 était plus élevée dans le groupe 2 que dans le groupe 1 : 74 [52–83] vs 44 [38–52] ($p = 0,003$). Les paramètres biologiques des patients par groupes présentés dans le Tableau 1 sont les valeurs à H0 et H6 avant le recours éventuel à l'HFVVC

Dans les 2 groupes l'évolution de la PC, PS et de l'AT n'est pas significative dans les premières 36 heures. Trois patients ont reçu de la PCa. La mortalité à j28 est de 14 % dans le groupe 1 et de 33 % dans le groupe 2.

Conclusion : Le taux de PC est effondré chez les patients les plus graves et qui ne répondent pas à H6 à un traitement médical optimal. Le recours à l'HFVVC ne modifie pas le taux de PC. Le taux de PC pourrait peut-être être utilisé comme marqueur précoce au recours à l'HFVVC ± PCa.

Référence

- Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, et al (2009) Reversal of refractory septic shock with drotrecogin alpha (activated). *Intensive Care Med* 35:1204–9

Tableau 1 Les paramètres biologiques des patients par groupes

	BE H0	BE H6	PC H0 (%)	PC H6 (%)	AT H0 (%)	AT H6 (%)	PS H0 (%)	PS H6 (%)
Groupe 1 $n = 21$	-4,2 _[-8 -2]	-5,8 _[-9 -2]	44 _[35-66]	46 _[38-75]	56 _[47-65]	56 _[53-71]	44 _[32-56]	43 _[33-56]
Groupe 2 $n = 9$	-9 _[-13 -5]	-14 _[-16 -5]	31 _[22-34]	26 _[23-31]	54 _[46-56]	38 _[29-49]	21 _[12-25]	12 _[9-23]
$p =$	0,02	0,03	0,02	0,0005	0,38	0,005	0,03	0,0025