



Calendrier scientifique –
Cas clinique Décembre
2021

- Le sepsis, contrairement à une réponse immunitaire « normale » -sans complication-, est caractérisé par une réponse inappropriée de l'organisme face à une infection, et peut engendrer des dommages aux tissus et organes, entraînant une défaillance potentiellement mortelle [1]. A l'échelle mondiale, le sepsis est la principale cause de décès liés à une infection, avec un taux de mortalité entre 30% et 50% [2, 3, 4].
- Cette réponse inflammatoire systémique (RIS) entraîne un dysfonctionnement endothélial accompagné d'une plus grande adhérence des leucocytes, ainsi que des modifications pro-coagulantes pouvant évoluer en réaction thrombotique inflammatoire appelée coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). La CIVD est un syndrome acquis caractérisé par l'activation intravasculaire de la coagulation avec perte de localisation, provoquant des dommages microvasculaires, et se produisant dans environ 35% des cas.
- Dans un contexte septique, la libération de cytokines inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale (TNF) et l'interleukine-1 (IL-1) par les cellules immunitaires et l'endothélium entraîne la production généralisée du facteur tissulaire (TF). L'activation de la voie extrinsèque qui en résulte est exacerbée par la régulation négative de l'expression de la thrombomoduline (TM) sur l'endothélium, ce qui entraîne une diminution de l'effet anticoagulant médiée par la thrombine. En parallèle, l'exposition plus importante de l'inhibiteur des activateurs du plasminogène de type 1 (PAI-1) induit, entre autres, une suppression de la fibrinolyse. L'activation renforcée de la coagulation avec l'inhibition simultanée de la fibrinolyse entraîne un dysfonctionnement microcirculatoire lié aux *microthrombi* et, à un stade ultérieur, une défaillance multi-organes. À cet égard, elle diffère de la CIVD causée par d'autres pathologies sous-jacentes (telles que tumorales), car elle a une plus grande propension à saigner [3, 4, 5].

Critères d'identification d'une coagulopathie induite par sepsis (SIC) et d'une CIVD

- L'identification rapide et fiable d'un sepsis et d'une éventuelle CIVD est essentielle à la survie potentielle des sujets atteints. En 2017, le comité scientifique de standardisation (SSC) de l'*International Society for Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) a publié un algorithme d'identification de la coagulopathie induite par sepsis (SIC) destiné à compléter le système de notation existant pour la CIVD [3, 6]. Le modèle en deux temps qui est proposé facilitera l'identification précoce de la CIVD et accélérera potentiellement l'intervention [3]. Les patients présentant un sepsis et une numération plaquettaire inférieure à 150 G/L doivent être examinés sur la base des critères de diagnostic de la SIC. Ces critères ne comprennent que trois paramètres : la numération plaquettaire, l'International Normalized Ratio (INR) et le score SOFA [3, 4].
- Les patients qui répondent aux critères de la SIC selon le score propre à cette coagulopathie sont susceptibles de développer une CIVD. L'évaluation du score CIVD est l'étape qui est donc proposée ensuite.
- Comme le score SIC, le score CIVD de l'ISTH intègre la numération plaquettaire et l'INR, à des seuils toutefois différents, mais pas le score SOFA. Les produits de dégradation de la fibrine (PDF) / les D-dimères et le fibrinogène ont été inclus dans ce score dans le but de prédire la survenue d'une CIVD [3, 7]. Cependant, les patients septiques présentent généralement des taux de fibrinogène très élevés. Par conséquent, ces patients peuvent présenter une CIVD sévère malgré des taux de fibrinogène normaux, voire élevés.

- Outre les paramètres reconnus dans le score SIC et CIVD, d'autres biomarqueurs présentent un potentiel significatif en termes de diagnostic et de pronostic du sepsis et de la CIVD liée au sepsis. L'antithrombine (AT) est considérée comme un marqueur sensible de la CIVD induite par sepsis et peut être utilisée comme facteur prédictif de mortalité. Une forte réduction de l'AT, associée à une diminution des taux de protéine C et S, sans compensation significative au cours du traitement, est un indicateur de la faible progression de la maladie. De plus, une activité réduite de l'ADAMTS-13 et une élévation du PAI-1 et du facteur von Willebrand sont souvent retrouvées dans les CIVD, ce qui présente une certaine utilité pronostique [4, 8, 9, 10].
- Les modifications de la concentration des biomarqueurs plasmatiques – le complexe thrombine-antithrombine (TAT), la thrombomoduline soluble (TMs), le complexe inhibiteur formé avec l'activateur du plasminogène tissulaire (tPAIC) et le complexe inhibiteur du plasminogène (PIC) – peuvent servir d'indicateur précoce de la CIVD [8, 11, 12]. Cependant, le niveau de PIC constaté chez des patients en CIVD liée à un sepsis peut être différent dans la littérature, étayant le fait que le TAT, la TMs et le tPAIC sont des outils diagnostiques fiables du sepsis ou de la CIVD induite par sepsis, et qu'ils peuvent être utilisés conjointement avec le score CIVD de l'ISTH pour évaluer la mortalité des patients à 28 jours [5, 13, 14]. La détermination du TAT permet d'exclure d'autres pathologies mimant une CIVD. Le TAT est élevé chez les patients atteints de sepsis, conséquence du processus de coagulation, ce qui lui confère une valeur prédictive. Au cours de l'évolution de la maladie, les patients présentant des taux modérément élevés et une normalisation plus rapide de la concentration de TAT ont un meilleur pronostic que ceux dont les valeurs de TAT sont très élevées. De plus, les patients présentant une CIVD ont des taux significativement plus élevés que ceux sans CIVD.
- D'autre part, la TMs et le tPAIC sont tous deux des marqueurs d'un dysfonctionnement endothélial considéré comme central dans la progression vers la défaillance d'organes au cours du sepsis [15]. Les taux de TMs sont souvent élevés chez les patients septiques en raison du clivage de la thrombomoduline endothéliale par les enzymes leucocytaires pendant la RIS. Chez les patients présentant un mauvais pronostic, les taux de TMs sont significativement plus élevés que chez ceux à bon pronostic. En outre, le tPAIC est associé au dysfonctionnement d'organes causé par les *microthrombi*, et est donc élevé chez les patients atteints de sepsis. Les patients dont le pronostic est mauvais présentent souvent des concentrations sanguines élevées de façon bien plus prolongée que les patients dont le pronostic est positif [8, 11, 12, 13, 16].

Parameter	Reference range	Laboratory results	
		Patient without DIC	Patient with overt DIC
PLT	172 – 380 x10 ⁹ /L	224 x10 ⁹ /L	172 x10 ⁹ /L
PT-INR	≤ 1,2	1,28	1,36
APTT	21,6 – 28,7 s	33,9 s	41,4 s
Fibrinogen	170 – 420 mg/dL	476 mg/dL	299 mg/dL
D-dimer	≤ 0,5 mg/L FEU	1,21 mg/L FEU	2,17 mg/L FEU
FDP	≤ 5 µg/mL	13,7 µg/mL	22,5 µg/mL
Antithrombin	79,0 – 119,8 % of norm	61,8 % of norm	49,7 % of norm
Protein C	70 – 140 % of norm	55,3 % of norm	31,8 % of norm
Plasminogen	75 to 150 % of norm	61,0 % of norm	40,7 % of norm
α2-antiplasmin	80 to 120 % of norm	79,1 % of norm	56,7 % of norm
PAI-1 activity	< 5 ng/mL	14,3 ng/mL	87,4 ng/mL
TAT	< 2,4 ng/mL	11,7 ng/mL	24,6 ng/mL

Figure 1. Valeurs de référence et résultats de laboratoire pour un patient atteint de sepsis avec ou sans CIVD.

- Grâce à sa gamme de produits, Sysmex peut aider les cliniciens à poser un diagnostic de troubles de l'hémostase ou les assister dans le traitement des patients pour empêcher tout trouble du saignement et maladie thrombotique. Des tests de base aux analyses extrêmement spécialisées, nos solutions répondent au large éventail de vos besoins. Venez vite découvrir notre page web dédiée à nos différents produits d'hémostase !
 - » Page web (please add hyperlink: <https://www.sysmex.fr/produits/diagnostics/hemostase.html>)

- [1] Singer M *et al.* (2016): The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8): 801-810.
- [2] Engel C *et al.* (2007): Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 33(4): 606-618.
- [3] Iba T *et al.* (2019): Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 17(11): 1989-1994.
- [4] Iba T *et al.* (2019): Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy. *Acute Med Surg* 6(3): 223-232.
- [5] Asakura H. (2014): Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *J Intensive Care* 2(1): 20.
- [6] Iba T *et al.* (2017): New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open* 7(9): e017046.
- [7] Toh CH *et al.* (2007): The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost* 5(3): 604-606.
- [8] Hideo W *et al.* (1999): Hemostatic Molecular Markers Before the Onset of Disseminated Intravascular Coagulation. *Am J Hematol* 60(4): 273-278.
- [9] Levi M *et al.* (2009): Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 145(1): 24-33.
- [10] Wada H *et al.* (2012): Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost* 11(4): 761-767.
- [11] Kinasewitz GT *et al.* (2004): Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism [ISRCTN74215569]. *Critical Care* 8(2): R82-R90.
- [12] Zhang J *et al.* (2021): Identification of soluble thrombomodulin and tissue plasminogen activator-inhibitor complex as biomarkers for prognosis and early evaluation of septic shock and sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Ann Palliat Med*.
- [13] Mei H *et al.* (2019): Evaluation the combined diagnostic value of TAT, PIC, tPAIC, and sTM in disseminated intravascular coagulation: A multi-center prospective observational study. *Thromb Res* 173: 20-26.
- [14] Bouck EG *et al.* (2021): COVID-19 and Sepsis Are Associated With Different Abnormalities in Plasma Procoagulant and Fibrinolytic Activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 41: 401-414.
- [15] Ince C *et al.* (2016): The Endothelium in Sepsis. *Shock* 45(3): 259-270.
- [16] Innocenti F *et al.* (2019): Prognostic value of sepsis-induced coagulation abnormalities: an early assessment in the emergency department. *Intern Emerg Med* 14(3): 459-466.

Lighting the way **with diagnostics**

