



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre:

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

**ÉTUDE OBSERVATIONNELLE ANALYSANT L'ASSOCIATION
ENTRE COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSÉMINÉE
ET HYPERGLYCÉMIE DE STRESS DANS LE CHOC
SEPTIQUE**

Présenté par Majda Adli-Benjadi

Soutenu le 08/11/23 devant le jury constitué de

Pr Florence TOTI, Présidente

Dr Hamid MERDJI, Directeur de thèse

Dr Dominique PAYA, Autre membre du jury

Pr Valérie SCHINI-KERTH, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélié	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia	LORDEL	Chimie analytique
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique

Assistant hospitalier universitaire

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse, Docteur Hamid Merdji, pour la direction de ce travail, son encadrement et ses précieux conseils.

Mes remerciements s'adressent à Madame la Professeure Florence Toti, Docteur Dominique Paya et Madame la Professeure Valérie Schini-Kerth pour avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie Madame la Professeure Julie Helms pour avoir rendu ce travail possible et pour les précieux conseils transmis durant mon stage, qui m'ont été utiles pour ce travail. Merci également à Marine et Louise pour tous vos conseils.

Merci à **mes parents** pour votre soutien indéfectible, pour avoir toujours fait tout ce qui était en votre possible pour m'aider et m'épauler, et pour tout le chemin parcouru.

Merci à mes frères et sœurs, mes aînés et mes exemples, pour m'avoir appris ce qu'est l'entraide. Hanan, merci de m'avoir toujours encouragée et soutenue, rien n'aurait été possible sans ta cause. Fouzia, mes remerciements ne seront jamais à la hauteur.

Sofia et Céline, je vous remercie d'être ces amies, ces sœurs en or sur qui j'ai pu compter toutes ces années.

Sina, Sandra, mes camarades de galères, merci d'avoir partagé ces 6 années à mes côtés, ça n'aurait pas été pareil sans vous.

Mes remerciements vont à mon mari, tu es ma meilleure équipe et je te remercie pour tout.

TABLE DES MATIÈRES

I.	Introduction.....	p.1
1.	Sepsis et Choc septique.....	p.1
1.1.	Histoire du sepsis et du choc septique.....	p.1
1.2.	Définition et épidémiologie.....	p.2
1.3.	Physiopathologie du choc septique.....	p.3
1.3.1.	Réponse inflammatoire.....	p.3
1.3.2.	État d'hyper-inflammation.....	p.4
1.3.3.	Dysfonction endothéliale.....	p.6
1.4.	Diagnostic du choc septique.....	p.8
1.5.	Prise en charge thérapeutique du choc septique.....	p.10
2.	Complications du choc septique.....	p.10
2.1.	Hyperglycémie de stress.....	p.11
2.1.1.	Généralités.....	p.11
2.1.2.	Physiopathologie de l'hyperglycémie de stress dans le choc septique...p.11	
2.1.3.	Diagnostic de l'hyperglycémie de stress.....	p.13
2.1.4.	Prise en charge thérapeutique de l'hyperglycémie de stress.....	p.13
2.2.	Coagulation intravasculaire disséminée induite par le choc septique.....	p.14
2.2.1.	Généralités.....	p.14
2.2.2.	Physiopathologie de la CIVD induite par le choc septique.....	p.14
2.2.3.	Diagnostic de la CIVD induite par le choc septique.....	p.19
2.2.4.	Prise en charge thérapeutique de la CIVD induite par le choc septique..p.21	
3.	Objectifs.....	p.23
II.	Matériels et Méthodes.....	p.24
1.	Base de données.....	p.24
2.	Analyse des données.....	p.24
2.2.	Analyse descriptive.....	p.24
2.3.	Test d'indépendant des variables.....	p.25
2.4.	Prise en compte des facteurs confondants.....	p.25
3.	Éthique.....	p.25
III.	Résultats.....	p.27
3.1.	Analyse descriptive.....	p.27
3.2.	Test χ^2 avec correction de Yate's pour l'indépendance des variables.....	p.29
3.3.	Prise en compte des facteurs confondants.....	p.31

IV. Discussion.....p.33
V. Conclusion.....p.37

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

APC : *Activated protein C* (Protéine C activée)

ARN : Acide ribonucléique

AT : Antithrombine

CHU : Centre hospitalier universitaire

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CLR : *C-type lectin receptors* (Récepteurs des lectines de type C)

DAMPs : *Damage-associated molecular patterns* (Motifs moléculaires associés aux dégâts)

Ddl : Degrés de liberté

eNOS : NO synthase endothéliale

FT : Facteur tissulaire

GLI : *Glucose Lability index* (Index de labilité du glucose)

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HMGB1 : *High-mobility group box 1 protein* (Protéine de la boîte 1 du groupe à grande mobilité)

IC : Intervalle de confiance

ICAM : *Intercellular Adhesion Molecule* (Molécule d'adhésion intercellulaire)

IL : Interleukine

iNOS : NO synthase inductible

ISTH : *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (Société internationale de la thrombose et de l'hémostase)

JAAM : *Japanese Association for Acute Medicine* (Association japonaise pour la médecine aiguë)

NETs : *Neutrophil Extracellular Traps* (Pièges extracellulaires des neutrophiles)

NLR : *Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors* (Récepteurs de type NOD)

nNOS : NO synthase neuronale

NO : Monoxyde d'azote

OR : *Odd Ratio* (Rapport de cote)

PAI-1 : *Plasminogen activator inhibitor* (Inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1)

PAM : Pression artérielle moyenne

PAMPs : *Pathogen-associated molecular patterns* (Motifs moléculaires associés aux pathogènes)

PEPCK : Phosphoenolpyruvate carboxykinase

PRR : *Pattern-recognition receptors* (Récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires)

RLR : *Retinoic acid inducible gene 1-like receptors* (Récepteurs de type RIG-1)

RNS : *Reactive nitrogen species* (Espèces réactives de l'azote)

ROS : *Reactive oxygen species* (Espèces réactives de l'oxygène)

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

SOFA : *Sequential sepsis-related organ failure assessment* (Évaluation séquentielle des défaillances organiques liées au sepsis)

TAFI : *Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor* (Inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine)

TFPI : *Tissue factor pathway inhibitor* (Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire)

TLR : *Toll-like receptors* (Récepteurs de type Toll)

TNF- α : *Tumor necrosis factor α* (Facteur de nécrose tumorale α)

tPA : Activateur du plasminogène

uPA : Urokinase

VCAM-1 : *Vascular cellular adhesion molecule 1* (Molécule d'adhésion cellulaire vasculaire 1)

ZO : *Zonula occludens* (Jonction serrée)

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Réponse immunitaire de l'hôte dans le sepsis

Figure 2 : Rôle de l'endothélium dans le sepsis

Figure 3 : Physiopathologie de l'hyperglycémie de stress

Figure 4 : Rôle du cortisol dans l'hyperglycémie de stress

Figure 5 : Expression du facteur tissulaire et initiation de la cascade de la coagulation

Figure 6 : Rôle de l'immuno-thrombose dans la défense immunitaire

Figure 7 : Dérégulation de l'immuno-thrombose dans la CIVD induite par le sepsis

Figure 8 : Insuffisance fibrinolytique et défaut des mécanismes régulateurs dans la CIVD induite par le choc septique

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Score SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

Tableau 2 : Critères diagnostics pour la CIVD

Tableau 3 : Options thérapeutiques dans la CIVD induite par le sepsis

Tableau 4 : Répartition des patients selon la présence ou non d'une CIVD et d'une hyperglycémie de stress à l'admission

Tableau 5 : Répartition des patients selon la présence ou non d'une CIVD et d'une hyperglycémie de stress dans les 24 heures suivant l'admission

Tableau 6 : Association entre CIVD et hyperglycémie de stress à l'admission chez les patients en choc septique

Tableau 7 : Association entre CIVD et hyperglycémie de stress dans les 24 heures suivant l'admission chez les patients en choc septique

Tableau 8 : Résultats de la régression logistique multivariée analysant la relation entre CIVD et hyperglycémie de stress en prenant en compte des facteurs confondants à l'admission

Tableau 9 : Résultats de la régression logistique multivariée analysant la relation entre CIVD et hyperglycémie de stress en prenant en compte des facteurs confondants 24 heures après l'admission

I. Introduction

1. Sepsis et Choc septique

1.1. Histoire du sepsis et du choc septique

« Sepsis » est le terme anglo-saxon employé dans le monde entier pour caractériser une réponse inflammatoire généralisée associée à une infection grave.

La compréhension de la physiopathologie complexe du sepsis s'est lentement développée au fil des ans. Depuis sa description dans l'Antiquité, le sepsis a été et demeure un défi pour des générations de cliniciens et de chercheurs, et fait l'objet de nombreux paradigmes et révolutions scientifiques. Tandis que Hippocrate considérait le sepsis comme le processus de putréfaction des plaies, Galien l'a par la suite considéré comme un phénomène bénéfique essentiel à la cicatrisation. En 1837, le médecin français Pierre Piorry a établi la première définition du sepsis, en employant le terme "septicémie" pour décrire la présence de pathogènes dans le sang (1). Cette avancée majeure a précédé l'émergence de la "théorie des germes" au début du XIXe siècle (2), suggérant que de nombreuses maladies étaient liées à des micro-organismes. Toutefois, par la suite cette théorie a suscité des controverses, car elle ne suffisait pas à expliquer entièrement les phénomènes liés au sepsis, où des patients succombaient malgré l'élimination complète de l'agent pathogène. Il s'est avéré que les antibiotiques, malgré leurs bénéfiques spectaculaires sur la mortalité liée aux maladies infectieuses, ne permettaient pas de guérir tous les patients septiques. C'est ainsi qu'au cours des années 1970, la "théorie de l'hôte" a progressivement vu le jour, mettant en lumière le rôle de la réponse de l'hôte envers le pathogène dans les symptômes du sepsis et du choc septique (3).

En 1992, une définition consensuelle du sepsis a été établie lors de la conférence de consensus réunissant deux sociétés savantes américaines, *l'American College of Chest Physicians* et la *Society of Critical Care Medicine* (4). Cette définition incluait les concepts de « sepsis », de « sepsis sévère » et de « choc septique », en se basant principalement sur la prédominance de l'inflammation et en supposant une continuité entre ces trois états. Toutefois, ces définitions ont montré leurs limites face à la complexité du syndrome. En réponse à ces insuffisances, les critères diagnostiques ont été revus et actualisés lors de la troisième conférence internationale de consensus sur les définitions du sepsis et du choc septique en 2016 (5). Cette révision a recentré la définition en mettant l'accent sur les dysfonctions d'organes secondaires au sepsis, plutôt que sur la simple présence de signaux inflammatoires.

1.2. Définition et épidémiologie

Le sepsis est défini comme une infection suspectée ou prouvée, associée à la dysfonction aiguë d'un ou plusieurs organes. Il résulte d'une réaction inflammatoire systémique inadaptée et dérégulée de l'hôte en réponse à l'invasion par un pathogène. Évaluer avec précision le nombre de cas de sepsis s'avère complexe, particulièrement dans les pays en développement. Toutefois, une étude a estimé qu'en 2017, près de 49 millions de cas et 11 millions de décès dans le monde sont liés au sepsis, selon des données collectées dans 195 pays. Ces chiffres suggèrent que le sepsis serait responsable de 20 % de l'ensemble des décès mondiaux (6). La mortalité du sepsis est d'environ 10% (7).

Le choc septique est une forme grave du sepsis dans lequel les anomalies circulatoires et cellulaires/métaboliques sous-jacentes sont suffisamment profondes pour augmenter considérablement la mortalité. Il se définit par un sepsis associé à :

- Une hypotension artérielle nécessitant un recours aux vasopresseurs afin de maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) supérieure ou égale à 65 mmHg, malgré un remplissage vasculaire adéquat
- Une hyperlactatémie supérieure ou égale à 2 mmol/L (5)

Chaque année, 75 000 patients sont admis en réanimation pour choc septique en France, ce qui représente 10 à 15 % des admissions (8). Malgré une prise en charge optimale, le choc septique est associé à un taux de létalité de 30 à 40% (5).

Le choc septique est responsable de diverses complications secondaires. Parmi ces complications, environ un tiers des patients développeront une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (9) et près de 38 % des patients présenteront une hyperglycémie de stress parmi lesquels un tiers n'ont pas d'antécédents diabétiques (10). Ces complications constituent des marqueurs de mauvais pronostic dont les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore totalement élucidés.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement spécifique du choc septique. Une meilleure compréhension des complications du choc septique ainsi que des mécanismes qui pourraient les relier constituerait une avancée majeure dans la prise en charge de ces patients et pourrait améliorer de manière considérable leur pronostic.

1.3. Physiopathologie du choc septique

1.3.1. Réponse inflammatoire

Le premier événement déclencheur de la réponse inflammatoire est l'interaction entre le pathogène et le système immunitaire de l'organisme hôte (11). Le système immunitaire inné possède la capacité de détecter les agents infectieux en utilisant un nombre limité de récepteurs appelés "*Pattern-recognition receptors*" (PRR). Ces récepteurs sont en mesure de reconnaître des motifs conservés présents chez les bactéries, appelés "*Pathogen-associated molecular patterns*" (PAMPs). Les PAMPs peuvent être des molécules présentes à la surface des bactéries, comme le lipopolysaccharide, les lipoprotéines, la flagelline ou le peptidoglycane, ou des motifs internes qui sont libérés lors de la destruction des bactéries, tels que des fragments d'ADN ou des protéines de choc thermique (12). À ce jour, quatre grandes catégories de récepteurs PRR ont été identifiées : les Toll-like Receptors (TLR), les C-type lectin receptors (CLR), les Retinoic acid inducible gene 1-like receptors (RLR) et les nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors (NLR), qui font partie des complexes protéiques de l'inflammasome.

De plus, les récepteurs PRR peuvent signaler la présence d'un danger en détectant des médiateurs endogènes libérés par les cellules de l'hôte lors de lésions tissulaires, telles que des traumatismes, de l'ischémie ou de la nécrose. Ces médiateurs endogènes, comme les protéines HMGB1 (high-mobility group box 1 protein) ou S100, l'ARN et l'ADN extracellulaires, ainsi que les histones, sont désignés sous le nom d'alarmines ou "*Damage-associated molecular patterns*" (DAMPs) (13). Ils jouent un rôle dans les réponses inflammatoires stériles, telles que celles observées dans les polytraumatismes, suggérant que les dysfonctionnements d'organes observés lors du sepsis ne sont pas fondamentalement différents de ceux constatés dans d'autres affections non infectieuses en soins intensifs (14).

Les PAMPs et DAMPs agissent comme de véritables signaux d'alarme capables d'initier rapidement une réponse immunitaire. Lorsque ces molécules se lient à leurs récepteurs, elles activent des voies de signalisation qui déclenchent l'activation du facteur de transcription NF- κ B qui joue un rôle central dans la régulation de l'inflammation, la transcription de gènes liés à l'inflammation, la production de cytokines pro-inflammatoires (comme le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6) ainsi que de molécules antimicrobiennes (telles que le monoxyde d'azote et les défensines). L'activation de NF- κ B entraîne la transcription de nombreux gènes pro-inflammatoires. Cela conduit à la production et la libération de cytokines pro-inflammatoires, qui orchestrent une réponse immunitaire robuste afin d'éliminer l'agent pathogène. Ces cytokines amplifient également la réponse immunitaire en activant d'autres cellules immunitaires, comme les lymphocytes T et B, et en favorisant la maturation et l'activation

des cellules dendritiques. De plus, la réponse immunitaire innée ne se limite pas à la production de cytokines, elle génère également des molécules antimicrobiennes, comme le monoxyde d'azote (NO), qui peut directement tuer ou inhiber la croissance des microbes, et les peptides antimicrobiens, comme les défensines, qui perturbent les membranes des agents pathogènes.

1.3.2. État d'hyper-inflammation

Lorsque la production de ces cytokines est excessive et dérégulée comme au cours du choc septique, on parle d'orage cytokinique qui aboutit à un état hyper-inflammatoire conduisant notamment à une dysfonction endothéliale et à un état pro-coagulant. La théorie d'une réaction inflammatoire excessive avance l'idée que les symptômes du sepsis ne découlent pas uniquement des effets des agents infectieux, mais surtout de la réaction du corps du patient face à l'infection. Elle repose sur des études menées sur des animaux soumis à des injections de fortes doses de bactéries ou de produits bactériens tels que l'endotoxine. Ces injections déclenchent une libération massive de molécules pro-inflammatoires dans tout le système. Certaines de ces molécules, notamment l'IL-1 ou le TNF- α , peuvent provoquer une défaillance du système circulatoire et des lésions tissulaires en cas d'injection directe, potentiellement mortelles (15). De plus, les anaphylatoxines générées lors de l'activation du complément semblent également être associées à un pronostic négatif en induisant des défaillances d'organes. La fraction C5a, en particulier, semble jouer un rôle essentiel dans le développement de la cardiopathie septique (16). Plusieurs études sur des animaux ont ensuite démontré que l'administration d'antagonistes des cytokines inflammatoires permettait de réduire de manière significative la mortalité causée par de fortes doses d'endotoxine (17,18). Ces données, qui mettent en évidence les effets puissants des cytokines inflammatoires, sont en concordance avec des recherches réalisées sur des êtres humains, où l'administration d'IL-1 ou de TNF à des fins anticancéreuses provoquait des symptômes similaires à ceux du choc septique, tels que la fièvre, les frissons, l'augmentation du nombre de globules blancs et une hypotension dose-dépendante (19) (**Figure 1**).

Cependant, des travaux récents ont mis en évidence une réaction anti-inflammatoire concomitante lors du choc septique qui semble également nécessaire à la résolution de l'infection. Néanmoins celle-ci peut également conduire à une immunodépression profonde et persistante, entraînant un état d'immunodépression acquise responsable d'infections nosocomiales, de réactivations virales et d'une mortalité tardive pouvant atteindre 75% à 5 ans (20). La réponse anti-inflammatoire met en jeu divers facteurs tels que les cytokines anti-inflammatoires, les lymphocytes T régulateurs et par plusieurs mécanismes comme des dysfonctions de réponse des cellules immunitaires (20) (**Figure 1**).

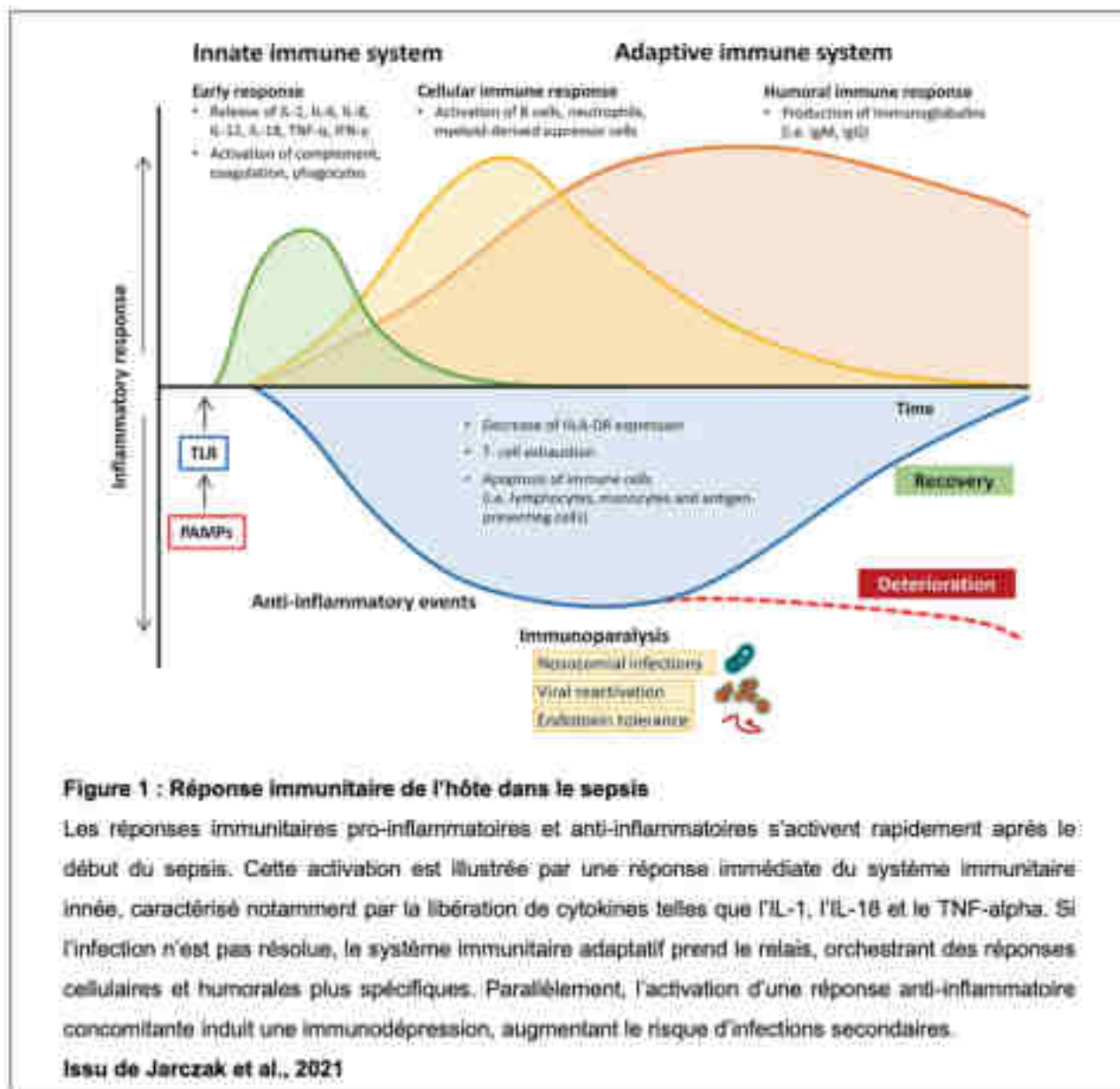


Figure 1 : Réponse immunitaire de l'hôte dans le sepsis

Les réponses immunitaires pro-inflammatoires et anti-inflammatoires s'activent rapidement après le début du sepsis. Cette activation est illustrée par une réponse immédiate du système immunitaire inné, caractérisé notamment par la libération de cytokines telles que l'IL-1, l'IL-18 et le TNF-alpha. Si l'infection n'est pas résolue, le système immunitaire adaptatif prend le relais, orchestrant des réponses cellulaires et humorales plus spécifiques. Parallèlement, l'activation d'une réponse anti-inflammatoire concomitante induit une immunodépression, augmentant le risque d'infections secondaires.

Issu de Jarczak et al., 2021

1.3.3. Dysfonction endothéliale

L'endothélium est une monocouche cellulaire recouvrant l'ensemble du réseau vasculaire, qui possède des propriétés anti-agrégante, anticoagulante et semi-perméable. Il joue un rôle clé dans l'homéostasie vasculaire, notamment par la régulation du contrôle vasomoteur, de l'adhésion cellulaire, de l'hémostase, et du trafic cellulaire et macromoléculaire grâce à ses propriétés semi-perméables (21). Ces caractéristiques lui confèrent un rôle central dans la régulation de la coagulation.

Au cours d'une infection, la réponse endothéliale est définie principalement par son rôle de barrière, séparant le compartiment sanguin et les tissus périphériques de manière à permettre aux cellules immunitaires d'atteindre les sites infectieux tout en empêchant la propagation de l'infection. Lorsque la réponse endothéliale est contenue et adaptée, on parle d'« activation endothéliale ». Dans le sepsis, cette activation endothéliale émane de trois principaux facteurs : les PAMPs et les DAMPs activant les cellules endothéliales via les PRRs endothéliaux, les cytokines pro-inflammatoires et les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de l'azote (RNS). En réponse à ces stimuli, l'endothélium augmente l'expression des protéines d'adhésion au niveau plasmatique et membranaire telles que les sélectines, les intégrines et des membres de la superfamille des immunoglobulines (ICAM : *Intercellular Adhesion Molecule* et VCAM-1 : *Vascular cellular adhesion molecule*). Les protéines d'adhésion permettent le recrutement des leucocytes circulants et des plaquettes qui une fois recrutées, vont produire davantage de molécules pro-inflammatoires et pro-coagulantes, amplifiant ainsi la réaction inflammatoire (**Figure 2**).

Alors que l'activation endothéliale joue un rôle essentiel dans la réponse initiale à l'infection, si elle est prolongée ou excessive, celle-ci peut basculer vers un état pathologique que l'on nomme « dysfonction endothéliale ». La dysfonction endothéliale dans le sepsis se traduit par un phénotype endothélial qui devient pro-thrombotique, pro-adhésif et perméable²². Cette dysfonction joue un rôle pivot dans les troubles hémodynamiques et la défaillance multi-viscérale en raison de quatre phénomènes centraux : la migration leucocytaire générant une inflammation localisée exacerbée, la fuite capillaire, les troubles des mécanismes vasomoteurs et la contribution à la coagulopathie. La présence de cytokines pro-inflammatoires va perturber l'expression et la distribution des protéines des jonctions serrées, notamment des zonula occludens (ZO), de l'occludine et des claudines. Les ZO sont des protéines de liaisons qui jouent un rôle majeur dans la stabilisation et la maintenance des jonctions serrées en interagissant avec d'autres protéines cytoplasmiques. L'expression des protéines de jonctions serrées diminue dans le sepsis (22,23), cela favorise une augmentation de la perméabilité endothéliale, facilitant ainsi le passage de fluides et de cellules immunitaires à travers la paroi vasculaire de manière excessive et à une perte du volume sanguin. En outre, la dégradation du glycocalyx, une structure protectrice et régulatrice à la surface des cellules endothéliales, contribue

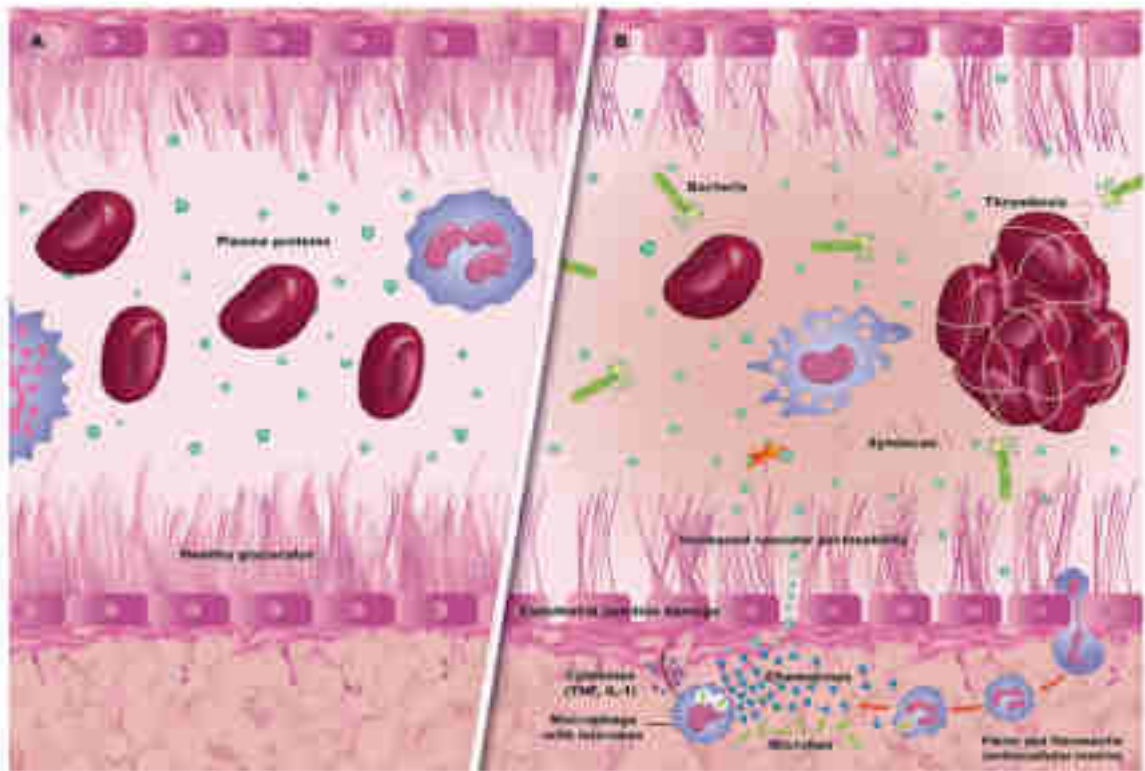


Figure 2 : Rôle de l'endothélium dans le sepsis

L'endothélium joue un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie vasculaire. En conditions physiologiques, l'endothélium sain régule les échanges entre le sang et les tissus et est tapissé par un glycocalyx robuste qui protège la surface endothéliale. Dans le sepsis, l'endothélium est activé et acquiert un phénotype pro-thrombotique et pro-adhésif. La perméabilité vasculaire ainsi que l'adhésion cellulaire augmentent. L'endothélium devient également pro-coagulant avec une production de facteur pro-coagulants et une diminution de facteurs anti-coagulants.

Issu de Fernandez-Sarmiento et al. 2022.

également à l'évasion capillaire. Lorsqu'il est endommagé, le glycocalyx perd sa capacité à réguler finement les échanges entre le sang et les tissus, facilitant la fuite de fluides et de protéines vers l'espace interstitiel. D'autre part, la perte de glycocalyx expose le sous-endothélium, augmentant le risque d'adhésion des leucocytes et des plaquettes à la paroi vasculaire. Cette dégradation modifie également la sensibilité des vaisseaux aux agents vasoactifs, pouvant perturber la régulation du tonus vasculaire et la perfusion tissulaire. Le tonus vasculaire est également affecté en raison des perturbations dans la production de NO (monoxyde d'azote) par les *Nitric Oxydase Synthase* (NOS). Il existe trois isoformes de NOS : la NOS neuronale (nNOS), la NOS inductible (iNOS) et la NOS endothéliale (eNOS). Les NOS produisent du NO à partir des substrats L-arginine. La nNOS et la eNOS sont exprimées de manière constitutive et produisent des quantités basales de NO, tandis que l'expression de la iNOS est inductible et produit des quantités mille fois plus importantes de NO. L'isoforme principalement impliquée dans le contrôle vasculaire est la eNOS (24), or dans le sepsis il y a une diminution de l'expression de la eNOS et une augmentation de l'expression de la iNOS (25) qui libère des quantités considérables de monoxyde d'azote (NO), entraînant une baisse excessive du tonus vasculaire et une vasoplégie. Par ailleurs, en réponse à l'activation, les cellules endothéliales expriment des molécules qui favorisent la coagulation telles que le facteur tissulaire (FT) et leurs propriétés anticoagulantes sont diminuées. La production de molécules anticoagulantes telles que l'antithrombine ou encore la protéine C activée est diminuée, favorisant un état procoagulant (**Figure 2**).

La perte de perméabilité vasculaire ainsi que la vasoplégie sont responsables d'une baisse critique de la pression artérielle chez les patients, aboutissant à un défaut de perfusion des organes et *in fine* à une défaillance multiviscérale.

1.4. Diagnostic du choc septique

La dysfonction d'organes est quantifiée par le score SOFA (Sequential Sepsis-related Organ Failure Assessment) (26) qui évalue les défaillances d'organes de manière séquentielle. Ce score mesure la sévérité clinique d'un sepsis en examinant six dysfonctions organiques distinctes : hémodynamique, respiratoire, neurologique, rénale, hépatique et hémostatique (**Tableau 1**). Le score SOFA varie de zéro à vingt-quatre points et est considéré comme positif lorsqu'il est supérieur ou égal à 2, associé à une mortalité hospitalière supérieure à 10% (7).

La définition consensuelle internationale du choc septique se réfère à un patient ayant une infection suspectée ou prouvée, présentant une hypotension persistante nécessitant un recours aux vasopresseurs afin de maintenir une PAM ≥ 65 mmHg malgré un remplissage vasculaire adéquat,

Organe / Système	0	1	2	3	4
Respiration PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 ^a	≤ 100 ^a
Coagulation Plaquettes (10 ⁹ /L)	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Hépatique Bilirubine (μmol/L)	< 20	20-32	33-101	102-204	> 204
Cardiovasculaire Hypotension	PAM ≥ 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopa ≤ 5 ^b or Dobutamine (any dose)	Dopa > 5 or Epi ≤ 0.1 or Norepi ≤ 0.1 ^b	Dopa > 15 or Epi > 0.1 or Norepi > 0.1 ^b
SNC Score de Glasgow	15	13-14	10-12	8-9	< 8
Rénal Créatinine (μmol/L) Urines émises (mL/j)	< 110	110-170	171-299	300-440 < 500	> 440 < 200

Tableau 1 : Score SOFA (Sepsis-related Organ Failure assessment).

a : avec assistance respiratoire ; b : catécholamines administrées pendant au moins une heure (doses en μg/kg/min).

Abréviations : Dopa : dopamine ; Epi : épinephrine ; Norepi : norépinephrine ; PAM : pression artérielle moyenne ; SNC : système nerveux central.

D'après Vincent et al. 1996.

ainsi qu'une lactatémie supérieure ou égale à 2 mmol/L. Ces critères sont associés à un taux de mortalité hospitalière supérieur à 40% (5).

1.5. Prise en charge thérapeutique du choc septique

Il n'existe à l'heure actuelle pas de traitement spécifique du choc septique. La prise en charge thérapeutique actuelle repose sur le contrôle de l'infection et la stabilisation hémodynamique. Des antibiotiques à large spectre (ou antimycotiques, antiparasitaires, voire antiviraux) sont rapidement administrés en intra-veineux et des examens biologiques complémentaires sont effectués afin d'identifier et de cibler le pathogène incriminé. Un drainage du foyer infectieux est parfois nécessaire par chirurgie ou radiologie interventionnelle.

Afin de stabiliser le patient sur le plan hémodynamique, l'administration de solutés intraveineux est initiée pour corriger l'hypovolémie relative faisant suite à la vasoplégie de manière à augmenter la volémie, le débit cardiaque et ainsi améliorer la perfusion d'organes. Les vasopresseurs tels que la noradrénaline, sont largement utilisés avec un objectif de pression artérielle supérieur ou égal à 65 mmHg par vasoconstriction des vaisseaux sanguins. Ils favorisent la perfusion adéquate des organes lorsque le remplissage vasculaire s'avère insuffisant. L'oxygénothérapie est essentielle pour assurer une oxygénation adéquate du sang et des tissus, de même que la correction des troubles électrolytiques, fréquent dans le choc septique. Dans certains cas, les glucocorticoïdes peuvent être administrés afin de corriger une insuffisance surrénalienne aiguë.

2. Complications du choc septique

Le choc septique, marqué par un état hyper-inflammatoire, provoque des perturbations majeures dans le fonctionnement de nombreux systèmes et organes. Cette perturbation systématique conduit d'une part à un défaut de perfusion des organes avec des défaillances d'organes multiples, englobant des manifestations telles qu'une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), une dysfonction cardiaque (dite cardiopathie septique) ou encore une encéphalopathie septique. D'autre part, la nature pro-thrombotique et pro-coagulante de l'endothélium durant le choc septique favorise l'émergence d'une CIVD chez un tiers des patients. Un état critique engendre également des perturbations majeures, notamment des troubles métaboliques, un déséquilibre des électrolytes et l'apparition d'une hyperglycémie de stress chez 38% des patients (10).

La CIVD et l'hyperglycémie de stress sont des indicateurs majeurs de sévérité de l'état du patient. Leur prise en charge est donc essentielle afin d'améliorer le pronostic des patients et diminuer les effets délétères de ces complications.

2.1. Hyperglycémie de stress

2.1.1. Généralités

L'hyperglycémie de stress, encore appelée « diabète de stress » est décrite pour la première fois par Claude Bernard en 1878, dans le contexte d'un choc hémorragique. Il est à présent établi qu'une maladie ou une blessure aigue, tels qu'un infarctus du myocarde ou un choc septique, peuvent entraîner une hyperglycémie de stress, caractérisée par une résistance à l'insuline et une intolérance au glucose. Il s'agit d'une réponse métabolique conservée dans l'évolution parmi les différentes espèces. Les insectes, les vers et tous les vertébrés développent une hyperglycémie de stress lorsqu'ils sont exposés au stress. Si l'hyperglycémie de stress a un rôle initial de survie, elle peut aboutir à des conséquences délétères lorsque les variations de la glycémie sont importantes et dérégulées comme cela peut survenir lors du choc septique. L'hyperglycémie de stress est fréquemment diagnostiquée chez les patients septiques en réanimation et est associée à une plus grande gravité de la maladie et à des taux de morbi-mortalité plus élevés. Selon une étude, la mortalité des patients en choc septique ayant une hyperglycémie de stress est trois fois plus importante par rapport aux patients diabétiques et jusqu'à huit fois plus importante par rapport aux patients non diabétiques (27).

2.1.2. Physiopathologie de l'hyperglycémie de stress dans le choc septique

Le choc septique, les traumatismes, les brûlures étendues ou toute autre forme de maladie aiguë menacent les processus homéostatiques normaux du corps (28). Ceci est perçu comme du stress et conduit à l'activation de l'axe corticotrope (ou axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien) ainsi que le système nerveux autonome sympathique (29) qui constituent des systèmes essentiels pour mobiliser des ressources énergétiques rapides et adapter la physiologie à ces situations d'urgence. Cette perception du stress se traduit par une augmentation notable du cortisol dans le sang (hypercortisolémie), une hormone clé en période de stress qui favorise la gluconéogenèse hépatique et glycogénolyse (30), augmentant la production de glucose à partir de réserves internes de l'organisme et de sources externes (**Figure 3**).

Sur le plan moléculaire, le cortisol améliore la transcription du gène de la phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK)(30) qui est impliqué dans la conversion de sources non glucidiques telles que le lactate, l'alanine et le pyruvate, en glucose. De plus, le cortisol stimule le catabolisme des protéines, libérant ainsi des acides aminés dans le sang circulant. Ces acides aminés circulants servent de précurseurs pour la gluconéogenèse via l'enzyme PEPCK (**Figure 4**).

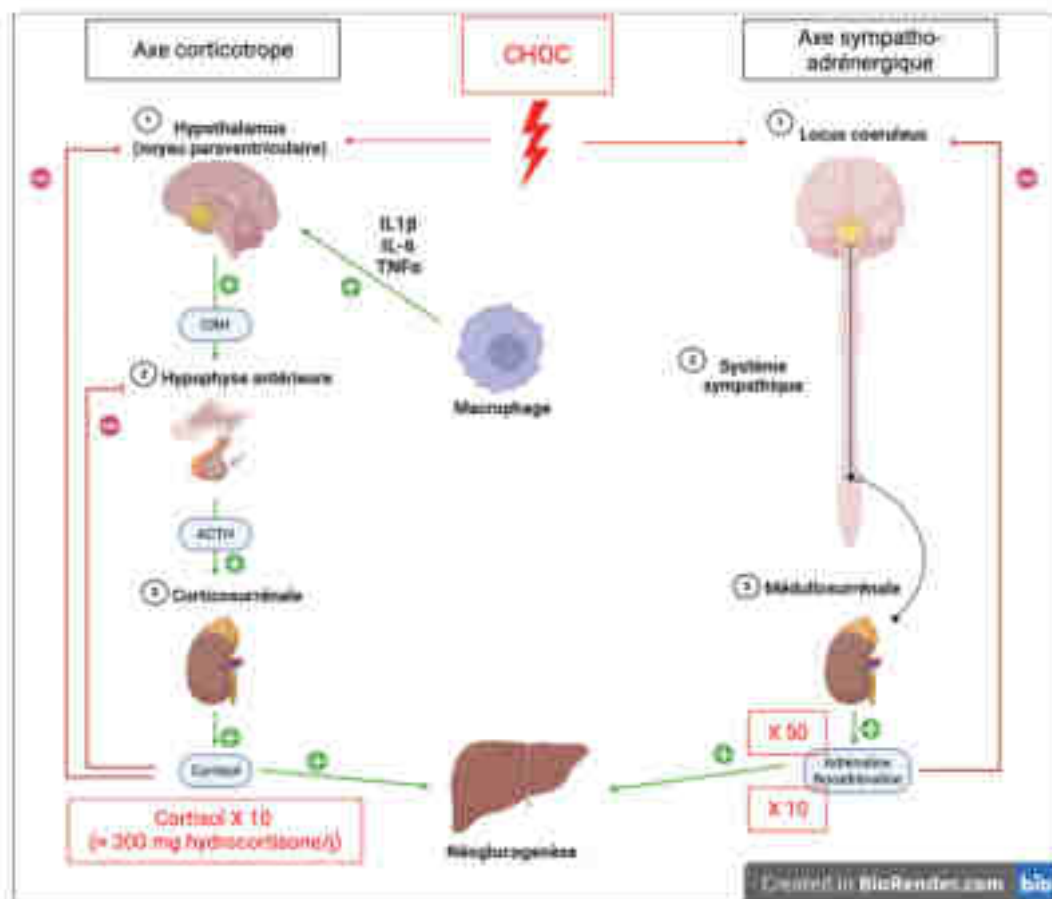


Figure 3 : Physiopathologie de l'hyperglycémie de stress

En réponse à un contexte de stress comme dans le choc septique, l'organisme active l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien et le système nerveux autonome sympathique. Ces systèmes vont permettre la mobilisation rapide de ressources énergétiques afin de faire face au stress. Cette réaction entraîne une élévation marquée du cortisol sanguin qui stimule la gluconéogenèse hépatique et la glycogénolyse, augmentant ainsi la production de glucose. **Réalisation personnelle sur BioRender**

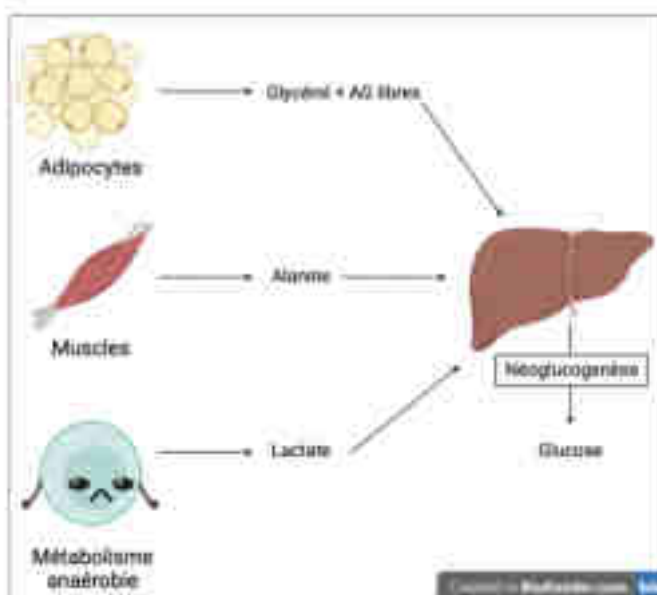


Figure 4 : Rôle du cortisol dans l'hyperglycémie de stress

Le cortisol favorise la transcription du gène PEPCK, permettant la conversion de sources non glucidiques comme le lactate, l'alanine, le pyruvate, le glycérol et les acides gras libres, en glucose. L'hypercortisolémie intensifie le catabolisme des protéines, libérant des acides aminés circulants qui agissent comme précurseurs de la gluconéogenèse via l'enzyme PEPCK. *AG libres : Acides gras libres ; PEPCK : Phosphoenolpyruvate carboxykinase*

Réalisation personnelle sur BioRender

Le stress entraîne également une augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interleukine-1 (IL-1), l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) (30) qui ont un effet délétère sur le métabolisme du glucose. Elles augmentent la résistance à l'insuline en interférant avec la voie de signalisation de l'insuline (31). Par exemple, le TNF- α active la protéine kinase c-Jun, qui, lorsqu'elle est activée, peut phosphoryler et inactiver le substrat-1 du récepteur de l'insuline. Ce mécanisme perturbe la voie de signalisation de l'insuline, entraînant une augmentation de la résistance à celle-ci et, par conséquent, une diminution de l'utilisation périphérique de glucose (30).

2.1.3. Diagnostic de l'hyperglycémie de stress

Il n'existe à l'heure actuelle pas de consensus concernant le seuil glycémique permettant de déterminer si les patients ont ou non une hyperglycémie de stress. Au cours des dernières années, différents seuils ont utilisés : ≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L), > 200 mg/dL (11.1 mmol/L), et ≥ 169 mg/dL (9.4 mmol/L) (32).

Selon le consensus de *l'American Diabetes Association et de l'American Association of Clinical Endocrinologists* (33), il s'agit de toute concentration de glucose dans le sang supérieure à 7,8 mmol/L (1,40 mg/dL) chez un patient sans signe de diabète antérieur. Chez les patients diabétiques, ce seuil est de 13,9 mmol/L (2,50 mg/dL). Afin de discriminer le diabète nouvellement diagnostiqué de l'hyperglycémie induite par le stress, l'hémoglobine glyquée (HbA1c) est mesurée puisqu'elle est relativement peu affectée par une réponse au stress aigu et elle offre une mesure représentative de la glycémie sur les trois derniers mois (durée de vie moyenne d'un érythrocyte). Ainsi, on distingue quatre catégories de patients :

- Les patients non diabétiques ayant une hyperglycémie ($>7,8$ mmol/L) à l'admission et dont l'HbA1c est supérieure à 6,5 % ont un diabète nouvellement diagnostiqué.
- Les patients non diabétiques ayant une hyperglycémie ($>7,8$ mmol/L) à l'admission et dont l'HbA1c est inférieure ou égale à 6,5 % ont une hyperglycémie de stress.
- Les patients diabétiques dont l'HbA1c est supérieure à 7 % ont une hyperglycémie de stress si la glycémie est supérieure à 13,9 mmol/L et leur diabète est non contrôlé.
- Les patients diabétiques dont l'HbA1c est inférieure ou égale à 7 % ont une hyperglycémie de stress si la glycémie est supérieure à 13,9 mmol/L.

2.1.4. Prise en charge thérapeutique de l'hyperglycémie de stress

La prise en charge thérapeutique de l'hyperglycémie de stress repose sur un contrôle régulier de la glycémie ainsi que sur l'insulinothérapie afin de maintenir une glycémie la plus stable possible.

L'insuline permet de diminuer la glycémie à travers des mécanismes multiples, notamment en facilitant l'utilisation et le stockage du glucose, en inhibant la production endogène de glucose et en favorisant la synthèse de protéines et de lipides. L'insuline a également des effets anti-inflammatoires en inhibant les actions pro-inflammatoires du glucose (30), ainsi que des effets cardioprotecteurs en augmentant la libération monoxyde d'azote via l'activation de la NO synthase endothéliale (eNOS) dans les plaquettes et l'endothélium, favorisant vasodilatation et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (30).

2.2. Coagulation intravasculaire disséminée induite par le choc septique

2.2.1. Généralités

De nombreuses interactions avec les cellules de l'immunité innée contribuent à l'activation de la cascade de la coagulation. C'est ce que l'on appelle l'immunothrombose. Parallèlement à son rôle protecteur de l'endothélium (hémostase), la coagulation intervient dans la défense de l'hôte contre le pathogène, grâce à ce processus d'immunothrombose, qui vise à limiter la dissémination et favoriser l'endiguement du pathogène. Au cours du choc septique, une immunothrombose dérégulée peut aboutir au développement d'une CIVD chez un tiers des patients en choc septique (9). La CIVD se caractérise par la formation de microthromboses disséminées, aggravant ou favorisant les défaillances d'organes par hypoperfusion, et d'une franche surmortalité (60%) (données de l'équipe).

2.2.2. Physiopathologie de la CIVD induite par le choc septique

Immunothrombose

Au cours du choc septique, les médiateurs inflammatoires et les signaux de danger (PAMPs et DAMPs) induisent l'expression du facteur tissulaire (FT), une protéine pivot dans l'activation de la voie extrinsèque de la coagulation, à la surface des cellules endothéliales et des monocytes. Le FT (aussi appelé facteur III de la coagulation, ou thromboplastine) active le facteur VII de la coagulation, aboutissant à la génération de thrombine (à partir du facteur II de la coagulation, la prothrombine), laquelle permet la génération de monomères de fibrine à partir du fibrinogène (facteur I de la coagulation) circulant dans le sang (**Figure 5**). Les monomères de fibrine sont secondairement assemblés en polymères de fibrine insolubles et s'associent aux cellules de l'hémostase activées (plaquettes et cellules endothéliales) afin de constituer un thrombus. La fibrine permet leur consolidation du fait de ses propriétés insolubles. L'immunothrombose représente un mécanisme de défense intravasculaire local qui engendre la production de thrombine et la formation de thrombi dont le terme a été introduit pour la première fois en 2013 par Engelmann et Massberg (34). Ces thrombi

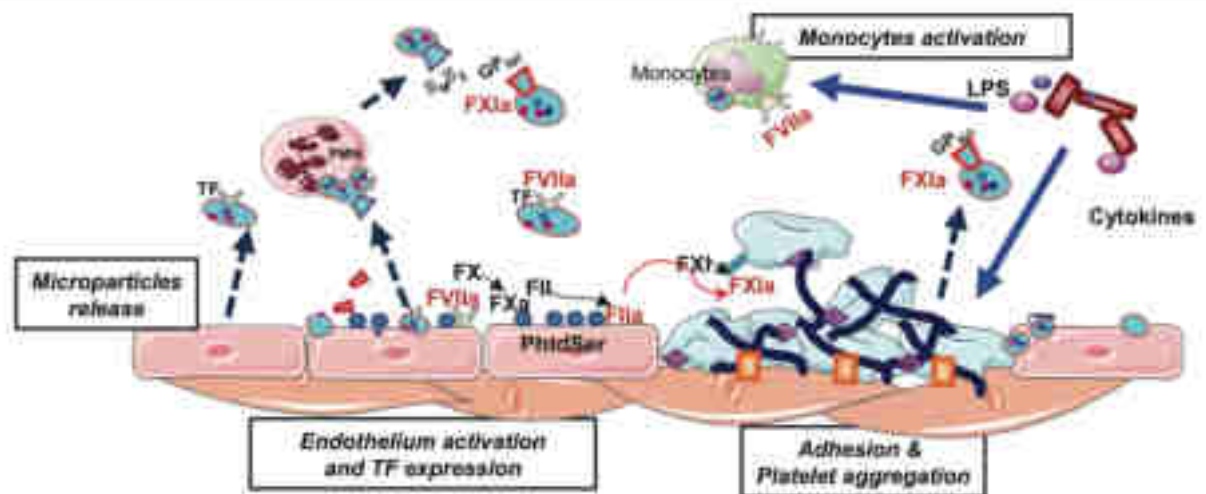


Figure 5 : Expression du facteur tissulaire et initiation de la cascade de la coagulation

Le facteur tissulaire (FT) est exprimée à la surface des cellules endothéliales activées, les plaquettes, et les structures sous-endothéliales exposées lors des lésions. Le FT s'associe au facteur VII (FVII) de la coagulation afin de l'activer, ce complexe TF-FVII active ensuite les facteurs X (FX), puis le facteur II (FII) de la coagulation. La thrombine convertit le fibrinogène en monomères de fibrine qui seront secondairement assemblés.

issu de Meziani et al. 2010.

sont constitués de fibrines, de monocytes, de neutrophiles et de plaquettes, agissant en synergie pour combattre les agents pathogènes. Ce processus remplit au moins quatre fonctions physiologiques distinctes (35) (**Figure 6**) :

- Capture et confinement des agents pathogènes en circulation dans le sang, limitant ainsi leur propagation en les emprisonnant dans les réseaux fibrineux
- Prévention de l'intrusion des agents pathogènes dans les tissus en formant des microthrombi dans les microvaisseaux, contribuant à contenir l'infection
- Établissement d'une compartimentation spécifique qui concentre les stratégies antimicrobiennes ainsi que leurs cibles pathogènes au sein des thrombi intravasculaires
- Promotion du recrutement accru de cellules immunitaires sur le site d'infection par le biais de l'accumulation microvasculaire et du dépôt de fibrinogène ou de fibrines. Cela optimise la reconnaissance des agents pathogènes et coordonne la réponse immunitaire de manière plus efficace.

Dérégulation de l'immunothrombose

Une activation excessive de la coagulation peut aboutir à une dérégulation de ce mécanisme de défense qu'est l'immunothrombose. La production excessive de cytokines pro-inflammatoires va entraîner une stimulation intense des cellules endothéliales et des monocytes/macrophages, conduisant à une surexpression du FT, et *in fine* à une surproduction de thrombine. La thrombine générée de manière excessive aboutit à une formation importante de fibrine insoluble et donc de thrombi dans les microvaisseaux. D'autres facteurs viennent amplifier ce phénomène et entretenir un véritable cercle vicieux entre hyper-inflammation et coagulation excessive. L'ensemble de cette dérégulation pouvant apparaître au cours du sepsis aboutit à une diminution de la perfusion des organes, conduisant à de l'ischémie tissulaire voire de la nécrose. Ce phénomène participe à la défaillance multi-viscérale survenant dans le choc septique. La présence de thrombi dans les microvaisseaux peut aggraver le défaut de perfusion des organes et ainsi diminuer l'apport en oxygène aux tissus avoisinant et amplifier la défaillance d'organes (**Figure 7**).

Défaut des mécanismes régulateurs

Dans la CIVD, l'activation excessive de la coagulation est par ailleurs aggravée par un défaut des mécanismes régulateurs. Les mécanismes anticoagulants naturels, comprenant l'antithrombine (AT), l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) et la voie de la protéine C activée (APC), sont fortement diminués en raison d'une coagulopathie de consommation et d'une régulation négative (36). Ces anticoagulants naturels agissent habituellement en inhibant les facteurs de la cascade de la coagulation, régulant ainsi la production de thrombine.

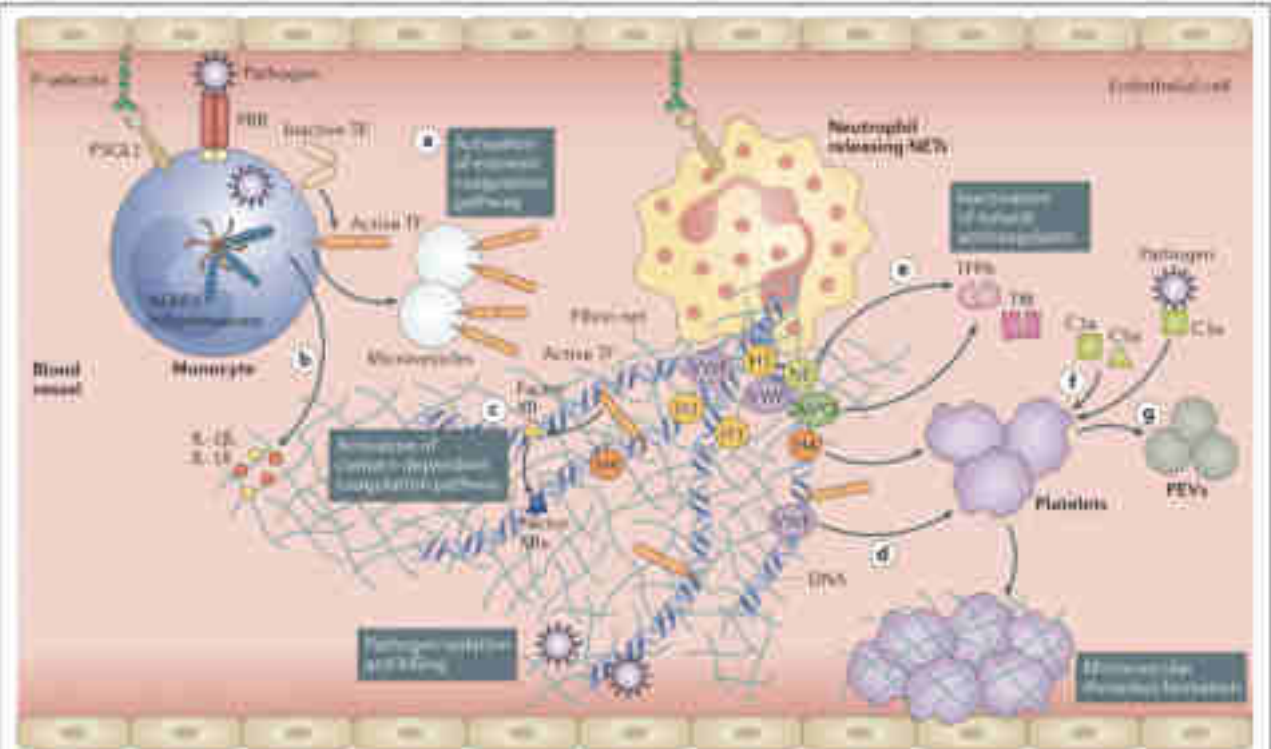


Figure 6 : Rôle de l'immunothrombose dans la défense immunitaire

Lorsque les agents infectieux sont repérés par les PRRs, les cellules endothéliales et les monocytes présentant le FT activé, activent la voie extrinsèque de la coagulation. Les neutrophiles intensifient ce mécanisme en libérant des pièges extracellulaires de neutrophile (NETs) contenant ADN, histones et enzymes, qui activent le facteur XII (phase contact de la coagulation) et collaborent avec le VWF pour attirer les plaquettes. Les histones stimulent les plaquettes, tandis que d'autres composants (élastase, myéloperoxydase) des NETs neutralisent les anticoagulants. Les NETs renforcent aussi la coagulation en présentant le FT. Les plaquettes contribuent en libérant des pro-inflammatoires et des polyphosphates, et sont aussi stimulées par les molécules C3a et C5a. Cette coordination permet de piéger les pathogènes dans les NETs.

Abréviations : ADN : Acide désoxyribonucléique ; FT : Facteur Tissulaire ; NETs : *Neutrophil Extracellular Traps* ; PRRs : *Pattern Recognition Receptors* ;

Issu de Bonaventura et al. 2021.

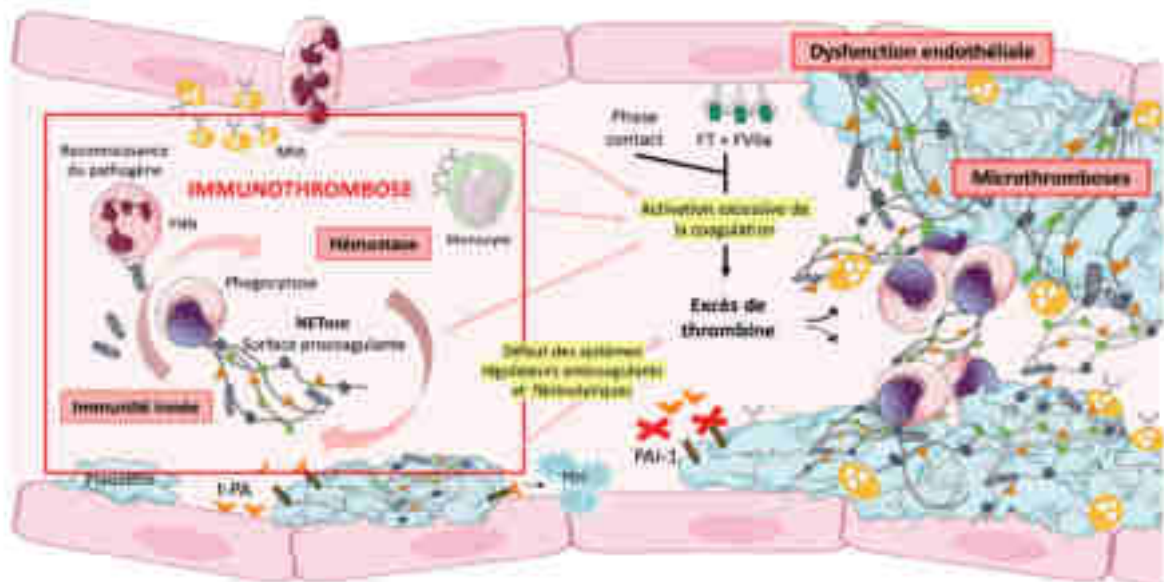


Figure 7: Dérégulation de l'immunothrombose dans la coagulation intravasculaire disséminée induite par le sepsis

Les cytokines pro-inflammatoires en excès entraînent une activation intense des cellules endothéliales et des monocytes/macrophages, induisant une augmentation de l'expression du Facteur Tissulaire (FT) et, par conséquent, une production excessive de thrombine qui va convertir le fibrinogène en fibrine. Cette surproduction conduit à une accumulation de fibrine insoluble, formant ainsi des microthrombi dans les microvaisseaux. Dans le sepsis, la survenue de microthrombi disséminés peut aggraver l'hypoperfusion des organes, menant à une dysfonction multi-viscérale et à une surmortalité.

Issu de Tschirart et al. 2022.

Insuffisance fibrinolytique

En contexte physiologique, la fibrinolyse constitue le seul mécanisme permettant la dissolution des thrombi. Le plasminogène circulant dans le sang est converti en plasmine *via* l'activateur du plasminogène (tPA) libéré par l'endothélium activé, et dans une moindre mesure *via* l'urokinase (uPA) libérée par les leucocytes et les cellules endothéliales. L'assemblage du complexe plasminogène-tPA se fait sur la fibrine, tandis que le complexe plasminogène-uPA s'assemble à la surface des membranes cellulaires, notamment plaquettaires, lorsque les cellules exposent des récepteurs du plasminogène et de l'uPA (12). Une fois la plasmine formée à partir du plasminogène, cette enzyme fibrinolytique va lyser la fibrine qui est le principal constituant du thrombus, ce qui aboutira à des produits de dégradation de la fibrine (comme les D-dimères) (**Figure 8**).

En cas de CIVD dans le choc septique, la fibrinolyse est altérée, en partie par une libération accrue de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1) par les cellules endothéliales (37), de l'inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine (TAFI), par son inhibition par les polyphosphates bactériens de longue taille (38), mais aussi par la dégradation du plasminogène par l'élastase des NETs (39). La déficience fibrinolytique entraîne une persistance des microthrombi formés.

2.2.3. Diagnostic de la CIVD induite par le choc septique

Le diagnostic de la CIVD induite par le choc septique repose sur un ensemble d'arguments cliniques et biologiques, ainsi que sur l'existence d'une pathologie sous-jacente pouvant expliquer la survenue de la CIVD, telle que le choc septique. Sur le plan clinique, il existe deux phases pouvant coexister : la phase thrombotique et la phase hémorragique. La phase thrombotique survient en premier lieu et se caractérise notamment par des lésions cutanées purpuriques pouvant évoluer vers l'ischémie et la nécrose, ainsi que par une dysfonction d'organes en partie liés aux microthrombi. La phase hémorragique peut se manifester par des pétéchies, bulles hémorragiques, saignements en nappe, hématurie ou méléna.

La société internationale d'hémostase et thrombose (*International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH*) en 2001 et la société de médecine intensive japonaise (*Japanese Association for Acute Medicine, JAAM*) en 2006 sont à l'origine de scores permettant le diagnostic de la CIVD. Le score doit être supérieur ou égal à 5 pour le score de l'ISTH et 4 pour le score JAAM. Le score JAAM a été redéfini en 2016 suite à la redéfinition du sepsis et du choc septique durant la même année (**Tableau 2**).

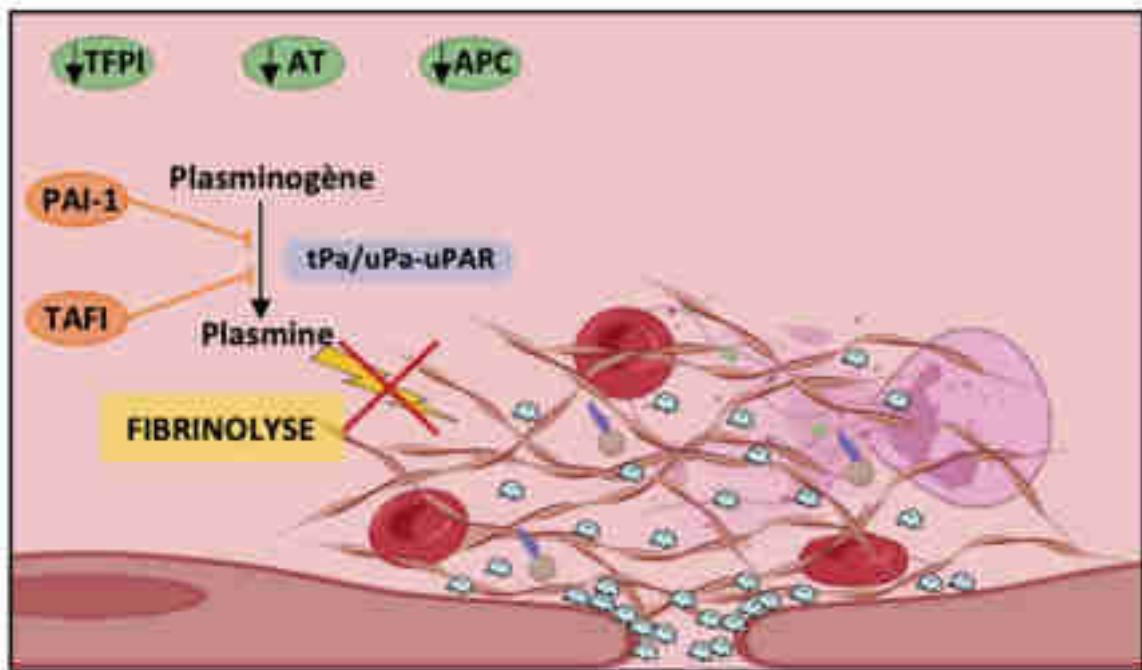


Figure 6 : Insuffisance fibrinolytique et défaut des mécanismes régulateurs dans la CIVD induite par le choc septique.

La fibrinolyse désigne le processus par lequel un thrombus est dissous. Le plasminogène en circulation interagit avec les activateurs (tPA ou uPA), menant à sa transformation en plasmine. Cette dernière, étant l'enzyme fibrinolytique principale, décompose la fibrine en produits de dégradation de la fibrine (PDF) et facilite ainsi la dissolution du thrombus. Dans le contexte de la CIVD provoquée par un choc septique, un déséquilibre entre les facteurs favorisant et inhibant la coagulation survient, résultant en une déficience fibrinolytique et en une réduction de la capacité à dissoudre les thrombi.

APC : Protéine C activée ; AT : Antithrombine ; CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée ; PAI-1 : Inhibiteur de l'activateur du plasminogène ; TAFI : Inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine ; TFPI : Inhibiteur du chemin du facteur tissulaire ; tPA : Activateur tissulaire du plasminogène ; uPA : Urokinase.

Réalisation personnelle sur BioRender

2.2.4. Prise en charge thérapeutique de la CIVD induite par le choc septique

À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement spécifique de la CIVD du choc septique. Ainsi, comme pour le choc septique, le traitement repose principalement sur le traitement causal étiologique et la mise en place de traitements symptomatiques (40).

Le traitement de la CIVD induite par le choc septique vise à rétablir l'équilibre entre la coagulation et la fibrinolyse tout en traitant l'infection sous-jacente. Dans cette optique, l'administration de plasma frais congelé permettrait de restaurer les facteurs de coagulation essentiels, tandis que les plaquettes peuvent aider à corriger la thrombopénie. L'utilisation d'anticoagulants tels que l'héparine ou d'autres agents anticoagulants est essentielle pour prévenir la formation de microthrombi, cependant ils peuvent majorer les risques de complications hémorragiques graves. Les fibrinolytiques sont employés afin de dissoudre les caillots déjà formés. En outre, l'antithrombine et la thrombomoduline peuvent être utilisées pour moduler la coagulation. Une approche thérapeutique multidisciplinaire, adaptée à chaque patient, est nécessaire pour optimiser les résultats et minimiser les risques liés à cette complication grave du choc septique (**Tableau 3**).

Certains travaux semblent montrer une diminution de l'expression de la thrombomoduline et de l'activation de la protéine C lors des hyperglycémies de stress (41). L'hyperglycémie de stress pourrait donc potentiellement favoriser la survenue d'une CIVD, par un mécanisme indirect d'augmentation de l'activité prothrombotique lors du sepsis. En effet, la thrombomoduline est une glycoprotéine transmembranaire exprimée par les cellules endothéliales qui peut former un complexe avec la thrombine. Le complexe thrombomoduline/thrombine convertit la protéine C en sa forme activée, qui à son tour clive et dégrade le facteur Va et le facteur VIIIa, deux composants essentiels du mécanisme de coagulation *via* la génération de thrombine.

ISTH		
Plaquettes (10 ⁹ /L)	> 100	0 pt.
	50 - 100	1 pt.
	< 50	2 pts
TP (N)	> 64	0 pt.
	35 - 64	1 pt.
	< 35	2 pts
Fibrinogène	> 1	0 pt.
	< 1	1 pt.
D-dimères (µg/ml)	< 0,5	0 pt.
	0,5 - 4	2 pts
	> 4	3 pts

CIVD si $\geq 5/8$ pts

JAAM-DIC		
Plaquettes (10 ⁹ /L)	> 100	0 pt.
	50 - 100 ou < 50%	1 pt.
	< 50 ou < 50%	2 pts
TP (N)	> 64	0 pt.
	< 64	1 pt.
AT III (N)	> 70	0 pts
	< 70	1 pt.
D-dimères (µg/ml)	< 5	0 pt.
	5 - 15	1 pt.
	> 15	2 pts

CIVD si $\geq 4/8$ pts

Tableau 2 : Critères de diagnostic pour la CIVD

Les scores ISTH et JAAM-DIC permettent le diagnostic de la Coagulation Intravasculaire Disséminée (CIVD). Le système ISTH évalue la CIVD sur la base du nombre de plaquettes, du TP (temps de prothrombine), du fibrinogène et des niveaux de D-dimères. Une valeur seuil de 5 sur 8 points est utilisée pour le diagnostic de la CIVD. Le score JAAM-DIC prend en compte le nombre de plaquettes, le TP, l'AT III (antithrombine) et les niveaux de D-dimères. Pour ce score, un total de 4 sur 8 points confirme la présence de CIVD.

Abréviations : ISTH : *International Society on Thrombosis and Haemostasis* ; JAAM-DIC : *Japanese Association for Acute Medicine - Disseminated Intravascular Coagulation*

Issu de Tschirart et al. 2022.

Options thérapeutiques	Commentaires	Références
insuline et Héparinoïdes	Leur efficacité dans la coagulopathie induite par le sepsis est discutable et se limite à la prévention de la thrombose veineuse profonde.	da et al. 2019
Antithrombine, Protéine C activée, inhibiteurs de la voie du facteur tissulaire	Bénéfice potentiel de survie grâce à l'administration d'antithrombine	Kernst et al. 2006
Fibrine frais congelé	Aucune preuve de soutien son utilisation, à moins qu'il n'y ait des indications spécifiques de saignements ou de dépletion de facteur au-delà de l'antithrombine	Rea et al. 2019
Thrombomoduline recombinante	Peut améliorer la mortalité globale chez les patients atteints de SIC	Vincent et al. 2021

Tableau 3 : Options thérapeutiques dans la CIVD induite par le sepsis

Adapté de Tsantes et al. 2023.

3. Objectifs

L'hyperglycémie de stress et la CIVD sont des complications graves et fréquentes du choc septique. Comprendre davantage ces complications et les mécanismes qui pourraient les relier pourrait grandement améliorer la prise en charge des patients. L'objectif principal de cette recherche est d'évaluer la potentielle relation entre l'hyperglycémie de stress et le développement de la CIVD chez les patients en choc septique. Ces deux complications peuvent potentiellement interagir et aggraver l'état clinique du patient, mais les mécanismes sous-jacents de cette interaction ne sont pas encore clairement établis. Les résultats de cette étude pourraient ainsi fournir des données intéressantes, génératrices de futures hypothèses importantes pour la prise en charge des patients.

II. Matériels et Méthodes

1. Base de données

Les patients admis pour choc septique dans le service de Médecine Intensive – Réanimation du Nouvel Hôpital Civil des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, entre le 6 mai 2013 et le 4 novembre 2019 ont été inclus.

Un groupe normoglycémique comprenait les patients ayant une glycémie normale et aucun antécédent de diabète. Les patients souffrant d'hyperglycémie ont été subdivisés entre ceux ayant des antécédents de diabète (diabétiques connus) et ceux sans antécédents de diabète (nouvelle hyperglycémie). L'hyperglycémie de stress chez les patients non diabétiques a été définie comme une glycémie de 1,40 mg/dL (7,8 mmol/L) ou plus, à l'admission et dans les 24 heures. Chez les patients non diabétique, l'hyperglycémie de stress est définie lorsque la glycémie est de 2,50 mg/dL (13,9 mmol/L) ou plus, à l'admission et dans les 24 heures. Un diabète nouvellement diagnostiqué est défini pour un patient non diabétique ayant une hémoglobine glyquée de 6,5 % ou plus.

Des informations sur les patients ont été recueillies concernant la glycémie à l'admission et dans les 24 heures, l'HbA1c, les traitements médicaux susceptibles d'impacter la glycémie (insuline, vasopresseurs, glucocorticoïdes et apports glucosés) à l'admission et dans les 24 heures, les scores SOFA, ISTH et JAAM-DIC.

Les critères d'inclusion dans le cadre de notre étude étaient des patients diagnostiqués avec un choc septique selon le score SOFA et la présence de données telles que l'HbA1c, la glycémie et les scores ISTH et JAAM-DIC.

2. Analyse des données

2.2. Analyse descriptive

Sur la base de notre cohorte de patients présentant un choc septique, nous avons quantifié ceux atteints de CIVD, d'hyperglycémie de stress, des deux complications à la fois ou d'aucune d'entre elles. Nous avons par ailleurs quantifié les patients non-diabétiques manifestant une hyperglycémie de stress, ceux nouvellement diagnostiqués avec un diabète sans antécédents, ainsi que les patients diabétiques développant une hyperglycémie de stress durant leur séjour à l'hôpital.

Les données recueillies ont été synthétisées et présentées sous forme de tableaux. Nous avons spécifiquement étudié les patients présentant conjointement une CIVD et une hyperglycémie de stress, afin d'explorer les associations potentielles entre ces deux complications du choc septique.

2.3. Test d'indépendance des variables

La relation entre CIVD et hyperglycémie de stress chez les patients en choc septique a été analysée à l'aide d'un test du χ^2 avec correction de Yate's. Ce test statistique nous permet de déterminer s'il existe une association statistiquement significative entre ces deux variables (CIVD et hyperglycémie de stress). Les données ont été présentées sous forme de tableau de contingence, où chaque cellule représente le nombre de patients correspondant à une combinaison spécifique des deux catégories étudiées.

Les résultats ont été exprimés sous forme de valeur de χ^2 , de degré de liberté (ddl) et de valeur p associée pour évaluer la force et la direction de l'association.

2.4. Prise en compte des facteurs confondants

Afin d'approfondir notre analyse de la relation entre la CIVD et l'hyperglycémie de stress dans le choc septique, nous avons pris en compte plusieurs facteurs confondants pouvant potentiellement influencer les résultats. Les facteurs confondants pris en compte sont l'administration de traitements pouvant exercer une influence directe ou indirecte sur la glycémie des patients, et donc sur l'hyperglycémie de stress. Ces traitements incluent les apports glucosés, les vasopresseurs, les glucocorticoïdes ainsi que l'insuline. Nous avons pour cela réalisé une régression logistique multivariée. Cette analyse nous permet d'étudier la relation entre CIVD et hyperglycémie de stress en contrôlant simultanément l'impact des traitements médicaux pouvant impacter la glycémie, et ainsi de déterminer si toute relation observée entre les deux complications seraient liées à ces facteurs potentiellement confondants ou à un lien intrinsèque à ces complications.

L'ensemble des analyses a été réalisé à l'aide du logiciel GraphPad Prism 10 et un seuil de significativité de 0,05 a été adopté pour toutes les analyses statistiques.

3. Éthique

Le comité d'éthique du CHU de Strasbourg a approuvé cette étude observationnelle monocentrique sur la CIVD au cours du choc septique (NCT02391792) dont l'étude princeps a été enregistrée sur clinicaltrials.gov. Le consentement éclairé a été obtenu du patient ou de ses proches lors de l'admission et confirmé par le patient lorsque cela était possible. Devant le caractère urgent et la perte de capacité de discernement lors d'un état de choc septique, les inclusions étaient possibles après accord d'un proche. Dans cette situation, un consentement de poursuite a été signé par les patients. Les patients

ont été pris en charge conformément aux directives actuelles sans intervention thérapeutique spécifique.

III. Résultats

3.1. Analyse descriptive

Les dossiers médicaux de 500 patients consécutifs (âgés de 33 à 89 ans) admis pour choc septique ont été recrutés après leur admission en Médecine Intensive – Réanimation du Nouvel Hôpital Civil de Strasbourg, entre le 6 mai 2013 et le 4 novembre 2019. 294 patients non diabétiques (58,8%) ont été exclus car aucune mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) n'a été enregistrée au cours du séjour. En outre, 60 et 46 patients (12 et 9,2%) ont été exclus car aucune mesure de la glycémie n'a été enregistrée à l'admission et dans les 24 heures suivant l'admission, respectivement.

L'âge moyen des patients en choc septique admis en service de réanimation du Nouvel Hôpital Civil de Strasbourg entre 2013 et 2019, est de 68 ans avec un âge variant de 33 à 89 ans. L'âge médian des patients est de 75 ans. La tranche d'âge la plus représentée est celle de 70-79 ans.

À l'admission en réanimation, parmi les patients en choc septique étudiés (189 patients), la moitié a présenté soit l'une des deux complications (CIVD et Hyperglycémie de stress), soit les deux conjointement. 48 patients (25%) des patients étaient atteints de CIVD et 45 patients (24%) avaient une hyperglycémie de stress. Nous avons observé que 8 patients (4,2%) ont présenté à la fois une CIVD et une hyperglycémie de stress, tandis que 96 patients (50%) n'ont présenté aucune des deux complications. En analysant le sous-groupe de patients sans antécédents de diabète, nous avons constaté que 12 patients (6,3%) ont eu une hyperglycémie de stress, et 7 patients (3,7%) ont été diagnostiqués diabétiques sur la base de l'HbA1c. Concernant les patients ayant un diabète connu, 33 patients (17,5%) ont développé une hyperglycémie de stress (**Tableau 4**).

Dans les 24 heures suivant l'admission, 93 patients (58%) ont présenté soit l'une des deux complications, soit les deux conjointement. Quarante-neuf patients (25%) des patients ont développé une CIVD et 63 patients (33%) avaient une hyperglycémie de stress. Onze patients (5,7%) ont développé à la fois une CIVD et une hyperglycémie de stress dans les 24 premières heures, tandis que 82 patients (42%) n'ont présenté aucune des deux complications.

En analysant le sous-groupe de patients sans antécédents de diabète, nous avons observé que 17 patients (soit 8,8%) ont développé une hyperglycémie de stress, et 7 patients (3,6%) ont été diagnostiqués diabétiques sur la base de l'HbA1c. Concernant les patients ayant un diabète connu, 46 patients (24%) ont développé une hyperglycémie de stress (**Tableau 5**).

Complication	Nombre de patients	Pourcentage de patients (%)
CIVD +	48	25,4 %
HG +	45	23,8 %
CIVD + / HG+	8	4,2 %
CIVD- / HG-	96	50,1 %
Total	189	100 %

Tableau 4 : Répartition des patients selon la présence ou non d'une CIVD et d'une hyperglycémie de stress à l'admission

Abréviations : CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée : HG : Hyperglycémie de stress

Complication	Nombre de patients	Pourcentage de patients (%)
CIVD +	49	25,3 %
HG +	63	32,5 %
CIVD + / HG+	11	5,7 %
CIVD- / HG-	82	42,3 %
Total	194	100 %

Tableau 5 : Répartition des patients selon la présence ou non d'une CIVD et d'une hyperglycémie de stress dans les 24 heures suivantes l'admission

Abréviations : CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée : HG : Hyperglycémie de stress

3.2. Test χ^2 avec correction de Yate's pour l'indépendance des variables

Association entre CIVD et hyperglycémie de stress à l'admission

À l'admission, parmi les 189 patients étudiés, 49 présentaient une CIVD dont 8 d'entre eux avaient également une hyperglycémie de stress, tandis que 41 n'en avaient pas. Concernant les patients sans CIVD, 37 avaient une hyperglycémie de stress et 103 n'en avaient pas. La proportion de patients avec une hyperglycémie de stress était de 17,8% chez les patients avec CIVD et de 28,5 % chez ceux sans CIVD. Il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre ces deux complications du choc septique à l'admission ($p = 0,27$) (**Tableau 6**).

Association entre CIVD et hyperglycémie de stress dans les 24 heures suivant l'admission

Dans les 24 heures suivant l'admission, sur les 194 patients observés durant cette période, 49 présentaient une CIVD : 11 d'entre eux avaient également une hyperglycémie de stress, tandis que 38 n'en avaient pas. Du côté des patients sans CIVD, 52 présentaient une hyperglycémie de stress tandis que 63 n'en avaient pas. La proportion de patients présentant une hyperglycémie de stress était de 22,5% chez ceux avec CIVD et de 35,9% chez ceux sans CIVD. Il n'existait pas non plus d'association statistiquement significative entre ces deux complications du choc septique dans les 24 heures suivant l'admission ($p = 0,12$). Cela suggère que même à 24 heures, la présence d'hyperglycémie de stress ne semble pas être significativement associée à la CIVD (**Tableau 7**).

	CIVD+	CIVD-	Total
HG+	8	37	45
HG-	41	103	144
Total	49	140	189

Tableau 6 : Association entre la CIVD et l'hyperglycémie de stress à l'admission chez les patients en choc septique

Abréviations : CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée ; ddl = degrés de liberté ; HG : Hyperglycémie de stress

	CIVD+	CIVD-	Total
HG+	11	52	63
HG-	38	93	131
Total	49	145	194

Tableau 7 : Association entre la CIVD et l'hyperglycémie de stress 24 heures après l'admission chez les patients en choc septique

Abréviations : CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée ; ddl = degrés de liberté ; HG : Hyperglycémie de stress

3.3. Prise en compte de facteurs confondants

Prise en compte des facteurs confondants à l'admission

Afin d'étudier la relation entre CIVD et hyperglycémie de stress à l'admission des patients en choc septique, tout en prenant en compte des facteurs confondants pouvant influencer la glycémie (glucocorticoïdes, vasopresseurs, insuline, apports glucosés), nous avons réalisé une régression logistique multivariée avec l'hyperglycémie de stress comme variable dépendante. L'analyse n'a pas mis en évidence d'association statistiquement significative entre la CIVD et l'hyperglycémie de stress avec un Odds Ratio (OR) ajusté de 5,33 (95% IC : 0,84 à 38,28, $p = 0,07$). L'administration d'insuline et de glucocorticoïdes n'a également pas mis en évidence d'association significative avec l'hyperglycémie de stress, avec des OR ajustés respectifs de 3,12 (95% IC : 0,35 à 24,82, $p = 0,27$) et 1,72 (95% IC : 0,04 à 30,13, $p = 0,72$). Les vasopresseurs ont montré une association positive mais une fois de plus non significative avec un OR de 1,65 (95% IC : 0,4643 à 7,69, $p = 0,46$). De même, de manière non significative, les apports glucosés étaient négativement liés à l'hyperglycémie de stress (OR = 0,04 ; IC 95% : 0,0004 à 1,19, $p = 0,12$) (**Tableau 8**).

Prise en compte des facteurs confondants dans les 24 heures suivant l'admission

Afin d'étudier la relation entre CIVD et hyperglycémie de stress dans les 24 heures suivants l'admission des patients en choc septique, en prenant en compte des facteurs confondants pouvant influencer la glycémie (glucocorticoïdes, vasopresseurs, insuline, apports glucosés), nous avons réalisé une régression logistique multivariée avec l'hyperglycémie de stress comme variable dépendante. La présence de CIVD n'est pas associée à une augmentation de l'hyperglycémie de stress avec un OR ajusté de 0,98 (IC 95% : 0,03 à 20,14, $p = 0,99$), même en tenant compte des facteurs confondants. Parmi les facteurs confondants, les vasopresseurs administrés étaient positivement associés à l'hyperglycémie de stress, toutefois l'association n'est pas significative (OR = 4,97 ; IC 95% : 0,42 à 150, $p = 0,25$). La glucocorticothérapie sur 24 heures n'était pas non plus associée significativement à l'hyperglycémie de stress (OR = 0,52 ; IC 95% : 0,40 à 6,32, $p = 0,50$). De même que les apports glucosés ne semblent pas être associés à l'hyperglycémie de stress (OR = 1,07 ; IC 95% : 0,93 à 15,70, $p = 0,95$) (**Tableau 9**).

	Odds Ratio (OR) Ajusté	Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)	Valeur p
CIVD	5,330	0,8459 à 38,28	0,0791
Insuline	3,128	0,3539 à 24,82	0,2754
Vasopresseurs	1,657	0,04188 à 30,13	0,7238
Glucocorticoïdes	1,728	0,4643 à 7,692	0,4690
Apports glucosés	0,04653	0,0004792 à 1,197	0,1241

Tableau 8 : Résultats de la régression logistique multivariée analysant la relation entre CIVD et hyperglycémie de stress en prenant en compte des facteurs confondants à l'admission

Abréviations : CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

	Odds Ratio (OR) Ajusté	Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)	Valeur p
CIVD	0,9842	0,03212 à 20,14	0,9920
Insuline	15,38	1,439 à 400,3	0,0422
Vasopresseurs	4,973	0,4237 à 150,0	0,2583
Glucocorticoïdes	0,5259	0,4017 à 6,326	0,5049
Apports glucosés	1,070	0,9312 à 15,70	0,9575

Tableau 9 : Résultats de la régression logistique multivariée analysant la relation entre CIVD et hyperglycémie de stress en prenant en compte des facteurs confondants 24 heures après l'admission

Abréviations : CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

IV. Discussion

Le choc septique, réaction systémique grave à une infection, est souvent accompagné de diverses complications qui peuvent affecter le pronostic et la survie des patients. Parmi ces complications, l'hyperglycémie de stress et la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) sont fréquemment observées, chacune avec ses propres implications cliniques. L'hyperglycémie de stress, résultat d'une augmentation des hormones du stress, peut aggraver l'inflammation et nuire à la fonction immunitaire, tandis que la CIVD, un désordre de la coagulation, accentue l'état d'hyper-inflammation et le défaut de perfusion des organes. Bien que ces deux complications soient bien documentées individuellement, la relation potentielle entre elles demeure insuffisamment explorée. Cette étude a donc été conçue pour étudier l'association entre la CIVD et l'hyperglycémie de stress chez les patients en choc septique, dans le but d'éclairer la compréhension clinique de ces complications et d'orienter potentiellement les interventions futures.

L'analyse des données recueillies à l'admission et dans les 24 heures après a été réalisée afin de déterminer l'association potentielle entre la CIVD et l'hyperglycémie de stress chez les patients en choc septique. À l'admission, bien qu'une proportion légèrement plus élevée de patients sans CIVD présente une hyperglycémie de stress, cette différence n'est pas statistiquement significative. Cette tendance s'est maintenue dans les 24 heures après l'admission, avec une légère augmentation des proportions dans les deux groupes, sans différence statistiquement significative. Ces résultats suggèrent qu'à l'admission et dans les 24 heures suivant l'admission, la CIVD et l'hyperglycémie de stress ne sont pas associées chez les patients en choc septique. Toutefois, d'autres facteurs non évalués dans cette analyse pourraient influencer cette association. C'est pourquoi nous avons approfondi notre étude en prenant en compte des facteurs confondants, notamment l'administration de traitements pouvant influencer la glycémie et donc l'hyperglycémie de stress. Les facteurs confondants sont inclus afin de s'assurer que la relation observée entre la CIVD et l'hyperglycémie de stress n'est pas liée à l'influence de ces facteurs. Nous avons pour cela réalisé une régression logistique multivariée avec l'hyperglycémie de stress comme variable dépendante. Nous avons étudié l'association de l'hyperglycémie de stress avec la CIVD tout en prenant en compte l'administration des traitements suivants : vasopresseurs, glucocorticoïdes, insuline, apports glucosés.

À l'admission, aucune association n'est observée de manière significative entre la CIVD et l'hyperglycémie de stress ($p = 0,07$). Cependant une légère tendance semble se dessiner mais de manière non concluante. Les facteurs confondant tels que l'administration d'insuline, de vasopresseurs et de glucocorticoïdes n'étaient pas associés de manière significative à une hyperglycémie de stress. Bien que l'insuline soit utilisée pour réguler la glycémie chez les patients en hyperglycémie de stress, ce traitement est aussi utilisé pour contrôler les hyperglycémies qui ne

dépassent pas le seuil de l'hyperglycémie de stress, une situation fréquente chez les patients en choc septique. L'absence d'association observée entre insuline et hyperglycémie de stress pourrait donc simplement refléter cette pratique médicale. Concernant les glucocorticoïdes et les vasopresseurs, il est bien établi dans la littérature qu'ils peuvent augmenter la glycémie (42)(43). Cependant, ces traitements n'étaient pas associés de manière significative à l'hyperglycémie de stress. Cette absence d'association suggère éventuellement la prépondérance des caractéristiques intrinsèques du patient pour expliquer l'hyperglycémie de stress.

En intégrant plusieurs covariables dans notre modèle, la régression logistique multivariée nous a permis de révéler des associations qui étaient auparavant masquées uniquement lors de l'analyse concernant les 24 premières heures mais non à l'admission. Ainsi, dans les 24 heures suivant l'admission, la présence de CIVD n'est pas non plus associée à une augmentation significative de l'hyperglycémie de stress et la tendance présente à l'admission semble disparaître. Ces résultats suggèrent que la dynamique de la maladie ou les interventions thérapeutiques pendant cette période pourraient exercer une influence sur l'hyperglycémie de stress, indépendamment de la présence ou non de CIVD. Notre étude n'a donc pas fourni de preuve solide de cette relation en présence des facteurs confondants examinés. La variation des résultats entre les deux périodes suggère que la relation est complexe et pourrait être influencée par des facteurs temporels ou d'autres variables non examinées. Une étude récente de Liu et al. a indiqué qu'un indice de labilité de la glycémie (GLI), indicateur utilisé pour quantifier la variabilité de la glycémie chez une personne diabétique, plus élevé sur 72 heures chez les patients ayant un sepsis était associé à un risque accru de CIVD au liée au sepsis (44).

Concernant les facteurs confondants, la prise d'insuline sur 24 heures est significativement associée à l'hyperglycémie de stress. Cependant cette association semble plutôt découler de la prise en charge thérapeutique des patients au cours des premières heures suivant l'admission. En effet, le seul traitement de l'hyperglycémie de stress à ce jour reste un traitement symptomatique par insuline, en plus d'un traitement étiologique.

En somme, nos résultats suggèrent une absence d'association significative entre CIVD et hyperglycémie de stress. Notre analyse s'est concentrée sur l'admission et les 24 premières heures car au-delà, les patients avec hyperglycémie de stress sont systématiquement sous insulinothérapie, ce qui masque donc la présence, l'apparition ou la disparition d'une hyperglycémie de stress. Ceci rend extrêmement complexe l'analyse de potentielles variations temporelles dans la relation entre la CIVD et l'hyperglycémie de stress *via* des d'études longitudinales étendant l'observation au-delà des premières 24 heures. Ces observations soulignent la complexité des relations entre les différentes interventions thérapeutiques et l'évolution de la glycémie dans le contexte du choc septique, et mettent en évidence le besoin d'études plus approfondies pour mieux comprendre ces dynamiques.

Ainsi, bien que des études antérieures aient mis en évidence un état d'hypercoagulabilité chez les patients diabétiques qui serait lié notamment à l'augmentation de l'adhésion plaquettaire par le D-glucose (45), pouvant contribuer à un état pro-coagulant et augmenter ainsi le risque de survenue d'une CIVD lors d'hyperglycémie de stress chez les patients en choc septique, nos résultats n'ont pas mis en évidence d'association statistiquement concluante.

Bien que notre étude soit la première à fournir des données sur la relation entre CIVD et hyperglycémie de stress, celle-ci présente de nombreuses limites. La non-disponibilité de certaines données essentielles à l'analyse, telles que l'HbA1c et la glycémie chez de nombreux patients de la cohorte, a fortement diminué la taille de notre échantillon, réduisant ainsi le nombre de participants éligibles pour l'étude. De plus, la réalisation d'une HbA1c chez les patients de cette cohorte pourrait s'expliquer par une suspicion de diabète ou une dysglycémie majeure dès l'admission, rendant notre échantillon non parfaitement représentatif des patients en choc septique. La taille restreinte de l'échantillon peut diminuer la puissance statistique de nos tests. Par ailleurs, des facteurs confondants non mesurés pourraient influencer sur nos résultats. Enfin, l'hétérogénéité des traitements en termes de dosage, de spécialités administrées ou encore de durée d'administration a pu complexifier l'analyse de ce facteur confondant.

Afin d'approfondir notre étude, il serait pertinent de réaliser des analyses avec des échantillons plus importants pour renforcer la puissance statistique et la fiabilité des conclusions. Des études longitudinales, avec un suivi sur de plus longues périodes, permettraient une compréhension approfondie de l'évolution temporelle de la relation entre la CIVD et l'hyperglycémie de stress.

Cependant, de telles études nécessiteraient avant tout un consensus sur la définition exacte de l'hyperglycémie de stress mais aussi d'autres marqueurs de ce symptôme non influencés par l'insulinothérapie notamment.

De plus, l'intégration de facteurs confondants supplémentaires, tels que l'état nutritionnel des patients, l'existence de comorbidités telles que la sévérité du choc septique, l'utilisation d'autres traitements qui peuvent influencer la glycémie, ou des facteurs liés à l'infection elle-même comme le type de pathogène responsable, pourrait offrir une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents et affiner l'interprétation des relations observées, en éliminant d'autres sources potentielles de biais. En outre, des études ciblant des populations spécifiques, telles que les patients diabétiques par rapport aux non-diabétiques ou les personnes âgées, offriraient une analyse stratifiée pour déterminer si les associations observées sont constantes ou varient selon les sous-populations. Enfin, l'utilisation d'une régression linéaire multiple pour examiner la relation entre la CIVD et l'hyperglycémie de stress à partir de valeurs continues, comme les scores de diagnostic pour la CIVD et les mesures de la

glycémie, pourrait offrir une compréhension plus précise de cette association en tenant compte des stades de gravité de ces complications.

V. Conclusion

Bien qu'il existe un rationnel scientifique pouvant suggérer que l'hyperglycémie de stress favorise la CIVD, notre étude n'a mis en évidence aucune association statistique entre ces deux complications chez les patients en choc septique. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour valider ces résultats, en particulier au sein de populations plus représentatives de patients en état de choc septique.

1. Sakula A. Pierre Adolphe Piorry (1794-1879): pioneer of percussion and pleximetry. *Thorax*. 1 oct 1979;34(5):575-81.
2. Pasteur. ON THE GERM THEORY. *Science*. 3 sept 1881;os-2(63):420-2.
3. Thomas L. Germs. *N Engl J Med*. 14 sept 1972;287(11):553-5.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*. juin 1992;101(6):1644-55.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):801.
6. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 18 janv 2020;395(10219):200-11.
7. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):762.
8. Guenancia C, Aptel F, Labruyère M, Roudaut JB, Jacquier M, Andreu P, et al. Fibrillation atriale de novo chez les patients en choc septique. *Méd Intensive Réa* [Internet]. 7 sept 2020 [cité 8 déc 2022]; Disponible sur: <https://revue-mir.srlf.org/index.php/mir/article/view/1411>
9. Helms J, Tschirhart M, Curtiaud A, Sattler L. Coagulopathie et sepsis. *Méd Intensive Réa* [Internet]. 5 sept 2022 [cité 8 oct 2023]; Disponible sur: <https://revue-mir.srlf.org/index.php/mir/article/view/1701>
10. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2002;87(3):978-82.
11. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 21 nov 2013;369(21):2062-3.
12. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet*. 1 janv 2005;365(9453):63-78.
13. Pugin J. How tissue injury alarms the immune system and causes a systemic inflammatory response syndrome. *Ann Intensive Care*. 12 juill 2012;2(1):27.
14. Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, Tracey KJ, Vogl T, Feldmann M, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest*. août 2012;122(8):2711-9.
15. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, Merryweather J, Wolpe S, Milsark IW, et al. Shock and Tissue Injury Induced by Recombinant Human Cachectin. *Science*. 24 oct 1986;234(4775):470-4.
16. Niederbichler AD, Hoesel LM, Westfall MV, Gao H, Ipaktchi KR, Sun L, et al. An essential role for complement C5a in the pathogenesis of septic cardiac dysfunction. *J Exp Med*. 23 janv 2006;203(1):53-61.
17. Beutler B, Milsark IW, Cerami AC. Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science*. 30 août 1985;229(4716):869-71.

18. Ohlsson K, Björk P, Bergenfeldt M, Hageman R, Thompson RC. Interleukin-1 receptor antagonist reduces mortality from endotoxin shock. *Nature*. 6 déc 1990;348(6301):550-2.
19. Chapman PB, Lester TJ, Casper ES, Gabrilove JL, Wong GY, Kempin SJ, et al. Clinical pharmacology of recombinant human tumor necrosis factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. déc 1987;5(12):1942-51.
20. Uhel F, Tadié JM, Le Tulzo Y. Choc septique : mécanismes du décès. *Réanimation*. janv 2015;24(S2):352-60.
21. Aitoufella H, Maury E, Guidet B, Offenstadt G. L'endothélium : un nouvel organe. *Réanimation*. mars 2008;17(2):126-36.
22. He Y, Yuan X, Zuo H, Sun Y, Feng A. Berberine Exerts a Protective Effect on Gut-Vascular Barrier via the Modulation of the Wnt/Beta-Catenin Signaling Pathway During Sepsis. *Cell Physiol Biochem*. 2018;49(4):1342-51.
23. Ni J, Lin M, Jin Y, Li J, Guo Y, Zhou J, et al. Gas6 Attenuates Sepsis-Induced Tight Junction Injury and Vascular Endothelial Hyperpermeability via the Axl/NF- κ B Signaling Pathway. *Front Pharmacol*. 13 juin 2019;10:662.
24. Besnier E, Delile E, Coquerel D, Tamion F. Les voies du monoxyde d'azote dans le sepsis. *Réanimation*. mars 2015;24(2):191-200.
25. Spink J, Cohen J, Evans TJ. The Cytokine Responsive Vascular Smooth Muscle Cell Enhancer of Inducible Nitric Oxide Synthase. *Journal of Biological Chemistry*. déc 1995;270(49):29541-7.
26. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine (see contributors to the project in the appendix). *Intensive Care Med*. juill 1996;22(7):707-10.
27. Leonidou L, Mouzaki A, Michalaki M, DeLastic AL, Kyriazopoulou V, Bassaris HP, et al. Cytokine production and hospital mortality in patients with sepsis-induced stress hyperglycemia. *Journal of Infection*. oct 2007;55(4):340-6.
28. Farrokhi F, Smiley D, Umpierrez GE. Glycemic control in non-diabetic critically ill patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. oct 2011;25(5):813-24.
29. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care*. 6 mars 2013;17(2):305.
30. Kajbaf F, Mojtahedzadeh M, Abdollahi M. Mechanisms underlying stress-induced hyperglycemia in critically ill patients. *Therapy*. janv 2007;4(1):97-106.
31. Dhataria K, Corsino L, Umpierrez GE. Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitalized Patients. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., éditeurs. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 8 oct 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279093/>
32. Koraćević G, Zdravković M. WHAT IS STRESS HYPERGLYCEMIA? A SUGGESTION FOR AN IMPROVEMENT OF ITS DEFINITION. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2021;17(4):548-51.
33. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. juin 2009;32(6):1119-31.

34. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* janv 2013;13(1):34-45.
35. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassell BW, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* mai 2021;21(5):319-29.
36. Levi M, van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation: a review for the internist. *Intern Emerg Med.* févr 2013;8(1):23-32.
37. Plawinski L, Dejouvencel T, Anglés-Cano E. Fibrinolysis, new concepts: fibrinolytic microvesicles and cross-talk. *Hématologie.* nov 2011;17(6):423-34.
38. Zeerleder S, Schroeder V, Hack CE, Kohler HP, Wuillemin WA. TAFI and PAI-1 levels in human sepsis. *Thromb Res.* 2006;118(2):205-12.
39. Cruz DB da, Helms J, Aquino LR, Stiel L, Cougourdan L, Broussard C, et al. DNA-bound elastase of neutrophil extracellular traps degrades plasminogen, reduces plasmin formation, and decreases fibrinolysis: proof of concept in septic shock plasma. *FASEB J.* déc 2019;33(12):14270-80.
40. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* nov 2021;47(11):1181-247.
41. Isermann B, Vinnikov IA, Madhusudhan T, Herzog S, Kashif M, Blautzik J, et al. Activated protein C protects against diabetic nephropathy by inhibiting endothelial and podocyte apoptosis. *Nat Med.* nov 2007;13(11):1349-58.
42. Suh S, Park MK. Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but Overlooked Problem. *Endocrinol Metab (Seoul).* juin 2017;32(2):180-9.
43. Maguire D, Grocott HP. Glucose Variability and Adverse Outcomes: Mechanistic Link or Just Epiphenomenon? *The Annals of Thoracic Surgery.* juill 2020;110(1):342.
44. Liu D, Fan Y, Zhuang Y, Peng H, Gao C, Chen Y. Association of Blood Glucose Variability with Sepsis-Related Disseminated Intravascular Coagulation Morbidity and Mortality. *J Inflamm Res.* 2022;15:6505-16.
45. Bridges JM, Dalby AnneM, Millar JHD, Weaver JA. AN EFFECT OF D-GLUCOSE ON PLATELET STICKINESS. *The Lancet.* janv 1965;285(7376):75-7.



FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : Benjadi

Prénom : Majda

Nom d'usage : Adli-Benjadi

Née le 26 avril 1998 à Mulhouse (France)

TITRE DE LA THÈSE :

ÉTUDE OBSERVATIONNELLE ANALYSANT L'ASSOCIATION ENTRE COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSÉMINÉE ET HYPERGLYCÉMIE DE STRESS DANS LE CHOC SEPTIQUE

Date et lieu de la soutenance : 8 novembre 2023 à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

N° d'ordre :

RÉSUMÉ :

Le choc septique est la forme la plus grave de l'infection et se caractérise par une réaction inflammatoire généralisée et des défaillances d'organes. La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) induite par le sepsis et l'hyperglycémie de stress sont deux complications graves et fréquentes du choc septique. Dans cette étude, nous avons analysé la relation entre CIVD et hyperglycémie de stress à partir de dossiers médicaux de 500 patients admis pour choc septique en Médecine Intensive - Réanimation au Nouvel Hôpital Civil de Strasbourg. Nos données n'ont mis en évidence aucune association statistiquement significative entre ces deux complications du choc septique. Des études supplémentaires sont nécessaires pour valider ces résultats, particulièrement au sein de populations plus représentatives de patients en état de choc septique.

MOTS-CLÉS :

Sepsis – Choc septique – CIVD – Coagulation – Hyperglycémie – Réanimation

Nom du Directeur de Thèse : Dr Hamid Merdji