

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1587

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Alexandra PITON

le 29 09 2017

ACTIVATION PLAQUETTAIRE DANS LE CHOC SEPTIQUE : UNE
ÉTUDE CONTRÔLÉE MENÉE EN RÉANIMATION

Directeur de thèse : Dr Fanny BOUNES VARDON

JURY

Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE	Président
Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE	Assesseur
Monsieur le Professeur Bernard PAYRASTRE	Assesseur
Monsieur le Docteur Jean-Marie CONIL	Assesseur
Madame le Docteur Fanny BOUNES	Suppléante
Madame le Docteur Marie-Pierre GRATACAP	Invitée



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques		
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MURAT	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur LOUVET P.	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur Jacques LAGARRIGUE
Professeur CARATERO Claude	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur ADER Jean-Louis	
Professeur LAZORTHES Yves	
Professeur LARENG Louis	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur SIMON Jacques	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur ARBUS Louis	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAUDA Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BUSCAIL Louis	Hépto-Gastro-Entérologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIÈRE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.
Pr WOISARD Virginie

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. BIETH Eric	Génétique	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jill	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	M. GASQ David	Physiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. MONTOYA Richard	Physiologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	M. VERGEZ François	Hématologie
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie		
M.C.U. Médecine générale		M.C.U. Médecine générale	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
		M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
		Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
		Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan

Remerciements

Aux Membres du jury :

Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE

Merci de présider ce jury, je sais que le thème des plaquettes ne vous est pas inconnu et que votre expertise dans ce domaine nous sera utile.

Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE

Je n'ai jamais eu l'occasion de travailler à tes côtés et je regrette de n'avoir pu bénéficier de ton enseignement. Merci de m'avoir orienté pour mon master 1 et 2. J'ai pu grâce à toi faire mes premiers pas dans un laboratoire de recherche.

Monsieur le Professeur Bernard Payrastra,

Merci pour cette année passée au sein de ton équipe. Ton enseignement et ton aide dans la réalisation de ce travail m'ont été bénéfique. Ta disponibilité, ta bonne humeur et tes critiques constructives font de toi un chef hors pair. Quel que soit l'objet de notre demande tu réponds toujours présent et avec le sourire quand on frappe à ta porte. Sois assuré de ma plus profonde gratitude.

Monsieur le Docteur Jean-Marie Conil,

Un grand Monsieur. Je ne vous serais jamais assez reconnaissante pour l'aide précieuse et le travail colossal que vous fournissez au quotidien. J'ai toujours trouvé une oreille attentive en frappant à votre porte, que ce soit pour parler statistiques et régression logistique, antibiothérapie et bactéries sorties d'un autre monde, ou encore pour parler dressage et logistique (sans régression) concernant nos fidèles compagnons canins.

Votre humour, votre investissement et vos qualités pédagogiques font de vous un personnage des plus attachants. Soyez assuré de mon plus profond respect.

Madame le Docteur Marie-Pierre GRATACAP

Je ne te serais jamais assez reconnaissante pour l'aide apportée au cours de mon master 1 et 2. « Enseigner c'est répéter » et effectivement merci de la patience dont tu as fait preuve, entre les dessins, les schémas, les mimes, les mises en situation j'ai pu toucher du doigt qu'une toute petite cellule peut en fait être bien plus complexe qu'il n'y paraît. Tu m'as appris que la recherche est un monde souvent difficile ou malgré l'investissement et le temps passé sur une manip, les résultats ne sont pas toujours ceux espérés, mais tu m'as aussi appris à ne pas lâcher et à persévérer. Merci de m'avoir fait une place dans votre bureau avec Anne-Do sur l'ordinateur customisé « Star Wars » de PA. J'espère avoir été un bon padawan. Et surtout Merci de ton aide dans la réalisation de ce travail.

Madame Le Docteur Fanny BOUNES

Fanny, il faudra que je découvre un jour quel est ton secret pour mener tout de front, probablement un monde parallèle ou les journées de 24h durent en fait 48h et où vous devez vous retrouver avec Clément. Tu fais partie de ces rares personnes qui ont une énergie débordante et communicative. Tu réponds toujours présente et tu ne laisses jamais tomber personne.

Merci de m'avoir confié ce travail et de m'avoir accordé ta confiance lors de sa réalisation. Des petites victoires aux résultats finaux en passant par des déceptions et des échantillons « échappés » par erreur après 3h de manip. Les répétitions des oraux en anglais, en français par Face Time. Les tournures de phrases littéraires dont on est fière, les autres qu'on passera sous silence...

Merci également pour ta présence et ton œil bienveillant que ce soit à l'hôpital ou en dehors. Merci pour ces petits et grands bonheurs partagés, de la naissance d'Alice à celle d'Arthur, en passant par les photos de Goyave et d'Ijka, les moments moins drôles aussi, les doutes, les incompréhensions et ta fameuse philosophie du « lâcher prise » qui je dois l'admettre permet de se concentrer sur l'essentiel.

Merci pour ton enseignement et pour ton amitié qui m'est précieuse.

A ma Maman,

Parce que j'aurais tellement aimé que tu sois là aujourd'hui. Je me suis lancée dans ces études de médecine non pas pour sauver l'humanité ou révolutionner la médecine, mais en souvenir de toi, pour une médecine humaine. Tu avais une réelle admiration pour le corps médical, tu avais foi en l'être humain. Tu étais une Belle personne et une Maman hors du commun. Si j'arrive un jour à pouvoir être pour Arthur et pour les gens qui m'entourent ne serait-ce que la moitié de ce que tu étais toi, j'aurais réussi mon pari. Tu me manques, ma maman, ma bonne étoile.

Je te dédie cette thèse.

Aux trois hommes de ma vie :

Henry, mon papa,

Merci pour ta présence et ton soutien sans failles durant toutes ces années. Merci de t'être toujours surpassé en tant que papa. Je sais que cela n'a pas toujours été facile pour toi et que tu t'es posé beaucoup de questions, je ne te l'ai sûrement pas assez dit mais tu as assuré en tant que Papa et en tant que Maman aussi, même si question make up et dress code tu partais de loin ! Tu aurais voulu avoir 4 filles... désolée tu n'en auras qu'une seule mais qui t'as occupé comme si tu en avais eu 4 ! Merci de m'avoir donné les bases pour m'épanouir dans la vie. Merci pour tes conseils avisés et sages et tes adages pertinents « on ne discute pas avec une brouette, on la pousse ». J'ai bien grandi depuis nos balades sur la plage de Tipiza, mais je resterai toujours ta petite fille, et l'odeur du jasmin et de la fleur d'oranger resteront mes madeleines de Proust. J'espère que tu vas finir par l'ouvrir cette boîte de mécano que je zieute depuis que j'ai 5 ans, au moins avec Arthur !

Clément,

Mon « crazy amazing cardiologue » ! Avec toi j'ai découvert que la vie c'est ce qui arrive quand on ne s'y attend pas, et je t'en remercie ! Tu es mon amoureux, mon ami, mon confident, mon partenaire de vie ! Tu es dans ta vie personnelle comme dans ta vie professionnelle : surinvesti et à 200 km/h. Au début ça chamboule puis on s'y fait et c'est plaisant. Merci de m'avoir fait vivre des aventures passionnantes : gérer une hyperthermie maligne sur un cochon un soir de saint valentin a 34 semaines de grossesse par exemple ! Merci d'être toujours de bonne humeur, motivé et motivant, merci de me supporter dans mes phases grincho-bourriques, merci d'être toujours de bon conseil. Merci de te donner tant de mal pour nous, pour Arthur. Je ne sais pas comment tu fais pour arriver à caser tout ce que tu fais sur des plages horaires de 24h et en plus pour assurer dans ton rôle de jeune papa. Notre vie à deux je l'aime depuis le premier jour, pleine de surprises, d'attentions d'émotions et de respect mutuel, remplie de voyages, de découvertes et de rires et je l'espère pleine de belles promesses pour les années à venir. « Si tu sautes ? Je saute » Toujours prêts à rallumer les étoiles !

Arthur,

Mon Bébé Bonheur, mon Petit Prince. Tu sublimes nos journées et respectes nos nuits !!! J'ai découvert grâce à toi une nouvelle vie, de nouvelles priorités et un amour inconditionnel. Il me tarde de te faire découvrir toutes ces belles choses qui nous entourent : l'océan, les animaux et le chocolat pour n'en citer que 3 ! Tu es un bébé éveillé et très actif et déjà avant ta naissance tu as eu la chance de faire des balades en hélicoptère et dans le camion des pompiers, ce que tout petit garçon qui se respecte rêve de faire ! Ne manque plus que le voyage en fusée ! Easy ! De toute façon j'ai décidé que tu serais vétérinaire-cosmonaute : un métier d'avenir. Merci d'être aussi joyeux, merci pour tes rires qui résonnent dans ma tête à chaque instant de la journée merci pour ton petit souffle chaud au creux du cou quand je te récupère le soir. Merci pour tous ces petits bonheurs quotidiens.

A tous ceux et celles qui comptent

Jo

Tu as redonné le sourire à mon père et rien que pour ça je te serais toujours reconnaissante. Merci pour l'accueil toujours au top, pour les soirées jeux, pour l'hébergement lors des travaux/grossesse/reprise du boulot. Merci d'avoir assuré la transition pour la garde d'Arthur et d'avoir été une nounou hors pair. J'aurais été bien embêté avec mon bébé koala sur le dos pour faire la visite en Réa !

Martine & Gérard

Merci pour votre accueil chaleureux au sein de votre si jolie famille. Merci pour votre présence et vos conseils précieux à chaque étape. Merci de m'avoir redonné le goût des noëls en famille. Arthur a énormément de chance de vous avoir et moi aussi.

Thomas

Les deux faces d'une même pièce, same but different. Investi dans ta vie professionnelle, tu es un exemple de rigueur et tu sais motiver tes troupes, les qualités indispensables d'un bon chef. Tu n'en oublies pas pour autant ta vie personnelle et c'est là que se trouve la clef du bonheur. Arthur sera ravi d'aller gravir le Kilimandjaro avec toi, je n'en doute pas. Tu es essentiel dans la vie de Clément et donc forcément dans la mienne.

Caroline

Si j'avais eu une sœur, j'imagines qu'elle aurait été comme toi. Attentionnée, protectrice, jalouse juste ce qu'il faut et terriblement attachante. Tu fais partie de ces gens qui sont investis à fond dans ce qu'ils font et qui se donnent les moyens de leurs objectifs. Merci d'être là à chaque étape ! J'espère de tout cœur que tes différents projets se réaliseront. Je suis heureuse d'avoir croisé ton chemin lors de mon internat : on est un peu les 2 versions d'une même spécialité, toi le côté Réa, moi le côté Anesth. Et comme ils disent #AnesthDoncRéa. Je vous souhaite plein de belles choses avec **Mathieu** avec qui vous avez l'air de surfer sur la vague du bonheur ! (Mathieu : Merci de nous supporter quand on est ensemble)

Laura

Notre rayon de soleil. Toujours souriante et de bonne humeur. Tu as une énergie débordante et communicative. Merci pour ta présence et ton écoute attentive à chaque étape. Merci pour ta joie de vivre et ta positivité en toute circonstances. Merci pour les gardes alternées d'Arthur, Ijka et Veda ! Tu es déterminée, la réalisation de tes derniers projets le confirme. Ta rigueur et ta douceur feront de toi une IADE de compétition. Tu danses ta vie et c'est beau à voir.

Adeline

Doudou, merci pour tous ces moments partagés ensemble, depuis les soirées post séminaires, jusqu'à la naissance de Raphaël en passant par ton fabuleux mariage, notre année de master 2, les échanges brefs et rapides entre 2 passages au plateau de cytométrie. Tu m'as précédé dans le rôle de maman et tes conseils m'ont été précieux. Ta douceur et ton sourire font de toi une personne agréable à vivre et rassurante. **Mark**, merci de te fondre dans le moule quand tu es avec nous, tu joues parfaitement bien le rôle de la bonne copine ! Vous êtes un couple rayonnant de bonheur.

Carole

J'ai rarement rencontré une personne aussi dévouée aux autres. Tu finirais même par t'en oublier toi-même. Même si je n'ai jamais eu l'occasion de travailler à tes côtés je sais que tu es une personne extrêmement rigoureuse dans ton travail, tes collègues et tes petits patients ont de la chance de t'avoir. Anciennement Chillou, désormais Grillet, merci **Matthias** de prendre soin de Carole comme tu le fais.

Charlotte

Ma douce, ma belle blonde. Des bancs de la Fac en P1 aux retrouvailles montpelliéraines dans l'atelier de **Baptiste** en passant par les soirées d'intégrations, les apéros dentaires, les après-midi tea time et les étés dans les vagues de Moliets avec **Marion**. Tu as toujours répondu présente et tu as toujours été d'un soutien sans failles. Je n'oublierais pas non plus notre annonce mutuelle « Faut que je te dise un truc : je suis enceinte ! » et moi de répondre « NON !! Moi aussi » suivi des rires de toutes les personnes présentes ! Une annonce spontanée et sans détours comme notre amitié. Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites avec tes 2 princes dans ta nouvelle vie de maman.

Jennifer

S'il y a bien une raison pour laquelle je ne regrette absolument pas d'avoir fait mon Master 2, c'est celle de t'avoir rencontré. Tu as été dès le départ présente sur tous les fronts pour m'aider moi la new-be à intégrer ce monde particulier du laboratoire. Toujours un œil attentif sur mes gestes, souriant à mes maladresses sans

jamais te moquer. Malgré la charge de travail que tu avais tu étais toujours disponible pour m'aider. Tu es devenue au fil des semaines une véritable amie et ta douceur ton sourire et tes conseils me sont précieux. Je suis heureuse de pouvoir te compter parmi mes amies et j'espère t'apporter autant que ce que tu m'apportes. Je te souhaite plein de belles choses avec **Benoît**.

Anne-Sophie

Ton absence de filtre, ta bonne humeur permanente et ta rigueur font de toi une collègue de travail hors pair. Je garde un très bon souvenir de nos 2 semestres ensemble en réanimation et en neurochir. Tu fais partie de ces gens qui permettent de redonner un peu de lumière dans les endroits où il en manque.

Magalie & Guillaume

Merci pour ces diners improvisés votre présence et votre amitié.

Magalie & Quentin

Magalie la classe en toute circonstances et Quentin la méche au vent. Heureuse de vous avoir rencontré, vous faites partie de la vie de Clément depuis tant d'années ! Ravie également qu'on puisse se serrer les coudes dans la découverte de la parentalité.

Jérémy & Libby

Nos australiens qu'on aimerait voir plus souvent.

Yasmine & Amine

Merci pour ces bons moments passés en votre compagnie, toujours dans la joie et la bonne humeur.

A Juliette, Raphaël, Victor, Marius, Charlie, Lola, Octave, Alice qui donnent des étoiles dans les yeux de leur parents.

A ma Dadouchka et ma Louloutte mes 2 pépettes inséparables sans qui mon quotidien ne serait pas aussi drôle.

A toutes les équipes d'anesthésie-réanimation

Un grand merci à l'équipe de Chirurgie Thoracique avec laquelle j'ai fait mes premiers pas dans le monde du bloc opératoire. **A François, Pascale, Olivier et Hamina**, merci pour votre rigueur, votre enseignement et votre encadrement. Merci d'avoir pris du temps pour nous former et nous donner la passion de cette sur-spécialité. Merci à **Cathy & Dédé**, sans qui Larrey ne serait pas tout à fait pareil !

Merci à toute l'équipe du CHU d'Auch ! **Louis** et ta passion de l'anesthésie obstétricale, **Thierry** et ta gentillesse démesurée, **Régis** et tes qualités pédagogiques et ta rigueur, **Elodie** et ta volonté sans faille pour faire de ce service d'anesthésie un service accueillant et compétant dans lequel on se sent bien. Aux secrétaires **Sylvie** et **Véro** à votre investissement et votre bonne humeur permanente. Aux IADES : **Piou, Jérôme, Fabienne, Nadine, Cécilia, Claire, François, Brigitte, Christine**. A tous ceux qui font que le bloc d'auch est ce qu'il est : **Patrick, Thierry, Baalli, Tovo, Céline, Sophie, Chantal, Annick et les autres !**

Merci à **Jean-Philippe** pour ta rigueur, ton apprentissage de l'ALR et ta bienveillance. Merci à toute l'équipe de la maternité, je garde un super souvenir de mon passage chez vous autant du côté soignant que du côté soigné. Même si je dois reconnaître qu'entre accoucher et faire une garde, j'ai trouvé le fait d'accoucher plus reposant ! Merci **Adeline** pour ta bonne humeur permanente, **Marie V** pour ta douceur, **Marie M** pour ton Peps, **Hélène** pour ton franc parler, **Etienne** pour ton calme et ta sérénité en toute circonstances. Merci pour les chicken slides à paillettes !

Une pensée toute particulière pour le service de Chirurgie Digestive de Rangueil, j'ai fait avec vous mes premiers pas d'internes séniorisée. **Benoît** toujours monté sur du 220 volts, **Isabelle** une véritable Maman attentive au bien être de chaque membre de son équipe, **Annick** merci pour tes trucs et astuces que ce soit en anesthésie ou en cuisine, **Dominique** la force tranquille, 3 chocs anaphylactiques en une semaine : même pas peur, **Claire** qui a depuis rejoint la plaine purpanaise.

Et enfin Merci à toute l'équipe de la Réanimation de Rangueil, un service où il fait bon vivre et où la bonne ambiance règne. Vous savez accueillir les gens et faire que chacun trouve sa place. Merci **Bernard** pour votre bienveillance et votre souci du bien-être de chacun, **Jean-Marie** pour votre disponibilité et votre humour, **Thierry** pour tes qualités humaines et la pertinence de tes remarques ainsi que ton côté pince-sans-rire mais aussi pour ton rire ! **Laure** ton investissement que ce soit pour tes patients ou pour les internes n'a pas de limite, merci de répondre toujours présente quand on frappe à ta porte. **Stéphanie** pour ton expertise en infectio et ta passion des fringues ! **Fanny** pour ton implication dans le service à tous les niveaux, **Clément**

« enseigner c'est répéter » et oui promis toute insuffisance mitrale aura son lasilix. **Timothée** merci pour ta bonne humeur permanente et communicative. **Antoine** ton expertise en hémodynamique et tes cours sur tableau véléda, un jour on finira par savoir quel âge tu as vraiment, 30 ans les gens commencent à se poser des questions ! **Pierre** pour votre investissement dans ce service, nul doute que si la réanimation de Ranguheil est telle qu'elle est c'est en grande partie grâce à vous.

A **Véro**, parce que la Réa sans toi ce n'est pas tout à fait pareil!

Aux IDES et aux AS : **Nico E et B, Lucile, Cédric, Johnathan, Fabien, Juliette, Romain, Laura L, Nancy, Jean-Romain, Céline et tous les autres.**

A ma promotion : **François, Aemilia, Baptiste, Nicolas, Marion, Charlotte, Olivier, Pauline, Florian, Maxime.**

A mes tous premiers Internes : **Romain** merci d'avoir pris le relai sur le cochon a l'inserm cette fameuse nuit de Mars je t'en serais éternellement reconnaissante ! **Quentin** et tes péripéties auscitaines, un véritable roman feuilleton ! **Nicolas** L'Alsacien pour m'avoir fait découvrir tes coutumes locales : le crémant et les 3 brigands ! **Benjamin** notre clown niçois, pour ton humour décalé et ta bonne humeur permanente, c'est quand même fou ce qu'on peut faire avec une narine, du latex et un bon repas (cette dédicace va te valoir de nombreuses questions !) ! **Luigi** le sportif du groupe, pour ces nombreux jours de déchocs et les gouters qui allaient avec et pour cette garde mythique ou j'ai bien cru qu'on arriverait jamais à finir la CV, merci d'ailleurs a Ben d'avoir assuré le spectacle! A **Edouard** ou Edmond, on va finir par te faire changer d'identité ! A **Laetitia** et tes qualités de championne de ventriglisse ! **Laurie**, la touche douceur de l'équipe. **Inès** et ton sens du style. **Gwillerm**, faudra que tu m'expliques comment tu fais pour garder cette mèche impeccable en toute circonstance y compris en post garde. **Morgane** pour ton sourire et les gâteaux de ton mari ! **Johann** et ton sens clinique, **Arnaud** ton efficacité et tes chaussures minimalistes !

Enfin à mes deux acolytes avec qui j'ai partagé ce bureau caché derrière le déchocage, après presque 5 mois de stage nous avons enfin chacun une clef ! Que d'aventures avec Vous ! Je ne pouvais rêver meilleure team ! **Elsa** alias zaza la chouette, merci pour ta bonne humeur, ton rire tes blagues tes qualités humaines et tes qualités de gestion du stress pré-thèse. Merci pour la découverte des muffins choco-noisette et pour toutes ces petites remarques et allusions qui font que chaque journée est un véritable moment nutella ! « donnez moi un laaaaaaaaa » « regarde : un lapin déguisé en mouton ». **Samuel** et ton calme en toute circonstance, à ton éloquence qui s'est clairement amélioré sur les derniers mois, à tes nombreuses journées en SMC (on te fera un plan pour que tu saches ou c'est). Merci pour ces échanges de jours qui me permettent de soutenir ma thèse. Profites de tes 6 mois de dispo mais pense à revenir, et check tes mails !!!

Aux patients sans qui tout cela ne servirait pas à grand-chose.

A ceux que j'ai oublié.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	13
RESUME.....	14
INTRODUCTION	15
MATERIELS ET METHODES	18
Schéma de la recherche	18
Patients	18
Exploration de l'activation plaquettaire.....	20
Analyse statistique:	21
RÉSULTATS	22
Bilan des inclusions	22
Impact du sepsis sur la numération plaquettaire.....	25
Sepsis et activation plaquettaire.....	25
Sepsis et dysfonction d'organes.....	30
DISCUSSION.....	32
CONCLUSION	36
ABSTRACT	40

ABREVIATIONS

ACK : Ammonium Chlorure Potassium

PAM : Pression Artérielle Moyenne

ADAM 10 : A Disintegrin And Metalloprotease Domain 10

PAs : Pression Artérielle Systolique

ADP : Adénosine Di-Phosphate

PNN : Polynucléaire Neutrophile

ALI : Acute Lung Injury

NETs : Neutrophil Extra-cellular DNA Traps

Anti-agrégant plaquettaire

SDMV : Syndrome de Défaillance Multiviscérale

AOL : Appel d'Offre Local

SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment

ALAT : Alanine Amino Transférase

TXA2 : Thromboxane A2

ASAT : Aspartate Amino Transférase

TRAP : Thrombin-Receptor Activating Peptide

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

USC : Unité de Surveillance Continue

CRP : Collagen Related Peptide

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

DFG : débit de Filtration Glomérulaire

VMP : Volume Moyen Plaquettaire

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

Étude PASS : Platelet Activation in Septic Shock

ECMO : Extra Corporeal Membrane Oxygenation

FiO2 : Fraction Inspirée en Oxygène

FC : Fréquence Cardiaque

GP VI : Glycoprotéine VI

IGS II : Indice de Gravité Simplifié

IMC : Indice de Masse Corporelle

PBS : Phosphate Buffered Saline

RESUME

Introduction : Le choc septique est la première cause de mortalité en réanimation avec un taux avoisinant les 30 à 40%. Les perturbations microcirculatoires sont une des caractéristiques du sepsis : elles se manifestent par une accumulation de plaquettes adhérentes et de leucocytes dans les capillaires. Dans les cas graves, ces évènements sont associés à un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) fréquemment associé au décès. Le choc septique est un enjeu majeur de santé publique et une pathologie comportant différents axes de recherche dont celui visant à limiter l'activation des plaquettes participant à la genèse du SDMV. L'objectif principal de ce projet était de caractériser l'activation des plaquettes chez des patients en choc septique en comparaison à un groupe de sujets sains.

Matériel et méthodes : Nous avons comparé un groupe de patients témoins, à un groupe de patients septiques hospitalisés en réanimation. L'activation plaquettaire a été mesurée par quantification de marqueurs de surface (CD62P, CD63 en cytométrie de flux) et par des marqueurs circulants protéiques (sCD40L et GPVI soluble par ELISA). L'interaction leuco-plaquettaire a été analysée en cytométrie de flux grâce à des anticorps spécifiques des monocytes (anti-CD14), neutrophiles (anti-CD66b) et des plaquettes (anti-CD61). La réactivité plaquettaire a également été évaluée *in vitro* par agrégométrie en présence d'agonistes solubles (collagène (CRP) ADP, TRAP et analogue du TXA2 (U46619)).

Résultats : Au-delà de la thrombopénie observée, nos résultats ont montré une activation plaquettaire chez les patients septiques par rapport aux témoins avec une augmentation significative des taux d'agrégats monocytes-plaquettes, du sCD40L, de la GPVI soluble sans augmentation des marqueurs de surface plaquettaire. Ces résultats suggèrent une dichotomie entre plaquettes activées (qui ne sont plus présentes dans la circulation) et plaquettes circulantes qui semblent être hyporéactives (diminution de réponse en agrégation et en sécrétion sur les plaquettes circulantes *in vitro*).

Conclusion : Cette étude a permis de mettre en évidence que lors du choc septique, les plaquettes activées précocement ne sont pas ou peu circulantes, soulignant l'intérêt des marqueurs solubles pour l'étude de l'activation, mais recrutées notamment sur les monocytes avant d'être en partie piégées dans la microcirculation. Les plaquettes circulantes, quant à elles, présentent une hyporéactivité probablement due à une désensibilisation de leurs récepteurs.

INTRODUCTION

La prévalence et l'incidence du sepsis sont en augmentation, et cette pathologie reste la cause la plus fréquente d'admission mais également de décès en réanimation en 2017¹. Le sepsis se définit comme une dysfonction d'organe engageant le pronostic vital, causé par une réponse inappropriée de l'hôte vis-à-vis de l'infection². Malgré la publication de mises à jour récentes issues de la Surviving Sepsis Campaign³ mettant en exergue l'utilité d'un diagnostic et d'une prise en charge précoces de ces patients, reposant sur l'instauration rapide d'une antibiothérapie associée à un remplissage vasculaire et sur l'introduction de catécholamines afin de prévenir la progression des dysfonctions d'organes, le devenir de ces patients reste un challenge.

Ainsi, les progrès récents ont permis une diminution de la mortalité liée au sepsis en réanimation, mais elle reste élevée aux alentours de 40%⁴. Cette mortalité est majoritairement secondaire à l'hypoperfusion tissulaire à l'origine des défaillances d'organes qui compliquent le choc septique. Mais l'optimisation hémodynamique macrocirculatoire, étape cruciale de la prise en charge des patients en sepsis, n'exclut pas des perturbations microcirculatoires qui à bas bruit font également le lit de l'hypoperfusion⁵.

Les plaquettes semblent jouer un rôle déterminant dans les défaillances d'organes lors du sepsis. Ainsi des plaquettes activées sont retrouvées en grande quantité dans les organes des patients en sepsis sévère et en choc septique⁶. Cette séquestration des plaquettes dans les organes pourrait expliquer en partie la thrombopénie identifiée depuis longtemps chez ces patients. Des études retrospectives ont par ailleurs montré que la thrombopénie peut précéder le diagnostic d'infection de 12 à 48 heures⁷⁻¹⁰. De plus, il existe une relation inverse entre la sévérité du sepsis et la numération plaquettaire¹¹, ce qui explique l'utilisation de la numération plaquettaire comme paramètre d'un score pronostique de réanimation (SOFA score : Sepsis-related Organ Failure Assessment). Au cours du sepsis, les plaquettes et les leucocytes activés vont adhérer à l'endothélium et ainsi favoriser l'obstruction des capillaires viscéraux. L'hypoperfusion des organes est également majorée par la dysfonction de la barrière endothéliale qui devient hyper-perméable. L'ensemble de ces processus aboutit dans les cas les plus extrêmes à un tableau de Syndrome de Défaillance Multi Viscérale (SDMV)^{12,13}.

Les plaquettes sanguines sont des cellules anucléées issues de la fragmentation des mégacaryocytes de la moelle osseuse. Elles contiennent des granules α renfermant des facteurs impliqués dans la coagulation, des protéines d'adhésion soluble (fibronectine) et de surface (P-sélectine (CD62P)), ainsi que des granules denses dans lesquelles on retrouve du calcium, de la sérotonine et de l'ADP. Les

Des études récentes indiquent que des patients recevant de l'aspirine au long cours dans le cadre de la prévention primaire ou secondaire en pathologie cardiovasculaire présentent une réduction de la fréquence des complications pulmonaires aiguës et des défaillances d'organes au cours d'un choc septique^{17,19}. Chez l'animal, d'autres études montrent qu'une déplétion plaquettaire par des anticorps²⁰, ou l'utilisation d'un anti-agrégant tel que le ticagrélor²¹, permettent de diminuer l'œdème pulmonaire secondaire au sepsis et améliorent la survie des animaux. Ces données soulignent le rôle central de l'activation plaquettaire dans les phénomènes thrombo-inflammatoires liés au sepsis.

Cependant, les mécanismes impliqués restent encore mal caractérisés et une meilleure connaissance du rôle des plaquettes dans la progression du sepsis pourrait implémenter les connaissances physiopathologiques dans ce domaine et ainsi ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques dans cette pathologie.

L'objectif principal de notre étude était de caractériser l'activation plaquettaire dans les 72 premières heures d'un sepsis sévère ou d'un choc septique chez des patients admis en réanimation polyvalente.

MATERIELS ET METHODES

Schéma de la recherche

Il s'agissait d'une étude expérimentale prospective monocentrique comparant un groupe de sujets sains à des sujets malades. Elle impliquait 2 services de réanimation polyvalente du C.H.U. de Toulouse (Rangueil & Purpan), le service d'anesthésie de chirurgie orthopédique de l'Hôpital Pierre Paul Riquet, le service de chirurgie viscérale du CHU Rangueil et l'Unité de Surveillance Continue de Rangueil. Le nombre total de patients attendu était de 20 soit 10 dans chaque groupe afin de montrer une différence d'au moins 30% du taux d'interactions leuco-plaquettaires (hypothèse d'une puissance de 90%, avec un risque α de 5%). La période d'inclusion s'étalait du 2 Décembre au 30 Avril 2017 soit 5 mois.

Deux groupes de sujets ont été étudiés :

- un groupe TÉMOIN,
- un groupe SEPSIS incluant des patients en CHOC SEPTIQUE.

Le CHU de Toulouse était le promoteur de l'étude (n° IDRCB 2015-A01680-49) qui a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer en date du 4 février 2016. L'investigateur principal était le Dr F. Vardon Bounes (Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse) et l'étude a reçu un support financier via un AOL du CHU de Toulouse (11500€).

Patients

Critères d'inclusion

- Dans le groupe TÉMOIN, étaient éligibles les patients remplissant tous les critères suivants : homme ou femme de plus de 18 ans ayant signé un consentement éclairé ; indemnes d'infection, pré-inclus à la consultation d'anesthésie pour une chirurgie de pose de prothèse de hanche ou genou avec un bilan infectieux négatif, ou bien en pré-opératoire d'une chirurgie digestive type cholécystectomie ou hernie inguinale, en dehors de toute situation septique ou carcinologique. Des témoins hospitalisés en surveillance continue en dehors d'un état infectieux étaient également inclus afin d'élargir la population contrôle.

- Dans le groupe SEPSIS, étaient éligibles les patients remplissant tous les critères suivants : homme ou femme de plus de 18 ans ; patient ayant si possible donné un accord oral à l'inclusion et pouvant signer un consentement éclairé à sa sortie de réanimation ; patients hospitalisés en réanimation polyvalente à l'Hôpital Purpan ou Rangueil depuis moins de 72 heures ; patient souffrant d'un sepsis sévère, quelle que soit son origine, avec hypotension (PAs <90mmHg) malgré un remplissage vasculaire adéquat et nécessitant l'usage d'amines vasoactives, avec hypoperfusion et/ou dysfonction d'au moins un organe (choc septique) ; patient avec un score SOFA > 8 , (ou > 2 pour un organe) dans les premières 24 heures ; patient bénéficiant d'un régime de sécurité sociale.

Critères d'exclusion

Étaient exclus du groupe TÉMOIN les patients présentant au moins un des critères suivants : patient sous sauvegarde de justice, tutelle ou curatelle ; patient ayant un bilan infectieux positif avant chirurgie; patient souffrant d'une hémopathie maligne ; patient souffrant d'une thrombopathie ou thrombopénie constitutionnelle ; femme enceinte.

Étaient exclus du groupe SEPSIS les patients présentant au moins un des critères suivants : patient sous sauvegarde de justice, tutelle ou curatelle ; patient souffrant d'une hémopathie maligne ; patient souffrant d'une thrombopathie ou thrombopénie constitutionnelle ; femme enceinte ; patients sous ECMO (Extracorporeal Circulation Membrane Oxygenation); patients sous hémodiafiltration.

Schéma de prélèvement des échantillons sanguins

Dans le groupe TÉMOIN, un seul prélèvement de 4 tubes citratés été réalisé par ponction veineuse périphérique au moment du prélèvement biologique prévu en vue de la chirurgie.

Dans le groupe TEST, les différents marqueurs d'activation plaquettaire, solubles ou membranaires, ainsi que les agrégats leuco-plaquettaires ont été analysés à H0 (premier prélèvement dans les 72h après entrée en réanimation) et à H48. Un échantillon par patient était collecté. Chaque échantillon consistait en 4 tubes citratés de 4,5 mL prélevés sur cathéter veineux central.

Exploration de l'activation plaquettaire

Agrégation plaquettaire

Les tests d'agrégation plaquettaire ont été réalisés à partir de Plasma Riche en Plaquettes (PRP) obtenu après centrifugation de sang total citraté à 200 g pendant 10 min, à l'aide d'un agrégomètre TA-V8 (SD Medical) permettant une agitation continue à 1000 révolutions/min à 37°C. Le PRP a été stimulé séparément par 4 agonistes différents : CRP (10 µg/ml) (collagen related peptide, agoniste du récepteur GPVI du collagène), ADP (10 µM) (agoniste du récepteur P2Y₁₂), U46619 (analogue du Thromboxane A₂) (5 µM), TRAP (Thrombin-Receptor Activating Peptide, agoniste du récepteur à la thrombine) et l'agrégation plaquettaire a été suivie pendant 10 minutes. Les résultats sont exprimés en amplitude maximale d'agrégation.

Exposition des marqueurs membranaires de l'activation plaquettaire

Deux marqueurs membranaires ont été choisis afin de suivre la sécrétion plaquettaire des granules alpha, des granules denses et des lysosomes. L'exposition à la surface des plaquettes de la P-sélectine (CD62P) reflète la sécrétion des granules alpha et l'exposition de LAMP3 (CD63) celle des granules denses et des lysosomes. 90 µL de PRP issu du groupe témoin ou sepsis, ont été incubés à 37°C pendant 10 minutes en présence de 10µL d'agonistes (CRP à 10 µg/ml, TRAP à 25 µM ou TXA₂ à 5 µM) afin de stimuler les plaquettes. Du PRP non traité a également été utilisé afin d'obtenir les valeurs basales d'exposition de CD62P et de CD63. Les différents échantillons ont ensuite été marqués avec l'anticorps d'intérêt dilué au 1/5ème: anticorps murin anti-CD62P couplé au FITC (Beckman Coulter) ou anticorps murin anti-CD63 couplé au FITC (BD Pharmingen, BD Biosciences). Le contrôle isotypique a été réalisé à l'aide du PRP non stimulé incubé avec un anticorps murin IgG1 couplé au FITC (Beckman Coulter). Après 15 minutes d'incubation à température ambiante dans l'obscurité, un volume de 300 µl de tampon Phosphate Buffered Saline (PBS) a été ajouté à chaque échantillon, permettant la lecture au cytomètre de flux (FACS-Verse, BD Biosciences)

Mesure des agrégats leuco-plaquettaires

Le taux d'agrégats leuco-plaquettaires a été mesuré en cytométrie de flux par double marquage plaquettes/polynucléaires neutrophiles (PNN) ou plaquettes/monocytes. Pour cela 100 ml de sang total citraté ont été fixés par 500 ml de solution Cellfix 1X (BD Biosciences). Après 15 minutes d'incubation à température ambiante et ajout de PBS, les échantillons ont été centrifugés 10 minutes à 200 g. Le culot a été repris dans 300 µL de PBS et incubé 15 minutes dans l'obscurité avec les anticorps dilués au 1/60ème : anticorps anti-CD61 couplé à PE (phycoérythrine) (BD Pharmingen, BD Biosciences) marquant les plaquettes, anticorps anti-CD14 couplé à Alexa Fluor 488 (BD Pharmingen, BD Biosciences) marquant les monocytes et anticorps anti-CD66b couplé à PerCP (BD Pharmingen, BD Biosciences) marquant les PNN. Un tampon ACK (Ammonium Chlorure Potassium) a été ajouté afin de lyser spécifiquement les globules rouges pendant 30 minutes dans l'obscurité. Les échantillons ont ensuite été centrifugés 10 minutes à 200 g et les culots repris en PBS avant lecture au cytomètre de flux (FACS-Verse, BD Biosciences).

Exploration des marqueurs solubles

Mesure de la glycoprotéine VI soluble : la GPVI est un des récepteurs du collagène présent à la surface des plaquettes. Cette glycoprotéine est clivée par la métalloprotéase ADAM10 après activation des plaquettes (Gardiner and Andrews, 2014; Gardiner et al., 2007). Cette protéolyse irréversible du domaine extracellulaire de la glycoprotéine génère un fragment soluble de ~55kDa, mesurable par technique ELISA (MyBioSource) sur PPP.

Mesure du sCD40 ligand plasmatique : la sécrétion plaquettaire de sCD40L a été mesurée dans le plasma par une trousse ELISA commerciale (sCD40L Platinum ELISA ; laboratoire Affymetrix eBioscience™). L'analyse a été effectuée dans le mois qui suivait.

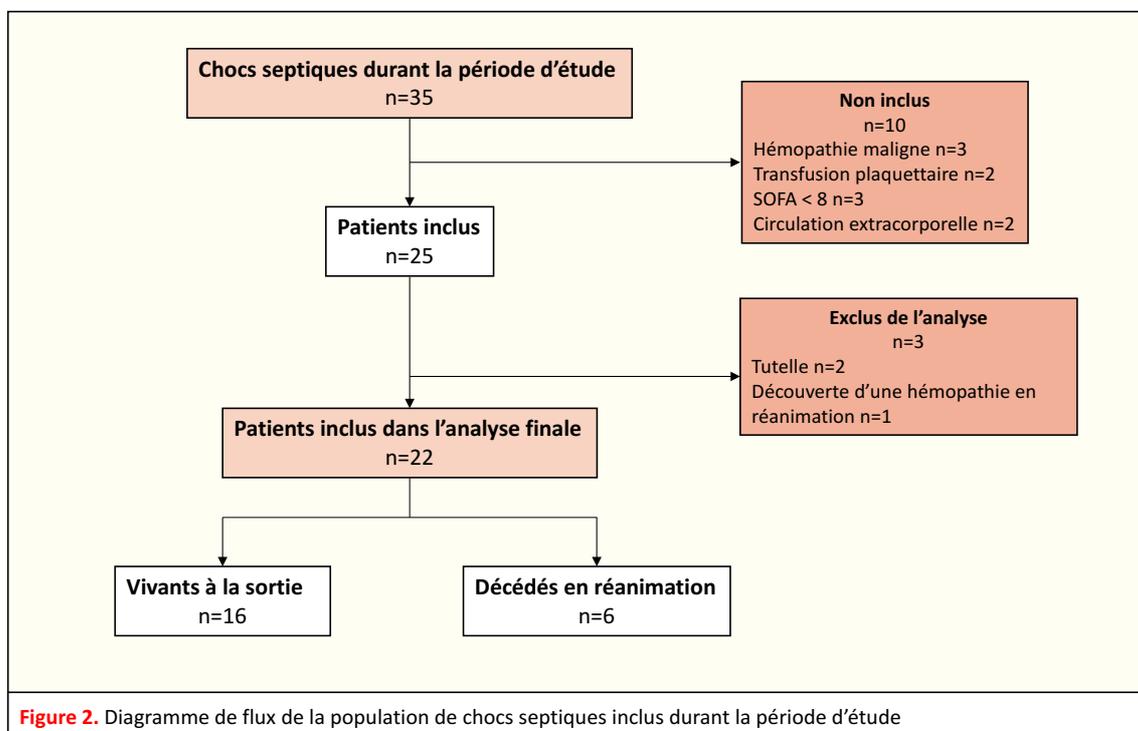
Analyse statistique:

Après une première étape de statistique descriptive, la population étudiée a été séparée en 2 groupes (Témoins et Patients). Les caractéristiques des patients ont été comparées en utilisant des tests non paramétriques (Mann-Whitney ou Wilcoxon). Un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif. L'étude statistique a été réalisée à partir du logiciel SPSS Statistics 20.0 et les figures à partir du logiciel GraphPad Prism.

RÉSULTATS

Bilan des inclusions

Sur la période d'étude, 35 patients ont été admis en réanimation pour choc septique. Treize ont présenté des critères d'exclusion. Au total, 25 patients ont été inclus dans le groupe SEPSIS. Trois patients ont été exclus de l'analyse finale : un pour lequel une hémopathie a été diagnostiquée *a posteriori* devant une numération anormale et une anamnèse en faveur, deux autres étaient sous tutelle. Au final, 22 patients ont été inclus dans l'analyse finale.



Dans le groupe TÉMOIN, 12 patients ont été inclus dont 3 patients avant chirurgie orthopédique prothétique, 4 patients avant chirurgie viscérale (cholécystectomie ou hernie inguinale) et 5 patients admis en USC.

Caractéristiques de patients au moment de l'inclusion

Les caractéristiques clinico-biologiques des 2 groupes sont résumées dans le tableau 1. Les 2 populations étaient comparables en termes d'âge, d'IMC et de prise de traitements au long cours.

Tableau 1. Caractéristiques cliniques et biologiques de la population

	Population totale (N=34)	Groupe témoin (N=12)	Groupe sepsis (N=22)	Valeur de p
Données cliniques				
Âge (années)	63 [19-88]	65,5 [37-86]	63 [19-88]	0,9713
Sexe ratio (F/H)	9 (26,5%) / 25 (73,5%)	6 (50%) / 6 (50%)	3 (13,6%) / 19(86,4%)	0,0403125*
IMC (kg/m ²)	26,1 [15,9-41,1]	26,7 [18,9-35,6]	25,5 [15,9-41,1]	0,9425
Traitements				
Statines	9 (26,5%)	3 (25%)	6 (27,3%)	0,99999
Aspirine	5 (14,7%)	1 (8,3%)	4 (18,2%)	0,634725
Anti P2Y12	2 (5,9%)	1 (8,3%)	1 (4,5%)	0,99999
Béta-bloquants	9 (26,5%)	3 (25,0%)	6 (27,3%)	0,99999
Anti-hypertenseurs	10 (29,4%)	1 (8,3%)	9 (40,9%)	0,060663
Données biologiques				
Hémoglobine (g/dL)	11,1 [7,9-19,4]	13,1 [10,7-19,4]	10,3 [7,9-16,7]	0,0026*
Hématocrite (%)	34 [22-58,8]	39,3 [31,7-58,8]	32 [22-48,8]	0,0047*
Plaquettes (G/L)	179 [62-549]	218 [101-448]	129 [62-549]	0,0585
VMP (fL)	10,9 [9,2-13,8]	10,75 [9,3-11,6]	11,3 [9,2-13,8]	0,1603
Leucocytes (G/L)	9,51 [2,76-40,9]	6,57 [2,7-12,5]	11,49 [2,77-40-9]	0,0174*
Neutrophiles (G/L)	6,72 [0,45-38,76]	4,19 [0,45-10,25]	11,56 [2,36-38,76]	0,0009*
Monocytes (G/L)	0,645 [0-3,62]	0,60 [0,27-3,62]	0,69 [0-1,77]	0,7261

IMC (Indice de Masse Corporelle) ; IGS II (Indice de Gravité Simplifié) ; SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment). Les données sont exprimées en médianes et valeurs extrêmes à l'exception du sex-ratio et des données thérapeutiques)

Groupe SEPSIS

L'âge médian des patients était de 63 ans (19-88 ans) avec un sex-ratio de 3 femmes pour 19 hommes. Ils présentaient tous un score de gravité SOFA >8, la médiane était à 11 [8-18]. Parmi les 22 patients inclus, 3 présentaient un diabète de type II, 7 étaient traités pour une hypertension artérielle, 3 étaient traités par anticoagulant oral pour un trouble du rythme cardiaque et 4 étaient dyslipidémiques. La majorité des sepsis était d'origine digestive (40,9%, n=9), 36,4% (n=8) des patients souffraient d'un sepsis d'origine pulmonaire ; les 23% (n=5) restants présentaient des sepsis d'origines diverses (médiastiniste, endocardite, méningite, pyélonéphrite et infection maxillo-faciale). Six patients sont décédés durant le séjour soit 27,3% de l'effectif total. Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients du groupe SEPSIS à l'inclusion et à 48h sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques clinico-biologiques des patients septiques

	A l'inclusion (H0)	A 48h de l'inclusion (H48)	Valeur du p
Données cliniques			
FC (bpm)	101 [63-160]	86 [50-113]	0,0019*
PAM (mmHg)	66 [63,9-74]	66 [60-96]	0,1073
Température (°C)	38 [34,3-40]	37,6 [35,5-40,9]	0,1589
Données biologiques			
pH	7,33 [6,80-7,49]	7,43 [7,27-7,51]	0,0003*
Base excess (mmol/L)	-5,9 [-20- +9]	-1,2 [-12,9- +16]	0,0094*
PaO2 (mmHg)	75 [49-210]	75,5 [51,9-136]	0,5136
PaCO2 (mmHg)	36 [23-95]	36 [25-51]	0,2171
Lactatémie (mmol/L)	2,5 [0,6-12]	1,4 [0,8-2,7]	0,0031*
Créatinine (µmol/L)	100 [40-406]	77,5 [34-486]	0,6406
DFG (ml/min/1,73m ² sc)	71,5 [13-164]	94 [11-185]	0,0068
Bilirubine (mg/L)	16 [3-174]	14 [3,4-163]	0,1073
ASAT (UI/L)	72 [11-370]	53,5 [18-1864]	0,5861
ALAT (UI/L)	45 [13-447]	40 [18-737]	0,6317
Troponine (ng/L)	43 [14-265]	-	-

FC : Fréquence cardiaque ; PAM : Pression artérielle moyenne ; DFG : Débit de filtration glomérulaire ; ASAT : Aspartate Amino Transférase ; ALAT : Alanine Aminotransférase. Résultats exprimés en médianes et valeurs d'extrêmes.

Les patients en choc septique présentaient une tachycardie associée à une pression artérielle moyenne médiane de 66 [63,9-74] mmHg à l'inclusion et 19 (86,3%) ont nécessité l'introduction de noradrénaline à l'admission, qui était sevrée chez 9 (40,9%) patients dès 48h. La durée médiane d'infusion de noradrénaline était de 3,5 [0-17] jours. A l'inclusion, 15 (68,2%) patients bénéficiaient de ventilation mécanique avec un rapport PaO₂/FiO₂ médian de 180. Le score SOFA était de 11 [8-18]. Tous les patients bénéficiaient d'une bi-antibiothérapie probabiliste en fonction de l'origine du sepsis diagnostiqué. La documentation microbiologique secondaire retrouvait des germes variés dont 8 *Escherichia Coli*, 6 *enterococcus*, 3 virus grippaux, 2 *streptocoques A pyogènes*, 2 *staphylococcus epidermidis* et 1 *fusobacterium necrophorum*.

La durée médiane de ventilation mécanique était de 9 jours [0-30]. De même, les durées rapportées de séjour en réanimation et de séjour intra-hospitalier étaient respectivement de 15,5 jours [1-60] et de 23,5 jours [1-74] avec néanmoins une patiente décédée dès J1.

Groupe TEMOIN

L'âge médian des témoins était de 65,5 [37-86] ans avec un sex-ratio de 6 femmes pour 6 hommes. Tous étaient indemnes d'infection au moment de l'inclusion.

Impact du sepsis sur la numération plaquettaire

Le suivi hématologique des patients a montré au cours de l'hospitalisation une thrombopénie (définie par une numération plaquettaire <150 G/L) chez 13 patients sur 22 (59,1%) dont 11 (84,6%) présentaient cette thrombopénie dès l'admission. Dans le groupe SEPSIS une baisse moyenne de 45,7% ($\pm 15,1$) par rapport au chiffre plaquettaire initial était observée. Le nadir intervenait en moyenne à 3,7 jours ($\pm 2,1$). La comparaison des cinétiques des numérations plaquettaires pendant 10 jours chez les patients en fonction de la survie est représentée par la figure 3.

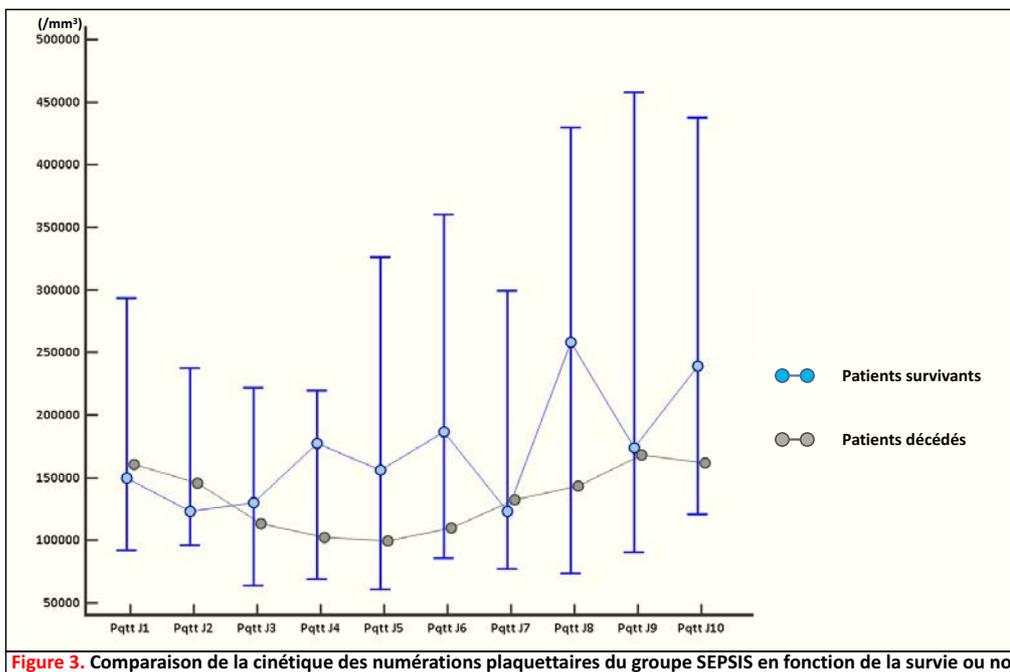


Figure 3. Comparaison de la cinétique des numérations plaquettaires du groupe SEPSIS en fonction de la survie ou non

En raison du faible nombre de patients décédés, les analyses statistiques de comparaison entre les patients survivants et décédés n'ont pu être réalisées.

Sepsis et activation plaquettaire

La première partie de cette étude a consisté à comparer le niveau d'activation plaquettaire dans les 2 groupes d'intérêt (groupe Témoin et groupe Sepsis) à H0 et H48 par l'étude des interactions leucocytes-plaquettes, par l'étude de marqueurs membranaires et enfin de marqueurs solubles.

Etude des interactions leuco-plaquettaires :

La quantification par cytométrie de flux des agrégats leuco-plaquettaires circulants (réalisée en sang total) a permis de montrer une différence entre les patients atteints de sepsis et les témoins de l'étude (Figure 4).

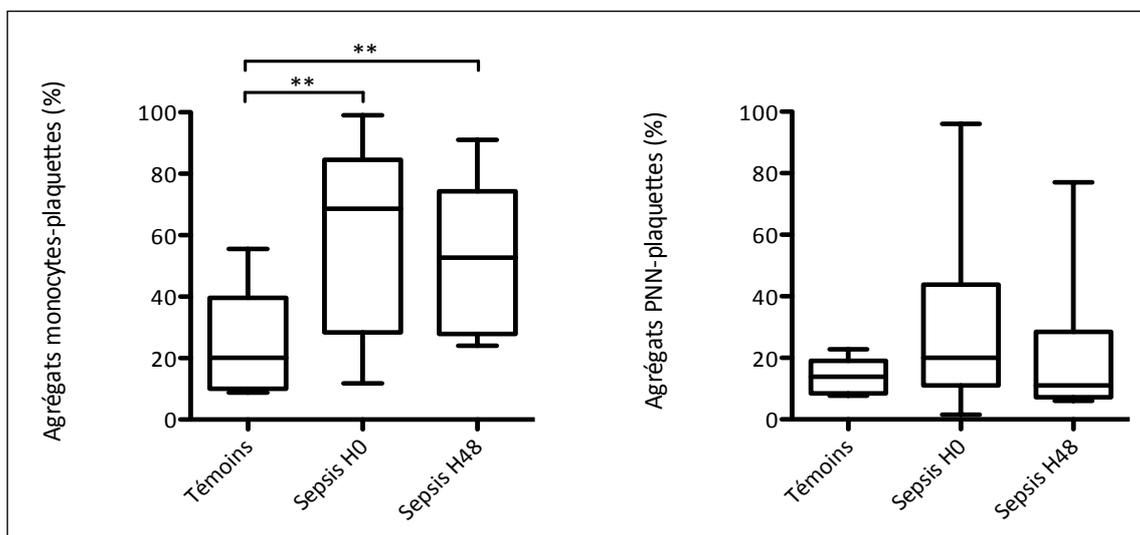


Figure 4. Comparaison du taux d'agrégats leucocytes-plaquettes à l'inclusion et à H48 (** $p < 0,01$)

En effet, on observait une augmentation du taux d'agrégats monocytes-plaquettes chez les patients du groupe SEPSIS, avec une médiane de 68,6% [11,7-99] à H0 et 52,7% [24-91] à H48 contre 20,2% [8,8-55,5] dans le groupe témoin ($p=0,0011$ et $p < 0,0025$ respectivement). Cette interaction était précoce puisqu'elle était détectable dès le premier prélèvement et avait tendance à diminuer à 48h après.

Tableau 3. Comparaison des taux d'agrégats leucocytes-plaquettes chez les témoins et les sepsis

	Témoins N=12		Sepsis H0 N=21		Sepsis H48 N=13		Valeur de p
	Médiane [min-max]	IC 95%	Médiane [min-max]	IC 95%	Médiane [min-max]	IC 95%	
Agrégats monocytes-plaquettes (%)	20,2 [8,8-55,5]	14,3-24,8	68,6 [11,8-99]	48,4-75	52,7 [24-91]	37,7-65,1	0,0011**# 0,0025**φ
Agrégats neutrophiles-plaquettes (%)	13,76 [7,6-22,7]	10,9-17,5	20 [1,52-96]	19,2-41,9	11 [6-77]	8,1-31,7	0,064 0,97

En revanche, aucune différence significative n'a été observée concernant le taux d'agrégats neutrophiles-plaquettes entre les patients du groupe SEPSIS avec 20% [1,52-96] à H0 et 11% (6-77) à H48 et les TÉMOINS avec 13,7% [7,6-22,7] (Tableau 3).

Quantification de marqueurs d'activation membranaires et solubles

- Étude de l'exposition de marqueurs d'activation à la surface des plaquettes circulantes : l'activation plaquettaire a été également étudiée par la mesure de marqueurs de surface sur les plaquettes circulantes en cytométrie de flux. Aucune différence significative d'expression basale de CD62P (P-sélectine) et de CD63 à la surface des plaquettes n'a pu être mise en évidence dans les 2 groupes, et ce, quel que soit le temps du sepsis (Figure 5).

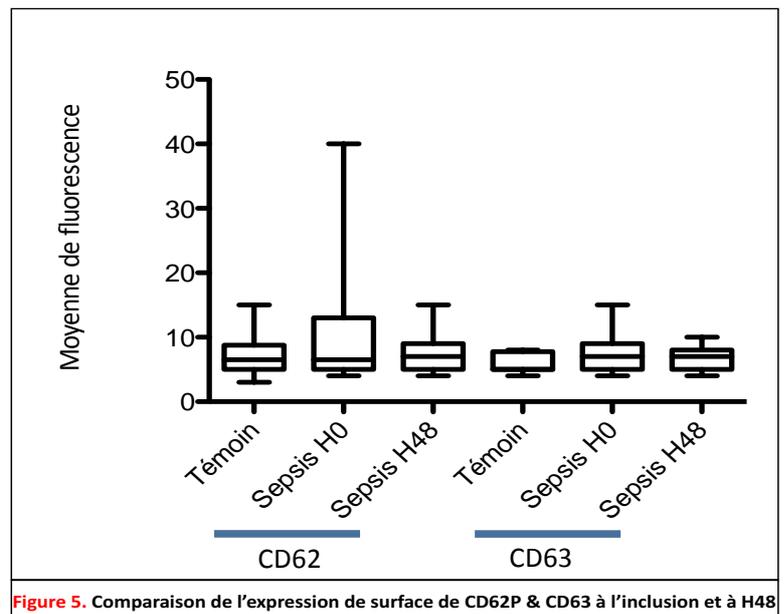


Figure 5. Comparaison de l'expression de surface de CD62P & CD63 à l'inclusion et à H48

Quantification des marqueurs circulants de l'activation plaquettaire

Marqueurs protéiques circulants : Nous avons ensuite cherché à évaluer l'activation plaquettaire en dosant deux marqueurs circulants protéiques.

La GPVI est un des récepteurs du collagène présent à la surface des plaquettes. Cette glycoprotéine est clivée par la métalloprotéase ADAM10 après activation des plaquettes. Cette protéolyse irréversible du domaine extracellulaire de GPVI participe à une boucle de régulation négative de cette voie d'activation plaquettaire et génère un fragment soluble de ~55kDa, mesurable par technique ELISA à partir de plasma.

Les patients du groupe SEPSIS présentaient des taux significativement plus élevés du fragment soluble de GPVI que les TÉMOINS. On notera que cette protéolyse est précoce et stable, au moins jusqu'à H48 (Tableau 4).

Un autre marqueur soluble de l'activation plaquettaire est le CD40 ligand soluble (sCD40L), dont les plaquettes sont la source majoritaire dans le plasma (à 95%). Le CD40 ligand de la membrane plaquettaire participe aux interactions des plaquettes avec les leucocytes. Il est clivé et relargué des plaquettes activées sous forme soluble dans le plasma et aurait un effet pro-inflammatoire et procoagulant en induisant l'expression de facteur tissulaire par les monocytes. On retrouvait une augmentation significative de sCD40L dans le plasma de près de 256% du groupe SEPSIS dès le premier prélèvement sanguin qui persistait de façon significative à 48 heures (Tableau 4)

Tableau 4. Comparaison des taux de GP VI et CD40 L solubles à l'inclusion et à H48

	Témoins N=12		Sepsis H0 N=14		Sepsis H48 N=13		Valeur de p
	Médiane [min-max]	IC 95%	Médiane [min-max]	IC 95%	Médiane [min-max]	IC 95%	
GP VI soluble	48,9 [29-80,2]	42,4-65,3	256,5 [44,6-357]	177,6- 295,4	223,4 [34-357]	127,9-288,9	0,0001***# 0,0025**φ
sCD40 ligand	1,6 [1,1-6,1]	1,2-2,9	4,1 [1,4-12,4]	2,8-6,3	4,1 [1-10,7]	2,5-6,1	0,0046***# 0,0389**φ

Étude de l'activation plaquettaire en PRP in vitro

Les réponses plaquettaires, en termes d'agrégation et de sécrétion, ont été étudiées sur les prélèvements sanguins des patients du groupe SEPSIS par agrégométrie en PRP puis comparées aux patients du groupe TÉMOINS.

- Etude de l'agrégation plaquettaire en réponse à différents agonistes:

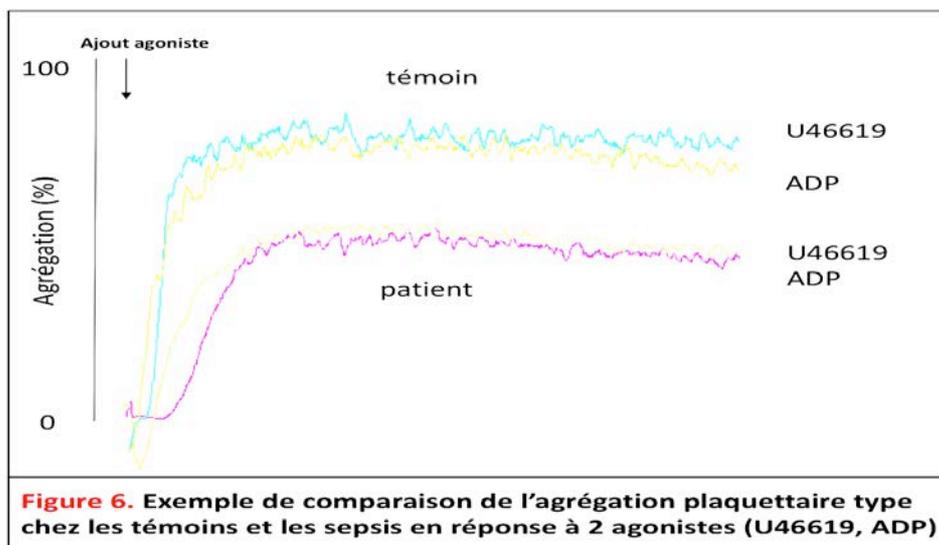
Il existait une diminution significative de la réactivité plaquettaire à la stimulation par les différents agonistes employés (CRP, ADP, U46619, TRAP) chez les patients en choc septique, à la différence des patients témoins, à H0 et à H48 (sauf pour le CRP à H48). Il n'existe pas de différence entre les temps H0 et H48 signifiant que l'agrégation plaquettaire est durablement touchée. Les données sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5. Comparaison des agrégations plaquettaires maximales en réponse à différents agonistes

	Témoins		Sepsis H0		Sepsis H48		Valeur de p
	N=12		N=18		N=11		
Agonistes	Médiane [min-max]	IC 95%	Médiane [min-max]	IC 95%	Médiane [min-max]	IC 95%	
CRP	86,4	73,6-94,6	75	66,9-80,3	69	54,2-82,5	0,0284**#
	[37,5-98,6]		[55,6-91,9]		[40-95]		nsφ
ADP	71,5	61,8-78,9	57	45,8-70,4	59	43,5-66,9	0,0603#
	[44,3-91]		[13,5-100]		[25-83]		0,0421*φ
TRAP	76,5	74,5-86,7	68,5	49,3-80,1	51	41,4-69,1	0,01**#
	[69-96]		[20-100]		[20-90]		0,0051**φ
U46619	81,2	74,5-86,5	62,7	56,5-73	63	52,7-74,4	0,0028***#
	[64,3-97,4]		[36-100]		[32-85]		0,0116*φ

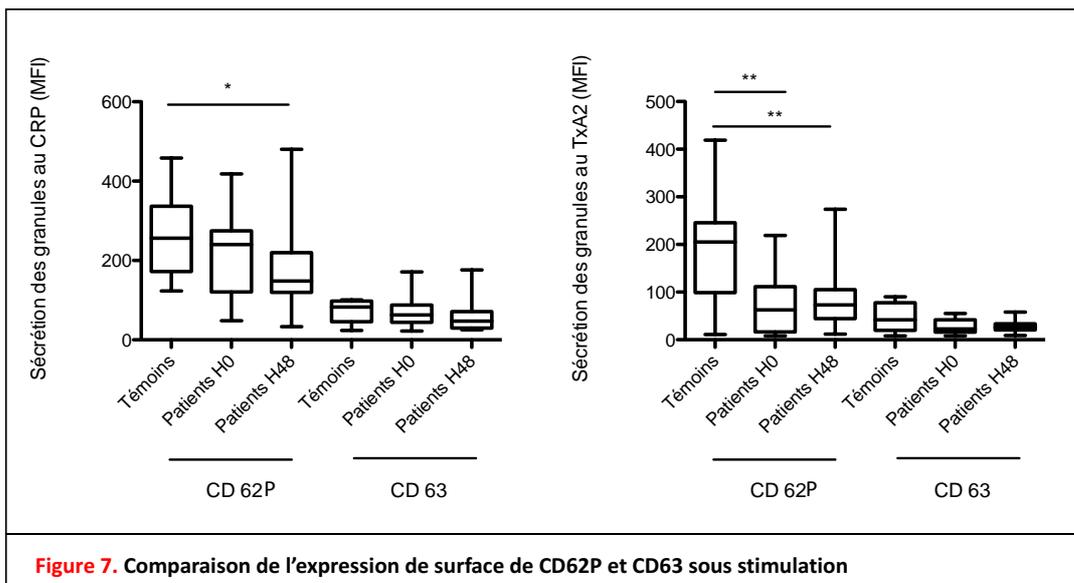
CRP : Collagen Related Peptide ; ADP : Adénosine DiPhosphate ; TRAP : Thrombin Receptor Activating Peptide; résultats exprimés en médiane et valeurs extrêmes. # Comparaison témoins-sepsis H0 ; φ Comparaison témoins-sepsis H48

La figure 6 exprime l'hypoagréabilité des patients septiques en réponse à la stimulation par l'U46619 et l'ADP par rapport aux témoins. Elle ne présente que 2 patients mais a le mérite de mettre en évidence l'hypoagréabilité retrouvée dans les plaquettes pendant le sepsis.



-Etude de la sécrétion plaquettaire in vitro induite par différents agonistes

Concernant la sécrétion, nous avons mis en évidence une diminution significative de la capacité de sécrétion des granules alpha (CD62P) chez les patients du groupe SEPSIS en comparaison aux TÉMOINS (Figure 7) lorsqu'on utilise comme agonistes pour induire l'agrégation du CRP ou de l'U46619. Après stimulation avec le CRP, on retrouve une médiane de fluorescence pour le marquage CD62P à 148 UA [33-480] (IC95% 128,5-242) à H48 contre 256 UA [123-458] (IC95% 199,5-322,5) ($p=0,0213$). Cette différence n'était pas significative pour la comparaison des témoins et des sepsis à l'inclusion (H0). Après stimulation par l'U46619, la médiane de fluorescence des témoins pour CD62P est de 205 UA [11-419] (IC95% 114,8-269,7) contre 62,5 UA [8-219] (IC95% 38,04-109) pour les SEPSIS H0 et 73 UA [12-274] (IC95% 51,29-112,8) pour les SEPSIS H48 (respectivement $p=0,0076$ et $p=0,0096$) (Figure 7).



Cependant nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence de sécrétion concernant les granules denses pour chacun des agonistes (marquage CD63) (Figure 7).

Sepsis et dysfonction d'organes

Défaillance rénale :

Sur notre population étudiée, 77,3 % des patients présentaient une insuffisance rénale aiguë comme définie par les critères de la classification KDIGO. Près de 32% présentaient une Insuffisance rénale

de stade 1, 13,7% une insuffisance rénale de stade 2 et 31,8 % une insuffisance rénale de stade 3. Près de 23% des patients inclus ont bénéficié durant leur hospitalisation d'une épuration extra rénale.

Défaillance respiratoire :

Dans notre population, 90,9% des patients inclus ont bénéficié d'un support ventilatoire, qu'il soit invasif (72,7%) ou non invasif (18,2%), et 1 a bénéficié d'une assistance extra-corporelle de type ECMO veino-veineuse au décours de son hospitalisation . Au total 9% ont présenté des difficultés de sevrage du respirateur nécessitant le recours à une trachéotomie.

DISCUSSION

L'activation plaquettaire est un phénomène couramment étudié en pathologie, notamment dans le domaine cardio-vasculaire²²⁻²⁴. A contrario, peu d'études concernent l'activation plaquettaire secondaire au choc septique chez l'Homme.

Notre étude a permis de démontrer l'existence d'une activation plaquettaire chez les patients septiques malgré l'hétérogénéité des sepsis observés. Nous avons montré que les plaquettes des patients en choc septique présentaient des marqueurs d'activation à la différence des plaquettes de la population témoin. Le choc septique entraîne une thrombopénie, qui peut s'expliquer en partie par le recrutement des plaquettes activées au niveau des agrégats leucoplaquettaires qui participent à la microthrombose vasculaire. Les plaquettes circulantes, peu activées, présentent au contraire des signes d'hyporéactivité puisqu'elles agrègent et sécrètent moins que les témoins en réponse à différents agonistes. Les plaquettes activées quant à elles sont peu circulantes car recrutées précocement, mais ont laissé la trace de leur activation par le clivage de différentes protéines telles que la GP VI et le CD40 ligand soluble.

Le choc septique induit une thrombopénie

Les patients du groupe sepsis présentaient tous une diminution de leur taux de plaquettes durant la prise en charge. Chez certains on observait même une thrombopénie authentique avec une numération plaquettaire <150000/mm³. Cependant, plus que la valeur absolue de la numération plaquettaire, c'est le pourcentage de baisse qui est un élément pronostique déterminant^{25,26}. En effet, dans une étude portant sur un large collectif de patients²⁷, une baisse supérieure ou égale à 30% du nombre de plaquettes initial était un facteur prédictif indépendant de mortalité hospitalière. Chez nos patients cette baisse était en moyenne de 47,5% soulignant la gravité de leur pathologie, en corrélation avec un score IGS II élevé à 51 et SOFA médian à 11.

Dans les conditions septiques nous avons également observé des volumes moyens plaquettaires (VMP) augmentés. Le volume plaquettaire est corrélé à l'âge de la plaquette, en effet plus une plaquette est jeune, plus son volume est important. La thrombopénie précédant souvent le diagnostic du sepsis, ces résultats suggèrent que la régénération des thrombocytes était déjà probablement effective au moment de l'inclusion des patients.

Cette régénération plaquettaire est en fait une réponse de l'organisme à la thrombopénie qui dans la situation du sepsis peut être due à une consommation plaquettaire via la formation d'agrégats leucocytes-plaquettes ou de micro-thrombi dans la circulation.

Par manque probable de puissance mais aussi puisque l'analyse n'était réalisée qu'à 48h, nous n'avons pas mis en évidence une augmentation du VMP dans le groupe sepsis. Dans la littérature, l'augmentation de ce volume est le reflet de l'existence d'un milieu inflammatoire et pro-thrombotique et est corrélée à une augmentation de la mortalité chez les patients septiques²⁸⁻³¹.

Dans le sepsis les plaquettes circulantes ne présentent pas de marqueurs d'activation :

Nous nous sommes intéressés au degré d'activation que pouvaient présenter les plaquettes circulantes dans un environnement septique. Pour cela nous avons cherché à quantifier l'exposition de P-sélectine (CD62P) à la surface de ces plaquettes par cytométrie de flux. Nos résultats ne montrent pas de différence d'exposition de P-sélectine entre les 2 groupes suggérant que les plaquettes circulantes ne sont pas sous une forme activée. Des résultats similaires ont été précédemment décrits³². Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que les plaquettes activées in vivo sont rapidement éliminées de la circulation systémique (notamment par la rate) ou captées par les cellules environnantes (monocytes, PNN, cellules endothéliales) aboutissant à la formation d'agrégats notamment dans la microcirculation d'organes. La mise en évidence d'un pool de plaquettes circulantes activées est donc difficile lorsque l'on étudie exclusivement des marqueurs d'activation membranaires. C'est pourquoi nous avons mesuré le taux des molécules libérées dans le plasma lors de l'activation plaquettaire (marqueurs solubles) et la formation d'agrégats leuco-plaquettaires.

Les marqueurs protéiques circulants permettent de mettre en évidence l'existence d'une activation plaquettaire :

La thrombopénie initialement observée au cours du sepsis nous conforte dans le fait qu'il y a mobilisation d'un pool plaquettaire. Dans notre étude l'analyse du GPVI soluble et du sCD40L a montré des taux plus élevés dans le groupe sepsis (jusqu'à 5 fois pour le GPVI et 2 fois pour

le sCD40L). Il faut noter que ces résultats sont sous-estimés, notamment pour la GPVI soluble, puisque lors de l'analyse, certains puits correspondant aux patients présentaient une saturation comparativement à notre gamme pré-établie de calibration.

Ces fragments protéolytiques sont considérés comme des biomarqueurs spécifiques de la fonction et de la clairance plaquettaire in vivo. En effet, leur dosage permet de discriminer une thrombopénie par défaut de production, d'une thrombopénie par consommation des plaquettes³³.

Nous avons également observé des taux élevés d'agrégats monocytes-plaquettes s'échelonnant de 11,8 à 99% (médianes respectives à 68,6% et 52,7% à H0 et H48). La formation des agrégats monocytes-plaquettes est tributaire de l'interaction entre la P-sélectine (CD62P) exprimée à la surface des plaquettes activées et un récepteur exprimé à la surface des monocytes, la P-sélectine-glycoprotéine-ligand 1 (PSGL-1). La formation d'agrégats monocytes-plaquettaires est donc tributaire de l'activation plaquettaire et des études récentes montrent que leur augmentation peut être considérée comme un marqueur biologique pertinent pour évaluer l'activation plaquettaire in vivo³⁴. Par ailleurs, il existe une corrélation entre le taux d'agrégats monocytes-plaquettes et la mortalité des patients septiques selon une étude récente³⁵. Cependant, dans notre étude nous n'avons pu mettre en évidence une telle corrélation, probablement par manque d'effectif.

Les plaquettes circulantes sont moins réactives à la stimulation :

L'étude de l'agrégation et de la sécrétion plaquettaire après ajout d'agonistes nous a permis de mettre en évidence une désensibilisation globale des récepteurs étudiés à savoir GPVI, TP α , P2Y1 et P2Y12. En effet, l'expression de P-sélectine à la surface plaquettaire ainsi que le taux d'agrégation maximum obtenu étaient inférieurs dans le groupe sepsis en comparaison au groupe témoin. Ces résultats peuvent s'expliquer par une désensibilisation des récepteurs subissant une internalisation suite à une exposition prolongée aux différents agonistes plaquettaires relargués lors de l'activation des plaquettes "consommées". Cette hypothèse pourrait être testée par l'analyse en cytométrie de flux de l'expression de GPVI à la surface des plaquettes circulantes.

Les disparités observées entre les différents patients présentant pourtant des chocs septiques de gravité comparable sont probablement dues au fait que le prélèvement à H0 effectué initialement ne présume que de l'entrée du patient en réanimation. Le temps d'évolution entre le début du sepsis, les premiers signes, l'arrivée à l'hôpital puis l'orientation vers un service de réanimation n'est que trop variable et ne permet donc pas une réelle identification du sepsis au temps T0, de même, à cause de ce temps d'évolution certains patients graves ont bénéficié de la mise sous épuration extra rénale ou encore pour certains de la mise sous ECMO du fait de dysfonction d'organes importante, ce qui nous a amené à les exclure afin d'éviter un potentiel biais de confusion, en effet on suppose que le passage des plaquettes sanguines dans le circuit d'ECMO ou de dialyse peut amener à un état d'activation des plaquettes ce qui nous aurait potentiellement fait surestimer celle-ci. Cependant ces

patients présentant un état grave d'emblée et ayant été exclus du fait de la mise en place de ces techniques, notre étude sous estime probablement l'état d'activation plaquettaire chez nos patients les plus graves. On peut d'ailleurs expliquer la mortalité plus faible de notre cohorte par l'exclusion de ces patients.

CONCLUSION

Ce travail a permis de caractériser l'activation plaquettaire et les interactions plaquettes-leucocytes lors d'un choc septique chez l'Homme. Il apporte des données concernant la phase précoce du sepsis avec la mise en évidence d'une thrombopénie, d'un phénomène d'activation plaquettaire avec formation d'agrégats monocytes-plaquettes qui participent à la microthrombose, d'une production de marqueurs solubles protéiques d'activation ainsi qu'une hyporéactivité du pool de plaquettes circulantes restantes. Ces résultats nous confortent dans l'idée qu'inactiver précocement la plaquette par des thérapeutiques anti-agrégantes pourrait limiter la profondeur de la thrombopénie et ce phénomène de consommation participant à la microthrombose, limitant par la même les défaillances d'organes dans le choc septique et le devenir de nos patients.

*Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan*



Didier CARRIÉ

*Bon jour impression,
le 30/08/2017
O. Fourcade*



Professeur Olivier FOURCADE
Coordination Anesthésie-Réanimation
Hôpital Purpan
Place du Docteur Baylac
TSA 40031 - 31059 TOULOUSE Cedex 9

BIBLIOGRAPHIE

1. Genga, K. R. & Russell, J. A. Update of Sepsis in the Intensive Care Unit. *J. Innate Immun.* (2017).
doi:10.1159/000477419
2. Singer, M. *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **315**, 801–810 (2016).
3. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* **43**, 304–377 (2017).
4. Angus, D. C. & van der Poll, T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* **369**, 2063 (2013).
5. De Backer, D. *et al.* Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann. Intensive Care* **1**, 27 (2011).
6. Eisen, D. P. Manifold beneficial effects of acetyl salicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on sepsis. *Intensive Care Med.* **38**, 1249–1257 (2012).
7. Baughman, R. P., Lower, E. E., Flessa, H. C. & Tollerud, D. J. Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Chest* **104**, 1243–1247 (1993).
8. Peduzzi, P., Shatney, C., Sheagren, J. & Sprung, C. Predictors of bacteremia and gram-negative bacteremia in patients with sepsis. The Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Arch. Intern. Med.* **152**, 529–535 (1992).
9. Shalansky, S. J., Verma, A. K., Levine, M., Spinelli, J. J. & Dodek, P. M. Risk markers for thrombocytopenia in critically ill patients: a prospective analysis. *Pharmacotherapy* **22**, 803–813 (2002).
10. Stéphan, F. *et al.* Thrombocytopenia in a surgical ICU. *Chest* **115**, 1363–1370 (1999).
11. Mavrommatis, A. C. *et al.* Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. *Crit. Care Med.* **28**, 451–457 (2000).
12. Gando, S. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome. *Crit. Care Med.* **38**, S35-42 (2010).

13. Gawaz, M., Dickfeld, T., Bogner, C., Fateh-Moghadam, S. & Neumann, F. J. Platelet function in septic multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med.* **23**, 379–385 (1997).
14. Yang, S. *et al.* Neutrophil Extracellular Traps Promote Hypercoagulability in Patients With Sepsis. *Shock Augusta Ga* **47**, 132–139 (2017).
15. Zhang, D., Xu, C., Manwani, D. & Frenette, P. S. Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at the nexus of sickle cell disease pathophysiology. *Blood* **127**, 801–809 (2016).
16. Croner, R. S. *et al.* Hepatic platelet and leukocyte adherence during endotoxemia. *Crit. Care Lond. Engl.* **10**, R15 (2006).
17. Eisen, D. P., Reid, D. & McBryde, E. S. Acetyl salicylic acid usage and mortality in critically ill patients with the systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Crit. Care Med.* **40**, 1761–1767 (2012).
18. Secor, D. *et al.* Impaired microvascular perfusion in sepsis requires activated coagulation and P-selectin-mediated platelet adhesion in capillaries. *Intensive Care Med.* **36**, 1928–1934 (2010).
19. Valerio-Rojas, J. C., Jaffer, I. J., Kor, D. J., Gajic, O. & Cartin-Ceba, R. Outcomes of severe sepsis and septic shock patients on chronic antiplatelet treatment: a historical cohort study. *Crit. Care Res. Pract.* **2013**, 782573 (2013).
20. Asaduzzaman, M. *et al.* Platelets support pulmonary recruitment of neutrophils in abdominal sepsis. *Crit. Care Med.* **37**, 1389–1396 (2009).
21. Rahman, M., Gustafsson, D., Wang, Y., Thorlacius, H. & Braun, O. Ö. Ticagrelor reduces neutrophil recruitment and lung damage in abdominal sepsis. *Platelets* **25**, 257–263 (2014).
22. Jennings, L. K. Role of platelets in atherothrombosis. *Am. J. Cardiol.* **103**, 4A–10A (2009).
23. Siddiqui, T. I., Kumar K S, A. & Dikshit, D. K. Platelets and atherothrombosis: causes, targets and treatments for thrombosis. *Curr. Med. Chem.* **20**, 2779–2797 (2013).
24. Wu, M. D., Atkinson, T. M. & Lindner, J. R. Platelets and von Willebrand factor in atherogenesis. *Blood* **129**, 1415–1419 (2017).

25. Akca, S. *et al.* Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit. Care Med.* **30**, 753–756 (2002).
26. Vanderschueren, S. *et al.* Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit. Care Med.* **28**, 1871–1876 (2000).
27. Moreau, D. *et al.* Platelet count decline: an early prognostic marker in critically ill patients with prolonged ICU stays. *Chest* **131**, 1735–1741 (2007).
28. Colkesen, Y. & Muderrisoglu, H. The role of mean platelet volume in predicting thrombotic events. *Clin. Chem. Lab. Med.* **50**, 631–634 (2012).
29. Oh, G. H. *et al.* Mean Platelet Volume to Platelet Count Ratio as a Promising Predictor of Early Mortality in Severe Sepsis. *Shock Augusta Ga* **47**, 323–330 (2017).
30. Kim, C. H. *et al.* An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PLoS One* **10**, e0119437 (2015).
31. Tajarernduang, P., Phrommintikul, A., Limsukon, A., Pothirat, C. & Chittawatanarat, K. The Role of Mean Platelet Volume as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit. Care Res. Pract.* **2016**, 4370834 (2016).
32. Yaguchi, A., Lobo, F. L. M., Vincent, J.-L. & Pradier, O. Platelet function in sepsis. *J. Thromb. Haemost. JTH* **2**, 2096–2102 (2004).
33. Gardiner, E. E. *et al.* Controlled shedding of platelet glycoprotein (GP)VI and GPIb-IX-V by ADAM family metalloproteinases. *J. Thromb. Haemost. JTH* **5**, 1530–1537 (2007).
34. Wrigley, B. J., Shantsila, E., Tapp, L. D. & Lip, G. Y. H. Increased formation of monocyte-platelet aggregates in ischemic heart failure. *Circ. Heart Fail.* **6**, 127–135 (2013).
35. Cheng, B. *et al.* Biomimicking Platelet-Monocyte Interactions as a Novel Targeting Strategy for Heart Healing. *Adv. Healthc. Mater.* **5**, 2686–2697 (2016).

ABSTRACT

Introduction: Septic shock is the leading cause of death in intensive care units with a mortality rate of 40%. Microcirculatory disturbances are part of sepsis feature resulting from the accumulation of adherent platelets and leukocytes in capillaries. In severe cases, these events are linked with multiple organ failure syndrome, often associated with death.

Septic shock is a major public health issue and a pathology with different research goals to reach. One of them could be platelet inactivation in order to limit the organ failure syndrome.

The main objective of this project was to characterize platelet activation in patients with septic shock compared to a group of healthy subjects.

Material and methods : We compared a group of control patients to a group of septic patients hospitalized in intensive care unit. Platelet activation was measured by quantification of surface markers (CD62P, CD63 by flow cytometry) and circulating protein markers (sCD40L and soluble GPVI by ELISA). The leuko-platelet interactions were analyzed by flow cytometry using specific antibodies for monocytes (anti-CD14), neutrophils (anti-CD66b) and platelets (anti-CD61). Platelet reactivity was also evaluated in vitro by aggregometry with soluble agonists (collagen (CRP) ADP, TRAP and TXA2 analog (U46619)).

Results: We objectived thrombocytopenia, moreover our results showed platelet activation in septic patients compared to controls with a significant increase in the levels of monocyte-platelet aggregates, sCD40L, soluble GPVI without increasing markers of platelet surface. These results suggest a dichotomy between activated platelets (which are no longer present in the circulation) and circulating platelets that appear to be hyporeactive (decrease in aggregation and secretion response on circulating platelets in vitro).

Conclusion : This study shows that during septic shock, early activated platelets are not or only slightly circulating, but recruited especially on monocytes before being partly trapped in the microcirculation. On the other hand, the circulating platelets seem to be hyporeactive probably because of a desensitization of their receptors.

ACTIVATION PLAQUETTAIRE DANS LE CHOC SEPTIQUE : UNE ÉTUDE CONTRÔLÉE MENÉE EN RÉANIMATION

RESUME EN FRANÇAIS :

Introduction : Le choc septique est la première cause de mortalité en réanimation avec un taux avoisinant les 30 à 40%. Les perturbations microcirculatoires sont une des caractéristiques du sepsis : elles se manifestent par une accumulation de plaquettes adhérentes et de leucocytes dans les capillaires. Dans les cas graves, ces événements sont associés à un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) fréquemment associé au décès.

Le choc septique est un enjeu majeur de santé publique et une pathologie comportant différents axes de recherche dont celui visant à limiter l'activation des plaquettes participant à la genèse du SDMV.

L'objectif principal de ce projet était de caractériser l'activation des plaquettes chez des patients en choc septique en comparaison à un groupe de sujets sains.

Matériel et méthodes : Nous avons comparé un groupe de patients témoins, à un groupe de patients septiques hospitalisés en réanimation. L'activation plaquettaire a été mesurée par quantification de marqueurs de surface (CD62P, CD63 en cytométrie de flux) et par des marqueurs circulants protéiques (sCD40L et GPVI soluble par ELISA). L'interaction leuco-plaquettaire a été analysée en cytométrie de flux grâce à des anticorps spécifiques des monocytes (anti-CD14), neutrophiles (anti-CD66b) et des plaquettes (anti-CD61). La réactivité plaquettaire a également été évaluée *in vitro* par agrégométrie en présence d'agonistes solubles (collagène (CRP) ADP, TRAP et analogue du TXA2 (U46619)).

Résultats : Au-delà de la thrombopénie observée, nos résultats ont montré une activation plaquettaire chez les patients septiques par rapport aux témoins avec une augmentation significative des taux d'agrégats monocytes-plaquettes, du sCD40L, de la GPVI soluble sans augmentation des marqueurs de surface plaquettaire. Ces résultats suggèrent une dichotomie entre plaquettes activées (qui ne sont plus présentes dans la circulation) et plaquettes circulantes qui semblent être hyporéactives (diminution de réponse en agrégation et en sécrétion sur les plaquettes circulantes *in vitro*).

Conclusion : Cette étude a permis de mettre en évidence que lors du choc septique, les plaquettes activées précocement ne sont pas ou peu circulantes, soulignant l'intérêt des marqueurs solubles, mais recrutées notamment sur les monocytes avant d'être en partie piégées dans la microcirculation. Les plaquettes circulantes, quant à elle, présentent une hyporéactivité probablement due à une désensibilisation de leurs récepteurs.

TITRE EN ANGLAIS : PLATELET ACTIVATION IN SEPTIC SHOCK : A
RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL IN ICU

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Anesthésie-Réanimation

MOTS-CLÉS : Choc septique – défaillance multiviscérale – plaquettes –
microcirculation – thrombi – activation plaquettaire – agrégation plaquettaire –
réanimation

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Fanny BOUNES