

République Algérienne Démocratique et Populaire
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA 1 –
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Mémoire de fin d'étude

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : Juillet 2023

*La valeur prédictive de l'INR dans le dépistage
de sepsis chez les adultes atteints d'infection*

Présenté par:

- AICHE NADJATE .

Encadré par :

- Dr AOUAM, Maître Assistante Hospitalo-universitaire en Hémobiologie et Transfusion Sanguine- Laboratoire central- CHU Blida.

Devant le jury:

- Présidente : Pr HAMIDA, Professeur en Médecine Interne- Unité Frantz Fanon – CHU Blida.
- Examinatrice : Dr HAMEL, Maître Assistante Hospitalo-universitaire en Hémobiologie et Transfusion Sanguine-Centre anti cancéreux- CHU Blida.

Année universitaire 2022/2023

Remerciement :

Tout d'abord, je voudrais remercier Allah, le Tout-Puissant, qui m'a donné l'opportunité, le courage, la volonté et la patience d'achever ce modeste travail.

Je tiens tout d'abord à exprimer mes sincères remerciements A ma promotrice Dr AOUAM pour sa précieuse guidance, son soutien constant et ses conseils avisés tout au long de ce projet. Votre expertise et votre enthousiasme m'ont grandement inspiré et ont contribué à la réussite de cette étude. Merci d'avoir proposé ce thème, ce fut un honneur de travailler avec vous.

Je voudrais exprimer ma gratitude envers le jury

Pr HAMIDA et Dr HAMEL qui ont gentiment acceptées de présider ce jury et de prendre le rôle d'examineur, respectivement.

Dr.A.Boudahdir, Chef de service des urgences médico chirurgicales et chef de l'unité de Réanimation du CHU Frantz Fanon de Blida

Qui m'ont généreusement accueillies dans leurs services et m'ont permis d'étudier les dossiers des patients pour mener à bien mon travail, ainsi que leurs équipes respectives de résidents. leur contribution a été essentielle pour recueillir les données nécessaires et pour approfondir notre compréhension du sujet.

Merci encore à tous ceux qui ont été impliqués dans ce projet. Votre appui et votre engagement ont été essentiels pour en faire une réussite. Je suis reconnaissant d'avoir eu l'opportunité de réaliser ce travail et je suis impatient de poursuivre ma carrière avec les connaissances et les compétences que j'ai acquises grâce à cette expérience.

Dédicace :

Je dédie cet humble travail à celle qui a veillé et travaillé dur sur mes études, et dont le Prophète a dit qu'elle est la plus méritante des personnes à accompagner. Chère maman

A celui dont les blessures n'ont pas cicatrisé et les larmes de tristesse n'ont pas séché sur sa séparation, a celui que j'ai toujours souhaité qu'il soit là ce jour-là. Mon père, que Dieu ait pitié de lui

A ma grand-mère Fatma.

A mes frères Massaoud, Ahmed, Youssef, Mohammed, Khaled , Karim et mes beaux frères Samir et ali qui m'a soutenu dans les bons et les mauvais moments.

A mes sœurs Samia et Souad et a mes belles sœurs Hamida, Rekia et Aicha qui m'a soutenue contre vents et marées.

A mes amies Zakia, Chiraz, Romaiassa, Hadjer et Amel qui m'ont toujours donné un coup de main quand c'était nécessaire. Votre présence dans ma vie a été un cadeau précieux. Je suis honorée de vous dédier ce travail.

A mes tantes et mes cousins et cousines qui n'ont jamais manqué de m'encourager.

Je tiens à remercier mes amis et mes proches qui m'ont soutenu tout au long de cette aventure académique. Votre présence, vos encouragements et vos conseils ont été une source de réconfort et de motivation.

Résumé/Abstarct/ملخص

Résumé

Contexte et objectifs :

Le sepsis est l'une des principales causes de décès par infection dans le monde dont son incidence a réellement augmenté au cours des dernières années ; il est défini comme une altération fonctionnelle des organes causé par une réponse dysrégulée de l'hôte à l'infection menaçant le pronostic vital. La coagulopathie est l'un des changements physiopathologiques caractéristiques du sepsis qui existe tout au long du processus. Par conséquent, les indicateurs liés à la fonction de la coagulation ont un grand potentiel pour être utilisés comme outils de dépistage du sepsis

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'efficacité de l'INR pour l'identification précoce et rapide du sepsis chez l'adulte.

Patients et Méthodes :

Notre travail porte sur une étude monocentrique rétrospective de 100 patients atteints d'une infection menée au service de réanimation au urgences médicaux chirurgical du CHU FRANTZ FANON durant la période de janvier 2023 à juin 2023 pour l'étude prospective et de janvier 2022 jusqu'au décembre 2022 pour l'étude rétrospective, et Selon les critères de sepsis-3, les sujets de l'étude étaient divisés en groupes des patients atteints de sepsis (n=46) et non atteint de sepsis (n=54) ; Les données démographiques et cliniques ont été recueillies et un bilan biologique a été effectuée notamment le bilan de la coagulation (TP, INR et TCA), et les données de la NFS. L'analyse statistique a été effectuée sur le logiciel SPSS et à l'Excel.

Résultats :

L'âge moyen de notre population était de 55ans et un sexe ratio H/F de 1,63. La valeur moyenne de l'INR du groupe septique ($1.66 \pm 0,42$) était significativement plus élevée que celle du groupe sans sepsis ($1.22 \pm 0,21$) ($P=0,000$) lorsque les maladies préexistantes qui affectent de manière significative la fonction de coagulation ont été exclues. Ainsi l'INR avait une capacité discriminative élevée pour la détermination du sepsis (AUC=0.89, intervalle de confiance à 95% : 0,824-0,957) et lorsque la valeur seuil était de 1.295 la sensibilité et la spécificité étaient de 91.3% et 81.5 % respectivement et la VPP et VPN étaient de 80.8% et 91.7% respectivement. L'efficacité diagnostique de l'INR était plus significative que celle du TP, des PLT, du TCA et du RDW ($P < 0,05$). Une analyse multivariée de régression logistique a été réalisée pour le TP, l'INR, le TCK, les PLQ et le RDW, parmi lesquels l'INR, les plaquettes et le RDW étaient statistiquement significatifs tandis que le TP et le TCK ne l'étaient pas. Enfin l'INR était corrélé positivement avec le score q-SOFA ($r = 0,563$ et $P=0,000$).

Conclusion : L'INR est un biomarqueur prometteur et facilement disponible qui peut être utilisé comme l'un des indicateurs pour le dépistage précoce du sepsis. Lorsque sa valeur est supérieure à la valeur seuil optimale (1,29) une septicémie doit être fortement suspectée.

Mots clés : INR (rapport international normalisé) ; Coagulopathie ; Sepsis ; q-SOFA ; Outils de dépistage.

ABSTRACT

Background and Objectives:

Sepsis is one of the leading causes of infection-related deaths worldwide whose incidence has actually increased in recent years; it is defined as a functional impairment of organs caused by a dysregulated host response to life-threatening infection. Coagulopathy is one of the characteristic pathophysiological changes of sepsis that exists throughout the process. Therefore, indicators related to coagulation function have great potential to be used as screening tools for sepsis

The main objective of our study is to evaluate the effectiveness of INR for early and rapid identification of sepsis in adults.

Patients and Methods:

Our work focuses on a retrospective monocentric study of 100 patients with an infection conducted at the CHU FRANTZ FANON surgical emergency department during the period of January 2023 to June 2023 for the prospective study and January 2022 until December 2022 for the retrospective study, and According to the sepsis-3 criteria, the study subjects were divided into groups of patients with sepsis(n=46) and not with sepsis(n=54) ; Demographic and clinical data were collected and a biological assessment was carried out including the coagulation balance (TP, INR and TCA), and NFS data. Statistical analysis was performed on SPSS and Excel.

Results:

The average age of our population was 55 years and a H/F sex ratio of 1.63 . The mean NPRI value for the septic group (1.66 0.42) was significantly higher than that for the non-sepsis group (1.22 0.21) (P=0.000) when pre-existing diseases that significantly affect coagulation function were excluded. Thus the INR had a high discriminatory capacity for the determination of sepsis (AUC=0.89, 95% confidence interval: 0.824-0.957) and when the threshold value was 1.295 sensitivity and specificity were 91.3% and 81.5% respectively and VPP and VPN were 80.8% and 91.7% respectively. The diagnostic effectiveness of the NPRI was more significant than that of TP, PLT, TCA and RDW(P < 0.05). A multivariate logistic regression analysis was performed for TP, INR, TCK, PLQ and RDW, of which INR, platelets and RDW were statistically significant while TP and TCK were not. Finally, the NPRI was positively correlated with the q-SOFA score (r = 0.563 and P=0.000).

Conclusion:

INR is a promising and readily available biomarker that can be used as one of the indicators for early detection of sepsis. When its value is higher than the optimal threshold value (1.29) septicemia must be strongly suspected.

Keywords: INR (international standardized report); Coagulopathy; Sepsis; q-SOFA; Screening tools.

المخلص

المقدمة والأهداف:

الإنتان هو أحد الأسباب الرئيسية للوفيات المرتبطة بالعدوى في جميع أنحاء العالم والتي زاد معدل حدوثها بالفعل في السنوات الأخيرة ؛ ويُعرّف بأنه ضعف وظيفي للأعضاء يسببه عدم تنظيم استجابة المضيف للعدوى التي تهدد الحياة لذلك، فإن المؤشرات .اعتلال الجلد هو أحد التغيرات الفيزيولوجية المرضية المميزة للإنتان الموجودة طوال العملية المتعلقة بوظيفة التخثر لديها إمكانيات كبيرة لاستخدامها كأدوات فحص للإنتان .
للتعرف المبكر والسريع على الإنتان لدى البالغين INR الهدف الرئيسي لدراستنا هو تقييم فعالية

الطرق:

يركز عملنا على دراسة أحادية المركز بأثر رجعي لـ 100 مريض مصاب بعدوى أجريت في قسم الطوارئ الجراحية خلال الفترة من يناير 2023 إلى يونيو 2023 للدراسة المستقبلية ويناير 2022 حتى CHU FRANTZ FANON ديسمبر 2022 للدراسة بأثر رجعي، ووفقاً لمعايير تعفن الدم -3، تم تقسيم موضوعات الدراسة إلى مجموعات من ؛ تم جمع البيانات الديموغرافية والسريرية (n = 54) وليس مع تعفن الدم (n = 46) المرضى الذين يعانون من تعفن الدم تم إجراء تحليل إحصائي على NFS وبيانات (TCA و INR و TP) وتم إجراء تقييم بيولوجي بما في ذلك توازن التخثر SPSS و Excel.

النتائج:

وكان متوسط قيمة المؤشر الوطني ليروميد الميثيل بالنسبة H/F 1.63 كان متوسط عمر سكاننا 55 عامًا ونسبة الجنس (P = 0.000) (لمجموعة التعفن (0.42 1.66) أعلى بكثير من المتوسط بالنسبة للمجموعة غير المعدنية (0.21 1.22) عندما تم استبعاد الأمراض الموجودة من قبل والتي تؤثر بشكل كبير على وظيفة التخثر. وهكذا كان لدى المعهد الوطني للإحصاء قدرة تمييزية عالية على تحديد تعفن الدم (0.89، 95٪ فترة ثقة: 0.824-0.957) وعندما كانت قيمة العتبة و 91.7٪ على التوالي. 80.8٪ VPN و 1.295 VPP كانت الحساسية والخصوصية 91.3٪ و 81.5٪ على التوالي و تم (P < 0.05) RDW و TCA و PLT و TP أكثر أهمية من تلك الخاصة بـ NPRI كانت الفعالية التشخيصية لـ والصفائح INR ، والتي كانت RDW و PLQ و TCK و INR و TP إجراء تحليل انحدار لوجستي متعدد المتغيرات لـ q-ارتباطاً إيجابياً بدرجة NPRI أخيراً، ارتبطت TCK و TP ذات أهمية إحصائية بينما لم تكن RDW الدموية و SOFA (r = 0.563 و P = 0.000).

الخلاصة:

هو علامة بيولوجية واحدة ومتاحة بسهولة يمكن استخدامها كأحد المؤشرات للكشف المبكر عن الإنتان. عندما تكون INR قيمته أعلى من القيمة المثلى (1.29) يجب الشك بشدة في تسمم الدم

الكلمات المفتاحية :

أدوات الفحص - INR تقرير دولي موحد ؛ اعتلال الجلد ؛ تعفن الدم ؛ كيو SOFA

Sommaire:

Liste des abréviations :.....	i
Liste des figures :.....	iv
Liste des tableaux :.....	v
Introduction :.....	1
Synthèse bibliographique :	4
Chapitre I :Sepsis	5
I-Définition :.....	6
I-1-Infection :.....	6
I-2-Sepsis :.....	6
I-3-Choc septique :.....	6
II-Epidémiologie :.....	7
III-Etiologie :.....	7
IV-Facteurs de risque de développement de sepsis.....	8
V-Caractéristiques cliniques :.....	9
IV-Diagnostic :.....	10
VI-Bio marqueurs de sepsis :.....	12
VIII-Pronostic :.....	13
IX- Prise en charge du septique :.....	14
ChapitreII : Physiopathologie du sepsis et la coagulopathie lié au sepsis	16
I-Physiopathologie :.....	17
I-1-Réponse de l'hôte :.....	17
I-2-La réponse inflammatoire :.....	20
I-3-La réponse anti-inflammatoire :.....	21
II-Les conséquences sur l'organisme :.....	23
II-1-Perturbation de l'hémostase :.....	23
II-1-1-Fuite capillaire :.....	23

II-1-2-Microcirculation :.....	23
II-1-3-Trouble de la coagulation :.....	23
II-2- L'hypotension et Lésions tissulaires :.....	24
II-3-Défaillance d'organes :.....	25
Partie pratique :	27
I-Objectifs :.....	28
II-Matériel et méthodes :.....	29
II-1-Matériel :.....	29
II-1-1-Type et lieu d'étude :.....	29
II-1-2-La Population d'étude :.....	29
II-1-3-Tubes de prélèvement :.....	29
II-1-4-Automates :.....	30
II-1-5-Réactifs :.....	32
II-2-Méthodes :.....	33
II-2-1-Recueil de donnée :	33
II-2-2-La sélection de la population septique :.....	33
II-2-3-Etape pré-analytique :.....	35
II-2-4-Etape analytique : dosage des paramètres biologiques :.....	36
III. Analyse statistique :.....	38
IV-Résultats :.....	40
IV-1-Taille d'échantillon :.....	40
IV-2-Répartition selon les critères démographiques :.....	40
IV-2-1-Répartition selon le sexe :.....	40
IV-2-2-Répartition selon l'âge :.....	41
IV-2-3-Répartition selon les tranches d'âge :.....	42
IV-3-Répartition selon les antécédents :.....	43
IV-4-Répartition selon le type d'infection :.....	44

IV-5-Analyse des paramètres biologiques :.....	45
IV-5-1-Bilan de coagulation :.....	45
IV-5-2-Analyse des données de la NFS :.....	46
IV-6-Etude des performances diagnostiques des biomarqueurs de sepsis :.....	47
IV-7-Analyse des facteurs influençant le diagnostic de sepsis :.....	48
IV-7-1-Analyse uni variée :.....	48
IV-7-2-Analyse multivariée :.....	49
IV-8-Analyse de la corrélation entre les biomarqueurs et le sepsis :.....	50
V-Discussion :.....	51
VI- Limites :.....	55
VII-Conclusion et perspective :.....	56
VIII-Bibliographie :.....	57
IX-Annexes :.....	I

Liste des abréviations :

A2AP : l'alpha2-antiplasmine

ADP : Adénosine diphosphate

APC : Protéine C activée

AT : antithrombine

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CARS : syndrome de réponse anti-inflammatoire compensatoire

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CLR : récepteur de lectine de type C

CRP : Protéine C réactive

DAMP : modèle moléculaire associé aux dommages

ECBC : étude cytobactériologique des crachats

ECBU : étude cytobactériologique des urines

ECG : électrocardiogramme

FC : fréquence cardiaque

FSF : facteur stabilisant la fibrine

FT : facteur tissulaire

GCS : score de Glasgow

GLA : Acide glutamique

ICG : insuffisance cardiaque gauche

IL : Interleukine

INR : rapport international normalisé

IVD : insuffisance ventriculaire droite

LPS : Lipopolysaccharide

MALDI-TOF MS : spectrométrie de masse à temps de vol

MEDS : score de mortalité dans les services d'urgences en cas de sepsis

NET : neutrophile

NFS : numération formule sanguine

NLR : le récepteur du domaine de l'oligomérisation

PAI : l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène

PAM : pression artérielle moyenne

PAMP : modèle moléculaire associé aux pathogènes

PAR : récepteurs aux protéases activées

PCR : réaction en chaîne de la polymérase

PCT : procalcitonine

PRR : récepteur de reconnaissance des pathogènes

q-SOFA : Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment

RIG-I : récepteur rétinolique de type acide inductible I

ROTEM :thromboélastométrie

sCD14-ST :presepsine

SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique

SOFA :Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment

TAFI : inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine

TCA : temps de céphaline activé

TEG : thromboélastographie rotationnelle

TFPI : inhibiteur de la voie du facteur tissulaire

TLR4 : récepteur de type péage-4

TNF : facteur de nécrose tumorale

TP : temps de prothrombine

t-PA : l'activateur plasminogène de type tissulaire

u-PA : l'activateur plasminogène de type urinaire

USI : unité de soins intensifs

Liste des figures :

Figure 1: les étapes de l'hémostase

Figure 2 :Schéma de la coagulation

Figure 3 : Activateurs et inhibiteurs physiologiques de la fibrinolyse

Figure 4: Top 20 microbes identifiés à partir de hémocultures positives pendant 1 an.

Figure 5: Cinétique des marqueurs de l'inflammation après administration d'endotoxine à des volontaires sains

Figure 6 : L'infection par des pathogènes et les lésions cellulaires entraînent la production de PAMPs et de DAMPs qui favorisent la réponse immunitaire. Le dommage des tissus peut être causé ou pas par l'infection.

Figure7:Reconnaissance des signaux DAMPs et PAMPs par les récepteurs PRRs.

Figure 8:Les 4 familles des récepteurs PRRs.

Figure 9:Initiation de la réponse pro-inflammatoire.

Figure10: Initiation des réponses simultanées pro- et anti-inflammatoires.

Figure 11: Modélisation de l'équilibre entre pro- et anti-inflammatoires

Figure 12: La réponse de l'hôte à un sepsis

Figure 13 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie du sepsis

Figure 14: Analyseur hématologique SYSMEX XP 300.

Figure15: Coagulomètre semi-automatique STAR MAX .

Figure16 : automate de biochimie Selectra Pro M .

Figure17 : Analyseur de biochimie semi-automatique Mindray BA 88A et CYANStart .

Figure 18 : Nombre des patients septiques et non septiques dans chaque tranche d'âge.

Figure 19: Comparaison des moyennes de l' INR entre les patients septiques et non septiques.

Figure20 : courbe caractéristique d'exploitation du temps de Quik, du rapport international normalisé et de temps de céphaline activé .

Figure21 : courbe caractéristique d'exploitation de largeur de distribution des globules rouges .

Liste des tableaux :

Tableau 1: Signes cliniques devant faire évoquer un sepsis .

Tableau 2: Le score d'évaluation de défaillance séquentiel d'organe (SOFA)

Tableau 3: le score quick SOFA

Tableau 4: Répartition des patients selon le score q-SOFA .

Tableau 5: Répartition de la population selon le sexe.

Tableau 6: Répartition des patients septiques et non septiques selon le sexe.

Tableau 7: Comparaison de la moyenne d'âge entre les patients septiques et non septiques.

Tableau 8: Répartition des patients septiques et non septiques selon les tranches d'âges.

Tableau 9: Répartition des patients septiques et non septiques selon le type d' infection.

Tableau 10: Comparaison des moyennes de TQ, INR et TCK entre les patients septiques et non septiques

Tableau 11: Comparaison des moyennes des leucocytes entre les patients septiques et non septiques.

Tableau 12: Précision diagnostique de divers biomarqueurs (TP, INR, TCK) dans l'identification de sepsis

Tableau 13: résultat de l'analyse univariée des facteurs influençant le diagnostic de sepsis.

Tableau 14: résultat de l'analyse multivariée des facteurs influençant le diagnostic de sepsis.

Tableau 15: coefficient de corrélation entre les biomarqueurs et le sepsis

Introduction :

Introduction :

Le sepsis reste la principale cause de décès par infection, et l'une des principales causes d'admission en unité de soins intensifs (USI) dans le monde. (Rudd et al., 2020) au cours des 20 dernières années l'incidence du sepsis a augmenté de 8,7 % par an (Giustozzi et al., 2021). A l'heure actuelle, le sepsis est défini comme une altération fonctionnelle des organes causée par une réponse dysrégulée de l'hôte à l'infection menaçant le pronostic vital. Il peut être ainsi responsable d'une mort précoce causée principalement par une réponse inflammatoire agressive, ou une mort tardive suite à une immunosuppression persistante. (Horak et al., 2019) De ce fait le sepsis est considéré comme une urgence médicale nécessitant un diagnostic précoce qui pourrait être un outil important pour une meilleure prise en charge thérapeutique immédiate (Horak et al., 2019); (Reinhart et al., 2017) .

Avec la publication des critères « sepsis-3 » en 2016, le score « Sequential Organ Failure Assessment » (SOFA) a été inclus pour une évaluation précoce de la défaillance organique intégrée dans le diagnostic de sepsis avec un score de 2 points ou plus (Purcarea & Sovaila, 2020a) . Bien que le SOFA ait augmenté la spécificité du diagnostic à l'hôpital (Costa et al., 2018) Il n'a pas été largement utilisé dans la pratique clinique en raison de la complexité de ses indicateurs et la difficulté de réalisation dans les pays à revenus faibles, Pour cela un autre score le SOFA rapide (q-SOFA), est largement utilisé dans la pratique clinique en tant qu'outil de dépistage rapide , simple et non invasif, (Zhang et al., 2021) ;(Askim et al., 2017).

La coagulopathie est une complication courante liée au sepsis qui existe tout au long du processus (Levi & Schultz, 2017) . Stimulée par des facteurs inflammatoires et apparaît dès l'état pro-coagulant précoce par des symptômes infracliniques jusqu'à la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) au stade terminal. (Lipinska-Gediga, 2016) résultant d'une activation incontrôlée de la cascade de coagulation, entraînant la consommation des plaquettes et des facteurs de la coagulation (Greco et al., 2017) (Iba et al., 2019). Il a été démontré que cette coagulopathie est un facteur majeur associé à la mortalité chez les patients septiques. (Giustozzi et al., 2021). Ainsi l'état de la coagulopathie au cours du sepsis ne peut être reflétée que par la numération plaquettaire dans le score SOFA (Singer et al., 2016). Cependant, une identification améliorée par des explorations plus poussées permettant de développer de nouveaux outils de dépistage du sepsis est d'un intérêt majeur.

Actuellement, il existe de nombreux biomarqueurs pour l'exploration de la coagulopathie au cours du sepsis comprennent la numération plaquettaire, le temps de prothrombine (PT), le temps de cephaline activée (TCA) et le rapport normalisé international (INR). Cependant l'évaluation fiable de l'état hémostatique de sepsis peut être obtenue essentiellement par thromboélastographie rotationnelle (TEG) ou la thromboélastométrie (ROTEM) (Lipińska-Gediga, 2019). En outre, le TEG et le ROTEM ne peuvent pas être réalisés en routine dans les établissements médicaux.

En revanche, les examens de routine de la coagulation peuvent être utilisés comme outils de dépistage pour l'identification précoce et rapide de sepsis. Récemment des études ont suggéré que l'INR - en tant qu'outil standardisé entre les laboratoires et les réactifs - peut révéler une précision diagnostique et pronostique supérieure chez les patients atteints de sepsis (Czempik et al., 2022).

A travers ce travail dans un premier temps nous allons redécouvrir l'hémostase et ses différentes phases, ensuite nous avons décrit le sepsis, ses critères épidémiologiques, les manifestations cliniques et son diagnostic. Puis nous avons détaillé la physiopathologie du sepsis tout en démontrant la coagulopathie au cours du sepsis. Enfin nous avons réalisé l'étude pratique.

L'objectif de cette étude était donc d'étudier le rôle de l'INR dans le diagnostic rapide et précoce du sepsis ainsi que les objectifs secondaires étaient d'étudier l'intérêt des autres paramètres biologiques à savoir le TP, le TCA et les données de l'hémogramme (taux des plaquettes, des leucocytes, des neutrophiles, des lymphocytes, des rapports NLR, PLR et l'indice de distribution des GR le RDW) dans le diagnostic du sepsis.

Synthèse bibliographique :

Chapitre I : LE SEPSIS

Chapitre I : LE SEPSIS

I-Définitions :

I-1-Infection :

L'infection se définit comme l'ensemble de manifestation clinique et biologique suite à l'envahissement de tout ou une partie de l'organisme par un agent pathogène (bactéries, virus, champignons ou parasites). (Legall & Metnitz, 2002) qui est capable de s'y multiplier et d'introduire des lésions pathogènes (Hunt, 2019). La gravité de l'infection se manifeste par des signes inflammatoires, réaction de l'hôte contre l'envahissement, qui peuvent aller jusqu'au choc septique et jusqu'aux défaillances viscérales (Legall & Metnitz, 2002) .

I-2-Sepsis :

Une conférence de consensus en 1991 a définie le sepsis comme une infection menant à l'apparition du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) qui se caractérise par une réponse inflammatoire systémique qui peut être déclenchée par une infection locale ou systémique, un traumatisme lors de brûlures ou un processus inflammatoire stérile (Taeb et al., 2017). (C. Martin & Vincent, 2005)

La nouvelle définition du sepsis de 2016 stipule que « Le sepsis est défini comme étant un dysfonctionnement organique potentiellement mortel provoqué par une réponse de l'hôte à l'infection ». En pratique, la nouvelle définition du sepsis va donc être constituée d'une infection clinique ou biologique associée à des critères de dysfonction d'organes. Cette dysfonction d'organe est identifié par un changement d'au moins 2 points dans le score d'échec des organes SOFA (Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment) (Purcarea & Sovaila, 2020b) (Cecconi et al., 2018a)

I-3-Choc septique :

Dans la continuité la définition du choc septique a elle aussi été revue et représente la conséquence de l'évolution naturelle d'un sepsis qui va être amené à présenter des anomalies cellulaires ou circulatoires suffisamment profondes pour augmenter significativement la mortalité. De façon plus pratique, elle est définie par un sepsis selon les critères de sepsis 3 avec hypotension persistante nécessitant l'introduction de vasopresseurs pour atteindre une pression artérielle moyenne PAM de plus de 65 mm Hg ainsi qu'une lactatémie supérieur à 2 mmol/l malgré un remplissage adapté (Purcarea & Sovaila, 2020b)_(Cecconi et al., 2018a).

II-Epidémiologie :

I.2.2 Incidence :

L'incidence permet de dénombrer le nombre de nouveaux cas d'une pathologie sur une période donnée et permet d'évaluer la fréquence et la vitesse d'apparition d'une maladie. Les études à travers le monde indiquent que l'incidence du sepsis est très importante et en constante augmentation depuis de nombreuses années (Rica et al., 2016) . En France, l'étude EPISEPSIS menée dans les services de réanimation français montre que le taux d'incidence du sepsis sévères a été évalué à 95 cas pour 100 000 habitants (The EPISEPSIS Study Group, 2004) . L'incidence du choc septique a été évaluée à 10% des admissions en service de réanimation (Annane et al., 2003). l'incidence du sepsis est passé de 8,7% à 13% entre 2004 et 2009 (Gaietski et al., 2013) . De plus, la meilleure connaissance de la physiopathologie a déjà contribué à une augmentation du nombre de cas diagnostiqués (Noritomi et al., 2014). Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire les données épidémiologiques sur le sepsis sont rares et inexistantes (Fleischmann et al., 2016). Cependant, les estimations récentes du fardeau mondial réel du sepsis sont probablement beaucoup plus élevées que celles rapportées, avec des appels à une meilleure allocation des ressources.(Chiu & Legrand, 2021)

La Mortalité :

Le sepsis est l'une des 3 premières causes de décès dans la plupart des pays industrialisés avec un taux de mortalité allant de 20% à 50% et malgré l'évolution des thérapies le taux de mortalité reste très élevé. L'incidence et la mortalité du Sepsis a considérablement augmenté avec, d'une part le vieillissement de la population et ses comorbidités, et d'autre part son meilleur diagnostic(Dellinger et al., 2013) (Iwashyna et al., 2012) (Shankar-Hari et al., 2017)

III-Etiologies :

Le sepsis est lié à un processus infectieux dont les sites infectés sont variables. Les infections des poumons représentent la majorité des causes (64 % des cas), suivi par l'abdomen (20 %), la circulation sanguine et les voies rénales et génito-urinaires.(Cecconi et al., 2018b). L'origine des infections septiques peut être diverses, dans l'ordre décroissant : bactérienne, fongique puis virale. Malgré une augmentation de l'incidence du sepsis d'origine

fongique, les bactéries sont les pathogènes responsables de la majorité des infections (G. S. Martin et al., 2003). A la fin du 20ème siècle, les bactéries gram positives étaient plus fréquemment impliquées dans que les bactéries gram négatives (Mayr et al., 2004). Cependant, une récente étude prospective multicentrique a montré que les bactéries gram négatives (62.2%) étaient plus communément retrouvées que les bactéries à gram positives (46.8%) (Vincent, 2009), ce qui a été aussi rapporté par une étude réalisée aux États-Unis (Fig.4) (Cecconi et al., 2018b).

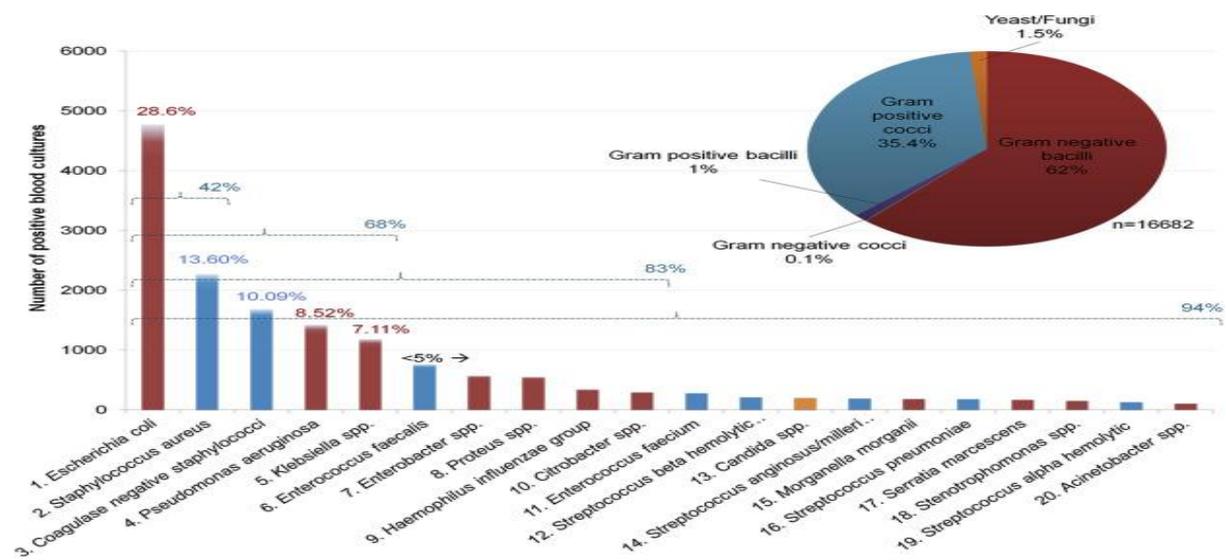


Figure 4 : Top 20 microbes identifiés à partir de hémocultures positives pendant 1 an.(Opota et al., 2015)

Dans cette étude, il s'avère que Escherichia coli (E. coli, 28.6%), Staphylococcus aureus (S. aureus, 13.6,5%), l'espèce Pseudomonas (8,5%) et) sont les germes qui induisent la grande majorité des cas de sepsis (Opota et al., 2015). Ces données se confirment avec une étude européenne (incluant 24 pays) qui a montré ces trois mêmes germes comme responsable du sepsis (Vincent et al., 2006). Ainsi selon le site infectieux et les facteurs de risques du patient, les germes n'induisent pas la même pathogénicité (Mayr et al., 2014).

IV-Facteurs de risque de développement de sepsis :

La plupart des facteurs de risque décrits dans le sepsis se résume à la prédisposition du patient à l'infection (Cecconi et al., 2018b). Parmi ces facteurs on retrouve des facteurs exogènes au patient tels que l'emploi de thérapies immunosuppressives, de chimiothérapies,

de procédés invasifs (cathéter intravasculaire) lors de la prise en charge des patients,, (Cecconi et al., 2018b), la présence d'affections médicales chroniques concomitantes (telles que les maladies pulmonaires, l'insuffisance cardiaque, le diabète, le cancer), (Hunt, 2019) (Purcarea & Sovaila, 2020a). Ainsi l'augmentation des infections causées par des microorganismes résistants aux antibiotiques (Yu et al., 2022).

On note également des facteurs propres aux patients comme l'âge dont l'âge de 65 ans ou plus apparaît comme un facteur favorisant la survenue du sepsis (Purcarea & Sovaila, 2020a), et le sexe, il a été observé une prédominance masculine dans plusieurs cohortes de patients septiques (Adrie et al., 2007; Vincent et al., 2006), l'origine ethnique et certaines prédispositions génétiques (Cecconi et al., 2018b) (A. C. Liu et al., 2020).

V-Caractéristiques cliniques :

1-Manifestations cardiovasculaires : représentés par une hypotension provoquée par la dilatation artérielle et veineuse, qui peut être profonde et une dépression myocardique observée chez 60 % des patients (**Font et al., 2020**)

2-Atteintes pulmonaires : Les lésions pulmonaires entraînent une augmentation de la perméabilité de l'endothélium alvéolaire, conduisant au développement d'un œdème pulmonaire non cardiogénique, une hypoxie et une acidose métabolique entraînant une tachypnée importante. (**Font et al., 2020**)

3-Manifestations Rénales : Les lésions rénales comprennent des altérations hémodynamiques, un dysfonctionnement endothélial et une obstruction tubulaire par des cellules nécrotiques associées au sepsis, (Font et al., 2020)

4-Les manifestations Hématologiques : elles sont représentées par une anémie causé par l'inflammation et les hémorragies associé à la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (Font et al., 2020)

5-Atteinte hépatique : L'insuffisance hépatique est une complication rare mais importante du sepsis. Les manifestations cliniques comprennent l'hépatite hypoxique, la cholestase et l'hyperammoniémie entraînant une encéphalopathie hépatique. (**Woźnica et al., 2018**)

6-Endocrinien : L'hyperglycémie est fréquente chez les patients atteints de sepsis et elle est due à des augmentations liées aux catécholamines, le cortisol et de l'insuline induites par la libération de cytokines. (**Font et al., 2020**)

7-Neurologique : L'encéphalopathie septique est fréquente au cours du sepsis sévère. Les symptômes comprennent une altération de l'état mental, une désorientation, une agitation et des hallucinations. (Sonneville et al., 2013). Les autres causes réversibles d'encéphalopathie, y compris l'hypoxémie, l'hypoglycémie, l'hyponatrémie ou l'hypernatrémie et la toxicité des médicaments, devraient être immédiatement évaluées et écartées. (Hotchkiss et al., 2016)

VI- Le Diagnostic :

VI-1-Diagnostic clinique :

Le sepsis n'étant pas une maladie spécifique mais plutôt un syndrome, les diverses manifestations du sepsis rendent le diagnostic difficile. Les caractéristiques d'un syndrome septique comprennent la fièvre ou l'hypothermie, la tachycardie et la tachypnée (Cawcutt & Peters, 2014). Cependant, ces signes ne sont pas spécifiques ; l'ajout de signes cliniques correspondant à une défaillance d'organes peut aider au diagnostic. (Angus & Van Der, 2013). Actuellement le diagnostic se fait au moyen du score SOFA ; il est posé chez les patients qui présentent une infection bactérienne et un score SOFA de 2 points ou plus (Jekarl et al., 2019). Les signes cliniques devrais faire évoquer un sepsis sont mentionné dans le tableau 1 qui devront être interprété en parallèle avec les scores pronostique SOFA et q-SOFA (Pilly, 2019)

Tableau01: Signe cliniques devant faire évoquer un sepsis (Pilly, 2019).

Défaillance	Sémiologie clinico-biologique usuelle
Respiratoire	Polypnée , signes de lutte, SpO ₂ <90%, PaO ₂ <60mmHg, PaO ₂ /FiO ₂ <300
Hémostase	Saignement diffus en nappe , purpura, ischémie des extrémités
Hépatique	Ictère, encéphalopathie (flapping tremor), oedèmes, saignements, signes biologiques d'insuffisance hépatocellulaire ou foie de choc
Cardio-vasculaire (y'a compris perfusion cutanée et mésentérique)	Marbrure, extrémités froides et cyanosées, FC 120batt/min, PAS<90mmHg ou PAS diminue de 40mmHg
Neurologique	Angoisse, agitation, confusion, trouble de comportement, prostration, coma(GCS<8)
Rénale	Oligurie<0,5ml/Kg/h, insuffisance rénale aiguë inexplicée

VI-2-diagnostic de l'infection :

L'identification des micro-organismes par culture d'échantillons appropriés dans le contexte de suspicion clinique demeure la méthode recommandée pour diagnostiquer l'infection. Cependant, les résultats microbiologiques prennent plusieurs jours et sont négatifs dans un tiers des cas, surtout si des antibiotiques ont été administrés avant la culture.(Larsen & Petersen, 2017). Ces délais ne sont pas compatibles avec l'urgence c'est pourquoi il est fréquent que l'antibiothérapie administrée soit à large spectre puis réévaluée après résultats des tests. (Esposito et al., 2017)

Des échantillons de chaque foyer d'infection suspecté doivent être prélevés pour des tests microbiologiques : sang, liquide céphalorachidien, urine, plaies, sécrétions respiratoires et autres fluides corporels (Esposito et al., 2017).

Si on prend l'exemple des hémocultures, elles peuvent avoir quelques inconvénients. Leur rendement est bas et dépend de plusieurs facteurs comme la contamination par d'autres bactéries, l'utilisation d'antibiotiques, le volume de sang prélevé(Sankar & Webster, 2013). Cependant, l'identification des agents pathogènes à partir de hémocultures prend plus de 24 heures et n'est donc pas en mesure de guider le choix précoce d'un traitement antimicrobien chez les patients septique. Par conséquent, de nouvelles approches diagnostiques sont nécessaires pour améliorer la prise en charge précoce des infections .(Idelevich et al., 2014) Ces dernières années, de nouvelles techniques ont été développées, basée sur la détection moléculaire de pathogènes par amplification génétique comme la PCR (réaction en chaîne de la polymérase) en temps réel, technique qui permet de diminuer ces délais (< 4 h) .(Schaub et al., 2014).

VII- Les bio marqueurs du sepsis :

Un biomarqueur décrit un indicateur mesurable de l'état biologique dans les processus normaux et pathogènes et ils peuvent être utilisés comme outil de diagnostic, de pronostic et de l'orientation thérapeutique (Barichello et al., 2022). Pour cela un grand nombre de biomarqueurs ont été étudié. (Ahmad et al., 2020). Cependant le biomarqueur idéal de sepsis n'a pas été identifié en raison que le sepsis est une maladie très complexe et hétérogène. (Agnello et al., 2021) la CRP et la procalcitonine sont de loin les biomarqueurs les plus utilisés (Pierrakos et al., 2020)

VII-1-Procalcitonine (PCT) :A l'état normal, la PCT est produite dans les cellules C de la glande parathyroïde. Cependant, l'augmentation de la PCT observée lors des infection provient des cellules neuroendocrines des poumons et l'intestin dont sa libération est médiée par des cytokines pro-inflammatoires (TNF α et IL-6) (Larsen & Petersen, 2017) L'augmentation de la PCT est précoce (2 à 6 heures), son pic est atteint entre 12 et 24 heures et sa demi-vie est courte.(Neuville et al., 2019) la PCT n'est pas un test définitif pour diagnostiquer le sepsis, car elle peut être augmentés dans d'autres conditions.

VII-2-CRP : La synthèse de la CRP est induite par des interleukines et des concentrations élevées sont observées dans les 6 à 8 h suivant l'infection, avec des pics après 36 à 50 h (Larsen & Petersen, 2017) Sa demi-vie étant longue, elle reste positive pendant longtemps.(Neuville et al., 2019)

La CRP comme la PCT, peuvent être plus utile pour écarter le sepsis que pour la diagnostiquer, et la combinaison de ces deux biomarqueurs peut améliorer leur capacité à exclure le sepsis(fig.5).(Pierrakos et al., 2020)

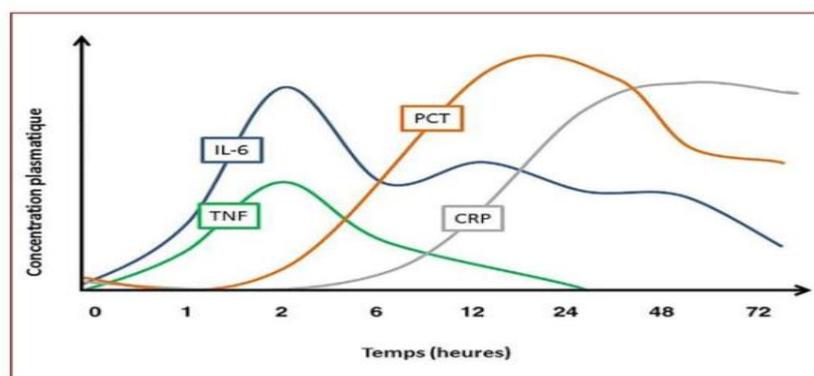


Figure 5 : Cinétique des marqueurs de l'inflammation après administration d'endotoxine à des volontaires sains(Neuville et al., 2019)

VII-3-La presepsine : La presepsine (sCD14-ST), est un biomarqueur immunologique qui a été identifié comme un nouvel indicateur émergent et précoce pour la détection des infections. C'est un fragment N-terminal soluble de la protéine de différenciation CD14(Velissaris et al., 2021) et au cours du processus d'inflammation, des fragments solubles de CD14 sont clivés, ce qui peut être facilement mesuré à l'aide d'un immunoessai enzymatique chimiluminescent qui augmente de façon précoce pendant le sepsis.

Comparé aux autres biomarqueurs utilisés (procalcitonine, protéine C-réactive), il est supposé être plus spécifique et il peut avoir une spécificité et une sensibilité similaires aux systèmes de notation clinique, mais le dosage de la presepsine n'est pas omniprésent(Velissaris et al., 2021)

VII-4- Autres biomarqueurs :

VII-4-1-CD64 :Le CD64 est un récepteur d'immunoglobulines d'affinité élevée augmente rapidement lors d'une infection ce qui en fait un bon biomarqueur potentiel pour le sepsis. L'expression de CD64 est opportune et corrélée quantitativement à l'expression de cytokines pro-inflammatoires (l'IFN- γ , le TNF- α et l'IL-6). (Larsen & Petersen, 2017)

VII-4-2-suPAR : soluble urokinase-type plasminogen activator receptor : c'est un récepteur avec des propriétés chimiotactiques , il est régulé et libéré par les monocytes et lymphocytes T en réponse à des composants bactériens et les cytokines inflammatoires (Larsen & Petersen, 2017) Il ne possède pas un intérêt diagnostique mais c'est un outil pronostic qui prédit la mortalité chez les patients septiques.(Larsen & Petersen, 2017)

VII-4-3-lactate : le lactate sérique est généralement utilisé pour évaluer la gravité de la maladie, la mortalité et la réponse au traitement(Iepsen et al., 2022). Le lactate ne semble pas lié à l'hypoxie tissulaire, mais il est susceptible de refléter un dysfonctionnement mitochondrial et une stimulation adrénergique élevée. Le lactate et le suPAR étant les meilleures stratifications de risque d'infection présumée(Barichello et al., 2022)

VIII-Pronostic :

La prédiction du pronostic peut aider à améliorer la prise en charge des patients. Il est important d'identifier le plus rapidement possible les patients qui courent un risque plus élevé de décès afin de mieux définir la stratégie de thérapie. Ainsi Plusieurs systèmes de notation ont été développés pour prédire la mortalité chez les patients gravement malades.

VIII-1-Score SOFA : Le score SOFA est un indice quantitatif largement utilisé en clinique pour évaluer le dysfonctionnement multiorganique et le pronostic des patients .(C. Liu et al., 2022a) Le score SOFA est un outil de plus en plus important pour définir à la fois l'état clinique du patient septique et la réponse aux thérapies. (Lambden et al., 2019)

VIII-2-Score q-SOFA : Le score q-SOFA est un indice quantitatif plus rapide et plus simple, qui peut également évaluer le dysfonctionnement multiorganique qui convient au dépistage et à l'évaluation précoces des patients septique et un score qSOFA de 2 ou plus est fortement associé à un risque de mortalité plus élevé (C. Liu et al., 2022b)

VIII-3-Score APACHE II : Le système de notation APACHE II est une méthode courante d'évaluation clinique de l'état et du pronostic des patients admis à l'unité de soins intensifs (USI), mais la méthode de calcul est compliquée , ce qui peut affecter l'évaluation précoce et efficace de la prise en charge thérapeutique des malades (C. Liu et al., 2022a)

VIII-4-Score PIRO : la stadification PIRO est un outil important pour stratifier et pronostiquer les patients hospitalisés atteints de sepsis.(S. Kumar et al., 2015), Le modèle PIRO, en tenant compte des comorbidités et de la cause septique ainsi que de l'état physiologique, a obtenu de meilleurs résultats que le score SOFA.(Macdonald et al., 2014)

IX-Prise en charge du septique :

Un comité consensuel de 55 experts internationaux s'est réuni et des recommandations pour la prise en charge du sepsis ont été définies à l'issue de ce comité dans le Surviving Sepsis Campaign publié en 2017 (Rhodes et al., 2017).

Le sepsis est une urgence médicales et la réanimation doit être effectuée le plus rapidement possible. Dans les premières heures suivant l'arrivée du patient, les prélèvements pour les cultures bactériennes et, l'administration d'antibiotiques à large spectre sont effectués. Les cultures microbiologiques doivent être effectuées avant de commencer un traitement antimicrobien. Cependant, l'administration d'antimicrobiens doit être initiée dès que possible après diagnostic du sepsis. La rapidité d'administration est essentielle car chaque heure de retard est associée à une augmentation mesurable du risque de mortalité(A. Kumar et al., 2006) (A. Kumar et al., 2009) (Ferrer et al., 2014).

Les foyers infectieux soupçonnés doivent être contrôlés dès que possible après une réanimation initiale réussie. Initialement, un traitement à large spectre est mis en place au niveau de la source présumée du sepsis (Textoris et al., 2011)

Par la suite, le traitement est ajusté selon le pathogène détecté. Cette réévaluation permet de limiter le développement de résistances aux antibiotiques, de réduire la toxicité et le coût. Une des premières recommandations concerne une réanimation liquidienne précoce, car elle est cruciale pour la stabilisation du débit sanguin tissulaire et donc décisive pour la protection de dysfonctions des organes. Selon les recommandations de la Surviving Sepsis Campaign (Levy et al., 2018), les cristalloïdes constituent le liquide de remplissage de premier choix, l'utilisation de colloïdes est également possible. Plusieurs paramètres permettent d'évaluer les besoins hémodynamiques des patients septiques : la fréquence cardiaque, la pression artérielle moyenne et l'urine, mesurées par des systèmes non invasifs. Si l'hypotension persiste, un support par substances vasoactives, qu'on appelle vasopresseurs, peut être mis en place. Les vasopresseurs sont administrés afin d'assurer le maintien d'une pression artérielle moyenne supérieure à 65 mmHg, permettant ainsi de garder une perfusion tissulaire suffisante afin de protéger les organes. En cas d'atteintes respiratoires une ventilation mécanique est mise en place (Levy et al., 2018).

L'hémofiltration est une thérapie extracorporelle pour traiter les patients septiques. Cette méthode consiste à extraire le sang du patient par l'intermédiaire d'un cathéter. Après extraction, le sang du patient est acheminé sous pression à travers un système de filtration qui élimine les toxines et les médiateurs de l'inflammation dans le but d'atténuer la réponse pro-inflammatoire excessive (Rimmelé et al., 2012). Le sang est ensuite renvoyé au patient par l'intermédiaire d'un cathéter.

Ainsi, la prise en charge thérapeutique est essentiellement symptomatique et permet de réduire considérablement la mortalité associée au sepsis, néanmoins cette mortalité reste élevée

Chez l'adulte

- La PCT est un biomarqueur plus pertinent et plus précis que la CRP pour déterminer l'origine bactérienne (PCT élevée) plutôt que virale (PCT basse) d'une pneumonie.
- Les valeurs de PCT au cours des infections à Mycoplasma ou Chlamydia sont plutôt comparables à celles observées lors d'infections virales que lors des pneumonies à pyogènes (Neuville et al., 2019)

Chapitre II :
Physiopathologie du sepsis et la
coagulopathie lié au sepsis

I-Physiopathologie :

La pathogenèse du sepsis implique de multiples aspects d'interaction entre les micro-organismes infectieux et l'hôte. La reconnaissance des agents pathogènes et l'activation cellulaire qui en résulte sont fondamentales pour le contrôle des infections. Paradoxalement, la réponse inflammatoire de l'hôte est également au cœur des modifications physiopathologiques du sepsis. (Sa lomão et al., 2019a).

I-1-Réponse de l'hôte :

I-1-1-Les inducteurs sont des signaux qui déclenchent la réponse inflammatoire. Les inducteurs comprennent les molécules libérées par les bactéries et les virus (modèles moléculaires associés aux pathogènes — PAMPs) ou par les cellules endommagées (modèles moléculaires associés aux dommages — DAMPs)(fig.6) . Le PAMP classique est le lipopolysaccharide (LPS) des parois bactériennes à Gram négatif. L'ADN viral ou l'ARN, ou les cristaux d'urate sont également des PAMPs. Lorsqu'une cellule est endommagée, elle libère des mitochondries et d'autres molécules qui déclencheront également une réponse inflammatoire. (Greenhalgh, 2017)

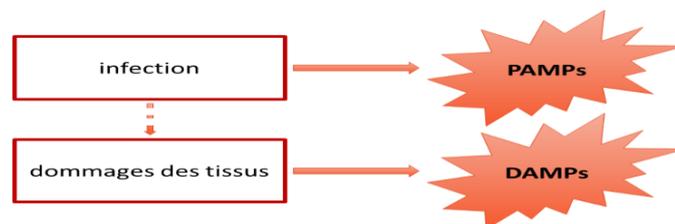


Figure 6 : L'infection par des pathogènes et les lésions cellulaires entraînent la production de PAMPs et de DAMPs qui favorisent la réponse immunitaire (Pandolfi et al., 2016) .

I-1-2-Les capteurs sont les récepteurs cellulaires (récepteurs de reconnaissance des pathogènes — PRRs) qui reconnaissent les PAMPs ou les DAMPs(fig.7) , qui se trouvent à la surface des cellules du système immunitaire naturel. Le capteur classique est le « récepteur de type péage-4 (TLR4) », qui lie le LPS pour déclencher la réponse inflammatoire. Lorsqu'un inducteur se lie à un capteur, la signalisation intracellulaire est initiée par de multiples voies menant à l'expression génétique pour produire des médiateurs .(Greenhalgh, 2017).

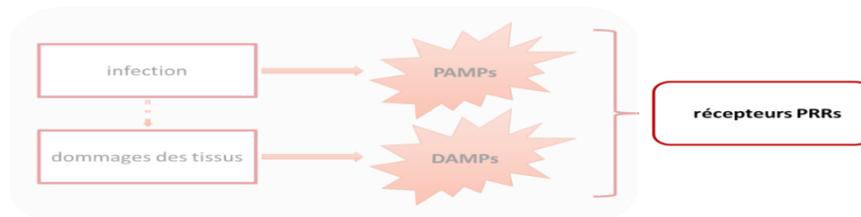


Figure 7:Reconnaissance des signaux DAMPs et PAMPs par les récepteurs PRRs.(Takeuchi & Akira, 2010)

Au cours du sepsis , d'autres PRR et PAP sont impliqués dans la réponse aux infections, y compris les TLR à la surface des cellules (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 et TLR6), où ils reconnaissent les produits bactériens, et les TLR intracellulaires (TLR3, TLR7 et TLR9) impliqués dans la détection de matériel génétique à partir de virus et de bactéries.(fig8) (Salomão et al., 2019b)



Figure 8 : Les 4 familles des récepteurs PRRs (Takeuchi & Akira, 2010) .

Les autres récepteurs qui reconnaissent les produits microbiens comprennent les récepteurs nucléotidiques et les récepteurs du domaine de l'oligomérisation NLRs (Nod-Like Receptors) qui reconnaissent presque exclusivement des composants bactériens (Rathinam et al., 2012), (Salomão et al., 2019b), les récepteurs rétinoliques de type acide inductible I (RIG-I) qui ont la capacité de reconnaître les ARN viraux, et les récepteurs de lectine de type C CLRs connues pour la reconnaissance des pathogènes de type fongique (Dambuza & Brown, 2015).

I-1-3-Les médiateurs :

Après reconnaissance des PAMPs et DAMPS par les PRRs, la réponse du système immunitaire se déclenche. L'activation des PRR entraîne la libération de nombreux médiateurs de l'inflammation par l'activation du facteur nucléaire κ B et les neutrophiles : cytokines, chimiokines, radicaux oxygènes et monoxyde d'azote (Cecconi et al., 2018b)

I-1-3-1-Cytokines pro-inflammatoires :

Les cytokines sont synthétisées par certaines cellules du système immunitaire (lymphocytes et macrophages) et aussi par les cellules épithéliales. Elles agissent sur d'autres cellules immunitaires pour en réguler l'activité.

TNF α et IL-1 jouent un rôle essentiel dans l'orchestration de l'inflammation et sont les principaux médiateurs de l'activation de la coagulation induite par l'inflammation (Schulte et al., 2013) Au niveau des cellules endothéliales ils favorisent l'expression du facteur tissulaire et accroissent l'expression des molécules d'adhérence (Schouten et al., 2008). Ils amplifient les cascades inflammatoires de façon autocrine et paracrine en activant les macrophages et sous leurs actions, différents types cellulaires produisent des médiateurs lipidiques, des enzymes protéolytiques et des chémokines, autant de facteurs directement impliqués dans l'entretien du processus inflammatoire (Cohen, 2002).

IL-6 a des effets biologiques variés, incluant l'activation des lymphocytes B et T, le système de coagulation, et la modulation de l'hématopoïèse (Van Der Poll et al., 1994) .

I-1-3-2 Les chimiokines sont une famille de cytokine possédant des activités chimiotactiques vis-à-vis des différentes populations de leucocytes (Legler & Thelen, 2016).

I-1-3-3-Cytokines anti-inflammatoires : Ils inhibent l'inflammation en inhibant TNF α et l'activation du système de coagulation tels que l'**IL-10** (Wu et al., 2009) et IL-6 qui a également un rôle anti-inflammatoire en inhibant la libération de TNF α et d'IL-1 (Wu et al., 2009) et augmentant le taux de médiateurs anti-inflammatoires, tels IL-10, TGF- β , et le cortisol (Steensberg et al., 2003)

I-1-4-Les effecteurs : se sont les cellules, les tissus et les organes qui répondent à la libération des médiateurs (Greenhalgh, 2017)

I-2- La Réponse inflammatoire :

Au cours du sepsis , les produits bactériens tels que LPS de bactéries gram-négatives, peptidoglycane et acide lipotéichoïque de bactéries gram-positives, les antigènes fongiques pénètrent dans la circulation et déclenchent la réponse immunitaire au moyen de la protéine de liaison LPS, du complexe soluble CD14, du complexe CD11/CD18 et des TLR(fig.9)(Polat et al, 2017)

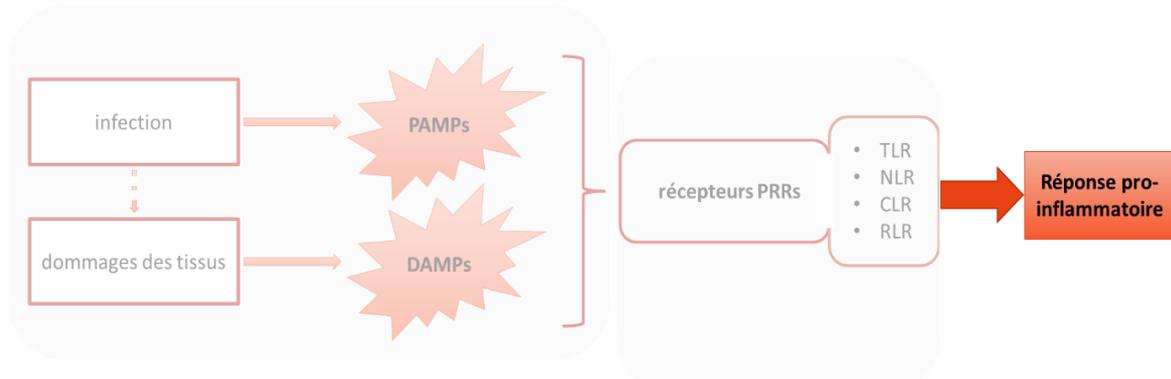


Figure 9: Initiation de la réponse pro-inflammatoire (Takeuchi & Akira, 2010) .

L'ensemble de ces molécules va initier la réponse immunitaire innée, c'est-à-dire non spécifique, et déclencher le recrutement des cellules compétentes au niveau du site inflammatoire. Les neutrophiles circulants sont recrutés. Leur rôle principal est de phagocytter une cellule étrangère ou infectée. Ce recrutement est très rapidement suivi par le recrutement et l'activation de monocytes, macrophages et cellules dendritiques. Les macrophages permettent le nettoyage de corps nécrotiques et corps apoptotiques. Les cellules dendritiques permettent le déclenchement de la réponse immunitaire adaptative : ils phagocytent les agents pathogènes puis migrent vers les organes lymphoïdes, où ils activent les lymphocytes T et B. L'ensemble de ces cellules libère également des cytokines proinflammatoires et participe à l'amplification de l'état inflammatoire. De plus, certaines cytokines jouent un rôle particulier car elles peuvent auto-entretenir leur production, conduisant à un phénomène inflammatoire qui s'amplifie de manière autonome. Un véritable « orage cytokinique » peut alors se déclencher. (H. Wang & Ma, 2008).

V-1-3- la réponse anti-inflammatoires :

La réponse anti-inflammatoire est un mécanisme de rétro-contrôle négatif pour diminuer la synthèse des médiateurs pro-inflammatoires et moduler leurs effets, rétablissant ainsi l'homéostasie (Sagy et al., 2013). Parmi ces mécanismes on retrouve une diminution de la réponse des lymphocytes T et une contre-réponse excessive pour équilibrer la réponse proinflammatoire qui se produit au début. (Polat et al., 2017).

Le sepsis a été décrit comme un phénomène à deux stades, une réponse pro-inflammatoire initiale dominée par le système immunitaire inné menant à un SIRS, suivie d'un « syndrome de réponse anti-inflammatoire compensatoire » (CARS) dominée par le système adaptatif. (Salomão et al., 2019b). Cependant, des études récentes ont conduit à considérer le sepsis comme le déclenchement simultané des réponses pro et anti-inflammatoires plutôt que consécutives (Xiao et al., 2011) (Salomão et al., 2019a)(fig.7)

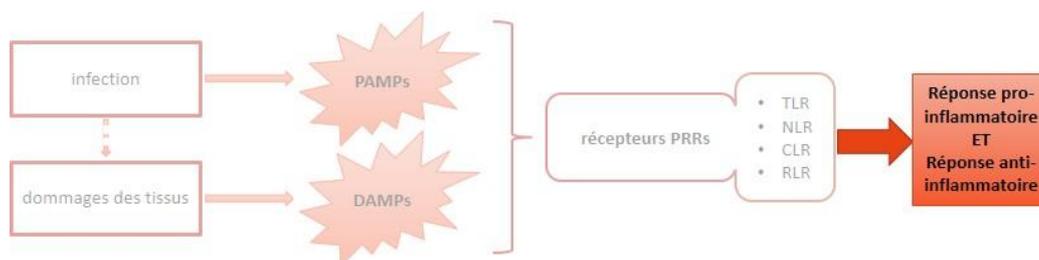


Figure 10: Initiation des réponses simultanées pro- et anti-inflammatoires (Takeuchi & Akira, 2010).

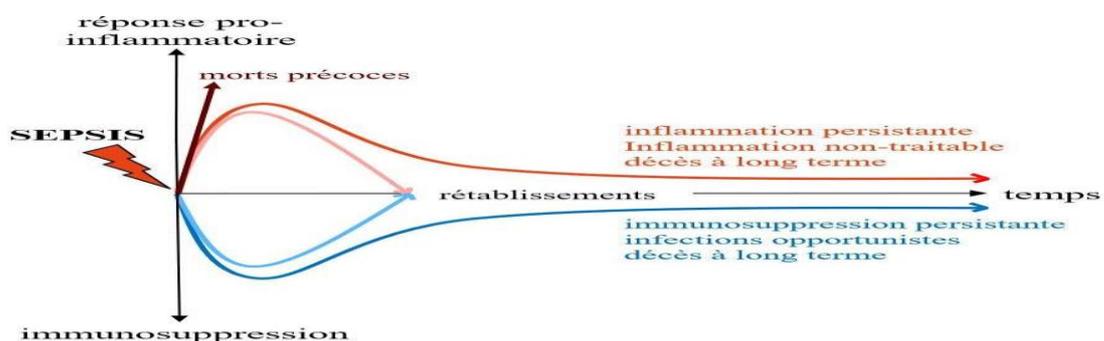


Figure 11: Modélisation de l'équilibre entre pro- et anti-inflammatoires (Hotchkiss et al., 2013) .

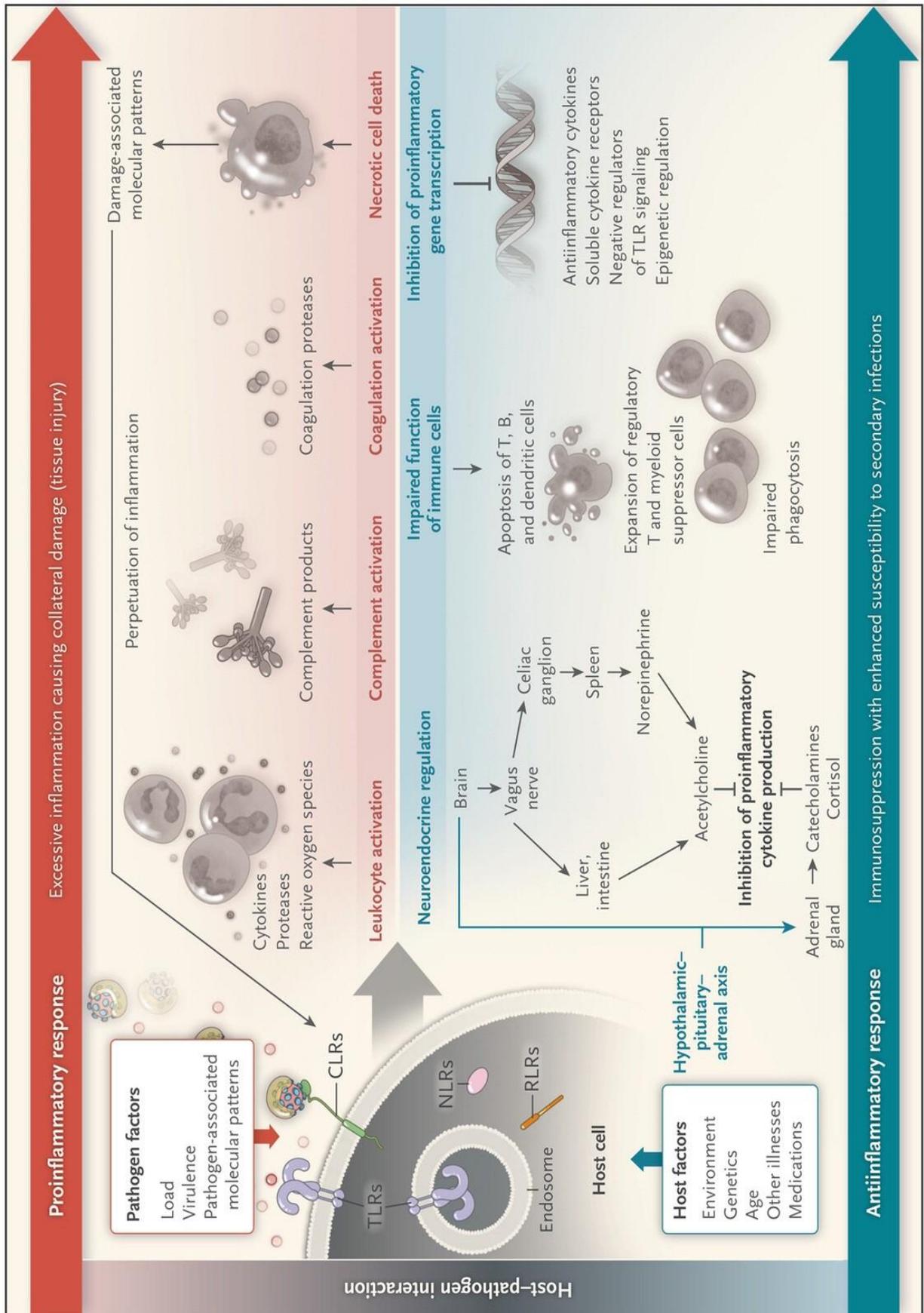


Figure 12: La réponse de l'hôte à un sepsis (Angus & Van Der Poll, 2013b)

II- Les conséquences sur l'organisme:

II-1-Perturbation de l'hémostase :

II-1-1-Fuite capillaire :

Une augmentation de la perméabilité capillaire entre 6 et 24 heures après l'infection est observée. Celle-ci contribue alors au développement d'œdèmes pulmonaires ou encore à des lésions rénales aiguës (Z. Wang et al., 2012). Le monoxyde d'azote relargué par l'orage cytokinique est un agent vasodilatateur, qui au contact de l'anion superoxyde, forme un composé très oxydatif le peroxyde de nitrite. Ces composés oxydatifs provoquent des dégâts cellulaires, touchant initialement l'endothélium vasculaire puis s'installent de façon systémique conduisant à la mort cellulaire. Une des conséquences cellulaires est l'apoptose et le relâchement des jonctions serrées des cellules endothéliales conduisant à la fuite capillaire(Siddall et al., 2017) et à l'œdème des tissus. Il a également été montré que la dégranulation des mastocytes et des basophiles suite à l'action des protéines C3a et C5a du complément conduit à la fuite capillaire(Ward, 2004).

II-1-2-Microcirculation

L'endothélium n'est pas le seul composant de la microcirculation à être altéré. Dans le poumon, une faible contractilité vasculaire des artérioles est décrite au cours du sepsis. Ces différents facteurs entraînent une mauvaise distribution des débits sanguins régionaux donnant une altération globale de la microcirculation et l'apparition d'hypoxie tissulaire provoquant le dysfonctionnement de certains organes vitaux tels que le poumon, le rein, etc .(Tyagi et al., 2009).

II-1-3-Trouble de La coagulation

La coagulopathie est une complication courante liée au sepsis qui affectent jusqu'à 80 % des patients septiques et existe tout au long du processus (Levi & Schultz, 2017) Stimulée par des facteurs inflammatoires et apparaît dès l'état pro-coagulant précoce par des symptômes infracliniques jusqu'à la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) au stade terminal (Lipinska-Gediga, 2016)

La relation, entre le sepsis et l'altération de la coagulation, se produit principalement par la libération de cytokines pro-inflammatoires, qui induisent l'expression du facteur tissulaire (FT), une diminution du taux d'antithrombine, l'inhibition de la protéine C et une altération de la fibrinolyse (Levi & Van Der Poll, 2005)

Cela est expliqué par Les récepteurs aux protéases activées (PAR) exprimés par les plaquettes qui forment un lien entre la coagulation et l'inflammation. Parmi les quatre sous-types qui ont été identifiés, PAR1 en particulier, qui nécessite la transactivation de PAR2(Kaneider et al., 2007) , exerce des effets cytoprotecteurs lorsqu'il est stimulé par la protéine C activée ou la thrombine à faible dose, mais à l'inverse exerce des effets délétères sur la fonction de la barrière endothéliale lorsqu'il est activé par de fortes concentrations thrombine(Ruf, 2010).

Ces changements peuvent aboutir à l'activation généralisée et incontrôlée de la coagulation, qui entraîne la formation intravasculaire de fibrine et de microthrombi et l'occlusion thrombotique des petits et moyens vaisseaux sanguins qui se fait au niveau du foyer infectieux afin d'empêcher la propagation des pathogènes dans le reste de l'organisme. cet état procoagulant et qui, avec des dommages capillaires, conduit à l'adhésion plaquettaire et la consommation de facteurs de coagulation (Greenhalgh, 2017) qui peut entraîner des événements thrombotiques et hémorragiques mortels. ⁴(Lipińska-Gediga, 2019) ; (Giustozzi et al., 2021). (Iba et al., 2019) (Greco et al., 2017)

Cependant, cette coagulation intravasculaire peut compromettre la perfusion des tissus et aggraver les défaillances d'organes (Levi & Van Der Poll, 2010). Ainsi il a été démontré que la coagulopathie associée au sepsis est un facteur majeur associé à la mortalité chez les patients septiques. (Lipińska-Gediga, 2019) ; (Giustozzi et al., 2021).

II-2- L'hypotension et Lésions tissulaires :

Le monoxyde d'azote relargué par l'orage cytokinique est un agent vasodilatateur, qui entraîne une vasodilatation et une perméabilité accrue des vaisseaux sanguins, ce qui cause une hypovolémie. De plus, le monoxyde d'azote va causer une vasoplégie (perte du tonus des parois) des vaisseaux sanguins. La combinaison de l'hypovolémie et de la vasoplégie va entraîner une hypotension réfractaire au remplissage vasculaire(Russell, 2006) . Une hypotension est considérée comme telle lorsque la pression artérielle systolique est inférieure à 100 mmHg. (Greenhalgh, 2017) Cette baisse de tension entraîne une hypoxie, c'est-à-dire

une diminution de la quantité d'oxygène utilisable par les cellules de l'organisme. Cette baisse d'oxygène conduit à l'apparition de lésions tissulaires et à la libération de DAMPs.

II-3- Défaillances d'organes :

Une réponse immunitaire dérégulée et exacerbée dans laquelle l'équilibre entre la réaction proinflammatoire et la réaction anti-inflammatoire est perdue est considérée comme la clé du développement d'une défaillance d'organes. Le processus de défaillances d'organes est multifactoriel et demeure à ce jour incomplètement compris. La diminution de la perfusion tissulaire La perturbation de l'homéostasie microvasculaire par des substances vasoactives comme l'histamine et l'hypoxie en sont les facteurs dominants .

Le poumon est généralement le premier organe à être touché, on parle de dysfonction respiratoire . L'atteinte peut aller d'un dysfonctionnement léger à une lésion pulmonaire aiguë. Dans les formes les plus sévères, un syndrome de détresse respiratoire aiguë apparaît avec une mortalité atteignant les 40% (Rubinfeld et al., 2005). Le myocarde est le deuxième organe le plus souvent affecté. Cela est dû à la production élevée de monoxyde d'azote qui entraîne à la fois une instabilité vasculaire et une dépression myocardique. (Polat et al., 2017). De plus, une atteinte encéphalique est retrouvée dont la physiopathologie est multifactorielle : une perturbation de la barrière hémato-encéphalique, une diminution de la perfusion cérébrale et une augmentation du processus neuroinflammatoire (Adam et al., 2013). La dysfonction hépatique est également fréquente car le foie joue un rôle central dans le sepsis, il intervient dans la régulation des défenses immunitaires. Il a une place cruciale dans la clairance bactérienne, la production de cytokines et l'adaptation métabolique à l'inflammation (Strnad et al., 2017).

Des preuves de plus en plus nombreuses ont montré que les NETs ont également été impliquées dans la pathogénèse du dysfonctionnement des organes. Toutefois, un sepsis sévère peut provoquer une « dysrégulation » de la migration des neutrophiles vers des foyers infectieux; les neutrophiles s'accumulent plutôt dans les organes vitaux, comme les poumons, les reins et le foie . Ce phénomène entraîne une réduction de la capacité de l'hôte à contrôler l'infection, mais augmente les dommages aux tissus (Colón et al., 2019)

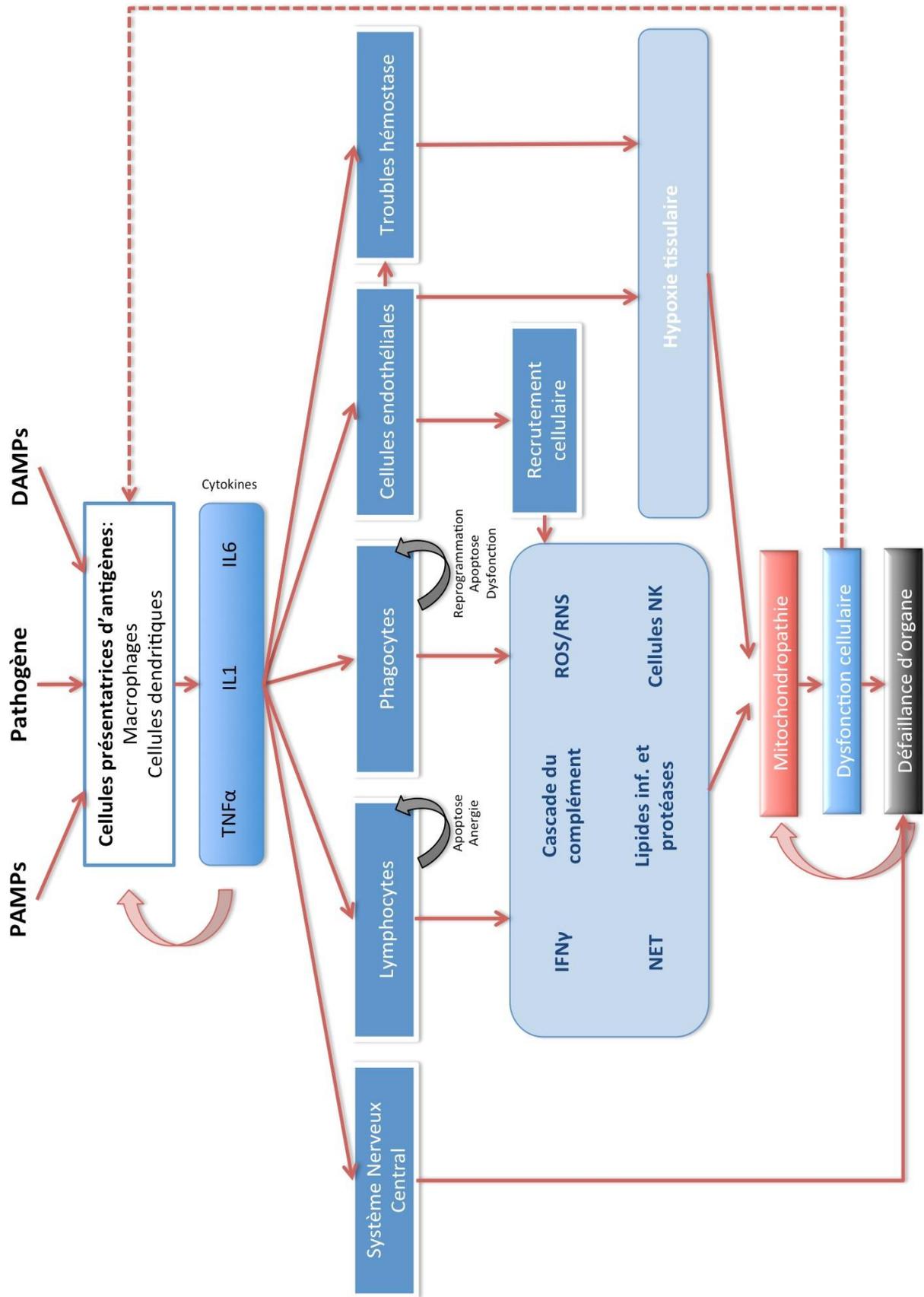


Figure 13 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie du sepsis(Angus & Van Der Poll, 2013b).

Partie pratique :

I-Objectifs :

I-1-Objectif principal :

Étudier l'efficacité du ratio international normalisé (RIN) pour la reconnaissance rapide et précoce du sepsis chez l'adulte.

I-2-Objectifs secondaires :

Étudier l'intérêt des autres paramètres biologiques a savoir le TP , le TCA et les données de l'hémogramme (taux des plaquettes, des leucocytes, des neutrophiles, des lymphocytes, des rapports NLR, PLR et l'indice de distribution des GR le RDW) dans le diagnostic du sepsis.

II-Matériel et Méthodes :

II-1-Matériel :

II-1-1-Type et lieu d'étude :

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective menée au service de réanimation au urgences médicaux chirurgical du CHU FRANTZ FANON durant la période de janvier 2023 à juin 2023 pour l'étude prospective et de janvier 2022 jusqu'au décembre 2022 pour l'étude rétrospective .

II-1-2-La Population d'étude :

La population étudiée est représentée par les patients atteints d'une infection et Selon les critères de sepsis-3, les sujets de l'étude étaient divisés en groupes de non sepsis et de sepsis.

A. Les critères d'inclusion:

- Âge > 18 ans et non limité par le sexe
- patients présentent des infections confirmées.

B. Les critères de non inclusion :

- âge moins de 18 ans
- maladies chroniques hépatiques ou rénales
- hémopathie
- traitement par immunosuppresseurs ou corticostéroïdes
- traitement aux anticoagulants
- les patients avec des dossiers médicaux incomplètes

II-1-2-Tubes de prélèvement :

- ❖ **Tube avec anticoagulant EDTA (Ethylène Diamine Tétra Acétique):** pour la NFS
- ❖ **Tube avec anticoagulant Citraté :** Il est recommandé d'utiliser une solution tamponnée de citrate de sodium à 3,2 %
- ❖ **Tube avec anticoagulant hépariné:** pour les tests biochimique

II-1-2-Automates :

- ❖ **SYSMEX XP-300** : Le XP-300 est un analyseur hématologique cellulaire différentiel fabriqué par Sysmex Corporation , peut effectuer une NFS, qui comprend des mesures des globules rouges, globules blancs, plaquettes, hémoglobine, hématocrite, et d'autres paramètres. Ces éléments sont comptés en utilisant la méthode de détection à courant continu avec correction de coïncidence. L'intensité de l'impulsion électronique est proportionnelle au volume de la cellule(fig.14).



Figure 14: Analyseur hématologique SYSMEX XP 300

- ❖ **START MAX** : est un analyseur de coagulation semi-automatique efficace avec 4 canaux de lecture, permettant la réalisation de tous les tests chronométriques, il a prouvé son efficacité, d'un fonctionnement simple et convivial, il offre un grand confort d'utilisation et une grande fiabilité, utilisé pour la mesure du TP, INR, TCA et pour le dosage du fibrinogène (Fig.15) .



Figure15: Coagulomètre semi-automatique STAR MAX .

❖ **Automate de biochimie :**

Il s'agit d'un analyseur de biochimie multiparamétrique qui permet la détermination des paramètres biochimiques, les échantillons et réactifs sont préparés en amont puis placés dans l'appareil, l'automate va ensuite procéder à leur gestion et analyse automatiquement en mélangeant les échantillons aux réactifs spécifiques à la réaction et déterminant ensuite les concentrations par une méthode spectrophotométrique (fig.16).



Figure 16 : automate de biochimie Selectra Pro M .

❖ **Un analyseur de biochimie semi-automatique :**

Un spectrophotomètre qui sert à mesurer l'absorbance d'une solution selon une longueur d'onde bien définie . Cette dernière diffère suivant le paramètre souhaitant mesurer. Les échantillons sont préparés préalablement selon des méthodes colorimétriques ou enzymatiques puis introduits dans l'appareil individuellement (un par un) . la mesure s'effectue dans quelques secondes (fig.17) .



Figure 17 : Analyseurs de biochimie semi-automatiques Mindray BA 88A et CYANStart .

II-1-3-Réactifs :

Réactifs pour l'analyseur d'hématologie cellulaire :

- ❖ **Diluant** : qui agit comme diluant pour les WBC, les RBC, les PLT et le HB, il permet de maintenir le volume cellulaire de chaque RBC et PLT pendant la partie de comptage et dimensionnement de cycle de mesure , il fournit ainsi un milieu conducteur pour le comptage d'impédance et il permet de rincer les buses d'échantillonnage et les systèmes d'écoulement
- ❖ **Lyse** : Elle lyse rapidement les GR et minimise le stroma cellulaire résultant, elle modifie la membrane WBC pour permettre au cytoplasme de diffuser lentement et de rétrécir la membrane autour du noyau et des granules éventuellement présents et elle convertie l'Hb en un complexe d'Hb modifié mesurable
- ❖ **Détergent CLEANER** : Fournit une solution optiquement claire qui est utilisé pour obtenir la référence zéro pendant le cycle de mesure Hb, il élimine l'accumulation de protéines dans l'analyseur, et il rince les bains de mesure et les bains secondaires

Réactifs pour l'analyseur de coagulation semi-automatique :

- ✚ **NEOPLASTINE STAGO** : réactif pour la détermination du temps de Quick et du taux de prothrombine sur plasmas humains, détermination du temps de coagulation à 37°C en présence de Thromboplastine tissulaire et de calcium.
- ✚ **CK PREST STAGO** : réactif pour la détermination du TCA. détermination du temps de coagulation à 37°C en présence de phospholipide (Céphaline) un activateur de la phase contact et du calcim
- ✚ **LIQUID FIB STAGO** : Réactif pour la détermination de la concentration en fibrinogène dans le plasma humain par un dosage chromométrique.

I-1-4-Appareillage :

- ❖ Centrifugeuse
- ❖ Bain marie

I-1-5-Matériels accessoires :

- ❖ Micropipette
- ❖ Embouts et portoirs

II-2-Méthodes :

II-2-1-Recueil de donnée :

Le recueil des données a été effectué par une collecte détaillée à partir des dossiers médicaux des patients au niveau du service de réanimation à l'aide d'une fiche de renseignements (annexe 01). Dont les données recueillies comprennent

- Données épidémiologiques : Sexe Age
- Les antécédents personnels
- Données thérapeutiques :
- Facteur de risque pouvant provoquer une infection
- Données cliniques : (Température corporelle ; État hémodynamique; État respiratoire; État neurologique)
- Données biologiques(hémobiologique , biochimique, microbiologique)

II-2-2-La sélection de la population septique :

❖ Infection :

L'infection se définit comme l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques suite à l'envahissement de tout ou partie de l'organisme par un agent pathogène (bactéries, virus, champignons ou parasites). (Legall & Metnitz, 2002)

❖ Sepsis :

Le sepsis est un trouble complexe qui se développe à la suite d'un dérèglement de la réponse de l'hôte à une infection et qui est associé à un dysfonctionnement aigu des organes et à un risque élevé de décès(Cecconi et al., 2018b).

❖ Choc septique :

Le choc septique est décrit comme un sous-ensemble de cas de sepsis défini cliniquement, où, malgré une réanimation fluide adéquate, les patients ont une hypotension persistante induite par sepsis qui nécessite des vasopresseurs pour maintenir un PAM de plus de 65mmHg ou un niveau de lactate supérieur à 2 mmol/l(Purcarea & Sovaila, 2020b) (Cecconi et al., 2018b).

❖ **Score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) :**

Le score SOFA est un score pronostique utilisé dont un changement de 2 ou plus est désormais une caractéristique déterminante du syndrome septique (Lambden et al., 2019) Le score SOFA est un score validé allant de 0 à 24, avec des points attribués pour la preuve d'une défaillance d'organe dans 6 systèmes d'organes différents (tableau 2). La fonction de six systèmes d'organes est notée de 0 (aucun dysfonctionnement d'organe) à 4 (dysfonctionnement d'organe sévère), plus le score était élevé, plus le dysfonctionnement des organes lié au sepsis était grave. (C. Liu et al., 2022b) ; (Tolchin et al., 2021) ; (de Grooth et al., 2017)

Tableau 2: Le score d'évaluation de défaillance séquentiel d'organe (SOFA) (Purcarea & Sovaila, 2020a) ; (Taeb et al., 2017) ; (Antonelli et al., 1999)

Score SOFA	0	1	2	3	4
Respiration PaO ₂	≥400	<400	<300	<200 et ventilation mécanique	<100 et ventilation mécanique
Coagulation plaquettes × 10 ³ /mm ³	≥150	<150	<100	<50	<20
Foi bilirubines (mg/dl) (μmol/l)	<1,2 <20	1,2-1,9 20-32	2-5,9 33-101	6,0-11,9 102-20	>12 >204
Cardiovasculaire PAM (mmHg) et/ou nécessité d'agent inotropes exprimés en pg/kg/min	≥70	<70	Dopamine <5 ou dobutamine (n'importe quelle dose)	Dopamine >5 ou noradrénaline ≤0 ,1 ou adrénaline ≤0,1	Dopamine >15 ou noradrénaline >0,1 ou adrénaline >0,1
SNC Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Rénal créatinine en mg/dl ou en μmol/l diurèse en ml/24h	<1,2 <110	1,2-1,9 110-170	2,0-1,9 171-299	3,5-4,9 300-440 ou <500ml/j	>5 >440 ou <200 ml/j

❖ Score q-SOFA :

Le système q-SOFA est un outil simple de stratification des risques utilisé pour identifier les patients à risque de sepsis (Lambden et al., 2019). Il est varié de 0 à 3 points. Un score q-SOFA ≥ 2 points indique un dysfonctionnement organique (Marik & Taeb, 2017). Lorsque deux de ces variables sont présentes simultanément, le patient est considéré comme étant q-SOFA positif. (Evans et al., 2021) ; (C. Liu et al., 2022b).

Tableau 3: le score quick SOFA : (Purcarea & Sovaila, 2020a) ; (Taeb et al., 2017)

PAS ≤ 100 mmHg	1
Fréquence respiratoire ≥ 22 cpm	1
Le score Glasgow ≤ 14	1

❖ L'échelle de coma de Glasgow (GCS) :

Le GCS est un score utilisé pour le calcul des scores SOFA et q-SOFA. La note variait de 3 à 15 points. Plus le score était élevé, plus la perturbation de la conscience du patient était grave (C. Liu et al., 2022b). Annexe 2

II-3-Etape pré-analytique :

❖ Le prélèvement :

Les prélèvements ont été effectués pour l'ensemble des patients au niveau de l'unité de la réanimation du service des urgences médico-chirurgicales.

En pratique, le prélèvement sanguin est réalisé par ponction veineuse franche au pli du coude. Le garrot doit être peu serré et posé peu longtemps afin d'éviter toute activation des cellules endothéliales, le tube doit être agité pour éviter la formation de microcaillots, le ratio du volume sang/anticoagulant est de 9 pour 1 pour le tube citraté.

❖ Acheminement :

Les tubes ont été transportés vers le laboratoire des urgences médicaux-chirurgicales pour effectuer les analyses biologiques : NFS, bilan global de la coagulation, bilan biochimique (crp, glycémie, urée...). La vérification de la conformité des tubes aux exigences de laboratoire a été faite en respectant l'anticoagulant adéquat, la quantité suffisante, les noms et prénoms des patients et la prescription.

II-4-Etape analytique : dosage des paramètres biologiques

II-4-1-NFS : La Numération Formule Sanguine

L'**hémogramme** est l'examen de base de toute exploration hématologique. Il est destiné à évaluer la qualité de l'hématopoïèse en apportant des informations sur les cellules du sang qui contribuent au maintien de l'intégrité de l'organisme. L'hémogramme est également désigné sous le nom de Numération Formule Sanguine ou NFS, Il a pour buts de quantifier (par la numération) qualifier (par le frottis sanguin) les cellules sanguines. On distingue ainsi l'Hémogramme Quantitatif inclut : Les numérations cellulaires :(Numération des GR, numération des GB ou Leucocytes et numération des plaquettes.(dont les valeurs normales au annexe05) . L'Hémogramme Qualitatif qui permet l'analyse morphologique des cellules sanguines sur un frottis sanguin après coloration au MGG.

II-4-1-1-Paramètre érythrocytaire :

- **Numération des globules rouges** :C'est le nombre des GR par unité de volume de sang, il est exprimé en Téra/L soit $10^{12}/L$.
- **Hémoglobine** :C'est la concentration en Hb dans le sang. Le résultat est exprimé en G/dl.
- **Hématocrite** il représente le volume occupé par les GR dans un volume de sang donné. Sa valeur est calculée de plus en plus par les automates à partir du VGM. Le résultat est exprimé en pourcentage ou L/L.
- **Constantes érythrocytaires** : Les constantes érythrocytaires sont des paramètres qui permettent de caractériser la population érythrocytaire en décrivant les caractéristiques qualitatives des GR.
 - a- **Le Volume Globulaire Moyen (VGM)** : C'est le volume moyen du GR. Il est exprimé en femto-litre (fL) $VGM = Hte/GR$
 - b- **La Teneur Corpusculaire (Globulaire) Moyenne en Hb (TGMH ou TCMH)** :Elle indique le poids moyen d'Hb par globule. Elle est exprimée en pg/cellule
$$TCMH = Hb/GR.$$
 - c- **La Concentration Corpusculaire Moyenne en Hb (CCMH)** :La CCMH représente le poids (en grammes) d'hémoglobine contenue dans 100ml d'hématies
$$CCMH = HB/Hte.$$

d- **Le RDW:** C'est la largeur de distribution des globules rouges il mesure la variabilité de taille des érythrocytes circulant.

II-4-1-2-Paramètres leucocytaires : représente par la numération des leucocytes exprimés en Giga (10^9)/L (SI) ou en $10^3/\text{mm}^3$ (SC) et la formule leucocytaire appelée également l'équilibre leucocytaire Correspond à la détermination de la proportion des différents types de leucocytes (**Polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, lymphocytes, monocytes**) .

- ❖ **Paramètres plaquettaires :** Comprend La numération des plaquettes C'est le nombre des Plaquettes par unité de volume de sang.il est exprimé en Giga/L soit (10^9)/L ; Volume plaquettaire moyen (VPM) permettant d'apprécier la taille des plaquettes et Plaquetto-crite (PCT) qui correspond au volume sanguin occupé par les plaquettes.
- ❖ **Les rapports NLR (neutrophile /lymphocyte) et PLR (plaquette / lymphocyte) :** Les rapports NLR (neutrophile /lymphocyte) et PLR (plaquette / lymphocyte) ont été calculés

II-4-2-Bilan de coagulation (TP, INR, TCA) :

❖ **Temps de Quick : Taux de prothrombine :**

a-Principe. Il est basé sur la comparaison du temps de coagulation d'un plasma citraté recalcifié en présence d'un excès de phospholipides et de thromboplastine calcique à celui d'un témoin normal de référence. Il mesure globalement l'activité des facteurs suivants : VII, V, X, II, et le fibrinogène. Le mode opératoire est en annexe 3

b-Expression des résultats. Les résultats peuvent être exprimés :

En secondes par rapport à un témoin (Valeur Normale du témoin : 12 -14 secs). Un TQ allongé de plus de 2 secs par rapport au témoin est considéré comme pathologique.

En pourcentage du taux de prothrombine (TP) : Le résultat du TQ peut être exprimé en pourcentage d'activité à l'aide d'une courbe d'étalonnage appelée la courbe de thivolle établie à partir d'un plasma témoin. valeur normale : 70 à 100 %.

❖ L'INR :

L'INR (International Normalized Ratio) est le mode d'expression standardisée du Temps de Quick destiné à remédier aux variations dues aux différentes thromboplastines utilisées par les laboratoires d'analyses. Il permet ainsi la standardisation des résultats.

Il correspond au rapport du TQ du patient sur celui du témoin, élevé à la puissance ISI (International sensibility index), définie donc par la formule suivante :

$$\text{INR} = [\text{Temps de quick du malade (sec)} / \text{TQ du témoin (sec)}] ^ \text{ISI}$$

L'ISI définit la sensibilité du réactif mesuré par le fabricant en comparant son réactif à la thromboplastine de référence de l'OMS.

❖ Temps de céphaline activé TCA :

a-Principe: Il mesure le temps de coagulation d'un plasma à 37° C en présence d'un activateur de surface, de phospholipides et de calcium rajouté en excès pour faire démarrer l'activation de la voie intrinsèque. Il mesure globalement l'activité des facteurs suivants : XII, XI, IX, VIII, , PK, KHPM mais aussi V, X, II, et le fibrinogène. Le mode opératoire est en annexe 4

b- Expression des résultats . les résultats sont exprimés en secondes par rapport à un témoin : Valeur normale du témoin : 25- 35 secs .Un TCK allongé de plus de 6 secondes par rapport au témoin est considéré comme pathologique et En ratio : un TCK Malade / TCK Témoin < 1,2 est considéré comme normal

III-Analyse statistique :

L'analyse statistique de nos résultats a été effectuée par le logiciel _ SPSS _ (*Statistical Package for the Social Sciences*) version 25 ainsi par Microsoft Excel 2013.

Les données récoltées ont été représentées sous forme des tableaux, des histogrammes. Nous avons déterminé les moyennes, les écart-types, les extrêmes et les pourcentages.

Afin d'analyser les variables quantitatives, on a réalisé le test de Student, une valeur de $P < 0.05$ a été retenue comme statistiquement significative.

Afin d'analyser les variables qualitative, on a réalisé le test khi 2, une valeur de $P < 0.05$ a été retenue comme statistiquement significative.

Une analyse de régression logistique a été utilisée pour déterminer les facteurs prédictifs indépendants de sepsis .Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et $P < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif. puis on a calculer l' OR

L'*odds ratio* (OR) : également appelé rapport des chances, rapport des cotes ou risque relatif rapproché

- < 1 signifie que l'événement est moins fréquent dans le groupe A que dans le groupe B
- $= 1$ signifie que l'événement est aussi fréquent dans les deux groupes ;
- > 1 signifie que l'événement est plus fréquent dans le groupe A que dans le groupe B

Les coefficients de corrélation ont été calculés pour étudier la corrélation entre les variables. le coefficient de corrélation de Pearson (pour les variables continues) ou le coefficient de corrélation de Spearman (pour les variables ordinales ou non normalement distribuées), un seuil de 0,05 (ou 5%) est utilisé pour déterminer la signification statistique. Si la valeur p est inférieure à ce seuil, la corrélation est considérée comme statistiquement significative. Ces coefficients varient de -1 à 1

- -1 indique une corrélation négative parfaite
- 1 indique une corrélation positive parfaite
- 0 indique l'absence de corrélation linéaire.

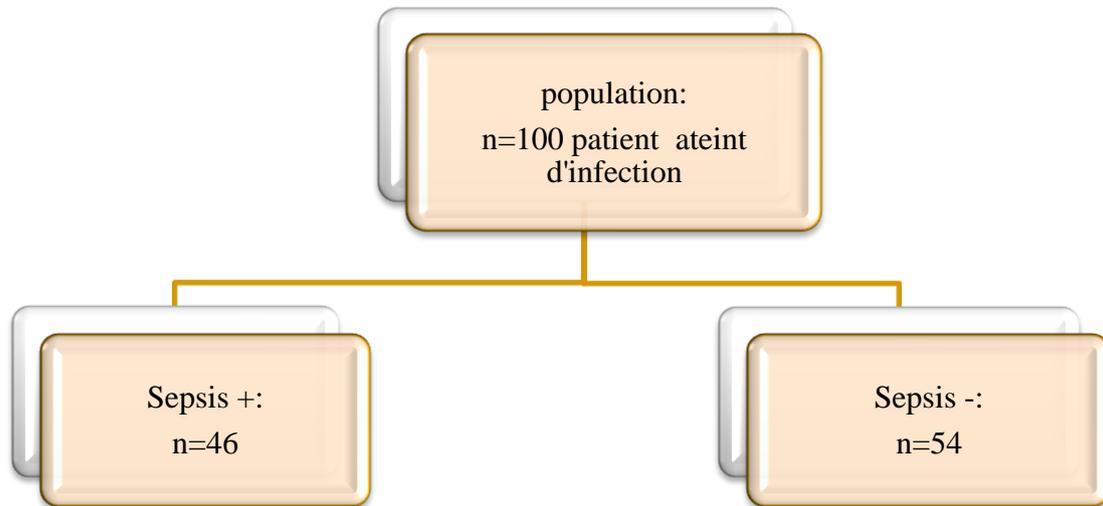
La courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic*) ont été construites et les aires sous les courbes ROC (AUC) ont été calculées pour évaluer ,comparer et interpréter la performance de différents modèles de classification en les superposant sur le même graphique. AUC (Area Under the Curve) est une mesure couramment utilisée pour résumer la performance globale d'un modèle de classification en se basant sur la courbe ROC. Une AUC de 1 indique une performance parfaite, tandis qu'une AUC de 0,5 suggère une performance équivalente à une prédiction aléatoire. Plus l'AUC est proche de 1, meilleur est le modèle.

La courbe ROC permet de sélectionner le seuil de classification approprié en fonction de nos objectifs de l'application, elle permet de privilégier une sensibilité élevée (faible taux de faux négatifs) ou une spécificité élevée (faible taux de faux positifs) en choisissant le seuil correspondant sur la courbe ROC.

IV-Résultat :

IV-1-Taille d'échantillon :

Notre étude inclus 100 patients atteints d'infection, 46% des patients sont atteints de sepsis et 54% patients non atteints de sepsis.



IV-2-Répartition des patients selon les caractéristiques démographiques :

IV-2-1-Répartition selon le sexe :

Tableau01 : Répartition de la population selon le sexe.

le sexe des patients			
		Effectifs n= 100	Pourcentage%
Sexe	Homme	62	62%
	Femme	38	38%

62% des patients de notre population étaient de sexe masculin et 38% patients de sexe féminin , avec un sexe ratio de 1.63 (H/F)

Tableau 5 : Répartition des patients septiques et non septiques selon le sexe.

			Sepsis	
			+	-
			n=46	n=54
Sexe	Homme	Effectif	25	37
		Pourcentage%	54,3%	68,5%
	Femme	Effectif	21	17
		Pourcentage%	45,7%	31,5%

Chez les patients septiques , 54,3% sont de sexe masculin et 45,7% sont de sexe féminin, avec un sexe ratio 1.19 (H/F). Tandis que chez les patients non septiques 68,5% des patients étaient de sexe masculin et 31,5% patients de sexe féminin, avec sexe ratio 2.17 (H/F).

IV-2-2-Répartition selon l'âge :

Tableau 6: Comparaison de la moyenne d'âge entre les patients septiques et non septiques.

		N	Moyenne	Ecart type	P
l'âge en année	Sepsis+	46	65,54	15,84	0,000*
	Sepsis -	54	47,31	20,45	

*test (t) de student

La moyenne d'âge des patients septiques était de 65,54±15,84 ans, et la moyenne d'âge des patients non septiques était de 47,31±20,45 ans avec une différence significative (P=0,000).

IV-2-3-Répartition selon les tranches d'âge :

Tableau7: Répartition des patients septiques et non septiques selon les tranches d'âges.

			Sepsis		P
			+	-	
			n=46	n=54	
Les tranches d'âge	[0-20[Effectif	0	4	0,001
		Pourcentage %	0%	7,4%	
	[20-40[Effectif	4	16	
		Pourcentage%	8,7%	29,6%	
	[40-60[Effectif	11	19	
		Pourcentage%	23,9%	35,2%	
	[60-80[Effectif	22	8	
		Pourcentage%	47,8%	14,8%	
	[80-100[Effectif	9	7	
		Pourcentage%	19,6%	13,0%	

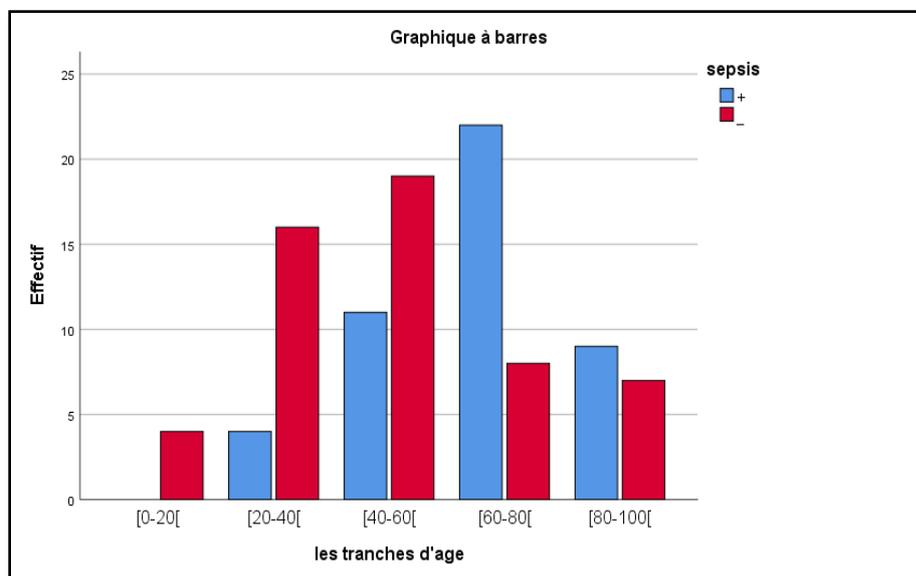


Figure 18 : Nombre des patients septiques et non septiques dans chaque tranche d'âge.

La tranche d'âge la plus touchée pour le groupe septique est de [60-80] ans (47,5%), tandis que pour le groupe non septique elle est de [40-60] (35,2%) avec une différence significative $p=0,001$

IV-3-Répartition selon les antécédents :

Tableau 8: Répartition des patients septiques et non septiques selon les antécédents

Les antécédents		Sepsis + n=46	Sepsis – n=54
HTA	Effectifs	32	9
	Pourcentage %	69,56%	16,66%
Diabète	Effectifs	17	8
	Pourcentage %	36,95%	14,81%
Epilepsie	Effectifs	4	1
	Pourcentage%	8,69%	1,85%
Cardiopathie	Effectifs	3	7
	Pourcentage%	6,52%	12,96%
Asthmatiques	Effectifs	2	2
	Pourcentage %	4,35%	3,70%
Chirurgicaux	Effectifs	8	14
	Pourcentage%	17,39%	25,92
Psychiatrique	Effectifs	4	2
	Pourcentage%	8,69%	3,70%

69.5% des patients septiques présentent une HTA et 36.9% d'entre eux présentent un diabète contre seulement 16.6% des patients non septique qui ont une HTA et 14.8% d'entre eux ont un diabète.

IV-4-Répartition selon le type d'infection :

Tableau9 : Répartition des patients septiques et non septiques selon le type d' infection.

			Sepsis	
			+	-
			n=40	n=38
Type d'infection	Infection pulmonaire	Effectif	16	15
		Pourcentage%	40,0%	39,5%
	Infection urinaire	Effectif	7	2
		Pourcentage%	17,5%	5,3%
	Infection post opératoire	Effectif	5	11
		Pourcentage%	12,5%	28,9%
	Infection de ORL	Effectif	1	2
		Pourcentage%	2,5%	5,3%
	Méningo-encéphalite	Effectif	2	5
		Pourcentage%	5,0%	13,2%
	Infection gastro-intestinale	Effectif	1	0
		Pourcentage%	2,5%	0%
	Infection intra-abdominale	Effectif	5	3
		Pourcentage%	12,5%	7,9%
	Infection de plaie post opératoire	Effectif	1	0
		Pourcentage%	2,5%	0%
	Infection urinaire et pulmonaire	Effectif	1	0
		Pourcentage%	2,5%	0%
	Infection dermatologique	Effectif	1	0
		Pourcentage%	2,5%	0%

40% des patients septique et 39,5% des patients non septiques sont atteints d'infections pulmonaires.

IV-5-Analyse des paramètres biologiques :

IV-5-1-Le bilan de la coagulation :

Tableau10: Comparaison des moyennes de TQ, INR et TCK entre les patients septiques et non septiques.

			Moyenn e	Ecart type	Médian e	Minim um	Maximu m	P
TQ (S)	Sepsis+	n=46	17,78	2,64	17,75	13,5	22,80	0,000*
	Sepsis-	n=54	15,01	2,03	14,35	12,5	21,40	
INR	Sepsis+	n=46	1,66	0,42	1,58	1,07	3,26	0,000*
	Sepsis-	n=54	1,22	0,21	1,18	1,00	2,27	
TCK (s)	Sepsis+	n=46	33,77	7,01	33	16,7	50,0	0,000*
	Sepsis-	n=54	28,91	5,86	28	12,6	51,0	

*test (t) de student

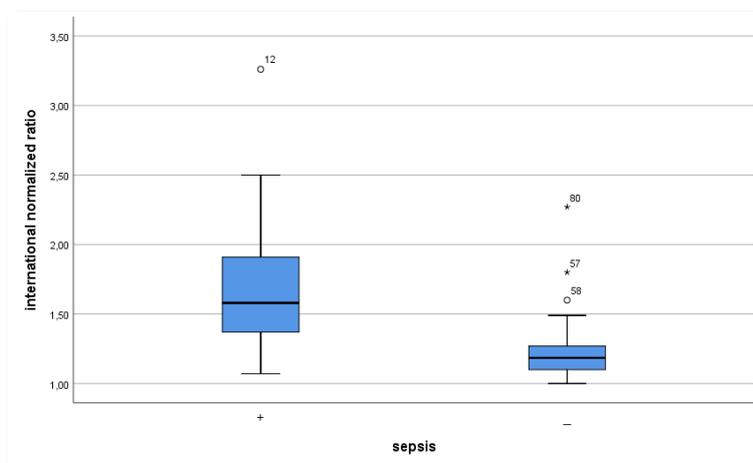


Figure 19: Comparaison des moyennes de l' INR entre les patients septiques et non septiques.

Le taux moyen de TQ et l'INR chez les patients septiques était de ($17,93 \pm 2,74$ secondes et $1,66 \pm 0,42$) respectivement ,contre une moyenne de ($15,04 \pm 2,02$ sec et $1,22 \pm 0,21$) respectivement chez les patients non septiques avec une différence significative $P=0,000$.

La moyenne du TCK des patients septiques est de $33,77 \pm 7,01$ secondes tandis que chez les patients non septique elle est de $28,91 \pm 5,86$ sec avec une différence significative $P=0,000$.

IV-5-2-Analyses des données de la NFS :

Tableau11: Comparaison des moyennes des leucocytes entre les patients septiques et non septiques.

		Moyenn e	Ecart type	Médiane	Minim um	Maxim um	P
PLT	Sepsis+	246,63	146,08	225,00	33	773	0,040*
	Sepsis-	302,93	124,84	275,50	27	584	
RDW_ SD	Sepsis+	54,56	8,75	55,3500	35,9	73,00	0,000*
	Sepsis-	45,33	6,47	44,65	32,8	63,20	
RDW_ CV	Sepsis+	16,69	2,84	16,60	12,3	24,10	0,000*
	Sepsis-	14,20	1,84	13,90	11,2	19,10	
GB	Sepsis +	17,79	6,68	18,40	3,10	32,90	0,957*
	Sepsis –	17,86	7,53	16,45	3,30	47,60	
Neut#	Sepsis+	15,38	6,24	15,85	2,30	29,40	0,999*
	Sepsis-	15,37	7,25	13,32	2,60	45,80	
Lym#	Sepsis+	1,50	1,19	1,30	0,20	7,40	0,840*
	Sepsis-	1,54	0,79	1,50	0,40	3,20	
PLR	Sepsis+	231,43	216,54	193,10	18,5	1390	0,334*
	Sepsis-	249,58	154,11	190,18	18,0	667,5	
NLR	Sepsis+	15,39	15,38	12,31	2,3	101,5	0,627*
	Sepsis-	12,89	10,26	9,95	3,7	57,2	

*test (t) de student

La moyenne des plaquettes des patients septiques était de $246,63 \times 10^9/L \pm 146 \times 10^9/L$, tandis que celle des patients non septiques était de $302,93 \times 10^9/L \pm 124,84 \times 10^9/L$ avec une différence significative (P=0,040).

La moyenne de RDW-CV des patients septiques était de $16,69 \pm 2,84\%$ tandis que celle des patients non septiques était de $14,20 \pm 1,84\%$ avec une différence significative P=0,000.

La moyenne des leucocytes, PLR, NLR des patients septiques était de $17,79 \times 10^9/L$, 231.43 , 15,39) respectivement tandis que celle des patients non septiques était de $17,86 \times 10^9/L$, 249,58 , 12,89) respectivement avec une différence non significative (p=0,957)

IV-6- Etude des performances diagnostiques des bio marqueurs de sepsis :

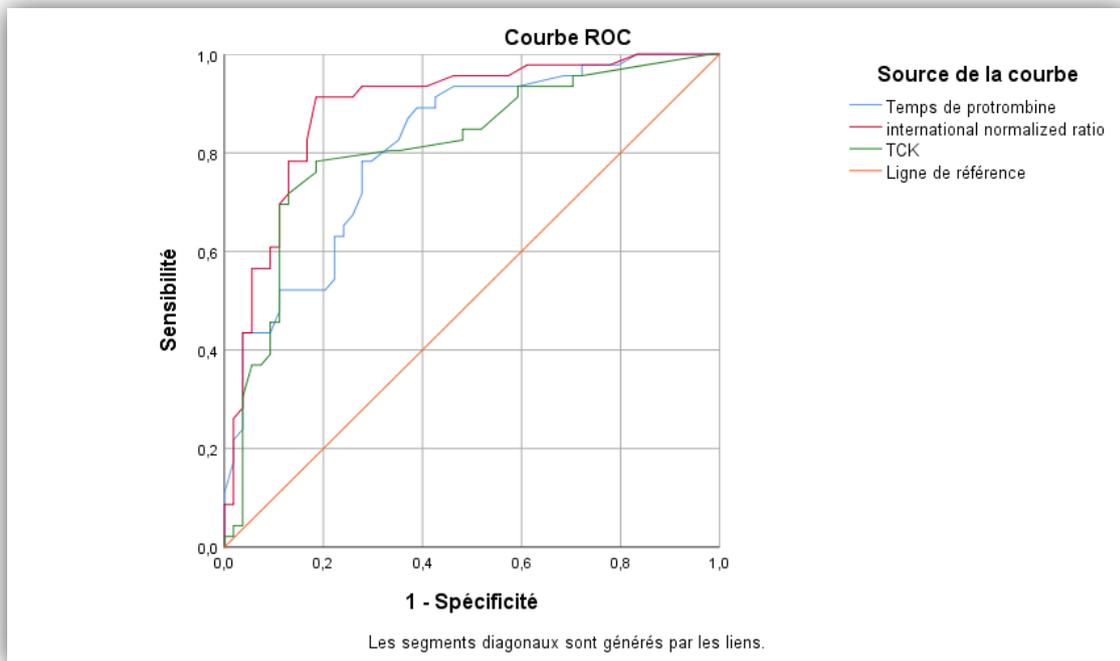


Figure20 : courbe caractéristique d'exploitation du temps de Quik, du rapport international normalisé et de temps de céphaline activé .

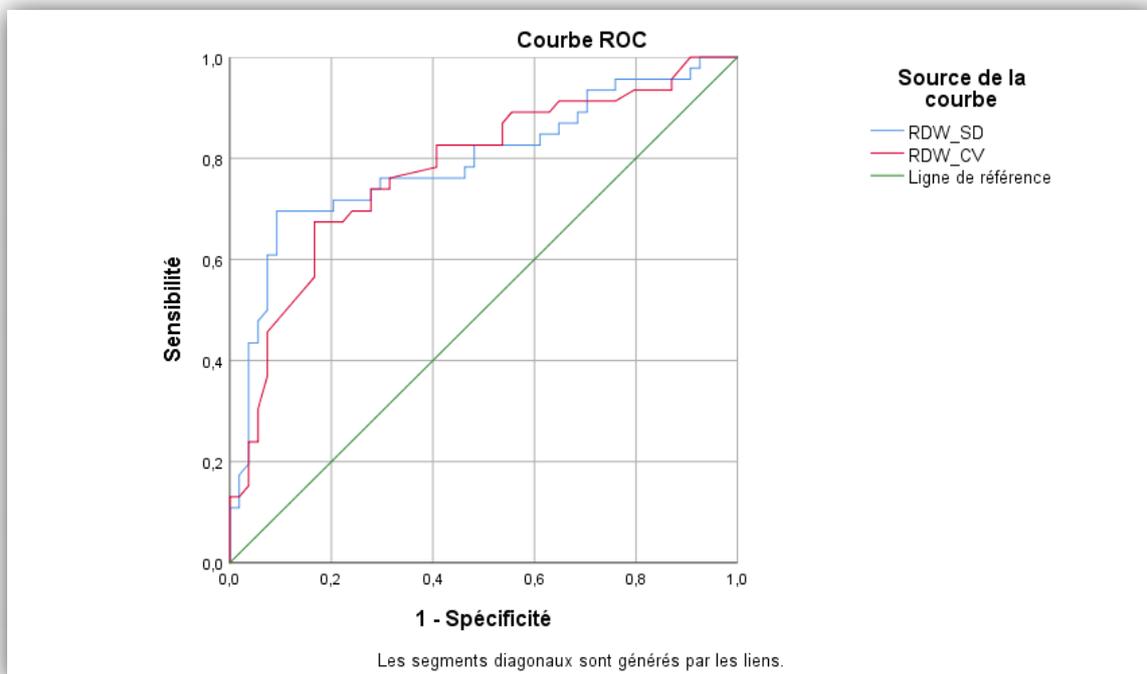


Figure21 : courbe caractéristique d'exploitation de largeur de distribution des globules rouges .

Tableau 12 : Précision diagnostique de divers biomarqueurs (TP, INR, TCK) dans l'identification de sepsis

	AUC(IC à 95%)	Intervalle de confiance asymptotique à 95 %	Accuracy	Sensibilité %	Spécificité %	PPV	NPV	seuil
TQ(s)	0,813	0,730-0,896	75%	78,3% :	72,2%	70,59%	79,59%	15,30
INR	0,89	0,824-0,957	86%	91,3%	81,5%	80,8%	91,7%	1,295
TCK	0,755	0,657-0,854	75%	60,9%	87%	80%	72,3%	31,5
Plq	0,352	(0,242-0,462)	50%	15,2%	79,9%	38,9%	52,4%	394,5
RDW-SD	0,792	0,699-0,885	81%	69,6%	90,7%	86,5%	86,5%	52,65
RDW-CV	0,778	0,684-0,871	76%	67,4%	83,3%	77,5%	75%	16,05

La courbe ROC a été réalisé pour les paramètres TQ, INR, TCA, RDW et les plaquette dont l'AUC de l'INR est égal a 0,89 et lorsque la valeur seuil était de 1,295 , la sensibilité et la spécificité étaient de 91,3% et 81,5% et la PPV et la NPV étaient de 80,8% et 91,7% , respectivement. Et l'AUC du TQ , TCA, plaquettes et RDW était de 0.813, 0.812, 0.352, 0.778 respectivement

IV-7. Analyse des facteurs influençant le diagnostic de sepsis :

IV-7-1-Analyse uni varié :

Tableau13 : résultat de l'analyse univariée des facteurs influençant le diagnostic de sepsis :

Analyse univarié				
	Coefficient de régression	Odd ratio OR	Intervalle de confiance de rr IC à95%	P
TQ en s	0,095	1,099	1,065 ;1,135	0,000
INR	0,713	1,755	1,653 ; 2,516	0,000
TCK	1,006	2,734	1,831 ;4,087	0,000
PLQ	-0,001	0,999	0,999 ; 1,000	0,040
RDW-SD	0,029	1,029	1,020 ; 1,039	0,000
RDW-CV	0,089	1,093	1,056 ; 1,129	0,000

Les analyses univariées et multivariées pour le diagnostic du sepsis ont montré que le TP,l'INR, le TCK,les PLQ, le RDW-SD, le RDW-CV étaient significatifs dans le diagnostic du sepsis ($P < 0,05$)

IV-7-2-Analyse multivariée :

Tableau14: résultat de l'analyse multivariée des facteurs influençant le diagnostic de sepsis :

	Coefficient de régression	Odd ratio OR	Intervalle de confiance à 95%	P
INR	0,475	1,608	1,125-2,300	0,010
PLQ	-0,001	0,999	0,999-1,00	0,050
RDW-CV	0,064	1,066	1,035-1,098	0,000
TQ(s)				0,674
TCK (s)				0,130

Une analyse multivariée de régression logistique a été réalisée pour le TP, l'INR, le TCK, le PLQ et le RDW-CV , parmi lesquels L'INR, les plaquettes et le RDW étaient statistiquement significatifs alors que le TP et le TCK ne sont pas significative.

	Coefficient de régression	Odd ratio OR	Intervalle de confiance à 95%	P
INR	-0,607	0,5449	-0,797 ; -0,417	0,000
PLQ	0,001	1,001	0,000 ; 0,001	0,054
RDW-CV	-0,071	0,931	-0,099 ; -0,043	0,000

Une analyse multivariée de régression logistique a été réalisée pour l'INR, le PLQ et le RDW-CV , parmi lesquels les PLQ ont la valeur de l'odd ratio la plus grande .

IV-8-Analyse de la corrélation entre les biomarqueurs et le sepsis :

Tableau15 : coefficient de corrélation entre les biomarqueurs et le sepsis

	Coefficient de corrélation r	P
TQ (s)	0,514	0,000*
INR	0,563	0,000*
TCK (s)	0,449	0,000*
PLQ	-0,205	0,040*
RDW-SD	0,521	0,000*
RDW-CV	0,470	0,000*

*le test de corrélation de Pearson

Le coefficient de corrélation pour le TP, l'INR, le TCK, le RDW-SD et le RDW-CV est égal à 0,445 ; 0,514 ; 0,563 ; 0,449 ; 0,521 et 0,470, respectivement, avec une différence significative $P < 0,05$ donc la corrélation est significativement positive

Le coefficient de corrélation des PLQ est égal à -0,205, donc la corrélation est significativement négative

V-Discussion :

Le sepsis est un problème de santé mondial considéré comme la principale cause de décès par infection (Purcarea & Sovaila, 2020a), qui nécessite donc un diagnostic précoce et un traitement approprié rapide pour améliorer le pronostic (Zboromyrska et al., 2019).

Nous avons réalisé une étude monocentrique rétrospective menée au service de réanimation aux urgences médicales chirurgicales du CHU FRANTZ FANON durant la période de janvier 2023 à juin 2023 pour l'étude prospective et de janvier 2022 jusqu'au décembre 2022 pour l'étude rétrospective, dans le but d'évaluer la capacité de l'INR dans le dépistage de sepsis chez l'adulte.

Dans notre étude, 100 patients atteints d'infection ont été inclus et selon les critères de sepsis-3, les sujets de l'étude étaient divisés en groupes de sepsis (46 patients) et de non sepsis (54 patients).

Le sexe ratio (H/F) des patients septiques est de 1.19 avec 54,3% d'entre eux étaient de sexe masculin et 45,7 % de sexe féminin. Ce qui s'accorde avec de nombreuses études qui ont constaté une prédominance masculine tels que l'étude menée par Kondo et al de 2004 à 2019 au Japon (Kondo et al., 2021) et l'étude menée par Jonas Sunden-Cullberg et al entre 2008 et 2015 (Sunden-Cullberg et al., 2020), et l'étude menée par Pandolfi et al entre 2015 à 2019 (Pandolfi et al., 2022) et l'étude menée par Dr Guibla avec prédominance masculine de 61 % (Guibla II et al., 2021). Tandis que d'autres études avaient rapporté une prédominance féminine comme l'étude de Sellami et al de janvier 2000 à août 2015 (Sellami et al., 2015). Cela peut être expliqué par le fait que le sexe est connu pour moduler les réponses inflammatoires au cours des processus immunitaires ainsi les hormones sexuelles jouent un rôle central dans la régulation de l'immunosuppression (Kondo et al., 2021). Les hormones sexuelles mâles (les androgènes) sont suppressives des réponses immunitaire, en revanche, les hormones sexuelles féminines présentent des effets protecteurs. (Angele et al., 2014). À cet égard, les différences dans les niveaux d'hormones sexuelles dues au stade du cycle menstruel ou à l'âge pourraient expliquer pourquoi certaines études cliniques n'ont pas réussi à démontrer des différences significatives entre les sexes. (Angele et al., 2014)

La moyenne d'âge des patients septiques était de 65 ± 15 ans, et la moyenne d'âge des patients non septiques était de 47 ± 20 ans, ainsi la tranche d'âge comprise entre 60 à 80 ans était la plus touchée (47,8% des patients septiques). Ces données sont concordantes avec de

nombreuses études de la littérature dont l'étude de Brakenridge et al avec un âge moyen de 60 ans (Brakenridge et al., 2018) et l'étude menée par Pandolfi et al (Pandolfi et al., 2022) . C'est bien établi que le système immunitaire est altéré avec l'âge par une diminution de la production de cytokines et une modification de l'expression des récepteurs. De plus, les cellules B chez les personnes âgées produisent souvent des anticorps avec une affinité plus faible qui réduit l'immunogénicité . Ainsi de nombreuses maladies comorbides courantes chez les personnes âgées augmentent le risque du sepsis, y compris l'insuffisance cardiaque, la maladie obstructive pulmonaire chronique , le diabète sucré et l'insuffisance hépatique chronique (Rowe & McKoy, 2017).

Les antécédents pathologiques étaient dominés par l'HTA (69,5% des patients septiques) puis le diabète (36,95% des patients septiques), ce résultat s'accorde avec l'étude menée par Dr Guibla l'HTA était présente chez 57,5% des patients et le diabète chez 24,24% (Guibla II et al., 2021) et l'étude menée par Sallemi (Sellami et al., 2015) et le travail de Sethi et al en 2020 ou 70,7 % sont hypertendus et 54,8 % atteints de diabète (Sethi et al., 2020) Ainsi le risque élevé d'infections observé chez les patients diabétiques ait été lié à des défauts du système immunitaires en affectant les neutrophiles, notamment la diminution de leur migration induite le glucagon, la chimiotaxie, la phagocytose et l'activité microbicide. (Insuela et al., 2021)

En ce qui concerne le site d'infection les voies respiratoires était les plus touchés 40% des patients septiques et 39,5% des patients non septiques ce qui a été également rapporté dans le travail de Nasir et al entre 2005 et 2006 (Nasir et al., 2015). Par contre l'étude de Guibla et al et l'étude de Brakenridge et al ont constaté que le sepsis intra-abdominale était le principal foyer (50%, 46 %) respectivement, suivie de sepsis pulmonaire (21%, 17%) respectivement (Guibla II et al., 2021) (Brakenridge et al., 2018).

Par la suite nous avons étudiée les données biologiques, nous avons fait une comparaison entre les patients septiques et les patients non septiques. Les paramètres de la coagulation à savoir les moyennes des taux de TQ , INR et TCK, étaient les premiers à être analysé. La moyenne de TQ des patients septiques ($17,93 \pm 2,74$ secondes) était significativement plus élevé que celle des patients non septiques ($15,04 \pm 2,02$ sec) avec un $P=0,000$; **La moyenne de L'INR des patients septiques ($1,66 \pm 0,42$) était très significativement plus élevé que celle des patients non septique ($1,22 \pm 0,21$) avec un $P=0,000$.** La valeur moyenne du TCK des patients septiques était de $33,7 \pm 7,02$ secondes et

pour les patients non septiques était de $28,91 \pm 5,86$ seconde avec une différence significative $P=0,000$. Ces données recueillies sont en conformité avec d'autres études tels que l'étude de Zhang et al qui ont enregistré des différences significatives des taux moyens de TQ, INR et TCA entre les patients septiques et non septiques avec un $P < 0,001$ (Zhang et al., 2021). et l'étude de Liu et al (B. Liu et al., 2022). Cela est expliqué par le fait que la coagulopathie est une complication courante liée au sepsis qui existe tout au long du processus stimulée par des facteurs inflammatoires et apparaît dès l'état pro-coagulant précoce par des symptômes infracliniques jusqu'à la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) au stade terminal résultant d'une activation incontrôlée de la cascade de coagulation, entraînant la consommation des plaquettes et des facteurs de la coagulation. Par conséquent, les indicateurs liés à la fonction de la coagulation ont un grand potentiel pour être utilisés comme indicateurs de dépistage du sepsis.

Concernant les données de l'hémogramme l'analyse des taux moyens du RDW-CV était significativement plus élevée chez les patients septiques ($16,69 \pm 2,84$) que chez les patients non septiques ($14,20 \pm 1,84$). Avec une différence significative ($P=0,000$). ces résultats s'accordent avec plusieurs études tel que l'étude menée par Park et al ($p = 0,001$) (Park et al., 2018).

Par la suite nous avons étudié le taux moyen des plaquettes chez les patients septiques qui était de $246,63 \times 10^9/L \pm 146,08 \times 10^9/L$ contre $302,93 \times 10^9/L \pm 124,84 \times 10^9/L$ chez les patients non septiques et la différence était significative ($P=0,040$). Des données similaires ont été notées dans l'étude de Zhang et al, (Zhang et al., 2021) et l'étude de Liu et al (B. Liu et al., 2022). Le sepsis s'accompagne typiquement d'une thrombopénie, reflétant leur séquestration et leur consommation dans les microthrombus bien que de nombreux autres mécanismes contribuent à la sévérité et à la persistance de la thrombocytopenie (Assinger et al., 2019)

Par contre l'analyse des taux moyens des leucocytes, neutrophiles, lymphocytes et les rapports NLR, PLR n'étaient pas significativement différents entre les patients septiques et les non septiques, ces résultats sont en contradiction avec les données de littératures tels que l'étude de Hou et al (Hou et al., 2021), l'étude de Zhang et al (Zhang et al., 2021), l'étude de Liu et al (B. Liu et al., 2022), l'étude de Liberski et al (Liberski et al., 2020) et l'étude de Spoto et al (Spoto et al., 2021) qui ont constaté tous des différences significatives.

Nous avons étudié les performance diagnostique des TQ, l' INR et le TCK à l'aide d'une courbe ROC (dont l'AUC était de 0,813 ;0,89 et 0,812 , respectivement) et lorsque la valeur seuil était de 15,30 s ; 1,295 et 1,016 , la sensibilité était de 78,3% ; 91,3% et 78,3% , et la spécificité était de 72,2% ; 81,5% et 81,5%, respectivement. Et l' AUC du RDW pour le diagnostic du sepsis était de 0,778 (IC à 95% : 0,684-0,871) lorsque la valeur seuil était de 16,05 et que la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 67,4% et 83,3%. et l'AUC des plaquettes était de 0,352.**Ce qui a montré que l'INR avait une capacité discriminative plus élevée pour le dépistage de sepsis par rapport au TQ et TCK , les plaquettes et le RDW dont la PPV et la NPV étaient de 80,8% et 91,7% , respectivement.** Des résultats similaires ont été observés dans l'étude de Zhang et al en 2021 (Zhang et al., 2021) et l'étude de Luo et al où AUC de l' INR était de 0,921 (0,902–0,938) et (OR 1.120, 95% CI 1.067–1.176) (B. Liu et al., 2022)

Les analyses uni variées et multivariées des facteurs influençant le diagnostic du sepsis ont montré que le TP, l'INR, le TCK, les PLQ et le RDW étaient significatifs dans le diagnostic du sepsis ($P < 0,05$). Une analyse multivariée de régression logistique a été réalisée sur le TP, l'INR, le TCK, les PLQ et le RDW-CV, parmi lesquels L'INR, les plaquette et le RDW étaient statistiquement significatifs (OR=1,608 ,IC à 95% : 1,125-2,300;0,833, $P=0,010$; OR= 0,999, IC à 95% : 0,999 -1,00, $P=0,050$; OR=1,066, IC à 95% : 1,035 – 1,098, respectivement). Ainsi, l'INR et le RDW étaient associés au diagnostic de sepsis, alors que l'APTT et le TP ne l'étaient pas. Des résultats proches ont été observés dans l'étude de Liu et al ou l'INR (OR 1,120, IC à 95 % 1,067-1,176) était un facteur de risque indépendant de sepsis ($p < 0,05$) (B. Liu et al., 2022) et l'étude menée par Zhang et al (l'INR (OR 27,106 ; IC à 95% 5,038-145,825) (Zhang et al., 2021)

L'analyse de la corrélation entre les biomarqueurs TQ, INR, TCK, RDW et le score qSOFA avaient montré des corrélations significativement positives (r : 0,514 ;0,563 ; 0,449 ; 0,470), respectivement ($p=0,000$). Tandis que les plaquettes était significativement négative ($r=-0,205$) On peut constater qu'il existe une forte corrélation entre la valeur INR et le score qSOFA

VI-Limites de notre étude :

Notre recherche est à considérer dans le cadre de ces limites qui ont probablement influencé nos résultats. Parmi lesquelles :

- Le manque de données cliniques (dossiers médicaux vides ou inexistantes surtout en ce qui concerne les informations relatives aux données bactériologiques (les agents pathogènes)
- Le manque de données biologiques (tels que la bilirubine ce qui rend difficile de calculer le score SOFA qui a été calculé que pour 7 patients de notre population)
- La majorité des infections nosocomiales n'ont pas été incluses dans l'étude car la plupart des patients hospitalisés sont sous anticoagulants.
- Le nombre réduit de la population septique est une limite pour étudier l'impact pronostique à savoir la mortalité des paramètres biologiques : l'INR, Plaquettes, PLR, NLR, RDW

VII-Conclusion et perspective :

Le sepsis comme étant un dysfonctionnement organique potentiellement mortel provoqué par une réponse dysrégulée de l'hôte à une infection, il nécessite un diagnostic précoce qui pourrait être un outil important pour une prise en charge thérapeutique immédiate.

Parmi les différents biomarqueurs analysés notamment l'INR, le TP, le TCA, les plaquettes et le RDW notre étude a permis de constater que l'INR était significativement élevé dans le groupe septique et il avait des performances diagnostiques élevées pour le sepsis avec une AUC de la courbe ROC de 0.89. Ainsi on a conclu que l'INR a une spécificité et une sensibilité élevées dans le dépistage de sepsis et lorsque la valeur de INR dépasse 1,295 chez les patients atteints d'infection, le développement de sepsis est fortement suspecté. En raison de sa disponibilité, son faible coût et sa détection rapide, l'INR est spécifiquement adapté pour l'identification précoce de sepsis en particulier dans les pays à revenu faible.

Des futures études sont nécessaires pour mieux élucider son rôle comme un biomarqueur commode et pratique dans l'identification précoce de sepsis, ainsi elles devraient être réalisées sur un échantillon de population septique plus large afin d'évaluer son impact pronostique pour l'amélioration de la prise en charge des patients septiques.

Bibliographie :

III-Bibliographie :

- Adam, N., Kandelman, S., Mantz, J., Chrétien, F., & Sharshar, T. (2013). Sepsis-induced brain dysfunction. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, *11*(2), 211-221. <https://doi.org/10.1586/eri.12.159>
- Adrie, C., Azoulay, E., Francois, A., Clec'h, C., Darques, L., Schwebel, C., Nakache, D., Jamali, S., Goldgran-Toledano, D., Garrouste-Orgeas, M., & Timsit, J. F. (2007). Influence of Gender on the Outcome of Severe Sepsis. *Chest*, *132*(6), 1786-1793. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0420>
- Agnello, L., Giglio, R. V., Bivona, G., Scazzone, C., Gambino, C. M., Iacona, A., Ciaccio, A. M., Lo Sasso, B., & Ciaccio, M. (2021). The Value of a Complete Blood Count (CBC) for Sepsis Diagnosis and Prognosis. *Diagnostics*, *11*(10), 1881. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101881>
- Ahmad, S., Ahmed, M. M., Hasan, P. M. Z., Sharma, A., Bilgrami, A. L., Manda, K., Ishrat, R., & Syed, M. A. (2020). Identification and Validation of Potential miRNAs, as Biomarkers for Sepsis and Associated Lung Injury : A Network-Based Approach. *Genes*, *11*(11), 1327. <https://doi.org/10.3390/genes11111327>
- Angele, M. K., Pratschke, S., Hubbard, W. J., & Chaudry, I. H. (2014). Gender differences in sepsis : Cardiovascular and immunological aspects. *Virulence*, *5*(1), 12-19. <https://doi.org/10.4161/viru.26982>
- Angus, D. C., & Van Der Poll, T. (2013a). Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, *369*(9), 840-851. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>
- Angus, D. C., & Van Der Poll, T. (2013b). Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, *369*(9), 840-851. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>
- Annane, D., Aegerter, P., Jars-Guincestre, M. C., & Guidet, B. (2003). Current Epidemiology of Septic Shock : The CUB-Réa Network. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *168*(2), 165-172. <https://doi.org/10.1164/rccm.2201087>
- Antonelli, M., Moreno, R., Vincent, J. L., Sprung, C. L., Mendonça, A., Passariello, M., Riccioni, L., & Osborn, J. (1999). Application of SOFA score to trauma patients. *Intensive Care Medicine*, *25*(4), 389-394. <https://doi.org/10.1007/s001340050863>
- Askim, Å., Moser, F., Gustad, L. T., Stene, H., Gundersen, M., Åsvold, B. O., Dale, J., Bjørnsen, L. P., Damås, J. K., & Solligård, E. (2017). Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality – a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. *Scandinavian*

- Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 25(1), 56.
<https://doi.org/10.1186/s13049-017-0399-4>
- Assinger, A., Schrottmaier, W. C., Salzmann, M., & Rayes, J. (2019). Platelets in Sepsis : An Update on Experimental Models and Clinical Data. *Frontiers in Immunology*, 10, 1687. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01687>
- Barichello, T., Generoso, J. S., Singer, M., & Dal-Pizzol, F. (2022). Biomarkers for sepsis : More than just fever and leukocytosis—a narrative review. *Critical Care*, 26(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03862-5>
- Brakenridge, S. C., Efron, P. A., Stortz, J. A., Ozrazgat-Baslanti, T., Ghita, G., Wang, Z., Bihorac, A., Mohr, A. M., Brumback, B. A., Moldawer, L. L., & Moore, F. A. (2018). The impact of age on the innate immune response and outcomes after severe sepsis/septic shock in trauma and surgical intensive care unit patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 85(2), 247-255. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001921>
- Cawcutt, K. A., & Peters, S. G. (2014). Severe Sepsis and Septic Shock : Clinical Overview and Update on Management. *Mayo Clinic Proceedings*, 89(11), 1572-1578. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.07.009>
- Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., & Rhodes, A. (2018a). Sepsis and septic shock. *The Lancet*, 392(10141), 75-87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30696-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2)
- Chiu, C., & Legrand, M. (2021). Epidemiology of sepsis and septic shock. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 34(2), 71-76. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000958>
- Cohen, J. (2002). The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, 420(6917), 885-891. <https://doi.org/10.1038/nature01326>
- Colón, D. F., Wanderley, C. W., Franchin, M., Silva, C. M., Hiroki, C. H., Castanheira, F. V. S., Donate, P. B., Lopes, A. H., Volpon, L. C., Kavaguti, S. K., Borges, V. F., Speck-Hernandez, C. A., Ramalho, F., Carlotti, A. P., Carmona, F., Alves-Filho, J. C., Liew, F. Y., & Cunha, F. Q. (2019). Neutrophil extracellular traps (NETs) exacerbate severity of infant sepsis. *Critical Care*, 23(1), 113. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2407-8>
- Costa, R. T., Nassar, A. P., & Caruso, P. (2018). Accuracy of SOFA, qSOFA, and SIRS scores for mortality in cancer patients admitted to an intensive care unit with suspected infection. *Journal of Critical Care*, 45, 52-57. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.12.024>

- Czempik, P. F., Herzyk, J., Wilczek, D., & Krzych, Ł. J. (2022). Hematologic System Dysregulation in Critically Ill Septic Patients with Anemia—A Retrospective Cohort Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(11), 6626. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116626>
- Dambuza, I. M., & Brown, G. D. (2015). C-type lectins in immunity : Recent developments. *Current Opinion in Immunology*, *32*, 21-27. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.12.002>
- de Grooth, H.-J., Geenen, I. L., Girbes, A. R., Vincent, J.-L., Parienti, J.-J., & Oudemans-van Straaten, H. M. (2017). SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials : A systematic review and meta-regression analysis. *Critical Care*, *21*(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1609-1>
- Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Douglas, I. S., Jaeschke, R., Osborn, T. M., Nunnally, M. E., Townsend, S. R., Reinhart, K., Kleinpell, R. M., Angus, D. C., Deutschman, C. S., Machado, F. R., Rubenfeld, G. D., ... Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. (2013). Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Medicine*, *41*(2), 580-637. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>
- Esposito, S., De Simone, G., Boccia, G., De Caro, F., & Pagliano, P. (2017). Sepsis and septic shock : New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, *10*, 204-212. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.06.013>
- Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., Machado, F. R., Mcintyre, L., Ostermann, M., Prescott, H. C., Schorr, C., Simpson, S., Wiersinga, W. J., Alshamsi, F., Angus, D. C., Arabi, Y., Azevedo, L., Beale, R., Beilman, G., ... Levy, M. (2021). Surviving sepsis campaign : International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine*, *47*(11), 1181-1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
- Ferrer, R., Martin-Loeches, I., Phillips, G., Osborn, T. M., Townsend, S., Dellinger, R. P., Artigas, A., Schorr, C., & Levy, M. M. (2014). Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour : Results From a Guideline-Based Performance Improvement Program*. *Critical Care Medicine*, *42*(8), 1749-1755. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000330>

- Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N. K. J., Hartog, C. S., Tsaganos, T., Schlattmann, P., Angus, D. C., & Reinhart, K. (2016). Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0781OC>
- Font, M. D., Thyagarajan, B., & Khanna, A. K. (2020). Sepsis and Septic Shock – Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Medical Clinics of North America*, 104(4), 573-585. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.02.011>
- Gaieski, D. F., Edwards, J. M., Kallan, M. J., & Carr, B. G. (2013). Benchmarking the Incidence and Mortality of Severe Sepsis in the United States*: *Critical Care Medicine*, 41(5), 1167-1174. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827c09f8>
- Giustozzi, M., Ehrlinder, H., Bongiovanni, D., Borovac, J. A., Guerreiro, R. A., Gąsecka, A., Papakonstantinou, P. E., & Parker, W. A. E. (2021). Coagulopathy and sepsis : Pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Blood Reviews*, 50, 100864. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100864>
- Greco, E., Lupia, E., Bosco, O., Vizio, B., & Montrucchio, G. (2017). Platelets and Multi-Organ Failure in Sepsis. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(10), 2200. <https://doi.org/10.3390/ijms18102200>
- Greenhalgh, D. G. (2017). Sepsis in the burn patient : A different problem than sepsis in the general population. *Burns & Trauma*, 5. <https://doi.org/10.1186/s41038-017-0089-5>
- Guibla I1, Ilboudo SC, Bonkougou P2, Traore SIS, Yaro II, Romba B, & Traore IA. (2021). *View of Sepsis en Réanimation : Épidémiologie, Modalités Thérapeutiques et Mortalité au Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou de Bobo-Dioulasso*. http://hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/2663/pdf_1209
- Horak, Martinkova, Radej, & Matejovič. (2019). Back to Basics : Recognition of Sepsis with New Definition. *Journal of Clinical Medicine*, 8(11), 1838. <https://doi.org/10.3390/jcm8111838>
- Hotchkiss, R. S., Moldawer, L. L., Opal, S. M., Reinhart, K., Turnbull, I. R., & Vincent, J.-L. (2016). Sepsis and septic shock. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 16045. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.45>
- Hotchkiss, R. S., Monneret, G., & Payen, D. (2013). Sepsis-induced immunosuppression : From cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, 13(12), 862-874. <https://doi.org/10.1038/nri3552>

- Hou, S.-K., Lin, H.-A., Chen, S.-C., Lin, C.-F., & Lin, S.-F. (2021). Monocyte Distribution Width, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Improves Early Prediction for Sepsis at the Emergency. *Journal of Personalized Medicine*, *11*(8), 732. <https://doi.org/10.3390/jpm11080732>
- Hunt, A. (2019). Sepsis : An overview of the signs, symptoms, diagnosis, treatment and pathophysiology. *Emergency Nurse*, *27*(5), 32-41. <https://doi.org/10.7748/en.2019.e1926>
- Iba, T., Levy, J. H., Warkentin, T. E., Thachil, J., Van Der Poll, T., & Levi, M. (2019). Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *17*(11), 1989-1994. <https://doi.org/10.1111/jth.14578>
- Idelevich, E. A., Schüle, I., Grünastel, B., Wüllenweber, J., Peters, G., & Becker, K. (2014). Rapid identification of microorganisms from positive blood cultures by MALDI-TOF mass spectrometry subsequent to very short-term incubation on solid medium. *Clinical Microbiology and Infection*, *20*(10), 1001-1006. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12640>
- Iepsen, U. W., Plovsing, R. R., Tjelle, K., Foss, N. B., Meyhoff, C. S., Rysør, C. K., Berg, R. M. G., & Secher, N. H. (2022). The role of lactate in sepsis and COVID-19 : Perspective from contracting skeletal muscle metabolism. *Experimental Physiology*, *107*(7), 665-673. <https://doi.org/10.1113/EP089474>
- Insuela, D. B. R., Ferrero, M. R., Gonçalves-de-Albuquerque, C. F., Chaves, A. D. S., Da Silva, A. Y. O., Castro-Faria-Neto, H. C., Simões, R. L., Barja-Fidalgo, T. C., Silva, P. M. R. E., Martins, M. A., Silva, A. R., & Carvalho, V. F. (2021). Glucagon Reduces Neutrophil Migration and Increases Susceptibility to Sepsis in Diabetic Mice. *Frontiers in Immunology*, *12*, 633540. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.633540>
- Iwashyna, T. J., Cooke, C. R., Wunsch, H., & Kahn, J. M. (2012). Population Burden of Long-Term Survivorship After Severe Sepsis in Older Americans. *Journal of the American Geriatrics Society*, *60*(6), 1070-1077. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.03989.x>
- J Alastair, innes, Anna R Dover, & Karen Fairhurst. (s. d.). *Examen clinique et sémiologique—Macleod* *interrogatoire et examen clinique -sémiologie par appareil -situations particulières* (2019^e éd.).

- Jain, S., & Iverson, L. M. (2022). Glasgow Coma Scale. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513298/>
- Jekarl, D. W., Lee, S., Kim, M., Kim, Y., Woo, S. H., & Lee, W. J. (2019). Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis based on SEPSIS-3. *Journal of Clinical Laboratory Analysis, 33*(9). <https://doi.org/10.1002/jcla.22996>
- Kaneider, N. C., Leger, A. J., Agarwal, A., Nguyen, N., Perides, G., Derian, C., Covic, L., & Kuliopulos, A. (2007). « Role reversal » for the receptor PAR1 in sepsis-induced vascular damage. *Nature Immunology, 8*(12), 1303-1312. <https://doi.org/10.1038/ni1525>
- Kondo, Y., Miyazato, A., Okamoto, K., & Tanaka, H. (2021). Impact of Sex Differences on Mortality in Patients With Sepsis After Trauma : A Nationwide Cohort Study. *Frontiers in Immunology, 12*, 678156. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.678156>
- Kumar, A., Ellis, P., Arabi, Y., Roberts, D., Light, B., Parrillo, J. E., Dodek, P., Wood, G., Kumar, A., Simon, D., Peters, C., Ahsan, M., & Chateau, D. (2009). Initiation of Inappropriate Antimicrobial Therapy Results in a Fivefold Reduction of Survival in Human Septic Shock. *Chest, 136*(5), 1237-1248. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0087>
- Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J. E., Sharma, S., Suppes, R., Feinstein, D., Zanotti, S., Taiberg, L., Gurka, D., Kumar, A., & Cheang, M. (2006). Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*: *Critical Care Medicine, 34*(6), 1589-1596. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>
- Kumar, S., Hadda, V., Bhalla, A., Sharma, N., Varma, S., & Rathour, S. (2015). PIRO concept : Staging of sepsis. *Journal of Postgraduate Medicine, 61*(4), 235. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.166511>
- Lambden, S., Laterre, P. F., Levy, M. M., & Francois, B. (2019). The SOFA score—Development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Critical Care, 23*(1), 374. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2663-7>
- Larsen, F. F., & Petersen, J. A. (2017). Novel biomarkers for sepsis : A narrative review. *European Journal of Internal Medicine, 45*, 46-50. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.09.030>

- Legall, J., & Metnitz, P. (2002). Quels scores pronostiques dans le sepsis ?What severity scores in sepsis?. *Réanimation*, *11*(3), 178-185. [https://doi.org/10.1016/S1624-0693\(02\)00229-3](https://doi.org/10.1016/S1624-0693(02)00229-3)
- Legler, D. F., & Thelen, M. (2016). Chemokines : Chemistry, Biochemistry and Biological Function. *CHIMIA*, *70*(12), 856. <https://doi.org/10.2533/chimia.2016.856>
- Levi, M., & Schultz, M. J. (2017). What do sepsis-induced coagulation test result abnormalities mean to intensivists? *Intensive Care Medicine*, *43*(4), 581-583. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4725-0>
- Levi, M., & Van Der Poll, T. (2005). Two-Way Interactions Between Inflammation and Coagulation. *Trends in Cardiovascular Medicine*, *15*(7), 254-259. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2005.07.004>
- Levi, M., & Van Der Poll, T. (2010). Inflammation and coagulation: *Critical Care Medicine*, *38*, S26-S34. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c98d21>
- Levy, M. M., Evans, L. E., & Rhodes, A. (2018). The Surviving Sepsis Campaign Bundle : 2018 update. *Intensive Care Medicine*, *44*(6), 925-928. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5085-0>
- Liberski, P. S., Szewczyk, M., & Krzych, Ł. J. (2020). Haemogram-Derived Indices for Screening and Prognostication in Critically Ill Septic Shock Patients : A Case-Control Study. *Diagnostics*, *10*(9), 638. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090638>
- Lipinska-Gediga, M. (2016). Coagulopathy in sepsis—A new look at an old problem. *Anestezjologia Intensywna Terapia*, *48*(5), 352-359. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2016.0051>
- Lipińska-Gediga, M. (2019). Coagulopathy in sepsis—A new look at an old problem. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, *48*(5). <https://www.termedia.pl/Coagulopathy-in-sepsis-a-new-look-at-an-old-problem,118,38193,1,1.html>
- Liu, A. C., Patel, K., Vunikili, R. D., Johnson, K. W., Abdu, F., Belman, S. K., Glicksberg, B. S., Tandale, P., Fontanez, R., Mathew, O. K., Kasarskis, A., Mukherjee, P., Subramanian, L., Dudley, J. T., & Shameer, K. (2020). Sepsis in the era of data-driven medicine : Personalizing risks, diagnoses, treatments and prognoses. *Briefings in Bioinformatics*, *21*(4), 1182-1195. <https://doi.org/10.1093/bib/bbz059>
- Liu, B., Du, H., Zhang, J., Jiang, J., Zhang, X., He, F., & Niu, B. (2022). Developing a new sepsis screening tool based on lymphocyte count, international normalized ratio and

- procalcitonin (LIP score). *Scientific Reports*, 12(1), 20002.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-16744-9>
- Liu, C., Suo, S., Luo, L., Chen, X., Ling, C., & Cao, S. (2022a). SOFA Score in relation to Sepsis : Clinical Implications in Diagnosis, Treatment, and Prognostic Assessment. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2022, 1-8.
<https://doi.org/10.1155/2022/7870434>
- Liu, C., Suo, S., Luo, L., Chen, X., Ling, C., & Cao, S. (2022b). SOFA Score in relation to Sepsis : Clinical Implications in Diagnosis, Treatment, and Prognostic Assessment. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2022, 1-8.
<https://doi.org/10.1155/2022/7870434>
- Macdonald, S. P. J., Arendts, G., Fatovich, D. M., & Brown, S. G. A. (2014). Comparison of PIRO , SOFA , and MEDS Scores for Predicting Mortality in Emergency Department Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Academic Emergency Medicine*, 21(11), 1257-1263. <https://doi.org/10.1111/acem.12515>
- Marik, P. E., & Taeb, A. M. (2017). SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *Journal of Thoracic Disease*, 9(4), 943-945. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.125>
- Martin, C., & Vincent, J.-L. (2005). *Sepsis sévère et choc septique*. Springer Science & Business Media.
- Martin, G. S., Mannino, D. M., Eaton, S., & Moss, M. (2003). The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine*, 348(16), 1546-1554. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022139>
- Mayr, F. B., Yende, S., & Angus, D. C. (2014). Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*, 5(1), 4-11. <https://doi.org/10.4161/viru.27372>
- Nasir, N., Jamil, B., Siddiqui, S., Iqbal, N. T., Khan, F., & Hussain, R. (2015). Mortality in Sepsis and its relationship with gender. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 31(5). <https://doi.org/10.12669/pjms.315.6925>
- Neuville, M., Vinclair, C., Cally, R., & Bouadma, L. (2019). Place des biomarqueurs dans la prise en charge des infections pulmonaires. *Revue des Maladies Respiratoires*, 36(3), 405-414. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2018.09.003>
- Noritomi, D. T., Ranzani, O. T., Monteiro, M. B., Ferreira, E. M., Santos, S. R., Leibel, F., & Machado, F. R. (2014). Implementation of a multifaceted sepsis education program in an emerging country setting : Clinical outcomes and cost-effectiveness in a long-term

- follow-up study. *Intensive Care Medicine*, 40(2), 182-191.
<https://doi.org/10.1007/s00134-013-3131-5>
- Opota, O., Croxatto, A., Prod'homme, G., & Greub, G. (2015). Blood culture-based diagnosis of bacteraemia : State of the art. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(4), 313-322.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.01.003>
- Pandolfi, F., Altamura, S., Frosali, S., & Conti, P. (2016). Key Role of DAMP in Inflammation, Cancer, and Tissue Repair. *Clinical Therapeutics*, 38(5), 1017-1028.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.02.028>
- Pandolfi, F., Guillemot, D., Watier, L., & Brun-Buisson, C. (2022). Trends in bacterial sepsis incidence and mortality in France between 2015 and 2019 based on National Health Data System (Système National des données de Santé (SNDS)) : A retrospective observational study. *BMJ Open*, 12(5), e058205. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-058205>
- Park, H.-J., Song, J., Park, Y.-B., Lee, S.-K., & Lee, S.-W. (2018). Red blood cell distribution width is useful in discriminating adult onset Still's disease and sepsis within 24 hours after hospitalization. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 33(6), 1234-1240.
<https://doi.org/10.3904/kjim.2016.068>
- Pierrakos, C., Velissaris, D., Bisdorff, M., Marshall, J. C., & Vincent, J.-L. (2020). Biomarkers of sepsis : Time for a reappraisal. *Critical Care*, 24(1), 287.
<https://doi.org/10.1186/s13054-020-02993-5>
- Pilly, E. (2019). *Maladies infectieuses et tropicales : Tous les items d'infectiologie* (27e éd). Alinéa plus.
- Polat, G., Ugan, R. A., Cadirci, E., & Halici, Z. (2017). Sepsis and Septic Shock : Current Treatment Strategies and New Approaches. *The Eurasian Journal of Medicine*, 49(1), 53-58. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2017.17062>
- Purcarea, A., & Sovaila, S. (2020a). Sepsis, a 2020 review for the internist. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 58(3), 129-137. <https://doi.org/10.2478/rjim-2020-0012>
- Purcarea, A., & Sovaila, S. (2020b). Sepsis, a 2020 review for the internist. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 58(3), 129-137. <https://doi.org/10.2478/rjim-2020-0012>
- Rathinam, V. A. K., Vanaja, S. K., & Fitzgerald, K. A. (2012). Regulation of inflammasome signaling. *Nature Immunology*, 13(4), 333-342. <https://doi.org/10.1038/ni.2237>

- Reinhart, K., Daniels, R., Kisson, N., Machado, F. R., Schachter, R. D., & Finfer, S. (2017). Recognizing Sepsis as a Global Health Priority—A WHO Resolution. *New England Journal of Medicine*, 377(5), 414-417. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1707170>
- Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Nunnally, M. E., Rochweg, B., Rubenfeld, G. D., Angus, D. C., Annane, D., Beale, R. J., Bellingham, G. J., Bernard, G. R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C., ... Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Medicine*, 45(3), 486-552. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255>
- Rica, A. S. D. L., Gilsanz, F., & Maseda, E. (2016). Epidemiologic trends of sepsis in western countries. *Annals of Translational Medicine*, 4(17), 325-325. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.08.59>
- Rimmelé, T., Kellum, J. A., & Warner, D. S. (2012). High-volume Hemofiltration in the Intensive Care Unit. *Anesthesiology*, 116(6), 1377-1387. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318256f0c0>
- Rowe, T. A., & McKoy, J. M. (2017). Sepsis in Older Adults. *Infectious Disease Clinics of North America*, 31(4), 731-742. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.07.010>
- Rubenfeld, G. D., Caldwell, E., Peabody, E., Weaver, J., Martin, D. P., Neff, M., Stern, E. J., & Hudson, L. D. (2005). Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury. *New England Journal of Medicine*, 353(16), 1685-1693. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050333>
- Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., Colombara, D. V., Ikuta, K. S., Kisson, N., Finfer, S., Fleischmann-Struzek, C., Machado, F. R., Reinhart, K. K., Rowan, K., Seymour, C. W., Watson, R. S., West, T. E., Marinho, F., Hay, S. I., ... Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017 : Analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 395(10219), 200-211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
- Ruf, W. (2010). New players in the sepsis-protective activated protein C pathway. *Journal of Clinical Investigation*, 120(9), 3084-3087. <https://doi.org/10.1172/JCI44266>
- Russell, J. A. (2006). Management of Sepsis. *New England Journal of Medicine*, 355(16), 1699-1713. <https://doi.org/10.1056/NEJMra043632>

- Sagy, M., Al-Qaqa, Y., & Kim, P. (2013). Definitions and Pathophysiology of Sepsis. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 43(10), 260-263. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2013.10.001>
- Salomão, R., Ferreira, B. L., Salomão, M. C., Santos, S. S., Azevedo, L. C. P., & Brunialti, M. K. C. (2019a). Sepsis : Evolving concepts and challenges. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 52(4), e8595. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20198595>
- Salomão, R., Ferreira, B. L., Salomão, M. C., Santos, S. S., Azevedo, L. C. P., & Brunialti, M. K. C. (2019b). Sepsis : Evolving concepts and challenges. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 52(4), e8595. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20198595>
- Sankar, V., & Webster, N. R. (2013). Clinical application of sepsis biomarkers. *Journal of Anesthesia*, 27(2), 269-283. <https://doi.org/10.1007/s00540-012-1502-7>
- Schaub, N., Boldanova, T., Noveanu, M., Arenja, N., Hermann, H., Twerenbold, R., Frei, R., Bingisser, R., Trampuz, A., & Müller, C. (2014). Incremental value of multiplex real-time PCR for the early diagnosis of sepsis in the emergency department. *Swiss Medical Weekly*. <https://doi.org/10.4414/smw.2014.13911>
- Schouten, M., Wiersinga, W. J., Levi, M., & Van Der Poll, T. (2008). Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *Journal of Leukocyte Biology*, 83(3), 536-545. <https://doi.org/10.1189/jlb.0607373>
- Schulte, W., Bernhagen, J., & Bucala, R. (2013). Cytokines in Sepsis : Potent Immunoregulators and Potential Therapeutic Targets—An Updated View. *Mediators of Inflammation*, 2013, 1-16. <https://doi.org/10.1155/2013/165974>
- Sellami, S., El Ouni, A., Larbi, T., Bouslama, K., Hamzaoui, S., & M'rad, S. (2015). Sepsis sévère en médecine : À propos de 30 cas. *La Revue de Médecine Interne*, 36, A102. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.10.016>
- Sethi, S., Iqbal, M., Sabeen, A., Sabir, S., & Almas, A. (2020). Association of critical illness scores (q-SOFA and APACHE) and multimorbidity in patients admitted to internal medicine step down units. *Clinical Medicine*, 20(Suppl 2), s47-s48. <https://doi.org/10.7861/clinmed.20-2-s47>
- Shankar-Hari, M., Harrison, D. A., Rubinfeld, G. D., & Rowan, K. (2017). Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units : Comparison between sepsis-2 and sepsis-

- 3 populations using a national critical care database. *British Journal of Anaesthesia*, 119(4), 626-636. <https://doi.org/10.1093/bja/aex234>
- Siddall, E., Khatri, M., & Radhakrishnan, J. (2017). Capillary leak syndrome : Etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney International*, 92(1), 37-46. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.11.029>
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., Van Der Poll, T., Vincent, J.-L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Sonneville, R., Verdonk, F., Rauturier, C., Klein, I. F., Wolff, M., Annane, D., Chretien, F., & Sharshar, T. (2013). Understanding brain dysfunction in sepsis. *Annals of Intensive Care*, 3(1), 15. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-3-15>
- Spoto, S., Lupoi, D. M., Valeriani, E., Fogolari, M., Locorriere, L., Beretta Anguissola, G., Battifoglia, G., Caputo, D., Coppola, A., Costantino, S., Ciccozzi, M., & Angeletti, S. (2021). Diagnostic Accuracy and Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Septic Patients outside the Intensive Care Unit. *Medicina*, 57(8), 811. <https://doi.org/10.3390/medicina57080811>
- Steensberg, A., Fischer, C. P., Keller, C., Møller, K., & Pedersen, B. K. (2003). IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 285(2), E433-E437. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00074.2003>
- Strnad, P., Tacke, F., Koch, A., & Trautwein, C. (2017). Liver—Guardian, modifier and target of sepsis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(1), 55-66. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.168>
- Sunden-Cullberg, J., Nilsson, A., & Inghammar, M. (2020). Sex-based differences in ED management of critically ill patients with sepsis : A nationwide cohort study. *Intensive Care Medicine*, 46(4), 727-736. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05910-9>
- Taeb, A. M., Hooper, M. H., & Marik, P. E. (2017). Sepsis : Current Definition, Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Nutrition in Clinical Practice*, 32(3), 296-308. <https://doi.org/10.1177/0884533617695243>

- Takeuchi, O., & Akira, S. (2010). Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell*, 140(6), 805-820. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022>
- Textoris, J., Wiramus, S., Martin, C., & Leone, M. (2011). Overview of antimicrobial therapy in intensive care units. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 9(1), 97-109. <https://doi.org/10.1586/eri.10.147>
- The EPISEPSIS Study Group. (2004). EPISEPSIS : A reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Medicine*, 30(4), 580-588. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2121-4>
- Tolchin, B., Oladele, C., Galusha, D., Kashyap, N., Showstark, M., Bonito, J., Salazar, M. C., Herbst, J. L., Martino, S., Kim, N., Nash, K. A., Nguemini Tiako, M. J., Roy, S., Vergara Greeno, R., & Jubanyik, K. (2021). Racial disparities in the SOFA score among patients hospitalized with COVID-19. *PLOS ONE*, 16(9), e0257608. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257608>
- Tyagi, A., Sethi, A. K., Girotra, G., & Mohta, M. (2009). The microcirculation in sepsis. *Indian Journal of Anaesthesia*, 53(3), 281-293.
- Van Der Poll, T., Levi, M., Hack, C. E., Ten Cate, H., Van Deventer, S. J., Eerenberg, A. J., De Groot, E. R., Jansen, J., Gallati, H., & Büller, H. R. (1994). Elimination of interleukin 6 attenuates coagulation activation in experimental endotoxemia in chimpanzees. *Journal of Experimental Medicine*, 179(4), 1253-1259. <https://doi.org/10.1084/jem.179.4.1253>
- Velissaris, D., Zareifopoulos, N., Karamouzos, V., Karanikolas, E., Pierrakos, C., Koniari, I., & Karanikolas, M. (2021). Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.15019>
- Vincent, J.-L. (2009). International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*, 302(21), 2323. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>
- Vincent, J.-L., Sakr, Y., Sprung, C. L., Ranieri, V. M., Reinhart, K., Gerlach, H., Moreno, R., Carlet, J., Le Gall, J.-R., & Payen, D. (2006). Sepsis in European intensive care units : Results of the SOAP study*: *Critical Care Medicine*, 34(2), 344-353. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000194725.48928.3A>
- Wang, H., & Ma, S. (2008). The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *The American Journal of Emergency Medicine*, 26(6), 711-715. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2007.10.031>

- Wang, Z., Holthoff, J. H., Seely, K. A., Pathak, E., Spencer, H. J., Gokden, N., & Mayeux, P. R. (2012). Development of Oxidative Stress in the Peritubular Capillary Microenvironment Mediates Sepsis-Induced Renal Microcirculatory Failure and Acute Kidney Injury. *The American Journal of Pathology*, *180*(2), 505-516. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.10.011>
- Ward, P. A. (2004). The dark side of C5a in sepsis. *Nature Reviews Immunology*, *4*(2), 133-142. <https://doi.org/10.1038/nri1269>
- Woźnica, E., Inglot, M., Woźnica, R., & Łysenko, L. (2018). Liver dysfunction in sepsis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, *27*(4), 547-552. <https://doi.org/10.17219/acem/68363>
- Wu, H.-P., Chen, C.-K., Chung, K., Tseng, J.-C., Hua, C.-C., Liu, Y.-C., Chuang, D.-Y., & Yang, C.-H. (2009). Serial cytokine levels in patients with severe sepsis. *Inflammation Research*, *58*(7), 385-393. <https://doi.org/10.1007/s00011-009-0003-0>
- Xiao, W., Mindrinos, M. N., Seok, J., Cuschieri, J., Cuenca, A. G., Gao, H., Hayden, D. L., Hennessy, L., Moore, E. E., Minei, J. P., Bankey, P. E., Johnson, J. L., Sperry, J., Nathens, A. B., Billiar, T. R., West, M. A., Brownstein, B. H., Mason, P. H., Baker, H. V., ... Tompkins, R. G. (2011). A genomic storm in critically injured humans. *Journal of Experimental Medicine*, *208*(13), 2581-2590. <https://doi.org/10.1084/jem.20111354>
- Yu, Y.-Q., He, X.-R., Wan, L.-J., Yang, Y.-H., & Chen, P.-Y. (2022). Etiology, antimicrobial resistance, and risk factors of neonatal sepsis in China : A systematic review and meta-analysis from data of 30 years. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *35*(25), 7541-7550. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1951217>
- Zboromyrska, Y., Cillóniz, C., Cobos-Trigueros, N., Almela, M., Hurtado, J. C., Vergara, A., Mata, C., Soriano, A., Mensa, J., Marco, F., & Vila, J. (2019). Evaluation of the Magicplex™ Sepsis Real-Time Test for the Rapid Diagnosis of Bloodstream Infections in Adults. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *9*, 56. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00056>
- Zhang, J., Du, H.-M., Cheng, M.-X., He, F.-M., & Niu, B.-L. (2021). Role of international normalized ratio in nonpulmonary sepsis screening : An observational study. *World Journal of Clinical Cases*, *9*(25), 7405-7416. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i25.7405>

Annexes

Annexe 01: Fiche de renseignement

Fiche de renseignement

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe : H

Décès : Oui

Date :

F

Non

Date d'hospitalisation :

Date de sortie/décès :

1-Motif d'hospitalisation :

Médical Oui :

Non :

Chirurgical : Oui :

Non :

2-Antécédent personnels :

Oui

Non

- HTA
- Diabète type I
- Diabète type II
- IRC
- Opéré
- Psychiatrique
- Autres

3-Diagnostique de l'hospitalisation :

4-Donnés thérapeutiques :

Traitement :

Oui

Non

Type

Date

- Antibiotique
- Anti-inflammatoire
- Catécholamine
- Immunosuppresseur
- Anticoagulant
- Autre

5-Facteurs de risques pouvant provoquer une infection :

Facteur de risque	Oui	Non	Date
• Intubation			
• Ventilation			
• Cathéter central			
• Sondage			
• Dialyse			
• Autres dispositifs			

6-Renseignements cliniques :

- La température corporelle (°C) :
- État hémodynamique :
 - PAS(mmHg) :
 - PAD(mmHg) :
 - PAM(mmHg) :
 - Fréquence cardiaque (batt/min) :
- Etat respiratoire :
 - Recours à la ventilation respiratoire : Oui : Non :
 - Fréquence respiratoire (cycle/min) :
 - FiO2(mmHg) :
 - SpO2 (mmHg):
 - PaO2 (mmHg) :
- Score de Glasgow :

Ouverture des yeux	Réponse verbale	Meilleure réponse motrice
<input type="radio"/> Spontanée	<input type="radio"/> Orientée	<input type="radio"/> Obéit à la demande verbale
<input type="radio"/> A la demande	<input type="radio"/> Confuse	<input type="radio"/> Orientée à la douleur
<input type="radio"/> A la douleur	<input type="radio"/> Inappropriée	<input type="radio"/> Evitement
<input type="radio"/> Jamais	<input type="radio"/> Incompréhensible	<input type="radio"/> Décortication
	<input type="radio"/> Aucune	<input type="radio"/> Décérébration
		<input type="radio"/> Rien

Total Glasgow=

8-Données d'hémiologie :

Examen	Résultat	Valeur normal
TP(%)		70 et 100%
INR		1 à 1,3
TCK(s)		22-38s
Fibrinogène		0,4 à 0,5 g/l

9-Données microbiologiques :

	Oui	Non	Résultat
Sang			
Urines			
Pus			
LCR			
Sécrétion pulmonaire			
Culture de cathéter			
Liquide d'ascite			

9-Données biochimiques :

Examens	Résultats	Valeurs normales
Urée sanguine		0,10 - 0,50g/l
Créatinémie		7 - 14 mg/l
Glycémie		0,7 - 1,1 g/l
CRP		<6mg/l
Bilirubine totale		<10mg/l
Bilirubine directe		<2mg/l

FNS :

Paramètre	résultats	Valeurs normales
WBC		4,00- 10,00 × 10 ³ /ul
RBC		3,50-5,00 × 10 ⁶ /ul
PLT		150 à 400 × 10 ³ /ul
Lym %		20-40 %
Lym #		1000-4000/mm3
Neut %		55 à 70 %
Neut #		2500-8000/mm3
RDW-SD		37,0-54,0 fL
RDW-CV		11,0-16,0 %

10-Les scores :

	Résultat en point	Sepsis +	Sepsis -
Score q SOFA			
Score SOFA			

Annexe 02 : Calcul de Score Glasgow : (Glasgow Coma Scale[GCS]) (Jain & Iverson, 2022) ;(J Alastair et al., s. d.)

Activité	Score	Description
Ouverture des yeux (RY)	4	Spontanée
	3	A la demande
	2	A la douleur
	1	Aucune
Réponse verbale (RV)	5	Orienté
	4	Confuse
	3	Parole inappropriées
	2	Sons incompréhensibles
	1	Aucune
Réponse motrice (RM)	6	Obéit aux demandes
	5	Localise à la douleur
	4	Retrait à la douleur
	3	Flexion anormale (décortication)
	2	Extension anormale (décérébration)
	1	Aucune

Annexe 03: Mode opératoire de Temps de Quick

Réactifs

- ❖ Néoplastine CI plus- Stago
- ❖ Contrôle Normal – Stago
- ❖ Contrôle pathologique – Stago

-Régénérer la Néoplastine avec le solvant délivré avec le réactif

-Régénérer les contrôles CN et CP avec de l'eau distillé en respectant les volumes indiqué sur les flacons

-Laisser stabiliser les réactifs pendant 30 min avant utilisation

NB: toujours s'assurer de la correspondance du numéro de lot de la Néoplastine du jour avec celui utilisé pour l'élaboration de la courbe de Thivolle

Mode opératoire

-Allumer le START et attendre la stabilisation de la température à 37°C

-Incuber pendant au moins 15 min une quantité de Néoplastine dans un flacon propre en mettant l'aimant a l'intérieur afin de permettre une agitation constante (remettre la quantité de Néoplastine restante, non incubée au réfrigérateur a +4°C)

-Centrifuger les tubes citratés conformes dès leur arrivée au laboratoire pendant 10 min a 4000 tr/min.

-Disposer les cupules dans les puits du Start et mettre une bille magnétique dans chaque cupule.

-Commencer par contrôler le réactif avec les CN et CP

-Mettre 50ul de chaque contrôle, incuber pendant 120s

-Déclencher la coagulation avec 100ul de Néoplastine préincubée a 37°C

-S'assurer que les CN et CP sont dans leurs intervalles respectifs pour le lot correspondant

Traitement des échantillons patients

-Mettre 50ul du plasma citraté, incuber pendant 120s a 37°C

-Déclencher la coagulation avec 100ul de Néoplastine préincubée a 37°C

Résultats

-Les résultats doivent être remis en seconde pour le TQ et en % pour le TP (taux de Prothrombine)

-Si le patient est sous AVK l'INR doit être mentionné.

Annexe 04: Mode opératoire de Temps de Céphaline Kaolin

+ Réactifs

- ❖ CK prest- Stago
- ❖ Cacl2 – Stago

-Régénérer le CK Prest avec le solvant délivré avec le réactif

-Laisser se stabiliser pendant 30 min avant utilisation

+ Mode opératoire

- Incuber pendant au moins 15 min une quantité de Cacl2 dans un tube sec propre

-Le CK prest est a utilisé à température ambiante(ne doit pas être incubé)

-Centrifuger les tubes citratés conformes dès leur arrivée au laboratoire pendant 10 min a 4000 tr/min

-Disposer les cupules dans les puits du Start et mettre une bille magnétique dans chaque cupule.

Traitement des échantillons patients et du plasma témoin

-Mettre **50ul du plasma citraté** dans la cupule

-Ajouter **50ul du CK prest**

-Incuber pendant 180s a 37°c

-Ajouter **50ul de Cacl2 préincubé** a fin de déclencher le système contact de la coagulation.

+ Résultats

Les résultats du TCK doivent être remis en seconde

Annexe05 : Valeurs de référence de l'hémogramme :

Numération globulaire		Valeurs de référence		Unité
		Homme	Femme	
GR		4.29 à 6	3.8 à 5.9	10 ¹² /L
Hb		13 à 18	11.5 à 17.5	g/dL
Ht		49 à 53	34 à 43	%
VGM		78 à 98	76 à 96	fL
CCMH		32 à 36		g/dL
TCMH		26 à 34		pg
Plq		150 à 450		10 ⁹ /L
GB		4.0 à 10.0		10 ⁹ /L
Equilibre leucocytaire	Polynucléaires	PNN	1.4 à 7.7	10 ⁹ /L
		PNE	0.1 à 0.63	10 ⁹ /L
		PNB	0 à 0.11	10 ⁹ /L
	Mononucléaires	Lym	1 à 4.8	10 ⁹ /L
		Mo	0.18 à 1	10 ⁹ /L