

Année 2020/2021

N°

## Thèse

Pour le

**DOCTORAT EN MEDECINE**

Diplôme d'État

DES d'Anesthésie - Réanimation

par

**Martin CAILLOCE**

Né le 19 septembre 1990 à Limoges (87)

---

---

**Comparaison du taux du Facteur V entre des patients de réanimation atteints de sepsis et des patients non septiques.**

---

---

Présentée et soutenue publiquement le **25 Octobre 2021** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Marc LAFFON, Anesthésie Réanimation, Faculté de Médecine, Tours.

Membres du Jury :

Professeur Claire POUPLARD, Hématologie Hémostase, Faculté de Médecine, Tours.

Professeur Marc LAFFON, Anesthésie Réanimation, Faculté de Médecine, Tours.

Professeur Francis REMERAND, Anesthésie Réanimation, Faculté de Médecine, Tours.

Docteur Laurent ARDILLON, Hématologie Hémostase, PH, CHRU Tours.

Docteur Adrien LEMAIGNEN, Maladie Infectieuse, MCU-PH, Faculté de Médecine, Tours.

Directeur de thèse :

Docteur Martine FERRANDIERE, Anesthésie Réanimation, PH, CHRU Tours.

## Comparaison du taux de Facteur V entre des patients de réanimation atteints de sepsis et des patients non septiques.

### Résumé

**Introduction :** Le sepsis mêle dérégulation de l'inflammation et altération de l'hémostase, de par les liens qui les unissent via des molécules communes. Notre expérience nous a mené à suspecter une augmentation de la production de Facteur V au cours d'infections sévères en réanimation. Nous avons donc comparé le taux de Facteur V chez des patients septiques et non septiques en réanimation.

**Matériel et Méthode :** Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective à partir d'une base de données de patients de réanimation. Les patients étaient inclus s'ils avaient au moins un dosage de Facteur V durant l'hospitalisation, les critères d'exclusions étaient les pathologies hépatiques, les troubles de l'hémostase, l'administration de PFC. Les patients ont ensuite été classés en 2 groupes : septique et non septique, puis nous avons comparé leurs taux de Facteur V, de Fibrinogène, de Procalcitonine et de Leucocytes. L'objectif principal était de déterminer si le Facteur V était surexprimé en réanimation chez des patients septiques versus des patients non septiques, l'objectif secondaire était de déterminer si le taux de Facteur V permettait de repérer un sepsis.

**Résultats :** Au total, 121 patients ont été répartis en 2 groupes : 39 patients non septiques et 82 patients septiques, ce dernier groupe fut séparé en groupe Septique Non Covid (43) et Covid (39) du fait de la forte proportion de patient atteint du SARS-CoV2 durant la période étudiée. Le taux de Facteur V était statistiquement plus élevé dans le groupe Septique (moyenne 152 %  $\pm$ 37,7) versus le groupe Non Septique (moyenne 107,9 %  $\pm$ 33,9),  $p=1,08.10^{-9}$ . Le Facteur V était plus exprimé chez les patients infectés par le SARS-CoV2 que les autres patients septiques. Un taux de Facteur V > 117% avait une sensibilité de 84% et une spécificité de 67% pour le diagnostic de sepsis. En associant le Facteur V > 120 % au Fibrinogène > 4g/l et à la Procalcitonine > 0,1mcg/l dans un score composite pour le diagnostic de sepsis, la sensibilité est de 95%, spécificité de 73%, VPP 82% et VPN 92%.

**Conclusion :** Nos résultats montrent que les patients septiques en réanimation expriment plus le Facteur V que des patients non septiques. Les patients atteints du SARS-CoV2 semblent l'exprimer de manière particulièrement importante, ce qui est en accord avec d'autres études. L'utilisation du Facteur V au sein d'un score composite permet d'éliminer un sepsis avec une faible marge d'erreur.

**Mots clés :** Réanimation, sepsis, Facteur V, inflammation, hémostase, SARS-CoV2.

## **Comparison of Factor V levels between intensive care patient with sepsis and non-septic patients.**

### **Abstract**

**Introduction:** Sepsis combines deregulation of inflammation and impaired hemostasis, using shared molecules and pathways. Our experience has led us to suspect an increased production of Factor V during severe infection in intensive care. We therefore compared the factor V level in septic and non-septic patients in intensive care.

**Method:** We conducted a retrospective observational study using a database of intensive care patients. Patients were included if they had at least one Factor V dosage during hospitalization, the exclusion criteria were hepatic pathologies, hemostasis disorders, administration of PFC. The patients were classified into 2 groups: septic and non-septic, then we compared their levels of Factor V, Fibrinogen, Procalcitonin and Leukocytes. The main objective was to determine whether Factor V was overexpressed in intensive care in septic patients versus non-septic patients, the secondary objective was to determine whether the factor V level was sufficient to identify sepsis.

**Results:** Finally, 121 patients were divided into 2 groups: 39 non-septic patients and 82 septic patients, the septic group was separated into the Septic Non-Covid group (43) and Septic Covid group (39) due to the high proportion of patients with SARS -CoV2 during the study. The factor V rate was statistically higher in the Septic group (mean  $152\% \pm 37.7$ ) versus the Non-Septic group (mean  $107.9\% \pm 33.9$ ),  $p = 1.08 \cdot 10^{-9}$ . Factor V was more expressed in patients infected with SARS-CoV2 than in other septic patients. A Factor V level  $> 117\%$  had a sensitivity of 84% and a specificity of 67% for the diagnosis of sepsis. By combining Factor V  $> 120\%$  with Fibrinogen  $> 4g / l$  and Procalcitonin  $> 0.1mcg / l$  in a composite score for the diagnosis of sepsis, the sensitivity is 95%, specificity 73%, PPV 82% and VPN 92%.

**Conclusion:** Our results show that septic patients in intensive care express more Factor V than non-septic patients. Patients with SARS-CoV2 infection have a particularly high expression of Factor V. Using Factor V in a composite score with Procalcitonine and Fibrinogen is interesting for eliminate sepsis.

**Key Words:** Intensive care, sepsis, Factor V, inflammation, hemostasis, SARS-CoV2.

UNIVERSITE DE TOURS  
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, P dagogie  
Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales  
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Universit   
Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale  
Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue  
Pr Patrick VOURC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966  
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962  
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972  
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994  
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON  
Pr Gilles BODY  
Pr Jacques CHANDENIER  
Pr Philippe COLOMBAT  
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr Pascal DUMONT  
Pr Dominique GOGA  
Pr Gérard LORETTE  
Pr Dominique PERROTIN  
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle.....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUJEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLOIN Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERRONIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien Soins palliatifs  
POTIER Alain Médecine Générale  
ROBERT Jean Médecine Générale

### **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine Anglais

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

AUDEMARD-VERGER Alexandra Médecine interne  
BARBIER Louise Chirurgie digestive  
BINET Aurélien Chirurgie infantile  
BISSON Arnaud Cardiologie (CHRO)  
BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie  
CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies de communication  
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo Rhumatologie (au 01/10/2021)  
CLEMENTY Nicolas Cardiologie  
DENIS Frédéric Odontologie  
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire  
ELKRIEF Laure Hépatologie – gastroentérologie  
FAVRAIS Géraldine Pédiatrie  
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques  
GOUILLEUX Valérie Immunologie  
GUILLON-GRAMMATICO Leslie Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille.....	Immunologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES**

---

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

### **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE**

---

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 – ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

### **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

#### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

#### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

#### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

## Liste des abréviations

CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée.

PCT: Procalcitonine.

CRP: C Reactive Protein.

PCa : Protéine C active.

AOD: Anticoagulant Oraux Direct.

ECMO: Extra-Corporeal Membrane Oxygenation.

PFC : Plasma Frais Congelé.

TH : Transplantation Hépatique.

IHC : Insuffisance Hépatocellulaire.

ECBU : Examen Cyto-Bactériologique des Urines.

LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire.

PDP : Prélèvement Distal Protégé.

PCR : Polymerase Chain Reaction.

Courbes ROC: Courbes Receiver Operating Characteristic.

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

IMV : Intoxication Médicamenteuse Volontaire.

ACR : Arrêt Cardio-Respiratoire.

AUC : Area Under Curve (Aire sous la courbe).

VPP : Valeur Prédicative Positive.

VPN : Valeur Prédicative Négative.

PAR : Protease Activated Receptor.

# TABLE DES MATIERES

<b>I) Introduction .....</b>	<b>11</b>
a) Sepsis, inflammation et coagulation	
b) Le Facteur V	
c) Rationnel	
d) Objectif	
<b>II) Matériel et Méthode.....</b>	<b>13</b>
a) Population	
b) Collecte des données	
c) Constitution des groupes	
d) Analyse statistique	
<b>III) Résultats.....</b>	<b>16</b>
a) Population	
b) Comparaison entre les groupes SEPTIQUE et NON SEPTIQUE	
c) Comparaison entre les groupes NON SEPTIQUE, SEPTIQUE NON COVID et SEPTIQUE COVID	
1) Sur le Facteur V	
2) Sur le fibrinogène	
3) Sur la procalcitonine	
4) Sur les leucocytes	
d) Courbes ROC	
1) Population Septique Covid incluse	
2) Population Septique Covid exclue	
e) Score composite	
<b>IV) Discussion.....</b>	<b>19</b>
<b>V) Conclusion.....</b>	<b>22</b>
<b>VI) Tableaux et Figures.....</b>	<b>23</b>
<b>VII) Bibliographie.....</b>	<b>31</b>

## I) Introduction

### a) Sepsis, inflammation et coagulation

Le sepsis est défini par une infection pouvant mettre en jeu le pronostic vital par les dysfonctions d'organes secondaires à la dérégulation de la réponse de l'hôte face à l'agression (1). Le mécanisme principal de cette réponse est une réaction inflammatoire systémique visant initialement à limiter les conséquences de l'infection, mais dont la dérégulation finit par aboutir à des effets néfastes, pouvant menacer le pronostic vital des patients (1).

Des travaux ont mis en évidence les liens étroits entre inflammation et coagulation sanguine, qui partagent des molécules (Facteur tissulaire, Protéine C activée, Facteur V) et des cellules (Cellules endothéliales, Plaquettes) communes (2–5). De même, des perturbations de l'hémostase parfois majeures (CIVD) sont fréquemment décrites lors des sepsis les plus sévères (5,6).

### b) Le Facteur V

La proaccélérine, communément appelée Facteur V, est une glycoprotéine participant à la coagulation sanguine. Sa production est assurée à 80% par les hépatocytes (système réticulo-endothélial) et à 20% par les plaquettes, par expression du gène F5 situé sur le locus q23 du chromosome 1.

Le Facteur V intervient dans la voie dite « commune » de la coagulation sanguine, il est activé en Facteur Va et forme le complexe prothrombinase en s'associant au Facteur Xa. Ce complexe permet la formation de thrombine, puis de fibrine.

Le Facteur V est dégradé par le dimère composé de la Protéine C activée (PCa) et son cofacteur la Protéine S, au terme d'une boucle de rétrocontrôle négatif. Plusieurs études ont mis en évidence l'activité anti-inflammatoire de la PCa, raison pour laquelle elle fut étudiée dans le sepsis, bien que sa place en pratique clinique semble moins évidente (7–10).

Il existe une mutation appelée Facteur V Leiden, lui conférant une résistance à la Protéine C activée, qui majore le risque thrombotique par défaut de régulation. Cette mutation, plus fréquemment rencontrée dans les populations du nord de l'Europe, a fait l'objet de plusieurs études concernant son rôle dans l'inflammation liée aux infections sévères (3,11,12). A ce jour, le rôle bénéfique de cette mutation dans le sepsis n'est pas clairement défini.

### c) Rationnel

Diagnostiquer de manière précoce et fiable la survenue d'un sepsis chez un patient de réanimation est un défi quotidien, le retard à l'initiation des thérapeutiques adaptées étant un facteur de mortalité (13). Cependant, face à l'augmentation mondiale de l'antibiorésistance, la prescription d'antibiotique se doit aujourd'hui d'être raisonnée.

Différents marqueurs diagnostic ont été étudié dans le sepsis : le taux de leucocytes, la CRP, la procalcitonine entre autres. Ils permettent parfois d'orienter le diagnostic chez des patients en service conventionnel mais sont souvent mis en défaut en réanimation et notamment en période post-opératoire (14,15).

L'expérience de la prise en charge des patients septiques en réanimation nous a mené à suspecter une hyperexpression du Facteur V chez ces derniers. Avant de proposer un protocole prospectif pour vérifier notre hypothèse, nous avons souhaité observer de façon rétrospective les taux de Facteur V dans une population de réanimation, septique ou non. A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée au taux de Facteur V chez des patients septiques en réanimation.

### d) Objectif

Nous avons donc comparé le taux de Facteur V chez des patients de réanimation avec un sepsis avéré avec des patients de réanimation sans sepsis.

## II) Matériel et Méthode

### a) Population

Nous nous sommes intéressés à la population de patients hospitalisés en Réanimation Chirurgicale au CHRU Trousseau de Tours entre Janvier 2021 et Mai 2021. Les patients étaient inclus s'ils avaient au moins un dosage de Facteur V lors de l'hospitalisation en réanimation.

Les critères d'exclusion étaient : diagnostic d'insuffisance hépatocellulaire aigue, antécédent de transplantation hépatique ou admission pour transplantation hépatique, antécédent de cirrhose, patient sous AOD ou thrombolysé à l'admission, patient sous assistance circulatoire (ECMO), patient ayant reçu du PFC ou du fibrinogène au cours de l'hospitalisation, patient en CIVD. En effet ces patients présentaient des facteurs confondants importants pouvant abaisser ou augmenter leurs taux de Facteur V.

### b) Collecte des données

L'étude étant monocentrique, observationnelle et rétrospective, les données ont été collectées *a posteriori* à partir du Dossier clinique informatisé du patient et de la base DxLab du Service d'Hématologie du CHRU Trousseau de Tours. Ce travail ne nécessitant pas de collecte d'informations supplémentaires par rapport à la prise en charge standard des patients, et les données collectées provenant d'une base de données existantes, nous n'avons pas eu à demander un avis éthique auprès du Comité de Protection des Personnes. Notre étude est enregistrée dans le registre du traitement informatique du CHRU de Tours (n° 2021\_126).

Les données recueillies étaient : âge, sexe, critères cliniques et anamnestiques de sepsis, documentation microbiologique, taux de Facteur V, taux de leucocytes, taux de fibrinogène, taux de procalcitonine.

### c) Constitution des groupes

Les patients inclus ont initialement été répartis en 2 groupes :

- un groupe dit « NON SEPTIQUE » correspondant aux patients n'ayant pas présenté de critère clinique d'infection ni documentation microbiologique durant le séjour en réanimation et dans les 7 jours suivant leur sortie de réanimation.
  
- un groupe dit « SEPTIQUE » correspondant aux patients ayant des critères de sepsis (clinique, radiologique) et au moins une documentation microbiologique (Hémoculture, prélèvement per-opératoire, ECBU, LBA, PDP, PCR) qu'elle soit virale, bactérienne ou myco-parasitaire. Une première analyse des résultats nous a conduit à séparer cette population en 2 sous-groupes :
  - « SEPTIQUE NON COVID »,
  - « SEPTIQUE COVID ».

En effet, la forte prévalence de patients atteints d'infection à SARS-CoV2 sur la période d'étude risquait d'inclure un biais dans les résultats.

La comparaison des Facteurs V de chaque patient des 3 groupes a porté sur le taux le plus élevé recueilli pendant l'hospitalisation (pour les patients ayant eu plusieurs dosages), nous avons également recueilli les taux de fibrinogène, de procalcitonine et de leucocytes en même temps que le Facteur V, ou dans les plus ou moins 24 heures quand les dosages n'étaient pas simultanés.

L'objectif principal était de déterminer si le Facteur V était surexprimé chez des patients de réanimation avec un sepsis avéré en comparaison avec des patients de réanimation sans sepsis.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer si le taux de Facteur V permettait de d'identifier un sepsis, et de comparer les taux de Facteur V entre des patients sans sepsis, des patients septiques non infectés par le SARS-CoV2 et des patients septiques infectés par le SARS-CoV2, en réanimation.

#### d) Analyse statistique

Les populations étudiées et les groupes définis étaient indépendants. Nous avons suivi le plan suivant pour toutes les analyses statistiques : construction d'un schéma en nuage de point pour observer la répartition des taux de Facteur V en fonction des populations, tests de normalité, vérification de l'homoscédasticité puis comparaison des populations.

Nous avons dans un premier temps analysé puis comparé nos 2 populations NON SEPTIQUE *versus* SEPTIQUE. L'impact de la population de patients infectés au SARS-CoV2 (47,6% de la population SEPTIQUE) a été jugé important ; en outre ils semblaient exprimer le Facteur V de façon particulièrement intense (comparaison des figures 2 et 4). Cette observation étant de nature à modifier l'analyse de nos résultats, nous avons analysé secondairement et de façon séparée les populations de patients septiques sans atteinte par la Covid (SEPTIQUE NON COVID) et les patients hospitalisés pour une forme grave de la Covid (SEPTIQUES COVID) et les avons comparées à la population NON SEPTIQUE.

Les données catégorielles sont exprimées en valeur absolue et fréquence relative, les données continues en moyenne et écart-type lorsque leur distribution suivait la loi normale et médiane et centiles 25-75% (Q1 ; Q3) dans le cas contraire ; en gardant une uniformité des résultats par variable analysée. Les comparaisons entre populations étaient faites par un test t-de Student, une analyse de variance, un test de Kruskal-Wallis ou de U de Mann-Whitney, en fonction, du nombre de groupes comparés et du respect ou non de la normalité de distribution des données analysées.

Nous avons évalué la performance du taux de Facteur V pour prédire l'existence d'un sepsis en calculant des courbes ROC (*receiver operating characteristic*) avec mesure de l'aire sous la courbe, les valeurs *cutoff* ont été déterminées. Enfin, la capacité du dosage de Facteur V à identifier un sepsis a été évaluée par le calcul de sa sensibilité, spécificité, valeurs prédictives négative et positive et rapports de vraisemblance. Nous avons ensuite appliqué cette démarche aux dosages de fibrinogène et procalcitonine de manière indépendante, puis en les associant au Facteur V dans un tableau de performance diagnostic. Un  $p \leq 0,05$  était considéré comme significatif pour tous les tests.

Toutes les analyses ont été réalisées avec AnalystSoft Inc., StatPlus:mac\_V7 (AnalystSoft Inc., WALNUT, CA) et Addinsoft, XLSTAT, Paris, FR).

### **III) Résultats**

#### **a) Population**

Après analyse de la base de données du laboratoire d'Hémostase du CHRU Trousseau, nous avons recensé 1214 dosages de Facteur V chez les patients de Réanimation Chirurgicale sur la période d'étude, correspondants à 194 patients uniques (Figure 1).

Parmi ces 194 patients, 73 ont été exclus, essentiellement pour transplantation hépatique et hépatopathie aigue ou chronique.

Les 121 patients inclus ont été répartis en :

- 39 patients « NON SEPTIQUES »
- 82 patients « SEPTIQUES », eux-mêmes divisés en :
  - 39 patients « SEPTIQUES COVID ».
  - 43 patients « SEPTIQUES NON COVID ».

Les 43 patients « SEPTIQUES NON COVID » correspondaient à 13 pneumopathies, 11 chocs septiques, 10 pancréatites surinfectées et 9 autres sepsis avérés.

Les 39 patients « NON SEPTIQUES » correspondaient à 13 patients post-opératoires, 7 patients admis pour raisons médicales, 6 patients polytraumatisés, 5 Arrêts Cardio-Respiratoires (ACR), 4 Intoxications Médicamenteuses Volontaires (IMV), 2 états de choc et 2 autres. Tous étaient indemnes d'infection.

#### **b) Comparaison entre les groupes SEPTIQUE et NON SEPTIQUE**

Hormis l'âge, plus élevé de 5 ans dans le groupe SEPTIQUE, les caractéristiques des patients étaient similaires entre les 2 groupes (Tableau 1).

Le taux de Facteur V était plus élevé dans le groupe SEPTIQUE (152 % ± 37,7) que dans le groupe NON SEPTIQUE (107,9 % ± 33,9) avec  $p = 1,08.10^{-9}$  (Figures 2 et 3).

Le taux de fibrinogène était plus élevé dans le groupe SEPTIQUE (6,3 g/L (5,1 ; 7,8)) que dans le groupe NON SEPTIQUE (3,8 g/L (2,7 ; 5,3)) avec  $p = 4,69.10^{-6}$ .

Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes concernant les leucocytes et la procalcitonine.

### c) Comparaison entre les groupes NON SEPTIQUE, SEPTIQUE NON COVID et SEPTIQUE COVID

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les 3 groupes, sauf pour l'âge (Tableau 2).

#### 1) Sur le Facteur V

Les taux de Facteur V étaient plus élevés dans le groupe SEPTIQUE COVID (169,9 % ± 31,8), que dans le groupe SEPTIQUE NON COVID (136 % ± 35,8), eux-mêmes plus élevés que dans le groupe NON SEPTIQUE (107,9 % ± 33,9).

Les répartitions des différents taux de Facteur V mesurés et de leurs moyennes et intervalles de confiance à 95% sont représentées aux Figure 4 et Figure 5.

#### 2) Sur le fibrinogène

Les taux de fibrinogène ne différaient pas entre les groupes SEPTIQUES COVID (6,7 g/L [6,1 – 7,8]) et SEPTIQUE NON COVID (5,7 g/L [4,5 – 7,9]), mais étaient plus élevés que dans le groupe NON SEPTIQUE (3,8 g/L [2,7 – 5,3]).

#### 3) Sur la procalcitonine

Les taux de procalcitonine étaient statistiquement plus élevés dans le groupe SEPTIQUE NON COVID (1,0 mcg/L [0,4 – 5,6]) que dans le groupe NON SEPTIQUE (0,4 mcg/L [0,1 – 1,1]), eux-mêmes supérieurs que dans le groupe SEPTIQUE COVID (0,3 mcg/L [0,4 – 5,6]).

#### 4) Sur les leucocytes

Les taux de leucocytes étaient statistiquement plus élevés dans le groupe SEPTIQUE NON COVID (14,9 G/L [9,8 – 18,8]) que dans les groupes SEPTIQUE COVID (9,4 G/L [6,3 – 13,4]) et NON SEPTIQUE (11,3 G/L [9,5 – 14,5]).

La comparaison entre les groupes Septique Covid et Non Septique n'était pas statistiquement significative.

#### d) Courbes ROC

##### 1) Population SEPTIQUE COVID incluse

Après construction des courbes ROC, la valeur seuil de Facteur V différenciant les populations NON SEPTIQUE et SEPTIQUE était de 117%, avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 84% et 67% pour le diagnostic de sepsis (AUC=0,810) (Figure 6).

En suivant la même démarche avec le taux de fibrinogène, le seuil était mesuré à 5,38 g/l, avec une sensibilité de 71% et une spécificité de 79% (AUC=0,776) (Figure 7).

##### 2) Population SEPTIQUE COVID exclue

Notre objectif étant de déterminer si le Facteur V pouvait être une aide dans l'identification d'un sepsis ; la population SEPTIQUE COVID exprimant le V particulièrement intensément, nous avons confronté ensuite les populations NON SEPTIQUE et SEPTIQUE NON COVID. Ainsi nous évitions de conclure à tort à une différence alors que le résultat n'aurait été lié qu'à la forte expression du Facteur V dans une population (SEPTIQUE COVID) connue pour être singulière.

Le même seuil de Facteur V a été calculé soit 117% pour séparer une population NON SEPTIQUE (inférieure à 117%) d'une population SEPTIQUE NON COVID (supérieure à 117%) avec une sensibilité et une spécificité de respectivement 77 % et 67 % (AUC=0,727) (Figure 8).

Un taux de fibrinogène supérieur à 4,01 g/L avait une sensibilité de 88% et une spécificité de 58% pour le diagnostic de sepsis (AUC=0,738) (Figure 9).

Un taux de procalcitonine supérieur à 0,1 mcg/L avait une sensibilité de 94% et une spécificité de 48% pour le diagnostic de sepsis (AUC=0,696) (Figure 10).

Ainsi de nos 3 données biologiques susceptibles d'être une aide au repérage d'un patient en sepsis, celle ayant la meilleure sensibilité était la procalcitonine et celle ayant la meilleure spécificité le Facteur V. Pris isolément, le fibrinogène semble être le meilleur compromis.

#### e) Score composite

Toujours après avoir écarté la population SEPTIQUE COVID, nous avons créé un score composite à partir des taux de Facteur V, de fibrinogène et de procalcitonine afin d'augmenter la performance diagnostic. Aucune donnée ne justifiant une pondération différente de ces 3 mesures, nous avons construit ce score avec la même pondération pour chacun des 3 items (Tableau 3).

Ainsi, un taux de Facteur V supérieur à 120% associé à un Fibrinogène supérieur à 4 g/l et une procalcitonine supérieure à 0,1 mcg/l permettait de diagnostiquer un sepsis avec une sensibilité de 95%, une spécificité de 73%, une valeur prédictive positive (VPP) de 82%, une valeur prédictive négative (VPN) de 92%.

## IV) Discussion

### a) Analyse des résultats

Nos résultats confirment notre hypothèse que le taux de Facteur V est plus élevé chez des patients de réanimation souffrant d'un sepsis que chez des patients non septiques. Parmi les patients septiques, il semble que le Facteur V soit encore plus élevé chez les patients infectés par le virus SARS-CoV2, responsable de la Covid.

Bien que statistiquement plus élevé en cas de sepsis, le Facteur V seul n'est pas satisfaisant pour détecter un sepsis du fait d'une faible spécificité. Cependant, associé au fibrinogène et à la procalcitonine, les performances diagnostiques sont améliorées avec une faible marge d'erreur pour exclure un sepsis.

Ces résultats sont compatibles avec un travail antérieur non publié mais présenté à l'ILTS (International Liver Transplantation Society) en 2015 où nous avons montré, sur un collectif de 63 transplantations hépatiques, qu'à J3 le delta Facteur V - Antithrombine était un critère d'infection post-opératoire.

La comparaison des courbes ROC (exclusion faite du groupe SEPTIQUE COVID) pour les taux de Facteur V, de fibrinogène et de procalcitonine montre que le fibrinogène est la variable la plus pertinente pour identifier un sepsis avec une AUC de 0,738 contre 0,727 pour le Facteur V et 0,696 pour la procalcitonine.

La valeur seuil de Facteur V pour identifier un sepsis était de 117%. Il est étonnant de constater que nos populations sont très différentes concernant le Facteur V et ce alors que la valeur de 117% se situe dans les valeurs normales de notre laboratoire. Nous n'avons cependant pas trouvé de support robuste concernant la borne supérieure du Facteur V, celle-ci variant de 120 à 150% suivant les laboratoires. Des études sur des volontaires sains de tout sepsis ou inflammation seraient intéressantes afin de déterminer plus précisément la zone physiologique du Facteur V.

De même, on peut supposer que ce seuil de 117% puisse être lié à une baisse de la production hépatique du Facteur V. En effet, il est possible qu'une part de nos patients septiques dont presque un tiers était en état de choc au moment du dosage puisse avoir une part d'insuffisance hépatique infra-clinique et donc de défaut de production du Facteur V.

Le taux de procalcitonine est statistiquement plus élevé dans le groupe SEPTIQUE NON COVID que dans le groupe SEPTIQUE COVID. Ce résultat est en faveur de la spécificité bactérienne de ce marqueur d'infection. Par ailleurs, notre étude ne permet pas de conclure à l'utilité de la procalcitonine dans le diagnostic de surinfection bactérienne dans la Covid, comme c'est le cas avec la grippe, mais des études dans ce sens seraient utiles (16).

## b) Population infectée par le SARS-CoV2

Notre groupe SEPTIQUE comporte une forte proportion (47,6%) de patients infectés par le SARS-CoV2. La littérature récente sur les infections à SARS-CoV2 a mis en évidence une expression importante de diverses molécules liées à la coagulation (Facteur V, Facteur VIII, fibrinogène entre autres) (17). Notre travail va dans ce sens. D'après les travaux de Stefely et al, il semble exister une corrélation entre des taux de Facteur V élevés et la survenue de complications thromboemboliques dans la Covid (18), alors que Meijenfeldt et al ont également montré un lien entre Facteur V élevé et sévérité et mortalité dans la Covid (19).

Nous avons donc choisi d'exclure le groupe SEPTIQUE COVID du score composite afin de s'affranchir du biais qu'il pouvait constituer.

## c) Complexe Facteur V – Protéine C activée – Protéine S

La hausse du Facteur V dans le sepsis pourrait s'expliquer par l'activation de la coagulation dans le sepsis, cependant certains travaux suggèrent que le Facteur V et la Protéine C activée jouent un rôle actif dans l'inflammation et pas seulement dans la coagulation (7)(20).

L'activité anti-inflammatoire de la Protéine C se fait par l'activation de la voie de signalisation PAR (Protease Activated Receptor), et requiert la Protéine S et la forme clivée du Facteur V comme cofacteur non enzymatique. Cette activité anti-inflammatoire est distincte de l'activité anticoagulante dont les effets sont potentiellement délétères, certaines formes recombinantes de Protéine C activée semblent d'ailleurs n'exercer qu'une activité anti-inflammatoire sans activité anticoagulante, avec des résultats satisfaisants dans des modèles de choc septique murins. Les travaux de Weiler et al ont cependant montré des résultats positifs et négatifs selon le délai d'administration de la Protéine C activée (7).

Ces mécanismes ne sont donc que partiellement connus à ce jour, ce qui peut expliquer les résultats contradictoires de certaines études sur l'efficacité de la Protéine C activée dans le choc septique (9,10) ou encore sur le rôle de la mutation Leiden du Facteur V dans le sepsis (12).

#### d) Limites

Notre travail comporte plusieurs limites. La collecte des données étant rétrospective, les taux de Facteur V étaient prélevés à des moments différents des pathologies de chaque patient. Certains patients pouvaient déjà être en cours de guérison d'une infection au moment du dosage, grâce notamment à l'administration d'antibiotiques parfois même avant leur admission en réanimation.

Nous avons disposé, pour certains patients, de plusieurs dosages de Facteur V au cours de l'hospitalisation, et pu parfois constater une baisse du taux de Facteur V après instauration d'un traitement anti-infectieux adapté (antibiothérapie, chirurgie...). Cela incite à vérifier s'il pourrait être intéressant d'utiliser le taux de Facteur V comme marqueur d'efficacité thérapeutique. Si cette hypothèse était confirmée, la faible demi-vie du Facteur V (12 à 36 heures) comparée à celle du fibrinogène (3 à 5 jours) en ferait un marqueur particulièrement réactif.

Nous avons parfois quelques heures de décalage (au maximum 24) entre les dosages de Facteur V et de leucocytes ou de fibrinogène. Ayant exclus les situations à risque de modification brutale de ces données biologiques nous pensons que cela a peu d'impact sur nos résultats.

Nous ne disposons pas d'une analyse de la sévérité des patients au moment du dosage de Facteur V. Ainsi nous ne pouvons que supposer que les taux relativement bas de Facteur V observés dans la population SEPTIQUE NON COVID sont liés à une part d'insuffisance hépatocellulaire secondaire à l'état de choc. Toutes ces limites pourraient être levées par un recueil prospectif.

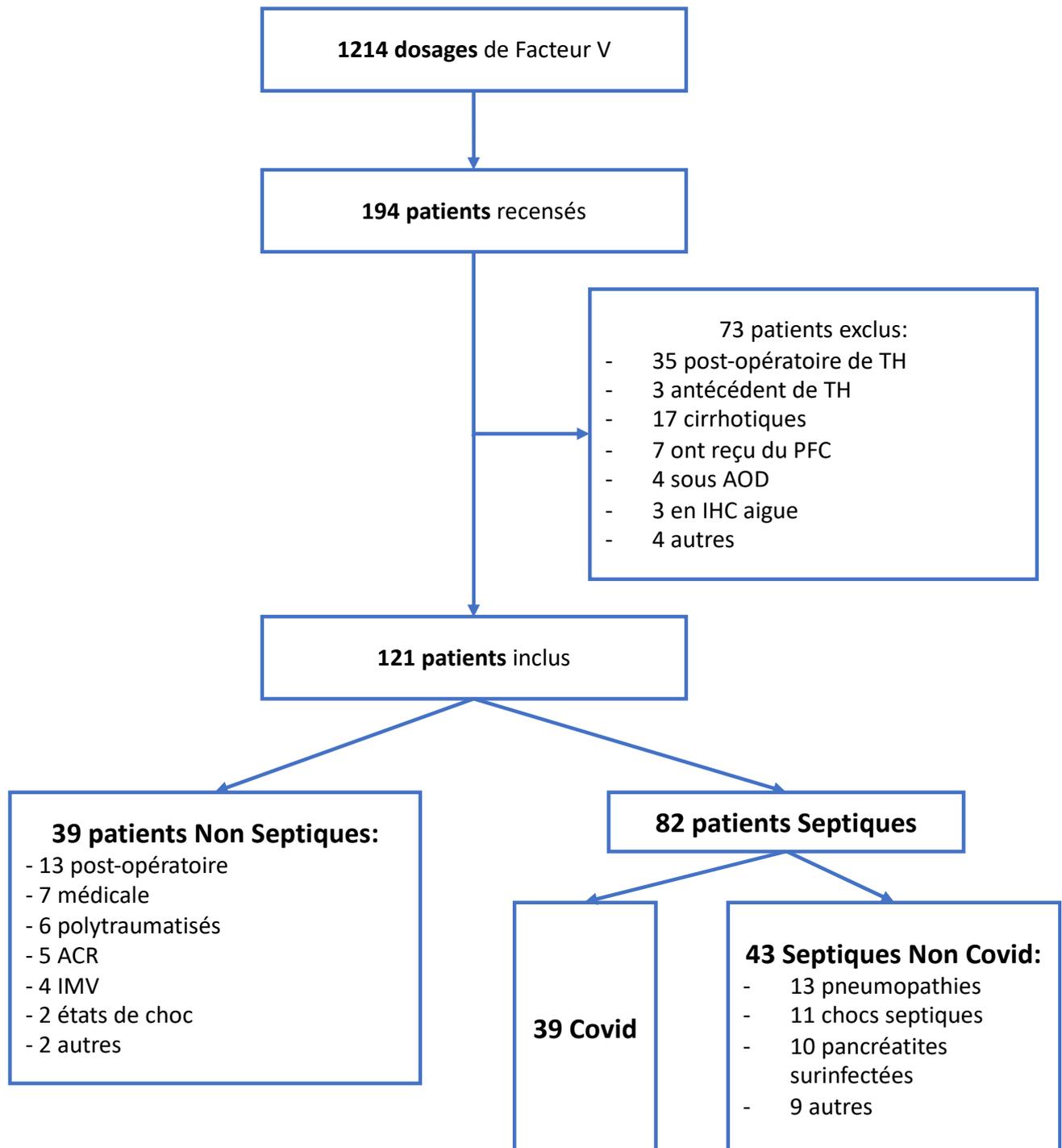
#### **V) Conclusion**

En l'absence d'hépatopathie, le taux Facteur V des patients de réanimation septiques est supérieur à celui des patients non septiques. Les patients infectés par le SARS-CoV2 expriment particulièrement intensément le Facteur V.

Sur ce travail rétrospectif, pris isolément le Facteur V ne permet pas de conclure sans risque d'erreur à la présence ou à l'absence d'un sepsis. En revanche lorsque sont réunis Facteur V inférieur à 120%, fibrinogène inférieur à 4 g/L et procalcitonine inférieure à 0,1 mcg/L alors le risque d'exclure à tort une infection n'est que de 8 %. Ces résultats doivent être confirmés par un travail prospectif.

## VI) Tableaux et Figures

**Figure 1 : Diagramme de flux**



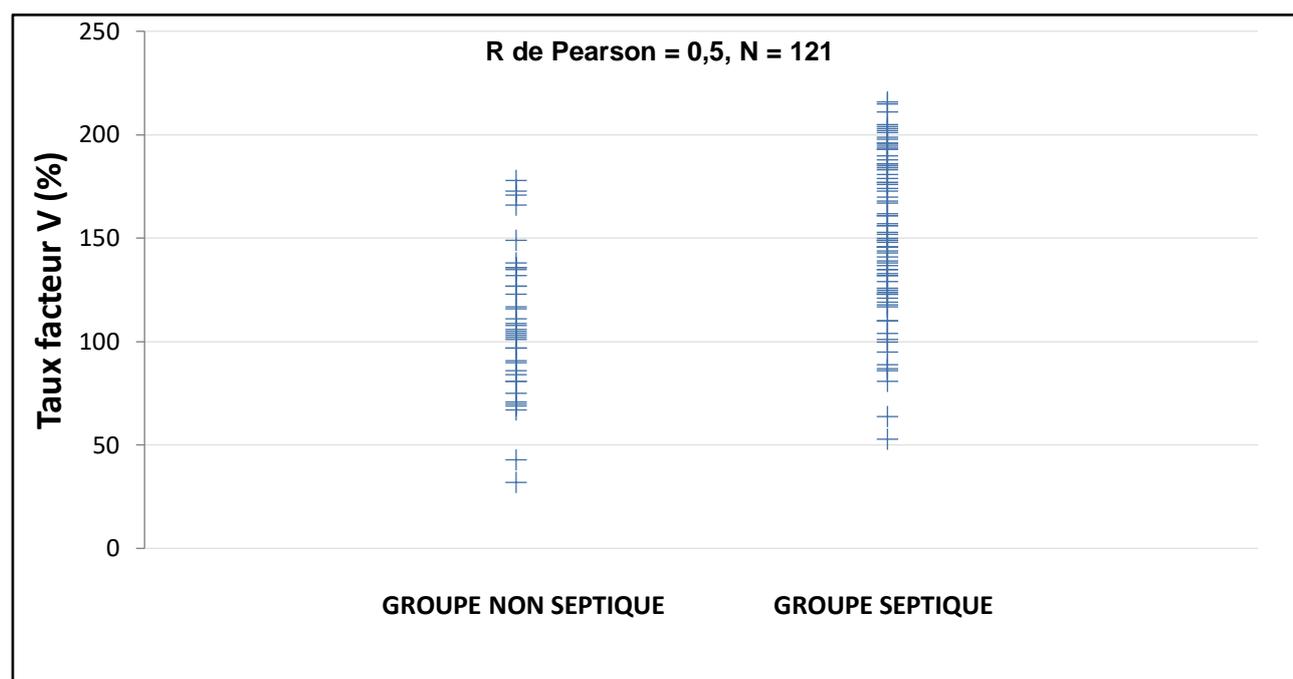
**Tableau 1: Comparaison des populations Septiques et Non Septiques**

	GRUPE NON SEPTIQUE	GRUPE SEPTIQUE	p
<b>N</b>	39	82	
<b>Age moyen (min-max)</b>	55 (15-84)	60 (22-82)	0,063
<b>Sexe ratio</b>	1F / 2,9H	1F / 2,15H	
<b>Motifs d'admission</b>	13 Post-opératoire 7 Médical 6 Polytraumatismes 5 ACR 4 IMV 2 État de choc 2 Autres	39 Covid dont 10 avec surinfection bactérienne 13 Pneumopathies 11 Choc septique 10 Surinfection de Pancréatite 9 Autres	
<b>Taux de Facteur V (%)*</b>	107,9 ± 33,9	152 ± 37,7	1,08.10 <sup>-9</sup>
<b>Leucocytes (G/L)*</b>	11,3 (9,5 ; 14,5)	11,7 (8,1 ; 16,9)	NS
<b>Fibrinogène (g/L)**</b>	3,8 (2,7 ; 5,3) n=38	6,3 (5,1 ; 7,8) n=78	4,69.10 <sup>-6</sup>
<b>Procalcitonine (mcg/L)</b>	0,4 (0,1 ; 1,1) n=25 min-max : 0,02-31,5	0,5 (0,2 ; 1,8) n = 67 min-max 0,1-267	NS

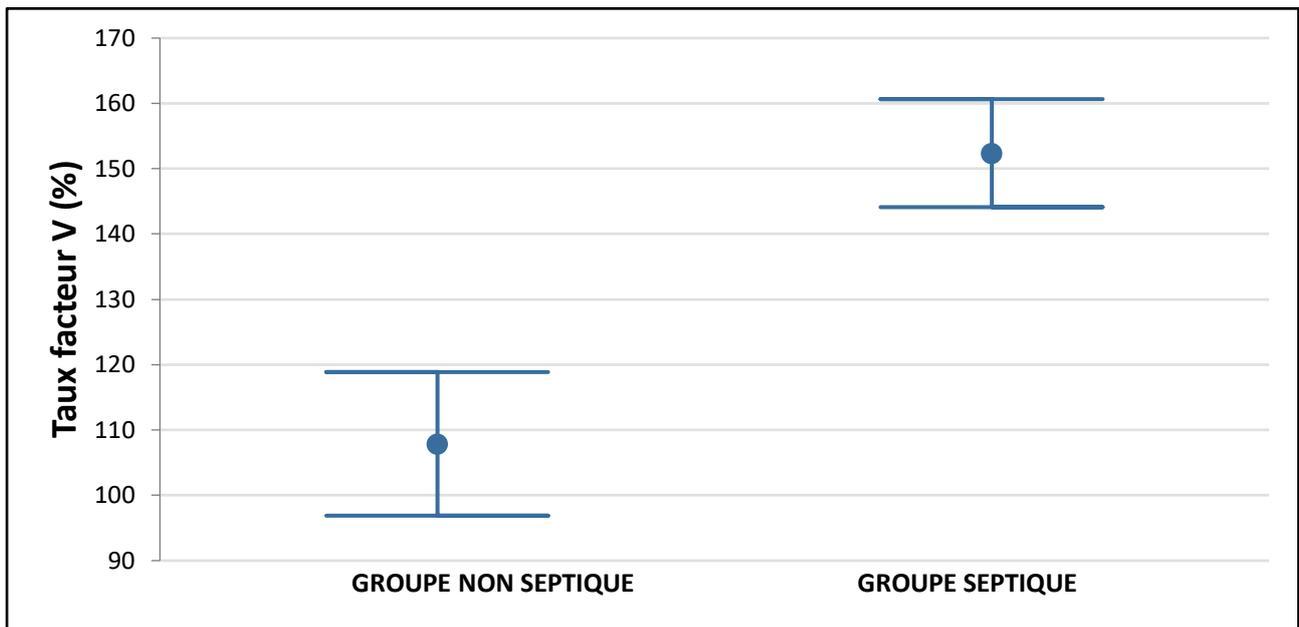
\* : Moyenne et écart-type.

\*\* : Médiane et centile 25%/75%.

**Figure 2 : Scatter Plot des populations Septiques et Non Septiques pour le Facteur V**



**Figure 3 : Comparaison des moyennes et IC 95% des taux de Facteur V des populations Septiques et Non Septiques**



**Tableau 2 : Comparaison des groupes Non Septiques versus Septiques Non Covid versus Septiques Covid**

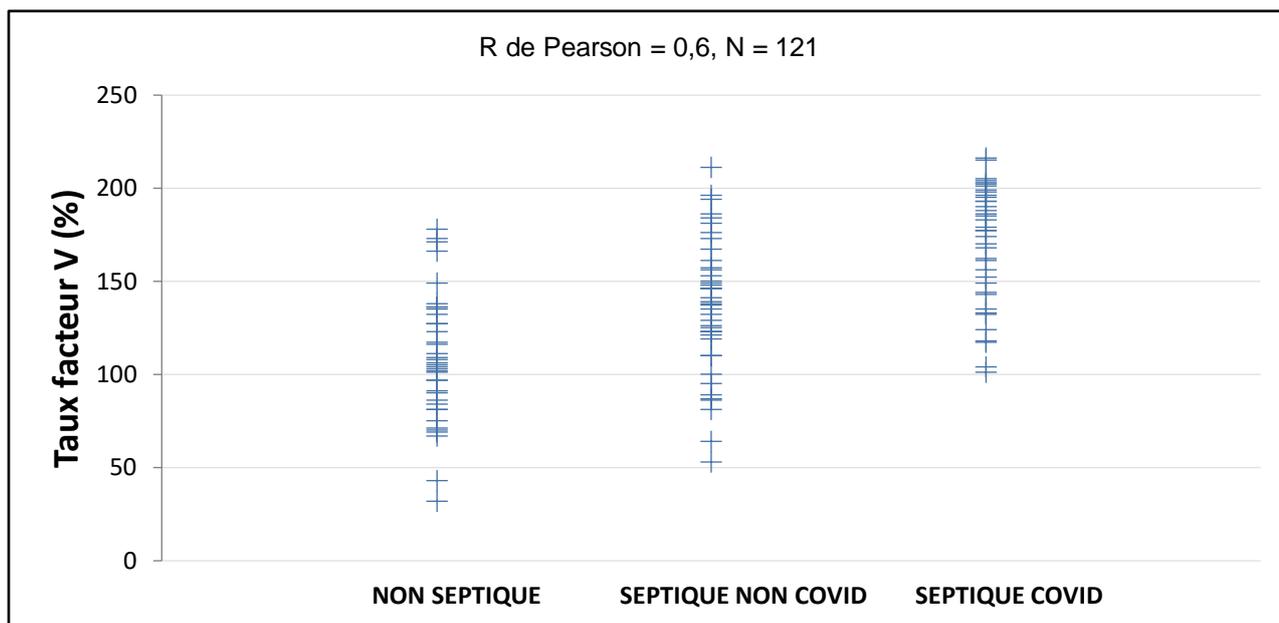
	GROUPE NON SEPTIQUE	GROUPE SEPTIQUE NON COVID	GROUPE SEPTIQUE COVID
<b>N</b>	39	43	39
<b>Age moyen (min-max)</b>	55 (15-84)	58 (22-82)	63 (44-79)
<b>Sexe ratio</b>	1F / 2,9H	1F / 2,3H	1F / 2H
<b>Motif d'admission</b>	13 Post-opératoire 7 Médical 6 Polytraumatismes 5 ACR 4 IMV 2 État de choc 2 Autres	13 Pneumopathies 11 Choc septique 10 Surinfections de pancréatites 9 Autres	39 COVID 19 dont 10 avec surinfection bactérienne
<b>Taux de Facteur V (%)</b>	107,9 ± 33,9	136 ± 35,8*	169,9 ± 31,8°#
<b>Leucocytes (G/L)</b>	11,3 (9,5 ; 14,5)	14,0 ( 9,8 ; 18,8)*	9,4 (6,3 ; 13,4) #
<b>Fibrinogène (g/L)</b>	3,8 (2,7 ; 5,3) n=38	n=40 5,7 (4,5 ; 7,9)*	n=38 6,7 (6,1 ; 7,8)°
<b>Procalcitonine (mcg/L)</b>	0,4 (0,1 ; 1,1) n=25 min-max : 0,02-31,5	n=35 1,0 (0,4 ; 5,6) * min-max 0,1-267	n=32 0,3 (0,1 ; 0,5)°# min-max 0,1-7,3

\* p < 0,05 : Groupe NON SEPTIQUE *versus* groupe SEPTIQUE NON COVID,

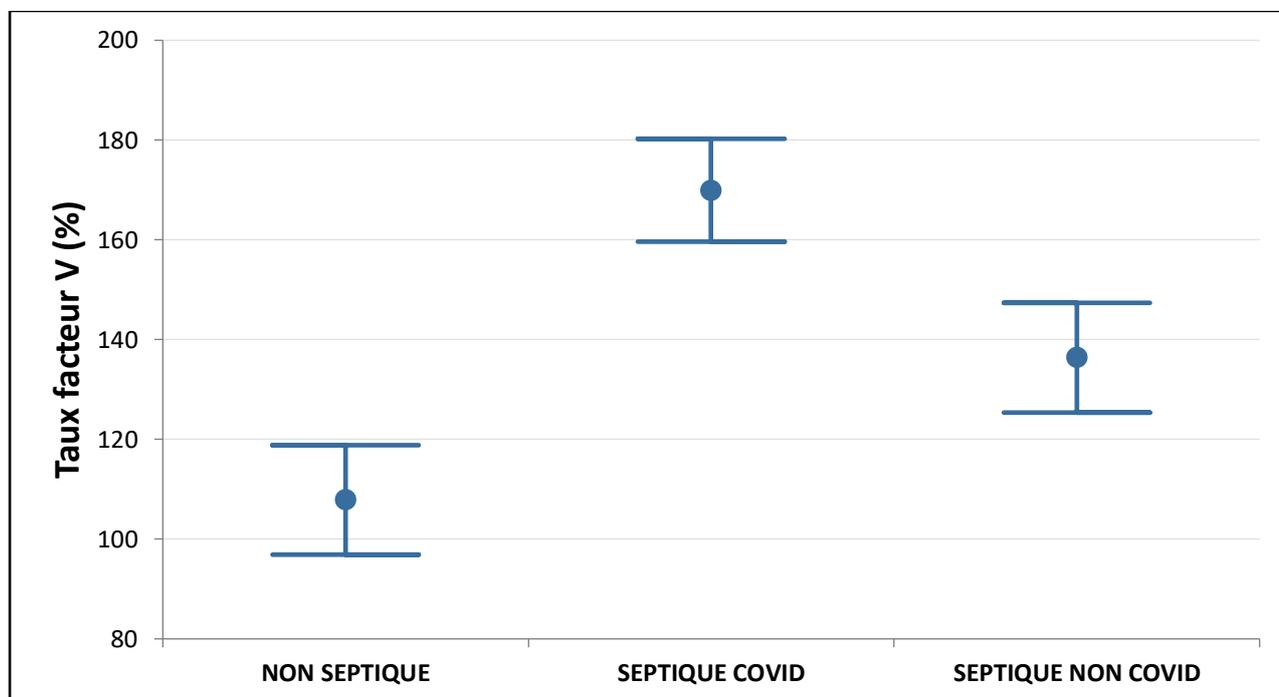
° p < 0,05 : Groupe NON SEPTIQUE *versus* groupe SEPTIQUE COVID,

# p < 0,05 : Groupe SEPTIQUE NON COVID *versus* groupe SEPTIQUE COVID.

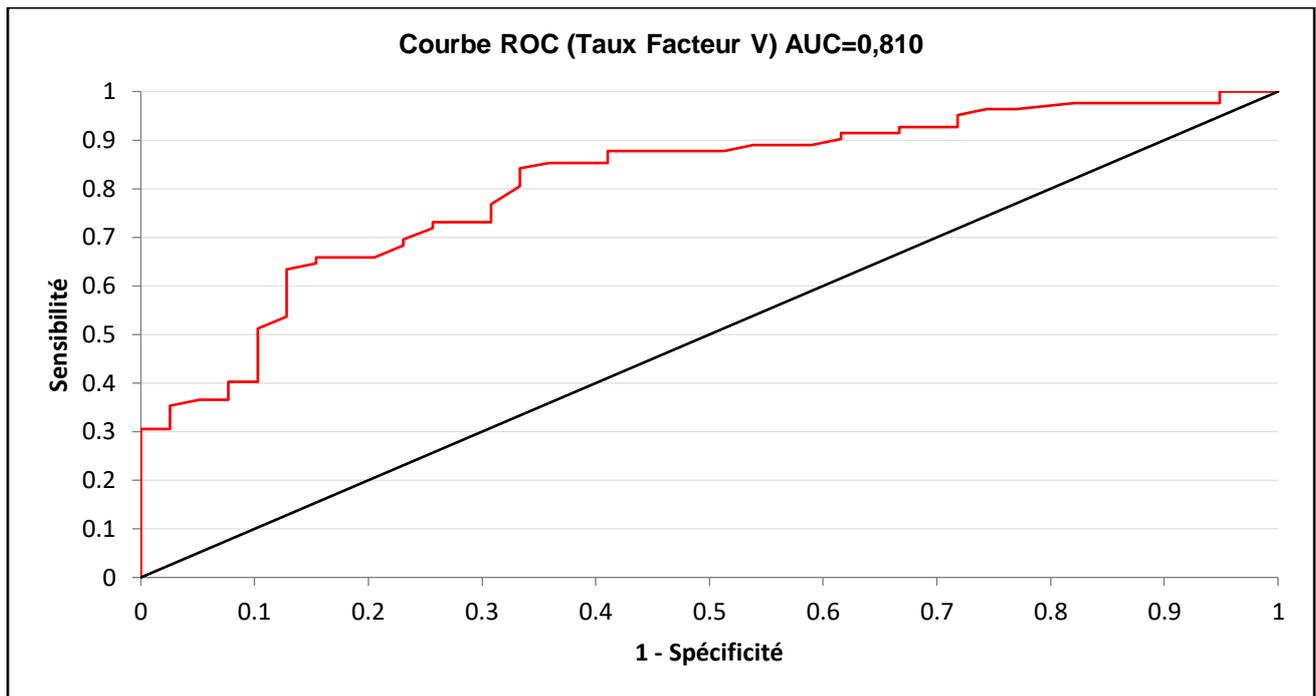
**Figure 4 : Scatter plot des 3 groupes pour le Facteur V**



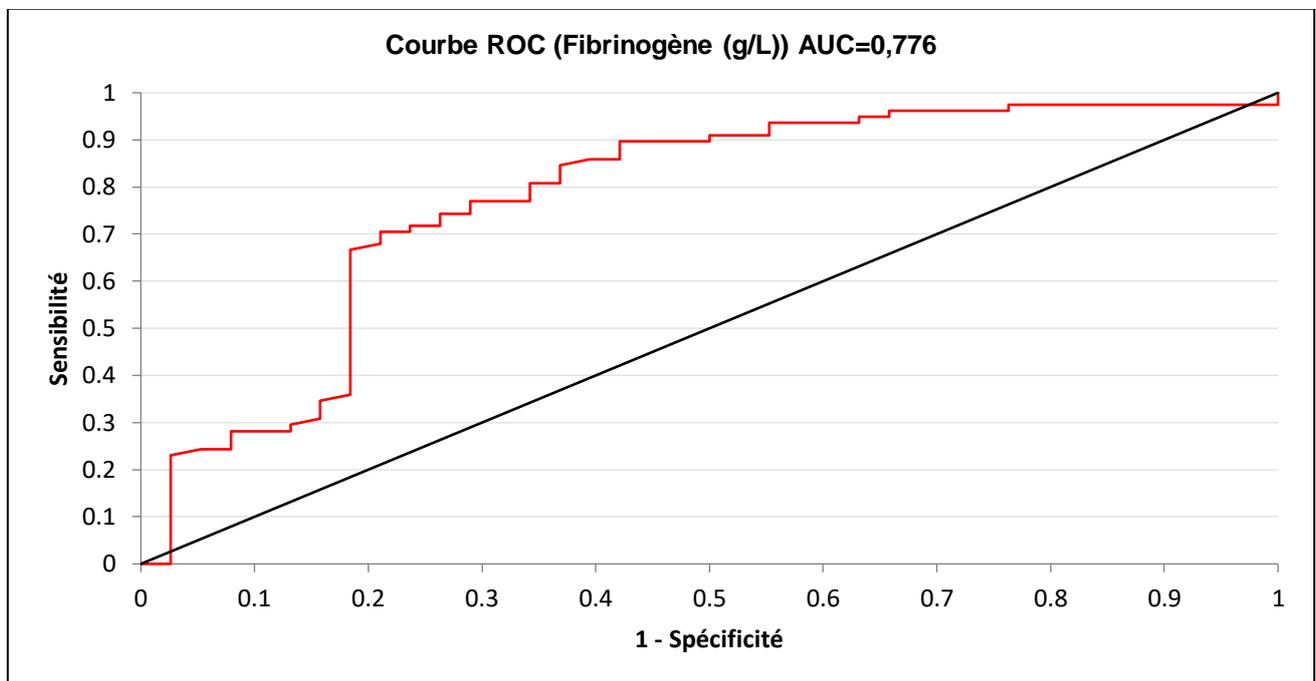
**Figure 5 : Comparaison des moyennes et IC95% des taux de Facteur V des 3 groupes**



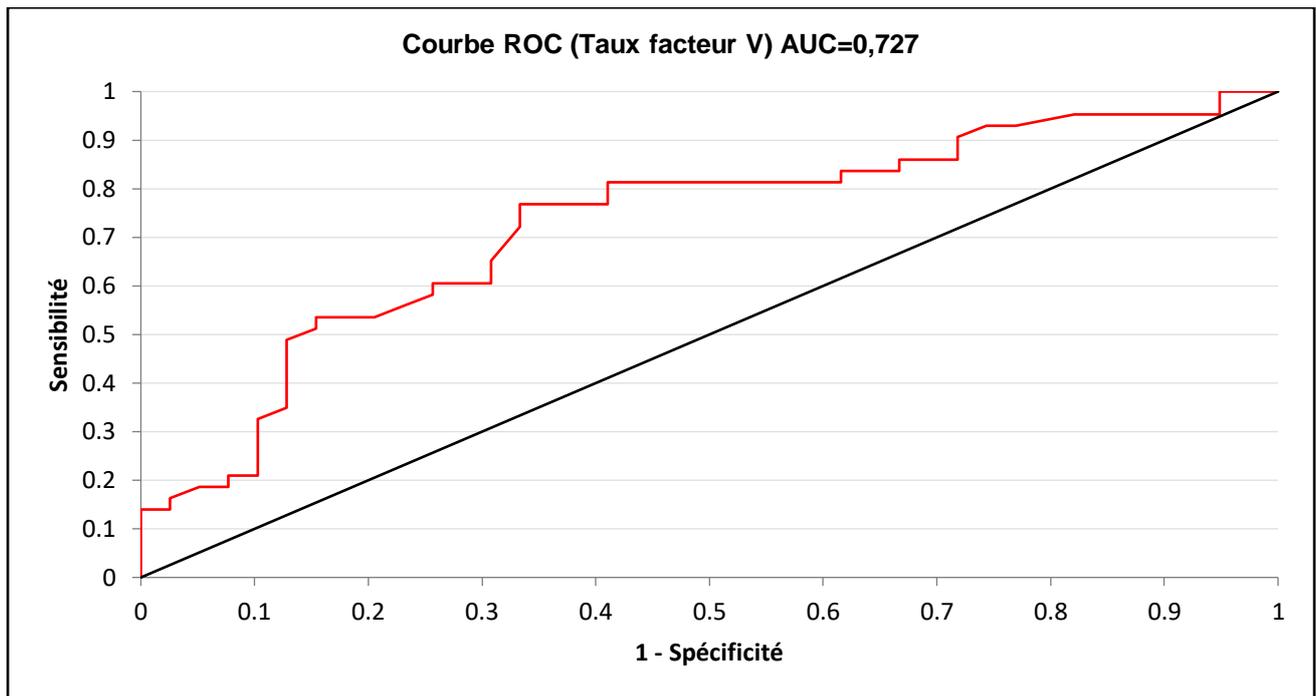
**Figure 6 : Courbe ROC du Facteur V (groupe Septiques Covid inclus)**



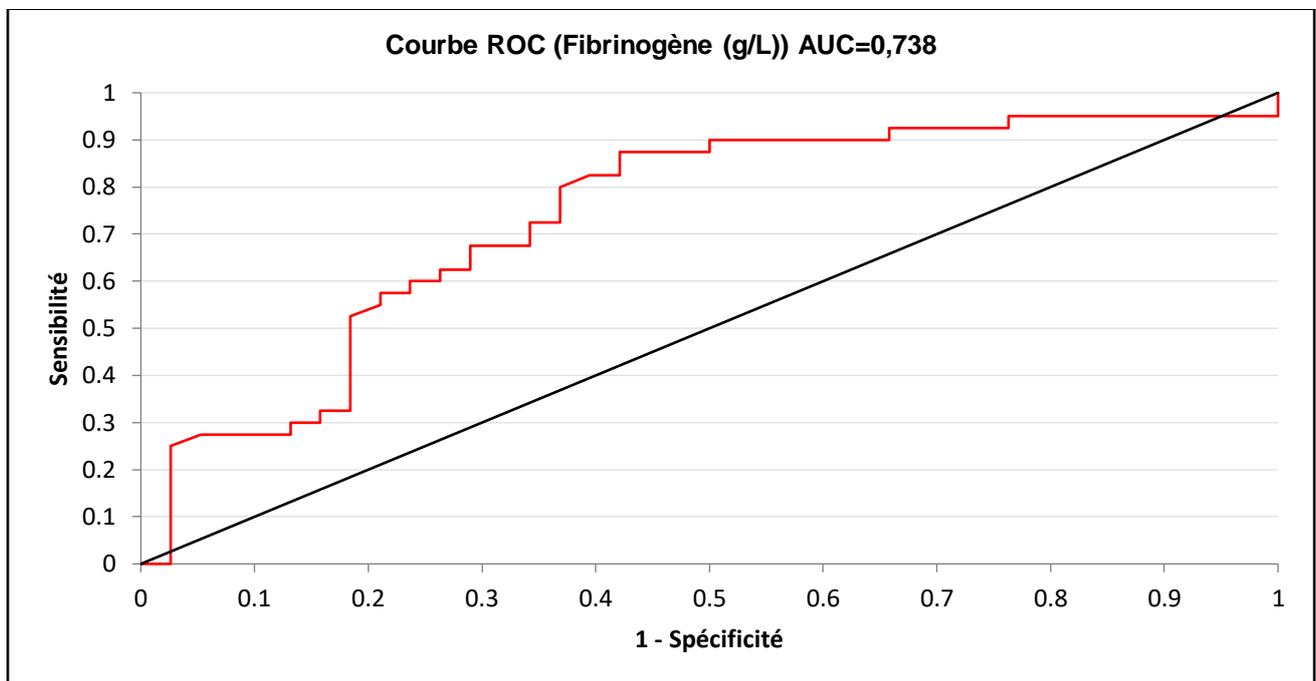
**Figure 7 : Courbe ROC du Fibrinogène (groupe Septiques Covid inclus)**



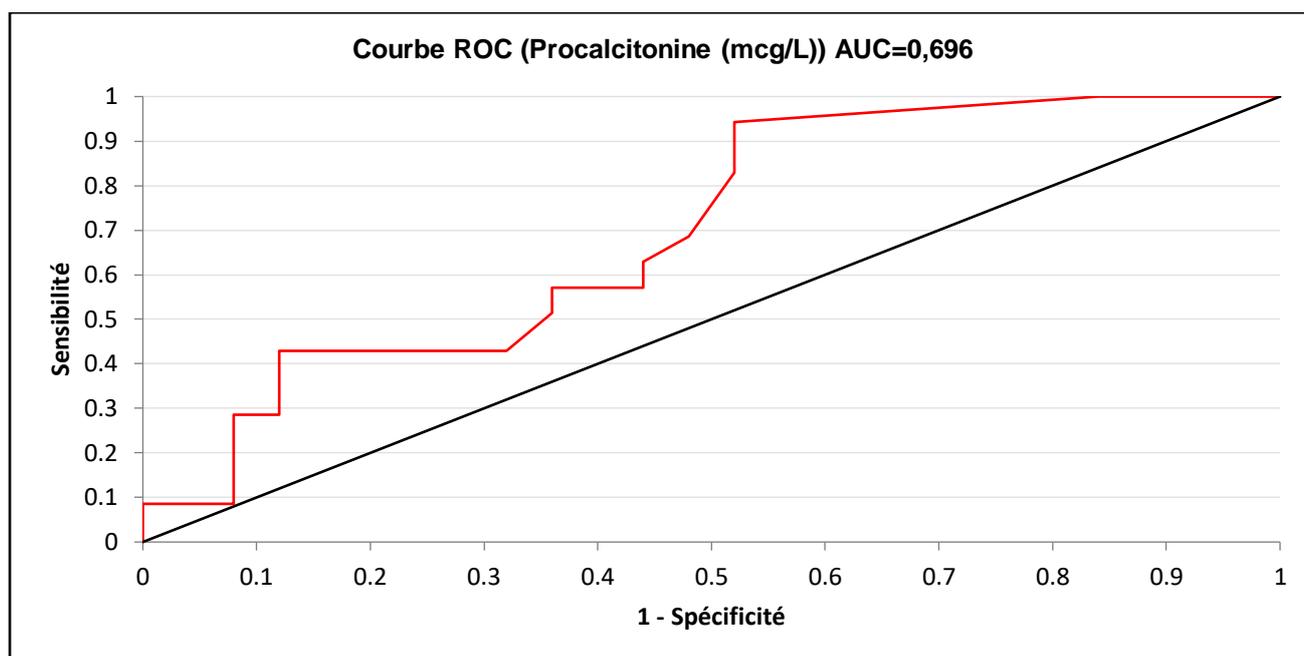
**Figure 8 : Courbe ROC du Facteur V (groupe Septiques Covid exclus)**



**Figure 9 : Courbe ROC du Fibrinogène (groupe Septiques Covid exclus)**



**Figure 10 : Courbe ROC de la Procalcitonine (groupe Septiques Covid exclus)**



**Tableau 3 : Performances diagnostic du Facteur V, du Fibrinogène et du score composite pour le sepsis**

	Facteur V > 120%	Fibrinogène > 4 g/L	Facteur V > 120% + Fibrinogène > 4 g/L + PCT > 0,1 mcg/L
<b>Sensibilité</b>	77%	87%	95%
<b>Spécificité</b>	67%	55%	73%
<b>VPP</b>	72%	67%	82%
<b>VPN</b>	72%	81%	92%
<b>Rapport de Vraisemblance Positive</b>	2,3	1,96	3,56
<b>Rapport de Vraisemblance Négative</b>	0,35	0,23	0,07
<b>Coef de Yule</b>	0,74	0,79	0,96

## VII) Bibliographie

1. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 23 févr 2016;315(8):762.
2. Weiler H. Regulation of inflammation by the protein C system: Crit Care Med. févr 2010;38:S18-25.
3. Weiler H, Kerlin B, Lytle MC. Factor V Leiden polymorphism modifies sepsis outcome: Evidence from animal studies. Crit Care Med. 2004;32(5):6.
4. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation: Crit Care Med. févr 2010;38:S26-34.
5. van der Poll T, Levi M. Crosstalk between Inflammation and Coagulation: The Lessons of Sepsis. Curr Vasc Pharmacol. 1 juill 2012;10(5):632-8.
6. Levi M. Disseminated intravascular coagulation: Crit Care Med. sept 2007;35(9):2191-5.
7. Liang HPH, Kerschen EJ, Basu S, Hernandez I, Zogg M, Jia S, et al. Coagulation factor V mediates inhibition of tissue factor signaling by activated protein C in mice. Blood. 19 nov 2015;126(21):2415-23.
8. Sun H. In this issue of Blood, Liang et al identify a critical role of coagulation factor V in host inflammation response to infections that could guide our exploration for better therapy for sepsis.
9. Bernard GR, Dhainaut J-F, Helterbrand JD. Efficacy and Safety of Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis. N Engl J Med. 2001;11.
10. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut J-F, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin Alfa (Activated) in Adults with Septic Shock. N Engl J Med. 31 mai 2012;366(22):2055-64.
11. Levi M. Factor V Leiden Mutation in Severe Infection and Sepsis. Semin Thromb Hemost. 2011;37(8):6.
12. Zhang J, He Y, Song W, Lu Y, Li P, Zou L, et al. Lack of Association Between Factor V Leiden and Sepsis. :7.
13. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock\*: Crit Care Med. juin 2006;34(6):1589-96.
14. Aggarwal A, Singh S, Singh R, Poddar B, Baronia A. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker in severe sepsis/septic shock. Indian J Crit Care Med. mars 2015;19(3):140-6.
15. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin

concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet*. févr 1993;341(8844):515-8.

16. A/H1N1 REVA-SRLF Study Group, Cuquemelle E, Soulis F, Villers D, Roche-Campo F, Ara Somohano C, et al. Can procalcitonin help identify associated bacterial infection in patients with severe influenza pneumonia? A multicentre study. *Intensive Care Med*. mai 2011;37(5):796-800.

17. Tabatabai A, Rabin J, Menaker J, Madathil R, Galvagno S, Menne A, et al. Factor VIII and Functional Protein C Activity in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case Series. *AA Pract*. mai 2020;14(7):e01236.

18. Stefely JA, Christensen BB, Gogakos T, Cone Sullivan JK, Montgomery GG, Barranco JP, et al. Marked factor V activity elevation in severe COVID -19 is associated with venous thromboembolism. *Am J Hematol*. déc 2020;95(12):1522-30.

19. Meijerfeldt FA, Havervall S, Adelmeijer J, Lundström A, Magnusson M, Mackman N, et al. Elevated factor V activity and antigen levels in patients with Covid-19 are related to disease severity and 30-day mortality. *Am J Hematol*.

20. Kerschen EJ, Fernandez JA, Cooley BC, Yang XV, Sood R, Mosnier LO, et al. Endotoxemia and sepsis mortality reduction by non-anticoagulant-activated protein C. *J Exp Med*. 1 oct 2007;204(10):2439-48.

**Vu, le Directeur de Thèse**

**Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de Tours  
Tours, le**

## Martin Cailloce

36 pages – 3 tableaux – 10 figures

**Introduction :** Le sepsis mêle dérégulation de l'inflammation et altération de l'hémostase, de par les liens qui les unissent via des molécules communes. Notre expérience nous a mené à suspecter une augmentation de la production de Facteur V au cours d'infections sévères en réanimation. Nous avons donc comparé le taux de Facteur V chez des patients septiques et non septiques en réanimation.

**Matériel et Méthode :** Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective à partir d'une base de données de patients de réanimation. Les patients étaient inclus s'ils avaient au moins un dosage de Facteur V durant l'hospitalisation, les critères d'exclusions étaient les pathologies hépatiques, les troubles de l'hémostase, l'administration de PFC. Les patients ont ensuite été classés en 2 groupes : septique et non septique, puis nous avons comparé leurs taux de Facteur V, de Fibrinogène, de Procalcitonine et de Leucocytes. L'objectif principal était de déterminer si le Facteur V était surexprimé en réanimation chez des patients septiques versus des patients non septiques, l'objectif secondaire était de déterminer si le taux de Facteur V permettait de repérer un sepsis.

**Résultats :** Au total, 121 patients ont été répartis en 2 groupes : 39 patients non septiques et 82 patients septiques, ce dernier groupe fut séparé en groupe Septique Non Covid (43) et Covid (39) du fait de la forte proportion de patient atteint du SARS-CoV2 durant la période étudiée. Le taux de Facteur V était statistiquement plus élevé dans le groupe Septique (moyenne 152 %  $\pm$ 37,7) versus le groupe Non Septique (moyenne 107,9 %  $\pm$ 33,9),  $p=1,08.10^{-9}$ . Le Facteur V était plus exprimé chez les patients infectés par le SARS-CoV2 que les autres patients septiques. Un taux de Facteur V > 117% avait une sensibilité de 84% et une spécificité de 67% pour le diagnostic de sepsis. En associant le Facteur V > 120 % au Fibrinogène > 4g/l et à la Procalcitonine > 0,1mcg/l dans un score composite pour le diagnostic de sepsis, la sensibilité est de 95%, spécificité de 73%, VPP 82% et VPN 92%.

**Conclusion :** Nos résultats montrent que les patients septiques en réanimation expriment plus le Facteur V que des patients non septiques. Les patients atteints du SARS-CoV2 semblent l'exprimer de manière particulièrement importante, ce qui est en accord avec d'autres études. L'utilisation du Facteur V au sein d'un score composite permet d'éliminer un sepsis avec une faible marge d'erreur.

**Mots clés :** Sepsis, réanimation, inflammation, hémostase, facteur V, SARS-CoV2.

Présentée et soutenue publiquement le **25 Octobre 2021** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Marc LAFFON, Anesthésie Réanimation, Faculté de Médecine, Tours.

Membres du Jury :

Professeur Claire POUPLARD, Hématologie Hémostase, Faculté de Médecine, Tours.

Professeur Marc LAFFON, Anesthésie Réanimation, Faculté de Médecine, Tours.

Professeur Francis REMERAND, Anesthésie Réanimation, Faculté de Médecine, Tours.

Docteur Laurent ARDILLON, Hématologie Hémostase, PH, CHRU Tours.

Docteur Adrien LEMAIGNEN, Maladie Infectieuse, MCU-PH, Faculté de Médecine, Tours.

Directeur de thèse :

Docteur Martine FERRANDIERE, Anesthésie Réanimation, PH, CHRU Tours.