



HAL
open science

Effet des antiplaquettaires dans les interactions entre plaquettes et *Escherichia coli*: revue de la littérature

Antoine Mariotti

► **To cite this version:**

Antoine Mariotti. Effet des antiplaquettaires dans les interactions entre plaquettes et *Escherichia coli*: revue de la littérature. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03815159

HAL Id: dumas-03815159

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03815159>

Submitted on 14 Oct 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



THÈSE D'EXERCICE / DOCTEUR JUNIOR

Phase d'Approfondissement du DES de Biologie Médicale

Soutenue le 30/09/2022

Par

Antoine MARIOTTI

Né le 10 décembre 1994 à Avignon

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 12 avril 2017
portant organisation du troisième cycle des études de Médecine et de
Pharmacie

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**Effet des antiplaquettaires dans les
interactions entre plaquettes et *Escherichia
coli* : revue de la littérature**

JURY :

Président : Pr. Laurence CAMOIN-JAU

Membres : Pr. Pierre-Emmanuel MORANGE
Pr. Françoise DIGNAT-GEORGE
Dr. Pierre SUCHON

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
M. Quentin ALBERT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD
Mme Camille DESGROUAS
M. Charles DESMARCHELIER
M. Mathieu CERINO

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Duje BURIC
M. Pascal PRINDERRE

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET
STRUCTURALE

Mme Sandrine ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA
Mme Manon ROCHE
Mme Fanny MATHIAS

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Valérie MAHIU-LEDDET
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN
M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Cyril PUJOL

DROIT ET ETHIQUE

Mme Laurie PAHUS

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET
COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET
GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

DISPOSITIFS MEDICAUX

Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

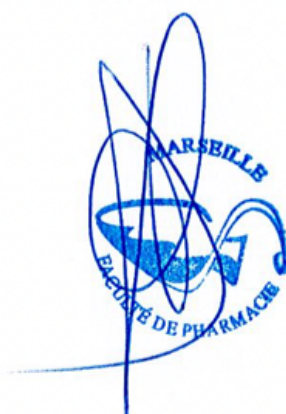
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Remerciements

J'aimerais remercier tout d'abord ma directrice de thèse, le Pr Laurence Camoin, pour son accompagnement, sa disponibilité sans failles, sa sympathie et sa confiance durant ces années, à la fois à la faculté mais aussi au cours de mon internat, qui m'a donné la vocation pour l'hématologie et la recherche. J'espère avoir l'opportunité de continuer ce travail dans cette équipe encore longtemps !

Je tiens également à remercier les autres membres du jury, le Pr Morange, pour sa bienveillance et sa gentillesse, qui m'a tout de suite fait me sentir à l'aise au sein de son service, le Pr Dignat-George d'avoir accepté d'avoir pris le temps de juger mon travail, et de Dr Suchon pour ses conseils et sa formation.

Je remercie également toute l'équipe du laboratoire d'hémato de la Timone, Charlotte, Manal et le Dr Hezard, ainsi que tous les techs, avec une pensée particulière pour Céline et Solène. Je ne pourrais vous remercier assez pour votre sympathie, votre bonne humeur et tout ce que vous m'avez appris au cours de ces quelques années !

Des remerciements s'imposent également pour tous mes chers amis m'ayant accompagné au cours de mes années de fac. À vous la Team Rocket, Adrien, Bastou, Divine et Pepito, qui font de chaque soirée passée avec vous un moment mémorable. J'ai déjà hâte de la prochaine fois où on se retrouvera tous autour d'une bière !

À tous les copains rencontrés sur le chemin de ces longues études grâce à Lisa, Gé & Christo, Estelle & Xavier, Camille & Mat, Mathilde et Céline, vous m'avez tous adoptés (j'espère) et chaque moment passés tous ensemble ont été l'occasion de me rendre compte à quel point vous êtes formidables.

Comment ne pas remercier mes chers co-internes, sans qui ces quatre cinq années d'internat sont passées si vite. Nico le boss du 13, Sonia So le Sang, Clara/Sarah Bernard, Charlotte la zinzin, Noémie, Mérinmuscle et Thomas la Fuentes et tous les autres que j'oublie sûrement. Si c'était à refaire, et ben je ne le referais pas vu que c'était super long, mais vous avez tous une belle place dans mon cœur !

À toute ma famille, et plus particulièrement à mes chers parents et à ma chère sœur qui m'ont soutenu depuis toutes ces années. Je n'aurai jamais pu accomplir tout ça sans votre amour et votre aide, je ne pourrai jamais vous dire à quel point je vous aime.

À ma belle-famille, pour tous ces moments passés avec vous, pour tous vos conseils et votre sympathie, et de m'avoir fait me sentir directement des vôtres.

Enfin, à toi Lisa, sans qui je ne serai sûrement pas le même homme aujourd'hui. Tu m'as montré ce qu'est le véritable amour et je ne te serai jamais assez reconnaissant pour tout ce que m'apportes au quotidien. Les mots ne sont pas assez forts pour exprimer à quel point je t'aime, à quel point tu me fais me sentir heureux à tes côtés.

Table des matières

REMERCIEMENTS	9
TABLE DES MATIERES.....	10
ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	12
SEPSIS : GENERALITES ET SPECIFICITES DU SEPSIS A <i>ESCHERICHIA COLI</i>.....	13
GENERALITES SUR LE SEPSIS : PHYSIOPATHOLOGIE ET DEFINITION CLINIQUE	13
SEPSIS A <i>ESCHERICHIA COLI</i>.....	16
<i>ESCHERICHIA COLI</i> : GENERALITES, CLASSIFICATION ET PATHOGENICITE	18
INTERACTIONS PLAQUETTES – <i>ESCHERICHIA COLI</i>	20
EFFET DES ANTIPLAQUETTAIRES DANS LE SEPSIS	26
CONCLUSION	30
BIBLIOGRAPHIE	31
ANNEXES	40
LEGENDES DES FIGURES	40
FIGURES.....	41
<i>Figure 1</i>	41
<i>Figure 2</i>	42
<i>Figure 3</i>	43
PUBLICATIONS.....	44
RESUME	46

Abréviations

ADP : Adénosine diphosphate

CCL5 : chemokine ligand 5

CXCL4 : platelet factor 4

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

ClfA : Clumping factor A

C4BP : C4 binding protein

EHEC : *Escherichia coli* entérohémorragique

EIEC : *Escherichia coli* entéroinvasives

EPEC : *Escherichia coli* entéropathogènes

ETEC : *Escherichia coli* entérotoxinogènes

ExPEC : Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*

FcγRIIA : récepteur IIa au fragment Fc des immunoglobulines

FT : Facteur tissulaire

IgG : immunoglobuline G

LPS : Lipopolysaccharide

MODS : Multiple organ dysfunction syndrome

NET : Neutrophil extracellular traps

NO : Monoxyde d'azote

PAF : Platelet Activating Factor

PAF-R : Récepteur du PAF

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase

PSGL-1 : P-selectin glycoprotein ligand-1

RR : Risque relatif

sCD14 : CD14 soluble

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigüe

SHU : Syndrome hémolytique et urémique

SRIS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique

TLR-4 : Toll-like receptor 4

TxA2 : Thromboxane A₂

Introduction

Outre leur action indispensable dans l'hémostase, il est désormais acquis que les plaquettes jouent un rôle majeur dans la réponse anti-infectieuse et dans la régulation de la réponse inflammatoire (1). Leur interaction avec des bactéries est capable de déclencher leur activation, induisant le relargage de nombreuses molécules possédant des rôles multiples : effet bactéricide direct, chimiotactisme, interaction leucocytes-plaquettes.... Plusieurs types de mécanismes sont mis en jeu en fonction de l'espèce bactérienne.

Le sepsis est une situation extrêmement grave au cours de laquelle les bactéries vont induire une activation de l'hémostase, et plus particulièrement des plaquettes, dans l'ensemble du système vasculaire, pouvant induire des phénomènes d'immuno-thrombose (2). Ces phénomènes peuvent conduire au développement d'ischémies dans de nombreux territoires de l'organisme. Dans ce contexte, le rôle potentiel de défense anti-infectieuse des plaquettes est particulièrement important. L'utilisation d'antiplaquettaires permettant de diminuer l'activation plaquettaire pourrait également représenter une stratégie thérapeutique intéressante.

Dans cette revue, nous nous intéresserons uniquement au sepsis à *Escherichia coli*. Nous ferons un résumé des connaissances actuelles sur les mécanismes d'interactions entre plaquettes et *Escherichia coli*, ainsi que l'intérêt potentiel des antiplaquettaires dans cette indication.

Sepsis : généralités et spécificités du sepsis à *Escherichia coli*

Généralités sur le sepsis : physiopathologie et définition clinique

Le sepsis est caractérisé par des mécanismes pathologiques complexes et est associé à un taux de mortalité élevé (3). En 1991, une conférence de consensus a proposé la définition initiale du sepsis comme "un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) de l'hôte à une infection" (4). En 2016, une nouvelle définition du sepsis a été élaborée comme étant "un dysfonctionnement d'un organe potentiellement mortel causé par une réponse dérégulée de l'hôte à l'infection" (5).

Au cours des dernières années, un nombre croissant d'études ont démontré que les plaquettes participaient aux processus délétères observés au cours du sepsis et qu'elles jouaient un rôle important dans l'apparition des lésions organiques pouvant aboutir à un syndrome de défaillance multiviscéral (6).

Lors d'une effraction cutanéomuqueuse, des bactéries pénètrent dans la circulation sanguine, ce qui génère des mécanismes de défense. Une activation de l'hémostase au niveau du site de la lésion et la formation de thrombus dans les capillaires locaux, permettent l'arrêt du saignement, mais également la mise en place d'une réponse anti infectieuse précoce. Ce dernier phénomène est un mécanisme de défense qui limite l'infection aux lésions par un processus connu sous le nom d'immuno-thrombose ou de thromboinflammation (2). Cette immuno-thrombose désigne la capacité des plaquettes à interagir, de manière directe ou non, avec les leucocytes afin d'induire une réponse immunitaire. Une fois activée, les plaquettes vont changer de conformation et libérer le contenu de leur granules, qui contiennent un nombre important de molécules, dont certaines sont impliquées dans l'inflammation (7). Les plaquettes sont capables de libérer certaines chimiokines, notamment CCL5 et CXCL4, impliquées dans le recrutement des cellules immunitaires. Elles sont également capables d'exprimer certains récepteurs (P-sélectine, CD40L ou CD154) permettant l'interaction avec les cellules immunitaires ou avec les cellules endothéliales (par l'intermédiaire des récepteurs PSGL-1, CD154) qui permettent la transduction du signal et l'activation de

ces différents types cellulaires (8). En parallèle, l'activation endothéliale, observée au cours du sepsis, entraîne l'apparition ou l'augmentation de molécules de surface, telles que le facteur Willebrand, la P-sélectine ou les intégrines $\alpha_v\beta_3$, favorisant l'interaction avec les plaquettes et entraînant leur activation, tout en diminuant les voies d'inhibition antiadhésives, favorisant alors le risque de thrombose (9,10) (figure 1).

Dans le cas d'une septicémie, ces réactions locales s'étendent à l'ensemble de l'organisme, et peuvent produire des phénomènes délétères dans de nombreux tissus. Ainsi, dans un modèle animal de sepsis abdominal, l'infiltration des neutrophiles au niveau pulmonaire, induit par l'activation plaquettaire, participerait au développement d'un œdème pulmonaire (11). Une ischémie de plusieurs territoires secondaire à l'apparition d'une activation généralisée des cellules endothéliales a pu être observée, entraînant notamment des anomalies de la tension artérielle et de la perméabilité vasculaire (12), associée à la formation de micro-caillots. Le phénomène de NETose peut également être un effet délétère rencontré au cours du sepsis, et repose sur une activation importante des neutrophiles en réponse à un signal plaquettaire afin de piéger les bactéries circulantes, reconnues par certains récepteurs plaquettaires (13), mais favorisant le développement de phénomènes thrombotiques artériels et veineux (14).

Ces effets délétères, lorsqu'ils sont prolongés, peuvent aboutir à des dysfonctions d'organes, localisées ou entraînant des syndromes de défaillances multi-viscérale (MODS). Les organes les plus fréquemment touchés sont le rein, par développement d'une insuffisance rénale aiguë secondaire à l'hypoperfusion rénale, mais également secondairement aux lésions endothéliales (15) ; le foie, qui est le siège de la synthèse des nombreuses cytokines, et qui peut donc jouer un rôle important dans l'inflammation anarchique ayant lieu au cours des sepsis (16) ; le système circulatoire, notamment par l'activation systémique des cellules endothéliales et de la libération importante de molécules vasodilatatrices telles que le monoxyde d'azote (NO), entraînant les hypotensions rencontrées de manière quasi-systématique au cours du sepsis (17).

Cependant, les plaquettes ne sont pas les seuls acteurs reliant hémostase et inflammation. Certains médiateurs de l'inflammation ont la capacité d'interagir avec différents acteurs de la cascade de la coagulation, créant ainsi un état pro-thrombotique.

Les systèmes de la coagulation et du complément, habituellement représentés séparément, sont en réalité étroitement imbriqués : les protéines impliquées dans l'une des cascade sont capables d'interagir avec les acteurs de l'autre système. Ainsi, l'activation du facteur XII en facteur XII activé (XIIa) est capable d'induire l'activation de la voie classique du complément, tandis que la C4-binding protein (C4BP) peut se lier à la protéine S et inhiber son effet, favorisant alors le développement de thromboses (18). L'existence d'une inflammation exacerbée peut donc conduire au développement d'une hypercoagulabilité, et, dans les cas les plus graves, induire le déclenchement d'un phénomène de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), renforçant alors le risque de développer des hypoxies tissulaires et des dysfonctions d'organes par formation de thrombus au niveau de la circulation capillaire (19,20).

En résumé, ce phénomène d'inflammation-coagulation dans le sepsis, associé à des lésions endothéliales, découle en parti de l'activation des plaquettes, qui sont capables, par l'intermédiaire de certains de leurs récepteurs membranaires, de participer à la défense anti-infectieuse. Les plaquettes, une fois activées, vont exacerber les réactions inflammatoires systémiques et les troubles de la coagulation par le biais d'interactions avec les cellules immunitaires et les cellules endothéliales. L'activation plaquettaire observée au cours du sepsis pourrait par ailleurs expliquer en partie les thrombopénies fréquemment observées au cours du sepsis, par un mécanisme de consommation (21). En plus d'un taux de mortalité déjà élevé au cours du sepsis, lié à la gravité intrinsèque de la pathologie, la survenue d'une thrombopénie aggrave d'autant plus le pronostic, exposant le patient à une morbidité plus importante (22), notamment une augmentation du risque de saignement, de développement d'une insuffisance rénale aiguë, un allongement du temps de séjour en réanimation, voire de la mortalité en cas de non résolution de la thrombopénie (23).

Ainsi, l'inhibition de l'activation plaquettaire pourrait réduire les réactions inflammatoires et de coagulation incontrôlées dans le sepsis, atténuant ainsi la gravité des lésions organiques et améliorant le pronostic du patient (24).

Sepsis à *Escherichia coli*

Une méta-analyse de 2021 étudiant l'épidémiologie des agents responsables de bactériémies entre 2007 et 2018 dans les pays occidentaux estime qu'*Escherichia coli* est retrouvé en moyenne dans 27.1% des cas de bactériémies, avec cependant une grande hétérogénéité en fonction des études, allant de 6.5 à 57% (25). La porte d'entrée principalement mise en évidence est le tractus uro-génital, responsable de plus de 50% des contaminations. Selon cette méta-analyse, l'incidence globale des bactériémies à *Escherichia coli* tout groupe confondu serait de 40.2 à 57.2 par an pour 100 000 habitants, avec un taux de mortalité compris entre 2.9 et 10.3 pour 100 000 personnes. Plus localement, un rapport du Royaume-Uni en 2019 indiquait que le taux d'incidence des bactériémies à *Escherichia coli* était en augmentation depuis 10 ans, avec une accélération importante depuis 2014, passant de 55.2 pour 100 000 habitants en 2014 à 70.7 cas pour 100 000 habitants (26).

Ces chiffres restent cependant des statistiques globales, et sont à mettre en perspective en fonction du sexe, de l'âge des patients et des pathologies sous-jacentes. L'incidence serait plus importante chez les femmes que les hommes, et augmenterait fortement avec l'âge, avec des taux statistiquement plus importants dans la population générale à partir de 60 ans. En effet, l'incidence est multipliée par 30 chez les sujets de plus de 75 ans par rapport à des sujets adultes jeunes (24). L'analyse en sous-groupe réalisée dans cette méta-analyse, met en évidence que les patients atteints d'hémopathies malignes sont les plus à risque de présenter un sepsis à *Escherichia coli*. Une étude réalisée dans un centre suédois a observé une prévalence allant jusqu'à 12.7% chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (27). Parmi les autres hémopathies, *Escherichia coli* est responsable de 46% des bactériémies dans les leucémies aiguës (28), et de 22.4% au décours du myélome multiple (29). Par ailleurs, *Escherichia coli* est retrouvée chez 34.2% des patients neutropéniques atteints de sepsis (30)., *Escherichia coli* est également retrouvée chez des patients atteints de cancers solides. Dans une étude de 2014, elle est impliquée dans 30.5% des bactériémies (31), et plus précisément chez 22.2% des patients atteints d'un cancer colique (32). Enfin, les patients ayant subits une chirurgie sont également à risque de développer un sepsis à *Escherichia coli*, et

particulièrement ceux ayant présenté une chirurgie abdominale, en raison de la localisation importante de ce pathogène au niveau du tractus digestif. *Escherichia coli* était impliquée dans plus d'un quart des sepsis survenant après résection pancréatique et dans 12.4% des résections gastriques (33). Ces chiffres sont concordants avec ceux d'une autre étude rétrospective portant sur le développement d'un choc septique après une chirurgie digestive, où *Escherichia coli* est retrouvée dans 16.8% des cas (34).

Cependant les cancers n'occupent que la troisième place en termes de risque relatif de développer une bactériémie à *Escherichia coli* (RR : 14.9). En effet, ce risque est de 26.9 pour les patients atteints d'insuffisance rénale et ayant recours à la dialyse et de 20.3 chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide (25).

Les sepsis à *Escherichia coli* concernent également d'autres catégories de patients. Une étude rétrospective irlandaise montre qu'*Escherichia coli* était impliquée dans 37% des sepsis étant survenus chez des femmes enceintes entre 2001 et 2014, population particulièrement à risque étant donné que les sepsis sont responsables d'un quart des décès maternels au cours de la grossesse (35). De la même manière, les nouveau-nés sont une catégorie de patients particulièrement à risque. Bien que le streptocoque B (*Streptococcus agalactiae*) soit le germe le plus fréquemment impliqué dans les sepsis du nouveau-né (38 à 43% des cas), les sepsis à *Escherichia coli* arrivent en seconde position (24% de l'ensemble des épisodes) et représentent la cause la plus importante de mortalité, étant impliqué dans 24.5% des décès liés au sepsis (36). Cette mortalité importante est expliquée en partie par le fait que 81% des bactériémies à *Escherichia coli* concernent le prématuré, qui présente un risque plus important d'infection du fait d'une immunité encore fragile (37).

***Escherichia coli* : généralités, classification et pathogénicité**

Escherichia coli est une bactérie Gram négative commensale, appartenant à la famille des entérobactéries, retrouvée très fréquemment dans le tractus digestif de l'être humain, et représentant une grande partie de la flore intestinale. Certaines souches sont souvent retrouvées en pathologie humaine, notamment dans les infections communautaires et nosocomiales, dans des sites très variées : méningites, gastro-entérites, infections urinaires... (38)

Ces souches d'*Escherichia coli* sont capables d'acquérir des facteurs de virulence (adhésines, capsule, synthèse et sécrétion de toxines...) leur conférant leur pouvoir pathogène, ainsi que des mécanismes de résistance aux antibiotiques leur procurant une sensibilité réduite à certaines molécules anti-infectieuses (39,40).

Il a été proposé, en 2016 (41), une classification des souches d'*Escherichia coli* en plusieurs sous-classes en fonction des syndromes qu'elles sont capables d'entraîner, eux-mêmes dépendant des différents facteurs de virulence que la souche a pu acquérir. Il faut distinguer les souches entérohémorragiques (EHEC), entérotoxigènes (ETEC), entéropathogènes (EPEC), ou encore les souches entéro-invasives (EIEC), proche des Shigelles. Ces souches pathogènes possèdent toutes un tropisme pour l'appareil digestif et vont entraîner des manifestations gastro-intestinales. Les souches commensales, quant à elle, ne vont être que rarement pathogènes, lors de cas de disséminations extra-intestinales liées à des circonstances particulières (immunodépression majeure, traumatisme abdominal...). Enfin, il convient d'individualiser les souches entraînant des manifestations pathogènes extra-intestinales (ExPEC), pouvant atteindre de nombreux organes, mais qui cependant sont souvent retrouvées comme commensales du tube digestif. Ces souches ont une capacité particulière à disséminer et à survivre dans un site normalement stérile, entraînant une colonisation et potentiellement une infection dans ces localisations extra-intestinales.

Cependant, bien que *Escherichia coli* soit fréquemment rencontrée en pratique clinique, très peu d'études se sont intéressées aux mécanismes des interactions entre *Escherichia coli* et les plaquettes. Malgré un intérêt croissant pour les bacilles Gram négatifs, dont *Escherichia coli*, les études sur les interactions bactériennes entraînant une activation

des plaquettes se sont principalement limitées aux bactéries à Gram positif, notamment les staphylocoques (*Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* (42,43)) et les streptocoques (*Streptococcus sanguinis* et *Streptococcus gordonii* (44,45)).

Interactions plaquettes – *Escherichia coli*

Trois mécanismes permettraient d'expliquer l'interaction entre les bactéries et les plaquettes (46), responsables d'une activation plaquettaire :

- la liaison aux bactéries d'une protéine plasmatique qui est un ligand pour un récepteur plaquettaire
- la liaison directe des bactéries à un récepteur plaquettaire
- la sécrétion de protéines bactériennes, c'est-à-dire de toxines, qui vont pouvoir interagir avec les plaquettes

Lorsqu'elles sont activées, les plaquettes sécrètent le contenu de leurs granules, qui contiennent plus de 300 molécules (47), notamment de l'ADP et la sérotonine. Les cytokines et les chimiokines sécrétées recrutent les leucocytes, et les peptides antimicrobiens sécrétés agissent pour tuer les agents pathogènes. Cette capacité d'activation en réponse à une infection leur confère donc la possibilité de détruire les bactéries grâce à une activité bactéricide (48). Ceci démontre que leur activation et leur dégranulation joue un rôle important dans la lutte anti-infectieuse.

La présence de mécanismes multiples rend difficile l'identification des rôles des différentes protéines (tant bactériennes que plaquettaires). Cette analyse est encore plus compliquée par le fait que les interactions sont non seulement spécifiques de l'espèce mais aussi de la souche, comme le démontre notamment en 2016 Watson *et al* (48–50). Certaines interactions conduisent à l'activation plaquettaire, tandis que d'autres ne vont entraîner aucun effet direct. Ces interactions non activatrices sont généralement de haute affinité et jouent probablement un rôle dans le soutien de l'adhésion des plaquettes dans les conditions de cisaillement rencontrées dans la circulation (51). Typiquement, les protéines bactériennes impliquées dans l'adhésion sont distinctes de celles qui induisent l'agrégation. Ainsi, les bactéries peuvent favoriser l'adhésion plaquettaire et/ou déclencher l'activation plaquettaire. L'activation plaquettaire se caractérise par l'apparition ou l'augmentation de certains marqueurs de surface plaquettaires, ou par la sécrétion du contenu granulaire (CD42b, P-sélectine (CD62P) et GpIIbIIIa (CD41) activée). Ces marqueurs sont le plus souvent détectés en cytométrie de flux, mais ne traduisent cependant pas forcément la formation d'un agrégat plaquettaire (52).

Un des modèles où la relation entre *Escherichia coli* et plaquettes est bien décrite est celui du syndrome hémolytique et urémique (SHU), qui se caractérise notamment par une anémie hémolytique d'origine mécanique et une thrombopénie, dues, entre autres, à l'activation des plaquettes par altération de l'endothélium vasculaire causée par la production de Shigatoxines (53). Les travaux réalisés sur la souche d'*Escherichia coli* O:111 ont permis une meilleure compréhension de ces interactions. Cette souche d'*Escherichia coli* O111 productrice de ces Shigatoxines pourrait interagir directement avec les plaquettes par l'intermédiaire du Toll-like Receptor (TLR-4), entraînant une augmentation des marqueurs d'activation plaquettaire et l'expression du facteur tissulaire (54). Le système du complément ainsi que des variations de l'antigène O du LPS pourraient expliquer l'activation plaquettaire observée (55). Cependant, ces études n'ont pas permis d'établir le mécanisme d'interaction prépondérant pour l'ensemble des souches d'*Escherichia coli* du fait qu'il semble être souche-dépendant. En effet, la souche d'*Escherichia coli* O157:H7, également responsable de SHU, induirait une agrégation plaquettaire médiée par récepteur FcγRIIA plutôt que dépendant du TLR-4 (56).

Bien que dès 1971, un article démontrait la capacité d'*Escherichia coli* à entraîner une agrégation plaquettaire (57), il faudra attendre plusieurs dizaines d'années pour que les mécanismes de cette agrégation plaquettaire soient étudiés et qu'un certain intérêt soit porté aux autres souches d'*Escherichia coli*. L'étude de Watson *et al.*, permet de définir deux caractéristiques importantes. L'agrégation plaquettaire qu'elles sont capables d'entraîner est dépendante à la fois de la souche impliquée, ainsi que du ratio plaquettes/bactéries présent, démontrant que la concentration de l'inoculum joue aussi un rôle important. Cette agrégation plaquettaire répond à la loi « du tout ou rien », ce qui signifie qu'une souche donnée sera capable d'induire une agrégation plaquettaire importante, ou de ne pas avoir d'effet. Dans cette étude, le rôle clef du FcγRIIA et de l'intégrine αIIbβ3, aussi appelée GpIIbIIIa (49) est également décrit, même si, comme nous l'avons vu, ces voies de signalisation peuvent présenter un rôle différent en fonction des souches impliquées. Cette notion a été confirmée par Fejes *et al.* sur la souche de référence K12, qui serait capable d'induire une élévation des marqueurs d'activation plaquettaire : P-sélectine, CD63, le marqueur d'activation de la GPIIbIIIa,

PAC-1, et le fibrinogène lié (58). Dans ce dernier article, les souches d'*Escherichia coli* étaient classées en fonction de la structure de leur LPS, – plus particulièrement du lipide A, qui conditionnerait en parti leur interaction avec les plaquettes ainsi qu'avec certaines cellules du système immunitaire. Certaines bactéries Gram négatives possèdent un LPS « lisse » (« smooth »), comme la souche *Escherichia coli* O18:K1, alors que d'autres présentent un LPS « rugueux » (« rough »), comme les souches K12 d'*Escherichia coli* (59). Les souches présentant un LPS « rugueux » activeraient un large spectre de cellules dont les macrophages, et avec une plus grande efficacité, que les souches avec un LPS « lisse » (58). Ainsi, cette capacité ou non à faire agréger les plaquettes pourrait donc dépendre de la structure des LPS des bactéries Gram négatives, et de leur capacité ou non à être reconnues par le TLR-4 exprimé à la surface des plaquettes. L'antigène O pourrait également avoir un rôle important dans la reconnaissance de ces motifs bactériens par les plaquettes et dans l'induction ou non d'un choc septique (55). Le sérotype de la souche impliquée dans une infection en pathologie humaine pourrait ainsi avoir un rôle important dans le pronostic du patient.

La mise en évidence de l'expression des TLR, notamment des TLR-4, à la surface des plaquettes a permis de confirmer l'hypothèse du rôle des plaquettes dans la réponse anti-infectieuse (60). L'interaction entre les LPS des bactéries Gram négatif et les plaquettes va entraîner une augmentation de la liaison des plaquettes au fibrinogène, possiblement de manière TLR-4 dépendante (58). Une autre des conséquences majeures due à la présence de ces TLR à la surface plaquettaire est la capacité des plaquettes à être séquestrées au niveau pulmonaire par leur interaction avec les polynucléaires neutrophiles (61).

Les voies de signalisation secondaires à l'interaction entre LPS et TLR-4 ont été largement étudiées, afin de déterminer si ces récepteurs étaient bien responsables de l'activation plaquettaire observée au contact d'*Escherichia coli*. Les différents TLR plaquettaires étaient capables d'entraîner, par l'intermédiaire d'une activation de MyD88 (62,63), une activation de la voie PI3K/Akt, induisant une activation plaquettaire responsable ensuite de l'agrégation des plaquettes. Le LPS, en interagissant avec le TLR-4, n'entraînerait pas à lui seul une activation plaquettaire, mais jouerait un rôle facilitateur de l'adhésion plaquettaire, en association avec un agoniste plaquettaire,

et favoriserait également la sécrétion et l'agglutination des plaquettes (63,64). Il semble donc que le LPS d'*Escherichia coli*, en fonction de la souche utilisée, présenterait une capacité variable à induire une agrégation plaquettaire. De la même manière, en plus de son effet sur le TLR-4 plaquettaire, la capacité du LPS d'*Escherichia coli* à interagir avec le TLR-4 d'autres types cellulaires serait capable d'induire la production de microvésicules extracellulaires présentant un fort potentiel procoagulant, pouvant expliquer en partie le risque de CIVD chez les patients infectés (65).

Le TLR-4 ne reconnaît pas le LPS des différentes souches de la même manière. Certaines formes seraient capables de lier uniquement le récepteur TLR-4, tandis que d'autres induisent la formation d'un complexe TLR-4-sCD14, qui mettrait en jeu des voies de signalisation spécifiques (66). Les plaquettes ne produisant pas le sCD14, celui-ci serait adsorbé à la surface des plaquettes à partir du plasma (67). Cet effet serait très spécifique d'une activation par le LPS, et ne serait pas observé avec les agonistes classiquement utilisés, tels que le TRAP. Le CD14 joue un rôle critique dans la physiopathologie du sepsis. Son inhibition permettrait d'atténuer les réponses délétères liées aux cytokines pro-inflammatoires et de diminuer l'état procoagulant qui accompagne le sepsis (68,69).

La connaissance de cette seconde voie d'activation par le complexe TLR-4-sCD14 est particulièrement importante, étant donné qu'elle aboutirait à la libération de CD40L contenus dans les granules plaquettaires (67), qui serait capable d'induire ou de favoriser l'agrégation plaquettaire, en ayant une certaine affinité pour l'intégrine α IIb β 3 (70) ou en élevant les taux de thromboxane A₂ (71). Le LPS induirait, par la voie d'une réaction croisée, l'activation du récepteur au PAF, le PAF-R. Le PAF est un agent capable de provoquer une activation plaquettaire intense et des syndromes de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) très rapidement après son injection chez les souris, conduisant au décès de l'animal (72). La capacité du LPS à induire une activation du récepteur PAF-R est connue depuis de nombreuses années. En effet, le LPS augmente l'expression du PAF-R *in vitro*, tout en potentialisant son effet, même si les effets *in vivo* étaient plus modérés (73). Par ailleurs, le LPS, en plus de l'agrégation plaquettaire médiée par le PAF-R, est capable d'induire un phénomène de tolérance et donc de

diminuer la réponse des plaquettes au PAF en cas d'exposition préalable, ainsi que de modifier l'expression de certains gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires (74). Ces différentes propriétés du LPS montrent donc que les bactéries, par l'intermédiaire de leurs protéines de structure, sont capables d'induire une réponse plaquettaire complexe et médiée par de nombreuses voies de signalisation. Cet effet décrit sur le PAF est particulièrement intéressant étant donné que l'agrégation plaquettaire induite par cette voie ne sera pas entièrement inhibée par l'utilisation d'antiplaquettaire. Une étude de 2008 démontrait en effet que, malgré la diminution du pourcentage d'agrégation plaquettaire observé en agrégométrie, il persistait cependant une capacité des plaquettes à s'agréger entre elles en présence de PAF, qui n'est pas présente lorsqu'elles sont soumises uniquement à de l'ADP (75).

Le Fc γ RIIA pourrait également jouer un rôle dans l'activation des plaquettes. Le rôle anti-infectieux des plaquettes dépendrait en partie de ce récepteur, leur activité bactéricide étant liée à la reconnaissance des IgG qui se sont déposées sur les bactéries au cours de l'opsonisation (76). Dès lors, ces IgG, par l'intermédiaire du fragment Fc, vont être reconnues par le Fc γ RIIA et induire une réponse plaquettaire capable de tuer ces bactéries. Cette voie dépendante du Fc γ RIIA est également impliquée dans le mécanisme d'agrégation plaquettaire lorsque les plaquettes sont exposées à des bactéries, par l'intermédiaire de la formation de complexes immuns (77). La mise en contact d'une souche d'*Escherichia coli* responsable du SHU (O157:H7) avec des plaquettes, déclencherait une forte agrégation plaquettaire, qui serait complètement inhibée en présence d'un anticorps anti-Fc γ RIIA (56). En revanche, l'agrégation induite par cette souche d'*Escherichia coli* ne serait pas dépendante de la voie de signalisation TLR4. La multiplicité des mécanismes d'activation plaquettaire en fonction des souches d'*Escherichia coli* témoigne de la complexité des interactions. En effet, le mécanisme impliqué semble variable en fonction des facteurs de virulence que possède la souche. Dans l'étude de Watson et al., l'activation du Fc γ RIIA était en étroite collaboration avec la signalisation dépendante de l'intégrine α IIB β 3 impliquée dans l'agrégation plaquettaire induite par certaines bactéries gram positive, notamment les Staphylocoques (46).

D'autres phénomènes ont également été mis en évidence pour expliquer l'activation plaquettaire ayant lieu au cours du sepsis, qui serait en réalité multifactorielle et non pas dépendant uniquement d'une activation directe par les bactéries. L'apparition de lésions des cellules endothéliales au cours du sepsis, favoriserait non seulement les phénomènes inflammatoires mais également thrombotiques (12,78). Ces lésions endothéliales vont pouvoir entraîner l'apparition de signaux d'activation plaquettaire qui contribuent au phénomène d'agrégation *in vivo*. En effet, l'endothélium va interagir avec certaines structures bactériennes, entraînant une activation de celui-ci, la libération de nombreuses molécules (cytokines pro-inflammation, chimiokines, facteurs pro-coagulants) ainsi que l'expression de molécules d'adhésion (VCAM-1, PECAM) favorisant les interactions avec les éléments figurés du sang, dont les plaquettes (79). L'augmentation de ces interactions, associée à un déséquilibre de la fonction anticoagulante et antiagrégant de l'endothélium favoriserait donc le risque de thrombose (80).

L'activité anti-infectieuse des plaquettes leur confère un pouvoir bactéricide, qui peut reposer sur deux mécanismes : une interaction indirecte avec les cellules immunitaires, ou la sécrétion directe par les plaquettes de peptides à activité antimicrobienne. Ces molécules appartiennent à la famille des peptides microbicides plaquettaires (PMP) (81,82), qui comprend CXCL4, CXCL7 (aussi appelé PBP), et CCL5, mais aussi la classe des défensines (β -défensine 2 (BD2) humaine ; thymosine β 4 (T β 4)) et des peptides antimicrobiens dérivés (thrombocydines, fibrinopeptide A) (83–85). Dans une étude récente, nous avons démontré que l'activité bactéricide des plaquettes était hétérogène et dépendait de la souche d'*Escherichia coli* impliquée : sur dix souches testées, seules trois induisaient une activité bactéricide des plaquettes. La comparaison des génomes de deux souches ayant des comportements différents a révélé l'existence de différences dans le groupe de gènes impliqués dans la synthèse de l'antigène O (48).

Sur la base de nos résultats et de la littérature, nous avons émis l'hypothèse que les variations structurelles du LPS pourraient modifier les interactions avec les plaquettes et conduire à une perte de la capacité des plaquettes à s'activer et à induire une réponse bactéricide. La perte de ce mécanisme bactéricide induit par les plaquettes

secondaire à une modification du LPS serait donc similaire à ce qui peut être observé lors de la résistance à certains antibiotiques et reposerait sur les mêmes mécanismes (86).

Il va donc y avoir la création d'un équilibre entre les effets bénéfiques et délétères des plaquettes au cours du sepsis (87). Elles vont présenter un effet antimicrobien direct, des capacités de réparation tissulaire et vont permettre une immunomodulation de la réponse immunitaire ainsi qu'un certain chimiotactisme. Cependant, une activation non contrôlée et disséminée peut conduire à l'aggravation du sepsis, à travers le risque thrombotique mais aussi hémorragique que peut induire une CIVD. L'utilisation de molécules capables de diminuer cet état d'hyperactivation plaquettaire pourrait donc présenter un effet bénéfique sur la mortalité au cours du sepsis.

Effet des antiplaquettaires dans le sepsis

La numération plaquettaire est incluse dans le score SOFA et est inversement associée à la gravité du sepsis (88). La sévérité de la thrombocytopénie est souvent utilisée pour stratifier les patients atteints de sepsis et de choc septique. En général, 20 à 58% des patients septiques développent une thrombocytopénie, dont 10% une thrombocytopénie sévère (89).

De nombreux mécanismes ont été proposés pour expliquer la thrombocytopénie dans le sepsis. La combinaison de plusieurs mécanismes reste l'hypothèse la plus probable. Entre autre, l'activation plaquettaire à médiation immunitaire diminue la durée de vie des plaquettes car les plaquettes activées sont rapidement éliminées de la circulation (90). Ainsi, la réduction de l'activation plaquettaire pourrait constituer une cible thérapeutique d'intérêt pour la prévention de la morbimortalité des patients atteints (87). Une hypothèse assez évidente semblerait donc être qu'en diminuant la capacité de réactivité plaquettaire, il serait de réduire leurs interactions avec les pathogènes et les conséquences qui en découlent. Les antiplaquettaires pourraient donc posséder en théorie un rôle intéressant sur l'amélioration du pronostic clinique au cours du sepsis.

Plusieurs antiplaquettaires (AP), ayant une action spécifique sur l'une des voies d'activation plaquettaire, sont disponibles. Les AP les plus fréquemment utilisés sont l'aspirine, inhibant la synthèse du thromboxane A₂ (TxA₂) et les inhibiteurs de la voie du P₂Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor). D'autres antiplaquettaires, notamment les anti-GpIIb/IIIa, inhibent spécifiquement l'agrégation plaquettaire, présentant des indications plus restreintes et ont été peu évalués, à notre connaissance dans cette indication.

Bien que de nombreuses études aient évalué le bénéfice potentiel des AP au cours du sepsis, les données d'intérêt ont été présentées dans deux méta-analyses et une revue de la littérature dont l'objectif était, de déterminer si l'administration d'AP présentait un effet bénéfique sur la réduction du risque de mortalité au cours du sepsis (79, 84-85). La première méta-analyse incluait 15 études réalisées entre 2011 et 2016, et concluait à une réduction du risque de mortalité en moyenne de 7% allant de 2% à 12% lors de la prise d'aspirine avant le développement du sepsis (91). L'analyse de Ouyang *et al* publiée en 2019 inclut 10 études, parmi celles-ci quatre études étaient également analysées par Trauer *et al* (92).

Dans les deux méta-analyses, les auteurs soulignent une hétérogénéité significative entre les études. En effet, même si les résultats présentés pour chaque étude étaient ceux du sous-ensemble des patients atteints de sepsis, certaines des études incorporées dans ces méta-analyses ne s'intéressaient pas uniquement à des cohortes de patients septiques, mais étudiaient également l'effet de l'aspirine sur le développement de syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) (93,94) ou de pneumonies aiguës communautaires (95,96). De la même manière, certaines études s'intéressaient à l'effet d'une prise d'aspirine au long cours sur le développement de l'épisode aigu, alors que d'autres évaluaient son effet sur la mortalité au cours de l'hospitalisation. Cependant, le bénéfice de l'administration des AP et notamment de l'aspirine est retenu par ces deux méta-analyses.

Une revue de la littérature publiée en 2018 par Wang *et al* (97), reprend 8 études rétrospectives réalisées entre 2012 et 2016. Certaines concluent à une diminution de la mortalité lors de la prise d'aspirine en réanimation (95,98) tandis que d'autres ne démontrent pas de bénéfices statistiquement significatifs (99). A l'inverse, une seule

étude démontrerait une augmentation du risque de développer un sepsis sévère en réanimation pour les patients qui sont placés sous aspirine (100).

Les deux méta-analyses (91,92) seraient donc en faveur d'un effet bénéfique de l'aspirine en termes de mortalité, tandis que la revue de la littérature de Wang *et al*, serait plus réservée quant aux conclusions de l'effet de l'aspirine (97).

Il est important de souligner que ces études cliniques portant sur l'effet des AP n'évaluent pas leur bénéfice potentiel en tant compte de l'espèce bactérienne responsable de l'état septique. L'étude rétrospective de Osthoff *et al*. a la particularité de s'intéresser uniquement à l'effet de l'aspirine dans le cadre des septicémies causées par *Staphylococcus aureus* chez les patients hospitalisés et traités ou non au long cours par aspirine faible dose (101). De manière intéressante, la population contrôle est constituée de patients atteints d'une septicémie à *Escherichia coli*. Les résultats indiquaient une réduction importante de la mortalité avec l'aspirine dans le groupe des septicémies à *Staphylococcus aureus*. Dans le groupe des septicémies à *Escherichia coli*, aucune réduction de la mortalité n'était observée lors de l'utilisation d'aspirine. Cependant, ils n'attribuaient pas forcément ce résultat à un échec du traitement mais à un taux de mortalité beaucoup plus faible que dans le groupe *Staphylococcus aureus*, avec un manque de puissance statistique pour évaluer ce paramètre (101). Au regard de ces données, il est difficile de confirmer un possible rôle bénéfique de l'aspirine dans les sepsis à *Escherichia coli*.

Une étude randomisée de 2017 s'intéressait cependant à l'effet des antiplaquettaires lors de l'administration à des sujets sains de LPS purifié issu d'*Escherichia coli* O:113 (102). La prise d'aspirine pendant sept jours avant l'administration de LPS entraînerait une augmentation de la réponse inflammatoire, en augmentant la production de cytokines pro-inflammatoires, sans cependant affecter la production de cytokines anti-inflammatoires. La bithérapie, par ajout d'un inhibiteur de P₂Y₁₂, permet cependant de diminuer la production de TNF α , à des niveaux comparables à ceux observés avec le placebo, sans cependant diminuer la production d'autres cytokines pro-inflammatoires. Les plaquettes pourraient donc jouer un rôle de modulation de la réponse inflammatoire, en plus de leur effet bactéricide direct, qui pourrait être modifié par l'administration d'antiplaquettaires, et notamment d'aspirine. Une des raisons de la variabilité de la

réponse des plaquettes lors du contact avec les différentes souches bactériennes pourrait être l'affinité de la liaison au TLR-4 et la formation du complexe TLR-4-sCD14. Les antiplaquettaires vont également avoir un rôle important au niveau de cette voie de signalisation. Le sCD40L, libéré à partir des granules plaquettaires, est capable d'induire une augmentation de la sécrétion du thromboxane A₂, et de potentialiser la capacité des plaquettes à s'agréger. La prise d'aspirine permettrait d'inhiber cette sécrétion de thromboxane A₂ sans affecter les niveaux de CD40L, permettant de supprimer totalement ou partiellement l'effet potentialisateur de l'agrégation plaquettaire en réponse à des faibles doses de thrombine ou de collagène (71). L'aspirine présenterait également une capacité d'inhibition de la phosphorylation de MLC (Myosin Light Chain), une protéine impliquée dans la modification de la structure de cytosquelette d'actine des plaquettes, permettant de les maintenir dans une conformation de repos. Les niveaux de CD40L chez les patients traités par différents antiplaquettaires, démontre que les taux CD40L ne sont effectivement pas significativement modifiés lors de la prise d'aspirine, mais que ces taux sont cependant abaissés lors de la prise associée d'inhibiteur de P₂Y₁₂ (103). Une diminution des niveaux d'expression membranaire de P-sélectine et de GpIIbIIIa a été également observée (104).

Dans le sepsis, le CD40L a été utilisé comme étant un marqueur possible de l'activation plaquettaire étant statistiquement plus élevé dans un groupe de patient admis en soins intensifs comparativement à un groupe contrôle (105). Ces résultats confirment le fait que sCD40L pouvait être un marqueur pronostic important dans le sepsis, avec non seulement des taux augmentés chez les patients septiques, mais également une association significative avec la mortalité (106).

Conclusion

L'interaction entre les plaquettes et les bactéries est un mécanisme complexe, variable en fonction de l'espèce, et même en fonction des différentes souches appartenant à une même espèce. C'est le cas pour *Escherichia coli*. Certaines souches présentent de faibles niveaux d'interaction avec les plaquettes et induisent avec une faible probabilité une agrégation plaquettaire. A l'inverse, d'autres souches, reconnues avec une plus grande affinité par certains récepteurs plaquettaires, peuvent exposer le patient à un risque thrombotique majoré, du fait de leur capacité à induire l'agrégation des plaquettes.

Les antiplaquettaires pourraient jouer un rôle important dans la prise en charge du sepsis, et particulièrement à *Escherichia coli*. Cependant, bien que l'utilisation de cette classe thérapeutique dans cette indication ait fait l'objet de multiples publications, quasiment aucune de ces études n'a évalué le bénéfice des antiplaquettaires dans le sepsis en fonction de l'espèce bactérienne.

Afin d'évaluer le potentiel pro-agrégant des souches d'*Escherichia coli*, la détermination de marqueurs spécifiques, présents sur *Escherichia coli* permettrait de prédire la capacité de ces souches d'interagir avec les plaquettes. Ainsi, au regard du rôle potentiel de l'antigène O dans ces réactions, la réalisation de son sérotypage *in-silico*, permettrait la détermination rapide du sérotype de la souche impliquée à partir des données de séquençage FASTA (107,108).

La capacité d'induire ou non une agrégation plaquettaire pour chacune de ces souches pourra également être évalué *in vitro*, afin d'identifier les souches et les sérotypes présentant une forte capacité à activer les plaquettes. L'identification de ces souches permettrait de pouvoir identifier plus précisément les voies de signalisation impliquées dans l'activation plaquettaire, mais également de tester chacun des antiplaquettaires afin d'apprécier quelle molécule permet d'agir de manière optimale afin de diminuer la réactivité plaquettaire lors du sepsis.

Des études cliniques sont également indispensable afin de confirmer les différents résultats obtenus *in vitro*, et d'évaluer l'efficacité clinique des antiplaquettaires en conditions réelles.

Bibliographie

1. Thomas M, Storey R. The role of platelets in inflammation. *Thromb Haemost.* 2015;114(09):449-58.
2. Martinod K, Deppermann C. Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease. *Platelets.* 3 avr 2021;32(3):314-24.
3. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ.* 23 mai 2016;353:i1585.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* juin 1992;101(6):1644-55.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 févr 2016;315(8):801-10.
6. Greco E, Lupia E, Bosco O, Vizio B, Montrucchio G. Platelets and Multi-Organ Failure in Sepsis. *Int J Mol Sci.* 20 oct 2017;18(10):E2200.
7. Bakogiannis C, Sachse M, Stamatelopoulos K, Stellos K. Platelet-derived chemokines in inflammation and atherosclerosis. *Cytokine.* oct 2019;122:154157.
8. Koupenova M, Clancy L, Corkrey HA, Freedman JE. Circulating Platelets as Mediators of Immunity, Inflammation, and Thrombosis. *Circ Res.* 19 janv 2018;122(2):337-51.
9. Kaplan ZS, Jackson SP. The Role of Platelets in Atherothrombosis. *Hematology.* 10 déc 2011;2011(1):51-61.
10. Romo GM, Dong JF, Schade AJ, Gardiner EE, Kansas GS, Li CQ, et al. The Glycoprotein Ib-IX-V Complex Is a Platelet Counterreceptor for P-Selectin. *Journal of Experimental Medicine.* 20 sept 1999;190(6):803-14.
11. Asaduzzaman M, Lavasani S, Rahman M, Zhang S, Braun OÖ, Jeppsson B, et al. Platelets support pulmonary recruitment of neutrophils in abdominal sepsis*: *Critical Care Medicine.* avr 2009;37(4):1389-96.
12. Opal SM, van der Poll T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock. *J Intern Med.* mars 2015;277(3):277-93.
13. Clark SR, Ma AC, Tavener SA, McDonald B, Goodarzi Z, Kelly MM, et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat Med.* avr 2007;13(4):463-9.

14. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs. *Blood*. 1 mai 2014;123(18):2768-76.
15. Gómez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. déc 2016;22(6):546-53.
16. Yan J, Li S, Li S. The role of the liver in sepsis. *Int Rev Immunol*. déc 2014;33(6):498-510.
17. Vincent JL, Zhang H, Szabo C, Preiser JC. Effects of nitric oxide in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. juin 2000;161(6):1781-5.
18. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol*. oct 2008;8(10):776-87.
19. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*. 19 août 1999;341(8):586-92.
20. Donzé JD, Ridker PM, Finlayson SRG, Bates DW. Impact of sepsis on risk of postoperative arterial and venous thromboses: large prospective cohort study. *BMJ*. 8 sept 2014;349:g5334.
21. Larkin CM, Santos-Martinez MJ, Ryan T, Radomski MW. Sepsis-associated thrombocytopenia. *Thrombosis Research*. 1 mai 2016;141:11-6.
22. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care: *Critical Care Medicine*. juin 2000;28(6):1871-6.
23. Venkata C, Kashyap R, Farmer JC, Afessa B. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome. *J Intensive Care*. déc 2013;1(1):9.
24. Dewitte A, Lepreux S, Villeneuve J, Rigotherier C, Combe C, Ouattara A, et al. Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critical ill patients? *Ann Intensive Care*. 1 déc 2017;7(1):115.
25. Bonten M, Johnson JR, van den Biggelaar AHJ, Georgalis L, Geurtsen J, de Palacios PI, et al. Epidemiology of Escherichia coli Bacteremia: A Systematic Literature Review. *Clin Infect Dis*. 8 avr 2021;72(7):1211-9.
26. Heal Protection Report. Laboratory surveillance of Escherichia coli bacteraemia in England, Wales and Northern Ireland: 2018 [Internet]. Public Health England; 2019 oct p. 15. (Volume 13). Report No.: 37. Disponible sur: <https://assets.publishing.service.gov.uk/>
27. Kjellander C, Björkholm M, Källman O, Giske CG, Weibull CE, Löve TJ, et al. Bloodstream infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: a longitudinal single-center study. *Ann Hematol*. mai 2016;95(6):871-9.

28. Cattaneo C, Antoniazzi F, Tumbarello M, Skert C, Borlenghi E, Schieppati F, et al. Relapsing bloodstream infections during treatment of acute leukemia. *Ann Hematol.* mai 2014;93(5):785-90.
29. Teh BW, Harrison SJ, Slavin MA, Worth LJ. Epidemiology of bloodstream infections in patients with myeloma receiving current era therapy. *Eur J Haematol.* févr 2017;98(2):149-53.
30. Treçarichi EM, Pagano L, Candoni A, Pastore D, Cattaneo C, Fanci R, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clinical Microbiology and Infection.* avr 2015;21(4):337-43.
31. Marín M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Carratalà J. Bloodstream Infections in Patients With Solid Tumors: Epidemiology, Antibiotic Therapy, and Outcomes in 528 Episodes in a Single Cancer Center. *Medicine.* mai 2014;93(3):143-9.
32. Belhassen-García M, Velasco-Tirado V, López-Bernus A, Alonso-Sardón M, Carpio-Pérez A, Fuentes-Pardo L, et al. Fever of unknown origin as the first manifestation of colonic pathology. *Clin Med.* avr 2013;13(2):141-5.
33. Jannasch O, Kelch B, Adolf D, Tammer I, Lodes U, Weiss G, et al. Nosocomial Infections and Microbiologic Spectrum after Major Elective Surgery of the Pancreas, Liver, Stomach, and Esophagus. *Surgical Infections.* juin 2015;16(3):338-45.
34. Hizette P, Simoens C, Massaut J, Thill V, Smets D, da Costa PM. Septic shock in digestive surgery: a retrospective study of 89 patients. *Hepatogastroenterology.* déc 2009;56(96):1615-21.
35. Drew RJ, Fonseca-Kelly Z, Eogan M. A Retrospective Audit of Clinically Significant Maternal Bacteraemia in a Specialist Maternity Hospital from 2001 to 2014. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* 2015;2015:1-4.
36. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, et al. The Burden of Invasive Early-onset Neonatal Sepsis in the United States, 2005–2008. *Pediatric Infectious Disease Journal.* nov 2011;30(11):937-41.
37. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clin Microbiol Rev.* janv 2014;27(1):21-47.
38. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol.* févr 2004;2(2):123-40.
39. Lüthje P, Brauner A. Virulence factors of uropathogenic *E. coli* and their interaction with the host. *Adv Microb Physiol.* 2014;65:337-72.
40. Poirel L, Madec JY, Lupo A, Schink AK, Kieffer N, Nordmann P, et al. Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr.* juill 2018;6(4).

41. Vila J, Sáez-López E, Johnson JR, Römling U, Dobrindt U, Cantón R, et al. *Escherichia coli*: an old friend with new tidings. *FEMS Microbiol Rev.* 1 juill 2016;40(4):437-63.
42. Herrmann M, Lai QJ, Albrecht RM, Mosher DF, Proctor RA. Adhesion of *Staphylococcus aureus* to surface-bound platelets: role of fibrinogen/fibrin and platelet integrins. *J Infect Dis.* févr 1993;167(2):312-22.
43. Bayer AS, Sullam PM, Ramos M, Li C, Cheung AL, Yeaman MR. *Staphylococcus aureus* induces platelet aggregation via a fibrinogen-dependent mechanism which is independent of principal platelet glycoprotein IIb/IIIa fibrinogen-binding domains. *Infect Immun.* sept 1995;63(9):3634-41.
44. Kurpiewski GE, Forrester LJ, Campbell BJ, Barrett JT. Platelet aggregation by *Streptococcus pyogenes*. *Infect Immun.* févr 1983;39(2):704-8.
45. Keane C, Tilley D, Cunningham A, Smolenski A, Kadioglu A, Cox D, et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* trigger platelet activation via Toll-like receptor 2. *J Thromb Haemost.* déc 2010;8(12):2757-65.
46. Cox D, Kerrigan SW, Watson SP. Platelets and the innate immune system: mechanisms of bacterial-induced platelet activation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2011;9(6):1097-107.
47. Sharda A, Flaumenhaft R. The life cycle of platelet granules. *F1000Res.* 28 févr 2018;7:236.
48. Ezzeroug Ezzraimi A, Hannachi N, Mariotti A, Rolland C, Levasseur A, Baron SA, et al. The Antibacterial Effect of Platelets on *Escherichia coli* Strains. *Biomedicines.* 28 juin 2022;10(7):1533.
49. Watson CN, Kerrigan SW, Cox D, Henderson IR, Watson SP, Arman M. Human platelet activation by *Escherichia coli*: roles for FcγRIIA and integrin αIIbβ3. *Platelets.* sept 2016;27(6):535-40.
50. Ezzeroug Ezzraimi A, Hannachi N, Mariotti A, Rolain JM, Camoin-Jau L. Platelets and *Escherichia coli*: A Complex Interaction. *Biomedicines.* 7 juill 2022;10(7):1636.
51. Roka-Moiia Y, Walk R, Palomares DE, Ammann KR, Dimasi A, Italiano JE, et al. Platelet Activation via Shear Stress Exposure Induces a Differing Pattern of Biomarkers of Activation versus Biochemical Agonists. *Thromb Haemost.* mai 2020;120(05):776-92.
52. Shannon O. Determining Platelet Activation and Aggregation in Response to Bacteria. In: Nordenfelt P, Collin M, éditeurs. *Bacterial Pathogenesis [Internet].* New York, NY: Springer New York; 2017 [cité 28 juill 2022]. p. 267-73. (Methods in Molecular Biology; vol. 1535). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-6673-8_17

53. Petruzzello-Pellegrini TN, Moslemi-Naeini M, Marsden PA. New insights into Shiga toxin-mediated endothelial dysfunction in hemolytic uremic syndrome. *Virulence*. 15 août 2013;4(6):556-63.
54. Matus V, Valenzuela JG, Hidalgo P, Pozo LM, Panes O, Wozniak A, et al. Human platelet interaction with *E. coli* O111 promotes tissue-factor-dependent procoagulant activity, involving Toll like receptor 4. *PLoS One*. 2017;12(9):e0185431.
55. Zhao L, Ohtaki Y, Yamaguchi K, Matsushita M, Fujita T, Yokochi T, et al. LPS-induced platelet response and rapid shock in mice: contribution of O-antigen region of LPS and involvement of the lectin pathway of the complement system. *Blood*. 1 nov 2002;100(9):3233-9.
56. Moriarty RD, Cox A, McCall M, Smith SGJ, Cox D. *Escherichia coli* induces platelet aggregation in an FcγRIIa-dependent manner. *J Thromb Haemost*. avr 2016;14(4):797-806.
57. Clawson CC, White JG. Platelet Interaction with Bacteria. *Am J Pathol*. nov 1971;65(2):367-80.
58. Fejes AV, Best MG, van der Heijden WA, Vancura A, Verschueren H, de Mast Q, et al. Impact of *Escherichia coli* K12 and O18:K1 on human platelets: Differential effects on platelet activation, RNAs and proteins. *Sci Rep*. 1 nov 2018;8(1):16145.
59. Pupo E, Lindner B, Brade H, Schromm AB. Intact rough- and smooth-form lipopolysaccharides from *Escherichia coli* separated by preparative gel electrophoresis exhibit differential biologic activity in human macrophages. *FEBS J*. févr 2013;280(4):1095-111.
60. Vallance TM, Zeuner MT, Williams HF, Widera D, Vaiyapuri S. Toll-Like Receptor 4 Signalling and Its Impact on Platelet Function, Thrombosis, and Haemostasis. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:9605894.
61. Andonegui G, Kerfoot SM, McNagny K, Ebbert KVJ, Patel KD, Kubes P. Platelets express functional Toll-like receptor-4. *Blood*. 1 oct 2005;106(7):2417-23.
62. Berthet J, Damien P, Hamzeh-Cognasse H, Pozzetto B, Garraud O, Cognasse F. Toll-like receptor 4 signal transduction in platelets: novel pathways: Correspondence. *British Journal of Haematology*. 7 juill 2010;151(1):89-92.
63. Zhang G, Han J, Welch EJ, Ye RD, Voyno-Yasenetskaya TA, Malik AB, et al. Lipopolysaccharide stimulates platelet secretion and potentiates platelet aggregation via TLR4/MyD88 and the cGMP-dependent protein kinase pathway. *J Immunol*. 15 juin 2009;182(12):7997-8004.
64. Niklaus M, Klingler P, Weber K, Koessler A, Boeck M, Kobsar A, et al. The involvement of toll-like receptors 2 and 4 in human platelet signalling pathways. *Cellular Signalling*. déc 2020;76:109817.

65. Wang E, Liu Y, Qiu X, Tang Y, Wang H, Xiao X, et al. Bacteria-released outer membrane vesicles promote disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis Research*. juin 2019;178:26-33.
66. Berthet J, Damien P, Hamzeh-Cognasse H, Arthaud CA, Eyraud MA, Zéni F, et al. Human platelets can discriminate between various bacterial LPS isoforms via TLR4 signaling and differential cytokine secretion. *Clinical Immunology*. déc 2012;145(3):189-200.
67. Damien P, Cognasse F, Eyraud MA, Arthaud CA, Pozzetto B, Garraud O, et al. LPS stimulation of purified human platelets is partly dependent on plasma soluble CD14 to secrete their main secreted product, soluble-CD40-Ligand. *BMC Immunol*. déc 2015;16(1):3.
68. Thorgersen EB, Hellerud BC, Nielsen EW, Barratt-Due A, Fure H, Lindstad JK, et al. CD14 inhibition efficiently attenuates early inflammatory and hemostatic responses in *Escherichia coli* sepsis in pigs. *FASEB j*. mars 2010;24(3):712-22.
69. Keshari RS, Silasi R, Popescu NI, Regmi G, Chaaban H, Lambris JD, et al. CD14 inhibition improves survival and attenuates thrombo-inflammation and cardiopulmonary dysfunction in a baboon model of *Escherichia coli* sepsis. *J Thromb Haemost*. févr 2021;19(2):429-43.
70. Davì G, Ferroni P. CD40-CD40L interactions in platelet activation. *Thromb Haemost*. 2005;93(06):1011-2.
71. Kojok K, Mohsen M, El Kadiry AEH, Mourad W, Merhi Y. Aspirin Reduces the Potentiating Effect of CD40L on Platelet Aggregation via Inhibition of Myosin Light Chain. *JAHA*. 4 févr 2020;9(3):e013396.
72. Abhilasha KV, Sumanth MS, Chaithra VH, Jacob SP, Thyagarajan A, Sahu RP, et al. p38 MAP-kinase inhibitor protects against platelet-activating factor-induced death in mice. *Free Radical Biology and Medicine*. nov 2019;143:275-87.
73. Wang H, Tan X di, Chang H, Gonzalez-Crussi F, Remick DG, Hsueh W. Regulation of platelet-activating factor receptor gene expression *in vivo* by endotoxin, platelet-activating factor and endogenous tumour necrosis factor. *Biochemical Journal*. 1 mars 1997;322(2):603-8.
74. Abhilasha KV, Sumanth MS, Thyagarajan A, Sahu RP, Kemparaju K, Marathe GK. Reversible cross-tolerance to platelet-activating factor signaling by bacterial toxins. *Platelets*. 3 oct 2021;32(7):960-7.
75. Keating FK, Schneider DJ. The influence of platelet activating factor on the effects of platelet agonists and antiplatelet agents *in vitro*. *J Thromb Thrombolysis*. juill 2009;28(1):38-45.

76. Riaz AH, Tasma BE, Woodman ME, Wooten RM, Worth RG. Human platelets efficiently kill IgG-opsonized *E. coli*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. juin 2012;65(1):78-83.
77. Arman M, Krauel K. Human platelet IgG Fc receptor FcγRIIA in immunity and thrombosis. *J Thromb Haemost*. juin 2015;13(6):893-908.
78. Piotti A, Novelli D, Meessen JMTA, Ferlicca D, Coppolecchia S, Marino A, et al. Endothelial damage in septic shock patients as evidenced by circulating syndecan-1, sphingosine-1-phosphate and soluble VE-cadherin: a substudy of ALBIOS. *Crit Care*. 19 mars 2021;25(1):113.
79. Joffre J, Hellman J, Ince C, Ait-Oufella H. Endothelial Responses in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 août 2020;202(3):361-70.
80. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA, et al. The Endothelium in Sepsis. *Shock*. mars 2016;45(3):259-70.
81. Yeaman MR. Platelets: at the nexus of antimicrobial defence. *Nat Rev Microbiol*. juin 2014;12(6):426-37.
82. Li C, Li J, Ni H. Crosstalk Between Platelets and Microbial Pathogens. *Front Immunol*. 7 août 2020;11:1962.
83. Aquino-Domínguez AS, Romero-Tlalolini M de LA, Torres-Aguilar H, Aguilar-Ruiz SR. Recent Advances in the Discovery and Function of Antimicrobial Molecules in Platelets. *Int J Mol Sci*. 23 sept 2021;22(19):10230.
84. Krijgsveld J, Zaat SA, Meeldijk J, van Veelen PA, Fang G, Poolman B, et al. Thrombocidins, microbicidal proteins from human blood platelets, are C-terminal deletion products of CXC chemokines. *J Biol Chem*. 7 juill 2000;275(27):20374-81.
85. Pasupuleti M, Schmidtchen A, Malmsten M. Antimicrobial peptides: key components of the innate immune system. *Crit Rev Biotechnol*. juin 2012;32(2):143-71.
86. Baron S, Hadjadj L, Rolain JM, Olaitan AO. Molecular mechanisms of polymyxin resistance: knowns and unknowns. *Int J Antimicrob Agents*. déc 2016;48(6):583-91.
87. Assinger A, Schrottmaier WC, Salzman M, Rayes J. Platelets in Sepsis: An Update on Experimental Models and Clinical Data. *Front Immunol*. 17 juill 2019;10:1687.
88. Hui P, Cook DJ, Lim W, Fraser GA, Arnold DM. The Frequency and Clinical Significance of Thrombocytopenia Complicating Critical Illness. *Chest*. févr 2011;139(2):271-8.
89. Thiolliere F, Serre-Sapin AF, Reignier J, Benedit M, Constantin JM, Lebert C, et al. Epidemiology and outcome of thrombocytopenic patients in the intensive care unit:

- results of a prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* août 2013;39(8):1460-8.
90. Aslam R, Speck ER, Kim M, Crow AR, Bang KWA, Nestel FP, et al. Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor- α production in vivo. *Blood.* 15 janv 2006;107(2):637-41.
 91. Trauer J, Muhi S, McBryde ES, Al Harbi SA, Arabi YM, Boyle AJ, et al. Quantifying the Effects of Prior Acetyl-Salicylic Acid on Sepsis-Related Deaths: An Individual Patient Data Meta-Analysis Using Propensity Matching. *Crit Care Med.* nov 2017;45(11):1871-9.
 92. Ouyang Y, Wang Y, Liu B, Ma X, Ding R. Effects of antiplatelet therapy on the mortality rate of patients with sepsis: A meta-analysis. *J Crit Care.* 1 avr 2019;50:162-8.
 93. Erlich JM, Talmor DS, Cartin-Ceba R, Gajic O, Kor DJ. Prehospitalization Antiplatelet Therapy Is Associated With a Reduced Incidence of Acute Lung Injury. *Chest.* févr 2011;139(2):289-95.
 94. Kor DJ, Carter RE, Park PK, Festic E, Banner-Goodspeed VM, Hinds R, et al. Effect of Aspirin on Development of ARDS in At-Risk Patients Presenting to the Emergency Department: The LIPS-A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 14 juin 2016;315(22):2406.
 95. Lösche W, Boettel J, Kabisch B, Winning J, Claus RA, Bauer M. Do aspirin and other antiplatelet drugs reduce the mortality in critically ill patients? *Thrombosis.* 2012;2012:720254.
 96. Falcone M, Russo A, Cangemi R, Farcomeni A, Calvieri C, Barillà F, et al. Lower Mortality Rate in Elderly Patients With Community-Onset Pneumonia on Treatment With Aspirin. *JAHA.* 5 janv 2015;4(1):e001595.
 97. Wang Y, Ouyang Y, Liu B, Ma X, Ding R. Platelet activation and antiplatelet therapy in sepsis: A narrative review. *Thromb Res.* juin 2018;166:28-36.
 98. Eisen DP, Reid D, McBryde ES. Acetyl salicylic acid usage and mortality in critically ill patients with the systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Crit Care Med.* juin 2012;40(6):1761-7.
 99. Campbell R, McGuire A, Young L, Mackay A. Aspirin and statin therapy in sepsis, a red herring? *Intensive Care Med Exp.* 1 oct 2015;3(Suppl 1):A227.
 100. Al Harbi SA, Tamim HM, Al-Dorzi HM, Sadat M, Arabi YM. Association between aspirin therapy and the outcome in critically ill patients: a nested cohort study. *BMC Pharmacology and Toxicology.* 5 févr 2016;17(1):5.
 101. Osthoff M, Sidler JA, Lakatos B, Frei R, Dangel M, Weisser M, et al. Low-Dose Acetylsalicylic Acid Treatment and Impact on Short-Term Mortality in

Staphylococcus aureus Bloodstream Infection: A Propensity Score-Matched Cohort Study. Crit Care Med. avr 2016;44(4):773-81.

102. Kiers D, van der Heijden WA, van Ede L, Gerretsen J, de Mast Q, van der Ven AJ, et al. A randomised trial on the effect of anti-platelet therapy on the systemic inflammatory response in human endotoxaemia. Thromb Haemost. 30 août 2017;117(9):1798-807.
103. Judge HM, Buckland RJ, Holgate CE, Storey RF. Glycoprotein IIb/IIIa and P2Y₁₂ receptor antagonists yield additive inhibition of platelet aggregation, granule secretion, soluble CD40L release and procoagulant responses. Platelets. nov 2005;16(7):398-407.
104. Gremmel T, Frelinger AL, Michelson AD. Soluble CD40 Ligand in Aspirin-Treated Patients Undergoing Cardiac Catheterization. Ahrens I, éditeur. PLoS ONE. 3 août 2015;10(8):e0134599.
105. Vardon-Bounes F, Garcia C, Piton A, Series J, Gratacap MP, Poëtte M, et al. Evolution of Platelet Activation Parameters During Septic Shock in Intensive Care Unit. Platelets. 16 déc 2021;1-8.
106. Lorente L, Martín MM, Varo N, Borreguero-León JM, Solé-Violán J, Blanquer J, et al. Association between serum soluble CD40 ligand levels and mortality in patients with severe sepsis. Crit Care. 2011;15(2):R97.
107. Joensen KG, Tetzschner AMM, Iguchi A, Aarestrup FM, Scheutz F. Rapid and Easy *In Silico* Serotyping of Escherichia coli Isolates by Use of Whole-Genome Sequencing Data. Carroll KC, éditeur. J Clin Microbiol. août 2015;53(8):2410-26.
108. Bessonov K, Laing C, Robertson J, Yong I, Ziebell K, Gannon VPJ, et al. ECTyper: in silico Escherichia coli serotype and species prediction from raw and assembled whole-genome sequence data. Microbial Genomics [Internet]. 3 déc 2021 [cité 1 juill 2022];7(12). Disponible sur: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/mgen/10.1099/mgen.0.000728>

Annexes

Légendes des figures

Figure 1 : Interactions plaquettes-endothélium et plaquettes-neutrophiles.

L'activation endothéliale en réponse à l'infection induit une activation plaquettaire qui à son tour va activer les neutrophiles par l'intermédiaire de diverses voies de signalisation.

CXCL4 : platelet factor 4 ; PSGL-1 : P-selectin glycoprotein 1 ; eP-selectin : endothelial P-selectin.

Schéma réalisé sur *biorender.com* à l'aide de SMART (Servier Medical Art).

Figure 2 : Réponse plaquettaire en réponse à un LPS reconnu (A) ou non (B) par le CD14.

En cas de reconnaissance complète du LPS de la souche d'*Escherichia coli*, le TLR-4 va être capable de se complexer au CD14 d'origine soluble et capté par les plaquettes. Ce mécanisme aboutira à une libération du sCD40L présent dans les granules alpha plaquettaires, capable d'activer la GpIIb/IIIa et responsable de l'agrégation plaquettaire. Schéma réalisé sur *biorender.com* ; sCD40L : CD40L soluble

Figure 3 : Résumé des voies de signalisation intra plaquettaire secondaire à l'interaction avec *Escherichia coli*.

En fonction de la souche impliquée, les voies de signalisation impliquées dans le déclenchement de l'activation et l'agrégation plaquettaire peuvent être différentes.

TLR-4 : Toll-like Receptor 4, PAF-R : Recepteur du Platelet Activating Factor, FcγRIIA : récepteur au fragment Fcγ des plaquettes, Akt : protéine kinase B, PLA2 : phospholipase A2, PLC : phospholipase C, p-LAT : phospho-LAT, PKC : protéine kinase C

Schéma réalisé sur *biorender.com*

Figures

Figure 1

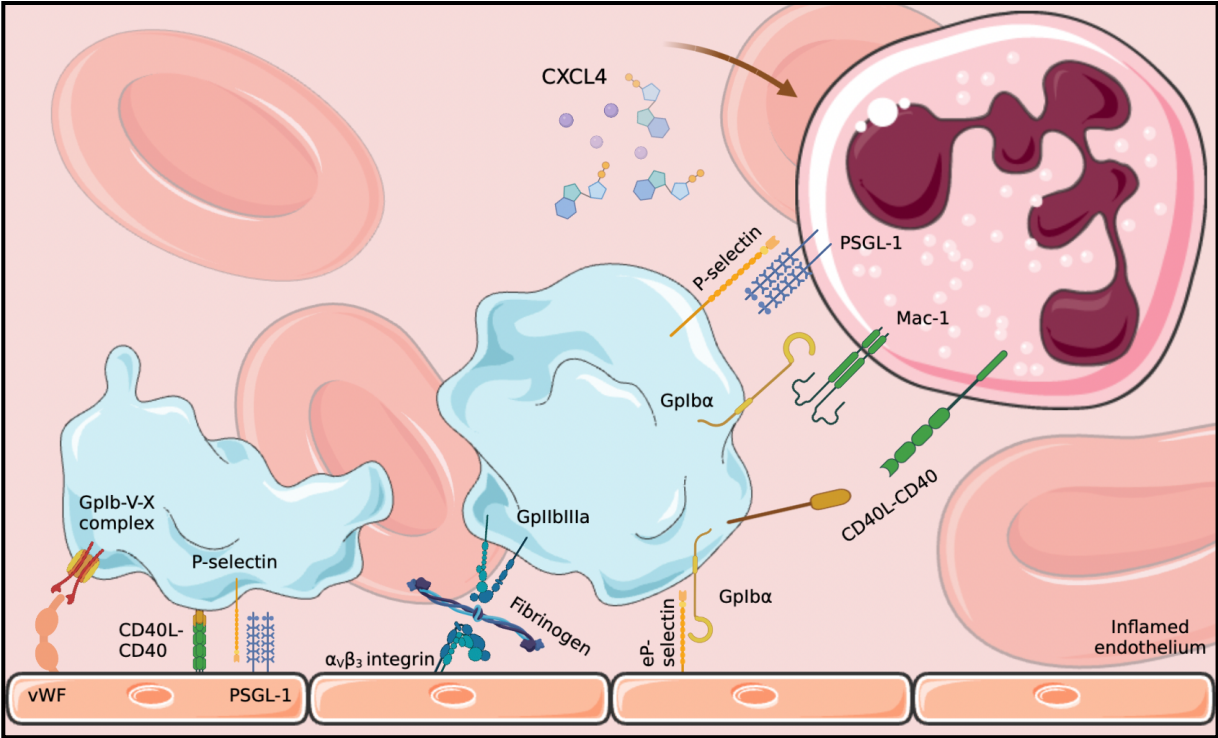


Figure 2

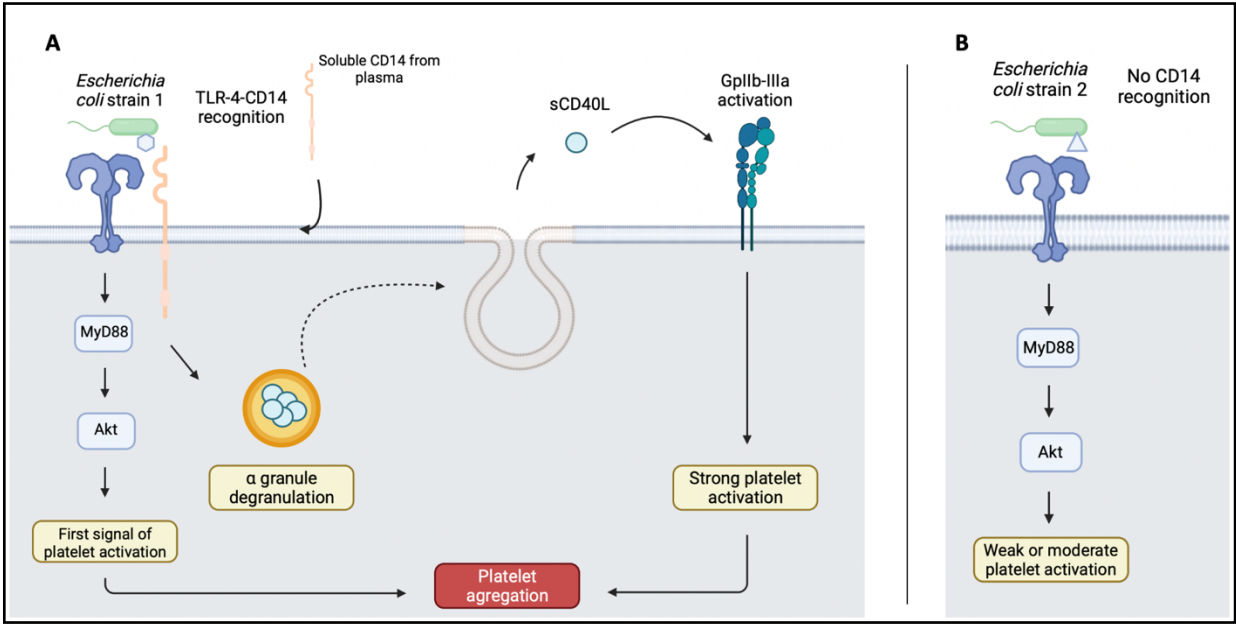
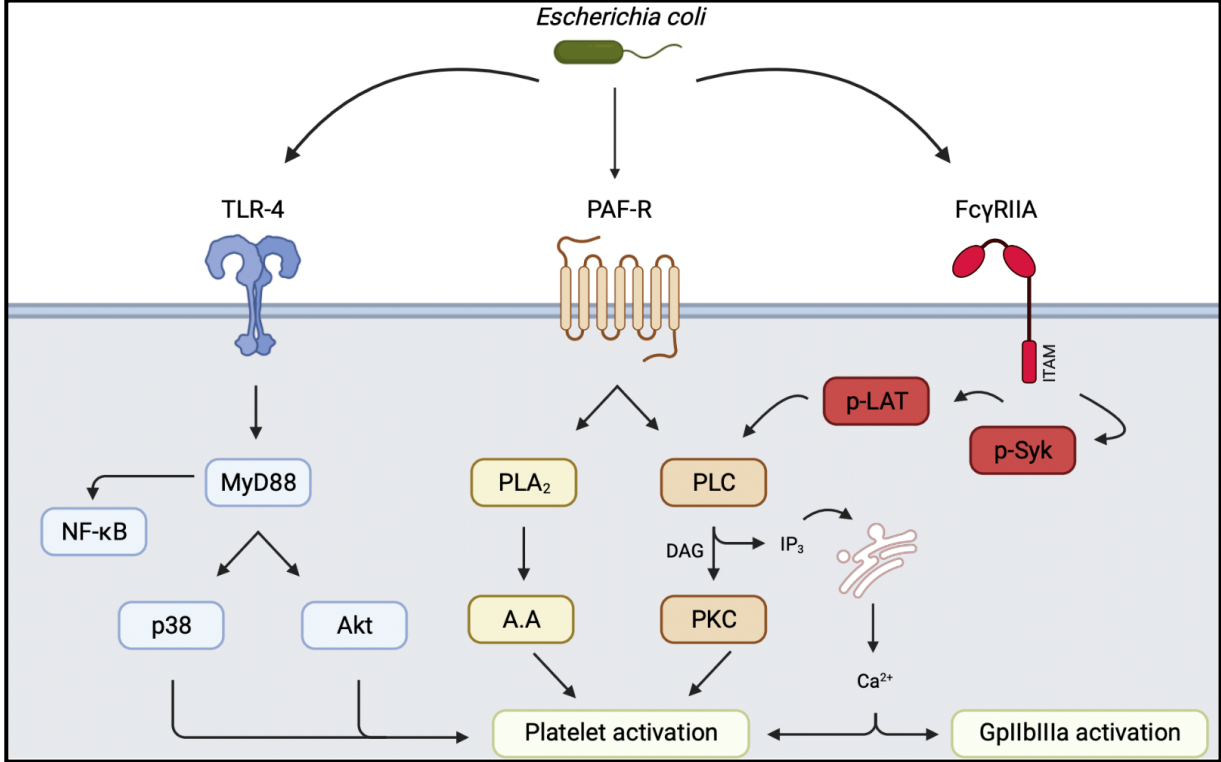


Figure 3



Publications

A Mariotti, A Ezzeroug Ezzraimi, L Camoin-Jau, Effect of antiplatelet agents on Escherichia coli sepsis mechanisms: a review. 2022. Article soumis pour publication

Ezzeroug Ezzraimi A, Hannachi N, Mariotti A, Rolland C, Levasseur A, Baron SA, et al. The Antibacterial Effect of Platelets on Escherichia coli Strains. *Biomedicines*. 28 juin 2022;10(7):1533.

Ezzeroug Ezzraimi A, Hannachi N, Mariotti A, Rolain JM, Camoin-Jau L. Platelets and Escherichia coli: A Complex Interaction. *Biomedicines*. 7 juill 2022;10(7):1636.

Camoin-Jau L, Mariotti A, Suchon P, Morange PE. La thrombopénie induite par héparine : mise au point [Heparin-induced thrombocytopenia: Update]. *Rev Med Interne*. 2022 Jan;43(1):18-25. French. doi: 10.1016/j.revmed.2021.08.011. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34535328.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Résumé

Malgré une amélioration du pronostic du sepsis toujours plus importante, cette pathologie reste une cause fréquente d'hospitalisation et de mortalité dans les pays occidentaux. Au cours de ces états septiques, le patient va être exposé à des risques de complications multiples, et notamment thrombotique, du fait de la capacité des bactéries circulantes à activer les plaquettes.

Une des bactéries les plus fréquemment impliquée dans le sepsis, *Escherichia coli*, bacille gram négatif bien connu, a été décrite pour être capable d'induire une activation plaquettaire au cours des états septiques. Cependant, à ce jour, les mécanismes intervenant dans cette activation ne sont pas clairement établis, du fait de leurs caractères multiples et faisant intervenir de nombreuses voies de signalisation différentes qui sont, pour certaines, des voies d'activation non classiques.

En parallèle, l'utilisation d'antiplaquettaires au cours du sepsis, permettant de diminuer cette activation plaquettaire, a fait l'objet de publications, qui présentent des résultats variables. À ce jour, leur utilisation dans le cadre du sepsis reste donc controversée.

L'objectif de cette revue sera donc de faire une synthèse des connaissances actuellement disponible sur les mécanismes d'activation plaquettaire secondaire à un sepsis à *Escherichia coli*, ainsi que de faire une mise à jour des effets des antiplaquettaires dans ces circonstances pathologiques.