



Troubles de la coagulation et choc septique

François Fourrier
EA 2689 - Université Lille 2

Les faits

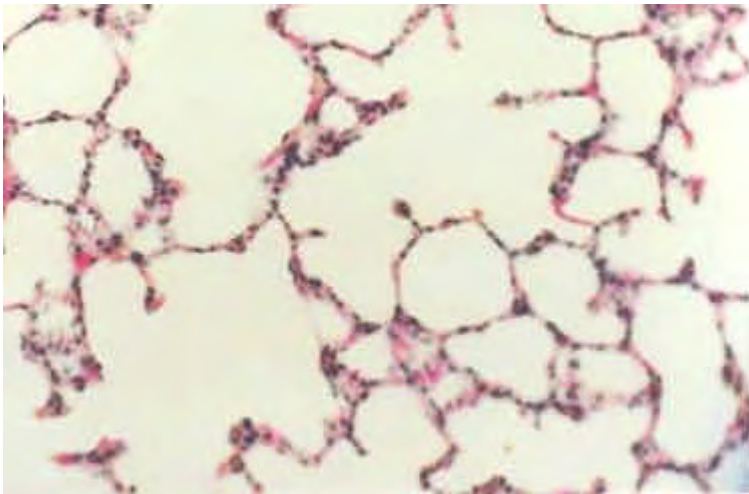


- **Les états septiques activent la coagulation**
 - **Le sepsis est un état thrombotique**
- L'agression inflammatoire est indissociable du processus coagulant
- La consommation des facteurs de l'hémostase est proportionnelle à l'intensité du processus
- L'inhibition de la fibrinolyse pérennise le processus thrombotique

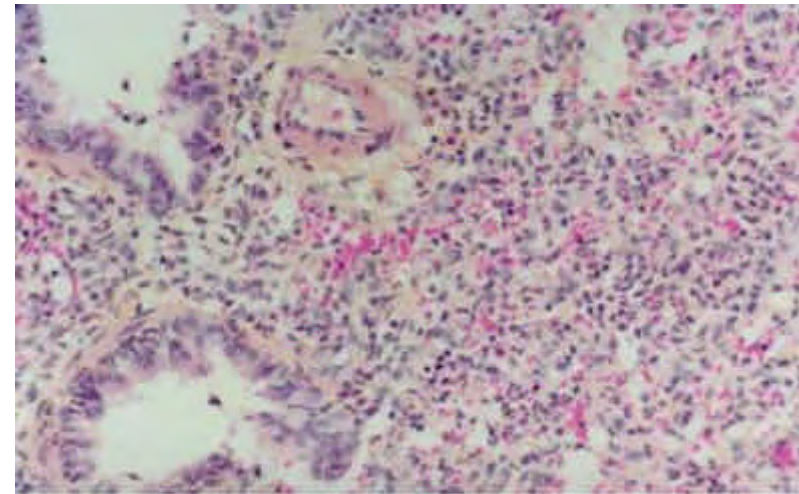
Le choc septique est un état thrombotique



**Massive alveolar thrombin activation
in *Pseudomonas aeruginosa*-induced acute lung injury
Kipnis E. et al. *Shock* 2004 ; 21: 444-451**



Contrôle



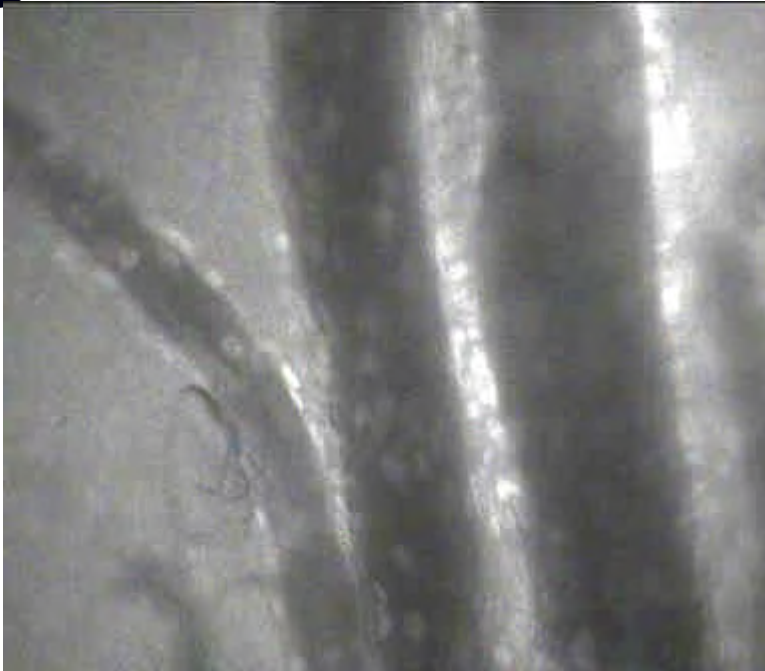
Pneumopathie



Les faits

- Les états septiques activent la coagulation
 - Le sepsis est un état thrombotique
- **L'agression inflammatoire est indissociable du processus coagulant**
- La consommation des facteurs de l'hémostase est proportionnelle à l'intensité du processus
- L'inhibition de la fibrinolyse pérennise le processus thrombotique

Adhésion plaquettaire et leucocytaire induite par l'endotoxine (Vidéo-microscopie intra-vitale)



Adhésion leucocytaire
(Acridine orange : volet cutané)



Adhésion plaquettaire
(liposomes PEGylés : Anse intestinale)

Clichés: S. Mordon EA 2689 Université de Lille 2



Les effets

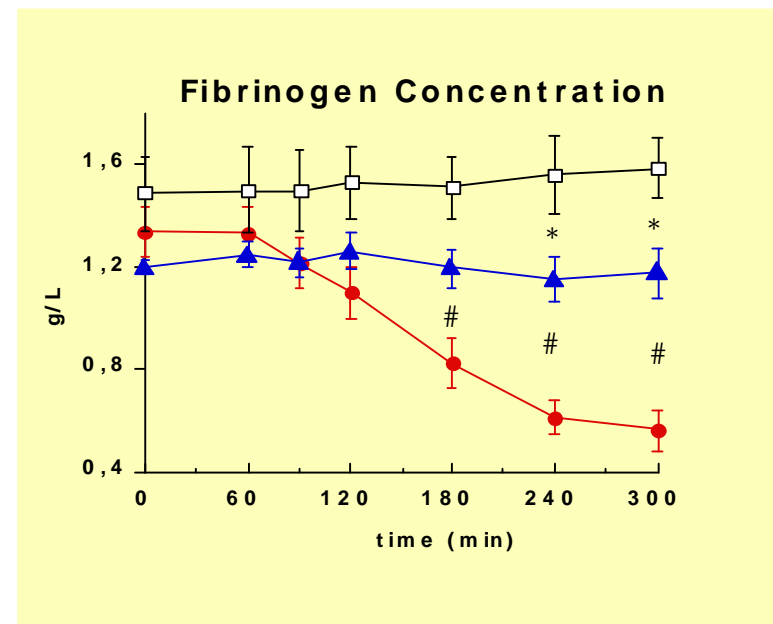
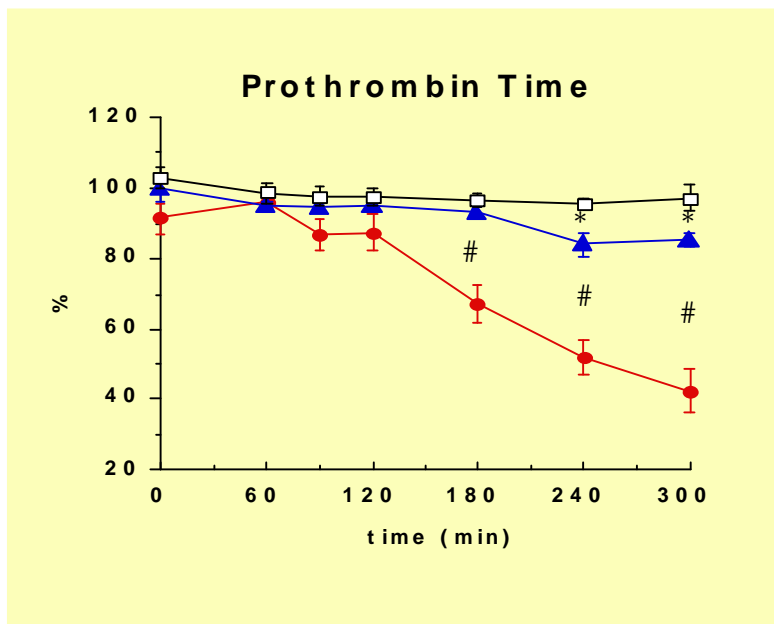
- **Les états septiques activent la coagulation**
 - Le sepsis est un état thrombotique
- L'agression inflammatoire est indissociable du processus coagulant
- **La diminution des facteurs de l'hémostase est proportionnelle à l'intensité du processus septique**
- L'inhibition de la fibrinolyse pérennise le processus thrombotique

Consommation des facteurs de coagulation

Comparaison injection d'endotoxine et de bactéries vivantes

JL Aufray et al. Amer J Respir Crit Care Med 1996

● *E.coli* Endotoxin ■ Live *E.coli*



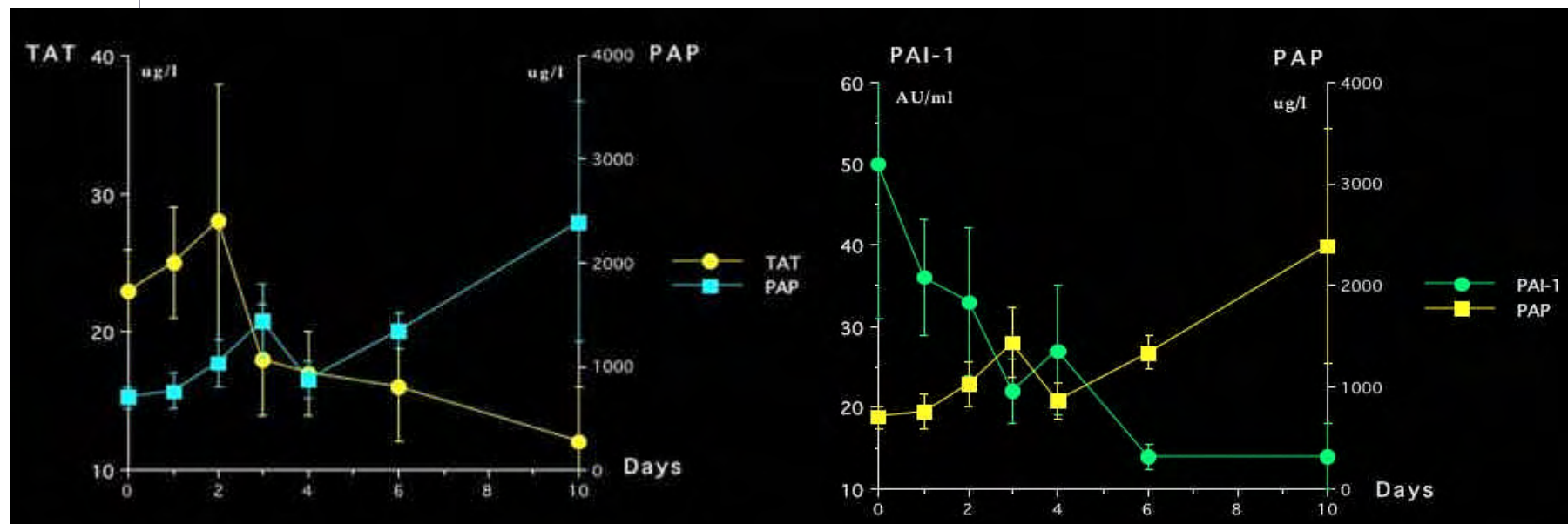


Les effets

- Les états septiques activent la coagulation
 - Le sepsis est un état thrombotique
- L'agression inflammatoire est indissociable du processus coagulant
- La consommation des facteurs de l'hémostase est proportionnelle à l'intensité du processus septique
- **L'inhibition de la fibrinolyse pérennise le processus thrombotique**

Séquence coagulation-fibrinolyse au cours du choc septique

F.Fourrier et al. Critical Care Medicine 1995, 16:144

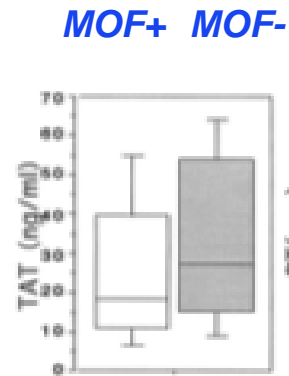


Rôle de l'inhibition de la fibrinolyse

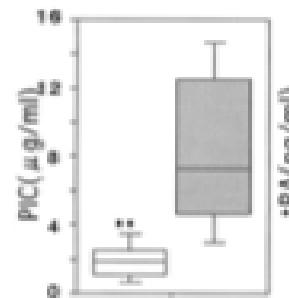
H. Asakura et al. Critical Care Medicine 2001, 29: 1284



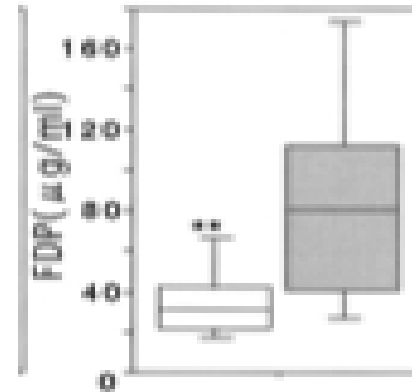
TAT



PAP



MOF+ MOF-



PDF

Traitement des CIVD du choc septique

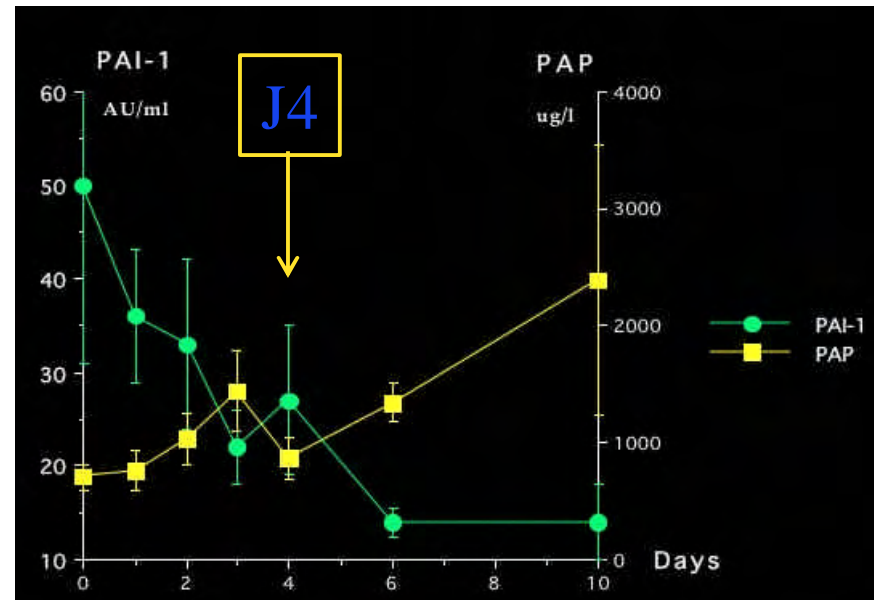
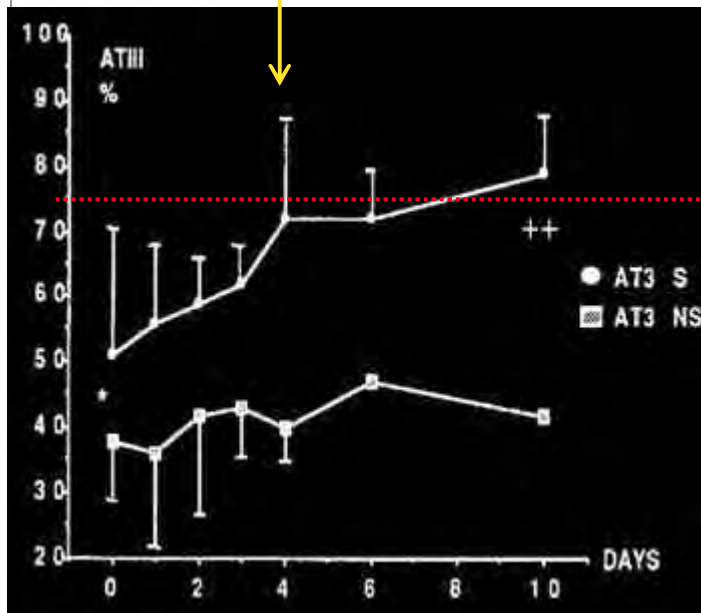


- **Traitement étiologique**
- **Traitement symptomatique**
- **Anti-coagulants physiologiques**
 - **Anti-facteur tissulaire : rTFPI**
 - **Anti-thrombine: AT, rhAT**
 - **Protéine C - Protéine C activée - rhPCa**

Le « paradigme des quatre jours »



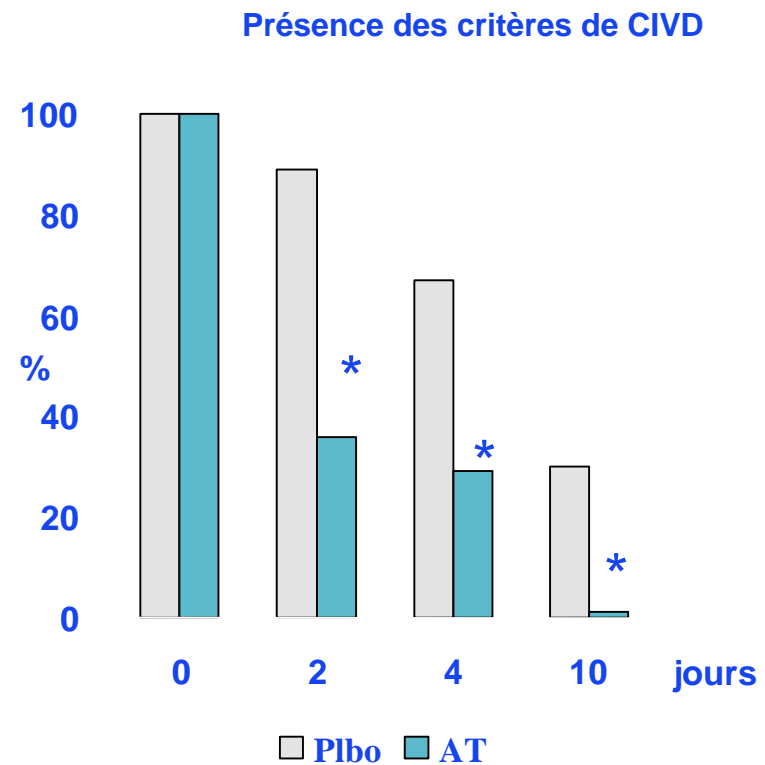
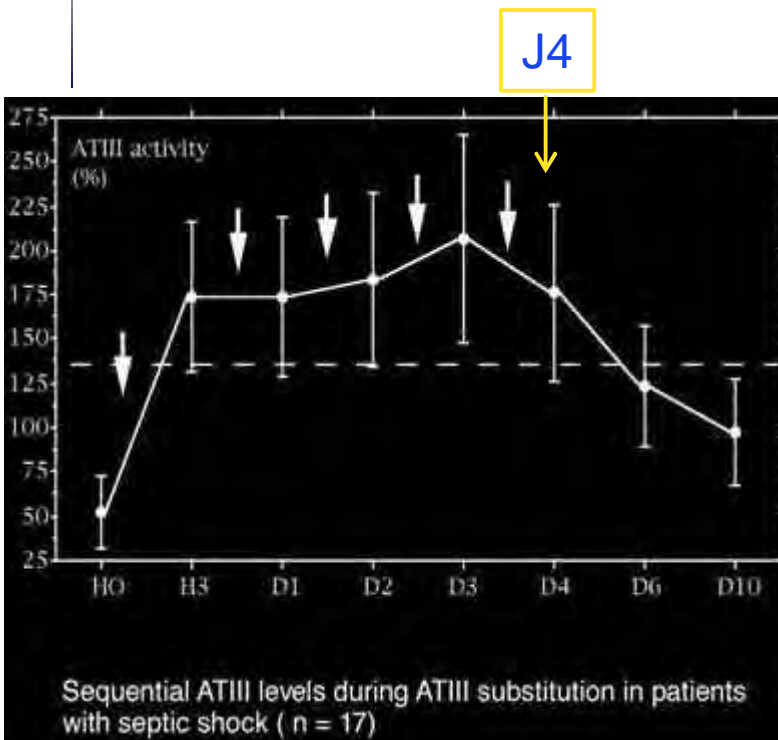
J4



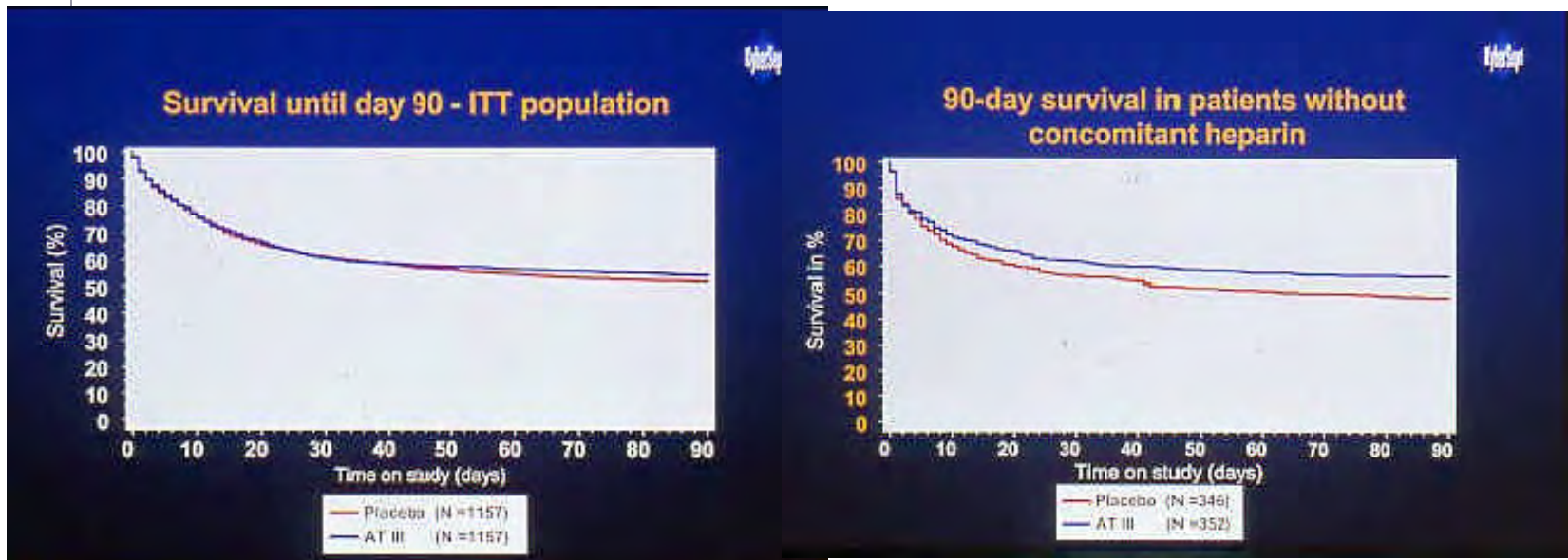
F Fourier et al. Chest 1992; 101: 816

Double-blind placebo-controlled trial of Antithrombin III concentrates in septic shock with DIC

F. Fourrier et al. Chest 1993; 104:882



High-dose antithrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial. Warren BL et al. JAMA 2001; 286:1869-78



Survie à 90 jours (ITT)



**High-dose antithrombin III in severe sepsis.
A randomized controlled trial.
Warren BL et al. JAMA 2001; 286:1869-78**

- **Pas d'effet sur la mortalité globale à J 28**
- **Effets sur la CIVD non documenté**
- **Tendance à l'efficacité pour :**
 - . Patients à haut risque
 - . AT sans héparine vs Plbo + Héparine (Diff > 6%)
- **Effets adverses hémorragiques**
 - Pts sous héparine standard
 - Pts sous AT + héparine

Traitement par Antithrombine

Conclusions

- **Pas d'effet sur la mortalité des états septiques graves, mais...**
 - efficace sur les troubles de coagulation
 - effet de l'héparine antagoniste et iatrogène
- **Risque hémorragique**
 - si héparine associée
- **Indication potentielle au cours des CIVD du choc septique :**
 - Déficit documenté (AT act < 60 %)
 - Dose : 100 UI/Kg pendant 3 à 4 jours (-> 10 jours ?)
 - Sans héparine non fractionnée : (HBPM ?)

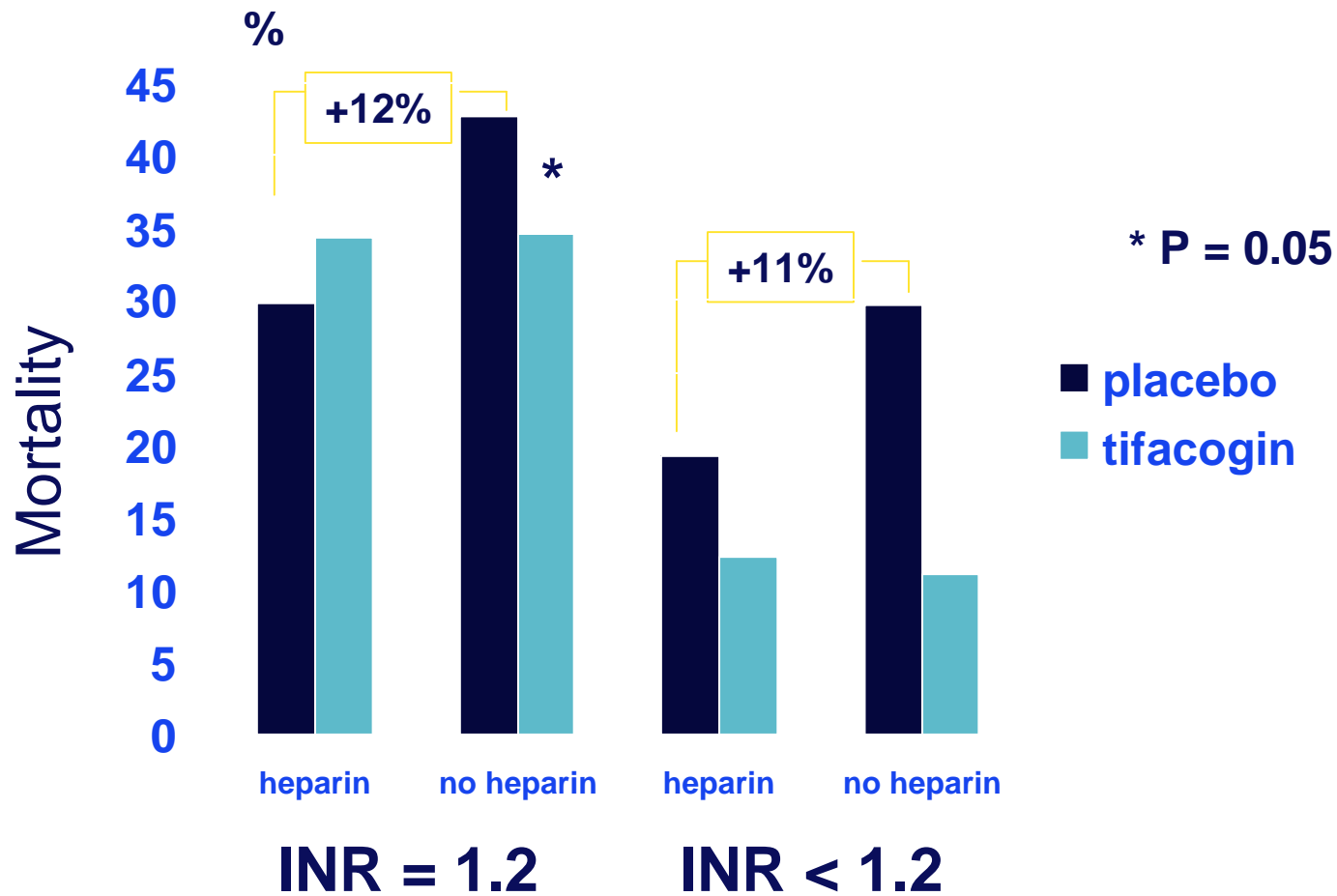
Traitement par rTFPI (Tifacogin)



- **The optimist trial**
- **1955 patients**
- **Randomisation 1:1**
- **Deux groupes d'inclusion :**
 - **INR = 1.2 ; n= 1754**
 - **INR < 1.2 ; n : 201**
- **0,0025 mg/Kg/h rTFPI pendant 96 H**

Efficacy and safety of Tifacogin in severe sepsis

E. Abraham et al. JAMA 2003; 290:238



Efficacy and safety of Tifacogin in severe sepsis

E. Abraham et al. JAMA 2003; 290:238

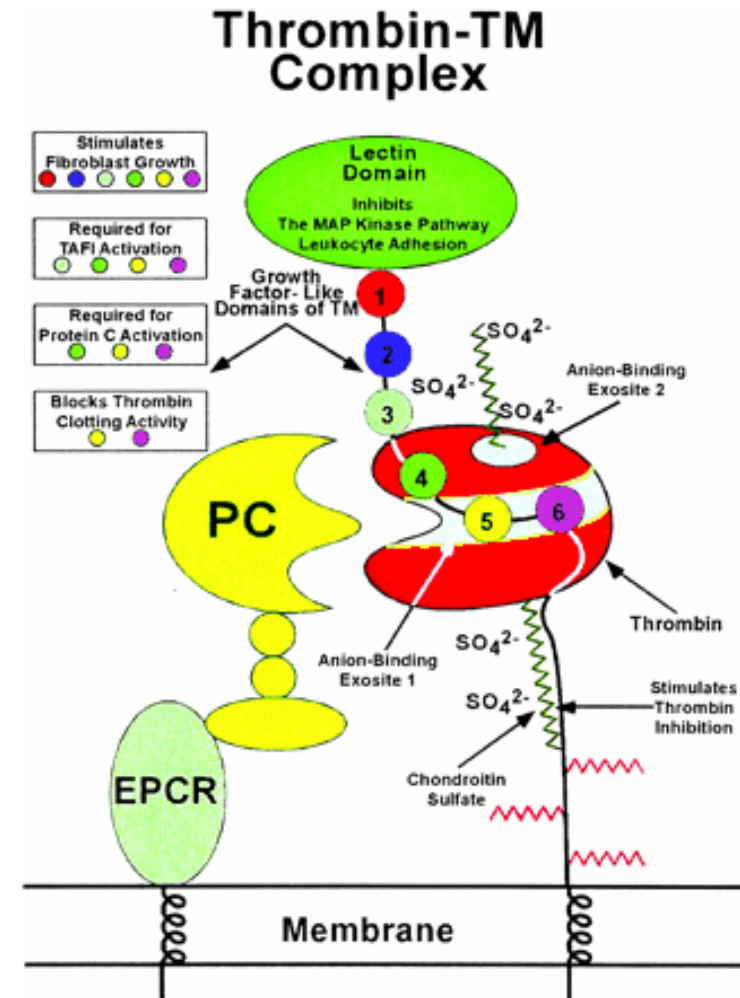


- Pas d'effet sur la mortalité globale
- Effet sur la CIVD ?
- Interaction avec l'héparine

La Protéine C

- Une molécule qui a tout pour plaire :

- Anti-coagulante
- Anti-thrombine
- Pro-fibrinolytique
- Anti-inflammatoire
- Anti-apoptotique
- Anti...

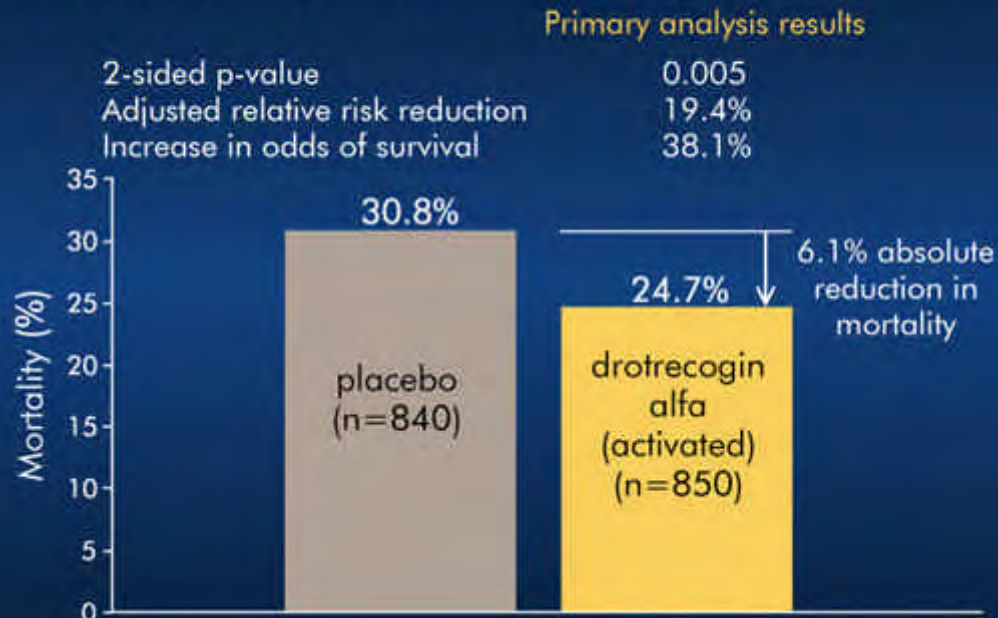


Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis.

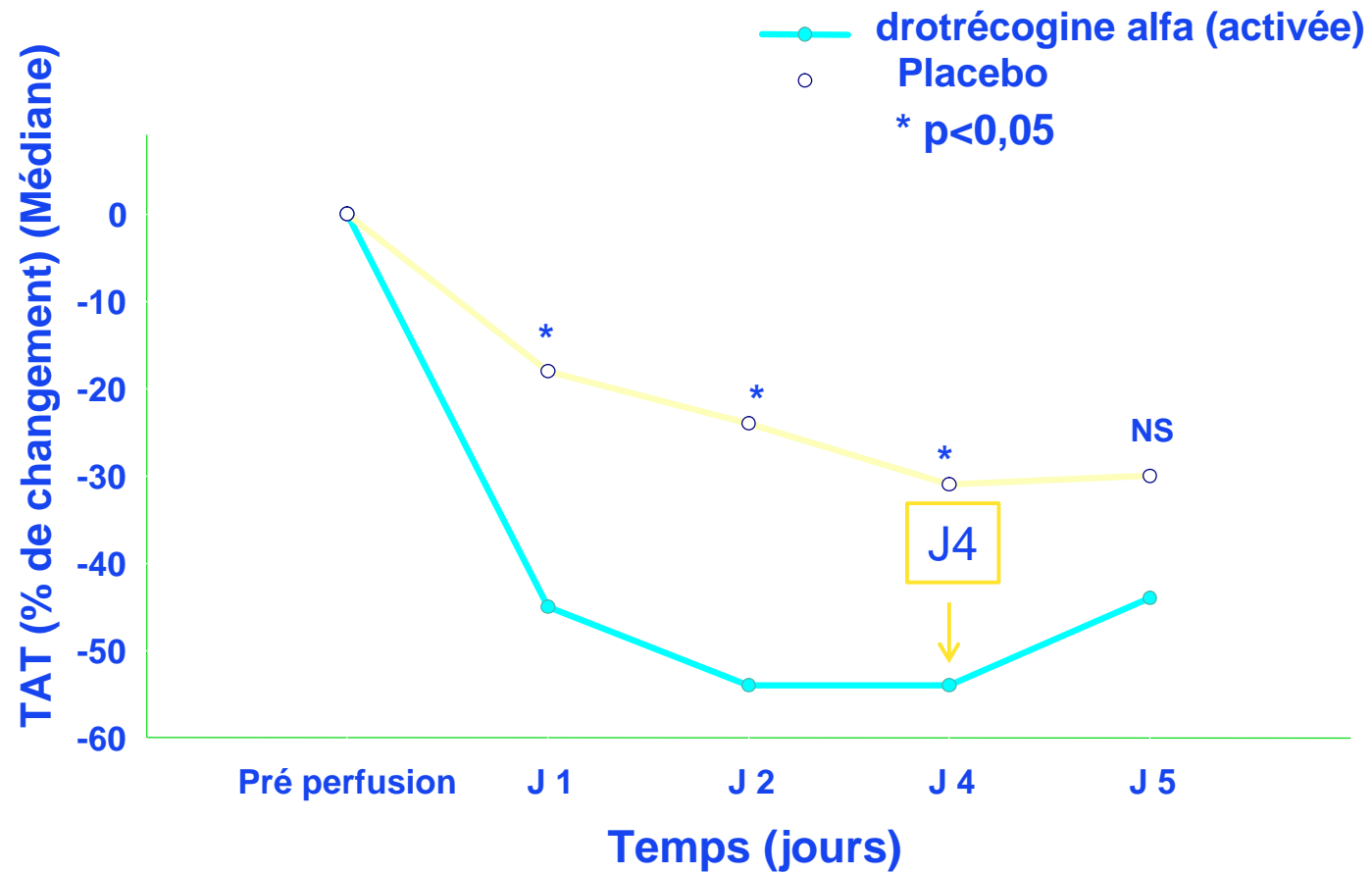
Bernard GR et al. N Engl J Med. 2001; 344:699-709.

placebo	drotrecogin alfa (activated)	total
n=840	n=850	n=1690

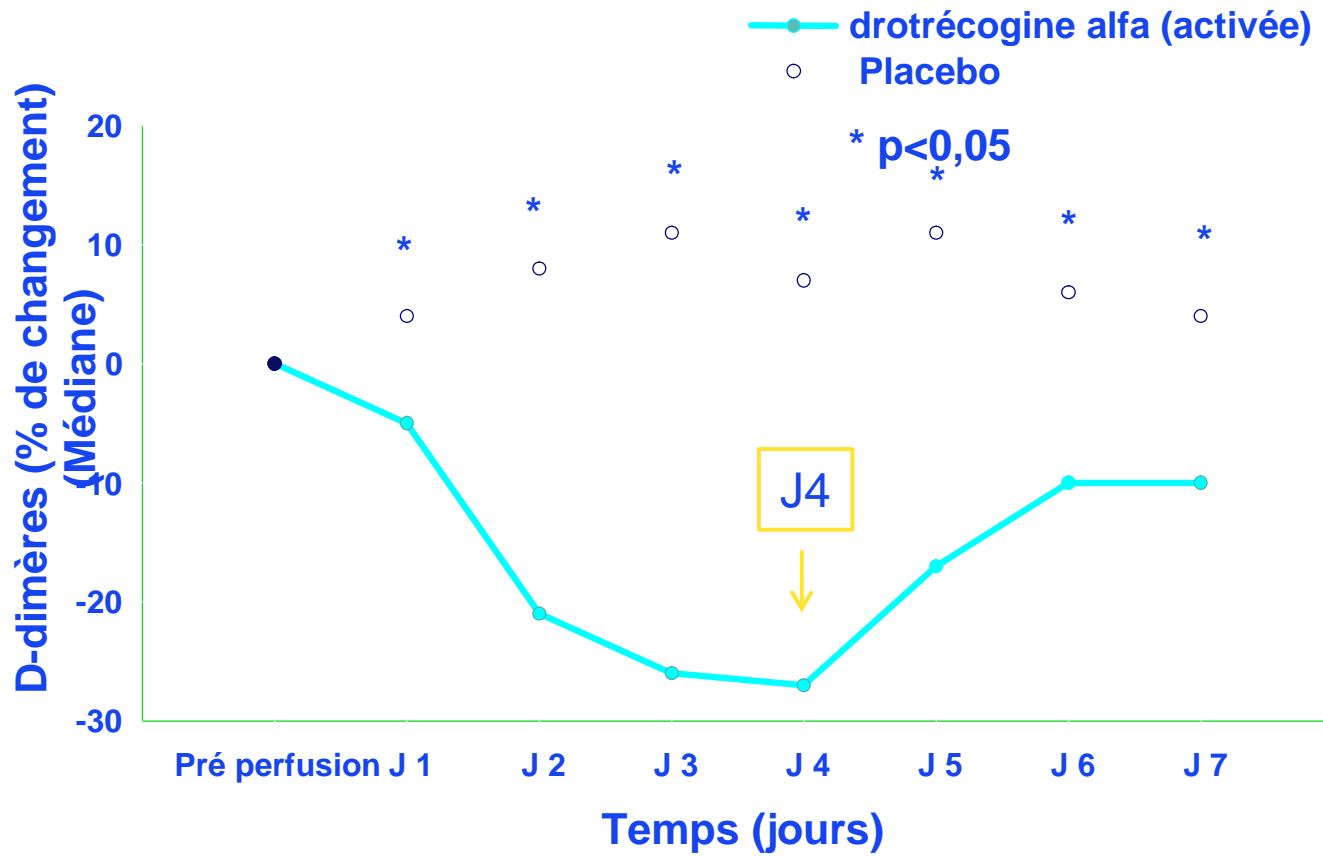
Results: 28-day all-cause mortality



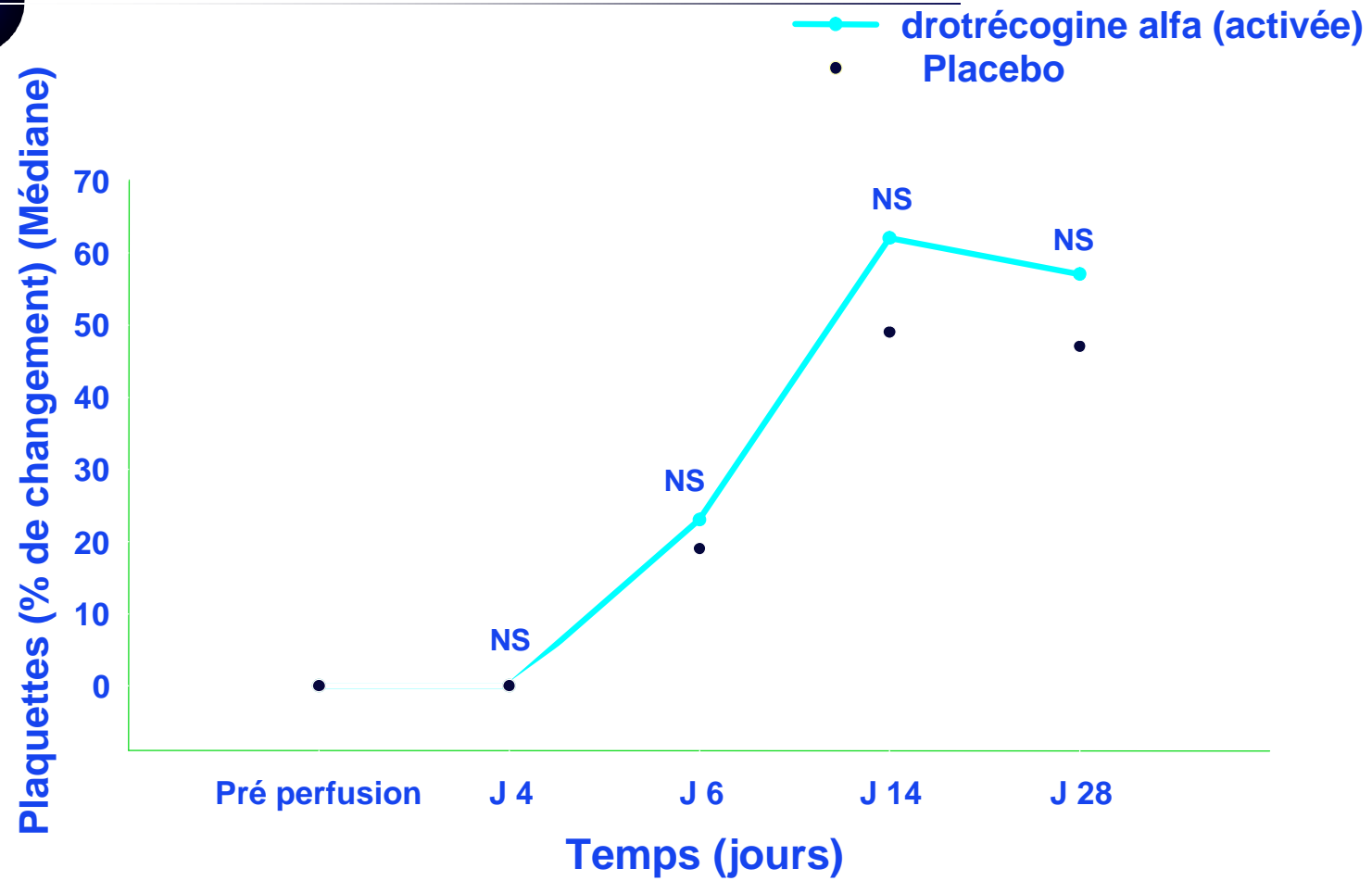
Effets de la PC activée sur les complexes TAT



Evolution des taux des D-dimères

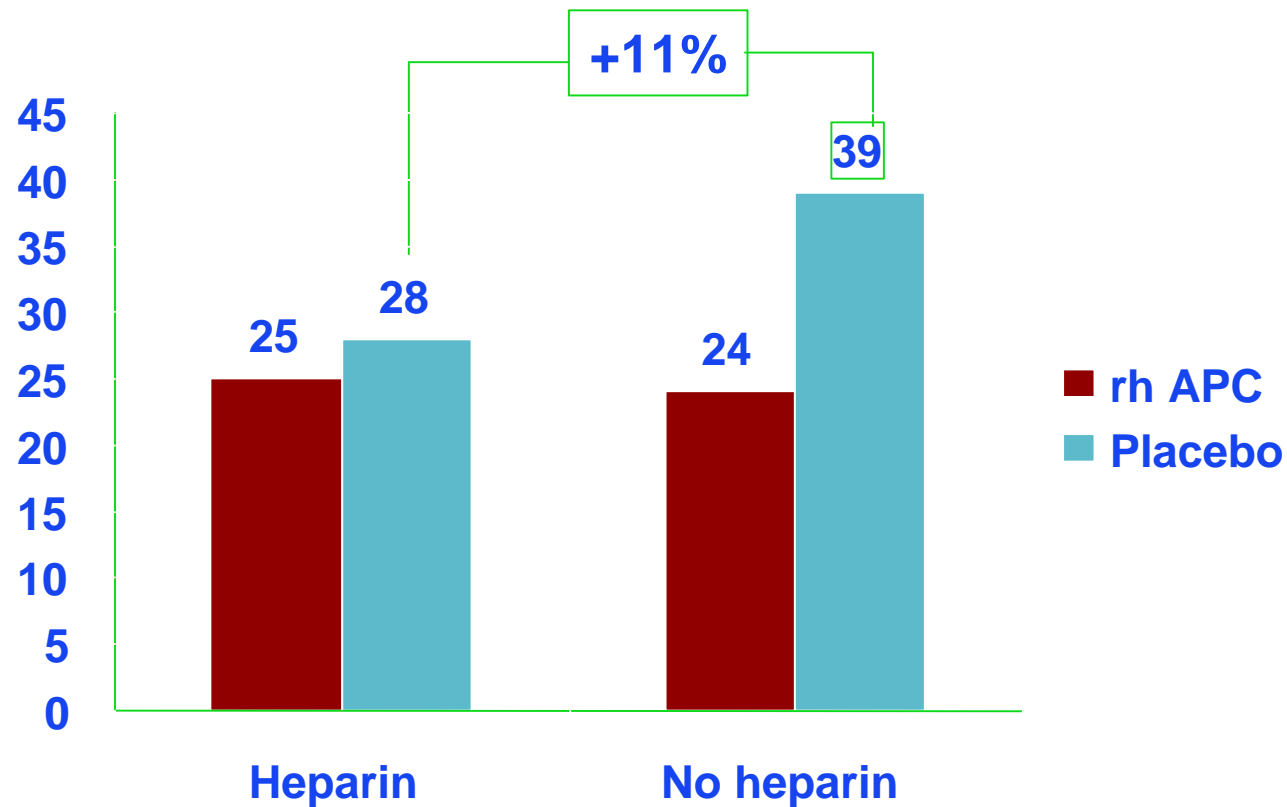


Evolution des taux de plaquettes



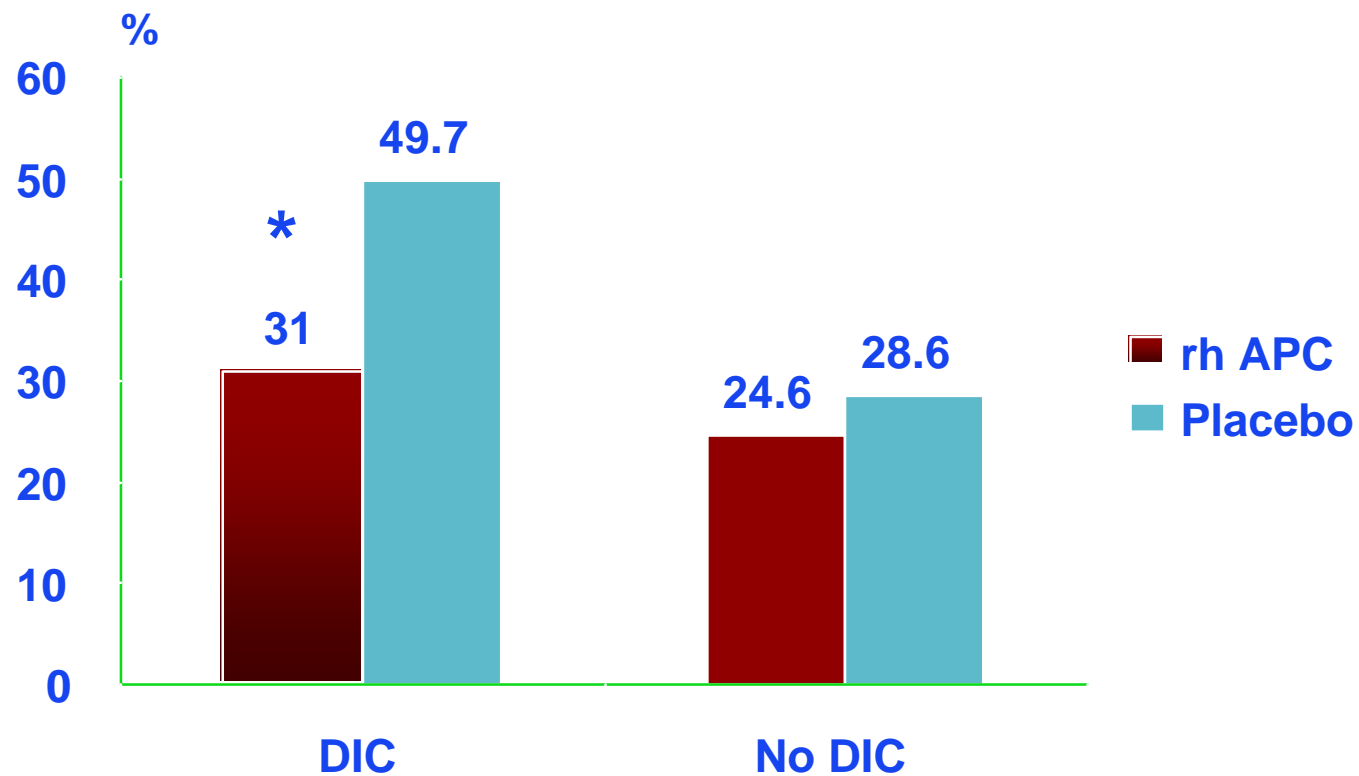
Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis.

Bernard GR et al. N Engl J Med. 2001; 344:699-709.



The Prowess trial

Mortality according to the overt DIC « ISTH » status



Traitement par Protéine C activée

Conclusions

- **Effet favorable sur la mortalité des états septiques graves, mais...**
 - Effet héparine antagoniste ?
 - Aucun effet sur la thrombopénie
- **Risque hémorragique**
 - Non détecté par le TCA ou le TP
 - Maîtrisable : demi-vie brève
- **Indication au cours du choc septique :**
 - Sepsis sévère et 2 défaillances d'organe
 - CIVD patente
 - Sans héparines pendant la perfusion