

# **Troubles de la coagulation et choc septique**

**François Fourrier**  
**EA 2689 - Université Lille 2**

# Les faits

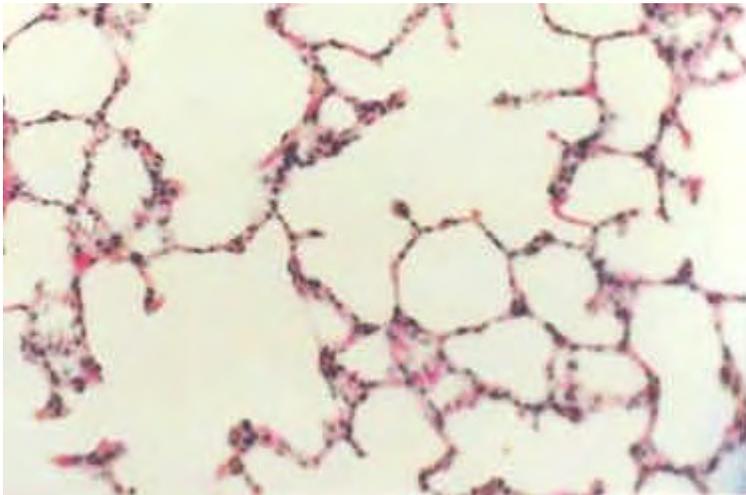


- **Les états septiques activent la coagulation**
  - **Le sepsis est un état thrombotique**
- L'agression inflammatoire est indissociable du processus coagulant
- La consommation des facteurs de l'hémostase est proportionnelle à l'intensité du processus
- L'inhibition de la fibrinolyse pérennise le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

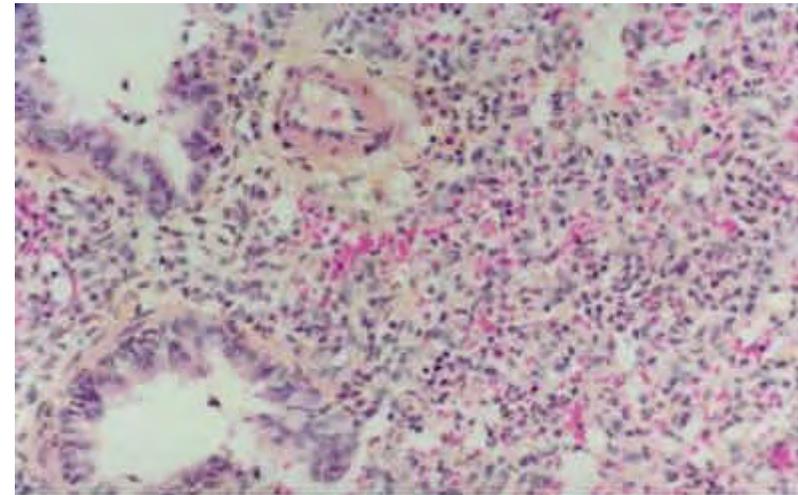
# Le choc septique est un état thrombotique



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

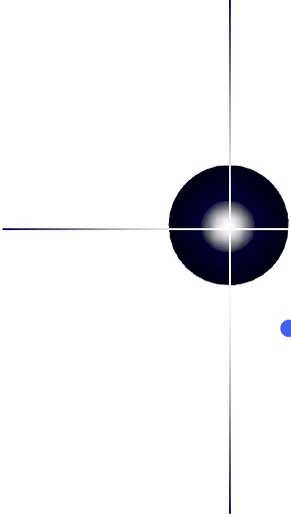


**Contrôle**



**Pneumopathie**

*Clichés: X..Leclerc EA 2689 Université de 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

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

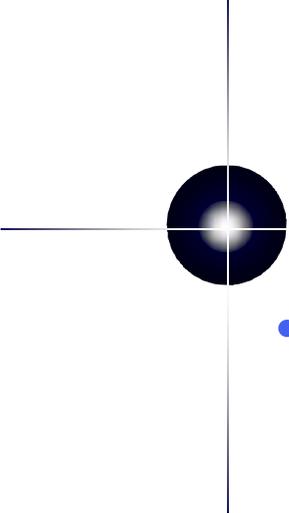


Adhésion leucocytaire  
(Acridine orange : volet cutané)



Adhésion plaquettaire  
(liposomes PEGylés : Anse intestinale)

*Clichés: S. Mordon EA 2689 Université de Lille 2*



# Les effets

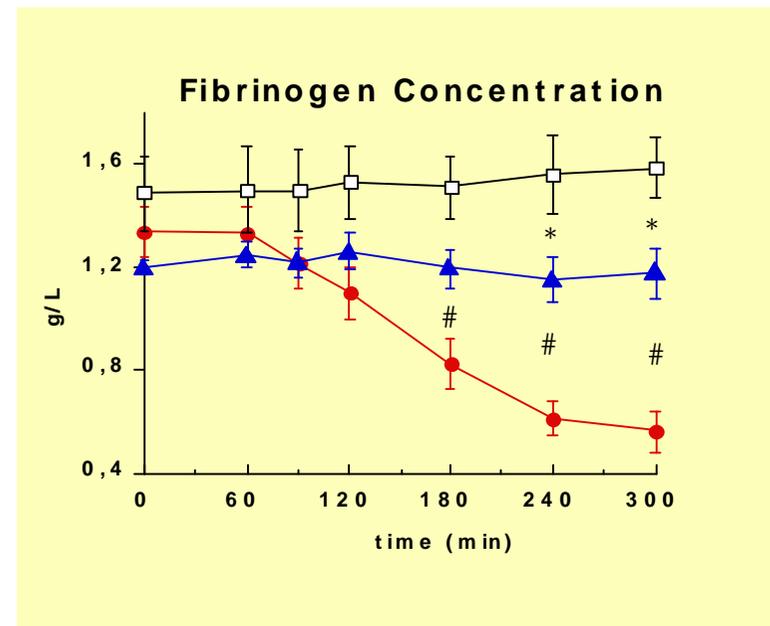
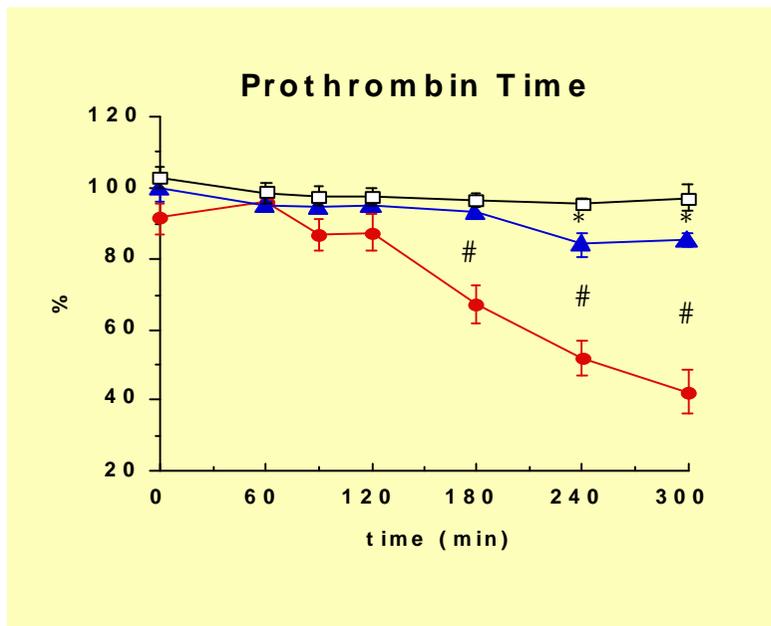
- **Les états septiques activent la coagulation**
  - Le sepsis est un état thrombotique
- L'agression inflammatoire est indissociable du processus coagulant
- **La diminution des facteurs de l'hémostase est proportionnelle à l'intensité du processus septique**
- L'inhibition de la fibrinolyse pérennise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

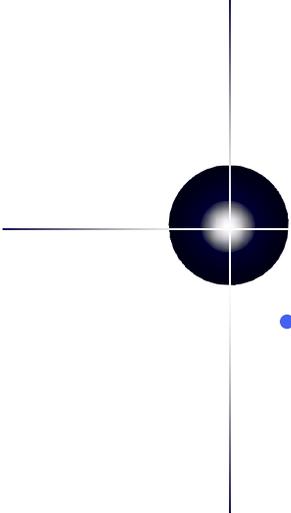
# Consommation des facteurs de coagulation

## Comparaison injection d'endotoxine et de bactéries vivantes

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

● *E.coli* Endotoxin    ■ Live *E.coli*



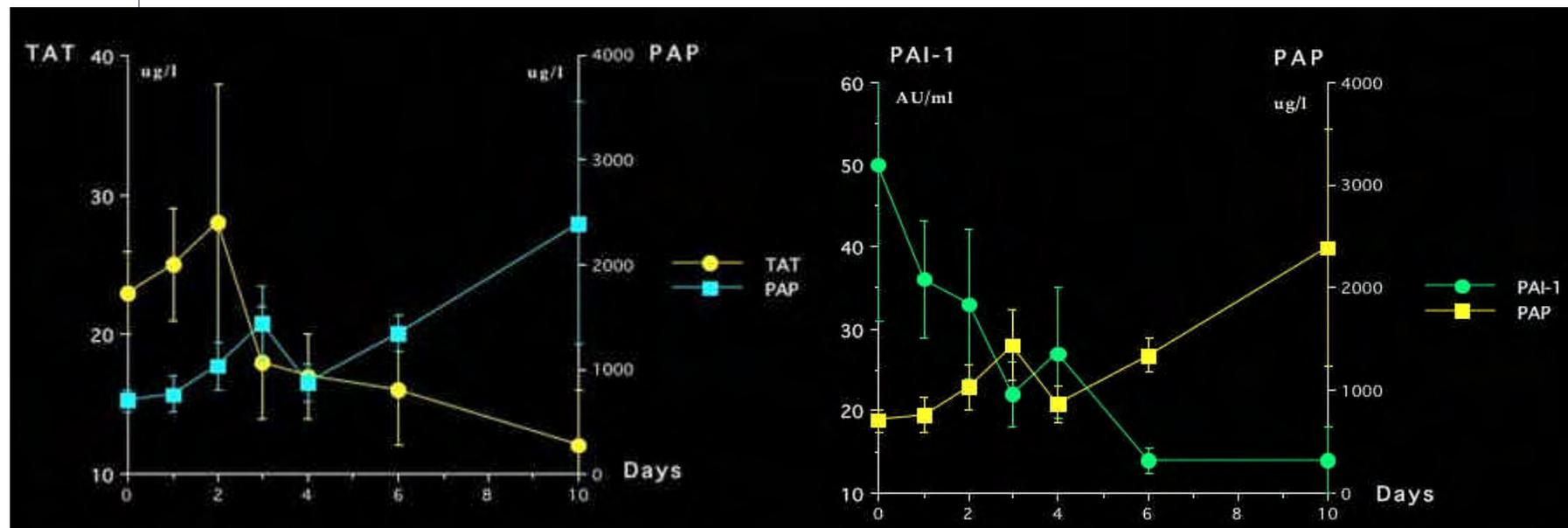


# Les effets

- 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

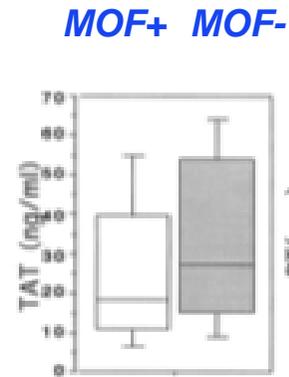


# Rôle de l'inhibition de la fibrinolyse

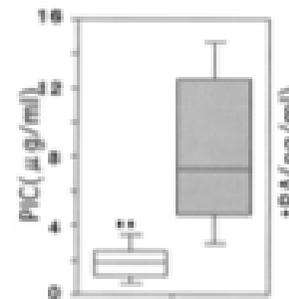
H. Asakura et al. *Critical Care Medicine* 2001, 29: 1284



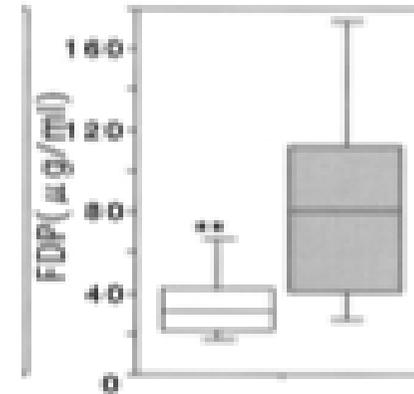
**TAT**



**PAP**



MOF+ MOF-



**PDF**

# Traitement des CIVD du choc septique

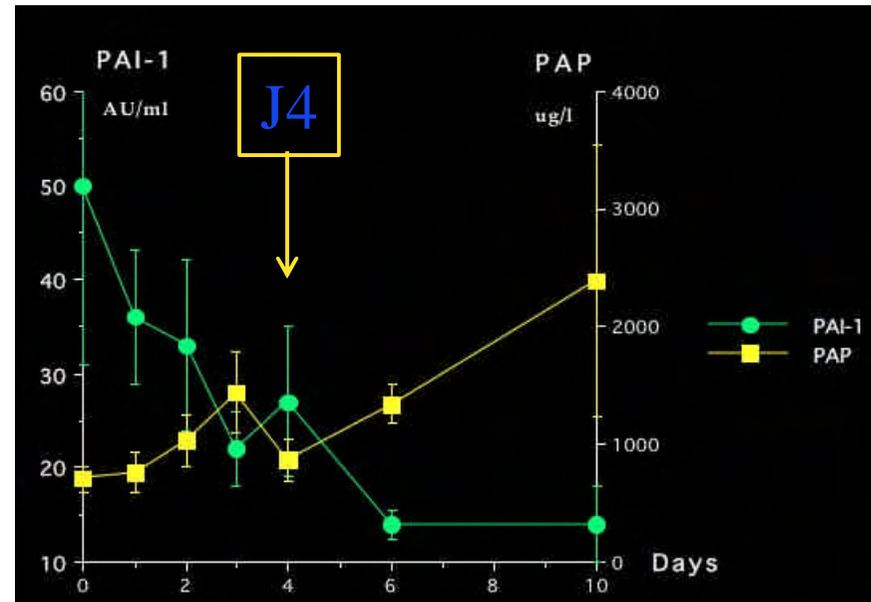
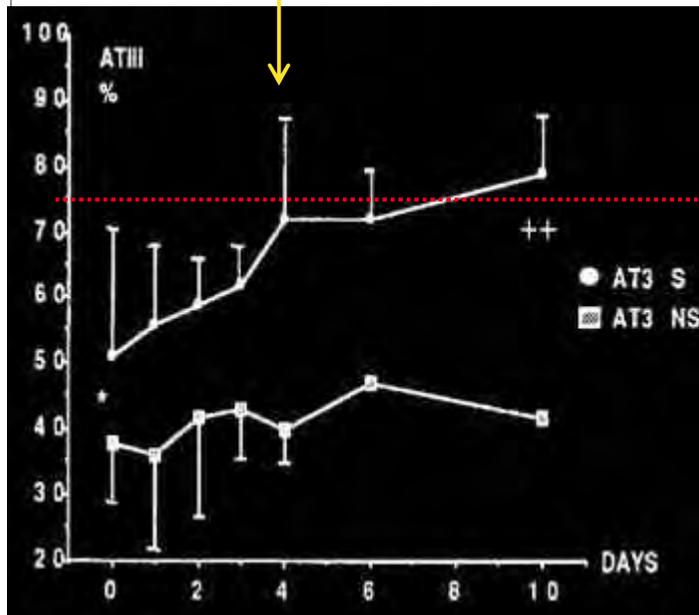


- **Traitement étiologique**
- **Traitement symptomatique**
- **Anti-coagulants physiologiques**
  - **Anti-facteur tissulaire : rTFPI**
  - **Anti-thrombine: AT, rhAT**
  - **Protéine C - Protéine C activée - rhPCa**

# Le « paradigme des quatre jours »



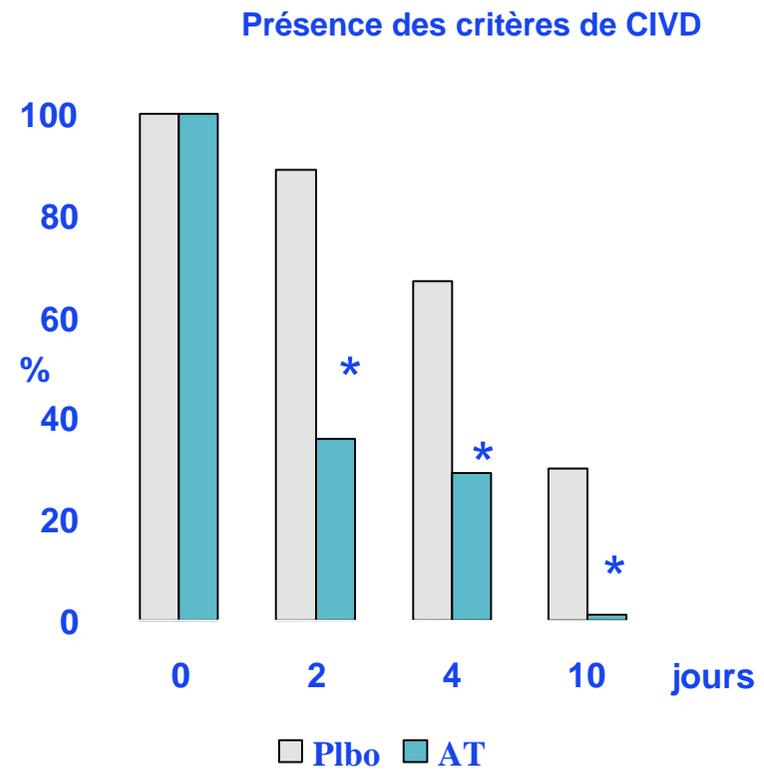
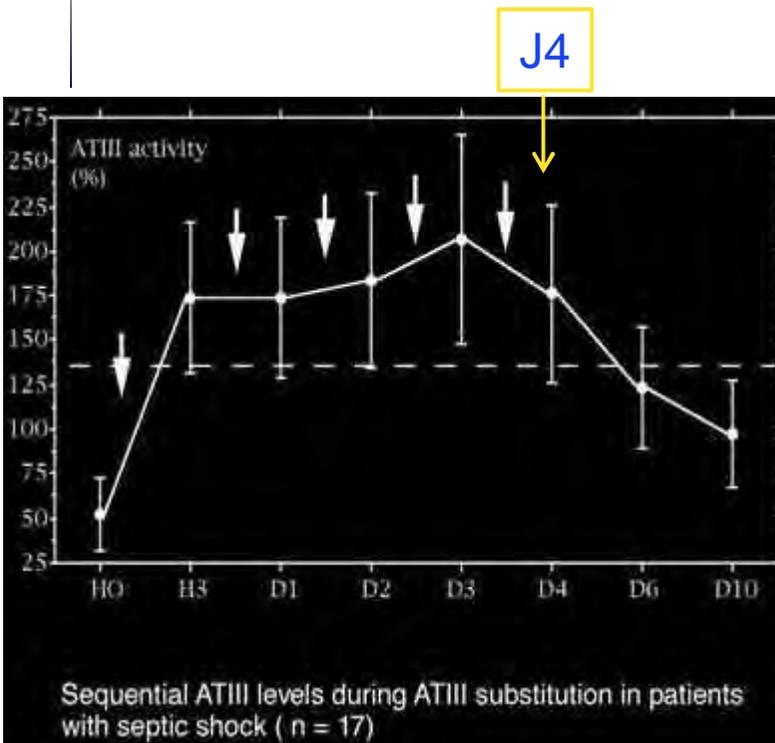
J4



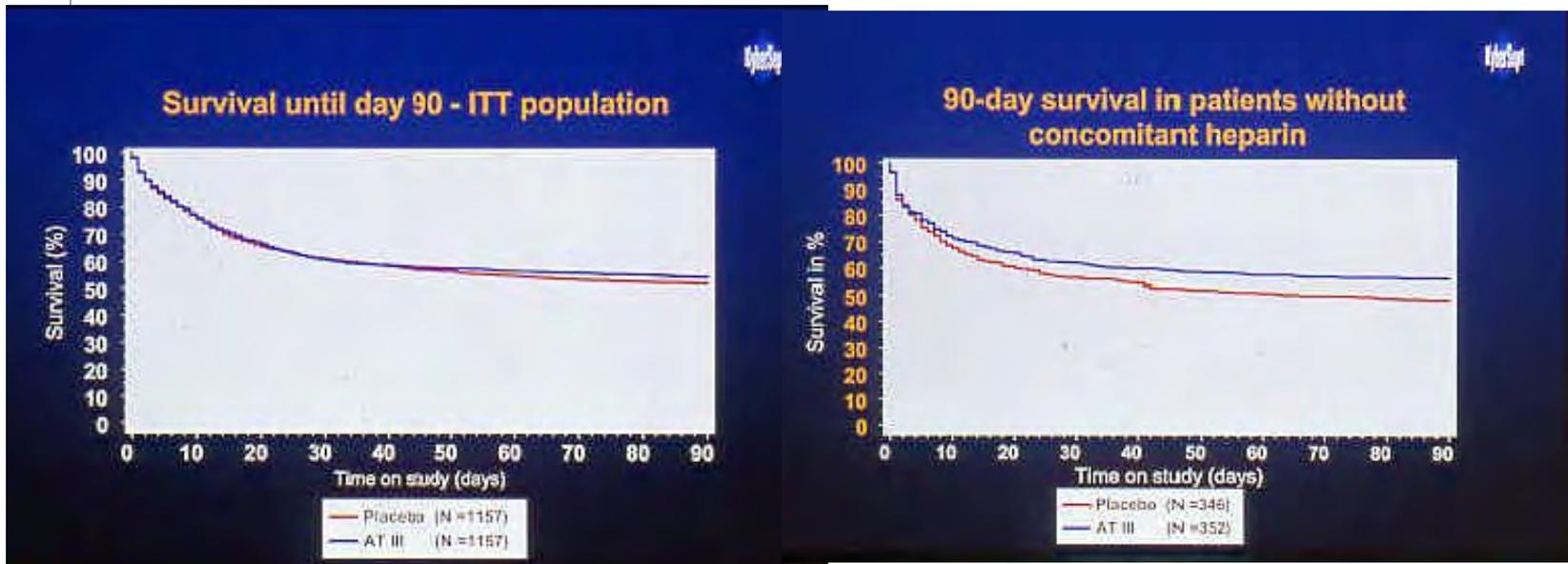
F Fourier et al. Chest 1992; 101: 816

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

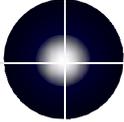
*F. Fourrier et al. Chest 1993; 104:882*



**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 ?)

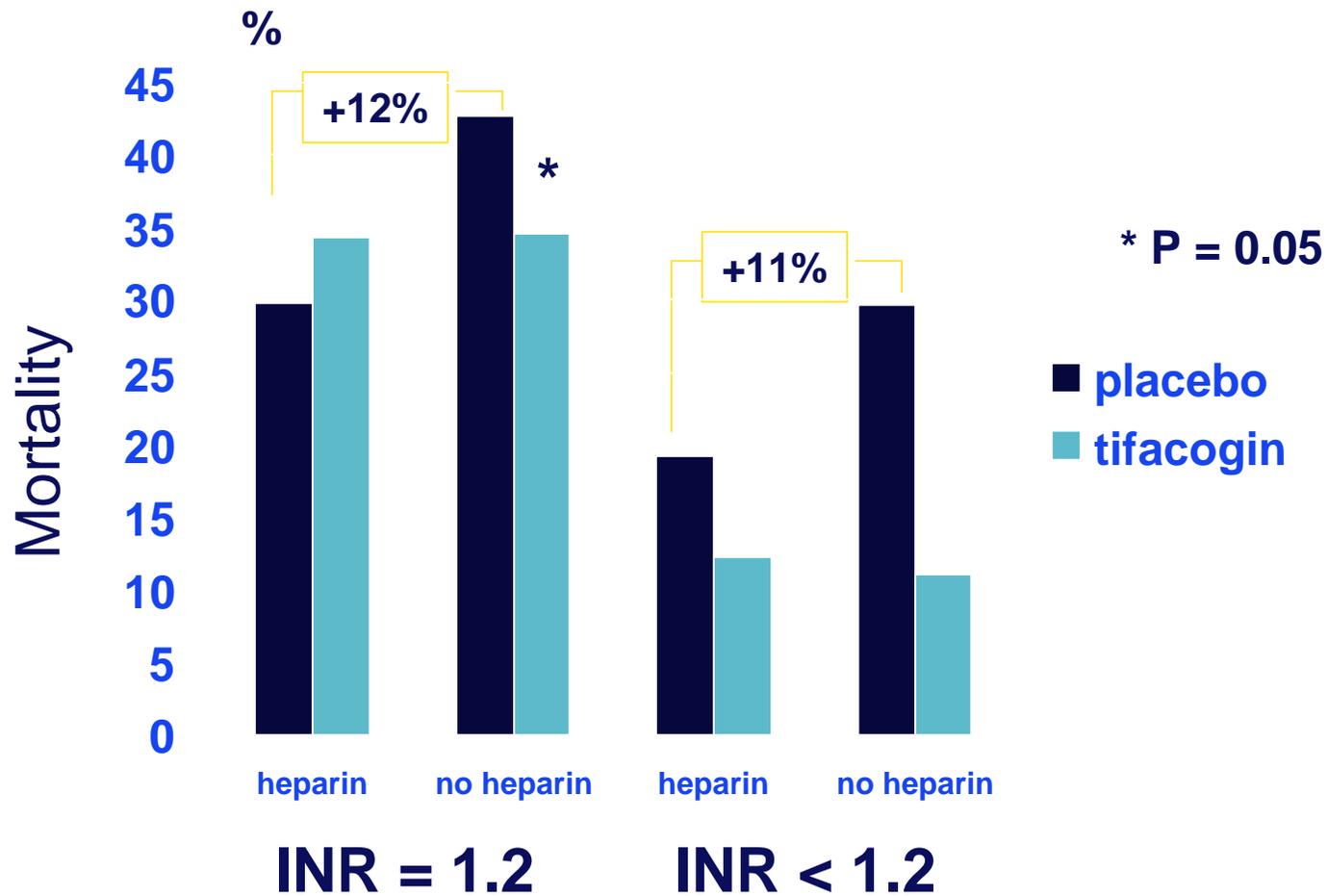
# Traitement par rTFPI (Tifacogin)



- **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**

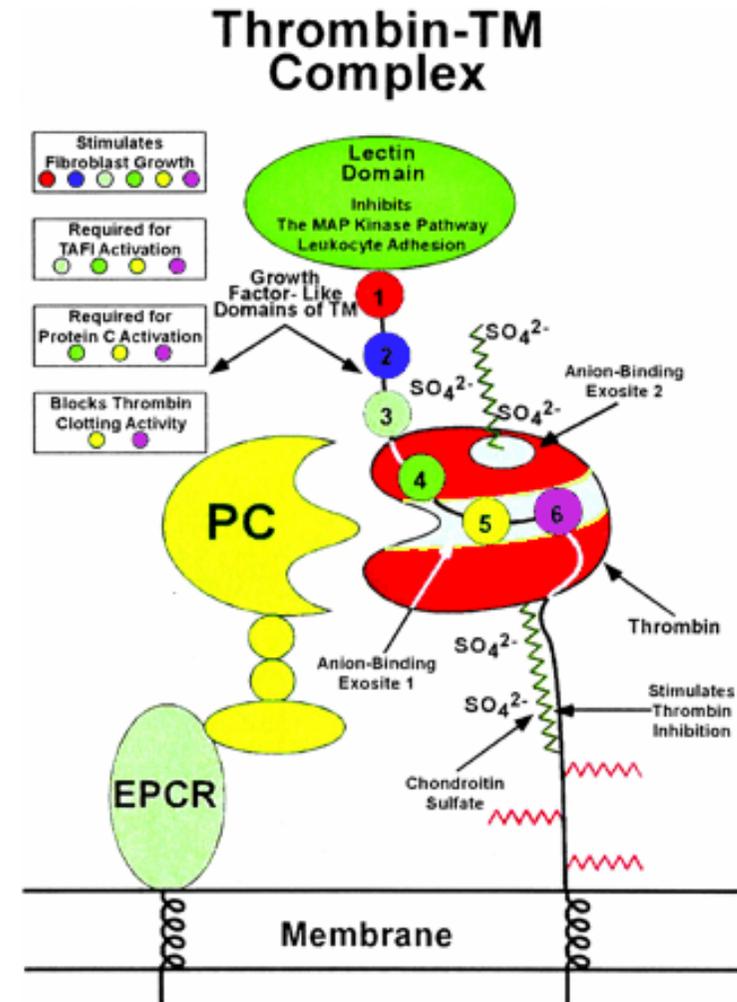


- Pas d'effet sur la mortalité globale
- Effet sur la CIVD ?
- Interaction avec l'héparine

# La Protéine C

- Une molécule qui a tout pour plaire :

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

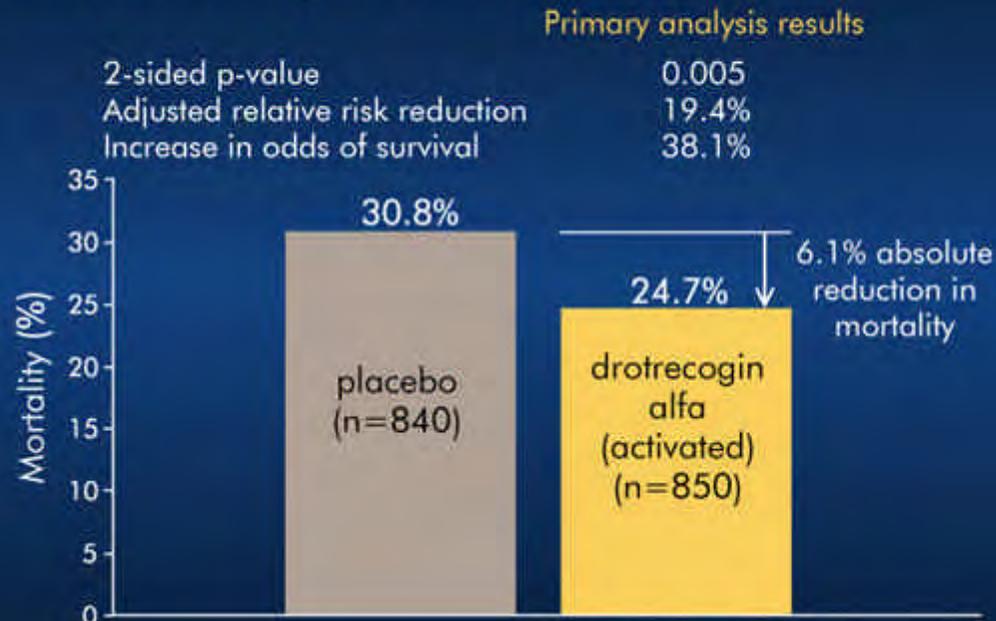


# Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis.

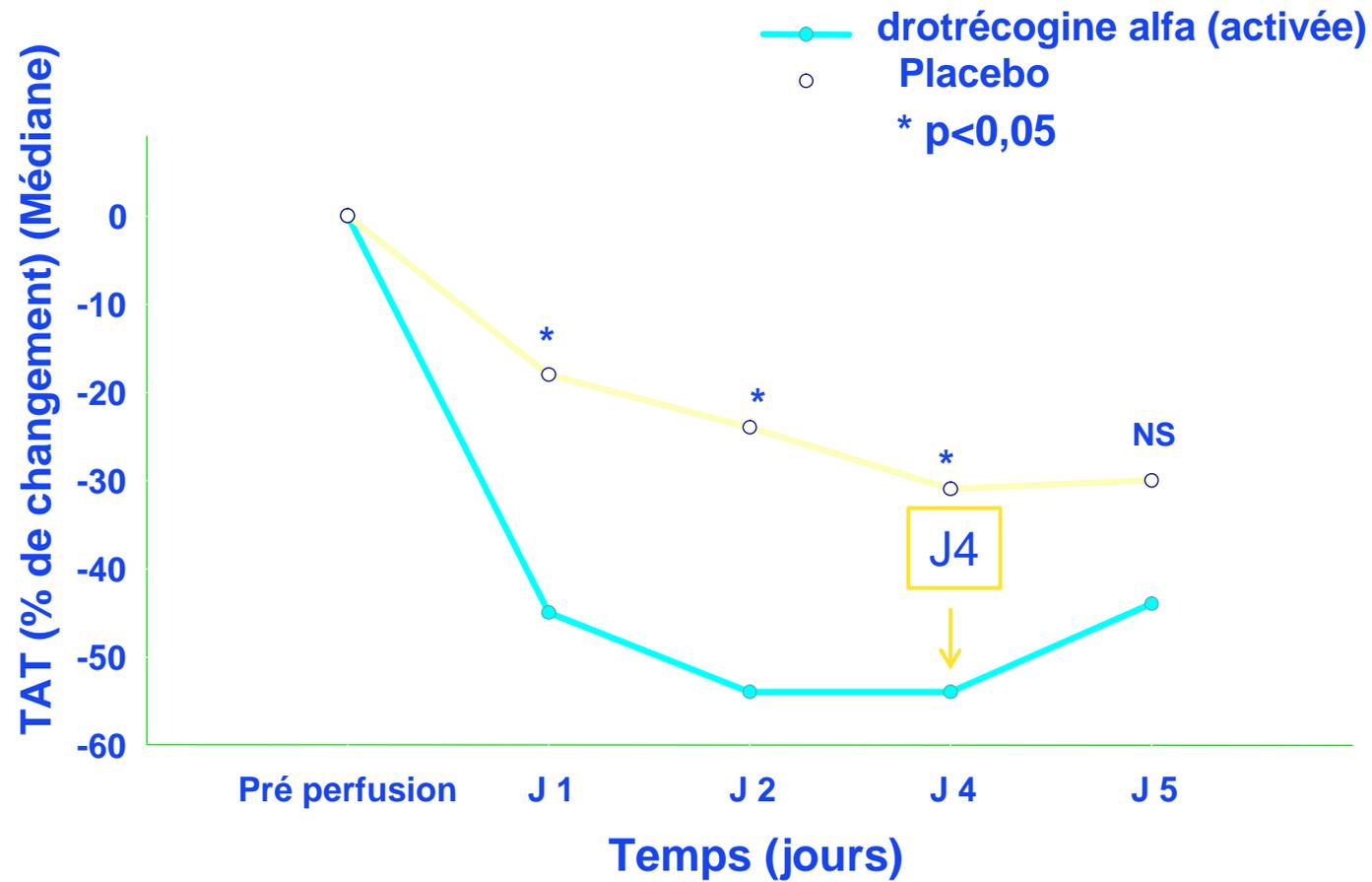
Bernard GR et al. N Engl J Med. 2001; 344:699-709.

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

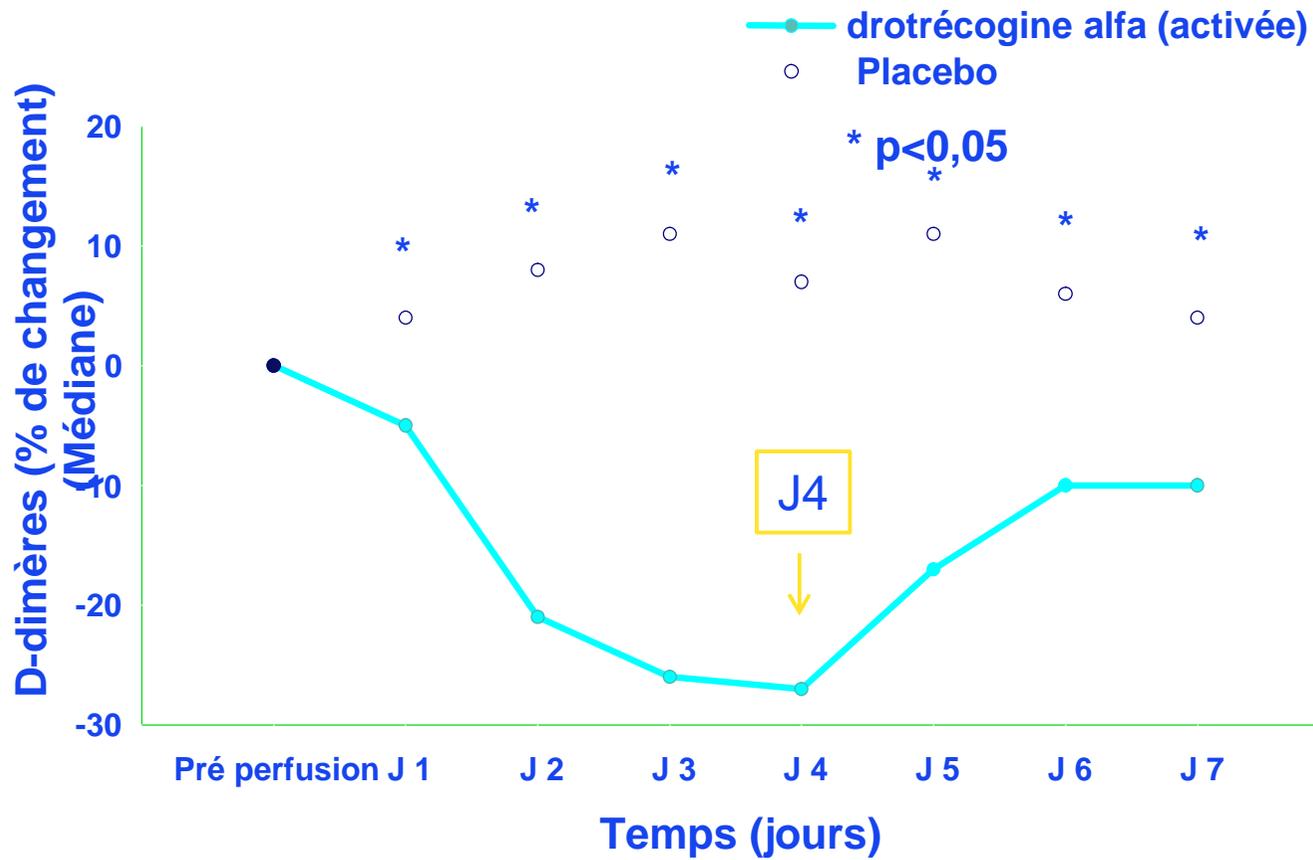
## Results: 28-day all-cause mortality



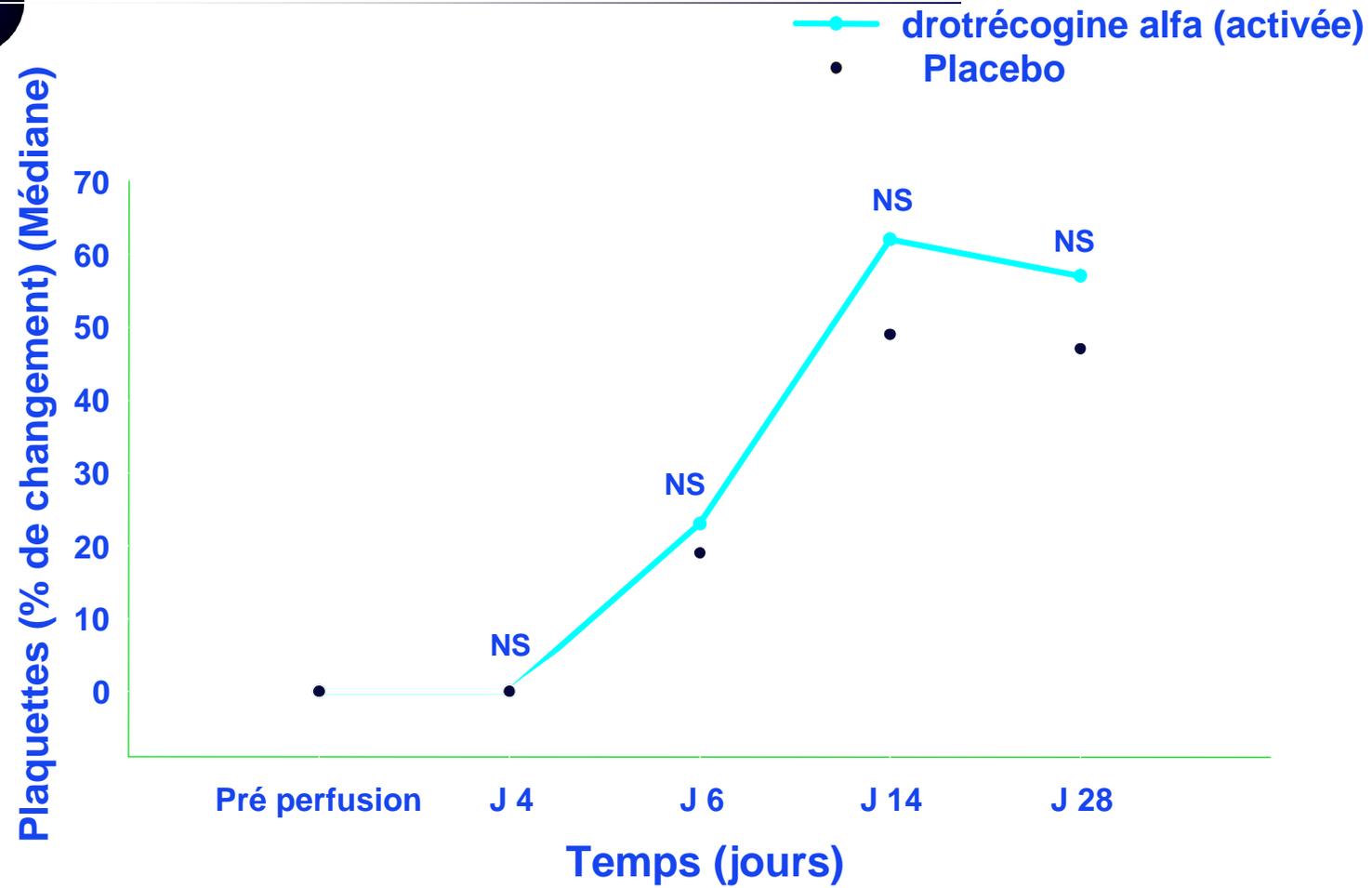
# Effets de la PC activée sur les complexes TAT



# Evolution des taux des D-dimères

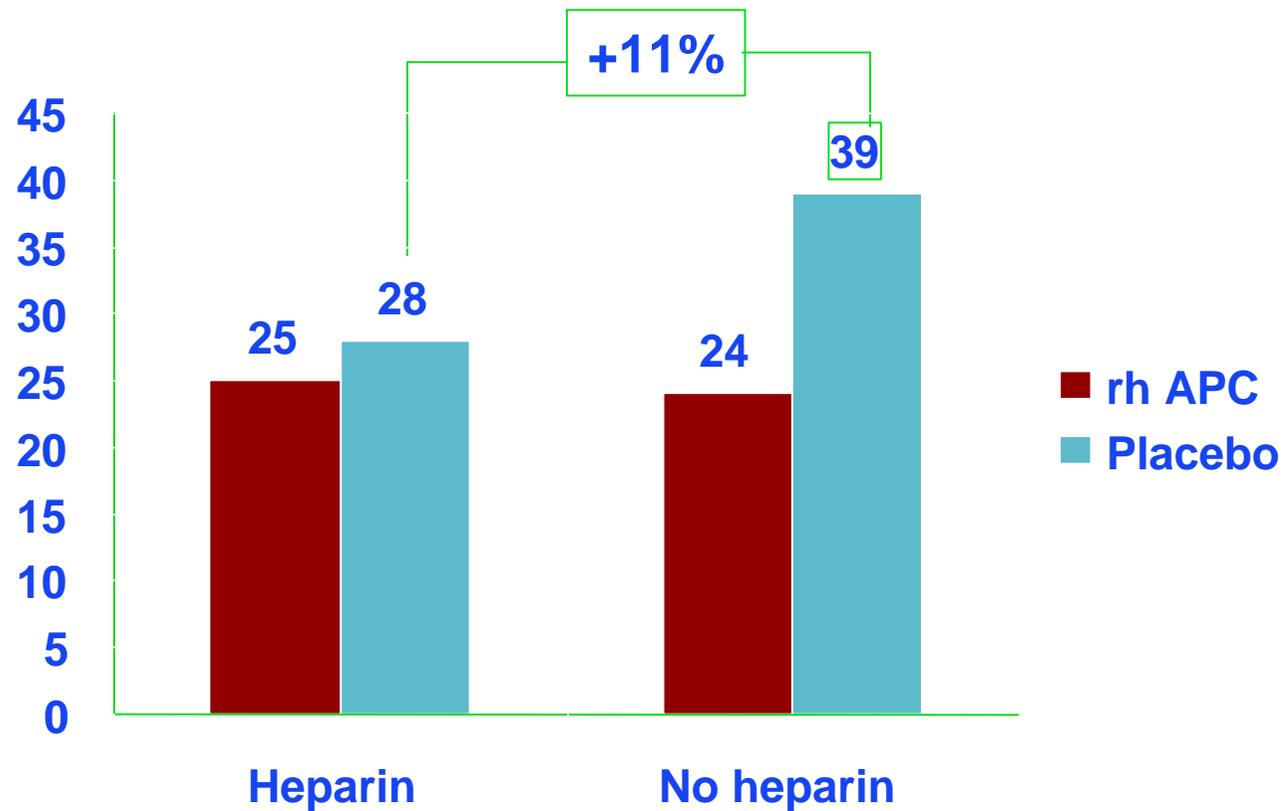


# Evolution des taux de plaquettes



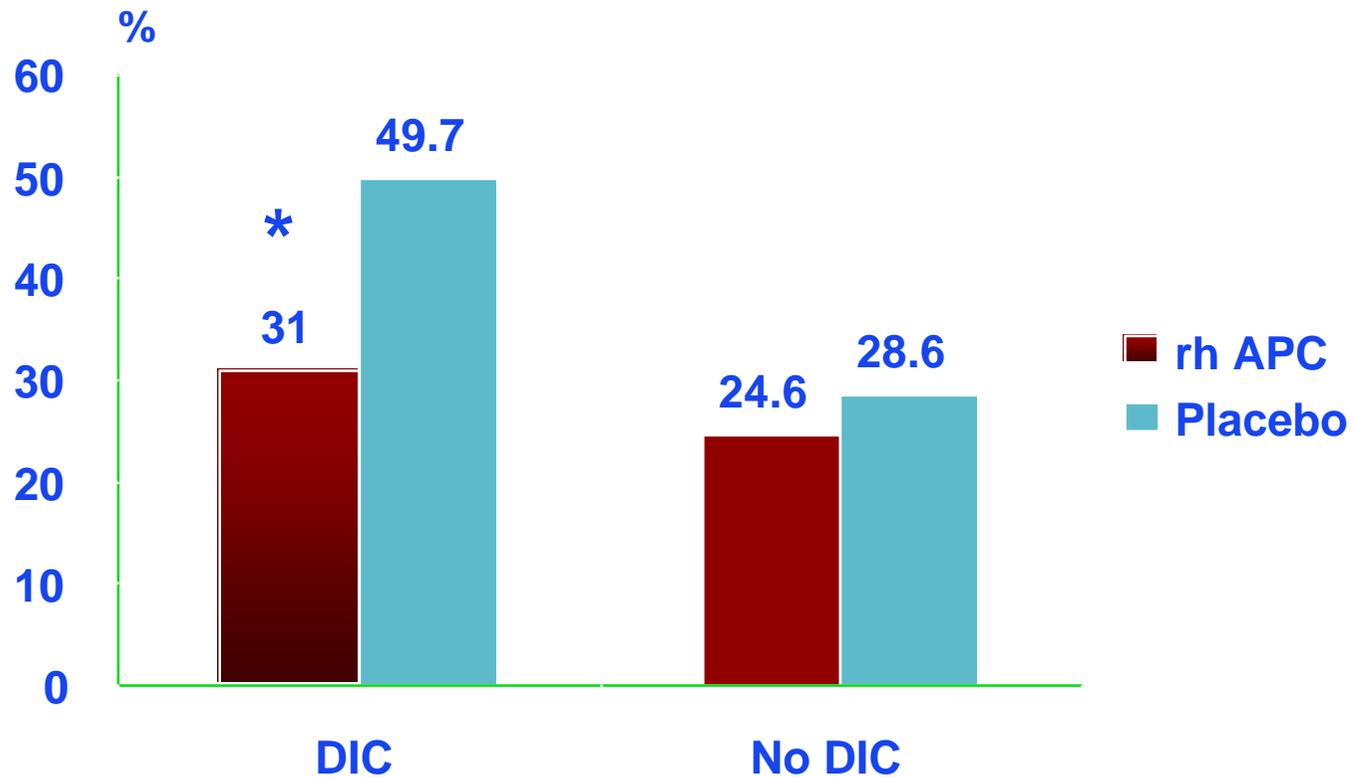
# Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis.

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