



COAGULOPATHIE SEPTIQUE

Julie HELMS

MIR – CHU Strasbourg

Liens d'intérêts

Honoraria for lectures from:

- Asahi Kasei Pharma
- Diagnostica Stago
- Pfizer PFE France
- Sanofi Aventis France
- Inotrem
- MSD
- Octapharma
- Shionogi



FREQUENTE

SDMV

MORTALITE

LA CIVD est une complication grave du sepsis

(CIVD : coagulation intravasculaire disséminée)

1) LA CIVD EST UNE COMPLICATION FRÉQUENTE

- Sepsis est dû à une réponse inadéquate de l'hôte en réponse à une infection
 - **30-40% CIVD** : activation dérégulée de la coagulation et insuffisance fibrinolytique
- Sepsis : 50 millions de patients/an
 - => **20 millions CIVD/an !**



2) LA CIVD CONTRIBUE À LA DÉFAILLANCE MULTIVISCÉRALE

PHENOTYPE THROMBOTIQUE

EVOLUTION DU SEPSIS

(Hémorragie)

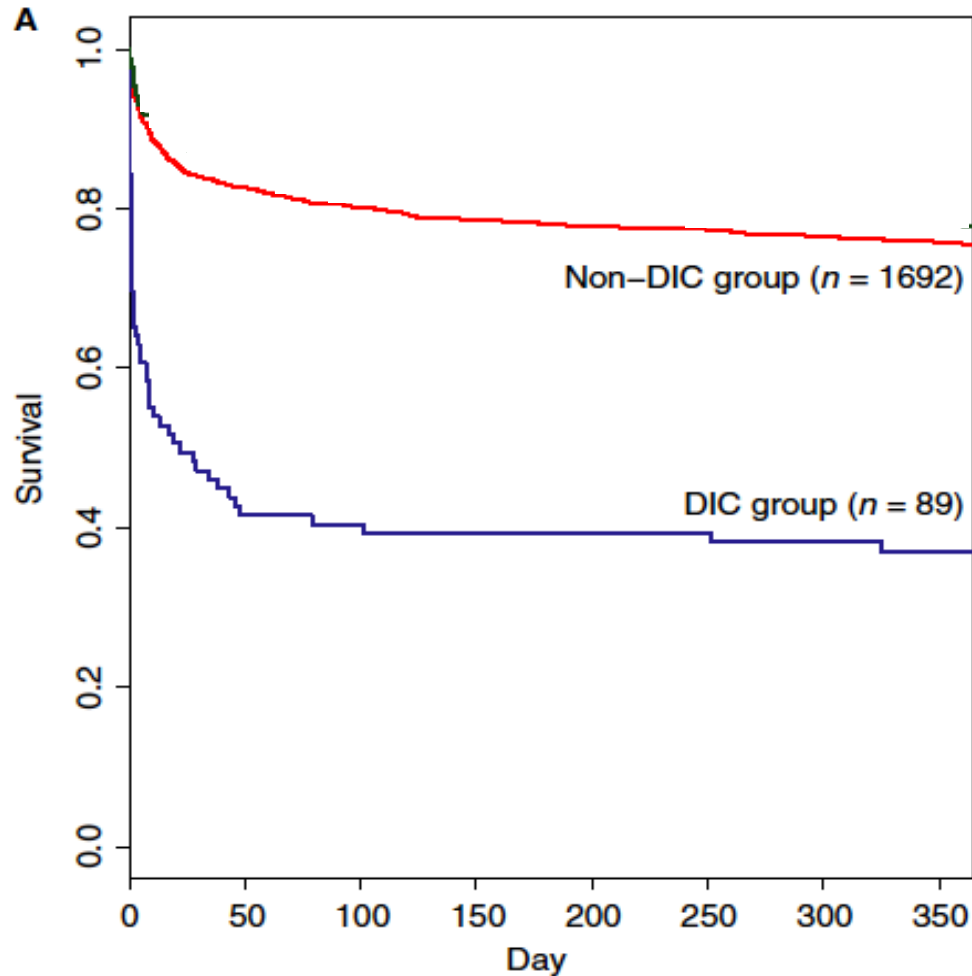
Microthromboses disséminées



DIC... “Death is coming?”

3) DIC = “DEATH IS COMING” ?

(DIC: disseminated intravascular coagulation)

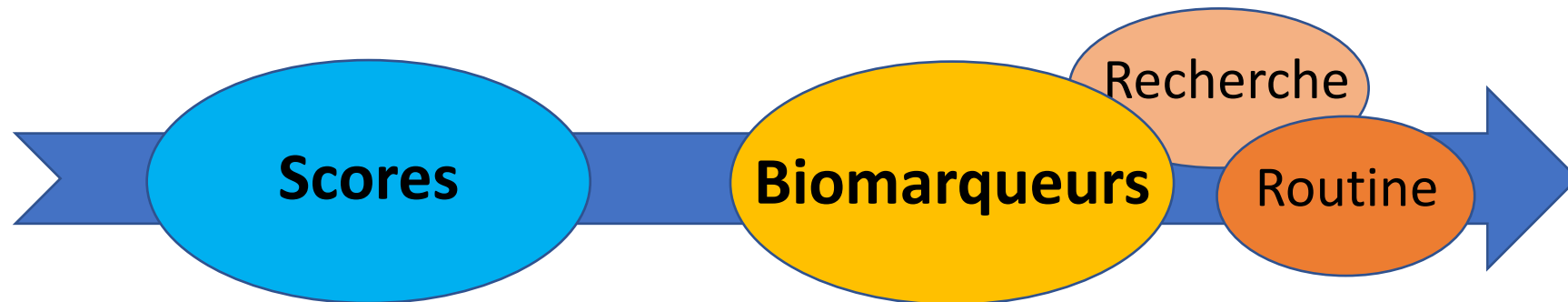


Mortalité à 1 an

Sans CIVD => 25%

Avec CIVD => 63%

Diagnostiquer la CIVD – un prérequis !



UN BILAN D'HEMOSTASE POUR TOUT PATIENT SEPTIQUE !

RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES

SIC → Score ISTH

1

SIC	Points	≥ 4
Platelet count ($\times 10^9 \text{ L}^{-1}$)	2	<100
	1	$\geq 100, < 150$
PT-INR	2	>1.4
	1	>1.2, ≤ 1.4
Total SOFA score	2	≥ 2
	1	1

= Coagulopathie septique

2

Parameters	ISTH Score
Platelets (G/L)	[0] > 100
	[1] 50-99
	[2] < 50
PT (%)	[0] > 64
	[1] 35-64
	[2] < 35
Fibrinogen (g/L)	[0] > 1.0
	[1] < 1.0
D-dimers ($\mu\text{g/mL}$)	[0] < 0.5
	[2] 0.5-4.0
	[3] > 4.0
DIC diagnosis	Score $\geq 5/8$

= Coagulation intravasculaire disséminée

Tout sepsis / choc septique :

Plaquettes, TP-INR, Fibrinogène, D-dimères

LE DIAGNOSTIC DE CIVD N'EST PAS SI SIMPLE



"The Thinker", Rodin

Limites des scores :

- Difficiles à utiliser au lit du malade
- Diagnostic tardif
- Stade de la CIVD ?

BIOMARQUEURS DE CIVD ?



Anticoaguler les patients avec une CIVD
septique ?

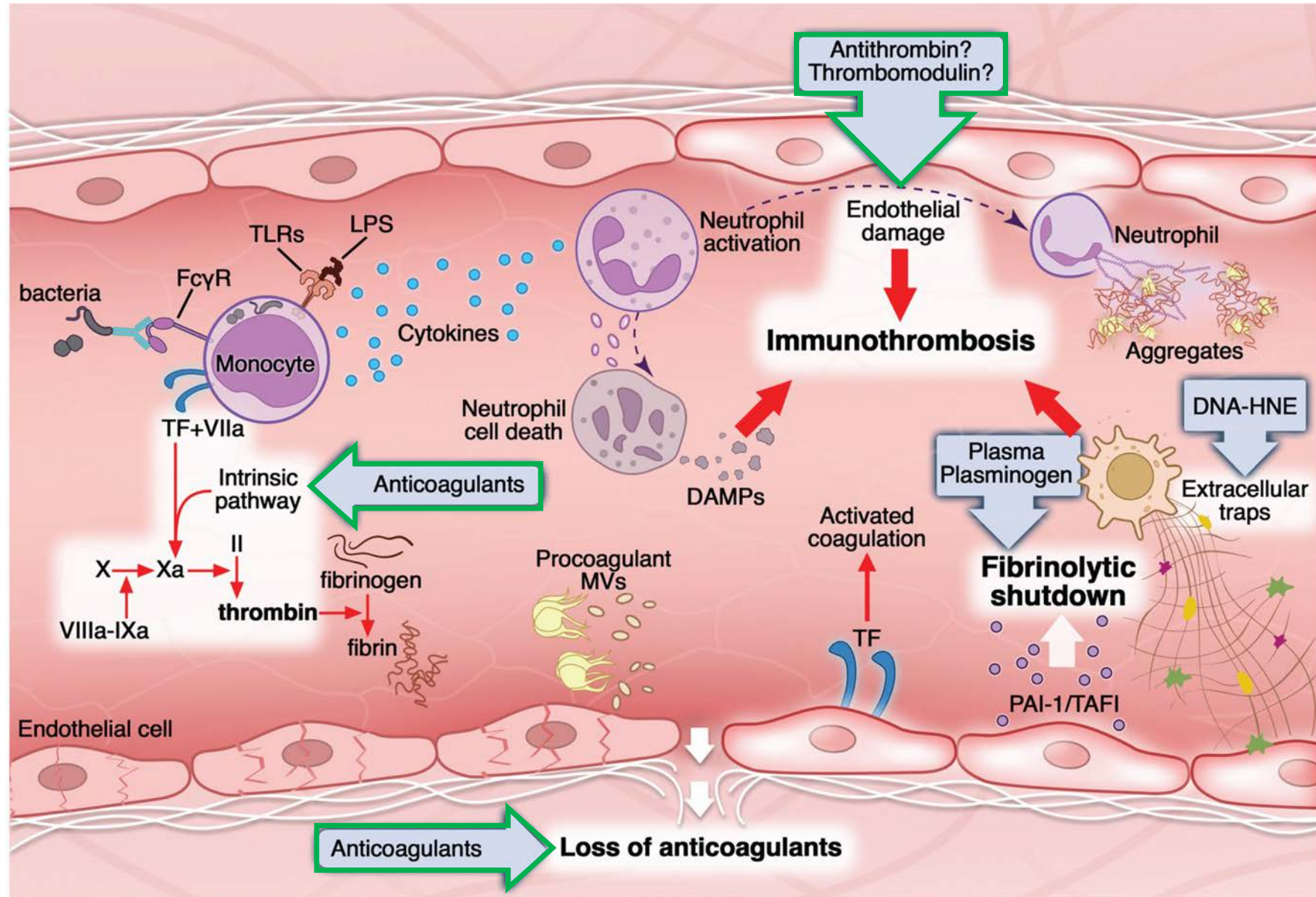
LA COAGULATION, UNE CIBLE THÉRAPEUTIQUE !

1

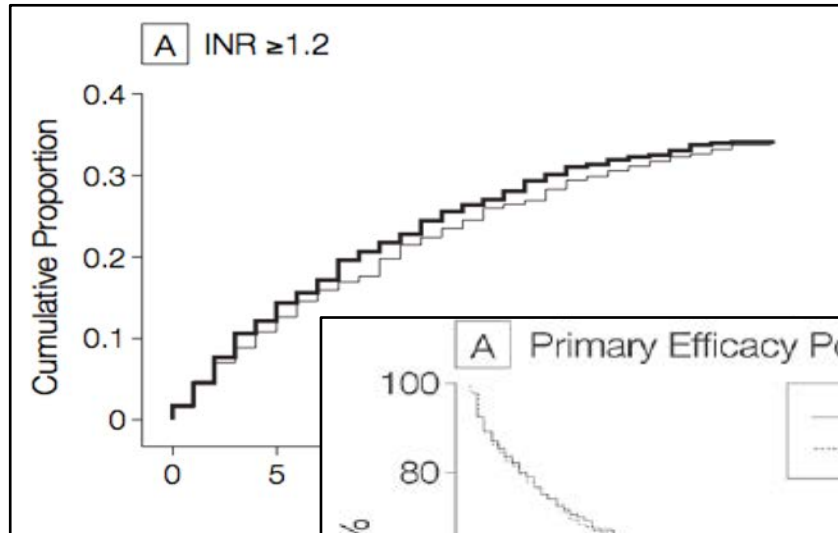
Limiter l'activation excessive de la coagulation



ANTICOAGULATION

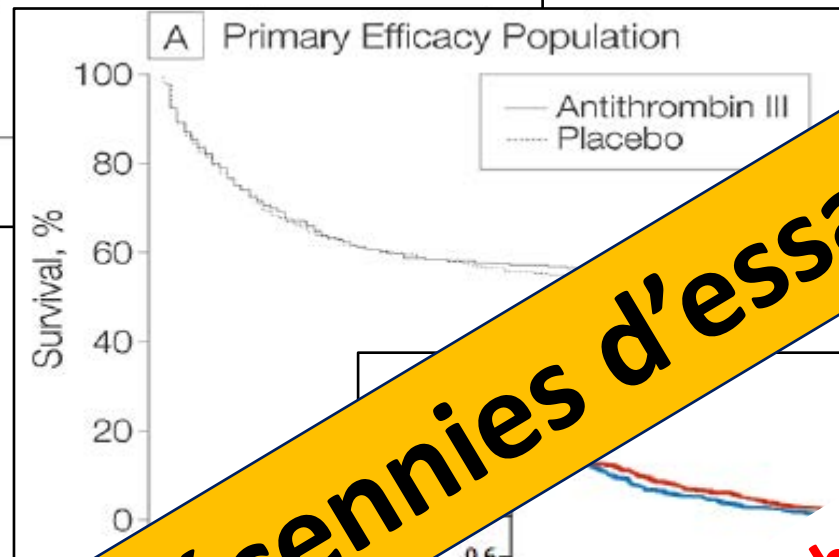


LIMITER L'ACTIVATION EXCESSIVE DE LA COAGULATION ?



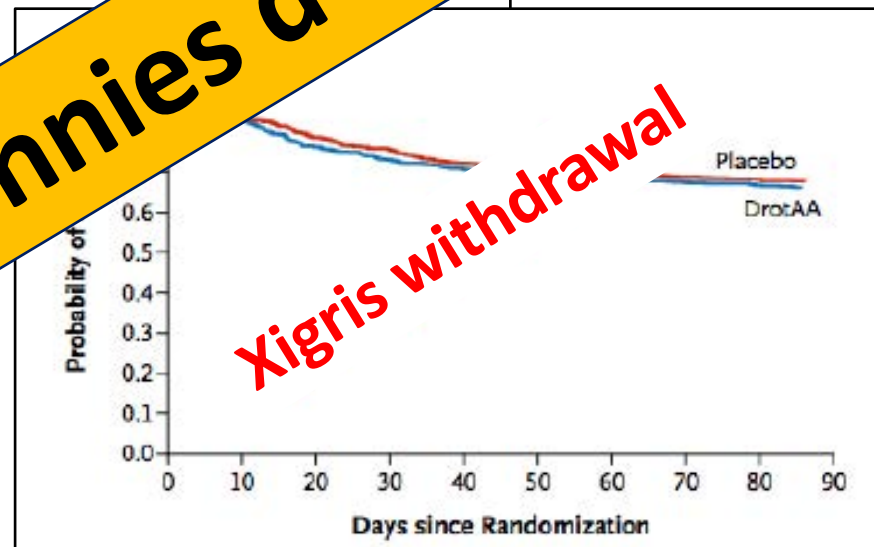
TFPI: OPTIMIST

Pas de réduction de la mortalité
Augmentation du risque hémorragique



VerSept Trial

Pas de réduction de la mortalité
Augmentation du risque hémorragique



aPC: PROWESS and PROWESS SHOCK Trials
Pas de réduction de la mortalité
Augmentation du risque hémorragique

2 décennies d'essais négatifs

Xigris withdrawal

POURQUOI LES ESSAIS CLINIQUES SONT-ILS TOUS NÉGATIFS ?

Défauts des RCT...



SOLUTIONS ?

- Hétérogénéité des patients
- CIVD versus \emptyset CIVD

STRATIFICATION

Identifier les patients qui pourraient bénéficier d'un ttt

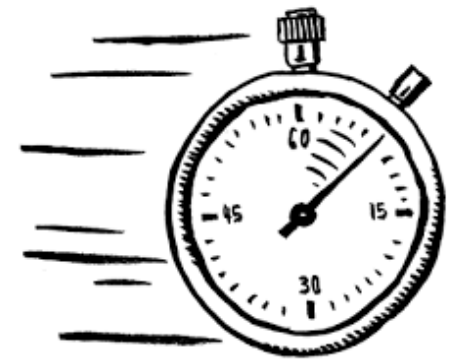
=> Pas d'anticoagulation si \emptyset CIVD



- Stade de la CIVD
 - **Thrombotique**
 - Hémorragique

FENETRE THERAPEUTIQUE

=> Pas d'anticoagulation si hémorragie



SCARLET RCT

1^{er} RCT avec stratification!

2019

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin
on Mortality in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy
The SCARLET Randomized Clinical Trial

Critères d'inclusion :

- Sepsis / choc septique
- **Coagulopathie**

Critère de jugement principal :

Mortalité à J28

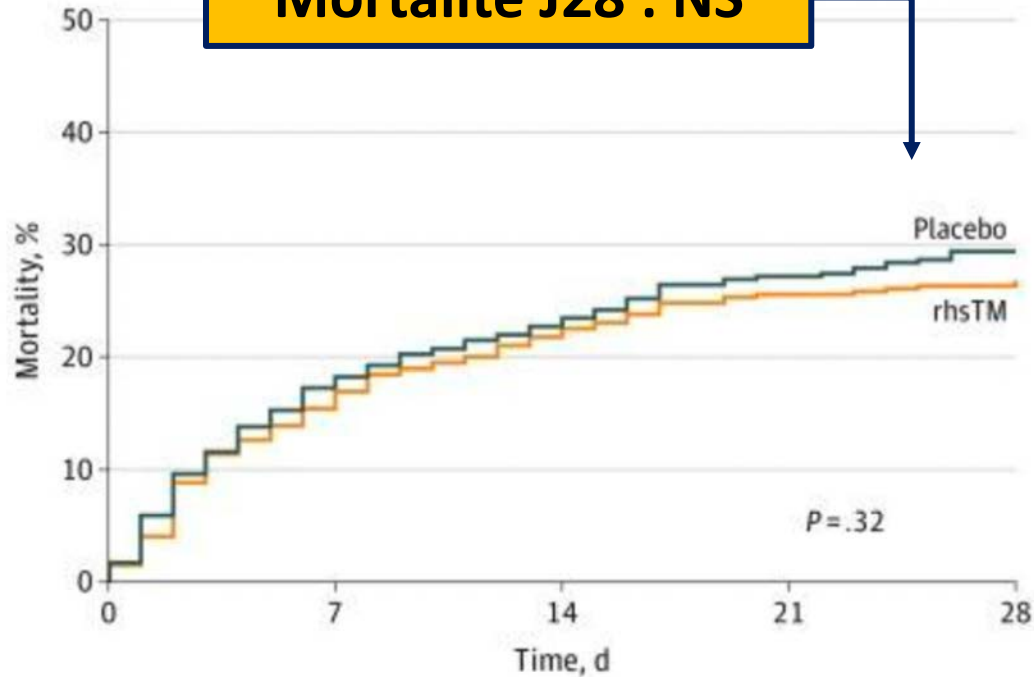
rhTM (0,06 mg/kg/j IV)
vs. placebo, 6 jours

ABSENCE DE BENEFICE DE LA THROMBOMODULINE

27 pays / 800 patients

A Full analysis set

Mortalité J28 : NS

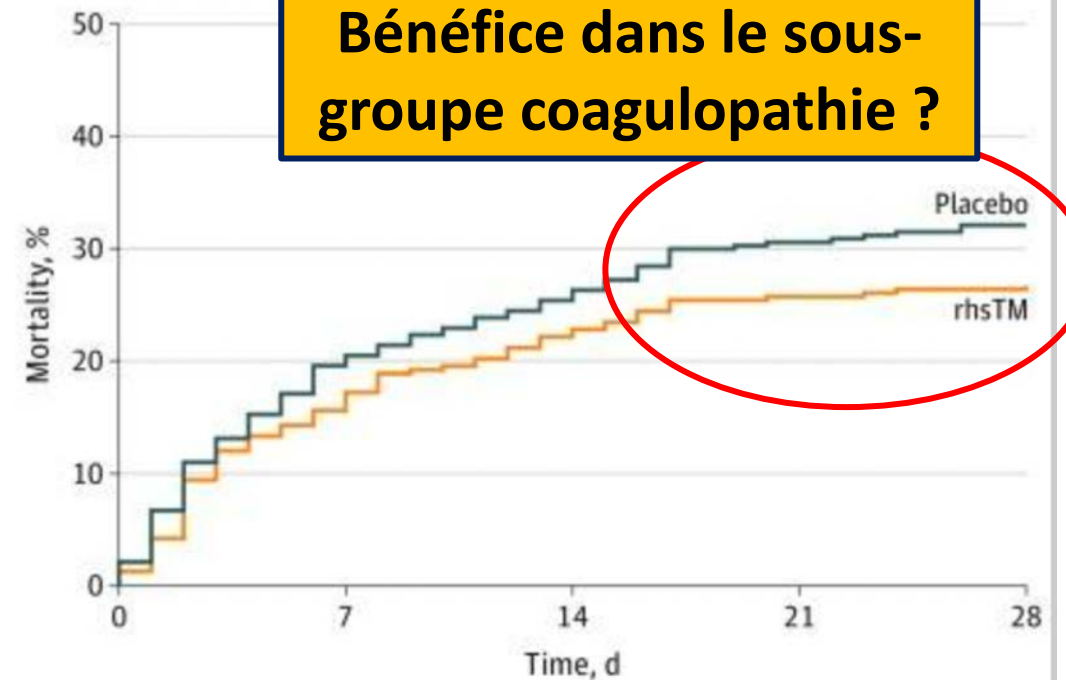


o. at risk	0	7	14	21	28
rhsTM	395	334	309	293	290
Placebo	405	335	312	294	285

21% no more SIC

B Baseline coagulopathy subgroup

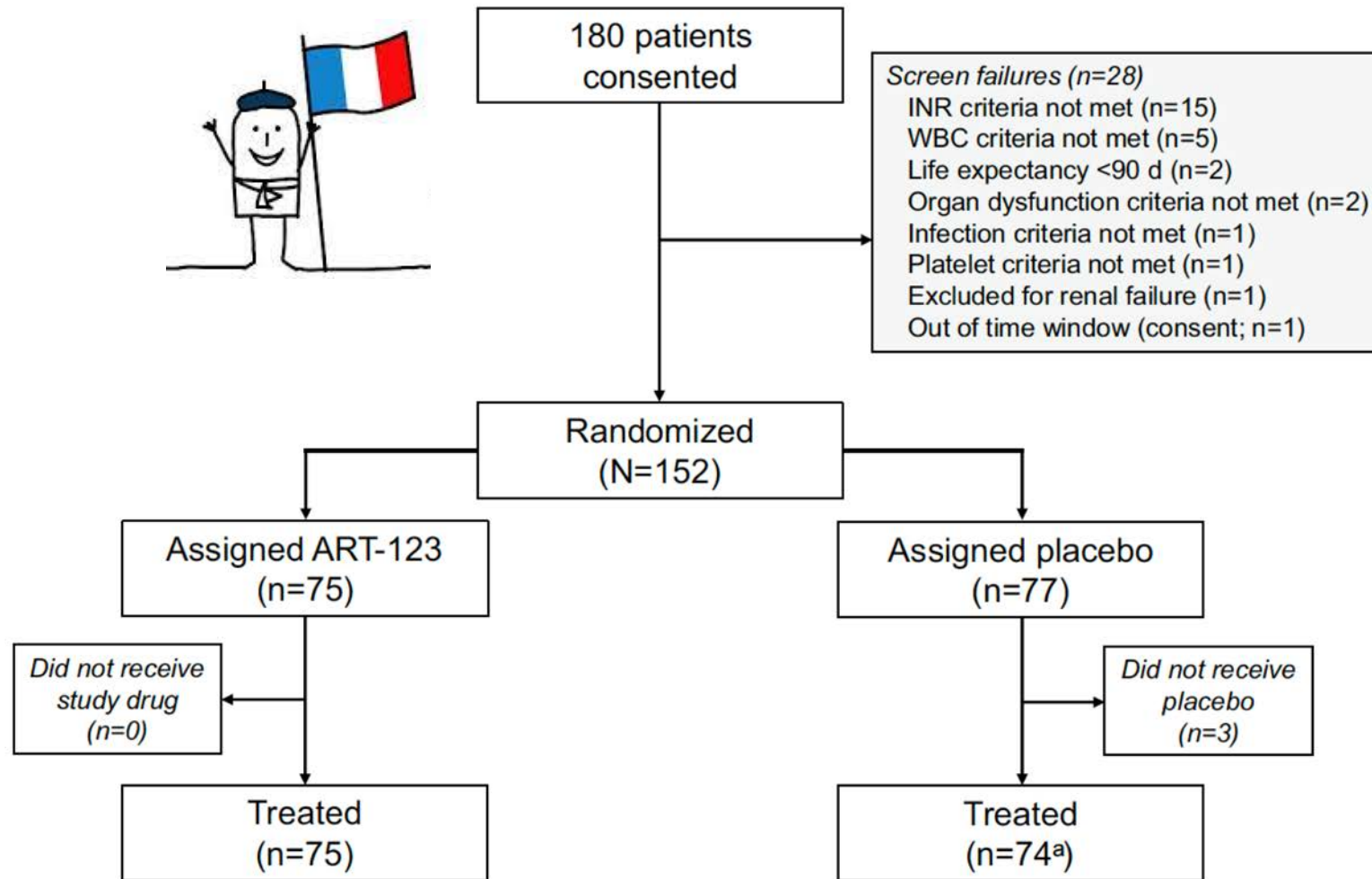
Bénéfice dans le sous-groupe coagulopathie ?



o. at risk	0	7	14	21	28
rhsTM	307	259	239	227	225
Placebo	327	263	244	227	222

STRATIFICATION ADEQUATE, MAIS FENETRE THERAPEUTIQUE PAS OPTIMALE ?

ANALYSE POST-HOC : FRANCE VS. MONDE



ANALYSE POST-HOC : FRANCE VS. MONDE

France: **rhTM plus efficace, surtout si persistance coagulopathie**
Et pas d'héparine concomitante

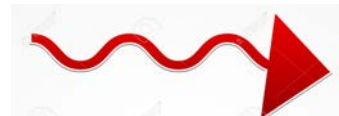


Table 3 Efficacy of ART-123 vs placebo in France and ROW

Mortality rate, %	Subpopulation	ART-123	Placebo	ARR (95% CI)
FAS	Global	26.8	29.4	2.55 (− 3.68, 8.77)
	France	17.3	25.7	8.3 (− 4.79, 21.47)
	ROW	29.1	30.2	1.1 (− 5.87, 8.16)
Baseline coagulopathy ^a	France	15.6	29.0	13.4 (− 0.97, 27.79)
	ROW	29.6	32.8	3.2 (− 4.86, 11.26)
No baseline heparin	France	13.0	29.5	16.6 (0.4, 32.77)
	ROW	29.7	31.8	2.0 (− 8.65, 12.74)

ARR absolute risk reduction, CI confidence interval, FAS full analysis set, INR international normalized ratio, ROW rest of world

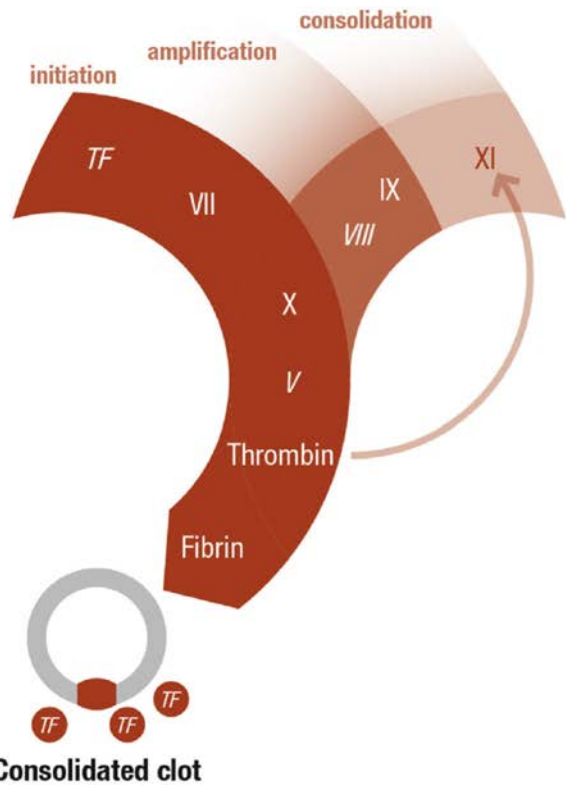
Limites...



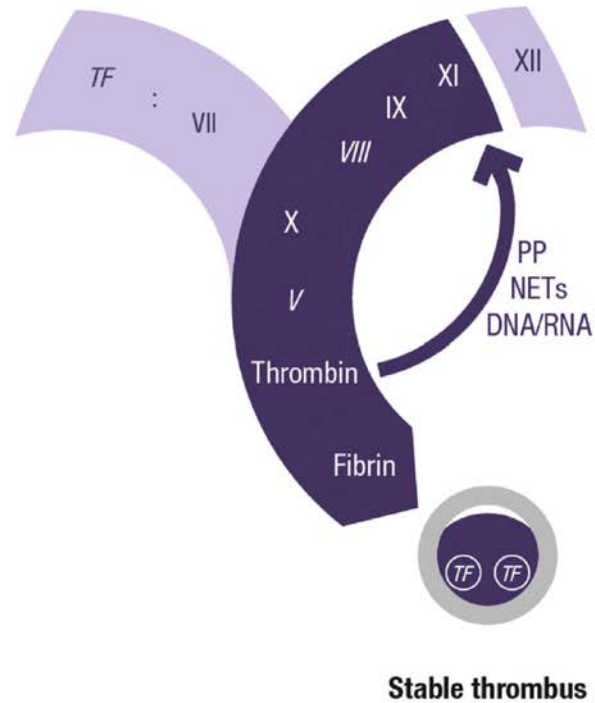
Jalons d'un nouvel essai ?

INHIBER LA VOIE INTRINSÈQUE DE LA COAGULATION ?

FXI : non-essentiel pour hémostasie physiologique



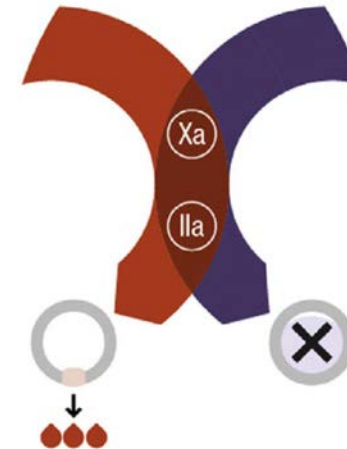
Rôle clé dans la croissance du thrombus



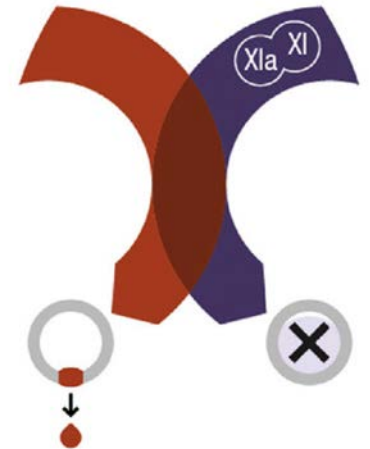
Pas d'augmentation du risque hémorragique



Heparins



FXI/XIa inhibition/deficiency



Hémostase et Thrombose



Alternatives à l'anticoagulation pour
traiter la coagulopathie septique ?

RESTAURER LA FIBRINOLYSE

1

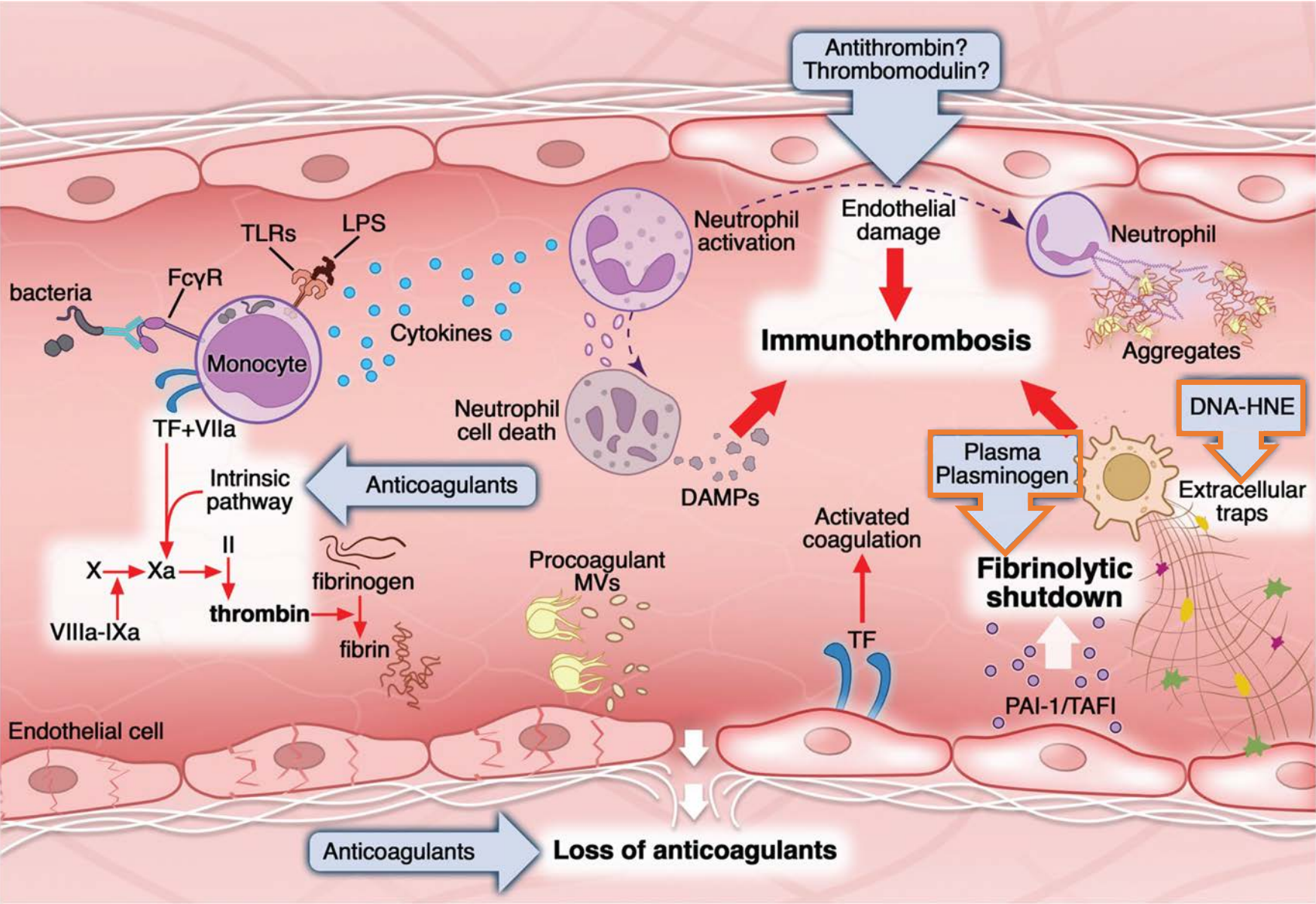
Limiter l'activation excessive de la coagulation



ANTICOAGULATION

2

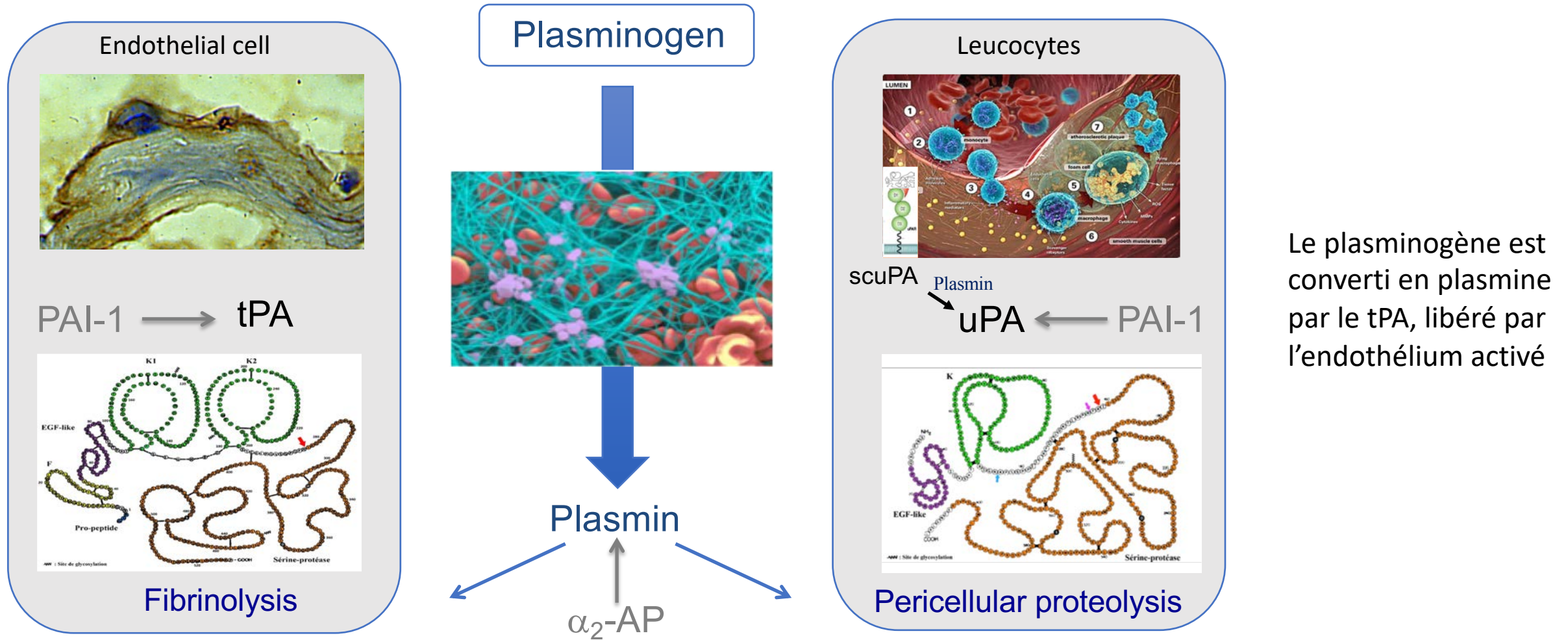
Restaurer la fibrinolyse



(Helms, ICM 2023)

LE SYSTÈME FIBRINOYTIQUE, UN ACTEUR CLÉ DANS LA CIVD

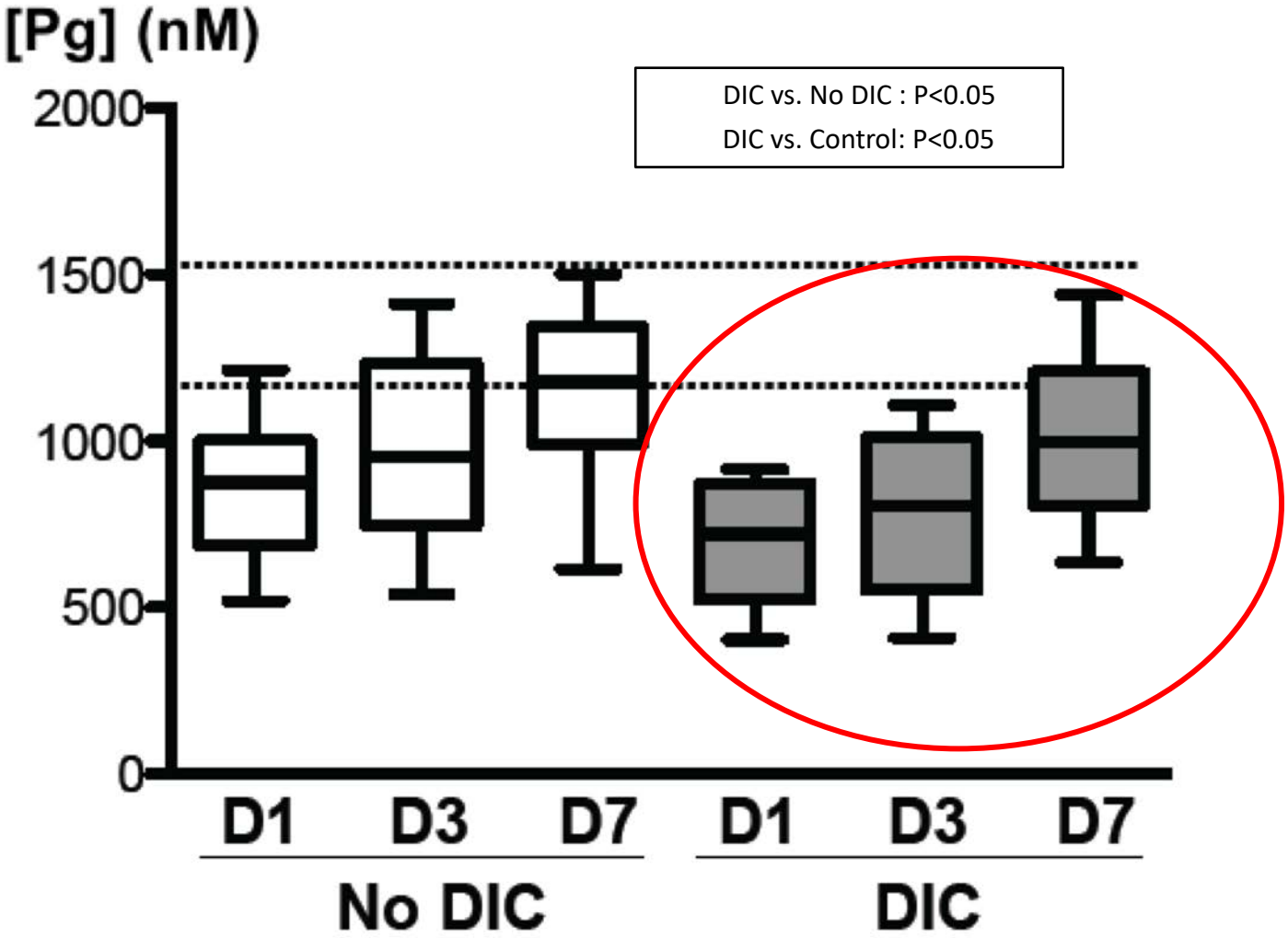
Plasminogène, précurseur de la plasmine – enzyme fibrinolytique



Le plasminogène est converti en plasmine par le tPA, libéré par l'endothélium activé

DÉFICIT EN PLASMINOGENÈNE DANS LA CIVD SEPTIQUE

Concentration de plasminogène circulant

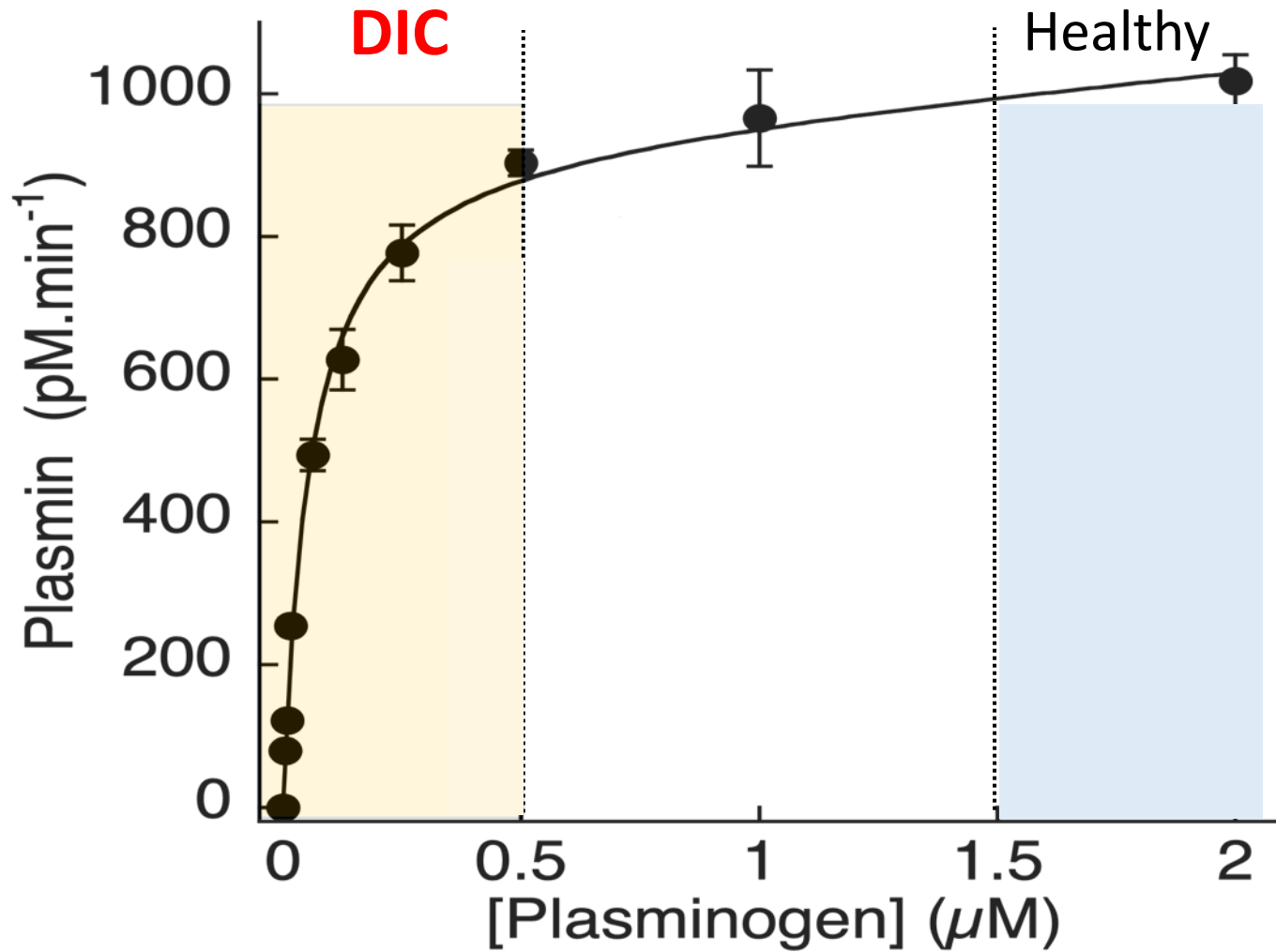


Le plasminogène est diminué dans la CIVD septique

Comparé à :
- patients sans CIVD
- contrôles sains

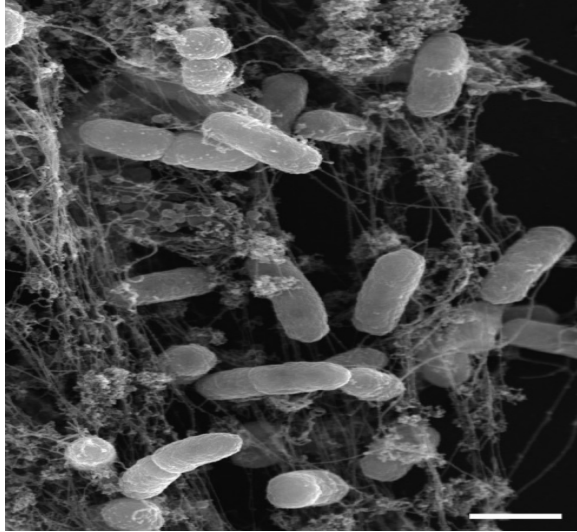
(Barbosa da Cruz, FASEB 2019)

DÉFICIT EN PLASMINOGENÈNE => INSUFFISANCE FIBRINOLYTIQUE



Le déficit en plasminogène est responsable d'une diminution de la génération de plasmine

PIÈGES EXTRACELLULAIRES DE NEUTROPHILES (NETs)



Destruction pathogène

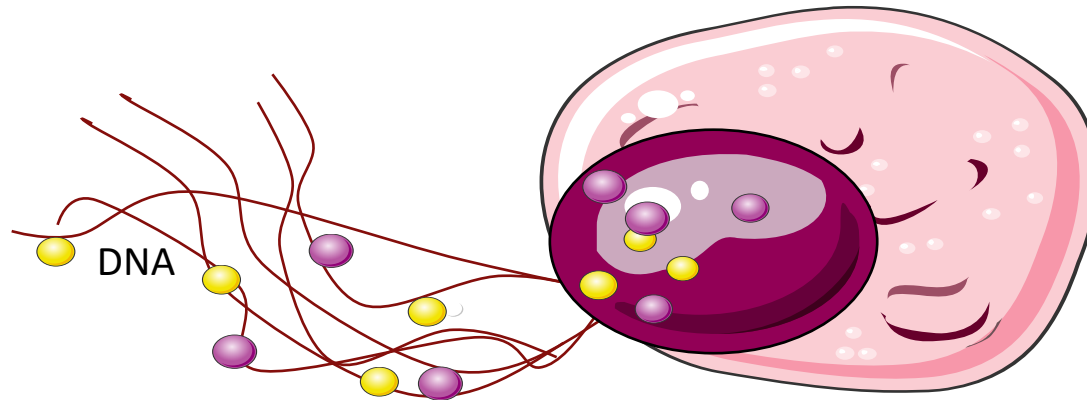
Mort cellulaire :
NETose



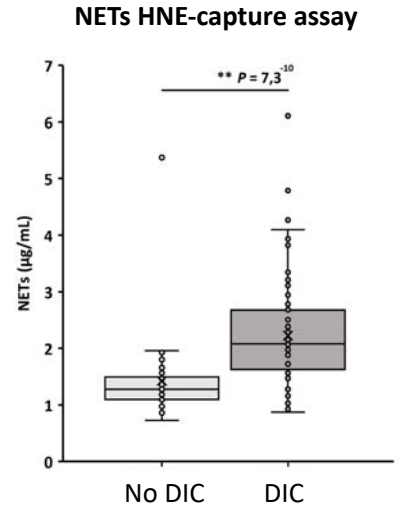
Libération de
NETs

Activation de
la coagulation

Thrombose



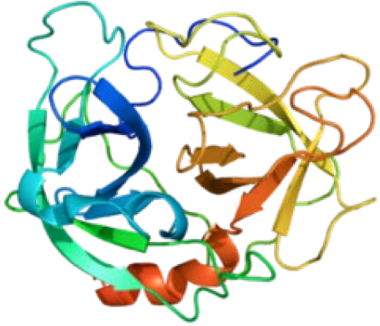
Peptides antimicrobiens, histones, **élastase**



Défaillance
d'organes

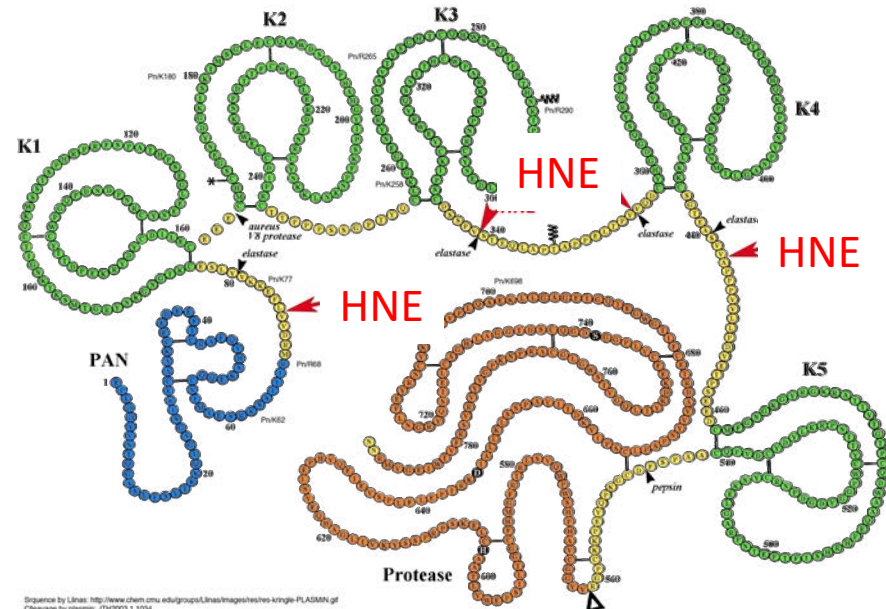
LES NETs CONTIENNENT DE L'ÉLASTASE LIÉE À L'ADN

Complexes HNE-ADN



Des complexes HNE-ADN ont été détectés dans le plasma de patients atteints de CIVD septique. L'élastase liée à l'ADN est résistante à son inhibiteur, l' α 1-protéinase.

Plasminogène



=> Fragments de plasminogène inactifs

UN NOUVEAU MÉCANISME D'INSUFFISANCE FIBRINOLYTIQUE DANS LA CIVD

- **Le plasminogène est clivé** par l'activité protéolytique des complexes ADN-HNE des NETs
- Les fragments de plasminogène sont inactifs
- La conversion du plasminogène en plasmine est donc réduite, entraînant une **insuffisance fibrinolytique sévère** chez les patients atteints de CIVD septique
- La persistance et la stabilisation des thrombus dans la microcirculation au cours d'une CIVD septique pourraient être liées à cette insuffisance fibrinolytique.

COMMENT RESTAURER LA FONCTION FIBRINOLYTIQUE DANS LA CIVD ?

1. La « plasmathérapie » va apporter du plasminogène déficient (et beaucoup d'autres choses)

LA PLASMATHÉRAPIE RÉTABLIT L'ÉQUILIBRE HÉMOSTATIQUE

Stahl et al. *Critical Care* (2020) 24:71
<https://doi.org/10.1186/s13054-020-2799-5>

Critical Care

RESEARCH

Open Access

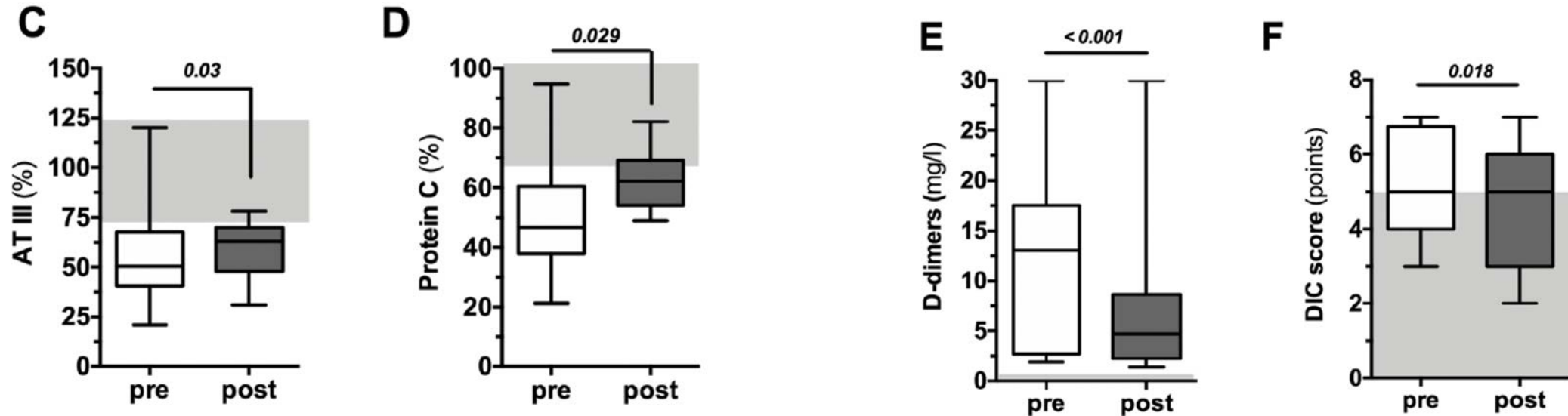
Effect of therapeutic plasma exchange on endothelial activation and coagulation-related parameters in septic shock



Klaus Stahl¹, Julius J. Schmidt², Benjamin Seeliger³, Bernhard M. W. Schmidt², Tobias Welte³, Hermann Haller², Marius M. Hoepfer³, Ulrich Budde⁴, Christian Bode⁵ and Sascha David^{2*}

31 patients en choc septique

Réduit le déséquilibre entre les facteurs pro et anticoagulants

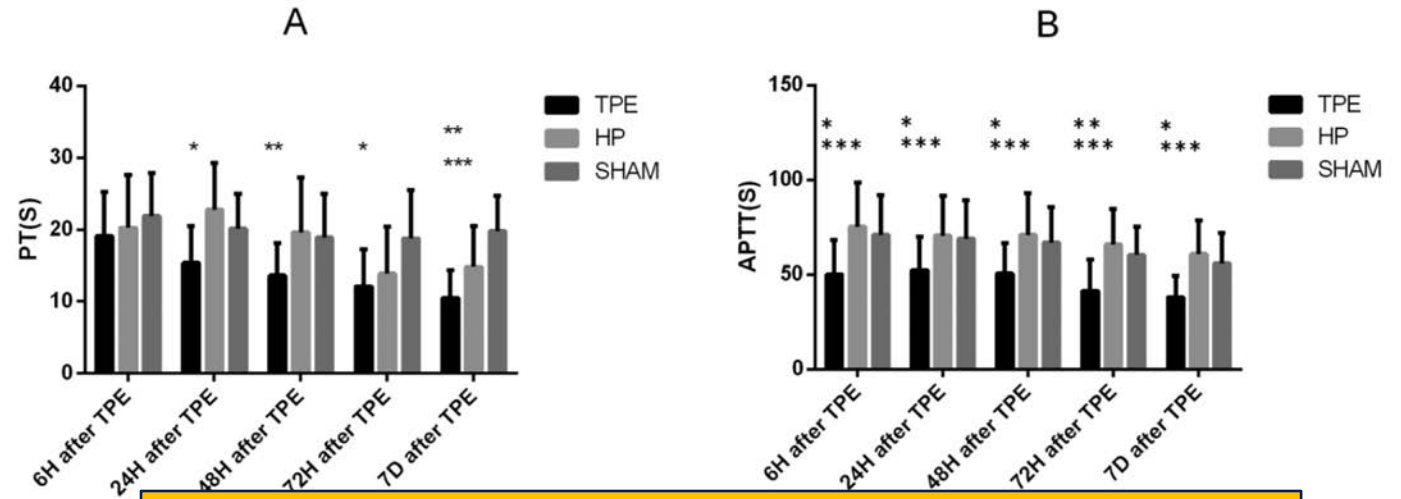
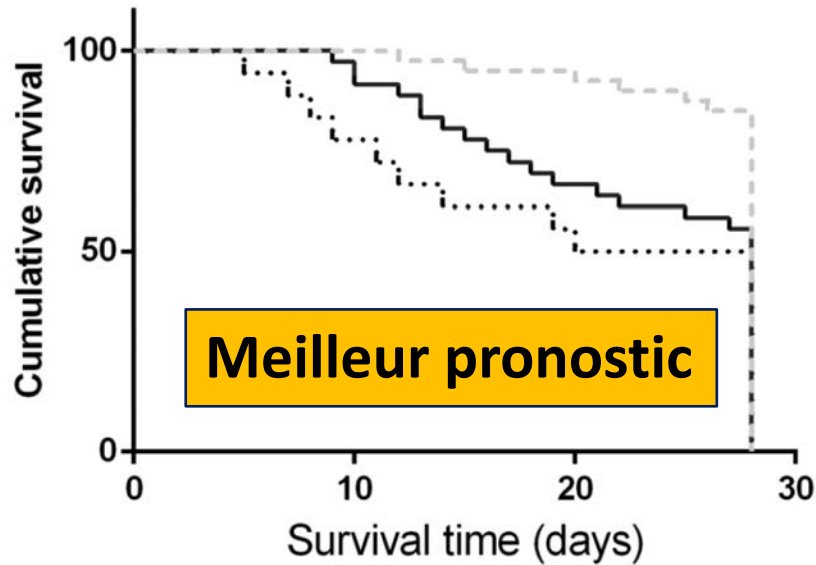
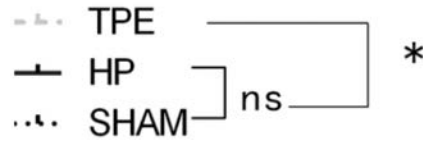


(Stahl, Crit Care 2020)

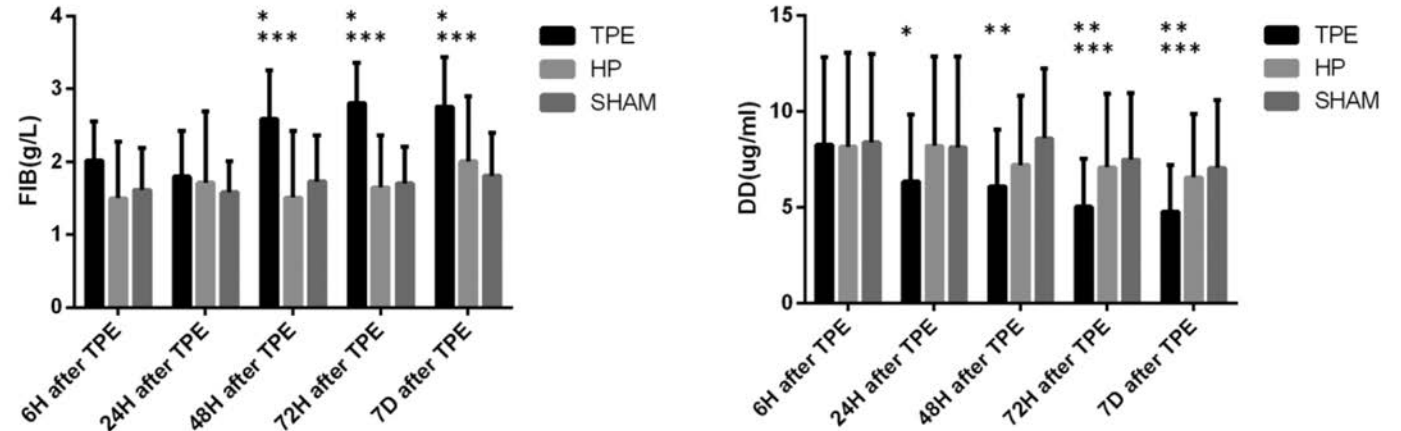
LA PLASMATHÉRAPIE AMÉLIORE LA FONCTION HÉMOSTATIQUE

RCT : 112 patients avec CIVD septique

- TPE group (n =40)
- low-dose heparin (HP) group (n=36)
- SHAM group (n =36)



Amélioration de la fonction hémostatique

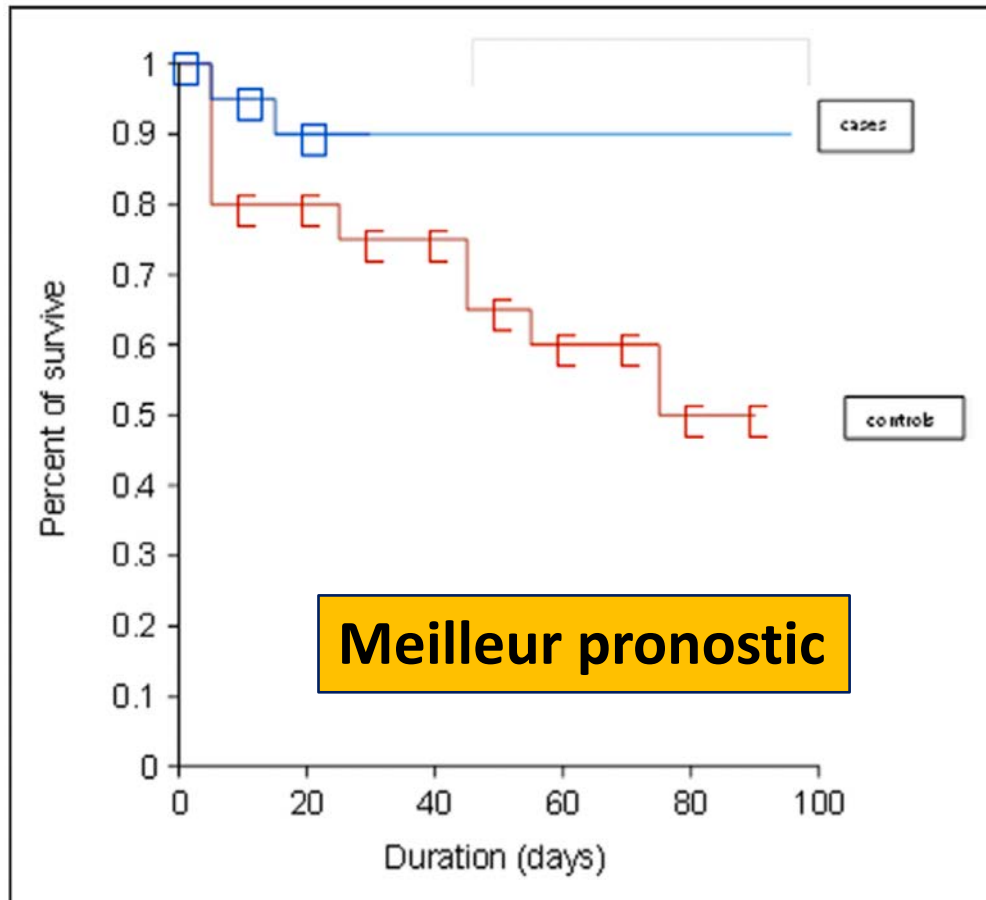


Protection endothéliale

LA PLASMATHÉRAPIE PRÉVIENT LA CIVD

GROUPE 1: PFC + HNF + acide tranexamique

GROUPE 2: contrôles



RCT :

80 enfants en sepsis/choc septique avec pré-CIVD

Prévention de la CIVD

Demographic/Clinical Data	Group 1, <i>n</i> = 40, <i>N</i> (%)	Group 2, <i>n</i> = 40, <i>N</i> (%)	Test
Patients progressed to overt DIC			
Nonovert DIC	36 (90.0)	22 (55.0)	$\chi^2 = 18.462$
Overt DIC	4 (10.0)	18 (45.0)	$p < 0.001^a$
Minor bleeding events	1 (2.5)	6 (33.3)	$p = 0.1$
Time lapsed until evolving into overt DIC			
(Min.-max.) (hr)	24-48	16-36	$t = 2.769$
Mean \pm SD	33.1 \pm 8.3	22.3 \pm 7.1	$p = 0.0144^a$
Median	36	24	

RCT PILOTE : LA PLASMATHÉRAPIE POURRAIT-ELLE RESTAURER LA FIBRINOLYSE ?



60 patients en choc septique + CIVD
J1 ± J2 : Octaplas

- Restauration d'une fibrinolyse déficiente
- Réduction de la mortalité (NS)
- Un traitement prolongé ?

HOW TO RESTORE FIBRINOLYTIC FUNCTION IN DIC?

1. La « plasmathérapie » va apporter du plasminogène déficient (et beaucoup d'autres choses)
2. La supplémentation en plasminogène n'est pas encore réalisable
3. Peut-on inhiber la dégradation du plasminogène ?



**Inhibition de
la HNE**

Conclusions



VERS UNE MÉDECINE PERSONNALISÉE

Un diagnostic plus précoce



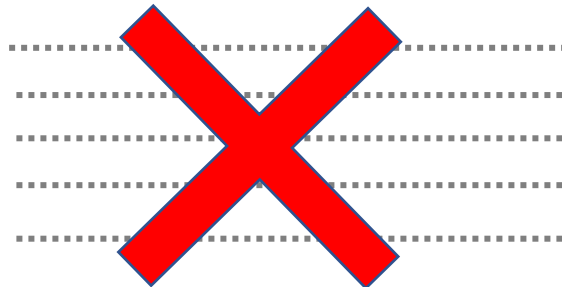
Négatifs :
SIC score
ISTH score

TOWARDS PERSONALIZED TREATMENT



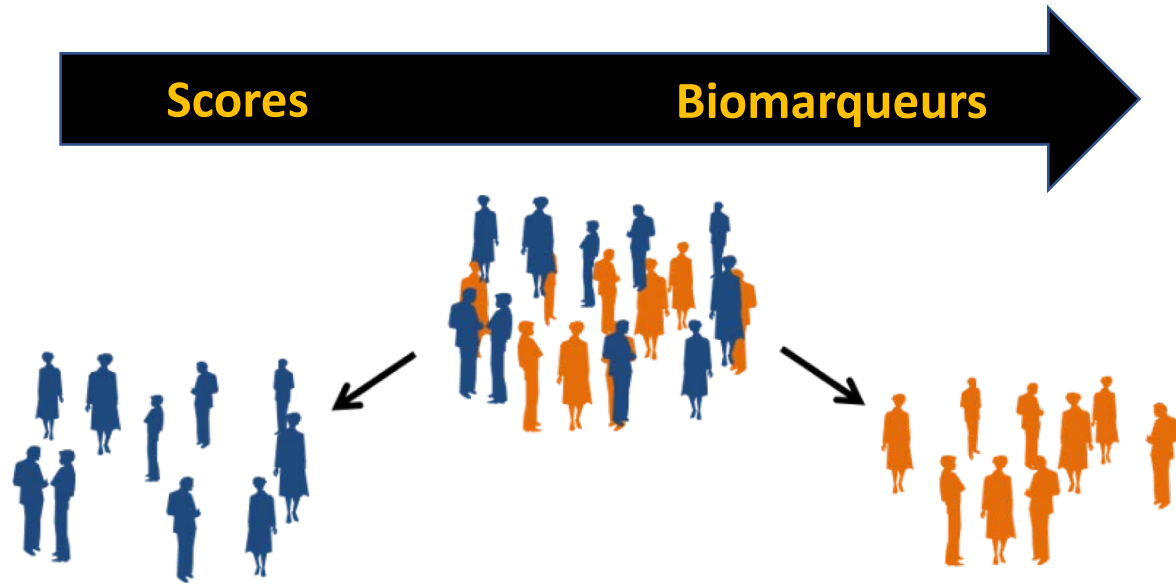
Hémostase adaptative

Héparine
Thrombomoduline
Plaquettes
Plasma frais congelé
Fibrinogène



CIBLER LA COAGULATION EST UNE BONNE OPTION

Stratifier les patients pour une allocation de traitement adéquate



Identifier la fenêtre thérapeutique



**New
Target**

The logo features a red target symbol with three concentric circles and a red arrow curving from the top right towards the center of the target.

Nouveaux anticoagulants ?

Restaurer la fibrinolyse

Cibler les deux ?

Merci pour votre attention !

