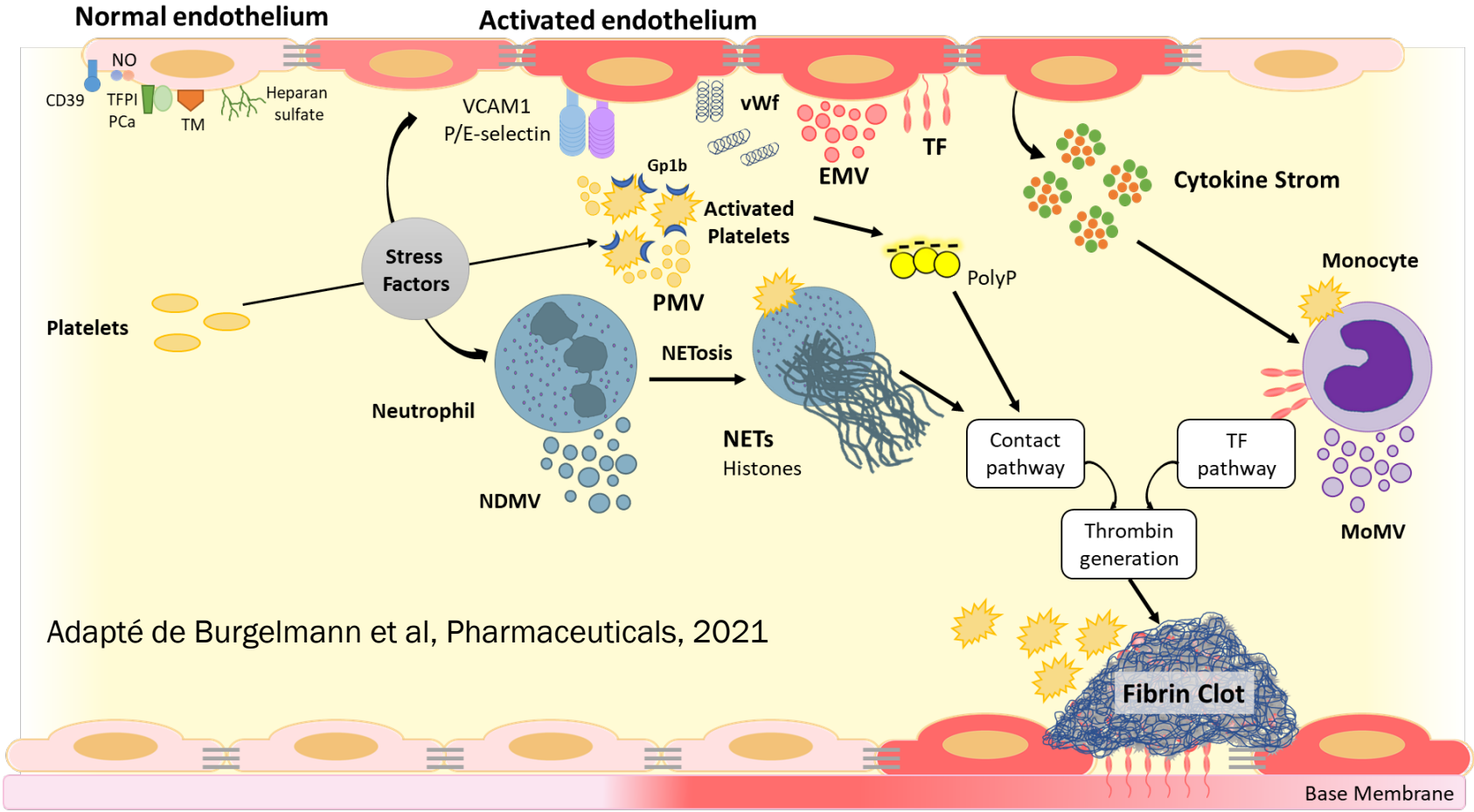
SFTH
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE THROMBOSE ET D'HÉMOSTASE
CONGRÈS DE LA SOCIETE FRANÇAISE DE THROMBOSE ET D'HÉMOSTASE
30 SEPT. 02 OCT. 2026

Balance coagulolytique des vésicules extracellulaires dans le sepsis

Romaric LACROIX - Marseille

Acteurs (sub)cellulaires de la coagulopathie du sepsis

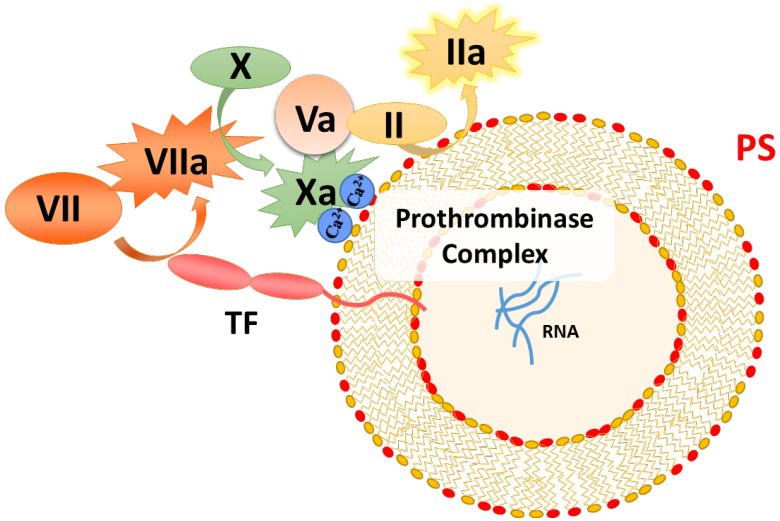


Adapté de Burgelmann et al, Pharmaceuticals, 2021

EVs - activité procoagulante

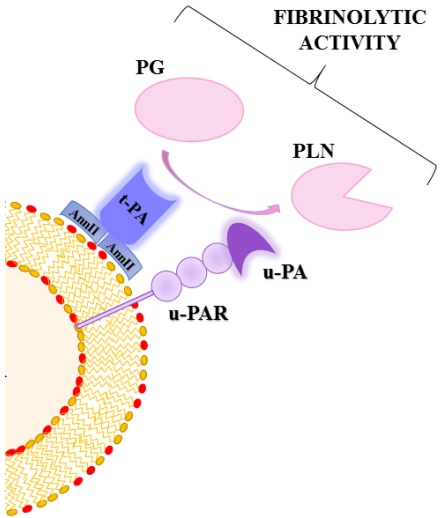
De l'observation de la poussière de plaquette par Peter Wolf, 1967 ...

- Phosphatidylsérine
- Facteur tissulaire
- Phase de contact



Vallier et al Semin Thromb Haemost 2016

EVs : activité fibrinolytique

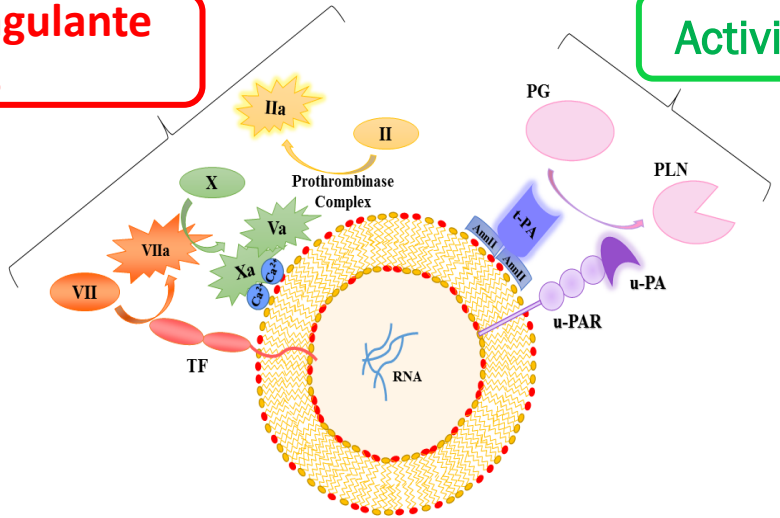


- Depend de la generation de plasmine via des activateurs clés et leurs recepteurs u-PA (urokinase)/uPAR
- Retrouvé sur les EVs issues de cellules tumorales, endotheliales et leucocytaires
- **Détectable dans le plasma humain de donneurs sains et de patients**

Lacroix et al; Blood 2007; Lacroix et al, Haematologica ,2012 ;
Semin Thromb and Haemost 2016; Lacroix et al JTH 2013, Berckmans, Lacroix et al. JEV 2019

La balance coagulolytique des EVs

Activite procoagulante des EVs



Activite fibrinolytique des EVs

✓ Activite EV-TF

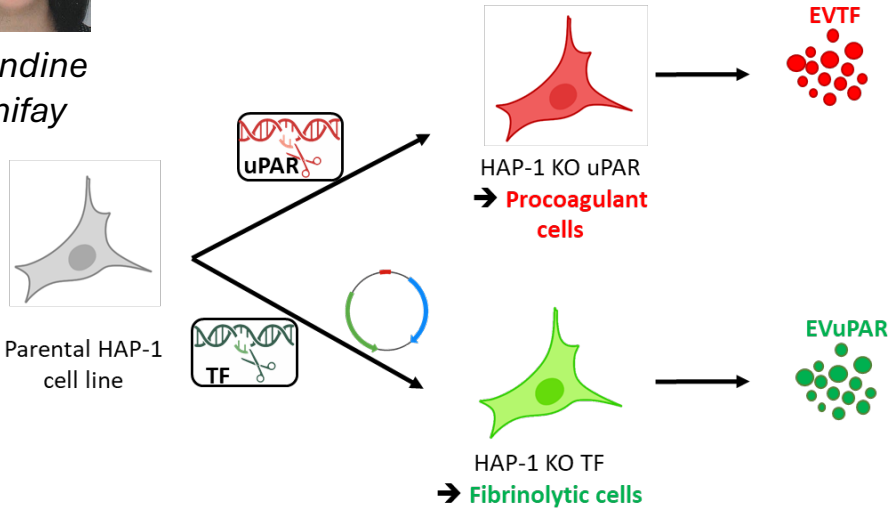
✓ Activite fibrinolytique EV-uPA/uPAR

Systèmes TF/uPAR et balance coagulolytique des EVs

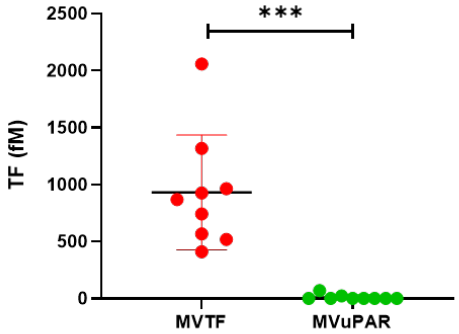


Amandine Bonifay

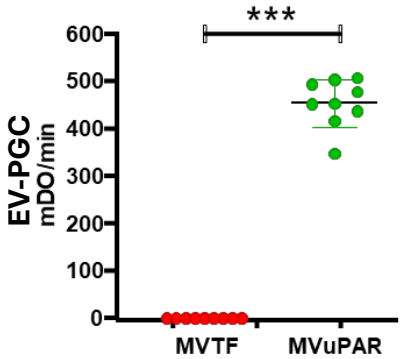
Production d'EVs avec EV-CLB opposée



Generation de FXa



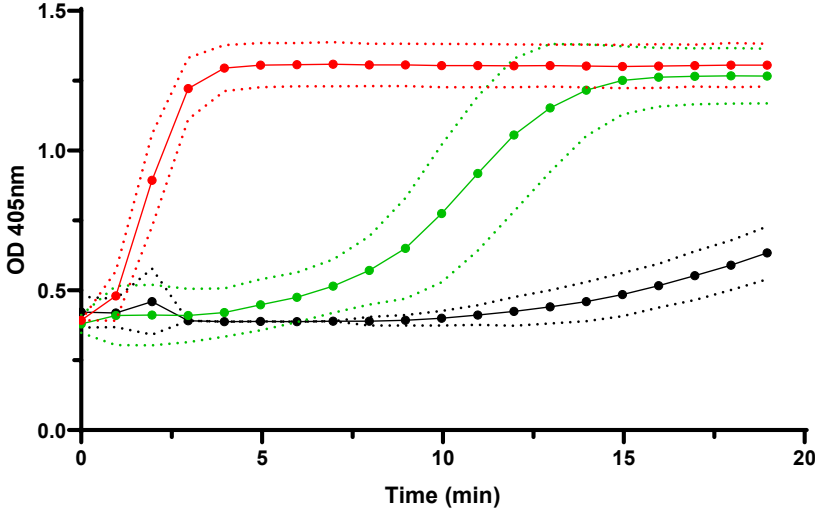
Generation de plasmine

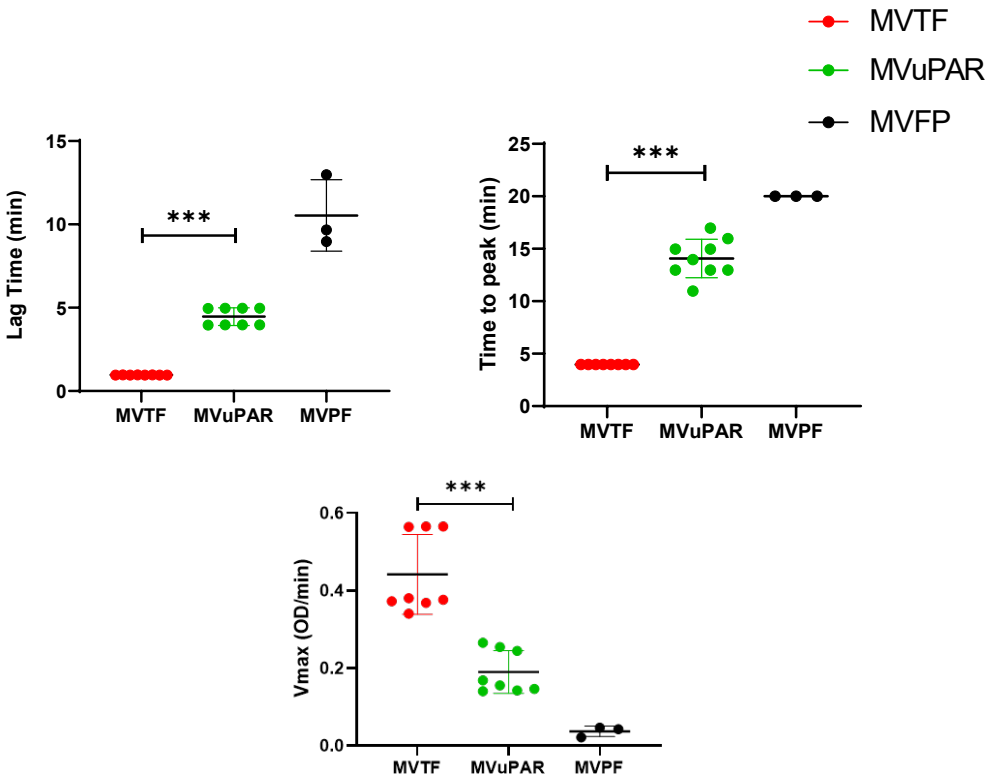


2 types d'EVs : procoagulant = EVTF, fibrinolytique = EVuPAR

Impact : activité prothromobotique des EVs

Formation du caillot par turbidimetrie

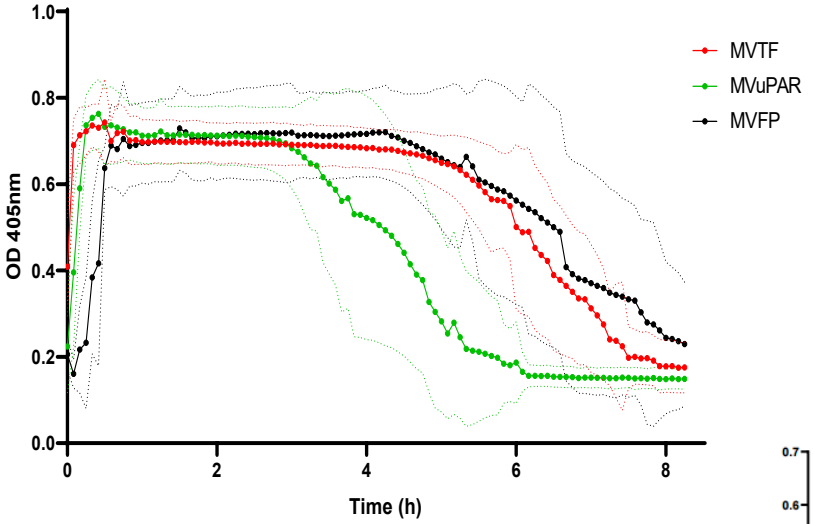


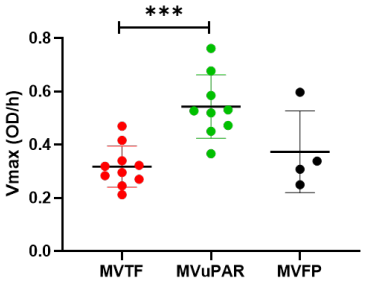


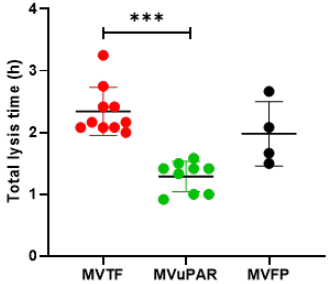
EVTF > EVuPAR

Impact in vitro : activité fibrinolytique des EVs

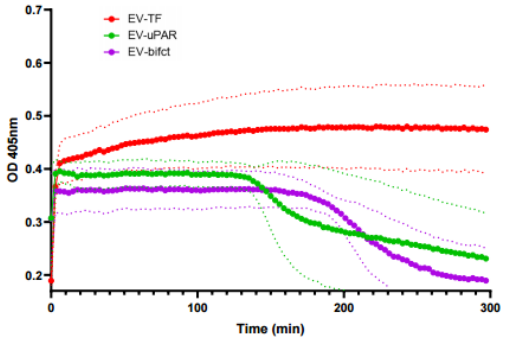
Lyse du caillot (euglobulines)



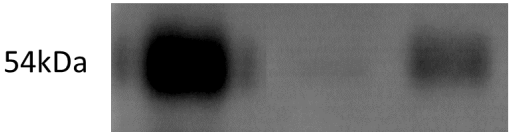




Lyse en plasma total



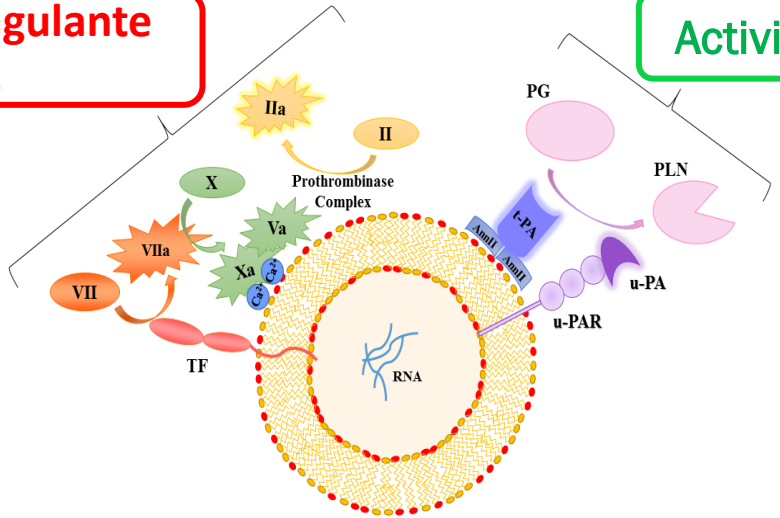
Zymographie fibrine



EVuPAR > EVTF

La balance coagulolytique des EVs

Activite procoagulante des EVs



Activite fibrinolytique des EVs

✓ Activite EV-TF

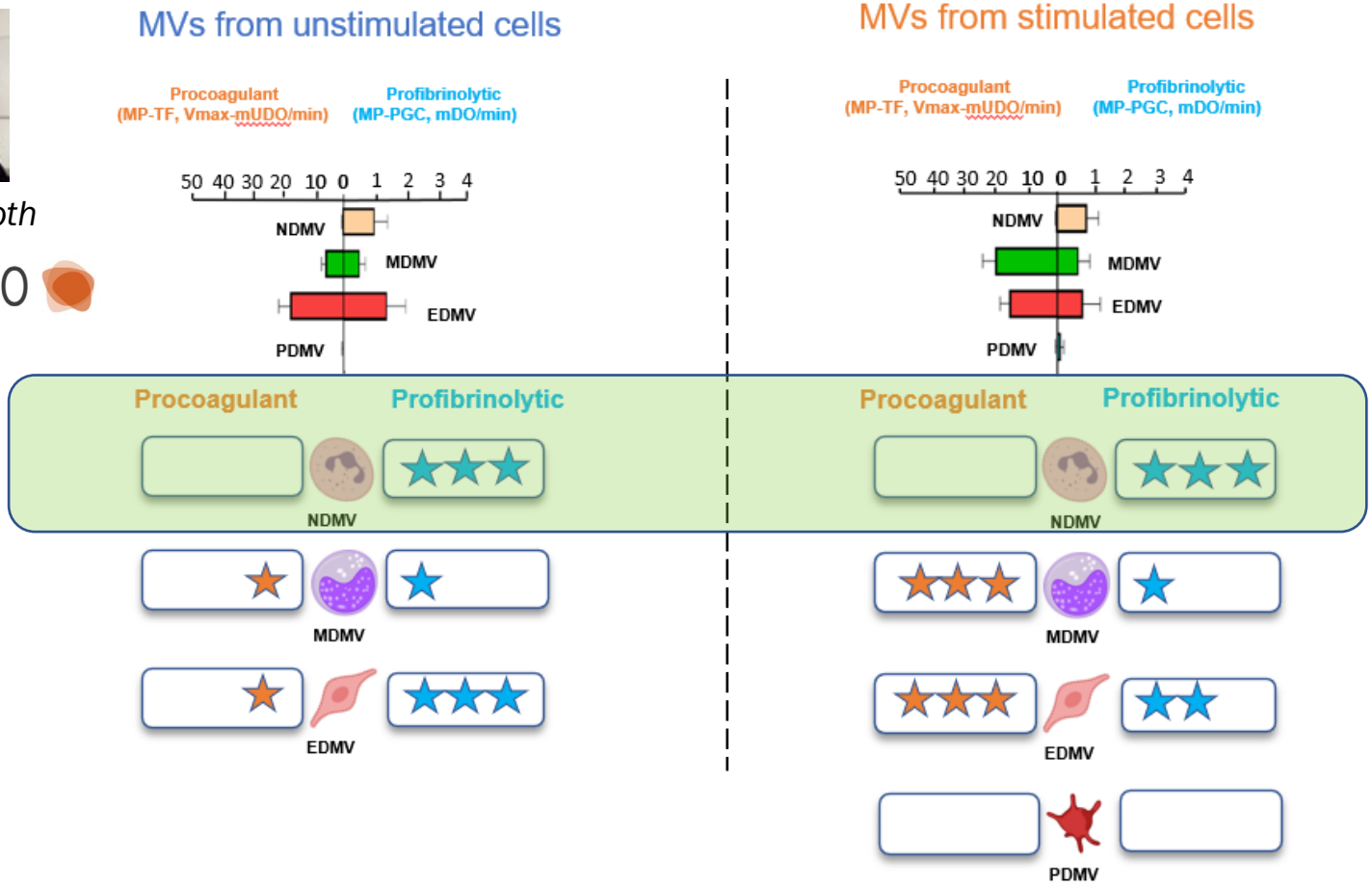
✓ Activite fibrinolytique EV-uPA/uPAR

Balance coagulolytique selon sous-populations EVs ?



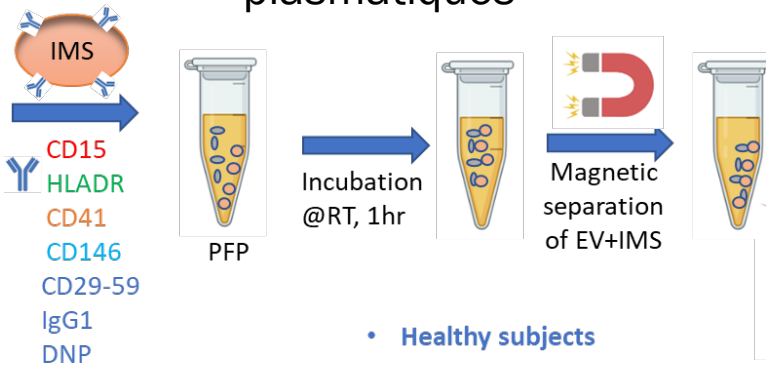
Akhil Konkoth

TICARDIO

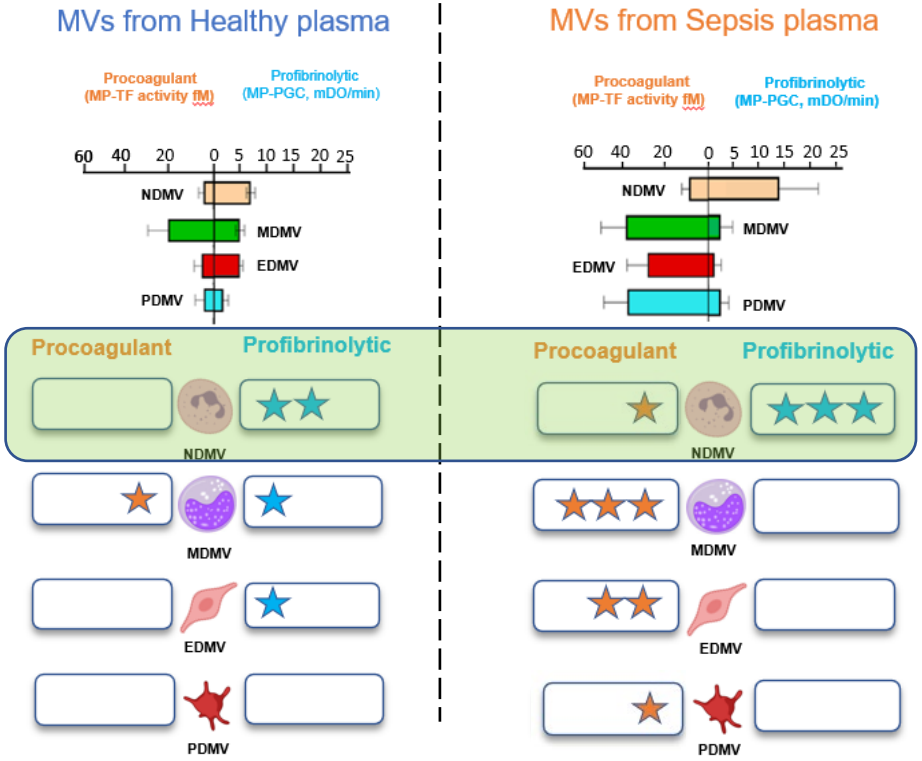


Balance coagulolytique sur les EVs circulantes

Immunocapture directe des EVs plasmatiques



- **Healthy subjects**
- **Sepsis patients**



Parmi les EVs circulantes, les Granulocyte-EVs montrent la balance coagulolytique la plus fibrinolytique dans le sepsis

Applications

Que faire de la balance coagulolytique des EVs ?

Biomarqueur

Stratifier le risque dans la coagulopathie du sepsis

Thérapie

Restaurer la fibrinolyse par des EVs

Objectifs

Dans le choc septique, nous avons recherché si la balance coagulolytique des EV peut :

1. prédire le pronostic
2. stratifier la coagulopathie septique

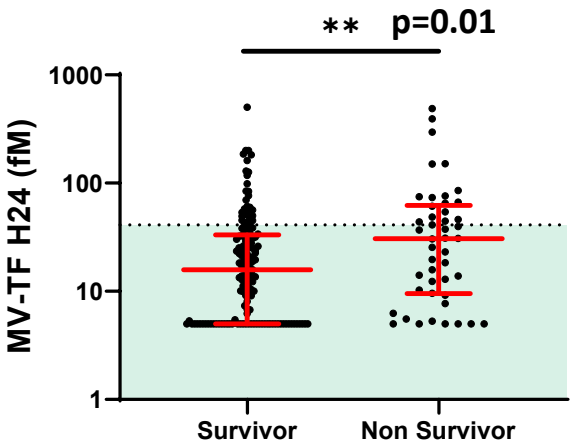
Caractéristiques des patients (n=218 ; mr=25,2%)

		Survivant (163)	Non-survivant (55)	valeur p
Démographie	Age	65 [57-72]	70 [62-77]	0.016
	Sexe H/F	59/104	33/22	0.631
Facteurs de risque cardiovasculaires	Obesite	32 (19.6)	13 (23.6)	0.559
	Hypertension	56 (34.4)	25 (46)	0.196
	Diabete	38 (23.3)	15 (27)	0.716
	Tabagisme	31 (19)	8 (14.5)	0.542
	Insuffisance renale	13 (8)	7 (12.7)	0.419
Traitements	Statines	25 (15.3)	4 (7.3)	0.168
	Traitement antiplaquettaire	26 (16.0)	12 (21.8)	0.413
	Anticoagulants (dose curative)	108 (66.3)	30 (54.5)	0.145
Origine du sepsis	Respiratoire	43 (26.4)	16 (29.1)	0.725
	Digestive	78 (49.7)	22 (41.5)	0.342
Germes	Bacilles a Gram negatif	85 (52.1)	24 (43.6)	0.350
	Cocci a Gram positif	52 (31.9)	15 (27.2)	0.613
Score de gravité	SAPS II	42 [33-53]	56 [44-67]	<0.001

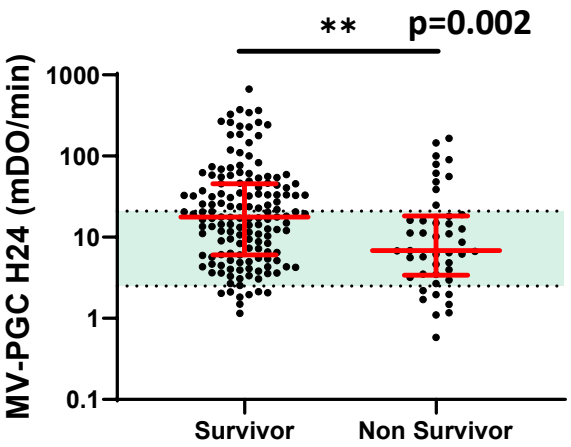
MISS cohort · NCT02062970 · Lacroix et al., J Extracell Vesicles 2025

Balance coagulolytique EV et mortalité choc septique

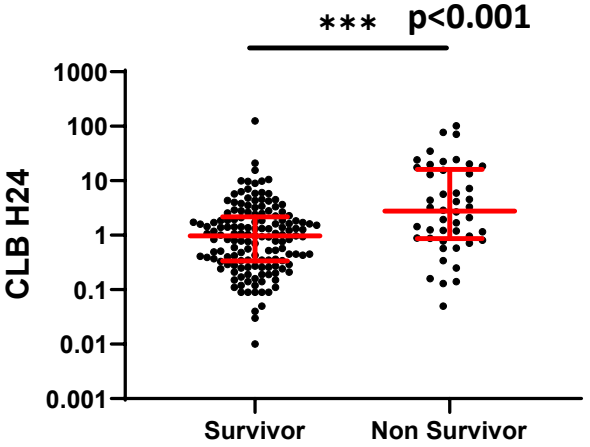
Activité procoagulante



Activité fibrinolytique



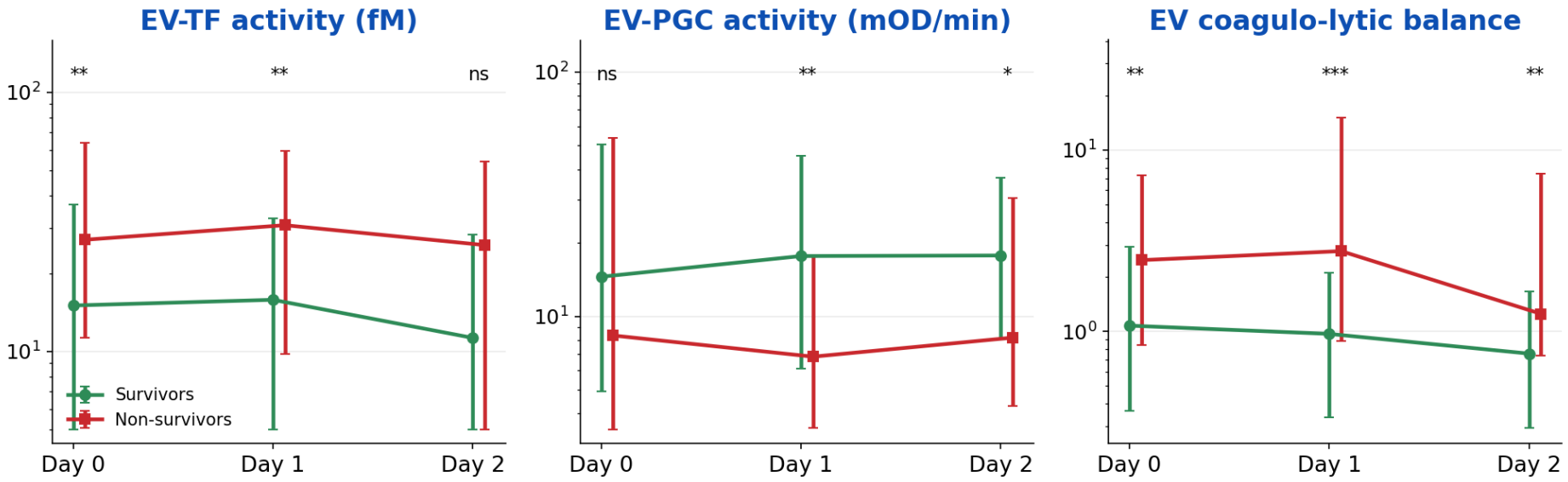
Balance coagulolytique



La balance coagulolytique des EV est un meilleur prédicteur que les activités procoagulante et fibrinolytique prises séparément

Cohorte MISS · NCT02062970 · Lacroix et al., J Extracell Vesicles 2025

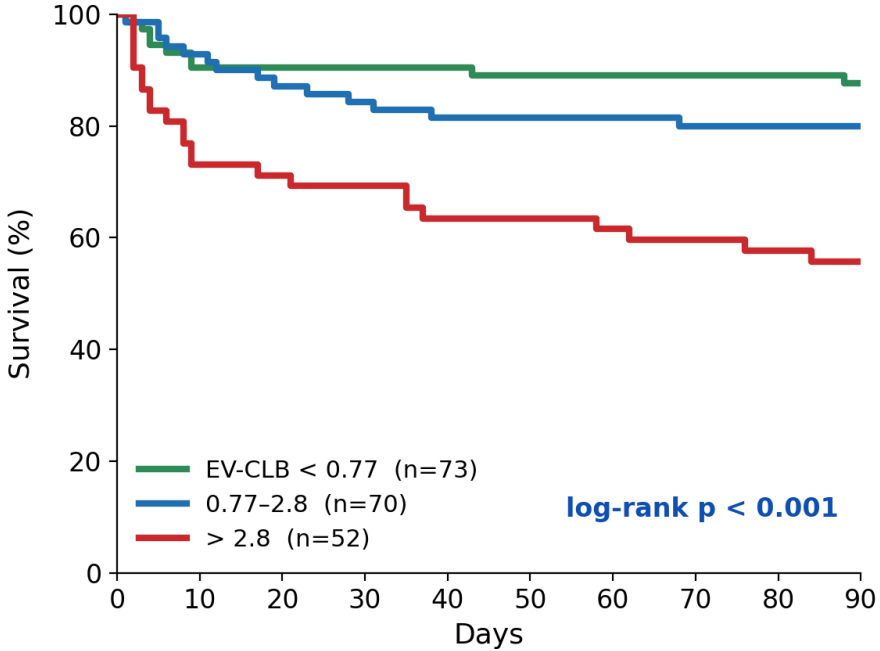
Balance coagulolytique EV et mortalité choc septique



La balance coagulolytique est de manière reproductible plus élevée chez les non-survivants

Cohorte MISS · NCT02062970

Balance coagulolytique des EV et stratification du risque



Catégories de risque EV-CLB

< 0.77 → risque faible (~10%)

0.77–2.8 → risque intermédiaire (~20%)

> 2.8 → risque élevé (>40%)

HR ajusté 3.3 (1.8–5.9), p<0.001

indépendamment de l'âge, du SAPS II, du fibrinogène, des globules blancs, de la ventilation et de l'insuffisance rénale. *Modèle multivarié de Cox*

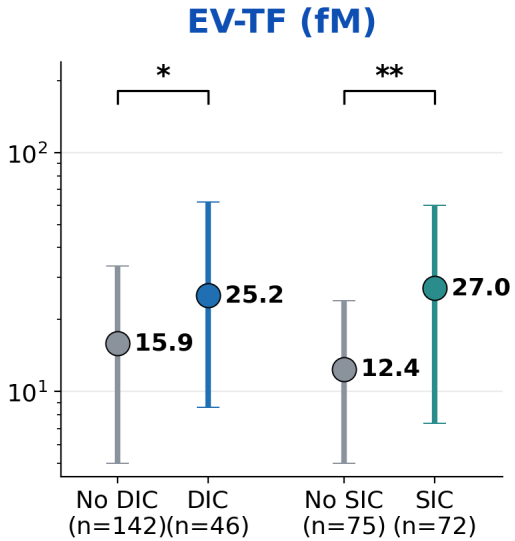
Lacroix et al., J Extracell Vesicles 2025

Fréquences et mortalité des patients avec DIC et SIC

Coagulopathie (admission)	Évaluable n	Présent n (%)	Mortalité à J90 score positif	Mortalité à J90 score négatif
DIC, ISTH 2025 (≥5)	191	47 (25%)	16/47 (34%)	34/144 (24%)
SIC (≥4)	152	73 (48%)	23/73 (32%)	15/79 (19%)

Sachetto et al., RPTH 2026

Balance coagulolytique des EV et coagulopathie

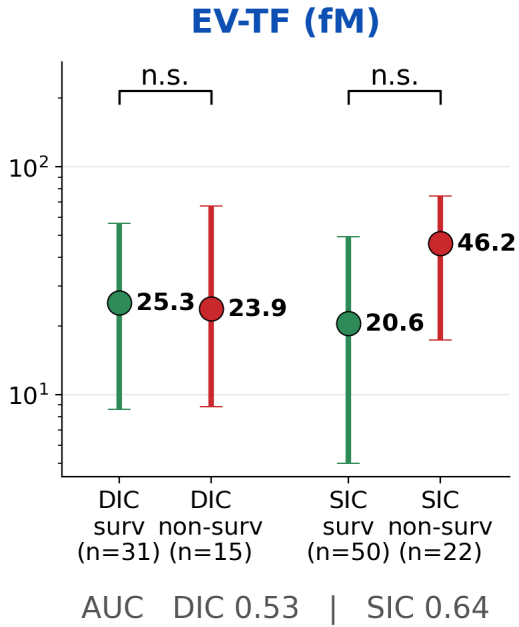


AUC DIC 0.61 | SIC 0.64

Sachetto et al., RPTH 2026

La balance coagulolytique ne discrimine pas les patients avec ou sans coagulopathie.

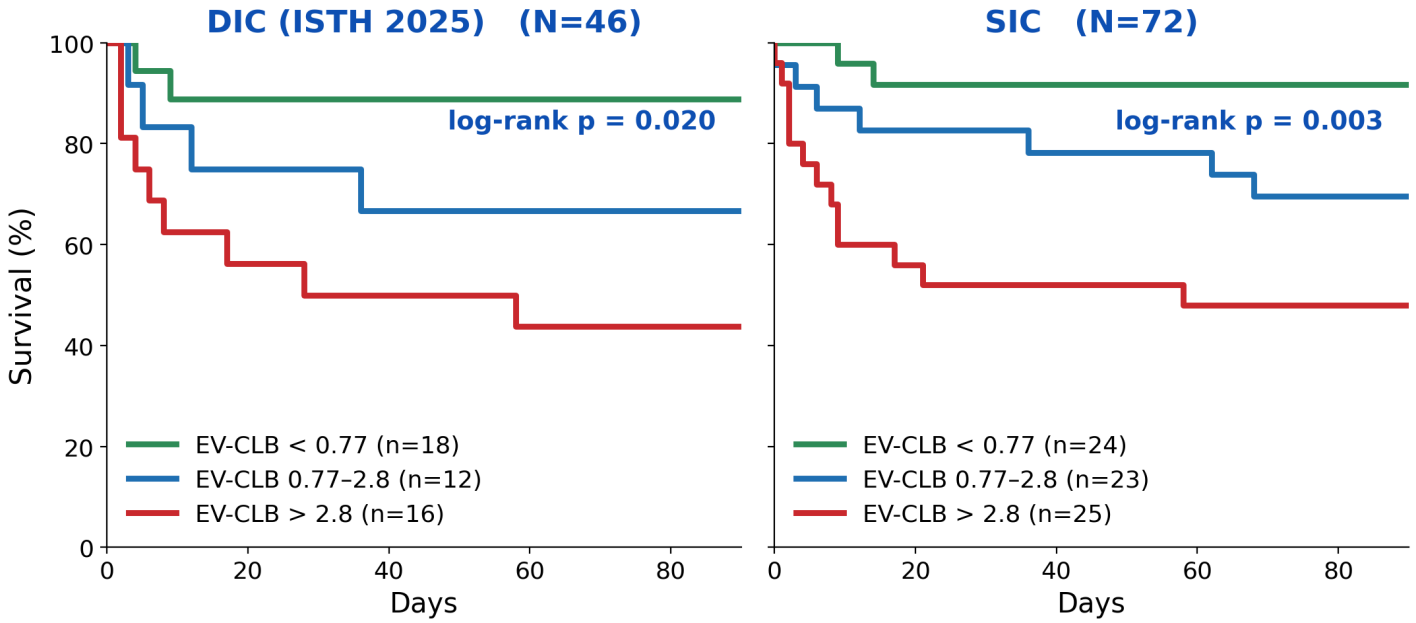
Balance coagulolytique EV et devenir de la coagulopathie



AUC DIC 0.53 | SIC 0.64

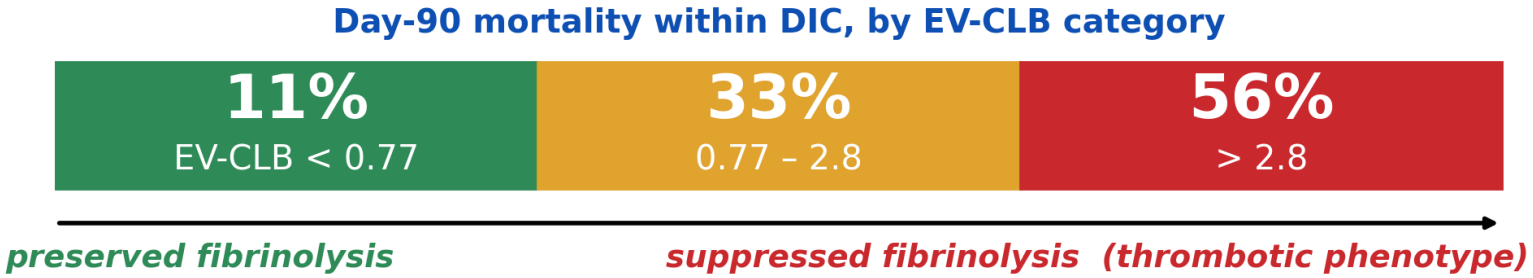
Au sein du DIC et au sein du SIC, la balance est un predicteur du devenir

Balance coagulolytique EV et stratification du risque



La balance stratifie la survie a la fois dans le DIC et dans le SIC, independamment de la valeur du score.

Conclusion



- Dans le choc septique, la balance coagulolytique des EV est un meilleur predicteur que chaque activite prise separement.
- La balance coagulolytique des EV stratifie les patients en choc septique presentant une coagulopathie

Du biomarqueur à la clinique

Faisabilité dans un laboratoire de biologie médicale ?

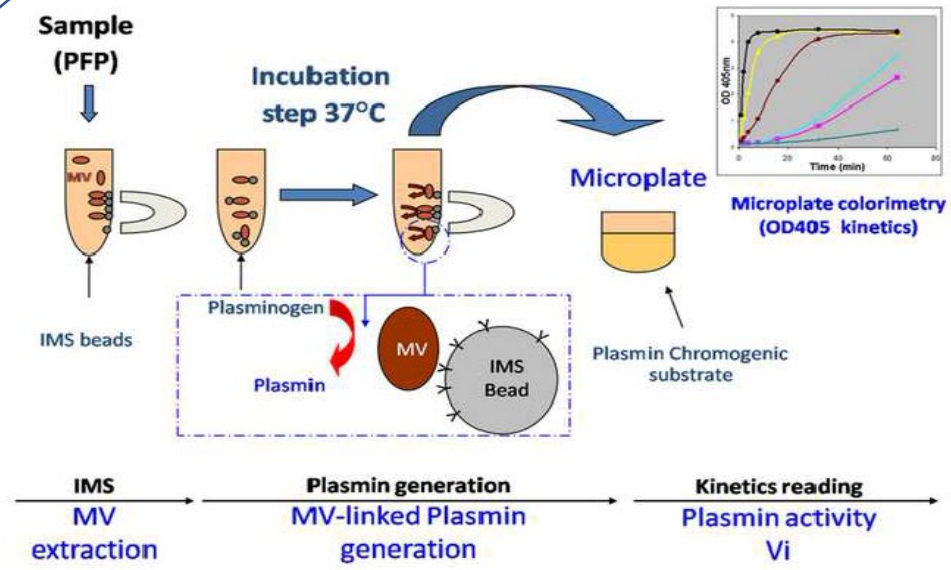
Variabilité

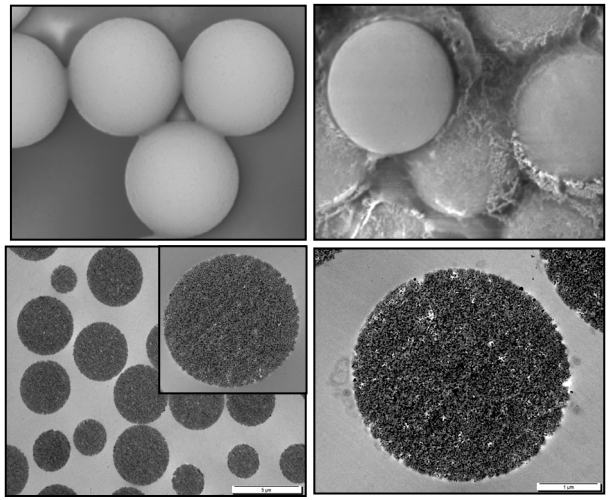
Capture
immunomagnétique

Automatisation

Bio-essais par capture immunomagnétique

Etapes pré-analytiques independantes de la séparation par centrifugation à haute vitesse

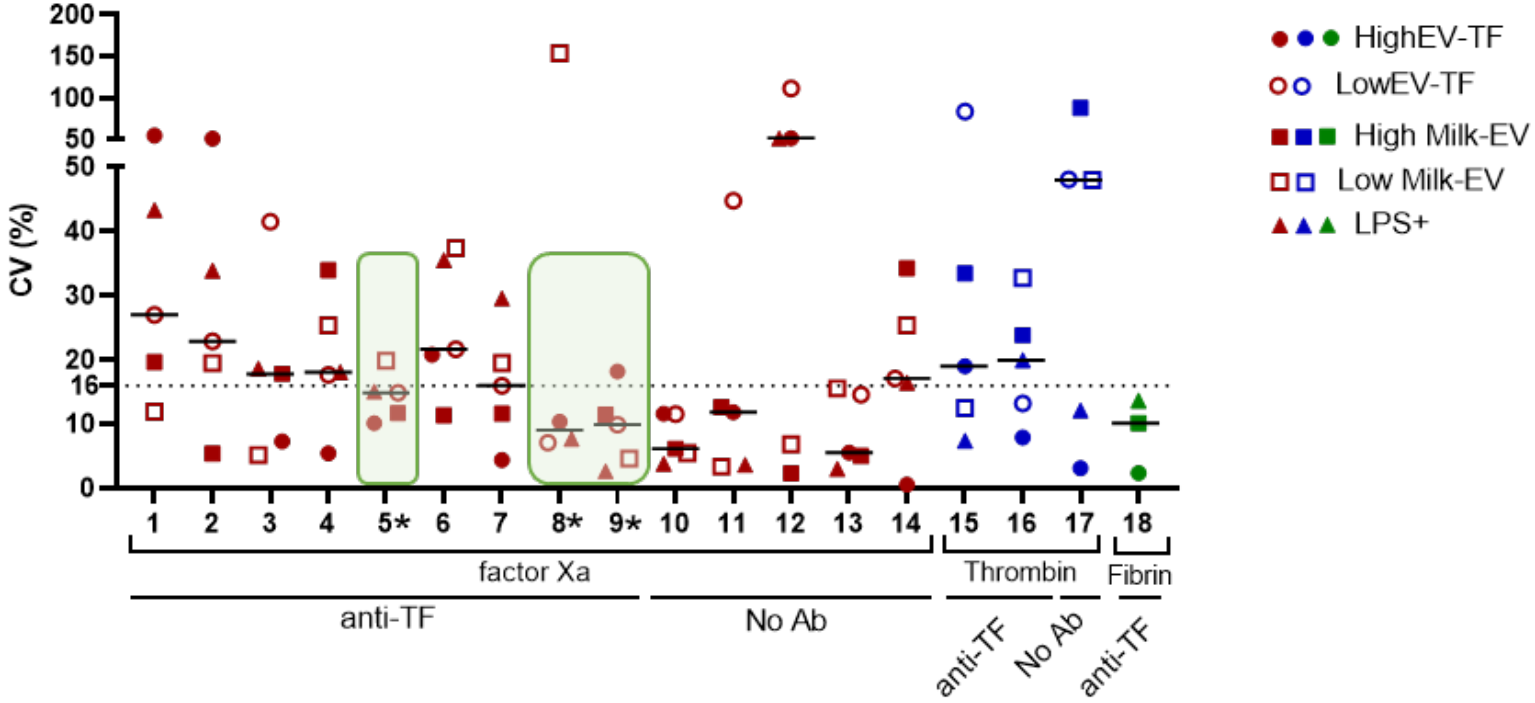




Bonne specificité, sensibilité et reproductibilité

Cointe, et al., J Extracell Ves 2018

Workshop ISTH sur la comparaison des tests EV-TF

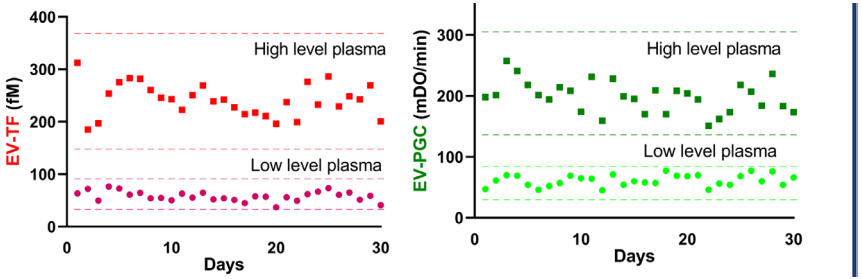


Grande hétérogénéité
améliorée par immunocapture pour les tests fonctionnels

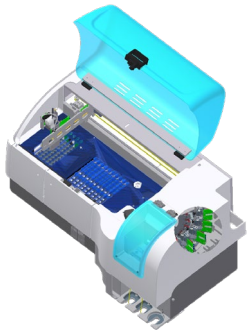
Bonifay, et al., J Thromb Haemost 2024

Performances analytiques des dosages automatisés

	EV-TF	EV-PGC
Titrage des CQ	Bas : 33 – 91 fM Haut : 148 – 368 fM	Bas : 45 – 84 mOD/min Haut : 136 – 305 mOD/min
Précision intra-essai	CV = 15 %	CV = 11 %
Précision inter-jour	CV = 13 %	CV = 15 %
Limite de quantification	7 fM	43 mOD/min
Linéarité	7 à 183 fM	43 à 484 mOD/min

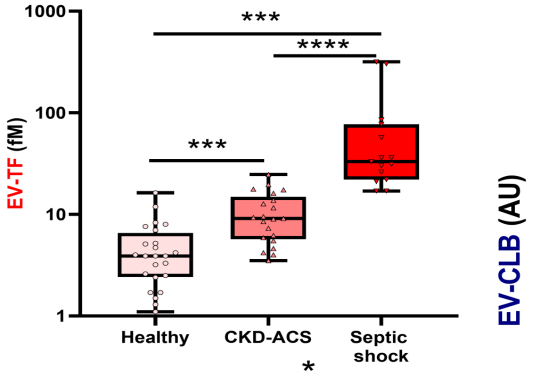


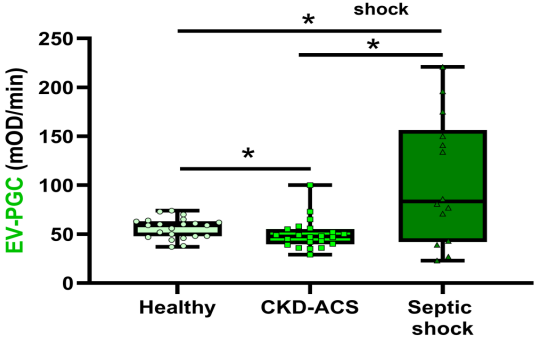
Stabilité des CQ bas et haut suivis sur 30 jours : EV-TF (à gauche) et EV-PGC (à droite), bornes à ± 2 écarts-types.

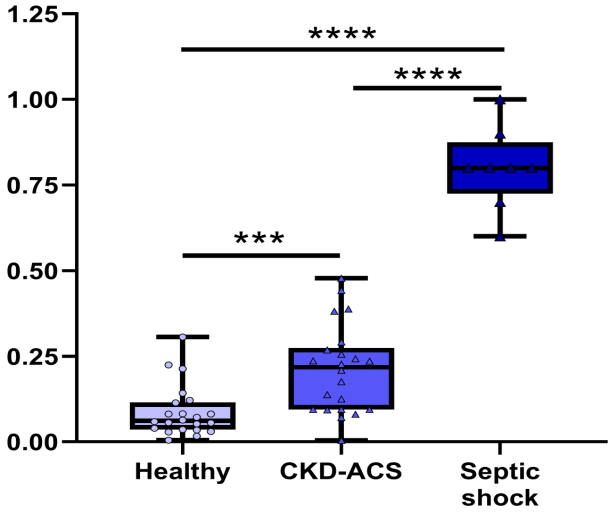


➔ **Les deux dosages EV sont compatibles avec l'investigation clinique de l'EV-CLB**

EV-CLB par automate sur échantillons cliniques







CKD : Chronic Kidney Disease
ACS : Acute Coronary Syndrome

➔ L'EV-CLB est mesurable sur échantillons cliniques

Application

Que faire de la balance coagulolytique des EVs ?

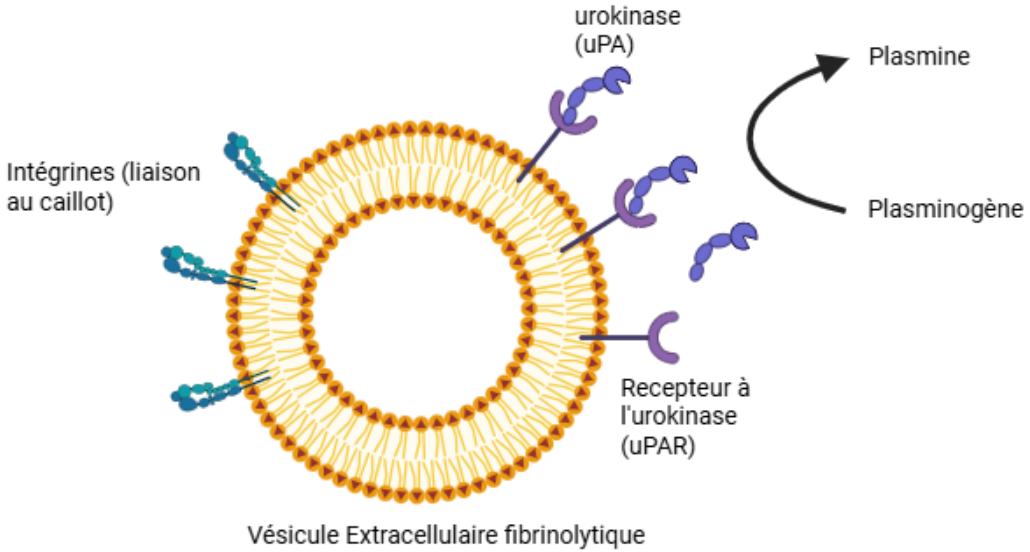
Biomarqueur

Stratifier le risque dans la coagulopathie du sepsis

Thérapie

Restaurer la fibrinolyse par des EVs

L'EV granulocytaire fibrinolytique



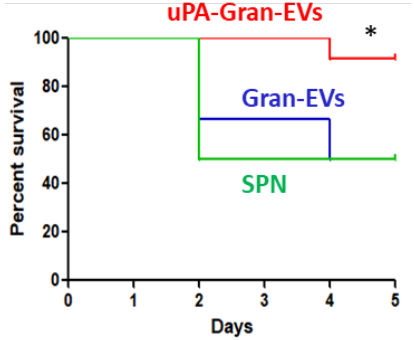
➔ **Machinerie fibrinolytique et ciblage du caillot**

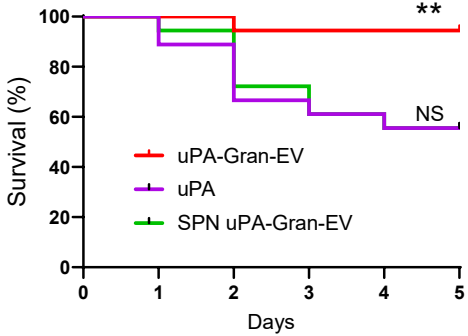
EV fibrinolytiques dans un modèle murin de sepsis

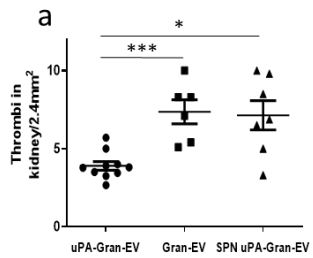


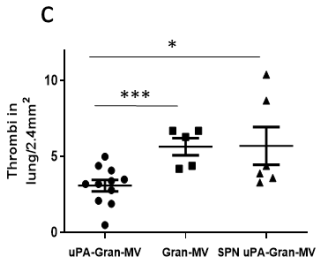
Sylvie Cointe

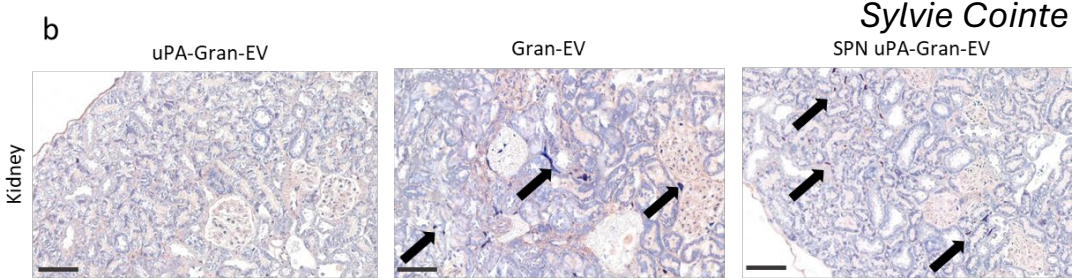
Modèle de ligature et ponction caecale chez la souris

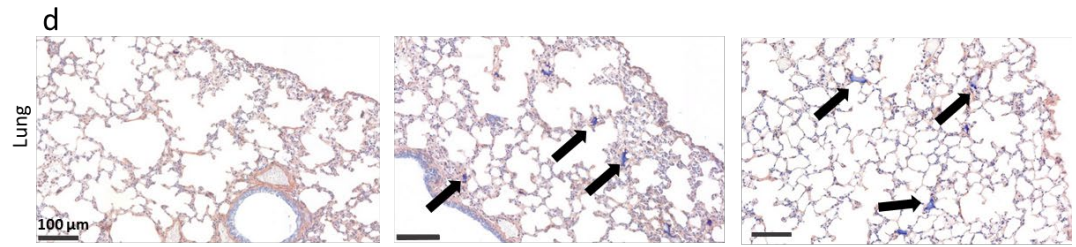








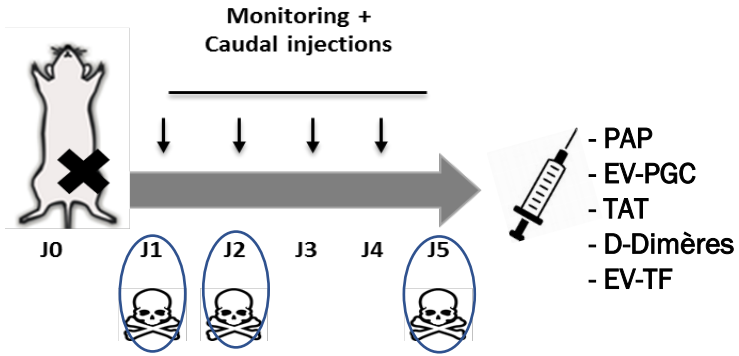




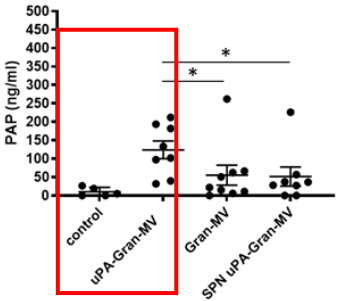
Les Gran-EVs fibrinolytiques ↑ la survie et ↓ le nombre de thrombi dans les organes vitaux

Cointe et al. Blood 2022

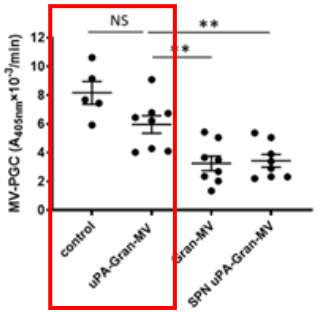
Impact des EVs sur la balance hémostatique murine



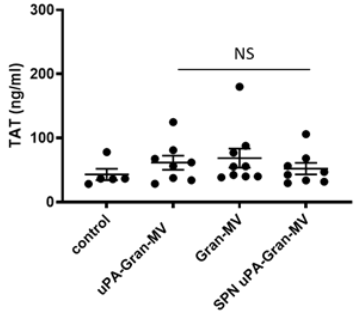
PAP à J2



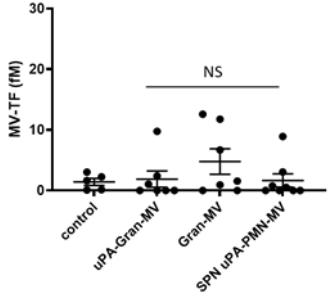
Génération de plasmine des EVs à J5



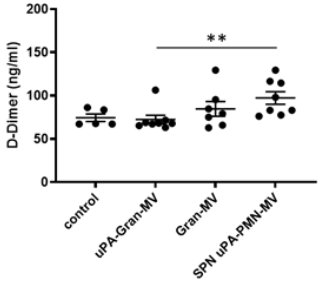
TAT à J5



Activité facteur tissulaire des EVs à J5



D-Dimères à J5

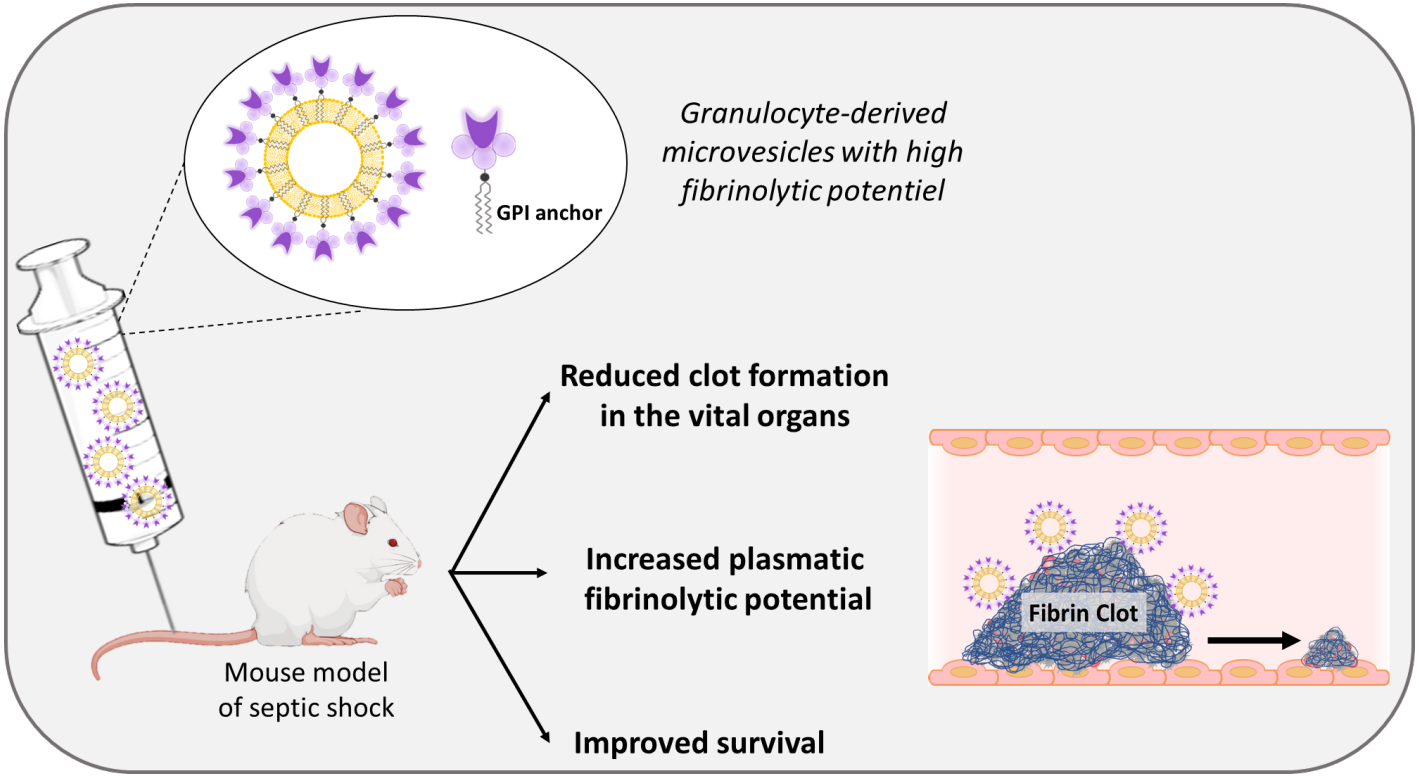


L'injection de EVs n'a pas modifié l'activité procoagulante murine

L'injection de uPA-Gran-MVs a modifié la balance hémostatique vers un profil plus fibrinolytique

Cointe et al, Blood 2022

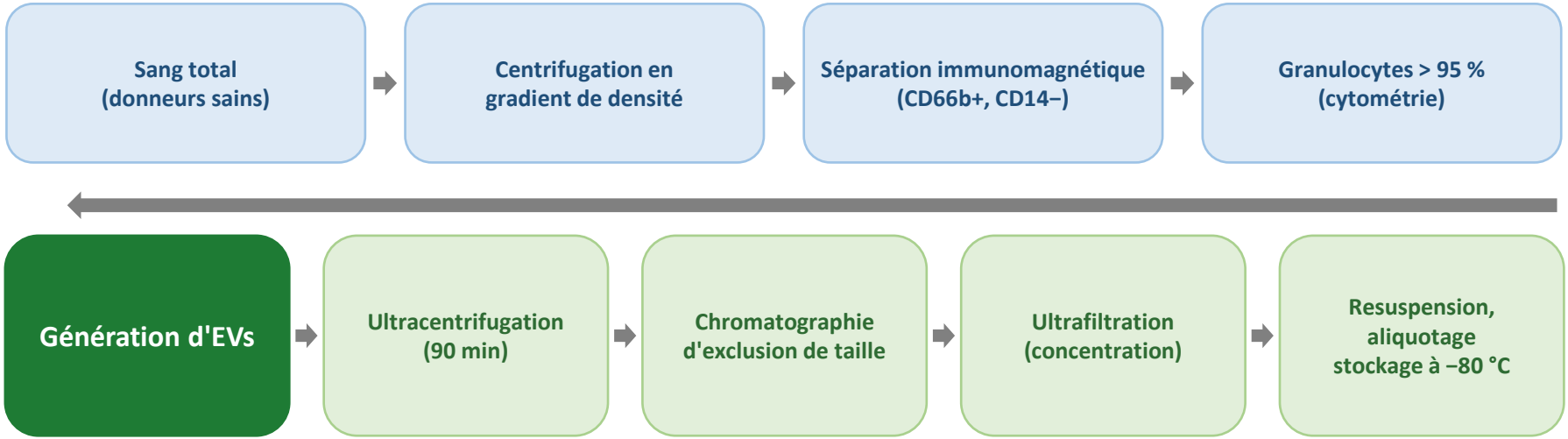
Gran-EV fibrinolytique dans le sepsis



Un mécanisme protecteur favorisant la dissolution des microthrombi, la perfusion des organes, et améliorant ainsi le devenir du choc septique ?

Cointe et al, Blood 2022

Le procédé de bioproduction



Contrôle qualité du lot

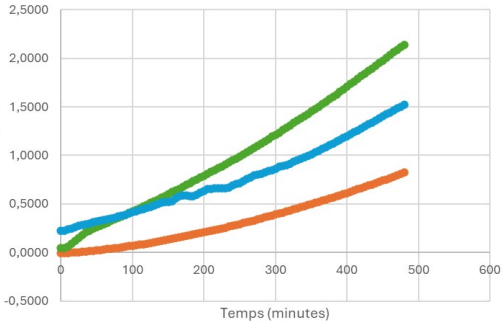
- Quantification des EVs par cytométrie : CD15, CD66b, CD66c
- Activité fibrinolytique : Vmax > 10 mOD/min (0,2 × 10^9 EV/mL)
- Sécurité hémostase : activité procoagulante < 10 fM
- Stérilité, endotoxines, mycoplasmes, pH, particules visibles

Rendement de production : un verrou

Procédé	EV / poche	Temps
Vésiculation naturelle + SEC	**1 – 3 × 10^9**	**jours**
Extrusion manuelle	**dizaines × 10^9**	**10 h / poche**
Extrusion automatisée	**centaines × 10^9**	**200 mL/min**



NanoPump-1500bar



Génération de plasmine

- Référence : 2,2 mDO/min
- + NV manuel : 3,4 mDO/min
- **+ NV automate : 4,9 mDO/min**

➔ Meilleur rendement et gain de temps

➔ Génération de plasmine conservée

Conclusion

- La contribution des EVs à l'hémostase n'est pas exclusivement procoagulante : elle dépend d'une balance

- La balance coagulolytique stratifie les patients avec une coagulopathie infectieuse ➔ vers l’automatization de la mesure

- La balance coagulolytique permet de sélectionner des sous-populations d’intérêt thérapeutique ➔ vers une bioproduction d’EV fibrinolytique

Équipe EV (C2VN) :
Françoise DIGNAT-GEORGE
Stéphane ROBERT
Sylvie COINTE
Corinne CHAREYRE
Amandine BONIFAY
Léa PLANTUREUX
Akhil KONKOTH
Marie HUBERT

Collaborateurs académiques
Nicola MUTCH (Aberdeen)
Rienk NIEUWLAND (Amsterdam)
Nigel MACKMAN (Chapell Hill)
Rory KOENEN (Maastricht)

Laboratoire de Biologie Vasculaire (APHM)
Evelyne ABDILI
Laurent ARNAUD

Services de Réanimation (APHM)
Karim HARTI-SOUAB
Marc LEONE
Christophe GUERVILLY

Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes
Jean-Christophe GRIS
Jean-Yves LEFRANT
Eva COCHERY-NOUVELLON

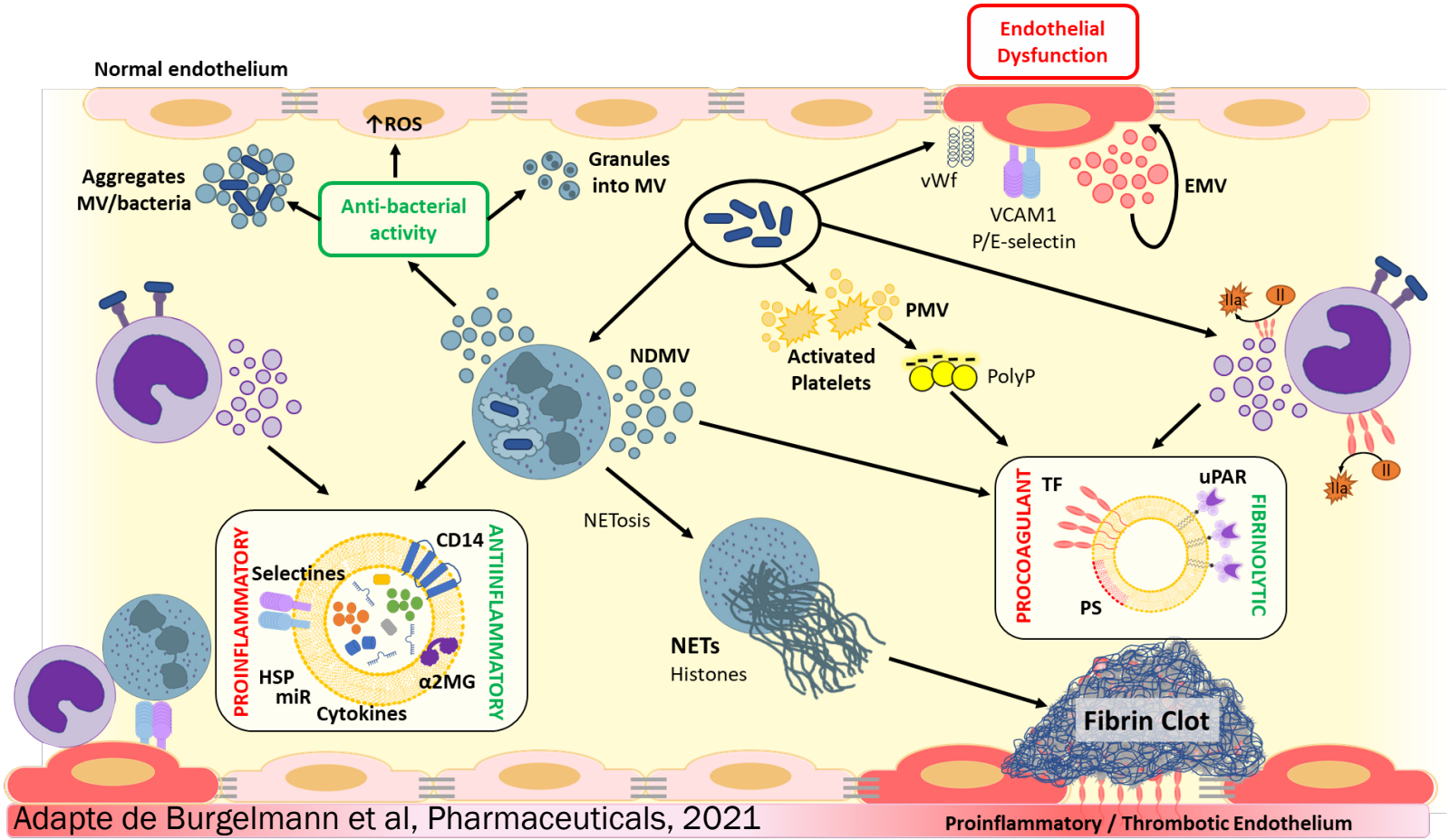


CEReSS :
Anderson LOUNDOU

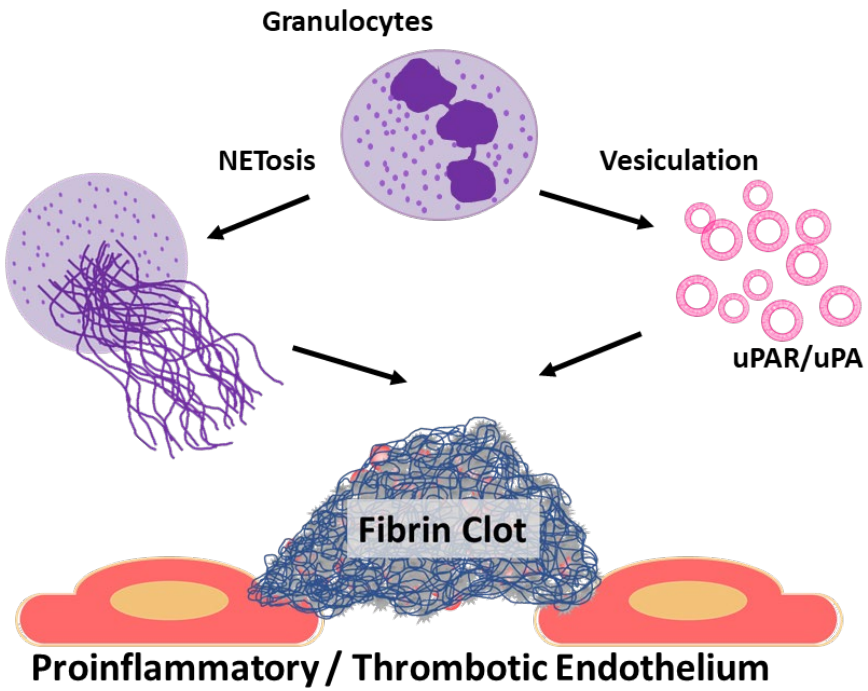
Biocytex :
Philippe PONCELET
Tarik BOURICHE
Coralie JUDICONE

Stago :
Olivier MATTHIEU
Loris VALLIER

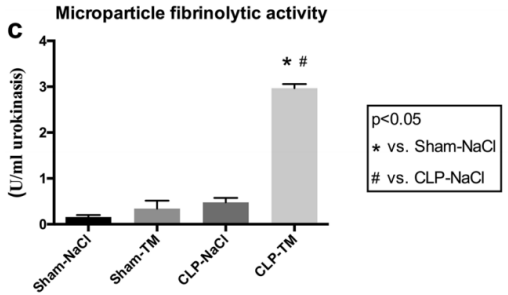
Role ambivalent des EVs dans le sepsis

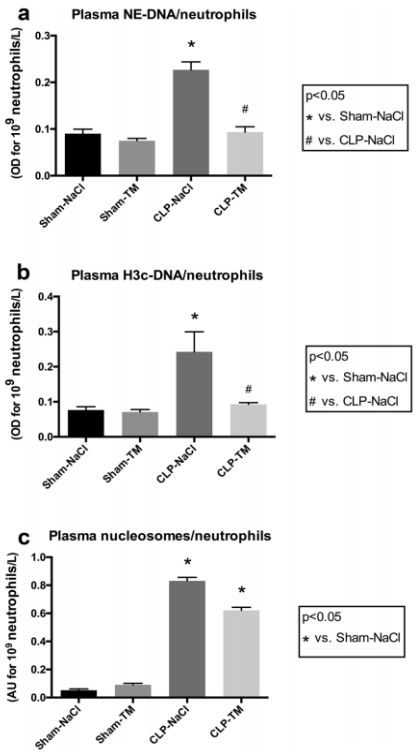


Role ambivalent des granulocytes dans le sepsis



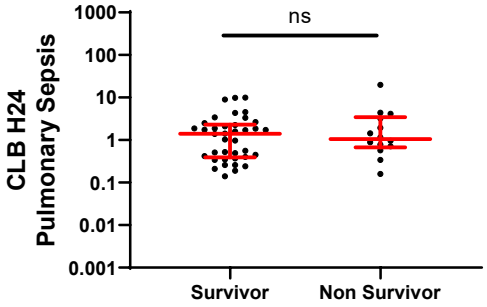
Thrombomodulin favors leukocyte microvesicle fibrinolytic activity, reduces NETosis and prevents septic shock-induced coagulopathy in rats

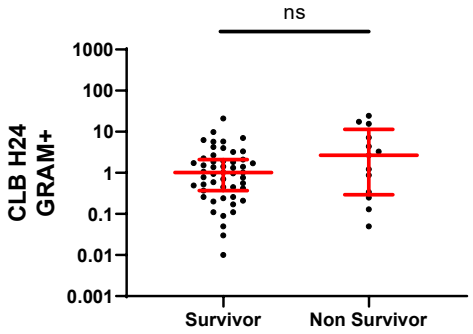


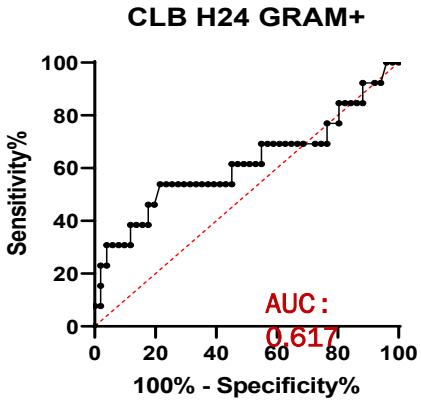


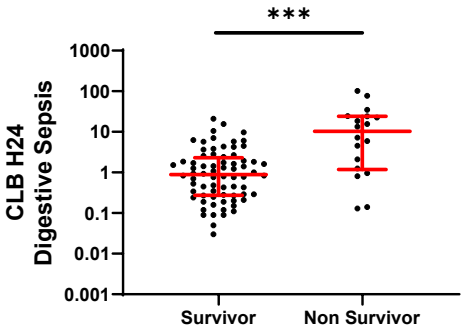
Helms J et al, Ann. Int Care 2017

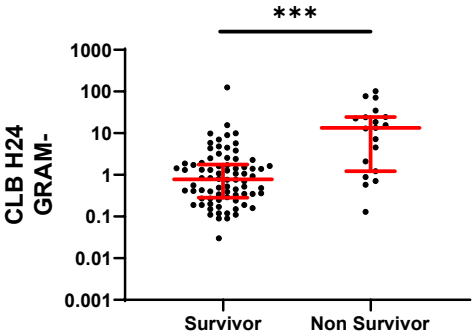
Impact origine du sepsis et nature du pathogène ?

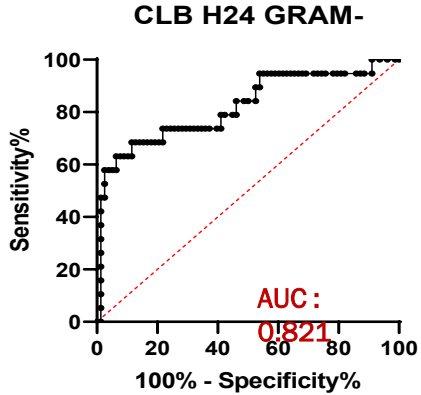












La valeur pronostique du MV-CLB est déterminée par la nature du pathogène