

BOOK DES ABTRACTS

CONGRÈS de la SOCIÉTÉ FRANÇAISE de THROMBOSE ET d'HÉMOSTASE

EN COLLABORATION ENTRE LYON ET GENÈVE



SFTH

SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE THROMBOSE
ET D'HÉMOSTASE

AVEC LE SOUTIEN DE



1^{ER}-3
OCTOBRE
2025

CENTRE DES CONGRÈS DE

LYON

congres-hemostase.com

Téléchargez l'application mobile du congrès !



Google Play



App Store



RETROUVEZ :

- le programme
- les intervenants
- les partenaires
- le plan d'exposition
- les posters



congres-hemostase.com

SOMMAIRE

Communications orales

Jeudi 2 octobre 2025 – 10h30 à 12h00

- **Communications orales – Hémophilie et maladie de Willebrand** Page 08
 - 00016 - Le réservoir extravasculaire et cellulaire de Facteur IX, alimenté par la prophylaxie, constitue une barrière hémostatique déterminante contre les saignements.
 - 00050 - PHILEOS : Etude cas-témoins européenne évaluant la prévalence de la perte osseuse chez les patients hémophiles.
 - 00075 - Consommation de soins et poids de la maladie de Willebrand : étude des données pseudonymisées du SNDS.
 - 00083 - Déficits en FV et combinés en FVIII et FV : analyse des prises en charge des grossesses et Saignements Utérins Anormaux en France.
 - 00095 - Safety of von Willebrand factor substitution for neuraxial anesthesia in women with persistent von Willebrand deficiency at delivery.
- **Communications orales – Thrombose** Page 12
 - 00077 - Rôle de l'hématopoïèse clonale de signification indéterminée et de la NETose dans la maladie thrombo-embolique veineuse inexpliquée : résultats intermédiaires de l'étude CLODETTE.
 - 00086 - Intérêt des monomères de fibrine pour le diagnostic de la coagulation intravasculaire disséminée en population néonatale.
 - 00111 - Etude fonctionnelle de six variations THBD identifiées dans des familles aux antécédents de maladie thromboembolique veineuse.
 - -00116 - Surveillance du traitement anticoagulant par argatroban chez les patients en phase aiguë d'une suspicion de Thrombopénie Induite à l'Héparine : étude multicentrique française.
 - 00135 - Hématopoïèse clonale de signification indéterminée (CHIP) et survie globale de patients coronariens : suivi pendant 24 ans d'une large cohorte de patients.

Jeudi 2 octobre 2025 – 14h15 à 15h45

- **Communications orales – Prix SFTH et partenaires** Page 16
 - 00015 - Le méthotrexate dans le traitement de l'arthropathie hémophilique.
 - 00064 - Le modèle murin Gp1ba-Cre induit une recombinaison marquée dans les progéniteurs pré-mégacaryocytaire-érythroïdes.
 - 00068 - XATEM : Évaluation des performances d'un nouveau test de thromboélastométrie rotative dans le dépistage des surdosages en anticoagulants oraux directs anti-Xa en situation d'hémorragie grave.
 - 00084 - Analyse comparative de la composition de thrombus coronaires entre thromboses de stent et thromboses natives dans le syndrome coronarien aigu.
 - 00103 - Le polyvinyl sulfonate peut-il remplacer l'héparine pour réaliser le test SRA et augmenter ses performances diagnostiques ?
 - 00114 - Une antiprotéase de la famille des serpins, la protéase nexine-1 (PN-1), dans l'arthropathie hémophilique.

Vendredi 3 octobre – 08h30 à 10h00

- **Communications orales – Plaquettes** Page 21
 - 00051 - Platelet dense granule defect: experience in a French Cohort of patients with abnormal bleeding score.
 - 00087 - Diagnostic des thrombopénies constitutionnelles en pédiatrie : Expérience lyonnaise.
 - 00096 - RPS6 : une nouvelle cible pour moduler la production des plaquettes ?
 - 00100 - Caractérisation des fonctions plaquettaires chez une patiente déficiente en ARHGEF1.
 - 00163 - Interim data from Phase 2 study of HMB-001 for Prophylaxis in Glanzmann Thrombasthenia.
- **Communications orales – Thrombose et endothelium** Page 26
 - 00006 - Maladie thromboembolique de la femme associée à des facteurs de risque transitoires faibles : analyse du risque de récurrence. Cohorte internationale.
 - 00010 - Endothelial Dysfunction can be revealed by a new Cleavage of Membrane-bound Endoglin mediated by thrombin in Preeclampsia.
 - 00085 - Loss of pulsatility alters hemostasis-related gene expression and angiogenesis in vascular endothelial cells.
 - 00093 - Résultats d'une enquête de pratique nationale sur la biologie des anticorps antiphospholipides.
 - 00137 - Les hématopoïèses clonales de potentiel indéterminé associées aux mutations de DNMT3A favorisent la formation de Neutrophil Extracellular Trap.

- **Biologie et clinique** Page 30
 - 00066 - Analyse de la corrélation entre les taux de fibrinogène et de facteur II en pér- et postopératoire de chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle.
 - 00088 - Diagnosis and management of Acquired Hemophilia A: a 10-year single center and retrospective cohort study, the DEHAC study.
 - 00109 - Rebond d'héparine après chirurgie cardiaque : incidence et impact clinique.
 - 00133 - Evaluation du TCA et TCK pour le dépistage des déficits à risque hémorragique en pédiatrie : étude rétrospective réalisée au CHU Robert Debré.
 - 00141 - Particularities of Superficial Venous Thrombosis.
 - 00149 - Mise en place et évaluation du dosage de la sécrétion plaquettaire de sérotonine dans le diagnostic des thrombopathies.
 - 00150 - Optimisation de l'accès territorial aux facteurs de coagulation en urgence : un enjeu pour les maladies hémorragiques rares.

- **Recherche fondamentale** Page 34
 - 00027 - Mécanismes responsables de la forte pathogénicité des anticorps de type VITT/VITT-like par rapport aux anticorps de TIH.
 - 00055 - The Effect of Yoda1-Mediated Piezo1 Activation on RBC-driven coagulation.
 - 00056 - Altération de la séquence Kozak du gène *F8*, un nouveau mécanisme moléculaire responsable d'hémophilie A mineure.
 - 00071 - Selective TSP-1/CD47 Antagonism: A Novel Antithrombotic Strategy with Preserved Hemostasis.
 - 00072 - Modulation of platelet interaction with collagen by carbamylation, a NEPTM occurring during pathophysiological vascular aging.
 - 00127 - Megakaryopoiesis disorder in sickle cell disease.

Posters Affichés

- **Thème 1 : Hémostase et hémorragie** Page 37
 - 00013 - Hémophilie A acquise, comorbidités et embolies septiques chez une patiente traitée par emicizumab : un défi thérapeutique complexe.
 - 00014 - Facilité d'apprentissage et d'utilisation du stylo injecteur Mim8 pré-rempli pour le traitement de l'hémophilie
 - 00017 - La prophylaxie Mim8 au-delà des saignements : résultats à multiples facettes rapportés par les patients hémophiles A dans FRONTIER2.
 - 00018 - FRONTIER3 : Sécurité et efficacité de la prophylaxie par Mim8 chez les enfants atteints d'hémophilie A.
 - 00019 - Sécurité et efficacité de la prophylaxie par Mim8 une fois toutes les deux semaines dans l'hémophilie A : analyse intermédiaire de FRONTIER4.
 - 00020 - Résultats rapportés par les patients et les aidants sur la prophylaxie sous-cutanée par Mim8 chez les enfants atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs : étude de phase 3 FRONTIER3.
 - 00021 - Évaluation de la manipulation du stylo-injecteur et des résultats rapportés par les patients switchant d'emicizumab à Mim8 dans l'étude FRONTIER5.
 - 00022 - Étude de switch FRONTIER5 : sécurité de l'initiation de la prophylaxie Mim8 sans wash-out d'emicizumab.
 - 00023 - Taux de saignement annualisé chez les patients atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs, avec ou sans articulations cibles à la baseline : Résultats de l'étude de phase 3 explorer7 de concizumab.
 - 00024 - Taux de saignement annualisé chez les hémophiles A/B et articulations cibles : Étude explorer8 de concizumab.
 - 00026 - Caractéristiques de la cohorte Glanzmann type 1 alsacienne manouche et non manouche : comparaison du phénotype hémorragique.
 - 00030 - Etude ORPHEE : Utilisation en prophylaxie du rIX-FP chez les patients ado-adultes hémophiles B.
 - 00031 - Etude ORPHEE : Utilisation en prophylaxie du rIX-FP chez les enfants atteints d'hémophilie B.
 - 00032 - Anticoagulation au long cours chez un patient atteint d'hémophilie A sévère sous prophylaxie à l'efanesoctocog alfa.
 - 00033 - Etude ORPHEE : Utilisation de rIX-FP dans la prise en charge chirurgicale chez les patients atteints d'hémophilie B.
 - 00035 - Efficacité d'une dose totale réduite d'immunoglobulines intraveineuses dans la prise en charge du syndrome de Willebrand acquis sur gammopathies monoclonales IgG.
 - 00037 - Titres d'inhibiteurs anti-facteur VIII chez les personnes atteintes d'hémophilie A sous emicizumab dans l'étude ATHN 7.
 - 00038 - Analyse de l'exposition au facteur VIII dans l'étude HAVEN 7 : Emicizumab chez les nourrissons atteints d'hémophilie A sévère.

- 00039 - Profils de saignement chez les nourrissons atteints d'hémophilie A (HA) et traités par emicizumab: une analyse de l'étude HAVEN 7.
- 00040 - TSUBASA : Etude prospective évaluant l'activité physique et les saignements, la QoL et la tolérance chez les HA sans inhibiteur.
- 00041 - Protéomique plasmatique et biomarqueurs du collagène chez les personnes atteintes d'HA recevant emicizumab dans l'étude STASEY.
- 00042 - Intérêt de la résolution des profils anormaux d'inversion de l'intron 1 pour le conseil génétique.
- 00043 - Etude BASIS : résultats chez les patients hémophiles A ou B sans inhibiteurs éligibles à l'augmentation de dose de marstacimab.
- 00044 - ELISA standardisé de haute qualité pour réaliser les adaptations de dose lors de la prophylaxie par concizumab chez les patients atteints d'hémophilie A/B avec ou sans inhibiteurs, en routine : Description du modèle d'accès au test.
- 00045 - Efficacité et sécurité de la prophylaxie par concizumab chez les patients atteints d'hémophilie avec inhibiteurs : Résultats du programme d'accès précoce en France.
- 00046 - Déficit acquis sévère en facteur VII : à propos d'un cas et de l'utilisation de facteur VII activé.
- 00047 - Episodes hémorragiques non articulaires chez les patients atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs : Étude explorer7 de concizumab.
- 00059 - Création d'un centre de ressources et de compétences (CRC) maladies hémorragiques constitutionnelles en Guyane française.
- 00067 - Diagnostic tardif et gestion de la grossesse et du peri-partum chez une patiente ayant une maladie de pseudo-Willebrand.
- 00069 - Willsims®, un Serious Game sur la maladie de Willebrand : résultats d'une enquête évaluant l'intérêt pédagogique.
- 00073 - Encadrer les prescriptions hors AMM dans les maladies rares de l'hémostase : exemple de l'emicizumab dans l'hémophilie acquise.
- 00074 - Préférences des patients dans le traitement de l'hémophilie en France : une étude sur les nouvelles thérapies sous-cutanées.
- 00076 - Assessing activity limitations after switching from prophylaxis to emicizumab in adults with haemophilia A: study protocol.
- 00081 - Effet du prétraitement par chauffage sur l'Emicizumab et l'Efanesoctocog alfa.
- 00082 - Quelle ETP dispensée auprès des patients atteints d'hémophilie A sévère en France lors de la mise sous Emicizumab ?
- 00090 - Real-world Experience with Emicizumab in Four Patients with Haemophilia A.
- 00091 - When a Missed Diagnosis Nearly Led to Paralysis: A Case of Severe Diagnostic Wandering in Undiagnosed Haemophilia A.
- 00092 - Séance d'éducation thérapeutique collective pour adolescents au CRH de Rennes : L'escape game peut-il être une solution ?
- 00094 - Cas index féminin d'hémophilie B mineure porteuse d'un variant F9 de signification inconnue : enjeux et options en cas de grossesse.
- 00097 - Mise en place d'un dispositif transfusionnel performant pour une césarienne à haut risque hémorragique.
- 00098 - Entretiens pharmaceutiques pour les patients hémophiles : retour d'expérience d'un CRC-MHR.
- 00102 - Déficit combiné en FV et FVIII à propos d'une famille de l'ouest Algérien.
- 00107 - Comment la méthode des seuils peut-elle orienter le choix des traitements : illustration chez des patients français atteints d'hémophilie A ou B.
- 00108 - Glycosaminoglycanes endogènes et hémostase chez un patient hémodialysé chronique.
- 00112 - Déficit acquis en FV: y penser c'est éviter les complications ! A propos d'un cas après chirurgie vasculaire et antibiothérapie.
- 00113 - Résultats cliniques de 2 ans de traitement par efanesoctocog alfa chez des enfants atteints d'hémophilie A sévère : deuxième analyse intermédiaire de la cohorte européenne de l'étude XTEND-ed.
- 00115 - Résultats de l'enquête : Quand prescrire un génotypage devant un déficit rare en facteur de la coagulation ?
- 00118 - Résultats cliniques de 3 ans de traitement par efanesoctocog alfa chez des adultes et adolescents atteints d'hémophilie A sévère : deuxième analyse intermédiaire de la cohorte européenne de l'étude XTEND-ed.
- 00119 - Evaluation de l'activité physique et la santé articulaire des patients atteints d'hémophilie A sous prophylaxie par efanesoctocog alfa: Caractéristiques des patients à l'inclusion de l'étude FREEDOM.
- 00120 - Profil de toxicité plaquettaire des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique, analyse multicentrique.
- 00121 - Les déficits héréditaires en FVII dans la région de Tlemcen, Algérie : une étude rétrospective clinico-biologique.
- 00125 - Apport des sciences humaines et sociales pour promouvoir des parcours de soins capacitants dans la maladie de Willebrand.
- 00126 - Evolution du programme d'éducation thérapeutique pour maladie hémorragique rare : expérience strasbourgeoise.
- 00132 - Intérêt du séquençage d'un panel de gènes dans le diagnostic des thrombopénies constitutionnelles : retour sur une expérience Française.

- 00134 - Déficit sévère en facteur VII associé à un phénotype hémorragique sévère : cas de deux enfants traités en prophylaxie par facteur VII plasmatique.
- 00147 - Impact des innovations thérapeutiques sur les consommations médicamenteuses dans les maladies hémorragiques rares.
- 00148 - Description du besoin médical non/partiellement couvert ayant conduit à l'octroi d'un traitement compassionnel par efanesoctocog alpha : résultats intermédiaires de l'étude ECHO.
- 00157 - Déficit congénital en facteur VII : à propos de deux cas cliniques.
- 00158 - Évaluation de l'impact sociétal de emicizumab en France depuis son autorisation de mise sur le marché : bilan de 2018 à 2024.
- 00165 - Maladie de Willebrand chez l'enfant : challenges diagnostiques à travers trois cas cliniques.
- 00167 - Hémophilie A acquise dans le contexte d'une pancréatite aiguë auto immune de type 2.
- 00169 - Entretiens pharmaceutiques ciblant interactions médicamenteuses, automédication et risque de saignement au sein d'un CRC-MHR.

– Thème 2 : Hémostase et thrombose

Page 75

- 00007 - Nouveaux paramètres érythrocytaires hémostaseologiques dérivés du principe Coulter : étude pilote dans le diabète sucré.
- 00008 - Embolies pulmonaires en France : gradients saisonniers et géographiques.
- 00034 - Évaluation de la viscosité sanguine et de la coagulation dans les polyglobulies : pertinence des marqueurs cliniques.
- 00049 - Effet de l'hématocrite in vitro sur la coagulation chez des sujets sains et des patients drépanocytaires.
- 00060 - Do mitochondria-derived reactive oxygen species modulate platelet activation and aggregation: comparison between sickle cell patients and healthy individuals.
- 00065 - Etude moléculaire des variants thrombogènes des gènes F2 et F5 par discrimination allélique : interférences et solutions.
- 00104 - Time-course follow-up of successful treatment and blood activation biomarkers in a patient with VITT following the adenovirus vector Covid 19 vaccination.
- 00123 - Intérêt des monomères de fibrine comme marqueurs de thrombose en phase aiguë de Thrombopénie Induite à l'Héparine.
- 00128 - Hemostatic complications and hematological malignancies : literature review.
- 00140 - Thrombose veineuse induite par les médicaments.
- 00143 - Particularités des thromboses veineuses profondes compliquées d'embolie pulmonaire.
- 00144 - Clinical profil of digestive thrombosis patients.
- 00145 - Caractéristiques cliniques et étiologiques des thromboses de la veine cave : étude rétrospective sur 20 ans.
- 00146 - Prevalence du lupus érythémateux systémique dans la maladie veineuse thrombo embolique.
- 00153 - Comparaison entre l'ACLTOP970® et l'Acustar® pour le dosage automatisé des anticorps anti PF4/héparine IgG.
- 00156 - A survey on age-adjusted D-dimer threshold in clinical practice: adopting the age-adjusted threshold at Hospices Civils de Lyon.
- 00159 - Thrombin generation and fibrin clot structure in nephrotic patients with primary glomerular disorders: a cohort study.
- 00162 - Prevalence of the MTHFR C677T Polymorphism Among Patients Tested at the Blood Transfusion Institute Sarajevo (January 2021 – September 2024).
- 00164 - Risk of venous thromboembolism during the first pregnancy in women with antithrombin deficiency of different genotypes.
- 00168 - Automatisation du dosage de l'ADAMTS13 sur AcuStar®, un atout pour le suivi du PTT pendant la grossesse : à propos d'un cas.
- 00170 - Etude des performances des D-Dimères comme outils d'exclusions d'un thrombus intra- auriculaire chez les patients avec une fibrillation atriale.

– Thème 3 : Traitements antithrombotiques

Page 86

- 00166 - Use of andexanet alfa in a Swiss tertiary hospital: safety, efficacy and guideline adherence.

– **Thème 4 : Exploration biologique de l'hémostase**

Page 87

- 00009 - Performance Evaluation of the cobas t 711 Coagulation Analyzer for Seven Coagulation Assays.
- 00028 - Standardized values of Thrombin Generation parameters in normal pregnancy using the fully-automated ST-Genesia system.
- 00029 - Les vésicules profibrinolytiques sont significativement élevées chez les patientes pré-éclamptiques.
- 00036 - Performance evaluation of the Roche Diagnostics Russell's Viper Venom reagents for Lupus Anticoagulant detection.
- 00048 - Pharmacocinétique du facteur Willebrand dans le syndrome de Willebrand acquis lié à une gammapathie monoclonale.
- 00052 - Evaluation de la sensibilité de 4 céphalines commerciales.
- 00053 - Mise au point du dosage de la bivalirudine par son activité anti-IIa.
- 00061 - Etude de l'impact de l'hémolyse sur le dosage de paramètres de la coagulation sur ACL TOP® (Werfen).
- 00062 - Délais de stabilité des dosages d'argatroban, danaparoiide sodique et fondaparinux sodique sur plasmas conservés à température ambiante.
- 00063 - Temps témoin en hémostase : Enquête de pratiques pour le TP et le TCA et état de l'art.
- 00078 - Clinical significance of Immature Platelet Fraction above 30%: one year in Bicêtre hospital.
- 00079 - Sensibilité du PTT-A vis-à-vis des déficits en facteurs VIII, IX, XI et XII.
- 00089 - Evaluation des performances du sthemo 301 et de son intégration dans l'activité du laboratoire d'hématologie du CHU Dupuytren.
- 00105 - Etude de la stabilité des D-dimères sur les automates ACLTOP 750 (Werfen) après centrifugation et conservation à température ambiante Versus 4°C.
- 00106 - Essai de l'automate CN-6000 (Sysmex) au CHU de Bordeaux.
- 00117 - Intérêt du dosage chromogénique du facteur VIII dans l'exploration d'un syndrome hémorragique.
- 00122 - Etude des réponses aux antiagrégants par le Multiplate®, leur variabilité et impact du choix de l'anticoagulant du prélèvement.
- 00124 - Bilan 2024 du réseau Génostase (réseau national des laboratoires de biologie moléculaire des pathologies de l'hémostase) : une activité en croissance qui se diversifie.
- 00129 - L'étude HEED Diag Expert - Hémostase enfant en danger du diagnostic à l'expertise : un Delphi pour un défi.
- 00131 - Risque émergent biologique et hémostase : évaluation de deux tests de TQ en sang total citraté.
- 00136 - Lupus Anticoagulant et anomalies d'hémostase : Un Piège Diagnostique à Ne Pas Ignorer.
- 00138 - Evaluation de l'effet in vitro des anticoagulants oraux directs à activité anti-Xa sur les paramètres d'hémostase de routine.
- 00139 - Bilan d'hémostase perturbés sous AOD anti-Xa : concentrations élevées d'AOD ou cause surajoutée ?
- 00142 - Discordances FVIII chronométrique/chromogénique dans l'hémophilie A non sévère : mutations ou variabilité analytique ?
- 00151 - Importance diagnostic du Temps de quick dans le sepsis.
- 00154 - Validation de l'automatisation de la phase pré-analytique pour les dosages de facteur de Willebrand.
- 00155 - Un anticorps anti-facteur VIII neutralise l'interférence de l'efanesoctocog alpha sur la mesure de la concentration d'emicizumab.

– **Thème 5 : Hémostase : aspects fondamentaux**

Page 106

- 00011 - Efficiency of Bayesian inference for tests: inter assay standard deviation assessment.
- 00012 - Transient accuracy assessment in regard of a multisite laboratory: statistic relevance of Bonferroni's correction for optimal z-scores analysis.
- 00025 - Improved longitudinal z-scores analysis using a Predictive Control Chart (PCC).
- 00099 - Effets hors cibles de l'émicizumab sur les monocytes/macrophages : données phénotypiques, fonctionnelles et transcriptomiques en cellules uniques.
- 00152 - l'Indice d'Immuno-inflammation systémique (SII) comme biomarqueur pour la prédiction de la gravité de l'appendicite aigüe.

Jeudi 2 octobre 2025 – 10h30 à 12h00
Communications orales – Hémophilie et maladie de Willebrand

00016 - Le réservoir extravasculaire et cellulaire de Facteur IX, alimenté par la prophylaxie, constitue une barrière hémostatique déterminante contre les saignements.

A. Leuci¹, M. Marano¹, M. Daniel¹, Y. Dargaud¹

¹Ur4609 Univ Lyon 1 - Lyon (France)

Introduction : Le FIX possède des propriétés pharmacocinétiques distinctes par rapport au FVIII, en particulier en ce qui concerne sa distribution dans l'espace extravasculaire. Des modèles précliniques montrent que les taux de FIX diminuent rapidement après une perfusion, avec une réduction pouvant atteindre 80 % dans les cinq premières minutes suivant l'administration intraveineuse. Des études antérieures ont identifié le collagène de type IV comme le principal site de liaison du FIX dans l'espace extravasculaire, avec des concentrations extravasculaires de FIX plusieurs fois supérieures à celles du plasma. De plus, des modèles animaux suggèrent que l'expression endogène de FIX dysfonctionnel, en compétition avec le FIX perfusé pour la liaison au collagène IV, peut altérer la réponse hémostatique à la prophylaxie. Malgré les preuves croissantes de la distribution extravasculaire du FIX, les essais pivots récents sur les produits FIX à demi-vie prolongée (EHL-FIX) se sont principalement concentrés sur l'atteinte de taux résiduels élevés dans le plasma. Dans une étude récente, nous avons analysé la distribution extravasculaire et cellulaire de trois types de FIX : dérivé plasmatique, recombinant et à demi-vie prolongée.

Matériels et Méthodes : La distribution extravasculaire du FIX a été étudiée par immunohistochimie. L'activité procoagulante du FIX dans l'espace extravasculaire a été mesurée à l'aide d'un test de saignement sur la veine saphène. Les tests fonctionnels plaquettaires, western blot et microscopie à fluorescence ont été utilisés pour étudier la distribution cellulaire du FIX.

Résultats : Nos résultats suggèrent que chez les patients atteints d'hémophilie B sévère sous prophylaxie régulière, l'accumulation extravasculaire progressive du FIX pourrait améliorer significativement la capacité de coagulation dans certains tissus cibles, offrant ainsi une protection accrue contre les saignements. Nous avons également observé que les cellules endothéliales et les plaquettes ont une capacité d'endocytose de FIX avec une cinétique de dégradation différente de la protéine dans les deux types cellulaires. Enfin, les plaquettes sont capables de libérer le FIX après activation.

Conclusion : Ces résultats montrent que chez les individus atteints d'hémophilie B sévère recevant une prophylaxie régulière par FIX, l'accumulation extravasculaire et cellulaire du FIX au fil du temps pourrait avoir un impact significatif sur la capacité de coagulation et la protection contre les saignements.

00050 - PHILEOS : Etude cas-témoins européenne évaluant la prévalence de la perte osseuse chez les patients hémophiles.

B. Tardy¹, D. Desprez², M. Brinza³, A. Boban⁴, F. Genre-Volot⁵, B. Guillet⁶, B. Pan-Petesht⁷, C. Lambert⁸, Y. Repesse⁹, B. Frotscher¹⁰, A. Lebreton¹¹, V. Gay¹², A. Lienhart¹³, A. Montmartin¹⁴, E. Presles¹⁵

¹Centre de Traitement de l'Hémophilie, CHU Saint-Etienne - Saint-Etienne (France),

²Centre de Traitement de l'Hémophilie, CHU Strasbourg - Strasbourg (France),

³Centre de Traitement de l'Hémophilie, Bucarest - Bucarest (Romania),

⁴Centre de Traitement de l'Hémophilie, CHU Zagreb - Zagreb (Croatia),

⁵Centre de Traitement de l'Hémophilie, CHU Dijon - Dijon (France),

⁶Centre de Traitement de l'Hémophilie, CHU Rennes - Rennes (France),

⁷Centre de Traitement de l'Hémophilie, CHU Brest - Brest (France),

⁸Centre de Traitement de l'Hémophilie, Bruxelles - Bruxelles (Belgium),

⁹Centre de Traitement de l'Hémophilie, CHU Caen - Caen (France),

¹⁰Centre de Traitement de l'Hémophilie, CHU Nancy - Nancy (France),

¹¹Centre de Traitement de l'Hémophilie, CHU Clermont-Ferrand - Clermont-Ferrand (France),

¹²Centre de Traitement de l'Hémophilie, CHU Chambéry - Chambéry (France),

¹³Centre de Traitement de l'Hémophilie, CHU Lyon - Lyon (France),

¹⁴Université Jean Monnet, Mines Saint-Etienne, Inserm, Sainbiose U1059, Saint-Etienne - Saint-Etienne (France),

¹⁵Inserm1408, Cic, CHU Saint-Etienne - Saint-Etienne (France)

Introduction : L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence de la perte osseuse chez les patients hémophiles en fonction de la sévérité de la maladie, du type d'hémophilie et d'évaluer l'effet protecteur sur la perte osseuse d'une prophylaxie en fonction de sa mise en place précoce ou retardée.

Matériel et Méthodes : PHILEOS est une étude prospective, cas-témoins, européenne, à laquelle 23 centres ont participé (19 centres en France, 1 en Belgique, 1 en Croatie, 1 en Roumanie et 1 en Hongrie). Le protocole approuvé par le comité d'éthique français a été enregistré sous le numéro NCT04384341. Ont été inclus des patients hémophiles sévères, modérés et mineurs. Les patients hémophiles sévères (Hs) ont été divisés en 4 groupes : Hs sans prophylaxie ; Hs recevant une prophylaxie avec un début du traitement entre 0 et 10 ans (HsP 0-10) ou entre 11 et 20 ans (HsP 11-20) ou après l'âge de 20 ans (HsP +20). La Densité Minérale Osseuse a été mesurée sur le col fémoral et sur la colonne lombaire chez les patients hémophiles et chez des témoins sains appariés en fonction de l'âge et de l'indice de masse corporelle. L'ostéopénie est définie par un T score inférieur à -1 et l'ostéoporose par un T score inférieur à -2,5. L'objectif principal était de déterminer la prévalence de l'ostéoporose chez les patients Hs sans prophylaxie. Les objectifs secondaires étaient de déterminer la prévalence de l'ostéoporose et de l'ostéopénie chez les patients hémophiles en fonction de la sévérité, du type d'hémophilie, et de l'âge de début de la prophylaxie pour les Hs.

Résultats : Ont été inclus 224 patients (130 hémophiles A ; 94 hémophiles B) et 224 témoins. Chez les Hs sans prophylaxie, la prévalence de l'ostéoporose était de 24,2% versus 3% chez les témoins appariés, Odd Ratio ajusté (ORa) =13,8 ; [95%CI 1,34 ; 142], p=0,03. Un antécédent d'hépatite C augmente la prévalence de l'ostéoporose dans ce groupe de patients. Chez les patients HsP +20, la prévalence de l'ostéoporose était trois fois plus importante que chez leurs témoins (33.3% vs 10.4% ; ORa 3.75 ; [95%CI 1.24 ; 11.3]) et la prévalence de l'ostéopénie était presque deux fois plus importante que chez leurs témoins (83.3% vs 47.9% ; ORa 9.5 ; [95%CI 2.21 ; 40.8]). La prévalence de l'ostéoporose et de l'ostéopénie entre les patients HsP 0-10 et les HsP 11-20 et leurs témoins appariés n'était pas différente. Il n'y avait pas de différence pour la prévalence de l'ostéoporose et de l'ostéopénie ni entre les patients hémophiles modérés et mineurs et leurs témoins appariés ni entre les patients hémophiles A et B.

Conclusion : La prévalence de l'ostéoporose est significativement plus élevée chez les Hs sans prophylaxie ainsi que chez les patients HsP +20 par rapport à leurs témoins appariés. Dans ces deux groupes de patients, une perte de densité osseuse devrait être recherchée dans notre pratique clinique. Une prophylaxie débutée précocement (avant l'âge de 20 ans) prévient le risque de perte osseuse.

Prévalence Ostéopénie/Ostéoporose

Table 1: Prévalence de l'Ostéopénie/Ostéoporose dans les différents groupes de patients hémophiles comparée à la prévalence de l'Ostéopénie/Ostéoporose chez leurs contrôles appariés.

	Patients ou Contrôles (n)	Age (ans) Médiane (IQR)	IMC (kg/m ²) Médiane (IQR)	Prévalence Ostéopénie (%)	aOR (95% CI)	Prévalence Ostéoporose (%)	aOR (95% CI)
Hémophiles sévères sans prophylaxie	33	38.1 (31.8-51.8)	25.2 (22.7-28.2)	66.7	2.30 (0.76-6.93)	24.2	13.8 (3.94-142)
Contrôles appariés	33	37.7 (33.4-46.9)	25.2 (23.3-27.4)	48.5		3	p=0.03
Hémophiles sévères, début du traitement: après 20 ans	48	40.2 (35.0-46.5)	25.8 (23.2-28.9)	83.3	9.5 (2.31-40.4)	33.3	3.75 (1.34-11.3)
Contrôles appariés	48	41.2 (35.4-46.9)	25.4 (23.3-28.5)	47.9		10.4	1
Hémophiles sévères, début du traitement: entre 11 et 20 ans	27	33.3 (25.35-40)	24.8 (21.3-27.5)	59.3	1.5 (0.53-4.21)	11.1	1.5 (0.25-9.98)
Contrôles appariés	27	32.7 (26.2-39.1)	23.7 (22.2-25)	48.1		7.4	
Hémophiles sévères, début du traitement: entre 0 et 10 ans	33	27.3 (24.3-32.3)	25.9 (23.7-28.4)	54.5	1.8 (0.63-5.1)	0	0.23 (0.01-3.91)
Contrôles appariés	33	27.8 (22.9-32.8)	24.1 (20.8-28.3)	42.4		6.1	
Hémophiles modérés	38	35.7 (26.48-41)	25 (22.1-28.4)	73.9	2.5 (0.78-7.97)	7.9	0.60 (0.14-2.51)
Contrôles appariés	38	37.8 (27.7-45.2)	24.4 (22.5-27.6)	57.9		13.2	
Hémophiles mineurs	45	46.5 (32.4-51.5)	25.7 (23.7-27.7)	50.1	1.56 (0.87-2.55)	6.7	0.75 (0.17-3.85)
Contrôles appariés	45	47.8 (36.4-54.3)	26.6 (21.3-32.9)	40		8.9	
Hémophiles A	130	35.8 (28.4-44.1)	25.1 (22.9-28.2)	65.8	2.32 (1.15-4.67)	13.8	1.70 (0.78-3.71)
Contrôles appariés	130	36.3 (29.0-44.9)	24.7 (22.4-28.4)	46.2		8.5	
Hémophiles B	94	38.1 (27.9-48.8)	25.4 (22.5-28.8)	66.0	2.33 (1.15-4.51)	18.0	2.0 (0.81-4.90)
Contrôles appariés	94	38.7 (28.1-49.0)	25.4 (22.5-27.8)	48.9		8.5	

OR: odds ratio ajusté; p n'est donné que pour l'objectif primaire qui détermine la prévalence de l'ostéoporose chez les hémophiles sévères sans prophylaxie

00075 - Consommation de soins et poids de la maladie de Willebrand : étude des données pseudonymisées du SNDS.

M. Daniel¹, C. Deletré², B. Dervaux², J. Labreuche², G. Fichet², P. Boisseau³, C. Zawadzki⁴, E. Jeanpierre¹, C. Ternisien⁵, M. Trossaert⁵, N. Itzhak⁶, Y. Repesse⁷, C. Denis⁸, A. Rauch¹, S. Susen¹

¹Institut Hématologie-Transfusion, CHU de Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011-Egid - Lille (France),
²Statistique, Evaluation Economique, Data Management, CHU de Lille - Lille (France),

³Service de Génétique Médicale, CHU de Nantes - Nantes (France),
⁴Institut Hématologie-Transfusion, CHU de Lille - Lille (France),

⁵Service d'hémostase Clinique, CHU de Nantes - Nantes (France),
⁶Laboratoire d'hémostase, Hôpital Lariboisière, APHP - Paris (France),

⁷Laboratoire et Hémostase Clinique, CHU de Caen - Caen (France),
⁸Inflammation & Thrombose-Umr 1176, Inserm/ Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre - Paris (France)

Introduction : Le Système National de Données de Santé (SNDS) regroupe les principales bases de données de santé et couvre 99% de la population française (>67 millions) permettant une analyse exhaustive de la consommation de soins au plan national.

Les patients atteints de la maladie de Willebrand (MW) présentent des manifestations hémorragiques de sévérité, de localisation et de fréquence variables. Plusieurs études suggèrent que globalement ces patients recourent plus fréquemment aux soins que la population non atteinte. Toutefois, il n'existe à ce jour aucune base de données permettant d'associer de manière exhaustive et objective les caractéristiques phénotypiques et génotypiques de la MW aux données de santé disponibles.

Le but est de comparer la consommation de soins des patients avec MW à une population contrôle appariée (CA) sans maladie hémorragique.

Matériels et Méthodes : La base de données du Centre de Référence de la Maladie de Willebrand (CRMW) a été appariée au SNDS. Pour chaque patient avec MW, 4 contrôles sains étaient appariés sur le sexe, l'âge et la zone géographique. L'incidence des soins ambulatoires et en hospitalisation sur la période de suivi était comparée entre les groupes MW et CA à l'aide d'un modèle binomial négatif basé sur des équations d'estimation généralisée. Ce modèle intègre pour chaque appariement, la période de suivi comme variable d'ajustement. Ici nous présentons les deux plus grandes causes de soins en ambulatoires et en hospitalisations. Les coûts présentés aux remboursements étaient calculés par patient-année pour l'ensemble des patients MW et leurs contrôles.

Résultats : Au total 2779 patients avec MW étaient inclus (Figure 1). La médiane d'âge était de 30 ans, 60% des patients étaient de sexe féminin.

Moins de la moitié (1367) des patients avec MW du CRMW étaient identifiés par le code CIM10 D68.0 correspondant à la MW. Cette proportion était identique pour tous les types de MW en particulier les formes sévères de MW (type 3) n'étaient pas mieux identifiés. Les résultats préliminaires montrent un ratio de taux annualisé d'incidence (RR) significativement plus élevé pour les hospitalisations en gastro-entérologie (RR=3.66 [2.43 ; 5.51]) et en orthopédie (RR=2.96 [1.75 ; 5.04]) non seulement pour les patients avec MW de type 3 mais également pour les type 1 (RR=1.49 [1.22 ; 1.81] et RR=1.25 [0.99 ; 1.57]) et les type 2 (RR=1.69 [1.51 ; 1.89] et RR=1.62 [1.43 ; 1.82]) par rapport aux CA (Table1).

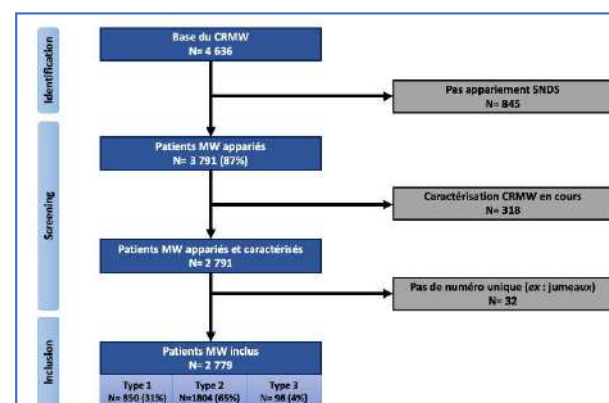
Il n'y avait pas d'augmentation du recours à la médecine générale pour les patients avec MW (RR=1.03 [0.99 ; 1.07]). Le taux de consultations en psychiatrie était inférieur pour l'ensemble des patients avec MW (RR=0.75 [0.59 ; 0.96]).

Concernant les dépenses liées aux consultations de spécialistes en ville, il n'y avait pas de différence significative entre les patients MW et leurs CA.

Les dépenses liées aux délivrances en pharmacie d'officine étaient significativement plus importantes pour les patients MW que leurs CA.

Conclusion : Il s'agit de la première étude sur la consommation de soins reposant sur un registre national de MW. Les précédentes études sur le sujet étaient basées uniquement sur les codes de la Classification Internationale des Maladies (CIM) qui manquent de précision, ne distinguent pas les différents types de MW et souffrent d'un biais de déclaration. Les analyses supplémentaires permettront de préciser la nature de la consommation de soin, le phénotype hémorragique selon le RR annualisé de saignement basé sur les CIM en fonction du type de MW. Nous comparerons également l'impact du diagnostic de MW sur ces 2 critères d'évaluation.

Fig1 : Flowchart de l'étude



Incidence des hospitalisations (patients MW vs CA)

Table 1. Obstetric and Bleeding complications in women with VWD compared with women without VWD

Variable	All patients (N=40,617,511)	VWD (N=15,258)	NO VWD (N=40,602,254)	OR (95% CI)	p-Value
Age (mean±SD)	27.95±5.98	28.01±6.08	27.95±5.98	NA	<0.001
C-section	11626014 (28.6%)	4893 (32.1%)	11621121 (28.6%)	1.11 (1.07-1.16)	<0.001
Hypertensive Disorder	3642642 (9.0%)	1749 (11.5%)	3640893 (9.0%)	1.13 (1.07-1.20)	<0.001
Antepartum Hemorrhage	842701 (2.1%)	761 (5.0%)	841940 (2.1%)	2.13 (1.96-2.32)	<0.001
Post-partum Hemorrhage	1066004 (2.6%)	837 (5.5%)	1065167 (2.6%)	1.90 (1.75-2.06)	<0.001
Transfusion	448801 (1.1%)	557 (4.3%)	448144 (1.1%)	3.41 (3.11-3.74)	<0.001
IUGR	734411 (1.8%)	269 (1.8%)	734142 (1.8%)	1.02 (0.90-1.17)	0.723
Protein Delivery	2692809 (6.6%)	1189 (7.8%)	2691620 (6.6%)	1.05 (0.99-1.13)	0.128
PROM	1411969 (3.5%)	594 (3.9%)	1411375 (3.5%)	1.058 (0.96-1.16)	0.246
Fetal-Death	249360 (0.6%)	58 (0.4%)	249302 (0.6%)	0.56 (0.40-0.78)	<0.001
Inpatient Mortality	9635 (0.0%)	5 (0.0%)	9630 (0.0%)	0.0	0.970

Abbreviations: C-section = Cesarean section; PROM = Premature Rupture of Membranes; IUGR = Intrauterine Growth Retardation; SD = Standard Deviation; OR = Adjusted Odds Ratio; CI = Confidence Interval; NA = Not Applicable

00083 - Déficits en FV et combinés en FVIII et FV : analyse des prises en charge des grossesses et Saignements Utérins Anormaux en France.

L. Rugeri¹, V. Cussac², S. Alexis Fardini³, B. Benoit⁴, P. Chamouni⁵, E. De Raucourt⁶, N. Drillaud⁷, R. D'oiron⁸, B. Frotscher⁹, R. Marlu¹⁰, S. Voisin¹¹, B. Wibaut¹², M. Giansily¹³

¹HCL - Lyon (France),

²CH Le Mans - Le Mans (France),

³CHU Pointe À Pitre - Pointe À Pitre (France),

⁴CHU Nancy - Nancy (France),

⁵CHU Rouen - Rouen (France),

⁶APHP - Paris (France),

⁷CHU Nantes - Nantes (France),

⁸APHP - Nantes (France),

⁹CHRU Nancy - Nancy (France),

¹⁰CHU Grenoble - Grenoble (France),

¹¹CHU Toulouse - Toulouse (France),

¹²CHRU Lille - Lille (France),

¹³CHU Montpellier - Montpellier (France)

Introduction : Les déficits en facteur (F) V et combinés en FV et FVIII représentent respectivement 8% et 3 % des déficits hémorragiques rares. Chez les femmes, les SUA et les hémorragies du post partum justifient une prise en charge spécifique. Le but de cette étude a été de décrire l'épidémiologie et la prise en charge des événements gynéco-obstétricaux chez ces patientes en France.

Matériels et Méthodes : Une étude rétrospective, observationnelle, a été menée auprès des CRC-MHR, affiliés à la filière MHEMO. Un questionnaire recueillant l'âge au diagnostic, les manifestations hémorragiques dont les SUA, les événements obstétricaux, leurs complications et leurs prises en charge, a été envoyé à tous les centres. Les critères d'inclusions étaient : les patientes pubères, présentant un déficit sévère en FV (15 %) ou un déficit combiné en FV (<10 %) et FVIII (<20 %).

Résultats : Vingt femmes ont été incluses, l'âge médian au diagnostic étant de 20 ans pour les déficits en FV et de 17,5 ans pour les déficits combinés.

Parmi les 13 femmes porteuses d'un déficit en FV : Vingt-six événements obstétricaux ont été observés chez 10 femmes, dont 2 FCS, 1 IVG et 23 grossesses (17 accouchements par voie basse (VB) et 6 césariennes programmées). Huit/13 femmes (61%) rapportaient des SUA. Parmi 7 complications hémorragiques sévères décrites, 4 hémopéritoïnes chez 3 femmes étaient rapportées : 3 épisodes de rupture de kystes ovariens et un épisode post GEU.

Parmi les 7 femmes porteuses d'un déficit combiné en FV et FVIII : Vingt événements obstétricaux (chez 7 femmes) dont 2 FCS, 3 IVG et 15 grossesses (12 AVB, 2 césariennes programmées et 1 césarienne en urgence). Parmi les 4 femmes/7 (57%), rapportant des SUA, chez 2 d'entre elles, une étiologie gynécologique était rapportée (implants et fibromes), et une hémorragie vaginale sévère.

Aucun traitement préventif n'a été administré pendant toute la durée des grossesses.

Chez les patientes atteintes d'un déficit en FV, un traitement préventif par plasma frais congelé (PFC) a été administré lors de 2 curetages de FCS (100%) et lors de 8 /17 (47%) accouchements par VB et dans 100 % des césariennes (6 /6). Chez les patientes non traitées, 2 hémorragies (> 500 ml) du post-partum primaire (<24H) et 1 HPP secondaire (> 24H) ont été rapportées.

Chez les patientes atteintes d'un déficit combiné, un traitement préventif associant des concentrés de FVIII et des PFC a été administré lors d'un curetage de FCS (1/2) et lors de 1/3 IVG. Dix traitements ont été administrés lors de 15 (66 %) accouchements. Dans ce groupe, aucune HPP primaire et/ou secondaire n'a été rapportée.

Conclusion : Les femmes porteuses de l'un ou l'autre de ces déficits sont plus exposées à des SUA. Lors des accouchements, peu d'HPP primaire et secondaire sont rapportées bien qu'un traitement préventif n'ait été administré que dans 66% des accouchements.

00095 - Safety of von Willebrand factor substitution for neuraxial anesthesia in women with persistent von Willebrand deficiency at delivery.

Y. Mechelfekh¹, S. Guerin², K. Kali³, P. Noyel⁴, A. Montmartin⁵, M. Tuffigo¹, B. Guillet⁶, M. Colinart Thomas⁷, A. Butelet⁷, C. Falaise⁸, N. Drillaud⁹, M. Chirila-Hetsch¹⁰, L. Macchi¹¹, P. Beurrier¹², B. Tardy¹³

¹Laboratoire d'hématologie, CHU d'Angers, Univ Angers, Nantes Université, CHU Angers, Inserm, Cnrs, Crci2na, F-49000, Angers - Angers (France),

²Anesthesia And Intensive Care Department, University Hospital Center of Angers - Angers (France),

³Inserm Cic 1408 Laboratory of Hematology - Saint-Étienne (France),

⁴Laboratoire d'hématologie, CHU de Saint-Etienne - Saint-Étienne (France),

⁵Inserm U1059, Sainbiose Dysfonction Vasculaire et Hémostase, Université de Lyon, Saint-Etienne - Saint-Étienne (France),

⁶Haemophilia Treatment Center, Rennes University Hospital - Rennes (France),

⁷Centre For Constitutional Bleeding Disorders, Reims University Hospital - Reims (France),

⁸Hemostasis Clinical Center, Marseille University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux De Marseille - Marseille (France),

⁹Haemophilia Centre, Nantes University Hospital - Nantes (France),

¹⁰Service dhématologie, Hôpital de Valence - Valence (France),

¹¹University of Poitiers, Inserm 1313, Irmetist, F-86000 Poitiers, France; CHU de Poitiers, Laboratory of Hematology, F-86000, Poitiers - Poitiers (France),

¹²Hemophilia Treatment Center, Vascular and Coagulation Clinic, University Hospital Angers - Angers (France),

¹³Centre de Ressources et de Compétence Maladies Hémorragiques, CHU Saint-Etienne, Hôpital Nord Sainbiose, Inserm, U1059, Université Lyon Inserm, Cic 1408, CHU Saint-Etienne, Hôpital Nord - Saint-Étienne (France)

Introduction : Neuraxial anesthesia (NA) constitutes a risk for patients with bleeding disorders, the main hemorrhagic adverse effect being perimedullary hematoma. No clear recommendation has been issued concerning NA use for delivery in patients with von Willebrand disease (VWD) and with von Willebrand factor (VWF) levels not spontaneously corrected by the end of pregnancy. Our aim was to describe the use of von Willebrand factor to authorize NA during labor in French centers.

Matériels et Méthodes : After approval from the Ethics committee of Saint-Etienne University Hospital on 15/01/2023, (registration no. IRBN052023), we performed a retrospective review among the 42 French hospitals of the MHEMO network. Inclusion criteria were: women with, 1) VWF deficiency not spontaneously corrected at the end of pregnancy, 2) who received VWF (± FVIII) infusions at delivery and 3) who benefited from NA.

The main objective was to describe the experience of the French hospitals that used VWF before NA during delivery in these patients over the period 2008 to 2022. The main outcomes were: von Willebrand factor activity and antigen levels (VWF:Act and VWF:Ag), factor VIII levels, the doses of VWF administered in this context and complications of the NA. A Wilcoxon test was used to compare values between the different periods evaluated.

Résultats : Thirty-two patients participated in the study, accounting for 40 pregnancies in total. Out of the 42 eligible centers, patients were included from the 8 centers having allowed an NA with VWF substitution.

All VWD types were represented, except type 3. VWF, FVIII, fibrinogen and platelet levels were recorded before and at the end of pregnancy.

From baseline to the term of pregnancy (before VWF injection), VWF:Act median levels rose significantly from 12% [2.3-29] to 19% [8-49] and VWF:Ag from 21% [6-96] to 51.5% [8-100]. Median FVIII levels tended to increase from 39.75% [8-81.6] to 79.3% [11-184.3] (Figure 1). The majority of patients had very low VWF:Act levels at

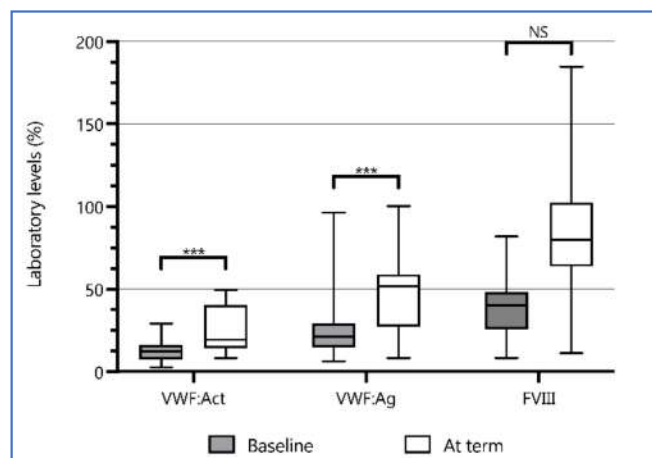
term, below 20% in 22 pregnancies. At term, median platelet count was 246.5 G/L [133-407] and median fibrinogen level was 4.66 g/L [3.05-6.2].

The monitoring of VWF levels, the type of VWF±FVIII substitution and the doses administered were also noted. The median dose of VWF concentrates used for the first infusion was 50 IU/kg [16-66]. The median number of VWF infusions was 4 [1-18]. Depending on the center, VWF:Act assays were performed mostly at peak or at residual levels. After substitution, the VWF:Act median value of 82.7% [44-229], with all but one patient achieving a level above 50% (Figure 2).

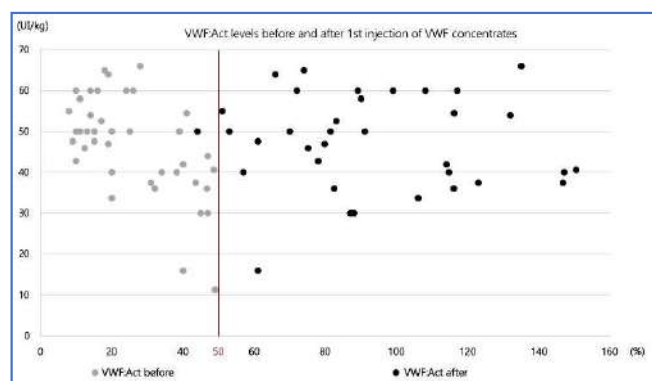
No spinal subdural hematoma or ecchymosis related to NA were observed in any of the 32 patients during the 40 deliveries. We also performed a review of the literature concerning the use of NA at delivery in VWD patients. Among the 21 studies reviewed accounting for 190 deliveries, all neuraxial anesthesia were uneventful.

Conclusion : In conclusion, our results suggest that patients with VWD manifesting VWF levels not spontaneously corrected by the end of pregnancy could safely benefit from NA with VWF substitution. Based on these results, and considering national and international recommendations, we formulated proposals on how to manage these patients. Management could consist (Figure 3) in injecting VWF concentrates prior to NA to maintain a VWF:Act level above 50% (that should be monitored and maintained) until the catheter is eventually withdrawn (in case of epidural anesthesia). We think that NA under an adequate substitution of VWF is safe and beneficial for these patients.

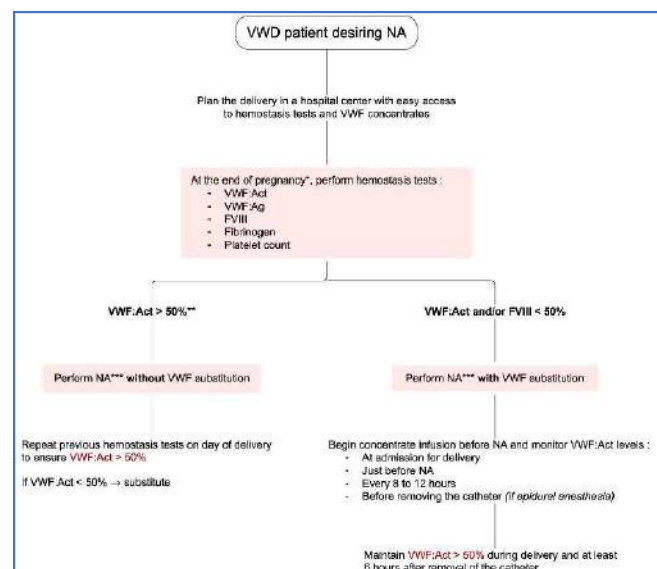
Median values of VWF and FVIII (baseline-term)



VWF:Act levels before and after injection of VWF



VWD patient with desire of NA



Jeudi 2 octobre 2025 – 08h30 à 10h30
Communications orales – Thrombose

00077 - Rôle de l'hématopoïèse clonale de signification indéterminée et de la NETose dans la maladie thrombo-embolique veineuse inexpliquée : résultats intermédiaires de l'étude CLODETTE.

A. Valeau¹, S. Skopinski², A. Ryman³, M. Fiore⁴, J. Constans¹, N. Trillot⁵, M. Daniel⁶, P. Suchon⁷, S. Labrousse-Colomer⁴, C. Mouton³, V.E. Brett⁴, M.L. Bats⁸, O. Mansier⁴, C. James⁴, A. Guy⁴

¹Service de Médecine Vasculaire, CHU de Bordeaux - Bordeaux (France),

²Unité Ambulatoire de Médecine Interne et Vasculaire, CHU de Bordeaux - Bordeaux (France),

³Laboratoire d'hématologie, CHU de Bordeaux - Pessac (France)

⁴Laboratoire d'hématologie, CHU de Bordeaux, Pessac, France et Univ. Bordeaux, Inserm, BMC, U1034, 33600 Pessac (France),

⁵Institut Hématologie-Transfusion, CHU de Lille - Lille (France),

⁶Institut Hématologie-Transfusion, CHU de Lille, Lille, France et Institut Pasteur de Lille, U1011-Egid, Lille France - Lille (France),

⁷Laboratoire d'hématologie, CHU de Marseille - Marseille (France),

⁸Laboratoire de Biochimie, CHU de Bordeaux - Bordeaux (France)

Introduction : La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est caractérisée par une morbi-mortalité importante. Chez une proportion importante de patients, on ne retrouve aucune étiologie. Il est donc crucial d'identifier de nouveaux facteurs de risque de MTEV. L'hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé (ou clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP)) est définie par la détection dans les cellules hématopoïétiques de mutations acquises associées aux leucémies en absence d'hémopathie. Le lien entre CHIP et thrombose veineuse est peu connu.

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) activés peuvent émettre des filets d'ADN appelés neutrophil extracellular traps (NETs), qui activent l'hémostase primaire et la coagulation. L'association entre NETs et thrombose chez des patients ayant une MTEV sans étiologie a peu été étudiée.

Les hypothèses de ce travail sont que les patients avec MTEV idiopathique ont une prévalence de CHIP augmentée et/ou une formation de NETs augmentée, et que la NETose est augmentée en cas de CHIP.

Matériels et Méthodes : L'étude CLODETTE est une étude multicentrique au sein des CHU de Bordeaux, Lille, Marseille. Nous avons inclus des patients < 50 ans avec MTEV (thrombose veineuse profonde (TVP) et/ou embolie pulmonaire (EP), thrombose splanchnique, thrombose veineuse cérébrale) sans facteurs favorisants ni anomalies au bilan étiologique (déficit en antithrombine, protéine C, protéine S, mutations thrombogènes du facteur II (polymorphisme G20210A), du facteur V (facteur V Leiden), anticorps anti-phospholipides, et pour les thromboses splanchniques JAK2V617F et clone HPN). Une CHIP a été recherchée par analyse de 62 gènes par next-generation sequencing (NGS). La NETose a été quantifiée via le dosage ELISA de 2 marqueurs plasmatiques (histone 3 citrullinée (H3Cit) et complexe entre l'H3Cit et l'ADN (H3Cit-ADN)) et les résultats exprimés en moyenne et écart-type.

Résultats : 38 patients ont été inclus. L'âge médian des patients était de 43,5 ans. 47% des patients avaient plus d'un épisode thrombotique. 82% des épisodes thrombotiques étaient des TVP et/ou EP, 16,4% des thromboses splanchniques et 1,6% des thromboses veineuses superficielles.

Une CHIP avec fréquence allélique > 2% a été retrouvée chez 5/38 (13,2%) patients, avec l'identification de mutations de DNMT3A, EZH2, BCOR et CBL.

Malgré une tendance à une augmentation chez les patients avec MTEV, nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative des taux d'H3Cit entre les 32 patients

avec MTEV (78.02 +/- 2.2 ng/ml) et les 12 témoins (32.6 +/- 7.9 ng/ml). Les taux d'H3Cit-DNA étaient comparables entre les patients avec MTEV et les témoins.

Nous avons observé une augmentation significative de la concentration d'H3Cit chez les patients avec IMC>25kg/m2 (101,4 +/- 29.6 ng/ml) versus les patients avec IMC<25 kg/m2 (18,4 +/- 5.1 ng/ml). Nous n'avons pas observé de différences significatives de NETose chez les patients avec CHIP versus ceux sans CHIP.

Conclusion : Cette étude est originale du fait de critères de recrutement de patients jeunes avec MTEV ou thromboses atypiques, sans étiologie retrouvée. Ces premiers résultats montrent une prévalence de CHIP deux fois supérieure à la prévalence attendue (6%) chez des patients <50 ans, suggérant donc un lien entre la présence de CHIP et la thrombose veineuse. Nous ne mettons pas en évidence de NETose significativement augmentée au sein de notre population, avec cependant des effectifs restreints. Ces résultats méritent d'être confirmés sur un plus grand nombre de patients et notre objectif est de recruter 150 patients.

00086 - Intérêt des monomères de fibrine pour le diagnostic de la coagulation intravasculaire disséminée en population néonatale.

R. Chatila¹, C. Achard¹

¹Hôpital Robert Debré - Paris (France)

Introduction : La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome caractérisé par une activation systémique, diffuse et incontrôlée de la coagulation. Malgré sa gravité et son impact majeur en termes de morbi-mortalité, elle demeure peu documentée en population néonatale. Les spécificités de l'hémostase associées à cette période, telles que l'élévation physiologique des D-dimères et la baisse d'un grand nombre de facteurs, compliquent l'interprétation des bilans usuels. Les monomères de fibrine (FM), marqueurs de la fibrinoformation, apparaissent comme un outil prometteur dans ce contexte.

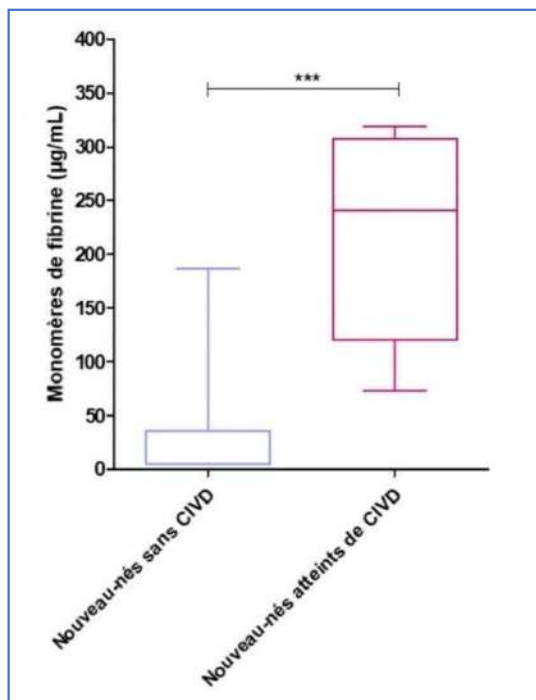
Matériels et Méthodes : Nous avons mené une étude prospective sur des plasmas de 93 patients, dont 33 nouveau-nés (NN, âgés de 0 à 28 jours) hospitalisés à l'Hôpital Robert Debré entre janvier et février 2025. Les FM (Diagnostic Stago), D-dimères, facteurs II, V, VII, X, VIII, et Willebrand ont été dosés sur chaque échantillon, et un recueil de données clinico-biologiques a été effectué. Les comparaisons statistiques ont été réalisées avec le test de Mann-Whitney, les corrélations par le test de Spearman.

Résultats : La concentration médiane de FM était significativement plus élevée chez les NN atteints de CIVD (240,3 µg/mL) comparée à ceux sans CIVD (5,0 µg/mL) (p < 0,001). En l'absence de CIVD, tous les sous-groupes de pathologies néonatales (cardiorespiratoires, gastro-intestinales, neuro-endocriniennes) présentaient des concentrations de FM inférieures à celles du groupe CIVD (p < 0,01), à l'exception des pathologies à composante thrombo-inflammatoire (anoxie, sepsis, thrombose). Les NN prématurés (< 37 SA) présentaient des concentrations de FM plus élevées que les NN à terme (p < 0,01), de même que les NN de faible poids de naissance comparés aux poids normaux (p < 0,01). Aucune différence n'a été observée entre les NN à terme et les enfants plus âgés (3 mois – 13 ans). Nous avons mis en évidence une corrélation positive des FM avec les D-dimères et le facteur VIII (p < 0,001 et p < 0,01), ainsi qu'une corrélation négative avec le facteur VII (p <

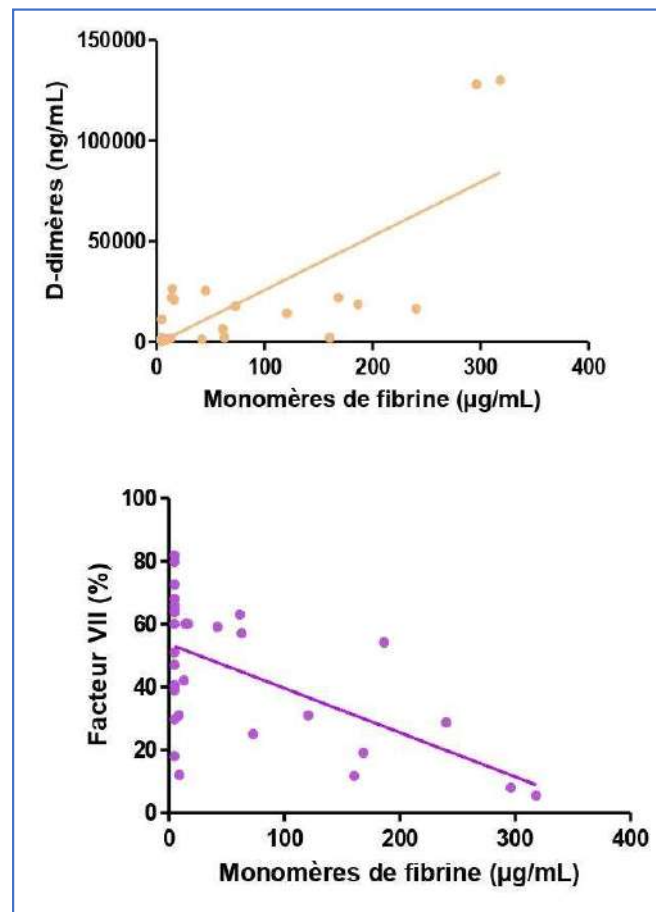
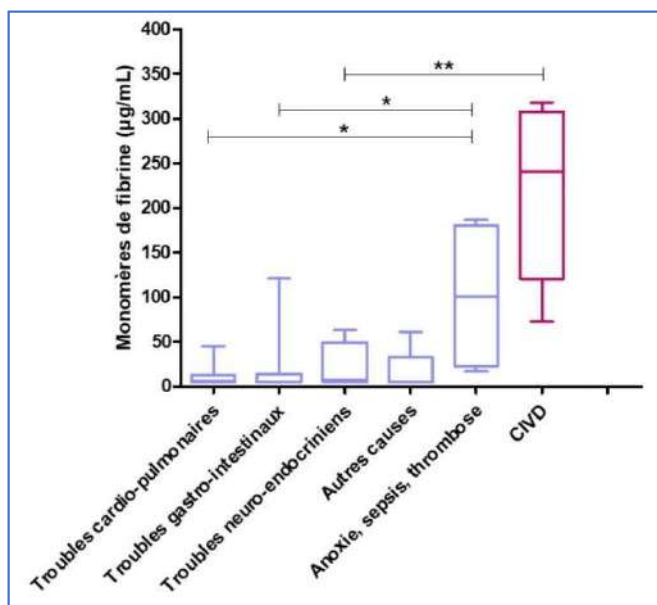
0,05). Un seuil de FM de 63 $\mu\text{g/mL}$ permettrait le diagnostic de CIVD néonatale avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 89,3 % dans notre cohorte.

Conclusion : Les FM apparaissent comme un marqueur pertinent pour le diagnostic de la CIVD néonatale. Dans notre cohorte, un seuil de 63 $\mu\text{g/mL}$ peut permettre sa détection avec une sensibilité et une spécificité satisfaisantes. Contrairement aux D-dimères, les concentrations de FM ne semblent pas influencées par la période périnatale chez les NN à terme. Leur élévation dans des contextes thrombo-inflammatoires non-CIVD limite la spécificité du test, mais témoigne d'un déséquilibre de l'hémostase à explorer. Cette étude représente une avancée dans l'évaluation du rôle diagnostique des FM en néonatalogie.

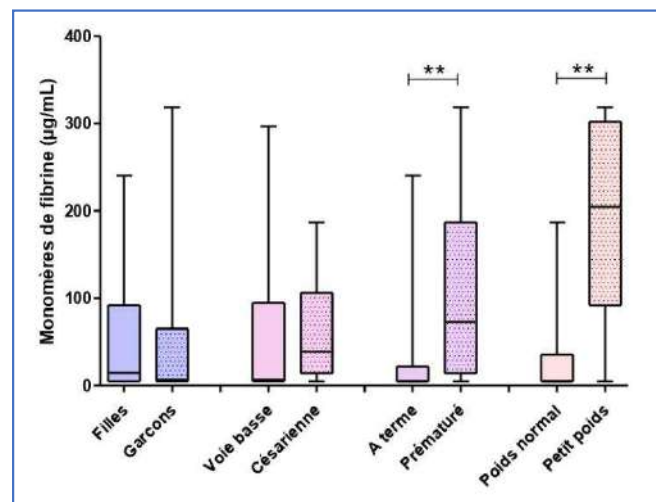
Concentrations de FM chez les NN avec et sans CIVD



Concentrations de FM selon la pathologie néonatale

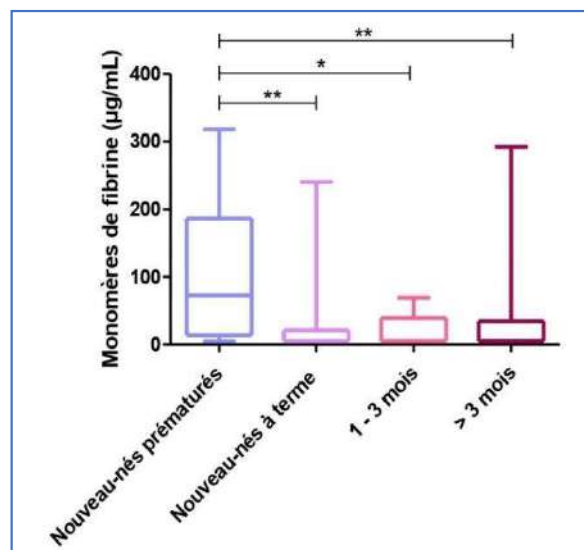


Taux de FM selon les caractéristiques des NN

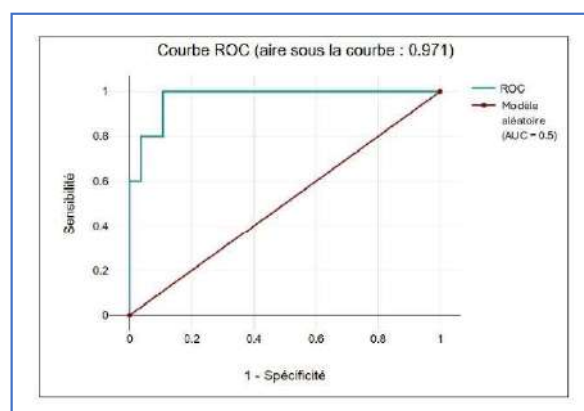


Corrélations des FM avec les D-dimères et le FVII

Concentrations de FM selon l'âge



Courbe ROC des FM pour la CIVD néonatale



00111 - Etude fonctionnelle de six variations THBD identifiées dans des familles aux antécédents de maladie thromboembolique veineuse.

C. Bernard¹, C. Roze², N. Saut³, P. Suchon¹, V. Ernest³, M.C. Barthet³, M. Ibrahim-Kosta¹, J. Catella⁴, M. Bonnerot⁵, P.E. Morange¹, F. Peiretti²

¹APHM, C2vn - Marseille (France),

²C2vn - Marseille (France),

³APHM - Marseille (France),

⁴HCL - Lyon (France),

⁵CH Annecy Genevois - Annecy (France)

Introduction : La thrombomoduline (TM) est une glycoprotéine transmembranaire endothéliale qui régule le potentiel anticoagulant/anti-inflammatoire de l'endothélium en particulier en favorisant l'activation de la protéine C (PC) par la thrombine (FIIa). Les concentrations plasmatiques de TM soluble (TMs) sont associées à la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Cependant, le rôle de la TM dans la thrombose veineuse reste à préciser. Nous présentons les résultats de l'étude fonctionnelle de six variants de la TM identifiés chez des patients aux antécédents de MTEV.

Matériels et Méthodes : Des patients ayant présenté un épisode de MTEV avec un bilan de thrombophilie négatif ont été explorés avec un panel NGS de 37 gènes. La TMs et la génération de FIIa ont été dosés dans le plasma des patients porteurs de variations faux-

sens dans le gène THBD codant pour la TM. Ces variations ont été introduites dans la séquence codante de la TM sauvage et exprimées dans des cellules HEK293 pour réaliser des études fonctionnelles. L'expression des TM mutées a été analysée dans les lysats cellulaires et les milieux de culture conditionnés par dosage Elisa et immunoblot. La capacité des variants de TM à lier le FIIa à la surface cellulaire et à favoriser l'activation de la PC à la surface cellulaire et in vitro a été mesurée.

Résultats : 355 patients ont été explorés en NGS. Parmi eux, six présentaient des variations de signification inconnue (classe 3, ACMG) sur le gène de la TM : Met1Leu (codon start), Cys265Arg, Cys310Trp, Gly313Arg, Cys329Gly et Cys340Trp (région extracellulaire). Les études d'expression cellulaire de ces formes de TM montrent que l'absence du codon start dans le variant TM Met1Leu empêche son expression. La fixation de FIIa à la TM et l'activation de la PC sur cellules sont réduites pour les variants Cys310Trp, Cys329Gly et Cys340Trp. L'activation de la PC réalisée in vitro avec des quantités équivalentes de TMs est réduite pour ces mêmes variants et pour le variant Gly313Arg. Les études fonctionnelles des TM plasmatiques sont en cours et seront présentées au congrès. À ce jour, l'enquête familiale a été réalisée pour les variations Cys310Trp et Cys340Trp et a permis de conclure à la coségrégation des variations avec le phénotype thrombotique. Les enquêtes familiales pour les autres variations sont en cours.

Conclusion : Nos résultats supportent le rôle de la TM dans la thrombose veineuse. Le séquençage de THBD pourrait ainsi constituer une exploration complémentaire chez les patients aux antécédents de MTEV avec BT négatif. Notre étude souligne l'importance des investigations fonctionnelles pour mieux caractériser les variations de classe 3. En effet, ces explorations ont permis de comprendre les mécanismes biologiques probablement impliqués dans le processus thrombotique pour 4 variations (Cys310Trp, Gly313Arg, Cys329Gly et Cys340Trp) et ont ainsi contribué à leur reclassification en variations probablement pathogènes (classe 4, ACMG).

00116 - Surveillance du traitement anticoagulant par argatroban chez les patients en phase aiguë d'une suspicion de Thrombopénie Induite à l'Héparine : étude multicentrique française.

N. Ajzenberg¹, E. De Maistre², M. Toussaint³, I. Gouin⁴, C. Pouplard⁵, E.A. Guery⁵, E. Boissier⁶, C. Mouton⁷, C. Delassasseigne⁷, A. Bauters⁸, V. Siguret⁹, B. Tardy¹⁰, S. Haviari¹, D. Faille¹

¹Hôpital Bichat - Paris (France),

²CHU Dijon - Dijon (France),

³CHU Nancy - Nancy (France),

⁴CHU Ponchaillou - Rennes (France),

⁵Hôpital Trousseau - Tours (France),

⁶Hôpital Laennec - Nantes (France),

⁷Hôpital Cardiologique Haut Lévêque - Bordeaux (France),

⁸Hôpital Cardiologique - Lille (France),

⁹Hôpital Lariboisière - Paris (France),

¹⁰Hôpital Nord - Saint-Etienne (France)

Introduction : La thrombopénie induite à l'héparine (TIH) est une complication rare mais potentiellement grave du traitement par héparine et dès sa suspicion, l'héparine doit être substituée. En raison de sa courte demi-vie et de son métabolisme hépatique, l'argatroban est un anticoagulant alternatif de choix chez les patients ayant une insuffisance rénale, un risque hémorragique élevé et/ou un risque de chirurgie/geste invasif. Malgré une utilisation croissante chez ces patients fragiles, les méthodes de surveillance biologique de l'activité anticoagulante de l'argatroban sont hétérogènes. En effet, ni la zone thérapeutique, ni les modalités d'ajustement des posologies ne sont clairement définies,

en particulier chez les patients ayant des complications thrombotiques.

Les monomères de fibrine solubles (FM) sont le reflet indirect de la génération de thrombine in vivo. Les FM pourraient ainsi constituer une nouvelle stratégie pour évaluer l'efficacité antithrombotique de l'argatroban.

Dans une étude préliminaire rétrospective monocentrique portant sur 36 patients traités par argatroban, nous avons montré que la négativation des FM sous argatroban précède la remontée des plaquettes, signe biologique d'efficacité de ce traitement anticoagulant.

Matériels et Méthodes : Afin de vérifier ces premiers résultats, nous réalisons actuellement une étude multicentrique prospective (10 centres) ayant pour objectif l'inclusion de 200 patients présentant une suspicion clinico-biologique de TIH et bénéficiant d'un traitement par argatroban. Les FM sont mesurés quotidiennement pendant les deux premières semaines de traitement. Grâce au soutien financier de la SFTH, les plasmas sont conservés sur site afin de constituer une biobanque. Les données cliniques sont recueillies dans un e-CRF.

Résultats : L'objectif principal est de déterminer si l'évolution des FM est corrélée à l'évolution de la numération des plaquettes.

Les objectifs secondaires sont de: 1) -décrire la survenue d'événements thrombotiques et hémorragiques, et leur éventuelle association avec les posologies et les concentrations circulantes d'argatroban ; 2) -décrire la contribution effective des FM (pour les centres les mesurant dans leur pratique quotidienne) et théorique (pour les centres ne les mesurant pas) au cours de la prise en charge de la TIH ; 3) -déterminer si une éventuelle association entre la décroissance des FM et la remontée des plaquettes est médiée par les pratiques du centre, à l'aide d'un modèle multivarié stratifié.

Conclusion : Cette étude prospective déterminera si le suivi quotidien des FM apporte un bénéfice pour la prise en charge des patients traités par argatroban.

00135 - Hématopoïèse clonale de signification indéterminée (CHIP) et survie globale de patients coronariens : suivi pendant 24 ans d'une large cohorte de patients.

C. Carboneau¹, N. Duployez², F. Vincent³, L. Fenwarth², G. Faivre-Dupaigre³, S. Bakhtari³, M. Rosa³, B. Staels³, C. Preudhomme², S. Susen³, E. Van Belle³, A. Dupont³

¹Service d'hémostase et Transfusion, Centre Hospitalier Universitaire Lille - Lille (France),

²Umr 9020-Umr-S 1277-Cancer-Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies, Institut de Recherche Contre Le Cancer de Lille, University of Lille, CNRS, Inserm, Centre Hospitalier Universitaire Lille - Lille (France),

³Univ. Lille, Inserm, Chu Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011-Egid, F-59000 Lille - Lille (France)

Introduction : De plus en plus de données suggèrent que l'hématopoïèse clonale de signification indéterminée (CHIP) serait un facteur de risque cardiovasculaire indépendant, diminuant la survie globale des patients. Cependant, les données actuelles proviennent soit de bases de données en population incluant un grand nombre de patients et un long suivi dans le temps mais sans information précise sur les caractéristiques des patients et leur maladie cardiovasculaire, soit de cohortes de patients mieux caractérisés mais plus modestes en taille et avec un suivi limité dans le temps.

Notre objectif était d'évaluer dans une très large cohorte de patients coronariens bien caractérisés et avec un suivi de plus de 20

ans l'impact de la CHIP sur la survie globale en lien avec la gravité de leur maladie coronarienne et les modalités de prise en charge.

Matériels et Méthodes : Nous avons analysé de manière rétrospective les données de 1976 patients de la cohorte COROL (COROnary disease cLinico-biological determinants study). Les patients ont été inclus entre 2000 et 2001 (moyenne d'âge : 61 ans (±12)) et ont tous bénéficié, lors de l'inclusion, d'une coronarographie au CHU de Lille et d'un prélèvement sanguin pour extraction d'ADN. Une analyse par séquençage haut débit d'un panel de 70 gènes liés à la CHIP a été réalisée et l'impact de la présence d'une CHIP sur la survie globale avec un suivi de 24 ans a été analysé au regard des données de la coronarographie (degré de sténose) et du type de prise en charge (médicamenteuse, angioplastie ou pontage coronarien). Les patients avec au moins une lésion coronaire significative (sténose ≥ 50 %) ont été comparés aux patients avec des lésions coronaires non significatives (sténose < 50%). Une CHIP a été considérée comme présente en cas de fréquence allélique ≥ 2%.

Résultats : Une CHIP a été détectée chez 563 patients (soit 28,5% des patients). DNMT3a, TET2 et ASXL1 représentaient les deux tiers des gènes mutés. Nous observons chez les patients CHIP négatifs une réduction de la survie globale médiane si au moins une lésion coronaire significative était présente comparés aux patients avec des lésions coronaires non significatives. Chez les patients CHIP positifs, la survie globale médiane était identique dans les 2 groupes de patients et toujours inférieure à celle des patients CHIP négatif quel que soit la sévérité des lésions coronaires (Tableau I). Enfin, chez les patients avec au moins une lésion coronaire significative, la prise en charge de la coronaropathie qu'elle soit médicamenteuse, par angioplastie ou par pontage coronarien, n'a pas permis de réverser l'effet délétère de la CHIP sur la survie globale médiane (Figure 1).

Conclusion : Cette étude est la première à montrer dans une large cohorte de patients et avec un suivi de plus de 20 ans l'impact négatif de la présence d'une CHIP sur la survie globale des patients quel que soit la sévérité des lésions et le type de prise en charge de ces patients. Elle soulève la question de l'intérêt de la recherche d'une CHIP chez les patients coronariens pour optimiser leur prise en charge.

Tableau I

Tableau I : Survie globale médiane des patients CHIP positifs et CHIP négatifs selon la sévérité des lésions coronaires (FA : Fréquence Allélique, IC : Intervalle de Confiance)

	Lésions coronaires non significatives (sténose entre 0 et 49%)		Au moins une lésion coronaire significative (sténose ≥ 50 %)		p-value
	Survie globale médiane (ans)	95% IC	Survie globale médiane (ans)	95% IC	
CHIP négatif (FA < 2%)	18,6	[1,02-1,56]	14,8	[0,64-0,99]	0,0008
CHIP positif (FA ≥ 2%)	9,5	[0,62-1,10]	11,2	[0,91-1,62]	0,36

Figure 1

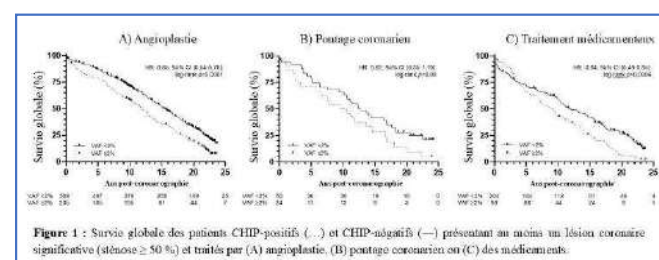


Figure 1 : Survie globale des patients CHIP-positifs (---) et CHIP-négatifs (—) présentant au moins une lésion coronaire significative (sténose ≥ 50 %) et traités par (A) angioplastie, (B) pontage coronarien ou (C) des médicaments.

Jeudi 2 octobre 2025 – 14h00 à 15h30
Communications orales – Prix SFTH

00015 - Le méthotrexate dans le traitement de l'arthropathie hémophilique.

C. Martin¹, A. Leuci¹, M. Marano¹, L. Valentino², Y. Dargaud³

¹UR4609-Univ Lyon 1 - Lyon (France),

²Rush University - Chicago (United States),

³UR4609 Univ Lyon 1 - Lyon (France)

Introduction : L'hémophilie est une maladie héréditaire rare de la coagulation, résultant d'un déficit en facteur VIII ou IX. Dans les formes sévères (FVIII/FIX < 1 UI/dL), les hémorragies articulaires répétées conduisent à une arthropathie hémophilique (HArt), une complication dégénérative invalidante, caractérisée par une inflammation synoviale et des lésions cartilagineuses similaires à celles observées dans la polyarthrite rhumatoïde (PR). Bien que le méthotrexate soit reconnu pour son efficacité dans le traitement de la synovite et la préservation de l'intégrité articulaire dans la PR, aucune thérapie ciblée spécifique aux articulations n'est actuellement disponible pour l'HArt. La prise en charge repose principalement sur une prophylaxie visant à prévenir les épisodes hémorragiques.

Objectif : Cette étude vise à évaluer l'efficacité du méthotrexate combiné à une prophylaxie par facteur IX à demi-vie prolongée (EHL-FIX) dans le traitement de l'HArt, en utilisant un modèle murin d'hémophilie B.

Matériels et Méthodes : Deux groupes de souris hémophiles B ont eu trois ponctions du genou droit tous les 15 jours pour simuler des saignements articulaires récurrents.

Groupe 1 : a été traité par prophylaxie EHL-FIX à une dose de 50 UI/kg, administrée par voie intraveineuse tous les trois jours pendant six semaines.

Groupe 2 : a été traité par le même protocole prophylaxie EHL-FIX que le groupe 1, avec en complément du méthotrexate à 20 mg/kg, administré par voie sous-cutanée une fois par semaine pendant six semaines.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'analyse histologique des articulations du genou, à l'aide du score SMASH, ont été réalisées et comparées entre les deux groupes.

Résultats : L'IRM a confirmé la présence de saignements articulaires et de synovite dans les deux groupes, validant ainsi l'efficacité des ponctions articulaires pour induire des hémarthroses.

L'analyse histologique des genoux, après coloration à l'hématoxyline-éosine et au bleu de toluidine, a révélé des dépôts comparables d'hémosidérine dans les deux groupes. Cependant, le groupe traité avec méthotrexate+FIX a présenté une réduction significative des lésions du cartilage (p=0,007) par rapport à la prophylaxie par FIX seule. De plus, les souris traitées avec méthotrexate+FIX ont montré une diminution significative de la densité des vaisseaux sanguins dans le pannus synovial (p=0,014), suggérant un risque moindre de saignements secondaires, ainsi qu'une tendance vers une synovite moins sévère.

Conclusion : Le méthotrexate pourrait être une thérapie prometteuse pour protéger contre les lésions irréversibles du cartilage induites par l'arthropathie hémophilique, lorsqu'il est utilisé en combinaison avec une prophylaxie régulière.

00064 - Le modèle murin Gp1ba-Cre induit une recombinaison marquée dans les progéniteurs pré-mégacaryocytaire-érythroïdes.

V.E. Brett¹, B. Dugué¹, C. Leboeuf¹, G. Garcia¹, L. Josserand¹, A. Guitart², O. Mansier¹, A. Guy¹, C. James¹

¹Inserm U1034 - Pessac (France),

²Inserm U1312 - Bordeaux (France)

Introduction : Le modèle transgénique Gp1ba-Cre a récemment été développé pour permettre une recombinaison conditionnelle spécifique à la lignée mégacaryocytaire (MK)/plaquettaire, en réponse aux limites du modèle PF4-Cre, qui présente une fuite du promoteur dans d'autres lignées myéloïdes. En parallèle, des analyses récentes des différentes populations médullaires par scRNAseq ont révélé que le gène Gp1ba, préalablement considéré « mégacaryocyte-spécifique » était également exprimé dans d'autres compartiments hématopoïétiques. Etant donné que JAK2V617F induit une prolifération accrue des progéniteurs hématopoïétiques, nous avons émis l'hypothèse que son expression, sous contrôle du promoteur de Gp1ba, permettrait d'évaluer la spécificité mégacaryocytaire de ce promoteur. Nous avons ainsi comme objectif de comparer les phénotypes de néoplasie myéloproliférative (NMP) induits par la recombinaison conditionnelle de JAK2V617F dans les modèles Gp1ba-Cre (VFGp1b) et PF4-Cre (VFPF4).

Matériels et Méthodes : Les souris Gp1ba-Cre et PF4-Cre ont été croisées avec des souris JAK2V617F;mTmG (et des contrôles JAK2WT;mTmG), permettant l'expression de la GFP dans les cellules exprimant la Cre recombinase. L'efficacité de la recombinaison a été évaluée par quantification du signal GFP en cytométrie en flux dans les compartiments sanguins, médullaires et spléniques. Le taux d'EPO sérique a été mesuré par ELISA (kit Quantikine) et des hémogrammes réalisés toutes les 4 semaines pendant 24 semaines.

Résultats : Comme attendu, les souris VFGp1b et VFPF4 ont développé une thrombocytose respectivement à 12 et 16 semaines. Les VFGp1b ont également développé une polyglobulie, et ce, de manière plus précoce que les VFPF4 (8 versus 12 semaines, p = 0,008). Le taux d'EPO était significativement diminué chez les VFGp1b comparées aux WTGp1b (p = 0,0002) et aux VFPF4 (p = 0,0002). À 10 semaines, la recombinaison dans les cellules souches hématopoïétiques SLAM était comparable entre les deux modèles, mais plus élevée dans les précurseurs érythroïdes des VFGp1b, en particulier dans le compartiment pré-mégacaryocytaire-érythroïdes (PreMegE) (respectivement 15.6% vs 4.1% dans les VFGP1b et les VFPF4 ; p = 0,004). Cette recombinaison était aussi plus marquée dans les PreMegE des WTGp1b par rapport aux WTPF4 (14.9% vs 4.3% ; p = 0,03).

Conclusion : La recombinaison de JAK2V617F dans le modèle Gp1ba-Cre révèle une fuite du promoteur dans la lignée érythroïde, notamment dans les progéniteurs PreMegE, induisant le phénotype de polyglobulie précoce observé chez les VFGP1b. Savoir qu'il existe une recombinaison dans les progéniteurs érythro-mégacaryocytaires est important à prendre en compte lors de l'utilisation des souris Gp1b-Cre.

00068 - XATEM : Évaluation des performances d'un nouveau test de thromboélastométrie rotative dans le dépistage des surdosages en anticoagulants oraux directs anti-Xa en situation d'hémorragie grave.

T. Raffoux¹, J.S. David², C. Nougier³, N. Chardon³, H. Rezigue³

¹Int - Lyon (France),

²Md Phd - Lyon (France),

³Md - Lyon (France)

Introduction : Position du problème et objectif(s) de l'étude

Les anticoagulants oraux directs (AOD) inhibiteurs du facteur Xa figurent parmi les thérapeutiques les plus largement prescrites à l'échelle mondiale. Bien que leur profil de sécurité soit bien établi, leur mécanisme d'action, interférant directement avec l'hémostase, expose les patients à un risque hémorragique. Si la majorité des saignements associés sont mineurs, certaines situations cliniques peuvent nécessiter une prise en charge spécifique, notamment en cas de défaillance hémodynamique, de transfusion, de geste hémostatique urgent ou selon la localisation de l'hémorragie.

La réversion des AOD anti-Xa n'est alors justifiée que lorsque la concentration plasmatique excède 50 ng/mL, en dehors des contextes de choc hémorragique ou d'hémorragie intracrânienne (RFE SFAR 2023 - Gestion de l'anticoagulation dans un contexte d'urgence). Cela implique un besoin d'obtenir un dosage rapide, ce qui reste difficilement compatible avec la disponibilité et les contraintes organisationnelles des techniques conventionnelles.

Les techniques actuelles de biologie délocalisée, telles que la thromboélastométrie rotative, ont montré une corrélation entre le clotting time (CT) de l'EXTEM et les concentrations plasmatiques d'apixaban et de rivaroxaban (PMID : 36419490). Cependant, cette corrélation n'émerge que pour des concentrations très élevées, largement supérieures au seuil cliniquement pertinent de 50 ng/mL.

L'objectif de cette étude est d'évaluer les performances d'un test adapté de biologie délocalisée basé sur la thromboélastométrie rotative (XATEM) pour une meilleure détection des AOD anti-Xa lors d'hémorragies graves.

Matériels et Méthodes : Étude prospective observationnelle monocentrique menée d'avril 2024 à avril 2025, approuvée par un comité d'éthique (IRB 00013204). Inclusion de patients ≥ 18 ans présentant une hémorragie grave ou potentielle, traités par AOD anti-Xa. Le test XATEM utilise un activateur au venin de Vipère de Russell (DRVV reagent) et du calcium (Startem®, Werfen). Un dosage spécifique d'AOD anti-Xa a été réalisé à l'admission. Corrélation (test de Pearson) et performance (courbe ROC) du test XATEM ont été analysées, avec une p-value < 0,05 considérée comme significative.

Résultats : Quarante patients ont été inclus (figure 1). Les principales causes d'admission étaient des traumatismes (40 %) ou des hémorragies digestives (32,5 %). Une corrélation significative a été retrouvée entre le clotting time du test XATEM (CT-XATEM) et les concentrations d'AOD ($R^2 = 0,63$; $p < 0,0001$) (figure 2). Un seuil de 159,5 secondes permettait de différencier les patients avec une concentration > 50 ng/mL, avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 92 % (figure 3).

Conclusion : Le test XATEM apparaît comme une avancée prometteuse dans la détection rapide des surdosages en AOD anti-Xa lors d'hémorragie grave. Il ouvre la voie à une prise en charge thérapeutique personnalisée et guidée, notamment pour la décision de réversion par concentrés de complexes prothrombiniques (CCP).

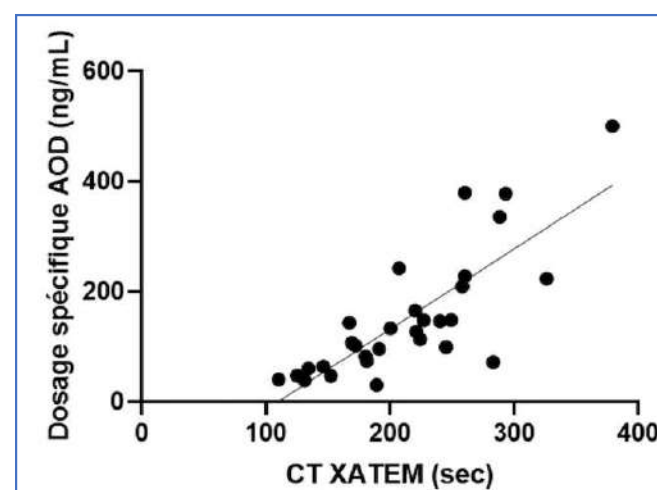
Son intégration dans les algorithmes décisionnels pourrait améliorer la sécurité de la réversion, optimiser les ressources

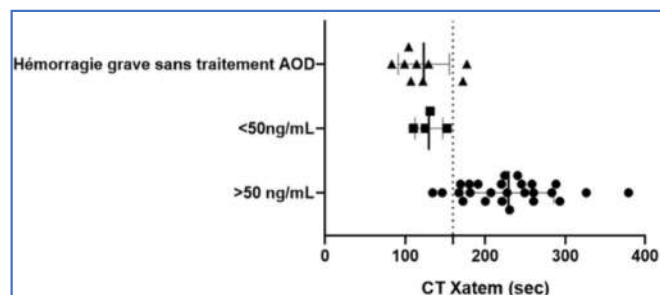
hémostatiques et réduire la morbidité liée aux hémorragies sous AOD anti-Xa.

Caractéristiques patients

Table 1 Caractéristiques des patients à l'inclusion	
N = 40	
Age moyen (années ± SD)	72,5 ± 15
Sexe, femme, n (%)	14 (35)
Indice de masse corporelle moyen (kg/m ² ± SD)	26 ± 7
Type d'AOD	
RIVAROXABAN, n (%)	11 (27,5)
APIXABAN, n (%)	26 (65)
Non connu, n (%)	3 (7,5)
Motif admission	
Traumatologie, n (%)	16 (40)
Hémorragie digestive, n (%)	13 (32,5)
Hémorragie intracrânienne, n (%)	5 (12,5)
Autre, n (%)	6 (15)
Type d'hémorragie grave	
Instabilité hémodynamique, n (%)	11 (27,5)
Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels, n (%)	21 (52,5)
Nécessité d'un geste hémostatique urgent, n (%)	21 (52,5)
Nécessité de transfusion de culots globulaires, n (%)	18 (45)
Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, n (%)	32 (80)
Caractéristiques hémodynamiques	
Pression artérielle moyenne moyenne mmHg ± SD	83 ± 20
Fréquence cardiaque moyenne, bpm ± SD	83 ± 24
SpO2 moyenne, % ± SD	96 ± 4
Score de marbrure moyen ± SD	0 ± 1
Temps de recoloration cutané > 3 secondes, n (%)	5 (12,5)
Administration d'amine vasopressive, n (%)	7 (17,5)
Lactatémie moyenne, mmol/L [25 ^e -75 ^e percentile]	3 ± 2

Corrélation CT-XATEM - Dosage AOD anti-Xa



Seuil CT-XATM dépistage AOD anti-Xa

00084 - Analyse comparative de la composition de thrombus coronaires entre thromboses de stent et thromboses natives dans le syndrome coronarien aigu.

G. Faivre-Dupaigre¹, M. Rosa¹, E. Boulleaux¹, A. Ung¹, S. Staessens², N. Debry³, G. Lemesle¹, S. Susen¹, D. Corseaux¹

¹ Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011- EGID, F-59000 Lille, France

² Laboratory for Thrombosis Research, KU Leuven Campus Kulak Courtrai, Courtrai, Belgique

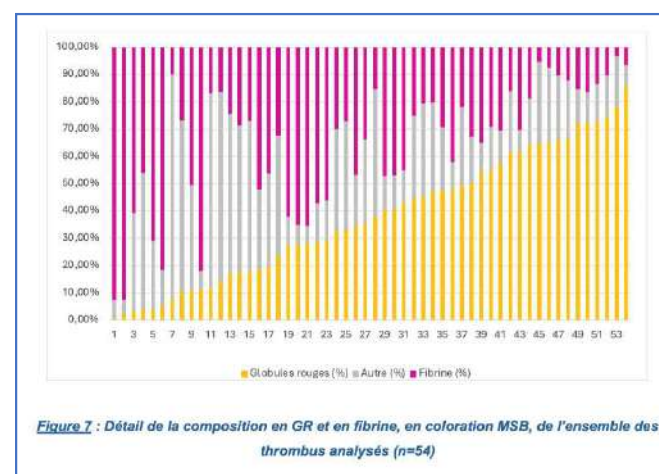
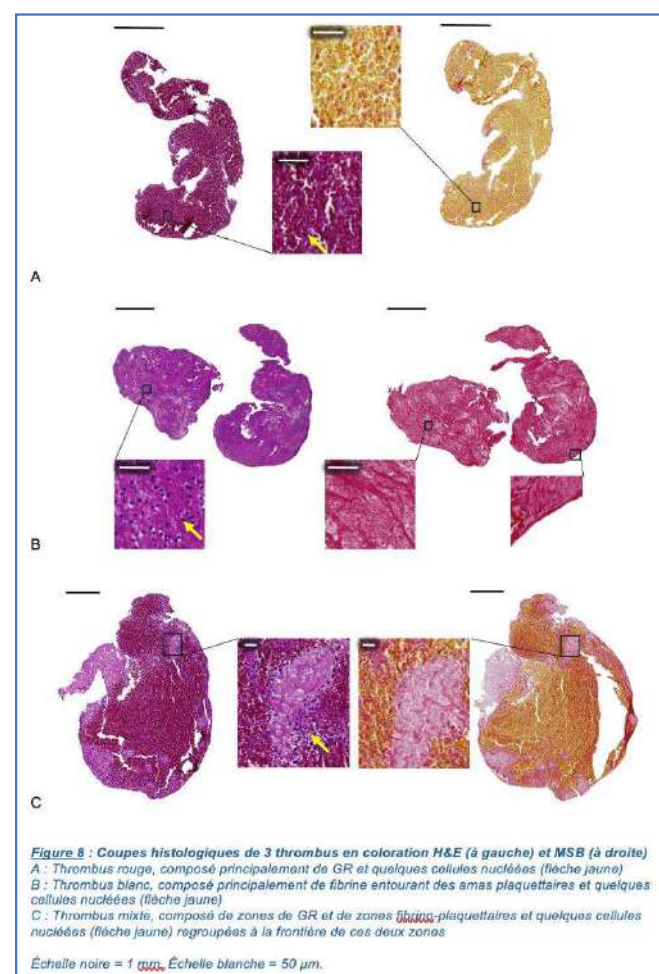
³ CHU Lille, Institut Cœur Poumon, Cardiologie, Département de cardiologie interventionnelle

Introduction : L'avènement des techniques de thrombo-aspiration dans le SCA a rendu possible l'analyse des thrombus coronaires, qui sont composés principalement de globules rouges (GR), de fibrine et de plaquettes. Les patients coronariens chroniques porteurs d'un stent sont à risque de thrombose de stent (TIS), événement rare mais grave. À ce jour, aucune étude n'a analysé la composition de thrombus à l'origine des TIS. Notre objectif est de comparer les thrombus issus de TIS aux thrombus à l'origine de thromboses sur artère native.

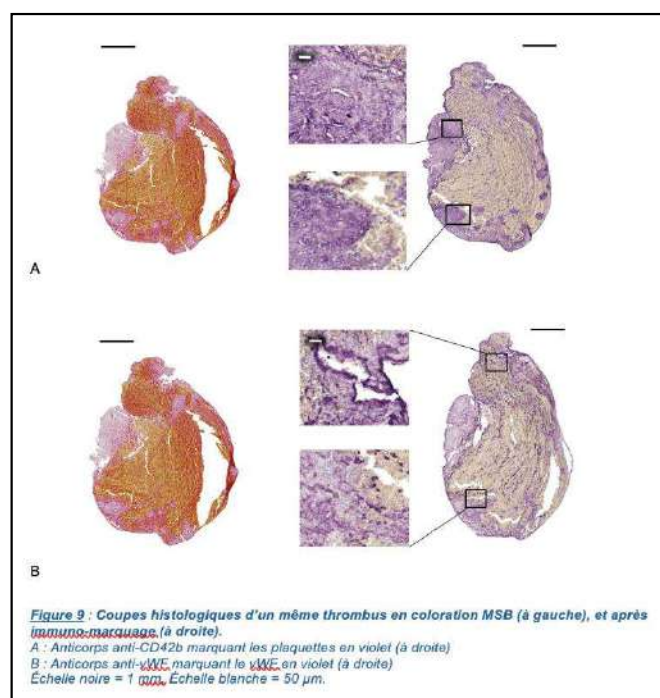
Matériels et Méthodes : Au total, 54 thrombus répartis en deux groupes ont été analysés puis comparés : un groupe de thrombus provenant de thromboses intra stents (TIS, n=18), et un groupe de thrombus provenant de thromboses natives (TN, n=36). Une coloration standard H&E, une coloration MSB ainsi qu'un marquage immunohistochimique anti-CD42b et anti-vWF ont été réalisés pour chaque thrombus. Les proportions de chaque constituant en pourcentage d'aire totale de la coupe ont été comparés entre les deux groupes.

Résultats : La répartition globale des différents composés était la suivante : 37,8 % de GR, 35,4 % de fibrine et 26,8 % d'autres cellules (principalement des plaquettes associées à la présence de vWF, et des cellules nucléées). Les thrombus étaient très hétérogènes dans leur composition. L'analyse comparative montre que les thrombus du groupe TIS sont composés de moins de GR (26,1 % contre 43,9 %, p=0,101) moins de fibrine (27,9 % contre 31,6 %, p=0,439), et plus de plaquettes et de vWF (respectivement 32,7 % contre 25,7 %, p=0,051, et 32,9 % contre 22,5 %, p=0,049), par rapport aux TN.

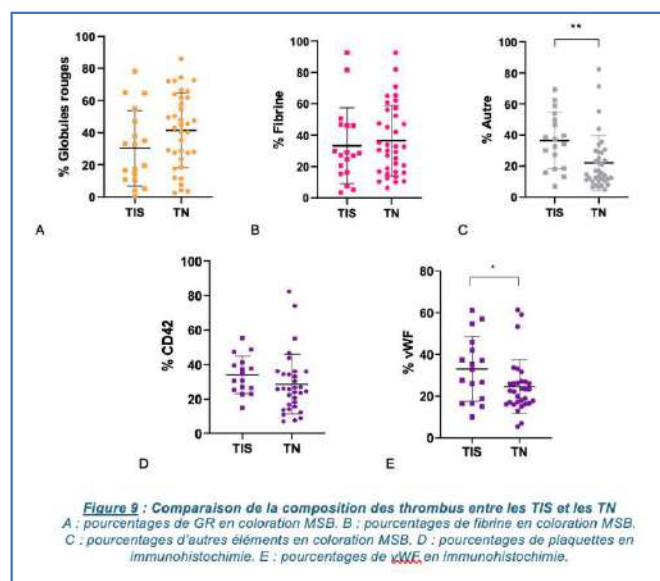
Conclusion : Notre étude a montré que les thrombus issus de TIS contiennent plus de plaquettes associées au vWF et moins de GR par rapport aux thromboses natives. Ces résultats pourraient ouvrir vers de nouvelles cibles thérapeutiques en prévention ou en traitement curatif des SCA sur TIS.

Détail de la composition en GR et en fibrineCoupes histologiques en H&E et MSB

Coupes histologiques avec marquage CD42 et vWF



Comparaison entre TIS et TN



00103 - Le polyvinyl sulfonate peut-il remplacer l'héparine pour réaliser le test SRA et augmenter ses performances diagnostiques ?

E. Archer¹, E.A. Guéry¹, J. Augros², J. Rollin², Y. Gruel², C. Vayne¹, C. Pouplard¹

¹Service d'hématologie-Hémostase - Chambray-Lès-Tours (France),

²Inserm Umr1327 Ischemia - Tours (France)

Introduction : Le test de libération de sérotonine réalisé avec de l'héparine (SRA-H) est considéré comme le test fonctionnel de référence pour le diagnostic d'une TIH. Toutefois afin d'augmenter sa sensibilité, nous avons proposé l'ajout de FP4 (10mg/ml) lors de sa réalisation (SRA-FP4/H) (1), mais la spécificité de cette procédure est encore discutée. Récemment, nous avons observé, en testant des concentrations croissantes de 5B9 (anticorps monoclonal de TIH), que le polyvinyl sulfonate (PVS) pouvait sensibiliser le SRA,

sans altérer l'obtention de courbes unimodales d'activation, caractéristiques des anticorps (Ac) de TIH (Fig 1). Nous avons donc évalué si le PVS pouvait remplacer l'héparine lors du SRA, et comparé les performances du SRA-PVS à celles du SRA-H et du SRA-FP4/H.

Matériels et Méthodes : 3 groupes d'échantillons positifs en ELISA PVS/FP4 ont été étudiés. Le 1^{er} (DO moyenne 1,99) avec 15 patients ayant une TIH confirmée par un SRA-H positif. Le 2^{ème} (DO moyenne 1,52) avec 6 patients ayant une TIH confirmée par un SRA-FP4/H positif, mais avec un SRA-H négatif. Le 3^{ème} (DO moyenne 1,50) avec 11 patients sans TIH (SRA-H et SRA-FP4/H négatifs). Les échantillons de tous ces patients ont été testés simultanément avec les plaquettes de mêmes donneurs, en SRA-H, SRA-FP4/H et SRA-PVS.

Résultats : Les courbes de SRA-PVS obtenues avec le groupe 1 ont un profil unimodal très proche de celui obtenu en SRA-H, mais avec un niveau d'activation plus élevé (82% de « release » vs 70% en SRA-H) (Fig 2). Parmi les 6 échantillons du groupe 2, le SRA-PVS est positif dans 5 cas. L'échantillon négatif provient d'un patient sous HNF avec une non-correction de sa thrombopénie 9 jours après CEC et, dans ce contexte, un titre d'Ac faible en ELISA FP4/PVS (DO 1,1). Enfin les 3 tests SRA (classique, avec FP4 ou PVS) étaient tous négatifs avec les échantillons du groupe 3.

Conclusion : Le PVS interagit avec le FP4 avec l'expression de néoépitopes similaires à ceux formés lors des interactions FP4/H. Ainsi les complexes FP4/PVS, bien reconnus par les anticorps anti-FP4/H, sont la cible antigénique des tests ELISA HAT 45G® (Immucor) et de chimiluminescence AcuStar HIT® (Werfen). Nos résultats démontrent aussi que le PVS peut être utilisé à la place de l'héparine pour réaliser un test SRA, confirmant ceux de GP Visentin et al (2). La sensibilité du SRA avec le PVS semble ainsi proche de celle obtenue en ajoutant du FP4. De plus, un profil d'activation plaquettaire unimodal ou « en cloche », plus spécifique des Ac de TIH, est obtenu : 1) sans aucune activation plaquettaire significative avec les plasmas de TIH en l'absence de polyanions comme en SRA-FP4/H ; 2) avec un niveau maximal d'activation plus élevé qu'avec l'héparine. Nos résultats doivent cependant être confirmés sur une plus grande cohorte prospective et il serait aussi intéressant d'évaluer l'intérêt du PVS avec les autres tests fonctionnels utilisés pour le diagnostic d'une TIH.

Figure 1

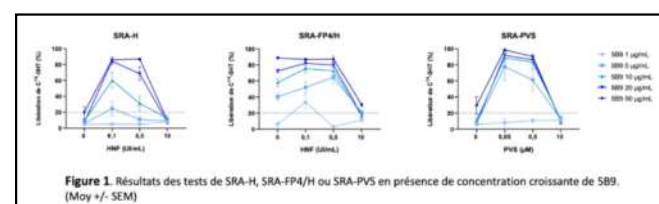
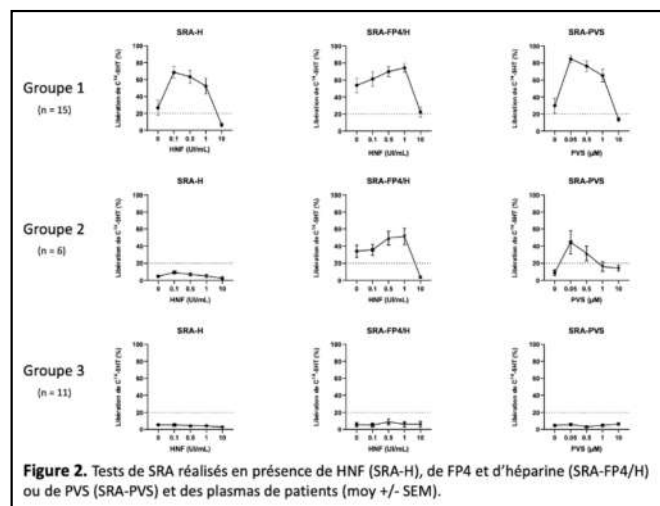


Figure 2



Références

Références :

- (1) Vayne C et al. Beneficial effect of exogenous platelet factor 4 for detecting pathogenic heparin-induced thrombocytopenia antibodies. *Br J Haematol.* 2017 Dec;179(5):811-819.
- (2) Visentin GP et al. Heparin is not required for detection of antibodies associated with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis. *J Lab Clin Med.* 2001 Jul;138(1):22-31.

00114 - Une antiprotéase de la famille des serpins, la protéase nexine-1 (PN-1), dans l'arthropathie hémophilique.

P. Grès¹, V. Arocas¹, M.C. Bouton¹

¹Université Paris Cité; Laboratory for Vascular Translational Science (lvts), Inserm U1148, Hôpital Bichat-Claude Bernard - Paris (France)

Introduction : Malgré les traitements prophylactiques des patients hémophiles, des micro-saignements indétectables peuvent survenir au niveau des articulations. Le tissu synovial et le cartilage sont alors les cibles de protéases en partie responsables du développement de l'arthropathie hémophilique. L'équilibre protéase/antiprotéase joue donc un rôle important dans le maintien de l'homéostasie de l'articulation. Parmi ces antiprotéases, une serpine (serine protease inhibitor) appelée protéase nexine-1 (PN-1) est apparue comme un acteur important dans la régulation de la dégradation protéolytique au niveau tissulaire. Elle est produite par divers types cellulaires notamment les chondrocytes et dans la synovie des articulations. Plusieurs études réalisées sur des pathologies similaires comme l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde ou encore sur des modèles ex vivo de destruction du cartilage ont mis en lumière le potentiel rôle protecteur de la PN-1 dans ces pathologies. Ainsi, nous émettons l'hypothèse selon laquelle la PN-1 présente dans le tissu articulaire pourrait jouer un rôle dans l'arthropathie hémophilique.

Matériels et Méthodes : Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons étudié l'impact de la PN-1 dans un modèle in vitro d'hémarthrose, en comparant le phénotype de chondrocytes murins isolés comme décrit par Gosset et al, issus de souris sauvages (WT) ou déficient en PN-1 (PN-1^{-/-}) exposés au sang pendant 24h. Nous avons également comparé, dans un modèle in vivo d'hémarthrose inspiré de celui développé par Valentino et al le phénotype articulaire des souris F8^{-/-}/PN-1^{+/+} et des souris double KO F8^{-/-}/PN-1^{-/-}.

Résultats : Nos résultats in vitro obtenus à partir des transcrits de chondrocytes WT montrent une perte des marqueurs chondrocytaires spécifiques (collagène II et aggrecan) alors que l'expression de la PN1 reste stable, après 24h d'exposition au sang. Par ailleurs, nos résultats in vivo sur le modèle d'hémarthrose montrent un score visuel de saignement similaire entre les 2 types de souris. Cependant, à un stade précoce (jusqu'à J5 stade inflammatoire) la taille de l'articulation des souris F8^{-/-}/PN-1^{+/+} est plus augmentée que celle des souris F8^{-/-}/PN-1^{-/-}, alors qu'à un stade tardif (J14 stade de réparation) ce sont à l'inverse les souris double KO F8^{-/-}/PN-1^{-/-} qui présentent une taille de l'articulation plus importante. Nos résultats suggèrent que la phase aiguë inflammatoire a un impact moins délétère sur l'articulation des souris hémophiles dépourvues de PN-1, alors que la phase de réparation tissulaire observée chez ces mêmes souris est moins efficace.

Conclusion : Nos résultats suggèrent que la PN-1 exprimée au niveau du tissu articulaire peut jouer un rôle protecteur dans l'arthropathie hémophilique.

Vendredi 3 octobre 2025 – 08h30 à 10h00
Communications orales – Plaquettes

00051 - Platelet dense granule defect: experience in a French Cohort of patients with abnormal bleeding score.

D. Borgel¹, A. Beauvais², C. Bally², A. Dupont³, C. Paris³, C. Vayne⁴, S. Voisin⁵, G. Nam-Nguyen², R. Favier², A. Dupuis⁶, S. Eymieux⁷, B. Emmanuelle⁴, C. Auditeau¹, D. Lasne¹, A. Harroche², M.C. Alessi⁸, M. Fiore⁹

¹APHP-Inserm - Paris (France),

²APHP - Paris (France),

³Université de Lille - Lille (France),

⁴CHU de Tours - Tours (France),

⁵CHU de Toulouse - Toulouse (France),

⁶EFS - Strasbourg (France),

⁷CHU de ToursTours - Tours (France),

⁸APHM-Inserm - Marseilles (France),

⁹CHU de Bordeaux - Bordeaux (France)

Introduction : Platelet dense granule defect (DGD) is one of the most frequent platelet function disorders [1], highlighting the importance of improving detection strategies. The search for DGD is recommended in first-line tests in patients with an abnormal bleeding score [2]. However, their diagnosis remains challenging since no test alone offers sufficient specificity or sensitivity [3]. Yet, no consensus exists on the minimum number or types of tests required to establish the diagnosis, leading to diagnostic difficulties. This study aimed to assess the prevalence of DGD in a real-life French cohort of patients with abnormal bleeding score and to evaluate the reproducibility of different laboratory assays.

Matériels et Méthodes : Patients with abnormal ISTH-BAT scores and no coagulation factor or von Willebrand disorders were recruited from 8 French expert centers. Two modes of inclusion were used (Fig 1). Some patients underwent platelet testing, including light transmission aggregometry (LTA), whole-mount electronic microscopy (WM-TEM), mepacrine test, and CD63 quantification, for the first time at the inclusion visit (V1). Other patients in whom DGD was suspected based on platelet function tests performed before the study were directly included in the confirmatory visit (V2). During V2, LTA and WM-TEM were systematically repeated, along with tests found abnormal during V1, and additional assays were performed (Fig 1). A diagnosis of DGD was considered if one or more tests specific to dense granules (WM-TEM, mepacrine, and CD63) were abnormal, and confirmed if abnormalities were reproducible across the two visits.

Résultats : A total of 165 patients were included, 119 at the inclusion visit (V1) and 46 directly at V2 (Fig 2). The main characteristics of the patients included in V1 are detailed in Table I. The median ISTH-BAT score was 7 IQR [6-9]. The most frequent symptoms were mucocutaneous bleeding and post-surgical bleeding. The prevalence of DGD was assessed in the 119 patients. Sixty-six of these 119 patients had an abnormality on at least one test exploring dense granules. In 47 of them, only one test was abnormal, whereas 19 showed abnormalities in at least 2 of these 3 tests. The frequencies of the abnormal results for each test are listed in Table II. A DGD affecting at least one test was confirmed for 40 of the 54 patients who underwent the V2, among which 8 had DGD with 2 abnormal tests (Fig 2). Thus, depending on the criteria used, DGD prevalence ranged from 6.7% (2 confirmed abnormalities) to 33.6% (1 confirmed abnormality). Reproducibility of results between V1 and V2 was assessed for repeated tests, and WM-PTM showed the highest rate of discordance (29.3%). Among the 46 patients included at V2, DGD was confirmed in 30, including 11 who had 2 or 3 abnormal tests.

Interestingly, we found no significant difference between patients with and without DGD in the overall cohort in terms of age, gender, ISTH-BAT score/bleeding profile, and family history.

Conclusion : The diagnosis of DGD depends on the definition criteria and diagnostic tools employed. This real-life multicenter study underscores the need for harmonized diagnostic guidelines, repeated testing, and combined assessment methods to improve the diagnosis of DGD.

References: 1 - Quiroga Haematologica T 2007; 2 - Gresele P JTH 2015; 3 - Mezzano D JTH 2022

Figure 1: Study Design

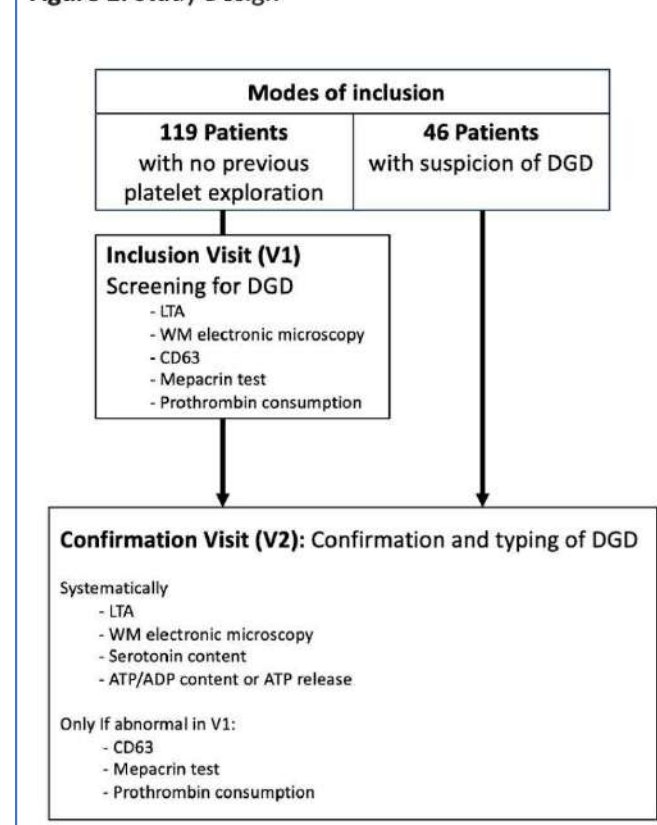


Figure 2: Flow chart of the study. Identification of the patients with and without DGD

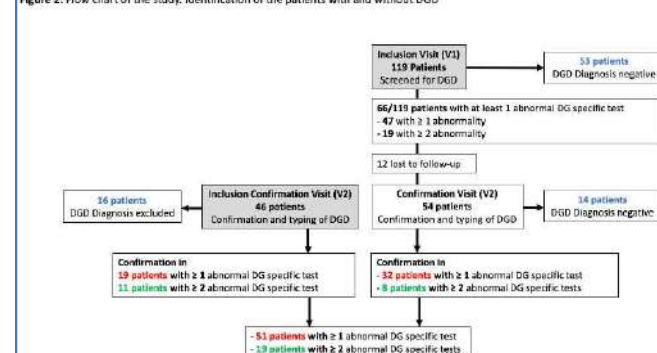


Table I: Clinical and routine laboratory main characteristics of the patients included in V1

Characteristics	n	
Age at inclusion, mean (SD), years	119	36.7 (19.5)
Gender, n	119	
Female, n (%)		88 (73.9)
Male, n (%)		31 (26.1)
Syndromic patients, n (%)	119	4 (3.4)
Familial History of Bleeding, n (%)	119	33 (27.7)

Table II: Main results of platelet function testing in patients included in V1

		Patients with ≥ 1 abnormality (n=66)	N	Patients with ≥ 2 abnormalities (n=19)
Platelet Function assay				
Whole Mount Electron Microscopy	62		18	
Abnormal result, n (%)		47 (75.8)		15 (83.3)
Number of dense granules (median [IQR])		2.7 [2.2-3.5]		3.1 [2.5-4.5]
Empty dense granules, % (median [IQR])		23 [13-33]		20 [17-24]
Light Transmission Aggregometry				
Abnormal result, n (%)	66	24 (36.4)	19	9 (47.4)
In at least one agonist				
For the following agonists	58	8 (13.8)	15	1 (6.7)
- ADP 5 μ M	66	6 (9.1)	19	2 (10.5)
- Ac Arachidonique 1 mM	65	17 (26.2)	19	7 (36.8)
- TRAP 10-25 μ M	37	6 (16.2)	8	1 (12.5)
- Epinephrine 5 μ M	66	13 (19.7)	19	5 (26.3)
- Collagen 0.8-2 μ g/mL	66	2 (3.0)	19	1 (5.3)
- Ristocetin 1.2-1.5 mg/mL	65	0 (0)	19	0 (0)
Flow Cytometry				
Mepacrine assay, Abnormal result, n (%)	61	31 (50.8)	19	18 (94.7)
CD63 expression, Abnormal result, n (%)	64	11 (17.2)	17	9 (52.9)
Prothrombin Consumption				
Abnormal result, n (%)	61	10 (16.4)	19	5 (26.3)

00087 - Diagnostic des thrombopénies constitutionnelles en pédiatrie : Expérience lyonnaise.

C. Gattano¹, S. Meunier², C. Nougier³, C. Halfon Domenech²

¹Docteur Junior - Lyon (France),

²Pédiatre - Lyon (France),

³Biologiste - Lyon (France)

Introduction : Les thrombopénies constitutionnelles (TC) sont des affections génétiques rares, probablement sous-diagnostiquées, en raison de leur grande hétérogénéité clinique. Cette complexité entraîne souvent une errance diagnostique, avec une orientation initiale vers une cause immunologique. Un diagnostic précoce est essentiel pour dépister d'éventuelles atteintes extra-hématologiques, éviter des traitements inappropriés et, dans certains cas, anticiper un risque accru de malignité hématopoïétique justifiant un suivi spécifique.

L'objectif est d'évaluer le parcours diagnostique des enfants avec thrombopénie aux Hospices Civils de Lyon (HCL), en comparant les caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques des TC à celles des purpuras thrombopéniques immunologiques (PTI), afin d'identifier des éléments discriminants et améliorer la prise en charge.

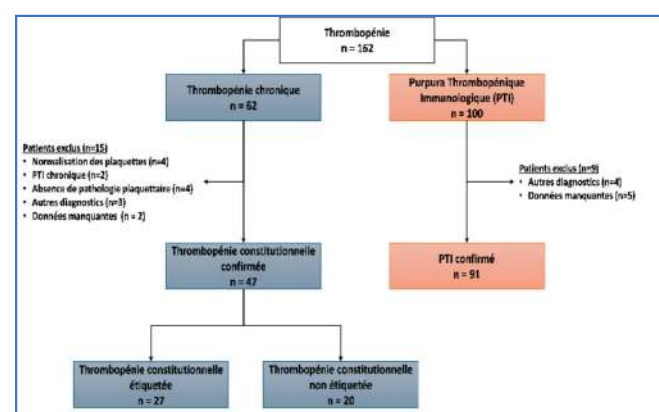
Matériels et Méthodes : Étude observationnelle, rétrospective et descriptive, incluant les patients de 17 ans ou moins ayant présenté une thrombopénie (<150 G/L) entre janvier 2017 et décembre 2023, et ayant bénéficié d'au moins une consultation aux HCL. Seuls les cas de TC et de PTI ont été retenus. Les scores ISTH-BAT (TC) et Buchanan (PTI) ont été utilisés pour évaluer le syndrome hémorragique.

Résultats : La cohorte inclut 47 TC et 91 PTI. L'âge médian au diagnostic est de 2 ans [0-17 ans] pour les TC (vs 4 ans [0-15 ans] pour les PTI). Le délai diagnostique est plus court en cas d'antécédents familiaux (3,1 ans [0-16,4 ans] vs 6,3 ans [0-16,4 ans] sans antécédents). Seuls 17 % des TC présentent des signes cliniques (vs 97 % des PTI, $p < 0,001$) avec un âge médian aux premières manifestations de 3 ans [0,2-14ans]. Le chiffre

plaquettaire médian au diagnostic est >50G/L pour les TC contre <10 G/L en cas de PTI ($p < 0,0001$). La morphologie plaquettaire n'a été réalisée que dans 74 % des cas. Avant le diagnostic, 26 % des TC ont reçu corticoïdes ou immunoglobulines. Enfin, 55 % des TC ont été perdus de vue, avec un âge médian au dernier suivi de 10,5 ans.

Conclusion : Au sein de notre population, 30% des diagnostics sont erronés. Pourtant des éléments cliniques doivent orienter d'emblée vers le diagnostic de TC : des antécédents familiaux, un chiffre plaquettaire > 50 G/L, l'absence de syndrome hémorragique clinique, des atteintes extra-hématologiques et une inefficacité des corticoïdes et/ou des immunoglobulines. Ce travail ouvre des perspectives pour une étude prospective multicentrique visant à mieux caractériser l'hétérogénéité des TC ainsi que les atteintes extra-hématologiques et le risque d'hétopathies malignes selon les variants mutés. Enfin, cela permettrait de développer des outils diagnostiques pour améliorer la prise en charge clinique en pratique courante.

Diagramme de flux



Description de la population des TC

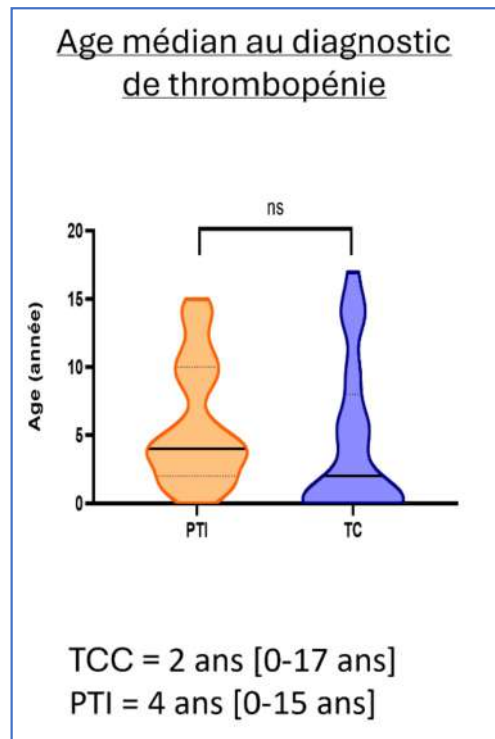
Tableau 14 : Description de la population des thrombopénies constitutionnelles confirmées et de la population des purpuras thrombopéniques immunologiques

Caractéristiques	TCC (n=47)	TC étiquetée (n=27)	TC non étiquetée (n=20)	PTI (n=91)
Sexe				
Féminin	16 (34)	8 (30)	8 (40)	47 (52)
Masculin	31 (66)	19 (70)	12 (60)	44 (48)
Centre de soins				
IHOPE	22 (47)	11 (41)	11 (55)	91 (100)
HCL	18 (38)	13 (48)	5 (25)	-
IHOPE et HCL	7 (15)	3 (11)	4 (20)	-
Profil de vie				
Oui	25 (53)	11 (41)	14 (70)	10 (11)
Non	21 (45)	15 (56)	6 (30)	81 (89)
Décès	1 (2)	1 (4)	-	-

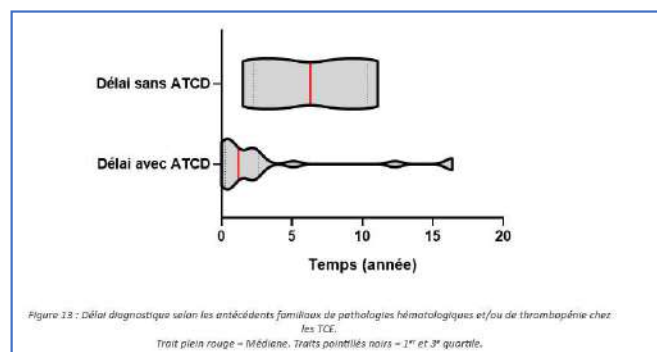
n (%). TC = Thrombopénie Constitutionnelle, TCC = Thrombopénie Constitutionnelle Confirmée, PTI = Purpura

Thrombopénique Immunologique, IHOPE = Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, HCL = Hospices Civils de Lyon.

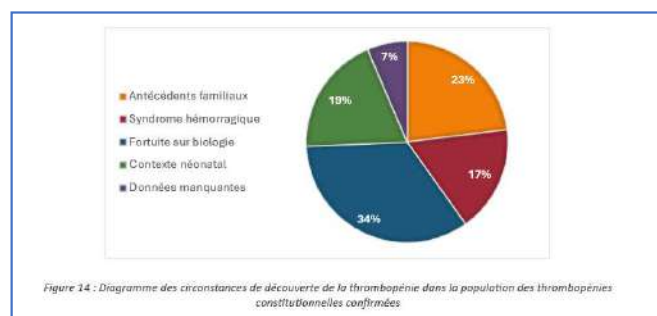
Age médian au diagnostic



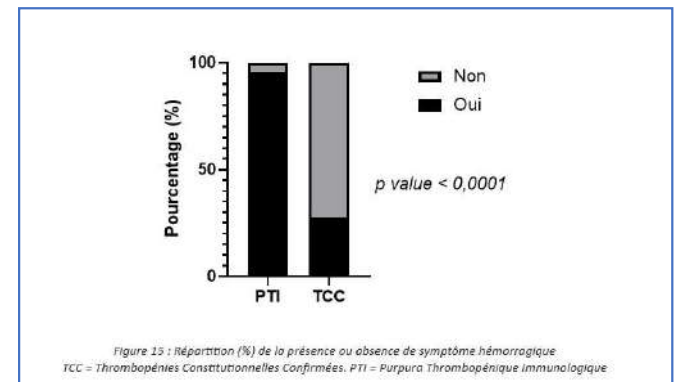
Délai diagnostique selon les antécédents familiaux



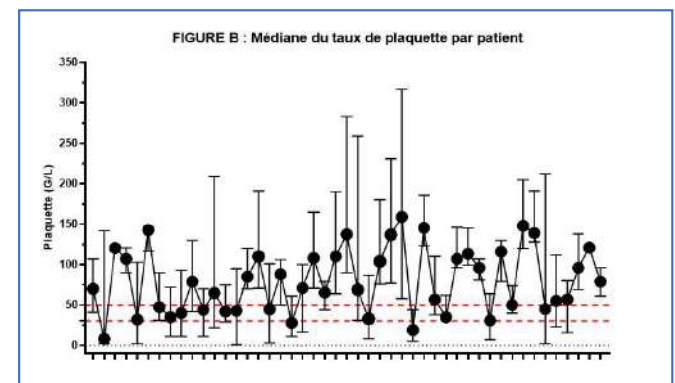
Circonstances de découverte de la thrombopénie



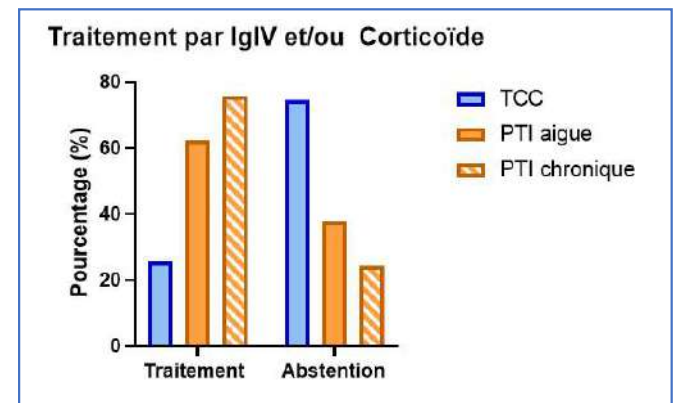
Répartition de présence d'un syndrome hémorragique



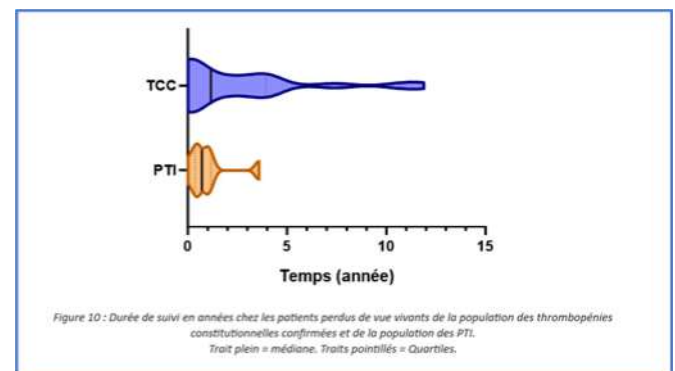
Médiane du taux plaquettaire par patient



Traitement par IgIV et/ou corticothérapie



Durée de suivi des perdus de vue



00096 - RPS6 : une nouvelle cible pour moduler la production des plaquettes ?

C. Brillon¹, J. Suffit¹, P. Saultier¹, P.E. Morange¹, M. Ibrahim-Kosta¹, M. Poggi¹

¹Aix-Marseille Université, Centre de Recherche en Cardiovasculaire et Nutrition (C2VN) - Marseille (France)

Introduction : Les variants du gène *ETV6*, facteur de transcription clé dans l'hématopoïèse, causent une thrombopénie constitutionnelle et augmentent le risque d'hétopathies malignes. Nos analyses transcriptomiques récentes ont révélé une altération de la réparation de l'ADN et une augmentation de la traduction dans les mégacaryocytes (MK), ainsi qu'une surexpression de la protéine ribosomale S6 (RPS6) dans les plaquettes des patients porteurs de variants *ETV6*. RPS6, composant de la petite sous-unité ribosomique 40S, dont l'expression est corrélée à celle de la traduction, régule des processus cellulaires tels que la synthèse protéique, la croissance cellulaire et le remodelage du cytosquelette. Cependant, son rôle exact dans la régulation de la mégacaryopoïèse et la production de plaquettes reste encore mal compris. Ce travail a pour objectif d'explorer l'impact de RPS6 sur la différenciation des MK et la formation des plaquettes, afin de mieux comprendre son rôle dans ces processus physiopathologiques.

Matériels et Méthodes : Les conséquences fonctionnelles de l'inhibition de RPS6 dans les lignées cellulaires mégacaryocytaires HEL et Meg01 (shRNA ciblé) sur la différenciation, la prolifération et la formation des plaquettes ont été évaluées par qPCR, Western blot, cytométrie en flux et immunofluorescence.

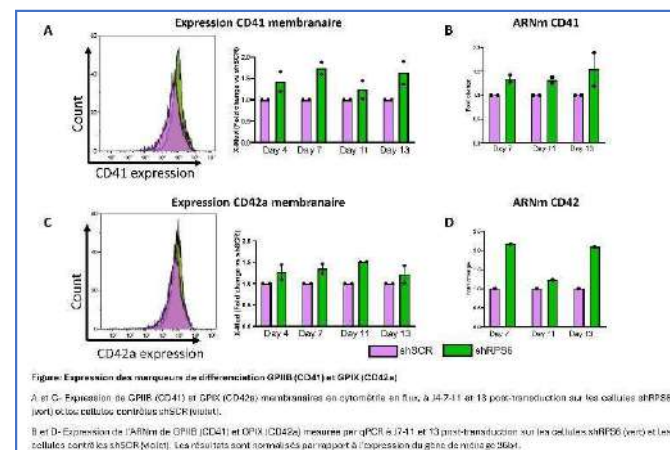
Résultats : L'inhibition de RPS6 dans les HEL par shRNA (n=2) réduit l'ARNm de RPS6 de $83 \pm 6\%$. L'effet se maintient jusqu'à J13 post-transduction (-64 $\pm 6\%$). Les cellules déficientes en RPS6 prolifèrent. Leur taille, évaluée en cytométrie en flux (forward scatter FSC), est augmentée (sh contrôle SCR vs shRPS6, J7 : 7.8 vs 8.6.106, J11 : 8.9 vs 9.3.106 et J13 : 8.7 vs 9.4.106 UA). Cette augmentation est confirmée par immunofluorescence après étalement des cellules sur du fibrinogène (18409 ± 2384 vs 29277 ± 3777 pixels², $p < 0.01$) et par cytométrie d'image où 22 % des cellules en condition shRPS6 ont une taille $> 22 \mu\text{m}$, contre 15 % dans le groupe contrôle.

Les cellules HEL transduites avec shRPS6 expriment plus d'ARNm des marqueurs de différenciation (GPIIb, GPIX, GPVI), avec des ratios moyens de x1.4, x1.83, et x7 respectivement (J4-J7-J11-J13), confirmés par cytométrie en flux (GPIIb : x1.5, GPIX : x1.3, $n = 2$). Le nombre de plaquettes produites, mesuré en cytométrie en flux (paramètres FSC/SSC, CD41+ et Mitotracker+), est plus élevé dans les cellules déficientes en RPS6 ($x1.9 \pm 1.1$ avant et $x1.7 \pm 0.1$ après stimulation au PMA, $n = 2$).

De même, dans la lignée Meg01 ($n = 1$), les shRNA contre RPS6 ont réduit l'ARNm de RPS6 (-98 %, -95 %, et -84 % respectivement à J4, J7, et J10 post-transduction). Les cellules shRPS6 ne prolifèrent plus, mais se différencient spontanément en MK, avec des niveaux d'ARNm de GPIIb, GPIX, et GPVI plus élevés (ratios moyens : x1.52, x3.42, x6.15).

Conclusion : Ce travail montre pour la première fois un rôle essentiel de RPS6 dans la différenciation des MK et la production des plaquettes. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives pour l'identification de biomarqueurs diagnostiques et de cibles thérapeutiques permettant de restaurer la production plaquettaire.

Marqueurs de différenciation mégacaryocytaires



00100 - Caractérisation des fonctions plaquettaires chez une patiente déficiente en ARHGEF1.

M. Ibrahim-Kosta¹, L. Galicier², J. Suffit³, C. Dol², C. Poggi², T. Pigaglio³, R. Lacroix⁴, P. Morange¹, P. Saultier¹, M. Poggi³

¹Aix Marseille Univ, Inserm 1263, Inrae 1260, C2VN, APhM, National Reference Center on Constitutional Platelet Disorders (CRPP) - Marseille (France),

²Département de Médecine Interne, CHU La Timone - Marseille (France),

³Aix Marseille Univ, Inserm 1263, Inrae 1260, C2VN - Marseille (France),

⁴Aix Marseille Univ, Inserm 1263, Inrae 1260, C2VN, APhM - Marseille (France)

Introduction : ARHGEF1 (Rho Guanine Nucleotide Exchange Factor 1), principalement exprimé dans les cellules hématopoïétiques, est un activateur spécifique de RhoA, une GTPase impliquée dans le remodelage du cytosquelette. Son rôle dans la fonction plaquettaire chez l'Homme est méconnu. Un allongement du temps de saignement associé à des défauts sévères de l'activation plaquettaire ont été observés dans un modèle de souris ARHGEF1-/-.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'implication d'ARHGEF1 dans les fonctions plaquettaires chez une patiente de 36 ans, porteuse de deux variants double hétérozygotes du gène ARHGEF1 (R300X et Glu557Lysfs34Ter) responsables d'un déficit immunitaire primitif.

Matériels et Méthodes : Le compte, les fonctions plaquettaires (test d'agrégation, exploration des glycoprotéines en cytométrie en flux (CMF), étude granulaire (test à la mépacrène, expression du CD63 et p-sélectine après activation par le TRAP 50 μM et l'ADP 10 μM en CMF, dosages de la sérotonine et du PAI-1 intraplaquettaires, quantification des nucléotides), étalement sur une matrice de fibrinogène après activation par l'ADP 10 μM , rétraction du caillot) et le contenu plaquettaire en ARHGEF1 par western-Blot ont été évalués. La génération de la thrombine en présence d'1pM de facteur tissulaire a été mesurée sur plasma pauvre et riche en plaquettes. Les microvésicules coagulantes (plaquettaires, érythrocytaires, granulocytaires et monocytaires) ont été quantifiées par un marquage de l'Annexine V en CMF. Les explorations ont été réalisées en parallèle sur des plaquettes issues de deux témoins.

Résultats : La patiente ne présentait pas de thrombopénie (numération plaquettaire à 279 x109/L, sans macroplaquettes). Une absence d'expression d'ARHGEF1 a été observée dans les plaquettes de la patiente en comparaison aux plaquettes témoins par Western-Blot. Le phénotypage plaquettaire (agrégation en réponse aux différents agonistes, exploration des glycoprotéines, étude granulaire, étalement des plaquettes et rétraction du caillot)

était normale chez la patiente. Le test de génération de thrombine était également normal. L'étude des microvésicules circulantes (Annexine V+) n'a pas montré d'anomalie quantitative quelle que soit leur origine cellulaire ni d'anomalie de génération de microvésicules plaquettaires (Annexine V+/CD41+) après activation par la thrombine et le collagène.

Il est à noter que la patiente ne présentait pas de syndrome hémorragique spontané ni provoqué.

Conclusion : L'exploration des fonctions plaquettaires n'est pas affectée par l'absence d'ARGHGEF1. Des explorations complémentaires sont en cours de réalisation pour comprendre les voies de régulation/compensation de l'activation de RhoA plaquettaire en absence d'ARGHGEF1.

Conclusion : Interim results show HMB-001 significantly reduces bleeding frequency with a favorable safety profile, supporting its potential as a novel prophylactic treatment for GT. HMB-001's convenient subcutaneous dosing offers a proactive alternative to reactive GT care, addressing a critical unmet need. Ongoing research will further validate HMB-001's potential as a novel prophylactic therapy in GT

00163 - Interim data from Phase 2 study of HMB-001 for Prophylaxis in Glanzmann Thrombasthenia.

L. Frenzel¹, P. Saultier², R. D'oiron³, S. Sivapalaratnam⁴, F. Xavier⁵, P. Verhamme⁶, A. Artoni⁷, R. Schutgens⁸, K. Gomez⁹, G. Lowe¹⁰, J. Tarrant¹¹, R. Pruthi¹², J. Zhou¹³, M. Janbai¹⁴, U. Lorch¹⁵, A. Gosnell¹⁶, M. Kelly¹⁶

¹Necker Hospital, France

²APHM Hospital de la Timone, France

³APHP Bicêtre University Hospital, Le Kremlin-Bicêtre, France

⁴Queen Mary University of London, UK; Barts Health NHS Trust, UK

⁵University of Pittsburgh, USA

⁶KU Leuven, Belgium

⁷Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Italy

⁸University Medical Centre Utrecht, Netherlands

⁹Royal Free London NHS Foundation Trust, UK

¹⁰University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust, UK

¹¹St James's University Hospital, UK

¹²Mayo Comprehensive Hemophilia Center, USA

¹³University of California, San Diego, USA

¹⁴Tulane School of Medicine, USA

¹⁵Richmond Pharmacology, UK

¹⁶Hemab Therapeutics, USA

Introduction : Glanzmann thrombasthenia (GT) is a severe inherited bleeding disorder that disrupts platelet aggregation and healthy clot formation, leading to frequent bleeding events and reduced quality of life. HMB-001 is an investigational bispecific antibody designed to restore healthy clot formation in GT. HMB-001, an investigational bispecific antibody, restores clot formation by accumulating endogenous FVIIa and targeting activated platelets via TLT-1 receptor binding, driving thrombin generation and fibrin formation. This Phase 2 study evaluates the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), and efficacy of HMB-001 in GT.

Matériels et Méthodes : Phase 1 assessed single ascending doses (0.2–1.25 mg/kg). The ongoing Phase 2 study involves multiple-ascending doses (0.3-0.9 mg/kg every two weeks) in GT participants after a run-in period to document bleeding episodes. Key endpoints include safety, PK, PD, and assessment of bleeding events.

Résultats : Phase 1 (n=7) data demonstrated that HMB-001 was well tolerated and achieved a significant reduction in ATBR, with a mean reduction exceeding 50% during the 30-day follow-up from baseline. Preliminary Phase 2 data indicate consistency with the reduction observed in Phase 1. Continued evaluation of HMB-001, including data anticipated from Phase 2 Parts B, expected mid-2025, will further elucidate HMB-001's profile. PD data demonstrated a dose-dependent increase in endogenous total FVII(a) levels, along with improved thrombin generation comparable to rFVIIa dosing, indicating effective coagulation activation. The PK profile supports a convenient, infrequent dosing schedule. Additional data from Phase 2 Parts B and C, expected mid-2025, will further elucidate HMB-001's profile.

Vendredi 3 octobre 2025 – 08h30 à 10h00
Communications orales –Thrombose et endothélium

00006 - Maladie thromboembolique de la femme associée à des facteurs de risque transitoires faibles : analyse du risque de récurrence. Cohorte internationale.

J.C. Gris¹, V. Bitsadze², M.G. Nikolaeva³, J. Khizroeva², A. Makatsariya², M. Chea¹, S. Bouvier¹, J. Laurent⁴, S. Ripart⁴, L. Le Collen⁴, A. Perez-Martin¹

¹Université Montpellier et CHU de Nîmes - Nîmes (France),

²Université I.M. Sechenov - Moscou (Russian Federation)

³Université Médiale de l'Altai - Barnaul (Russian Federation),

⁴CHU de Nîmes - Nîmes (France)

Introduction : Chez la femme jeune, comprendre le risque de récurrence de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) favorisée par un facteur de risque (FdR) clinique (FdRC) transitoire faible (FdRCTF: oestrogènes, grossesse/postpartum, trauma-fracture mineurs, chirurgie brève, infection ou immobilité brève) guide la prévention.

Nous avons utilisé notre registre AFHI (Abnormal Female Haemovascular Interface), colligeant des femmes de moins de 55 ans, première thrombose ou pathologie "ischémique" placentaire, alimenté par le CHU de Nîmes, les Universités I.M. Sechenov, Moscou et de l'Altai, Barnaul, pour aborder cette question.

Matériels et Méthodes :

- **Population :** femmes < 55 ans, 1^{ère} MTEV sur FdRCTF, pas d'anticoagulant, ayant eu bilan de thrombophilie et évaluation annuelle. Exclusion : thrombophilies sévères (déficits AT, PC, PS; FV et FII Leiden homozygotes, doubles hétérozygotes, Ac antiphospholipides). Inclusions début 2010-fin 2021, dernier bilan 2022.
- **Diagnostic de MTEV :** selon recommandations, adjudication centralisée.
- **Données :** démographiques, cliniques, thérapeutiques et biologiques.
- **Analyse statistique :** Analyses de survie, comparaisons entre groupes : incidences annualisées de récurrences et rapports de risque ajustés. Prédicteurs de récurrence évalués par analyse univariée puis multivariée. Variables biologiques prédictives catégorisées en quartiles. Etudes de sensibilité : observation au moins 3 ans, thrombose veineuse profonde initiale proximale et/ou embolie pulmonaire.

Résultats : Nous avons inclus 7.754 femmes des 29.939 contenues dans le registre. Age moyen 31 ans; MTEV initiale : TVP distales 63.5%, proximale 19.5%, EP 17%. FdRCTF: oestrogènes 45.4%, grossesse/postpartum 4.8%, trauma ou fracture mineure 15.9%, chirurgie brève 11.5%, infection 8.1%, immobilité brève 14.2%, FdR surajouté 28.9%.

Suivi médian 5.3 années, 1.316 récurrences thrombotiques pour 43.880 patients.années, soit 2,99 (2,84-3,16) pour 100 patients.années. Taux différent selon le FdRCTF (p=0,0007): chirurgie brève 3,54 (3,03-4,05), grossesse/postpartum 3,46 (2,68-4,24), infection 3,43 (2,83-4,03), immobilité brève 3,26 (2,82-3,70), trauma ou fracture mineure 3,04 (2,64-3,44), oestrogènes 2,64 (2,42-2,86). FdR de récurrence : type de FdRCTF, âge, hypertrigycéridémie, groupe non-O, taux de FXI, FIX et FVIII. Analyse multivariée : restent le type de FdRCTF, les taux de FIX et FXI (vraisemblance du modèle: p<0,0001)

Analyses de sensibilité, suivi au moins 3 ans : récurrences 2,49 (2,34-2,64)%. FdR indépendants : protecteur, FdRC initial surajouté; exposants : groupe non-O, taux de FXI, FIX et FVIII. MTEV non distales : récurrences 2,51 (2,26-2,76)%, FdR indépendants : protecteur, trauma-fracture mineurs, exposants : groupe non-O, hypercholestérolémie, 3^{ème} et 4^{ème} quartiles du FIX, 4^{ème}

quartile du FVIII. Par référence à des FIX et FVIII dans le 1^{er} quartile, à risque cummulatif de récurrence 11,5%, avoir des FIX et FVIII dans les quartiles supérieurs s'accompagne d'un risque multiplié par 3.

Conclusion : Les jeunes femmes ayant une thrombose veineuse sur FdRCTF ont un risque de récurrence global faible. C'est cependant un groupe hétérogène. Ce risque est modulé par la nature du FdRCTF, par les groupes non-O et les niveaux initiaux de FVIII et FIX. Ceci appelle validation prospective. Ces facteurs de risque définissent des sous-groupes à risque absolu significatif, qui pourraient relever d'une thromboprophylaxie.

00010 - Endothelial Dysfunction can be revealed by a new Cleavage of Membrane-bound Endoglin mediated by thrombin in Preeclampsia.

D. El Hamaoui¹, A. Marchelli¹, S. Gandrille¹, E. Reboul², A. Stepanian³, B. Palmier¹, L. Jovine⁴, F. Lebrin⁵, D.M. Smadja⁶, C. Bernabeu⁷, C.V. Denis⁸, P. Gaussem⁶, S. Pasquali⁹, A. Kauskot⁸, E. Rossi¹

¹Université Paris-Cité, Inserm, Optimisation Thérapeutique en Neuropharmacologie Oten U1144 - Paris (France),

²Laboratoire de Biochimie Théorique, Institut de Biologie Physico-Chimique - Paris (France),

³Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Saint-Eloi - Montpellier (France),

⁴Karolinska Institutet, Department of Medicine (medh), Blickagången - Huddinge (Sweden),

⁵Eindhoven Laboratory for Experimental Vascular Medicine, Department of Internal Medicine (nephrology), Leiden University Medical Center - Leiden (Netherlands),

⁶Inserm Umr-S 970, Paris Cardiovascular Research Center, Team Endotheliopathy and Hemostasis Disorders-Aphp, European Georges Pompidou Hospital, Hematology Department - Paris (France),

⁷Centro De Investigaciones Biológicas Margarita Salas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) - Madrid (Spain),

⁸Hith, Unite Mixte de Recherche 1176 Inserm, Université Paris-Saclay - Le Kremlin-Bicêtre (France),

⁹Laboratoire Biologie Fonctionnelle et Adaptative, Inserm Erl - Paris (France)

Introduction : Increased levels of soluble endoglin (sEng) in serum/plasma from preeclamptic women are postulated to be due to the proteolytic activity of metalloproteases on membrane-bound endothelial endoglin. However, sEng in preeclampsia (PE) contains different protein lengths that suggest the involvement of additional proteases. Because thrombin and sEng have been postulated to be involved in the disease mechanism of thrombosis and endothelial dysfunction in PE, we have investigated whether thrombin can target endoglin.

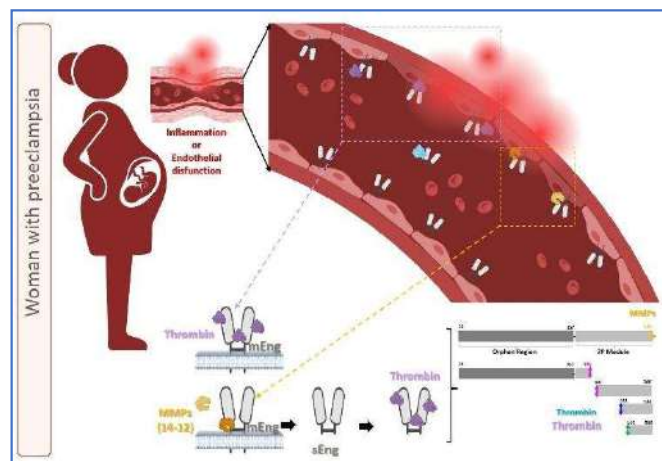
Matériels et Méthodes : Sequence alignments of human endoglin, search for potential cleavage sites through a Profile-Specific-Scoring-Matrix analysis and docking studies were conducted. Western blot (WB) on plasma/serum samples from women with preeclampsia was performed. Purified recombinant endoglin was treated with thrombin, and samples were subjected to electrophoresis on a Nu-PAGE® gradient gel, Coomassie blue staining, WB, Simple Western technique, C- and N-terminal sequencing. endothelial cells and mesenchymal stromal cells, which express endoglin on their surface were treated with thrombin, and cell supernatants were tested by ELISA.

Résultats : Sequence alignment of Eng evidenced a conserved thrombin cleavage peptide present in the protease activated receptor (PAR)-1. WB analysis of plasma/serum from PE patients demonstrated the existence of small endoglin fragments compatible with thrombin proteolysis. Incubation of purified recombinant endoglin with thrombin resulted in several fragments, whose C- and N-terminal sequencing was also compatible with

thrombin targeting. Thrombin treatment of endoglin-expressing cells led to the release of sEng.

Conclusion : These findings demonstrate the existence in PE of sEng with different lengths due to the presence of multiple cleavage sites, some of which thrombin specific. Sequential proteolytic targeting of membrane-bound endothelial endoglin and the subsequent release of sEng may have a prognostic value during PE development, as well as being a marker of endothelial dysfunction.

Graphical abstract



00085 - Loss of pulsatility alters hemostasis-related gene expression and angiogenesis in vascular endothelial cells.

C. Le Tanno¹, J. Abdoul¹, R. Vacik Diaz¹, A. Ung¹, B. Vaast¹, A. Dupont¹, E. Jeanpierre¹, J. Philippe¹, D. Corseaux¹, A. Rauch¹, F. Vincent¹, B. Staels¹, M. Rosa¹, S. Susen¹

¹Univ. Lille, Inserm, Chu Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011-Egid, F-59000 Lille, France - Lille (France)

Introduction : Severe heart failure often necessitates the implantation of a left ventricular assist device (LVAD) in patients awaiting heart transplantation. These devices alter blood flow from a physiological pulsatile flow (PF) to a pathological continuous flow (CF) characterized by higher shear stress, leading to gastrointestinal bleeding in approximately 35% of patients.

This study aimed to investigate the impact of flow type on vascular endothelial cells and its potential link to the onset of bleeding in CF-LVAD patients.

Matériels et Méthodes : Human aortic endothelial cells (HAECs) and human small intestinal microcirculation endothelial cells (HIMECs) were exposed to CF or PF with a shear stress of 35 dyn/cm² for 24 hours. Transcriptomic analysis was performed using RNA sequencing to evaluate gene expression profiles. After exposure, cells were cultured in Matrigel for 16 hours, and their angiogenic capacity was assessed by quantifying tube formation.

Résultats : Transcriptomic analysis revealed distinct gene expression profiles between CF and PF in both cell types. While some similarities were observed, such as the dysregulation of genes involved in hemostasis and angiogenesis, several dysregulated genes were cell type specific. HIMECs exhibited more dysregulated genes associated with hemostasis than HAECs (Figure 1). For instance, the expression of von Willebrand factor (VWF), an initiator of primary hemostasis, was decreased in HIMECs under CF but remained unchanged in HAECs. Similarly, ANGPT2, a key marker of angiogenesis, was upregulated by CF exclusively in HIMECs. Consistent with these transcriptomic findings, angiogenic assays

demonstrated significant greater tube formation in HIMECs exposed to CF compared to PF (Figure 2). However, no significant differences were observed in HIMECs' proliferation or migration following CF or PF.

Conclusion : CF induces a vascular endothelial cell transcriptomic response that is more angiogenic and less thrombotic compared to PF in vitro. This angiogenic response was corroborated by increased tube formation under CF. The cell type-specific differences in gene dysregulation may explain the localized nature of bleeding observed in certain vascular beds.

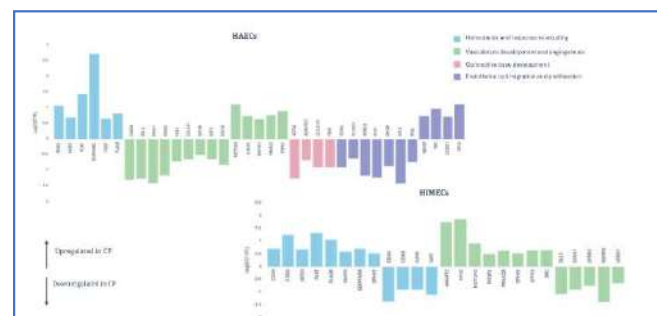


Figure 1. Genes and their associated pathways dysregulated between continuous and pulsatile flow in human aortic endothelial cells (HAECs) and human small intestinal microvascular endothelial cells (HIMECs). The most relevant genes from each pathway were selected.

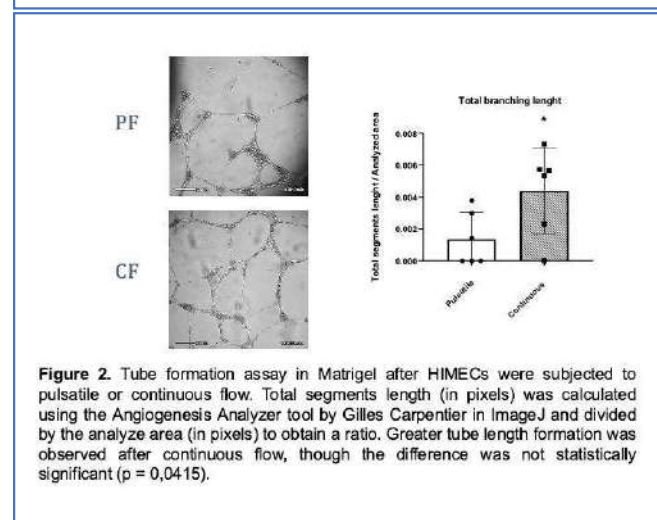


Figure 2. Tube formation assay in Matrigel after HIMECs were subjected to pulsatile or continuous flow. Total segments length (in pixels) was calculated using the Angiogenesis Analyzer tool by Gilles Carpentier in ImageJ and divided by the analyze area (in pixels) to obtain a ratio. Greater tube length formation was observed after continuous flow, though the difference was not statistically significant ($p = 0,0415$).

00093 - Résultats d'une enquête de pratique nationale sur la biologie des anticorps antiphospholipides.

C. Nougier¹, A. Bauters², N. Sillamy³, N. Bardin⁴, C. Bourguignon⁵, M. Brionne⁶, M.A. Dragon-Durey⁷, M. Tuffigo⁸, I. Gouin-Thibault⁹, A. Guy¹⁰, E. De Maistre¹¹, V. Eschwège¹²

¹Service Hématologie Biologique et Hémostase Clinique, Hospices Civils de Lyon - Lyon (France),

²Institut Hématologie Transfusion, CHU Lille - Lille (France),

³Service Hématologie-Hémostase, Hôpital Trousseau, CHRU Tours - Tours (France),

⁴Service Immunologie, Biogénopôle, Hôpital de La Timone, Ap-Hm, Aix Marseille Univ, Inserm, Inrae, C2vn - Marseille (France),

⁵Laboratoire Hématologie Immunologie, CHU Nîmes - Nîmes (France),

⁶Laboratoire Hématologie, CHU Caen Normandie - Caen (France),

⁷Laboratoire Immunologie, HEGP, APHP, Université Paris Cité - Paris (France),

⁸Laboratoire Hématologie, CHU Angers - Angers (France),

⁹Laboratoire Hématologie, CHU de Rennes - Rennes (France),

¹⁰Laboratoire Hématologie, CHU de Bordeaux, Pessac Univ. Bordeaux, Inserm, Bmc, U1034, F-33600, Pessac - Bordeaux (France),

¹¹Service Hématologie Biologique, Hôpital Le Bocage, CHRU de Dijon - Dijon (France),

¹²Service Hématologie Biologique, CHRU de Nancy - Nancy (France)

Introduction : Les recommandations nationales et internationales pour la recherche des anticorps antiphospholipides (APL) par méthodes immunologiques ou coagulométriques évoluent

régulièrement et leur implémentation dans les laboratoires de biologie médicale (LBM) est complexe. Beaucoup de questions restent non résolues et les LBM font des choix qui peuvent aboutir à une certaine hétérogénéité de prise en charge de ces demandes. Le but de ce travail est de faire un état des lieux des pratiques concernant la recherche des APL en France.

Matériels et Méthodes : Un groupe de travail adossé au groupe TiTans de la Société Française d'Hémostase et Thrombose (SFTH) a été constitué en mai 2023 pour réaliser une enquête de pratiques sur la recherche des APL. Il est composé de 12 biologistes (hémostasiens et immunologistes, un par grande région métropolitaine). Le sondage SurveyMonkey comprenant 78 questions a été diffusé en septembre 2024 via la SFTH, le Groupe d'Etude de l'AutoImmunité, le collège d'hématologie des hôpitaux et via des sollicitations ciblées vers les LBM des DOM-TOM et les LBM privés de chaque grande région. Le sondage a été clôturé en janvier 2025.

Résultats : Les réponses de 147 LBM concernant la recherche des APL par méthodes immunologiques et/ou par méthodes coagulométriques ont été analysées : 104 réalisent la recherche d'APL conventionnels et parmi eux 20 réalisent également la recherche d'APL non conventionnels (hors cadre de recherche clinique) ; 43 indiquent procéder à une externalisation complète de ces recherches.

Concernant les recherches d'APL conventionnels par méthodes immunologiques 94% des 87 LBM ayant répondu utilisent la même méthode pour les 4 marqueurs (anticorps anticardiolipides IgG et IgM et anticorps anti-beta2 glycoprotéine I IgG et IgM) : 26% ELISA, 33% CLIA, 28% ELIA, 11% ALBIA. Parmi les utilisateurs de méthode ELISA, 83% utilisent des préparateurs et lecteurs automatisés, 30% réalisent un blanc de plaque et un seul LBM réalise un blanc sérum. 74% des 87 LBM utilisent les seuils fabricant et 1/3 d'entre eux les vérifient, soit à la mise en place soit à chaque changement de lot. 23% des laboratoires proposent une interprétation du taux de type modéré ou fort.

Concernant les recherches d'APL par méthodes coagulométriques, 57% des 87 LBM ayant répondu semblent ne pas disposer d'une possibilité de confirmer la phospholipide-dépendance sur la voie du TCA. Concernant les tests au venin de vipère Russel dilué (dRVVT), 13% des LBM réalisent systématiquement le dRVVT dépistage et le dRVVT confirmation et 70% ne réalisent pas de test de mélange dans leur démarche (hors AVK). L'attitude des LBM vis-à-vis des traitements anticoagulants varie en fonction des tests. Par exemple, en cas de traitement par AOD, 48% ne réalisent pas de dRVVT, 30% effectuent un traitement préalable des plasmas par charbon actif avant de réaliser ce test et dans ce cas, le plus souvent, n'interprète le résultat qu'en cas de test négatif.

Conclusion : Grace à un bon taux de réponse, nous avons pu obtenir une cartographie détaillée des pratiques françaises. Ces résultats illustrent l'hétérogénéité des pratiques pour la recherche des APL. Ils devraient permettre de mieux cibler les efforts d'harmonisation, en particulier en termes d'interprétation, pour une meilleure prise en charge des patients.

00137 - Les hématopoïèses clonales de potentiel indéterminé associées aux mutations de DNMT3A favorisent la formation de Neutrophil Extracellular Trap.

L. Jossierand¹, M. Dufossée¹, S. Marti², D. Bérénice¹, S. Colomer-Labrousche³, S. Fawaz⁴, G. Garcia¹, Y. Pucheu⁴, C. Leboeuf¹, A. Reynaud¹, D.A. Tregouët⁵, T. Couffinal⁶, C. James⁷, A. Guy⁷, O. Mansier⁷

¹Université de Bordeaux, Inserm, Umr1034, Biology of Cardiovascular Diseases, 33604 Pessac - Pessac (France),

²CHU de Bordeaux, Laboratoire d'hématologie, Pessac France. - Pessac (France),

³CHU de Bordeaux, Laboratoire d'hématologie, Pessac France. 1. université de Bordeaux, Inserm, Umr1034, Biology of Cardiovascular Diseases, 33604 Pessac - Pessac (France),

⁴CHU de Bordeaux, Service des Maladies Coronaires et Vasculaires, Pessac France. - Pessac (France),

⁵Bordeaux Population Health Research Center, Inserm U1219, Université de Bordeaux, Bordeaux France. - Pessac (France),

⁶CHU de Bordeaux, Service des Maladies Coronaires et Vasculaires, Pessac France. Université de Bordeaux, Inserm, Umr1034, Biology of Cardiovascular Diseases, 33604 Pessac - Pessac (France),

⁷Université de Bordeaux, Inserm, Umr1034, Biology of Cardiovascular Diseases, 33604 Pessac. CHU de Bordeaux, Laboratoire d'hématologie, Pessac France. - Pessac (France)

Introduction : Les hématopoïèses clonales de potentiel indéterminé (CHIP) résultent de l'acquisition par les cellules souches hématopoïétiques (CSH) de mutations associées aux hémopathies en absence de pathologie hématologique. Elles ont été associées à la survenue d'événements thrombotiques du fait du phénotype pro-inflammatoire des monocytes mutés. Pourtant, alors que les neutrophiles portent également les mutations et peuvent contribuer à l'athéromatose, notamment via la génération de NETs (Neutrophil Extracellular Traps), leur rôle dans la physiopathologie des complications associées aux CHIP reste inconnu.

Notre objectif était de déterminer si les neutrophiles peuvent participer à la survenue des événements cardiovasculaires associés aux CHIP via la génération de NETs.

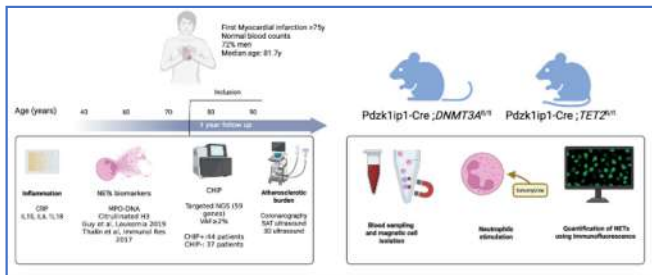
Matériels et Méthodes : L'étude CHATH (NCT04581057) a inclus des patients ayant subi un premier infarctus du myocarde après 75 ans. Les mutations associées aux CHIP ont été recherchées par séquençage haut-débit. La NETose a été étudiée chez 81 patients par dosage ELISA de 2 marqueurs plasmatiques : MPO-DNA (complexes myéloperoxydase-ADN) et H3-Cit (Histone H3 citrullinée). L'inflammation (CRP, IL1 β , IL6 et IL18) et la charge athéromateuse (sténose carotidienne >50%, lésions multitrunculaires) ont également été évaluées.

Deux modèles murins de CHIP permettant une invalidation spécifique et inductible de DNMT3A ou TET2 dans les CSH ont été utilisés : Pdzk1ip1-Cre ;DNMT3Afl/fl et Pdzk1ip1-Cre ;TET2fl/fl. Les neutrophiles de ces souris ont été purifiés par tri magnétique et stimulés par la ionomycine pour évaluer leur capacité à former des NETs en immunofluorescence par un marquage de l'H3-Cit.

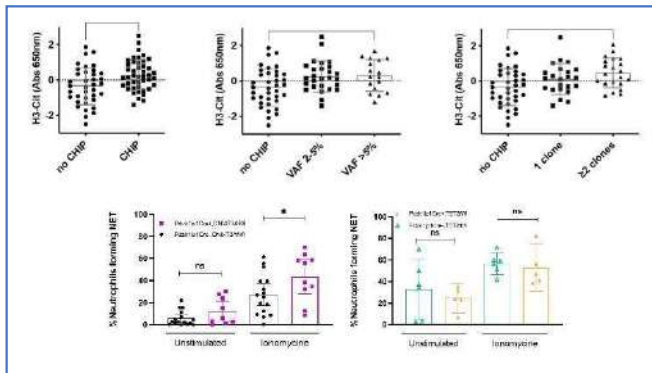
Résultats : Une CHIP a été détectée chez 54 % des patients, avec principalement des mutations de DNMT3A (50 %) et TET2 (39 %). La présence de CHIP était associée à des niveaux plus importants de MPO-DNA (3,1 % vs 2,5 %, p = 0,004) et d'H3-Cit (0,19 vs 0,15, p = 0,038), sans association significative avec la taille du clone, le gène muté, l'inflammation, la charge athéromateuse ou les complications post-infarctus. Dans les modèles murins, les neutrophiles des souris avec une CHIP DNMT3A (mais pas ceux des souris avec une CHIP TET2) formaient significativement plus de NETs que ceux des souris contrôles (p=0,0467).

Conclusion : Cette étude montre pour la première fois que les CHIP favorisent la NETose, en particulier en présence de mutations de DNMT3A. Ceci suggère que les neutrophiles pourraient participer à la physiopathologie des complications cardiovasculaires associées aux CHIP. Des analyses sur de plus grandes cohortes sont nécessaires pour confirmer ces données. Des analyses transcriptomiques sur les neutrophiles issus de nos modèles murins permettront de déterminer les mécanismes expliquant l'excès de NETose associé aux CHIP.

Design de l'étude



Les CHIP favorisent la NETose



Posters commentés – Prix SFTH

Mercredi 1^{er} octobre 2025

Biologie - Clinique

00066 - Analyse de la corrélation entre les taux de fibrinogène et de facteur II en pér- et postopératoire de chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle.V.E. Brett¹, A. Beurton², A. Ouattara³, C. Delassasseigne³, C. Mouton¹¹Laboratoire d'hématologie, Chu Bordeaux - Pessac (France),²Département d'anesthésie cardiovasculaire et de soins intensifs - Pessac (France),³Département d'anesthésie cardiovasculaire et de soins intensifs, Chu Bordeaux - Pessac (France)

Introduction : La chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle (CEC) nécessite une gestion rigoureuse de l'hémostase pour limiter le risque d'hémorragie post-opératoire. Les tests viscoélastiques couplés à un algorithme décisionnel sont actuellement proposés en cas de saignements post-opératoire pour guider la transfusion sanguine. Le TEG et le ROTEM ont été validés au cours de la CEC et une bonne corrélation de l'évaluation globale de l'hémostase est retrouvée entre le per- et le post-opératoire. Le paramètre le plus pertinent est la contribution du fibrinogène au caillot. La mesure du fibrinogène par la méthode de Clauss au cours de la CEC est controversée en raison de la forte héparinisation et le taux de prothrombine ne peut être évalué en raison de l'interférence de l'héparine. L'hypothèse de notre travail était que la mesure per-opératoire du FII, FV, fibrinogène et des plaquettes sous forte dose d'héparine est fiable et permet de prédire leurs valeurs après le sevrage de la CEC, permettant une anticipation des besoins transfusionnels.

Matériels et Méthodes : Une étude observationnelle, prospective et monocentrique a été conduite incluant 73 patients adultes bénéficiant d'une chirurgie cardiaque sous CEC. Des prélèvements sanguins pour la mesure de l'activité anti-Xa (HemosIL® Liquid Anti-Xa; Werfen), du fibrinogène (QFA HemosIL © ; Werfen), FII/FV (Thromboplastin 2G HemosIL ; Werfen) et de la numération plaquettaire ont été effectués avant le déclampage de l'aorte (T1) et 5 minutes après l'administration de protamine (T2). Pour évaluer l'impact de l'héparine sur la mesure du QFA, nous avons mené une étude in vitro en surchargeant des pools de plasmas à différentes concentrations de fibrinogène (1, 2,2 et 3,5 g/L) avec de l'héparine à doses croissantes (0 à 6 UI/ml).

Résultats : L'héparinémie médiane mesurée en per-CEC était de 5.3 UI/mL. De bonnes corrélations ont été observées entre les valeurs peropératoires et post-protamine pour le fibrinogène ($r = 0,81$), le FII ($r = 0,78$) et le FV ($r = 0,73$), confirmant leur fiabilité pour prédire l'état de la coagulation après CEC. Les aires sous la courbe (AUC) des courbes ROC, définies pour les seuils transfusionnels, montrent une bonne capacité prédictive des taux per-CEC pour le fibrinogène (seuil : 1,5 g/L, AUC = 0,86), le FII (seuil : 50 %, AUC = 0,84) et les plaquettes (seuil : 100 G/L, AUC = 0,93).

Conclusion : Les dosages biologiques avec des réactifs appropriés constituent une alternative aux tests viscoélastiques durant la CEC pour anticiper les besoins transfusionnels en cas de saignement post-protamine. Associées à une centrifugation rapide, ces marqueurs directs, simples et peu coûteux pourraient être intégrées à un algorithme transfusionnel précoce de gestion de l'hémostase.

00088 - Diagnosis and management of Acquired Hemophilia A: a 10-year single center and retrospective cohort study, the DEHAC study.E. Zuner¹, C. Nougier², Y. Dargaud¹, S. Désage¹¹Unité d'hémostase Clinique, Hôpital cardiologique Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Bron, France²Laboratoire d'hémostase, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, France

Introduction : L'hémophilie A acquise (AHA) est une maladie hémorragique rare et potentiellement grave, due à des auto-anticorps inhibant le facteur VIII (FVIII). Elle se manifeste par des saignements le plus souvent spontanés, touchant principalement les tissus cutanéomuqueux ainsi que les muscles. Elle est idiopathique dans la moitié des cas, mais elle peut être associée à des pathologies auto-immunes, à des néoplasies, ou encore survenir pendant la grossesse ou en post-partum. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un allongement isolé du temps de céphaline avec activateur (TCA), d'une diminution du FVIII et de la présence d'un anticorps anti-FVIII.

Matériels et Méthodes : Une étude rétrospective a été menée, incluant 76 patients diagnostiqués d'une AHA entre 2014 et 2024 aux Hospices Civils de Lyon. Les données cliniques, biologiques et thérapeutiques ont été collectées, afin d'analyser les caractéristiques des patients, les traitements administrés et leur évolution.

Résultats : L'âge médian des patients était de 79,5 ans. Le délai médian entre l'apparition des symptômes hémorragiques et la pose du diagnostic était de 21 jours. L'AHA était idiopathique dans 58% des cas, tandis que 23,2% des patients avaient une AHA associée à un cancer et 13% à une pathologie auto-immune. Les principales manifestations cliniques comprenaient des hématomes spontanés (87%) dont 46,4% des cas étaient associés à des hématomes profonds. Le traitement hémostatique a principalement reposé sur l'utilisation des agents by-passants. Le complexe prothrombinique activé (aPCC) a été l'agent le plus utilisé à hauteur de 69,8%. Le facteur VII recombinant activé (rFVIIa) a été administré chez 23,8% des patients. Par ailleurs, six patients ont bénéficié d'une prophylaxie secondaire des saignements par l'administration d'emicizumab. Concernant l'éradication de l'inhibiteur, plus de deux tiers des patients ont bénéficié d'un traitement combiné associant une corticothérapie et un immunosuppresseur. Au total, 10,1% des patients ont présenté une rechute dans un délai médian de 11 mois. La morbi-mortalité restait élevée, avec 30,8% de complications iatrogéniques infectieuses et une mortalité globale au sein de la cohorte de 47,4%.

Conclusion : L'AHA est une pathologie rare et sévère, associée à une morbi-mortalité significative. L'amélioration du délai au diagnostic, la standardisation des stratégies thérapeutiques et un suivi multidisciplinaire prolongé et coordonné entre internistes et spécialistes en hémostase clinique sont essentiels pour optimiser la prise en charge des patients, améliorer leur survie et leur qualité de vie. L'émergence de nouvelles stratégies thérapeutiques, telles que l'emicizumab, représente une option prometteuse pour la prophylaxie secondaire des saignements et son utilisation dans l'AHA nécessite des investigations complémentaires.

00109 - Rebond d'héparine après chirurgie cardiaque : incidence et impact clinique.

A. Pontis¹, M. Coeffic², J. Cahagne², N. Nessler³, I. Gouin-Thibault¹, A. Mansour⁴

¹Laboratoire d'hématologie-Hémostase Bioclinique, Chu Pontchaillou, Univ Rennes, Chu Rennes, Inserm, EhESP, Irset (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail)-Umr_s 1085, F-35000 - Rennes (France),

²Département d'anesthésie réanimation et médecine périopératoire, Chu Pontchaillou - Rennes (France),

³Département d'anesthésie réanimation et médecine périopératoire, Chu Pontchaillou, Rennes, France, Inserm, Cic 1414, Numecan Umr_s124, Fhu Support, Univ Rennes - Rennes (France),

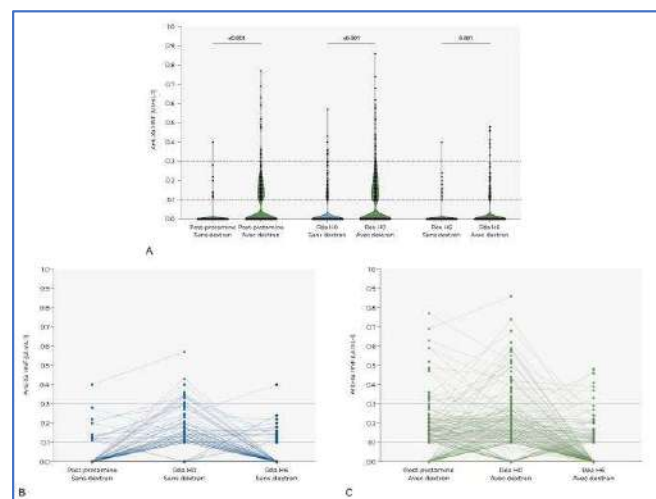
⁴Département d'anesthésie réanimation et médecine périopératoire, Chu Pontchaillou, Rennes, France, univ Rennes, Chu Rennes, Inserm, EhESP, Irset (Institut de Recherche en Santé, environnement et travail)-Umr_s 1085, F-35000 - Rennes (France)

Introduction : La chirurgie cardiaque sous Circulation Extra-Corporelle (CEC) requiert l'utilisation d'Héparine Non Fractionnée (HNF) à forte posologie, neutralisée par la protamine. Un rebond d'HNF (réapparition d'HNF circulante après neutralisation) est parfois suspecté de contribuer au saignement post-opératoire. L'anti-Xa HNF est la méthode de référence pour mesurer l'héparinémie, mais les valeurs peuvent varier en fonction des réactifs et notamment de la présence ou non de dextran. L'objectif de ce travail était de définir l'incidence du rebond d'HNF en post-opératoire selon le réactif d'anti-Xa et d'évaluer son impact sur le saignement.

Matériels et Méthodes : Etude observationnelle monocentrique (CNIL 1207754) incluant des patients opérés consécutivement entre Juillet 2024 et Janvier 2025. Dans le cadre du soin courant, l'anti-Xa HNF était mesurée (10 minutes post-protamine, H0 et H+6 en réanimation) avec deux réactifs – STA-Liquid anti-Xa (sans dextran) et BIOPHEN Heparin-LRT (avec dextran). Le rebond d'HNF était défini à H0 comme une augmentation de l'anti-Xa comparativement à la mesure post-protamine (sans préjuger du caractère complet ou non de la neutralisation initiale). Le volume de saignement des 12 heures et le score UDPB (Universal Definition of Perioperative Bleeding) étaient recueillis.

Résultats : Au total, 502 patients ont été inclus. L'évolution de l'anti-Xa HNF post-réversion selon le réactif est présentée Figure 1. L'incidence du rebond était de 22% (65/302) sans dextran et 36% (96/265) avec dextran, pour des anti-Xa moyennes de $0,18 \pm 0,09$ vs $0,23 \pm 0,13$ UI/mL respectivement. A 10 min post-protamine, 4% (sans dextran) et 40% (avec dextran) des patients présentaient une neutralisation incomplète (anti-Xa $\geq 0,1$ UI/mL), avec respectivement $0,17 \pm 0,08$ et $0,20 \pm 0,13$ UI/mL. À H+6, 3% (sans dextran) et 8% (avec dextran) des patients présentaient une augmentation de l'anti-Xa comparativement à H0. Le saignement moyen était de 405 ± 256 mL, avec 7,2% de saignements sévères (UDPB ≥ 3). Aucune association significative entre le rebond et le saignement n'était retrouvée.

Conclusion : La mesure de l'héparinémie post-CEC dépend largement du réactif utilisé. Le rebond d'HNF est fréquent mais de faible amplitude, sans association avec le saignement post-opératoire.



00133 - Evaluation du TCA et TCK pour le dépistage des déficits à risque hémorragique en pédiatrie : étude rétrospective réalisée au CHU Robert Debré.

N. Rybak¹, K. Lamriben¹, C. Achard¹

¹Hématologie Biologie, Hôpital Robert Debré, Ap-Hp - Paris (France)

Introduction : L'exploration de l'hémostase est essentielle en pédiatrie, notamment en contexte pré-opératoire. Les tests globaux doivent ainsi permettre le dépistage fiable des diminutions de facteurs à risque hémorragique. Les variations physiologiques en lien avec l'âge, particulièrement dans la période néo-natale, rendent délicates l'évaluation et l'élaboration de seuils décisionnels. Cette étude s'est intéressée dans un premier temps à la comparaison du TCK et du TCA au sein de la population pédiatrique, puis à l'établissement d'un seuil optimal de TCK corrélé à l'âge.

Matériels et Méthodes : Une analyse rétrospective a été réalisée sur 1289 bilans d'hémostase entre 2020 et 2022 au CHU pédiatrique de Robert Debré. Les patients ont été séparés selon leur âge en 4 groupes : moins de 3 mois (n = 305, groupe A), 3 mois à 2 ans (n = 331, groupe B), 2 à 12 ans (n = 427, groupe C) et 12 à 18 ans (n = 226, groupe D). Les dosages ont été réalisés sur ACLTOP® 750/550 (Werfen) et comprenaient le TCA (réactif APTT-SP® Werfen, silice micronisée), le TCK (CK-Prest® Stago, kaolin), la mesure des facteurs VIII, IX et XI (Synthasil® Werfen). Pour les groupes B, C et D, les résultats du TCK, TCA et des facteurs de la voie endogène ont été comparés avec un seuil à risque hémorragique à 50%. Pour le groupe A, seuls le TCK et les facteurs de la voie endogène ont été étudiés avec un seuil à risque hémorragique à 30%. Les résultats ont tous été obtenus par méthode de permutation bootstrap sur 1000 itérations. La comparaison entre TCK et TCA a été mesurée par différence d'aire sous la courbe (AUC) ROC. Les seuils optimisés de TCK ont été choisis selon l'index de Youden et comparés à un index composite permettant de prendre en compte la sensibilité à 30%, la spécificité à 15% et la valeur prédictive négative à 55%.

Résultats : Pour les groupes B, C et D, les résultats montraient une différence significative d'AUC (p < 0,05, Delong) en faveur du TCK, respectivement de 0,41 IC95% [0,33;0,50], 0,19 IC95% [0,16;0,24] et 0,13 IC95% [0,08;0,19]. Pour ces groupes, le seuil de TCK optimal, mesuré par l'index de Youden et index composite étaient respectivement de 1,18 et 1,18 pour le groupe B, 1,14 et 1,09 pour le groupe C, 1,14 et 1,13 pour le groupe D. Pour le groupe A, seule l'étude du seuil optimal a été réalisée avec un seuil retenu à 1,46 par index de Youden et 1,36 par index composite.

Conclusion : Cette étude rétrospective démontre dans la population pédiatrique la fiabilité du TCK pour le dépistage des déficits à risque hémorragique par rapport au TCA. Ce travail permet également de définir pour différentes tranches d'âge des seuils de TCK permettant le dépistage optimal des déficits chez l'enfant.

00141 - Particularities of Superficial Venous Thrombosis.

F. Said¹, A. Hamden¹, T. Ben Achour¹, M. Jridi¹, M. Borgi¹,
I. Ben Ghorbel¹, M. Smiti¹, I. Naceur¹

¹Medecine Interne R Abta - Tunis (Tunisia)

Introduction : Objective: To determine clinical, paraclinical, etiologic, and outcome characteristics of superficial venous thrombosis (SVT).

Matériels et Méthodes : A retrospective and descriptive study of records of patients hospitalized for thrombo-embolic events during 20 years. We selected data of patients hospitalized for SVT. We determined clinical, paraclinical, etiologic, and outcome characteristics of these patients.

Résultats : Among 247 patients hospitalized for thrombo-embolic events, 31 (12.6%) patients presented SVT (16 men and 15 women). The average age of patients was 50.34 years [15–88]. Forty-eight (19.4%) patients were over 65 years of age. SVT were associated to distal deep venous thrombosis in 33 cases, proximal deep venous thrombosis in 48 cases which 3 of them were complicated by pulmonary embolism. Thrombosis of superior cava vein was associated in 1 case. SVT were suspected in front of collateral venous circulation in 12 cases and venous cord in 70 cases. The other cases were accidentally discovered. The more frequent factor risk of thrombosis found were : smoking (37.2%), varicose veins (42.3%), obesity (25.1%), and badrest (10.5%). On the other side, venous failure was shown in (6.5 %) of cases. SVT were reported to neoplasms in 15 cases (6.1%), constitutional thrombophilia in 9 cases (3.6%), vasculitis in 7 cases (2.8%), antiphospholipid syndrom in 3 cases (1.2%). SVT revealed underlying pathology in 38 patients (15.5%). 234 patients were treated by Heparin. The other patients were treated by antivitamin K. Compression stockings were prescribed in all patients. But only 34.2% wore them. Post thrombotic syndrom was noted in 17 patients (12.2%). Thromboembolic events recurred in 17 patients (6.9%).

Conclusion : Conclusion: In our study, about half of SVT were lone, in the most of cases asymptomatic and idiopathic. No pulmonary embolism complicated SVT in absence of deep venous thrombosis. But, post thrombotic syndrome and recurrence were noted.

00149 - Mise en place et évaluation du dosage de la sécrétion plaquettaire de sérotonine dans le diagnostic des thrombopathies.

M. Gonçalves¹, A. Dericquebourg¹, L. Chardon², H. Rezigue¹,
C. Nougier¹

¹Laboratoire d'hématologie Biologique, Hospices Civils de Lyon - Lyon (France),

²Laboratoire de Biochimie, Hospices Civils de Lyon - Lyon (France)

Introduction : L'ISTH recommande l'évaluation du contenu granulaire dense dans le diagnostic des thrombopathies [1]. L'ATP, marqueur le plus couramment utilisé dans ce contexte, semble être un marqueur plaquettaire moins spécifique que la sérotonine (5HT) [2]. L'objectif de ce travail est d'évaluer le dosage de la 5HT plaquettaire par HPLC-MS/MS en comparaison au dosage de l'ATP

plaquettaire en agrégométrie optique, actuellement utilisé au laboratoire.

Matériels et Méthodes : Sur des échantillons issus d'une population témoin (n = 38 ; femmes, n = 18 ; hommes, n = 20), âgée de 23 à 60 ans, les plasmas riches en plaquettes (PRP) ont été activés par du collagène à 2,4 µg/mL et du TRAP-6 à 6,6 ou 12 µM pour évaluer le contenu granulaire des plaquettes ainsi que leur capacité de sécrétion de 5HT et d'ATP, respectivement. Le dosage d'ATP a été réalisé sur PRP activé par agrégométrie optique sur CHRONOLOG-700® (Mast Diagnostic). Le dosage de 5HT a été réalisé par HPLC-MS/MS triple quadropole 6495C (Agilent) sur plasma pauvre en plaquettes (PPP) issu du PRP activé, après extraction en phase solide sur plaque Ostro (Waters). Les valeurs de référence ont été déterminées aux 1^{er} et 99^{ème} percentiles. Cinq patients ont été inclus dans l'étude dont 2 ayant une thrombopathie définie (thrombopénie familiale avec prédisposition aux leucémies aigües FPD/AML et syndrome de Jacobsen), 2 intégrés dans une enquête familiale et 1 thrombopathie iatrogène. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du test de Student et du test de corrélation linéaire de Pearson, en utilisant le logiciel Prism8 (GraphPad). Une p-value < 0,05 est considérée comme significative. Le coefficient Kappa de Cohen a été calculé pour évaluer la concordance des résultats entre les deux méthodes.

Résultats : Les taux de sérotonine dans les PPP pré et post activation des témoins sont significativement différents (p < 0,0001) confirmant la spécificité plaquettaire de la 5HT dosée. Les intervalles de références pour l'ATP (20,49 à 99,78 nmol/Giga) et la 5HT (0,594 à 6,510 nmol/Giga) ont été établis. Les résultats chez les patients ayant une thrombopathie avec trouble de sécrétion confirmée montrent des taux de 5HT inférieurs aux valeurs de référence. L'évaluation d'un seuil de normalité à 0,594 nmol/Giga retrouve un Kappa de Cohen à 0,788 traduisant une bonne concordance.

Conclusion : Suite à la mise au point du dosage de la sérotonine dans le PPP pré et post activation plaquettaire, nous avons établi des valeurs de référence. Les performances analytiques restent à évaluer sur une cohorte de patients plus large dont le recueil prospectif est en cours. Cette nouvelle méthode évaluant le contenu mais également la capacité de sécrétion des granules denses paraît prometteuse dans le diagnostic des thrombopathies.

Références bibliographiques

[1] Gesele et al. Diagnosis of inherited platelet function disorders : guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2015 ; 13 : 314-22.

[2] Fiore et al. δ-storage pool disease : an underestimated cause of unexplained bleeding. Hématologie 2017 ; 23:243-254.

00150 - Optimisation de l'accès territorial aux facteurs de coagulation en urgence : un enjeu pour les maladies hémorragiques rares.

C. Duval¹, L. Tourvieille², Y. Dargaud¹, P. Saultier³, S. Susen⁴, V. Chamouard¹

¹Centre de référence de l'hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation (crh), Hospices Civils de Lyon - Lyon (France),

²Filière Mhemo, Centre Hospitalier Universitaire de Lille - Lille (France),

³Centre de référence des pathologies plaquettaires, Hôpital La Timone - Marseille (France),

⁴Centre de référence de la Maladie de Willebrand, Institut Cœur Poumon, Centre Hospitalier Universitaire de Lille - Lille (France)

Introduction : Dans les maladies hémorragiques rares, l'émergence d'innovations thérapeutiques réduit le recours aux facteurs de coagulation (FC) en prophylaxie et le développement de la dispensation en officine réduit le recours hospitalier en FC. Dans ce contexte, et en lien avec le Plan National Maladies Rares 4, la Filière MHEMO s'est donné pour objectif d'évaluer, à l'échelle nationale, la disponibilité et la gestion des stocks d'urgence en FC dans les Pharmacies à Usage Intérieur.

Matériels et Méthodes : Un questionnaire en ligne a été conçu pour recenser les stocks d'urgence en facteurs de coagulation (FC) à l'échelle nationale, ainsi que pour identifier les modalités de fonctionnement des PUI et leurs procédures d'approvisionnement en urgence. En collaboration avec les pharmaciens des Centres de Ressources et de Compétences (CRC), le stock d'urgence a été défini comme la quantité de FC systématiquement disponible à l'hôpital, hors rétrocession. Les quantités de facteurs VIII (FVIII), IX (FIX) et von Willebrand (FVW) ont été analysées selon les doses recommandées pour initier le traitement d'une hémorragie sévère, soit 50 UI/kg pour le FVIII et le FVW, et 100 UI/kg pour le FIX, sur la base d'un adulte de 75 kg. Le questionnaire a été transmis aux pharmaciens référents des 32 CRC, en vue d'une réponse directe et d'une diffusion aux établissements hospitaliers de leur région pouvant assurer une prise en charge en urgence d'un patient atteint de MHR.

Résultats : Au total, 140 réponses issues de l'ensemble des régions de France métropolitaine et de deux DOM-TOM ont été analysées, soit un taux de réponse de 28,6 % parmi les 490 établissements disposant d'un service d'urgence, selon les données de la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques en 2023. Parmi ces réponses, 22,1% proviennent de centres hospitalo-universitaires et 77,9% de centres hospitaliers généraux. Vingt-cinq CRC sur 32 ont répondu à l'enquête (78%). Les FVIII, FIX et FVW sont disponibles respectivement dans 71,4%, 55,0% et 56,4% des établissements répondants. Toutefois, les quantités sont insuffisantes pour traiter un patient adulte dans 34,3% (FVIII), 62,9% (FIX) et 57,1% (FVW) d'entre eux. Un approvisionnement d'urgence est alors effectué, le plus souvent avec le CRC de proximité dont le temps moyen d'accès selon les régions se situe entre 45,0 et 119,7 minutes, pour une moyenne nationale de 70,2 minutes.

Conclusion : L'enquête révèle une répartition variable des stocks en FC selon les régions et la typologie de l'établissement. Le manque de représentativité actuelle limite toutefois la portée des interprétations, qui seront affinées par des investigations complémentaires. La filière MHEMO aura pour mission d'élaborer et de diffuser des recommandations sur les niveaux de stocks d'urgence à maintenir pour les CRC, pouvant donner lieu à des critères de labellisation, ainsi que des préconisations adaptées aux établissements hospitaliers selon leur profil et les délais de dépannage depuis le CRC de proximité.

Paramètre	Cas 1	Cas 2
Temps de prothrombine (PT)	11%	41%
Temps de thromboplastine partielle activée (aPTT)	Normal	Normal
Activité du FVII	< 4,4%	< 6%
Consanguinité parentale	Oui	Non
Mutation génétique identifiée	Homozygote Gly420Asp	Non précisé

Posters commentés – Prix SFTH
Mercredi 1^{er} octobre 2025
Recherche fondamentale

00027 - Mécanismes responsables de la forte pathogénicité des anticorps de type VITT/VITT-like par rapport aux anticorps de TIH.

J. Augros¹, J. Rollin¹, J. Benzakine², S. Billy¹, Y. Gruel¹, C. Pouplard², C. Vayne²

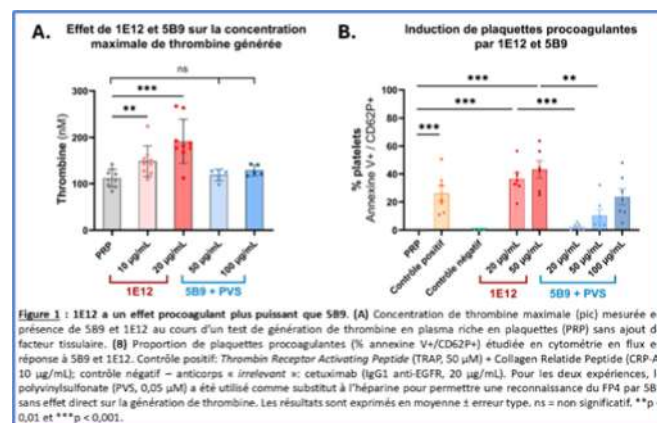
¹Université De Tours, Inserm U1327 Ischemia - Tours (France), ²Chru De Tours, Département D'hématologie-Hémostase - Tours (France)

Introduction : Le facteur plaquettaire 4 (FP4) est une chimiokine chargée positivement, et sa liaison à des molécules électronégatives comme l'héparine, l'ADN, les bactéries ou encore les virus peut entraîner le développement d'anticorps pathogènes dirigés contre le FP4. Ces derniers activent les cellules sanguines, particulièrement les plaquettes, provoquant des syndromes thrombopéniques et thrombotiques tels que les Thrombopénies Induites par l'Héparine (TIH) et les Thrombopénies et Thromboses Immunes induites par la Vaccination (VITT). Plus récemment, des syndromes dits VITT-like ont été décrits dans divers contextes cliniques comme des infections par adénovirus, des gammopathies monoclonales, ou au décours de chirurgies. Les TIH et les VITT/VITT-like diffèrent sur le plan clinique : les thromboses associées aux VITT/VITT-like sont plus fréquentes, plus sévères, et de localisation atypique par rapport aux TIH. L'objectif de notre projet est d'étudier les propriétés prothrombotiques intrinsèques de ces deux types d'anticorps pour comprendre la sévérité des thromboses associées aux VITT/VITT-like.

Matériels et Méthodes : Notre équipe a développé deux anticorps monoclonaux, 5B9 et 1E12, ciblant le FP4 et mimant respectivement les anticorps de TIH et de VITT/VITT-like. L'évaluation de leurs propriétés prothrombotiques a été faite via un système microfluidique mimant la formation de thromboses en sang total en conditions de flux. L'activation plaquettaire a été évaluée par test de libération de sérotonine radiomarquée (SRA). Leurs propriétés procoagulantes ont été étudiées par un test de génération de thrombine (TGT) réalisé sans ajout de facteur tissulaire sur du plasma riche en plaquettes. La formation de plaquettes procoagulantes en réponse à 5B9 et 1E12 a été évaluée en cytométrie en flux (CMF).

Résultats : Le modèle microfluidique a mis en évidence un potentiel prothrombotique plus important de 1E12 en comparaison à 5B9. Ce résultat est confirmé en SRA, au cours duquel des concentrations de 5B9 quatre fois supérieures à celles de 1E12 sont nécessaires pour obtenir une activation plaquettaire équivalente. Seul 1E12 a montré un effet procoagulant en TGT, dans les conditions définies, caractérisé par une augmentation du pic de thrombine générée et une production plus rapide (Figure 1A). De plus 1E12, comparativement à 5B9, induit une plus grande proportion de plaquettes procoagulantes, ce qui pourrait expliquer l'effet de 1E12 sur la génération de thrombine (Figure 1B).

Conclusion : Nos résultats montrent un effet activateur des plaquettes très puissant de 1E12 en comparaison à 5B9, ce qui suggère un potentiel prothrombotique plus important des anticorps de VITT/VITT-like avec une production de plaquettes procoagulantes et une génération de thrombine plus importantes. Ces résultats encouragent une étude plus approfondie des mécanismes responsables de la formation de plaquettes procoagulantes, et la recherche de nouvelles approches thérapeutiques spécifiques.



00055 - The Effect of Yoda1-Mediated Piezo1 Activation on RBC-driven coagulation.

B. Asghariastanehei^{1,2}, M. Martin^{1,2}, E. Nader^{1,2}, H. Rezigue^{3,4}, A. de Wreede^{1,3}, Y. Dargaud^{3,4}, C. Nougier^{3,4}, A. Niño^{4,2,5}, S. Egée^{2,5}, P. Connes^{1,2}

¹Laboratoire interuniversitaire de Biologie de la Motricité (LIBM) EA7424, Team « Vascular Biology and Red Blood Cell » Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, Lyon, France.

²Laboratoire d'Excellence du Globule Rouge (Labex GR-Ex), PRES Sorbonne, 79015 Paris, France.

³Service d'hématologie-hémostase, Hospices civils de Lyon, Bron, France.

⁴EA 4609-Hémostase et Cancer, SFR Lyon Est, Université Claude Bernard Lyon I, Lyon, France.

⁵Station Biologique de Roscoff, Sorbonne Université, CNRS, UMR8227 LBI2M, F-29680 Roscoff, France.

Introduction : RBCs constitute around 40% of total blood volume in healthy individuals (Dean 2005) and play a crucial role in gas transport throughout the body. To navigate through narrow capillaries whose diameter is less than that of RBCs, these cells must be highly deformable (Renoux et al. 2019). Ion channels have been shown to play important roles in regulating RBC shape, volume, deformability, and hydration status (von Lindern et al. 2022; Zarychanski et al. 2012). Piezo1, a mechanosensitive, non-selective cation channel, is activated by mechanical forces, leading to calcium influx into RBCs, Gardos channel activation, and RBC volume regulation (Nader et al. 2023). Patients with PIEZO1-hereditary xerocytosis have been shown to be at higher risk for thromboembolism complications than the general population (Picard et al. 2019).

In this study, efforts were made to investigate the effects of Yoda1-induced Piezo1 activation on RBC membrane potential, ion content, deformability, coagulation, and clot structure in healthy controls.

Matériels et Méthodes : Blood samples were collected from healthy donors. RBCs were isolated and incubated with Yoda1 at a concentration of 5 µM for 30 minutes at room temperature (RT). Membrane potential was measured using the CCCP method, intracellular Na⁺/K⁺ content by flame photometry, deformability by ektacytometry, coagulation by rotational thromboelastometry (ROTEM), and clot structure by electron microscopy.

Résultats : Yoda1 induced RBC membrane hyperpolarization and caused reduced cell volume, a significant K⁺ loss, Na⁺ influx, and impaired deformability. In ROTEM, clotting and lysis time were significantly shorter in the Yoda1-treated RBCs compared to the control condition, indicating accelerated coagulation and reduced

clot stability. Transmission electron microscopy (TEM) showed clots with Yoda1-treated RBCs were less compacted. Scanning electron microscopy (SEM) revealed notable morphological differences between RBCs treated with Yoda1 compared to those untreated. Yoda1-treated samples exhibited a higher number of abnormal RBCs (mainly stomatocytes) and a less compact RBC arrangement, whereas control samples displayed a greater number of polyhedrocytes, indicating better clot compaction.

Conclusion : Our findings suggest that Piezo1 activation by Yoda1 disrupts RBC ion homeostasis and membrane potential through Gardos channel activation, leading to dehydration and impaired deformability. Additionally, Yoda 1 alters RBC deformability and may increase thrombotic potential by accelerating clot initiation and fibrinolysis. Clot structural analysis further indicated that Yoda1 treatment results in less compacted clots. Altogether, these findings provide a better understanding of the role of Piezo 1 ion channel in RBC-driven coagulation. The results will be used for future investigations into the contribution of this ion channel in thromboembolism risk associated with various RBC disorders.

00056 - Altération de la séquence Kozak du gène *F8*, un nouveau mécanisme moléculaire responsable d'hémophilie A mineure.

B. Gallet¹, M. Frétigny¹, C. Vinciguerra², Y. Jourdy²

¹Laboratoire d'hématologie, Hospices Civils de Lyon - Lyon (France),

²Laboratoire d'hématologie, Hospices Civils de Lyon Et U4609 Hémostase et thrombose, Université Claude Bernard Lyon 1 - Lyon (France)

Introduction : Malgré les dernières avancées en matière de diagnostic moléculaire de l'hémophilie A, le variant causal n'est pas identifié chez environ 5% des patients atteints d'hémophilie A non-sévère. La séquence Kozak est la séquence consensus localisée en amont du codon d'initiation de la traduction (c.-9_+4) qui permet le début de la traduction des ARNm par le ribosome. En dehors des variants localisés au niveau du codon d'initiation (ATG) qui sont responsables d'hémophilie A sévère, aucun variant affectant la séquence Kozak du gène *F8* n'a été décrit comme responsable d'hémophilie A. Dans ce travail, nous caractérisons deux variants de la séquence Kozak du gène *F8* identifiés chez des hémophiles A mineur.

Matériels et Méthodes : Les patients ont bénéficié d'un séquençage du gène *F8* en entier ainsi qu'une recherche d'anomalie du nombre de copie par MLPA. Une étude fonctionnelle des variants de la séquence Kozak a été réalisée par un test Luciférase. Le plasmide pGL4.26[luc2/minP/Hygro] contenant le promoteur minimal efficace du gène *F8* (c.-279_c.-64) a été modifié par mutagenèse dirigée afin d'obtenir la séquence Kozak wild-type (WT) du gène *F8* ainsi que les séquences mutées. Ces vecteurs ont été transfectés dans des cellules Huh7 et l'activité de la Luciférase a été mesurée 48h après. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du test de Mann-Whitney unilatéral.

Résultats : 4 patients hémophiles A mineurs (FVIII:C = 8-36%) ont été inclus dans ce travail. Le séquençage entier du gène *F8* a identifié entre 20 et 63 variants, après l'application de filtres bio-informatiques, un variant candidat localisé dans la séquence Kozak du gène *F8* est retenu chez chacun d'entre eux. Le variant c.-1C>T est retrouvé chez trois patients et le variant c.-3G>C est identifié chez un patient. Ces variants sont absents de la base de données de l'EAHAD et seul le variant c.-1C>T est répertorié dans la base de données de population GnomAD V4 avec une fréquence de 8.25e-7 dans la population générale. Un test Luciférase a été réalisé pour évaluer l'impact de ces variants sur la traduction du gène *F8*. Les activités luciférases rationalisées pour les variants c.-1C>T et c.-

3G>C étaient respectivement de 58% du WT (p=0,0002) et de 30% du WT (p=0,0002). Ces résultats sont compatibles avec un phénotype mineur d'hémophilie A et permettent de considérer ces variants comme probablement pathogènes (classe 4).

Conclusion : Nous avons démontré pour la première fois que des variants de la séquence Kozak du gène *F8* pouvait être responsables de forme non-sévère d'hémophilie A. Ce travail a permis d'augmenter encore le taux de résolution du diagnostic moléculaire de l'hémophilie A. A ce jour, très peu de variants pathogènes ont été identifiés dans les séquences Kozak des gènes mais ce mécanisme moléculaire original est probablement sous-estimé car cette région est rarement étudiée en biologie moléculaire conventionnelle.

00071 - Selective TSP-1/CD47 Antagonism: A Novel Antithrombotic Strategy with Preserved Hemostasis.

G. Rousselet¹, C. Schneider¹, A. Raoul², O. Bocquet¹, A. Porcherie², V. Regnault³, A. Jeanne², P. Maurice¹, S. Dedieu¹

¹Umr Cnrs 7369 Matrice extracellulaire et dynamique cellulaire (medyc), Université de Reims Champagne Ardenne (urca) - Reims (France),

²Apmonia Therapeutics Sas - Reims (France),

³Inserm U1116, défaillance cardiovasculaire aiguë et Chronique (dcac), Université de Lorraine - Nancy (France)

Introduction : Cardiovascular diseases remain the leading cause of death worldwide with stroke and myocardial infarctions being the most frequent. Platelets play a critical role in primary hemostasis and arterial thrombosis. Current antiplatelet agents, although effective, are limited by an elevated bleeding risk, highlighting the need for safer therapeutic strategies. Thrombospondin-1 (TSP-1), a matricellular glycoprotein released from alpha-granules during platelet activation, promotes thrombosis via CD47-dependent inhibition of the nitric oxide (NO)/cGMP/PKG signaling pathway. Selective disruption of the TSP-1/CD47 axis therefore represents a promising therapeutic opportunity. In this context, we developed TAX2, a cyclic dodecapeptide acting as an orthosteric antagonist of TSP-1/CD47 binding. Previous studies demonstrated the antithrombotic properties of TAX2 in vitro, inhibiting platelet aggregation and adhesion, as well as in vivo, reducing carotid artery thrombosis without prolonging bleeding time. The current study aims to elucidate the mechanism of action of TAX2 in the modulation of platelet function and the prevention of thrombosis.

Matériels et Méthodes : Human platelets from healthy donors were collected and isolated by centrifugation, then subjected to agonist-induced activation. Platelet aggregation, intracellular signaling (SDS-PAGE and western blot), production of secondary mediators (luminescent and colorimetric assays), surface activation markers (flow cytometry) were assessed under TAX2 treatment.

Résultats : Disruption of the TSP-1/CD47 interaction by TAX2 significantly reduced platelet aggregation in response to collagen (1-6 µg/mL) or TRAP-6 (5-30 µM) by 58.3 ± 7.0% and 36.1 ± 2.6%, respectively, compared to a control peptide. Granule secretion was only moderately affected. Interestingly, the combination of TAX2 with 10 nM of tirofiban, an antagonist of the αIIbβ3 integrin, achieves an inhibition comparable to that obtained with 25 or 50 nM of tirofiban alone. TAX2 also increases intracellular cGMP levels (by 2.5-fold), independently of CD36, as assessed using a CD36 blocking antibody (FA6-152). Signaling pathway analyses reveal that TAX2 markedly reduced phosphorylation of key signaling proteins upon platelet activation, including LAT (-48.9 ± 8.7%), PI3K (-54.9 ± 5.42%), AKT (-67.3 ± 6.8%) and SRC (-46.6 ± 7.4%). This led to reduced αIIbβ3 integrin activation and decreased fibrinogen binding to platelets. Moreover, TAX2 also diminished the platelet-dependent thrombin generation by 50%.

Conclusion : These findings support the therapeutic potential of TAX2 as an antithrombotic drug and document its mode of action. Its favorable safety profile, along with potential combination with existing antiplatelet drugs, paves the way for novel strategies in thrombosis management with reduced bleeding risk.

00072 - Modulation of platelet interaction with collagen by carbamylation, a NEPTM occurring during pathophysiological vascular aging.

G. Rousselet¹, E. Musaefendic¹, A. Okwieka², M. Doué¹, C. Terryn³, F. Velard⁴, P. Gillery², L. Duca¹, A. Kauskot⁵, S. Jaisson², P. Maurice¹

¹Umr Cnrs 7369 Matrice extracellulaire et dynamique cellulaire (medyc), Université de Reims Champagne Ardenne (urca) - Reims (France),

²Umr Cnrs 7369 Matrice Extracellulaire et dynamique cellulaire (medyc), Université de Reims Champagne Ardenne (urca)-Laboratoire de Biochimie-Pharmacologie-Toxicologie, Centre Hospitalier et Universitaire de Reims - Reims (France),

³Pict Platform, Université de Reims Champagne Ardenne (urca) - Reims (France),

⁴Bios Ea 4691 Biomatériaux et Inflammation en Site Osseux, Université de Reims Champagne Ardenne (urca) - Reims (France),

⁵Inserm U1176, Hemostasis, Inflammation And Thrombosis (hith), Université Paris-Saclay - Paris (France)

Introduction : Vascular aging is associated with extensive extracellular matrix (ECM) remodelling and leads to arterial wall stiffening and thickening. Due to their long half-life, ECM proteins including collagens are exposed to molecular aging characterized by non-enzymatic post-translational modifications (NEPTMs) that progressively alter their structure and function. One of these NEPTMs, carbamylation, consists of binding of isocyanic acid (mainly coming from urea dissociation) to amino groups of proteins. This NEPTM is exacerbated during chronic kidney disease (CKD) due to hyperuremia. CKD leads to cardiovascular and thromboembolic complications, and paradoxically, to an increased hemorrhagic risk. Different risk factors have been reported in the literature such as the accumulation of uremic toxins, chronic inflammation, endothelial dysfunction, hypercoagulability or anemia. However, whether carbamylation of collagen, the main thrombogenic ECM component of the vascular subendothelium, may impact hemostasis and thrombosis, has never been investigated so far.

Matériels et Méthodes : Rat type I collagen was carbamylated with sodium cyanate and the impact of collagen carbamylation on plasma von Willebrand factor (VWF) binding, platelet adhesion under static and flow conditions, platelet signaling and platelet aggregation was evaluated.

Résultats : Carbamylated collagen reduces by two-fold its ability to bind plasma VWF compared to control collagen and leads to a drastic decrease by more than 80% of platelet interaction with collagen after 6 min perfusion (human whole blood, 1,500 s-1). Washed platelet adhesion to carbamylated collagen under static condition was slightly reduced after 30 min and associated with reduced platelet activation and signaling compared to control collagen. Finally, human washed platelet aggregation was also strongly decreased by carbamylated collagen. Impact of ECM carbamylation in in vivo models of hemostasis and thrombosis is currently under investigation.

Conclusion : These results suggest that carbamylation of collagen may strongly affect platelet interaction with vascular subendothelium and play a critical role in hemorrhagic/thrombotic complications associated with CKD.

00127 - Megakaryopoiesis disorder in sickle cell disease.

J. Andrieu¹, L. Mallo², S. Moog², M. Poggi³, J.L. Mège¹, C. Strassel², S. Mezouar¹

¹Ades Efs Cnrs - Marseille (France),

²Efs - Strasbourg (France),

³C2vn - Marseille (France)

Introduction : Background. Megakaryocytes (MK) exposed to varied bone marrow conditions generate platelets that enter the bloodstream primed to react to injury, inflammation or infection. In humans and the murin sickle cell disease models, the bone marrow exhibits a significant amount of inflammation that may be a contributing factor to medullary defects and a consequence on differentiated cells at the systemic level. Objective. The purpose of this study is to investigate the impact of SCD bone marrow environment on megakaryopoiesis and thrombopoiesis processes, which in turn could affect the priming of newly generated platelets.

Matériels et Méthodes : In a 17-week-old SCD mouse model (Townes, SS), megakaryopoiesis and pro-platelet development were studied in comparison to control mice (AA).

Résultats : The bone marrow exhibits significant macroscopic changes, including a change in MK repartition and a loss of vascular architecture. As a result, a greater separation between MK and vasculature was noted, indicating a possible influence on MK maturation and platelet release into the bloodstream. Compared to AA mice, SS mice have a reduced MK population with signs of maturation. Indeed, MK from SS mice are much larger size and higher ploidy (8n, 16n, and 32n) than control mice. Isolated MKs with a SCD phenotype exhibit high maturation profile and an earlier pro-platelet release. The demarcation membrane system (DMS) is more prominent and the tubulin structure is affected suggesting cell's structure modification in MK from SS mice.

Conclusion : Together, our research provided the first evidence of megakaryopoiesis and pro-platelet production defect SCD.

Posters affichés

Mercredi 1er au vendredi 3 Octobre 2025

Hémostase et hémorragie

00013 - Hémophilie A acquise, comorbidités et embolies septiques chez une patiente traitée par emicuzimab : un défi thérapeutique complexe.E. Hammami¹, I. Harzallah², A. Mejri³, F. Chantrel⁴, D. Desprez⁵¹Laboratoire d'hématologie-Groupe Hospitalier Régional Mulhouse et Sud Alsace - Mulhouse (France), ²Laboratoire d'hématologie- - Mulhouse (France),³Service d'hématologie-Groupe Hospitalier Régional Mulhouse et Sud Alsace - Mulhouse (France), ⁴Service de Néphrologiegroupe Hospitalier Régional Mulhouse et Sud Alsace - Mulhouse (France),⁵Centre de Ressources et de compétences des Mhc de Strasbourg-Hôpitaux Universitaires De Strasbourg - Strasbourg (France)

Introduction : L'hémophilie A acquise (HAA) est une coagulopathie rare et potentiellement mortelle due à la présence d'un anticorps neutralisant du FVIII. Son traitement repose sur le contrôle des saignements et l'éradication de l'inhibiteur. Grâce aux avancées thérapeutiques, la mortalité liée aux hémorragies a considérablement diminué, mais les complications du traitement immunosuppresseur sont devenues la principale cause de morbidité et de mortalité, notamment chez les patients âgés avec de multiples comorbidités.

Matériels et Méthodes : Nous rapportons le cas d'une HAA chez une patiente de 72 ans, polyopathologique, traitée par emicuzimab, dont l'évolution a été marquée par de multiples complications.

Résultats : La patiente en insuffisance rénale terminale a présenté, lors d'une séance d'hémodialyse, des hématomes étendus. Le bilan biologique a révélé un allongement isolé du TCA, un taux de FVIII à 5% et un anti-FVIII à 20 UB. Le diagnostic d'HAA a été posé et un traitement par FEIBA et une corticothérapie (1 mg/kg/j) ont été initiés. En raison d'un mauvais capital veineux, un traitement par emicuzimab a été introduit après validation en RCP et fenêtre thérapeutique de 24 heures. L'évolution initiale a été favorable avec l'absence de saignements. Deux jours plus tard, un accident vasculaire cérébral ischémique avec paralysie faciale et dysarthrie a été diagnostiqué devant une dégradation neurologique. Une microangiopathie thrombotique (MAT) a été suspectée devant une thrombopénie et une élévation des LDH, sans autre signe d'hémolyse. Le taux d'ADAMTS13 était à 23 %. Une fièvre persistante a motivé des hémocultures, révélant une bactériémie à *Enterobacter cloacae*. Une échographie cardiaque a mis en évidence une endocardite infectieuse avec végétation mitrale mobile, expliquant les embolies septiques cérébraux. Une antibiothérapie a été instaurée. Un épisode de méléna avec déglobulisation, complique la prise en charge et nécessite la réalisation d'une endoscopie qui met en évidence deux ulcérations œsophagiennes hémorragiques traitées par hémostase locale et IPP. L'état clinique s'est progressivement amélioré avec la normalisation du facteur VIII et la disparition de l'inhibiteur, permettant l'arrêt des corticoïdes à forte dose. La patiente est actuellement en rémission clinique et biologique.

Conclusion : Ce cas illustre la complexité de la prise en charge de l'HAA associée à de multiples comorbidités, au-delà de la gestion des saignements. L'emicuzimab, prescrit en raison d'un mauvais capital veineux a permis de restaurer l'hémostase, mais l'apparition de complications thrombotiques a fait évoquer une MAT. Finalement, les AVC multiples étaient liés à des embolies septiques dans un contexte d'endocardite infectieuse, probablement favorisée par le traitement immunosuppresseur. L'utilisation de l'emicuzimab sans immunosuppresseur a été explorée par une équipe allemande, suggérant une option thérapeutique pour les

patients fragiles, bien que la disparition spontanée d'un inhibiteur anti-FVIII reste rare.

00014 - Facilité d'apprentissage et d'utilisation du stylo injecteur Mim8 pré-rempli pour le traitement de l'hémophilie A.L. Shastri¹, G. Mulders², T. Sparre¹, K.C. Bellm³, G. Ter-Borch¹, R. Sidonio⁴, N. Béranger⁵ (présente au nom des auteurs)¹Novo Nordisk - Søborg (Denmark),²Département d'hématologie, Centre Médical de l'université Erasmus - Rotterdam (Netherlands),³Département de pédiatrie, Monroe Carell Jr. Children's Hospital At Vanderbilt - Nashville (United States),⁴Emory University and Children's Healthcare Of Atlanta - Atlanta (United States),⁵Novo Nordisk Rare Disease - Puteaux (France)

Introduction : Les traitements approuvés contre l'hémophilie A (HA) sont dosés selon des calculs basés sur le poids corporel du patient. Pour administrer le médicament, le flacon et la seringue doivent être assemblés avant l'injection, parfois en utilisant différentes combinaisons de flacons, ce qui nécessite une formation par un professionnel de santé. Le stylo injecteur Mim8 (denecimig) est un dispositif pré-rempli qui permet une approche de posologie par intervalles de poids, éliminant le besoin de calculer la dose, de reconstituer le médicament ou d'une aiguille de transfert. Cette étude de préférence et de manipulation à un seul bras visait à évaluer la facilité d'apprentissage et d'utilisation du stylo injecteur Mim8 et à comparer la préférence des utilisateurs par rapport à leur dispositif ou système d'administration de médicaments habituel.

Matériels et Méthodes : Des adultes et des adolescents atteints d'HA sous prophylaxie par emicizumab, ainsi que des aidants administrant de l'emicizumab, ont été recrutés. Les sessions d'étude ont été menées dans un cadre conçu pour reproduire une utilisation normale dans un total de 14 sites américains. Une infirmière a présenté le stylo injecteur Mim8 et ses composants, en expliquant son utilisation et les étapes de l'injection, et en faisant une démonstration à l'aide d'un coussin d'injection. Les participants ont effectué une simulation d'injection (et un entretien de débriefing si les étapes de l'injection n'étaient pas respectées), puis ont rempli le questionnaire Hemophilia Device Handling and Preference Assessment (HDHPA).

Résultats : Sur les 75 participants recrutés, 64 étaient des patients (49 adultes, 15 adolescents) et 11 des aidants. La durée moyenne (étendue) de la formation était de 6 minutes 42 secondes (4 - 15 minutes). Le temps moyen de préparation et de réalisation d'une injection était de 40 secondes (18 secondes - 1 minute 41 secondes). Presque tous les participants (99 %) ont effectué toutes les étapes de l'injection. Le stylo injecteur Mim8 a été perçu comme facile ou très facile à apprendre à utiliser par 100 % des participants, et 93 % l'ont trouvé facile ou très facile à utiliser. Par rapport à leur ancien dispositif, 93 % ont déclaré que le stylo injecteur était plus facile ou beaucoup plus facile à apprendre à utiliser, et la même proportion l'a trouvé plus facile ou beaucoup plus facile à utiliser. 95 % des participants ont déclaré que le stylo injecteur permettait de préparer et d'injecter les médicaments plus rapidement ou beaucoup plus rapidement que leur ancien dispositif.

Conclusion : Les patients atteints d'HA et les aidants utilisant l'emicizumab ont trouvé le stylo injecteur Mim8 facile à apprendre

et à utiliser et ont signalé des temps de préparation et d'injection plus rapides qu'avec leur dispositif habituel. Ces résultats mettent en évidence le potentiel du stylo injecteur Mim8 à alléger le fardeau du traitement, une étape cruciale vers un "hemophilia free mind".

00017 - La prophylaxie Mim8 au-delà des saignements : résultats à multiples facettes rapportés par les patients hémophiles A dans FRONTIER2.

C. Escuriola-Ettinghausen¹, C. Ay², C. Hermans³, P. Kampmann⁴, R.M. Meldgaard⁵, I. Rakhmatullin⁵, C. Tomuleasa⁶, L.F.D. Van Vulpen⁷, M. Wang⁸, I. Woznica Karcmarz⁹, S. Susen¹⁰

¹Haemophilie-Zentrum Rhein Main, Hzrm - Francfort (Germany), ²Division d'hématologie et d'hémostase, Département de Médecine, Université de Vienne - Vienne (Austria),

³Division d'hématologie, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain (UCLouvain) - Bruxelles (Belgium),

⁴Rigshospitalet - Copenhagen (Denmark),

⁵Novo Nordisk - Søborg (Denmark),

⁶Département d'hématologie-Centre de Recherche Medfuture, Université de Médecine et de Pharmacie Iuliu Hatieganu, Institut d'oncologie Ion Chiricuta - Cluj-Napoca (Romania),

⁷Centre d'hématologie Bénigne, de Thrombose et d'hémostase, Van Creveldkliniek, Centre Médical Universitaire D'utrecht - Utrecht (Netherlands),

⁸Centre d'hémophilie et de Thrombose de l'université du Colorado - Aurora (United States),

⁹Département de Médecine Transfusionnelle, Hôpital Universitaire pour Enfants - Lublin (Poland),

¹⁰Service d'hémostase et de transfusion, Université de Lille, Hôpital Universitaire de Lille - Lille (France)

Introduction : Dans l'hémophilie, les résultats rapportés par les patients (PRO) évaluent l'expérience du patient et le fardeau de la maladie au-delà de l'hémostase. Mim8 (denecimig) est un anticorps bispécifique mimétique du facteur VIIIa en cours de développement pour la prophylaxie (PPX) de l'hémophilie A (HA) avec et sans inhibiteurs. Cette analyse a évalué le fonctionnement physique, le fardeau du traitement et la douleur articulaire avec une PPX Mim8 une fois par semaine (QW) ou une fois par mois (QM).

Matériels et Méthodes : FRONTIER2 est une étude ouverte, randomisée et contrôlée, menée chez des patients âgés de ≥12 ans souffrant d'HA avec et sans inhibiteurs, quelle qu'en soit la sévérité. Les patients précédemment traités à la demande (OD) ont été randomisés pour recevoir une PPX Mim8 QW ou QM pendant 26 semaines. Les patients sous PPX par facteurs de coagulation (CFC) ont poursuivi leur PPX pendant 26 semaines, puis ont été randomisés en PPX Mim8 QW ou QM pendant 26 semaines. Les PROs incluaient : le domaine du fonctionnement physique du Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL), l'Hemophilia Treatment Experience Measure (Hemo-TEM) et l'échelle d'évaluation de la douleur articulaire (Joint Pain Rating Scale, JPRS). Les données sont rapportées en tant que différence de traitement estimée (ETD) par rapport au traitement OD ou en tant que scores de base moyens [écart-type] et scores de changement (de l'inclusion à la semaine 26).

Résultats : Sur les 254 patients randomisés, 246 ont terminé le traitement. Les scores initiaux de fonctionnement physique (PedsQL) pour les bras OD antérieurs étaient compris entre 50,5 [18,6] et 59,2 [22,2]. Les scores augmentaient avec la PPX Mim8 (QW 14,2 [22,0], QM 20,8 [20,3]) et diminuaient avec un traitement OD (-5,5 [17,8]). L'ETD (IC à 95 %) par rapport à un traitement OD était de 19,9 (4,9;34,9) pour une PPX Mim8 QW et de 27,3 (12,6;41,9) avec Mim8 QM, p<0,05 dans les deux cas. Les scores de base pour les bras PPX CFC antérieurs étaient de 71,8 [21,1] et 75,2 [21,5] et augmentaient avec une PPX Mim8 QW (1,9 [13,1]) et QM (2,1 [10,1]). Les scores de base du fardeau du traitement (Hemo-TEM) étaient de 29,0 [19,4] pour l'OD et de 15,3 [12,4] à 18,4 [15,6] pour les bras PPX Mim8. Les scores pour les bras OD antérieurs

diminuaient de -9,9 [13,4] avec une PPX Mim8 QW, -11,2 [11,6] QM et -2,2 [14,1] OD. L'ETD (IC à 95 %) par rapport à l'OD était de -13,0 (-20,2;-5,8) pour Mim8 QW et de -16,6 (-23,8;-9,4) pour QM, p<0,001 dans les deux cas. Les bras PPX CFC antérieurs diminuaient de -10,8 [15,5] avec une PPX Mim8 QW et de -10,0 [10,5] avec Mim8 QM. Les scores de base de l'intensité de la douleur articulaire (JPRS) étaient de 5,0 [2,4] pour OD et de 2,8 [2,5] à 3,1 [2,4] pour les bras Mim8. Les scores des bras OD antérieurs ont diminué de -0,5 [3,4] pour Mim8 QW, -1,8 [2,8] pour QM et -0,8 [2,4] pour OD ; les diminutions pour les bras PPX CFC antérieurs étaient de -0,1 [2,4] pour Mim8 QW et -0,3 [1,9] pour QM.

Conclusion : La PPX Mim8 a amélioré le fonctionnement physique et réduit le fardeau du traitement par rapport au traitement OD et à l'inclusion, montrant des avantages holistiques au-delà de la protection contre les saignements.

00018 - FRONTIER3 : Sécurité et efficacité de la prophylaxie par Mim8 chez les enfants atteints d'hémophilie A.

J. Mahlangu¹, M.E. Eyster², K. Fijn Van Draat³, G. Kenet⁴, N. Radhakrishnan⁵, I. Woznica-Karcmarz⁶, R. Wu⁷, C. Woo You⁸, A. Paramo Florencio⁹, J.J. Thaung Zaw⁹, M. Carcao¹⁰, N. Béranger¹¹ (présente au nom des auteurs)

¹Département de Médecine Moléculaire et d'hématologie, Université du Witwatersrand et National Health Laboratory Service - Johannesburg (South Africa),

²Département de Médecine, Penn State College of Medicine - Hershey (United States),

³Amsterdam Umc, Université d'Amsterdam, Emma Children's Hospital, Hématologie Pédiatrique et Département des protéines plasmatiques, Sanquin Research - Amsterdam (Netherlands),

⁴National Hemophilia Center, Sheba Medical Center - Tel Hashomer (Israel),

⁵Département d'hématologie et d'oncologie pédiatriques, Post Graduate Institute of child health - Noida (India), ⁶Département de médecine transfusionnelle, Children's University Hospital - Lublin (Poland),

⁷Département d'hématologie, Institute of hematology and blood diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College - Tianjin (China),

⁸Centre médical Daejeon Eulji, Université Eulji - Daejeon (Korea, Republic of),

⁹Novo Nordisk - Søborg (Denmark),

¹⁰Division d'hématologie/oncologie, Hôpital pour enfants malades, Université de Toronto - Toronto (Canada),

¹¹Novo Nordisk Rare Disease - Puteaux (France)

Introduction : Mim8 (denecimig) est un anticorps bispécifique mimétique du facteur VIII en cours de développement clinique pour la prophylaxie sous-cutanée (SC) de l'hémophilie A (HA) avec inhibiteurs (HAWI) ou sans inhibiteurs. Cette analyse intermédiaire rapporte les résultats de l'étude pédiatrique de phase 3 FRONTIER3 (NCT05306418), en ouvert, lorsque tous les patients ont terminé la partie 1.

Matériels et Méthodes : FRONTIER3 a recruté des patients atteints d'HA/HAWI (âgés de 1 à 11 ans), de toute sévérité, pour recevoir 26 semaines de prophylaxie Mim8 SC une fois par semaine (QW) dans la partie 1 (terminée), puis au choix 26 semaines de Mim8 QW ou une fois par mois (QM) dans la partie 2 (en cours). L'étude comprenait une période de run-in d'au moins 26 semaines pour les patients précédemment sous prophylaxie. Le critère d'évaluation principal était le nombre d'événements indésirables apparus au cours du traitement (TEAE). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le nombre de saignements traités, les sous-types de saignements, les anticorps anti-médicaments (ADA), les réactions au site d'injection (ISR) et la concentration plasmatique de Mim8.

Résultats : Au total, 70 patients (n=36 âgés de 1 à 5 ans ; n=34 âgés de 6 à 11 ans) ont participé à la partie 1 et l'ont terminée ; la plupart (n=60, 85,7 %) présentaient une HA sévère (n=8 [11,4 %] présentaient une HA modérée, n=2 [2,9 %] présentaient une HA mineure) ; 14 (20 %) présentaient une HAWI. Dans la deuxième partie, 38 patients ont poursuivi Mim8 QW et 31 sont passés à Mim8 QM. 198 TEAE ont été signalés chez 58 (82,9 %) patients dans

les parties 1 et 2 (durée totale d'exposition: 59,6 ans). Aucun TEAE n'était grave et aucune réaction d'hypersensibilité ou TEAE d'intérêt particulier (y compris événement thromboembolique ou microangiopathie thrombotique) n'a été signalé. Six patients (8,6 %) ont présenté une ISR ; 0,97 % des injections ont donné lieu à une ISR. Aucun ADA neutralisant n'a été observé. Dans la partie 1, le taux de saignement annualisé moyen estimé (ABR ; modèle binomial négatif) pour les saignements traités avec Mim8 QW était de 0,53 (IC 95% : 0,30;0,94) ; l'ABR médian observé était de 0,00 ; la durée totale d'exposition était de 35,4 ans ; 74,3% des patients n'ont pas eu de saignement traité. Dans la partie 2, l'ABR moyen estimé pour les saignements traités était de 0,37 (IC à 95 % : 0,15 ; 0,90) pour Mim8 QW et de 0,21 (0,05 ; 0,85) pour Mim8 QM ; l'ABR médian était de 0,00 dans les deux groupes ; la durée totale d'exposition était de 14,7 et 9,5 ans ; et 86,8 % et 93,5 % des patients n'ont pas eu de saignement traité, respectivement. Parmi les patients atteints de HAWI (n=14), aucun n'a signalé de saignement traité dans les parties 1 et 2. La concentration plasmatique de Mim8 se situait dans la fourchette attendue.

Conclusion : La prophylaxie par Mim8 QW et QM a été bien tolérée chez les patients pédiatriques atteints d'hémophilie A avec et sans inhibiteurs. Aucun problème de sécurité n'a été observé. L'efficacité de Mim8 QW a été démontrée dans l'étude FRONTIER3.

00019 - Sécurité et efficacité de la prophylaxie par Mim8 une fois toutes les deux semaines dans l'hémophilie A : analyse intermédiaire de FRONTIER4.

T. Matsushita¹, P. Chowdary², S. Banchev³, K. Kavakli⁴, J. Kremer Hovinga⁵, J. Windyga⁶, V. Jiménez-Yuste⁷, J. Bovet⁸, L.M. Garcia Fernández⁹, G. Young¹⁰, N. Béranger¹¹ (présente au nom des auteurs)

¹Hôpital Universitaire de Nagoya - Nagoya (Japan),

²Centre d'hémophilie et de Thrombose Katharine Dormandy, Royal Free Hospital - Londres (United Kingdom),

³Service d'hématologie et d'oncologie Pédiatriques, Hôpital Universitaire Tsaritsa Giovanna-Isul - Sofia (Bulgaria),

⁴Service d'hématologie Pédiatrique, Hôpital Universitaire pour enfants ege - Izmir (Turkiye),

⁵Service d'hématologie et laboratoire central d'hématologie, Hôpital Universitaire de Berne, Université de Berne - Berne (Switzerland),

⁶Département des troubles de l'hémostase et de médecine interne, Institut d'hématologie et de médecine transfusionnelle - Varsovie (Poland),

⁷Hôpital Universitaire La Paz, Université autonome de Madrid - Madrid (Spain),

⁸Novo Nordisk - Paris (France),

⁹Novo Nordisk - Madrid (Spain),

¹⁰Institut du cancer et des maladies du sang, Hôpital pour enfants de Los Angeles, école de médecine Keck de l'université de californie du sud - Los Angeles (United States),

¹¹Novo Nordisk Rare Disease - Puteaux (France)

Introduction : Mim8 (denecimig) est un anticorps bispécifique IgG4 entièrement humain, mimétique du facteur VIII activé, en cours de développement clinique comme traitement prophylactique pour les patients atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs du facteur VIII. L'efficacité de la réduction du taux de saignement annualisé (ABR) et la sécurité d'une prophylaxie hebdomadaire (QW) ou mensuelle (QM) par Mim8 ont été établies dans l'étude FRONTIER2 (Mancuso, et al. ISTH 2024 ; LB01.5). L'étude FRONTIER4 (NCT05685238) est une étude d'extension ouverte dans laquelle sont inclus des patients ayant participé à d'autres études cliniques Mim8. Dans cette analyse intermédiaire de FRONTIER4, nous rapportons l'innocuité et l'efficacité à 26 semaines de l'administration bimensuelle (Q2W) de Mim8.

Matériels et Méthodes : Les patients atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs (âgés de ≥12 ans) qui ont terminé une étude ouverte de phase 2 de Mim8 (FRONTIER1) et ≥12 semaines de sa phase d'extension ont été enrôlés dans le bras 1 de FRONTIER4 et ont reçu une prophylaxie par Mim8 Q2W pendant 26 semaines

(partie 1). Le critère d'évaluation principal était le nombre d'événements indésirables apparus sous traitement (TEAE). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le nombre de saignements traités, les sous-types de saignements, le nombre de réactions au site d'injection (ISR) et l'apparition d'anticorps anti-médicaments (ADA).

Résultats : Les 37 patients inclus ont tous terminé la partie 1. Tous étaient atteints d'hémophilie A sévère (4 avec inhibiteurs). L'âge moyen (écart-type) était de 35 (12) ans (2 adolescents ; 35 adultes). L'ABR moyen (sur les 12 mois précédents) était de 1,76 (5,34) et la durée moyenne d'exposition à la prophylaxie par Mim8 au moment de l'inclusion était de 1,73 (0,33) ans. Sur les 60 TEAE signalés par 20 patients, aucun ne présentait d'intérêt particulier et tous étaient sans gravité, à l'exception de 3 (chez 2 patients), qui ont été considérés comme non liés à Mim8 et ont été résolus. Deux patients ont rapporté 14 ISR légères et transitoires. Un ADA positif à faible titre a été retrouvé chez un patient lors d'une visite, sans impact sur la concentration ou l'activité de Mim8. Les paramètres de laboratoire (D-dimères, fibrinogène, antigènes des facteurs IX et X) se situaient généralement dans la plage normale et sont restés stables au fil du temps. Aucune tendance n'a été observée pour les fragments 1 + 2 de la prothrombine. Six patients ont eu 7 saignements traités (4 spontanés et 3 traumatiques) ; 5 étaient des saignements articulaires. L'ABR moyen estimé était de 0,4 (IC 95% : 0,17;0,82) pour les saignements traités. L'ABR médian était de 0 et 31/37 (84%) patients n'avaient aucun saignement traité.

Conclusion : Conformément à la prophylaxie par Mim8 QM et QW rapportés dans une étude précédente, la prophylaxie par Mim8 Q2W a été bien tolérée et aucun problème de sécurité n'a été observé. Une grande partie des participants n'ont eu aucun épisode hémorragique traité.

00020 - Résultats rapportés par les patients et les aidants sur la prophylaxie sous-cutanée par Mim8 chez les enfants atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs : étude de phase 3 FRONTIER3.

G. Kenet¹, M. Luciani², P. Kjollerström³, R. Berruoco⁴, A. Rhode Høgh Nielsen⁵, J.J. Thaug Zaw⁵, F.V.D. Karin⁶, N. Béranger⁷ (présente au nom des auteurs)

¹Centre national de l'hémophilie et institut de la thrombose et de l'hémostase, Centre Médical Sheba - Tel Aviv (Israel), ²Clinique d'onco-hématologie, de thérapie cellulaire et génique et de transplantation de moelle osseuse, hôpital pour enfants bambino Gesù - Rome (Italy),

³Unité d'hématologie pédiatrique, Hôpital Dona Estefânia, Uls São José - Lisbonne (Portugal),

⁴Service d'hématologie pédiatrique, Hôpital Sant Joan De Déu, Universitat de Barcelona - Barcelone (Spain),

⁵Novo Nordisk - Søborg (Denmark),

⁶Département d'hématologie pédiatrique, Emma Children's Hospital, Amsterdam Umc, Université d'amsterdam - Amsterdam (Netherlands),

⁷Novo Nordisk Rare Disease - Puteaux (France)

Introduction : Le fardeau de l'hémophilie A (HA) et de son traitement peuvent nuire à la qualité de vie des patients pédiatriques et de leurs aidants. Mim8 (denecimig) est un anticorps bispécifique mimétique du facteur VIII activé qui fait l'objet d'essais cliniques pour la prophylaxie sous-cutanée (PPX) de l'hémophilie. Cette analyse de l'étude ouverte de phase 3 FRONTIER3 (NCT05306418) a évalué l'impact de la PPX sous-cutanée par Mim8 une fois par semaine (QW) sur les préférences de traitement, le fardeau du traitement et la qualité de vie des patients pédiatriques.

Matériels et Méthodes : Les patients pédiatriques âgés de 1 à 11 ans, atteints d'HA avec ou sans inhibiteurs quelle que soit la sévérité, qui ont reçu une PPX Mim8 QW pendant 26 semaines et qui ont répondu aux questionnaires à l'inclusion et à la semaine 26, ont été inclus dans cette analyse. Cette étude a évalué les

préférences de traitement des aidants en utilisant le Caregiver Haemophilia Patient Preference Questionnaire (Caregiver H-PPQ), le fardeau du traitement rapporté par les aidants pour tous les patients en utilisant le Child Hemophilia Treatment Experience Measure (Hemo-TEM) v1.0 (un score plus faible indique un fardeau du traitement moins important), et le changement de la qualité de vie liée à la santé en utilisant le Pediatric QoL Inventory (PedsQL) v4.0 pour les patients âgés de 5 à 11 ans (un score plus élevé indique une meilleure qualité de vie liée à la santé).

Résultats : Soixante-dix patients (36 âgés de 1 à 5 ans ; 34 âgés de 6 à 11 ans) ont reçu une PPX Mim8 QW de 26 semaines ; 60 (86%) souffraient d'HA sévère. A l'inclusion, 41 patients (59%) avaient déjà été traités en PPX avec du facteur VIII ou avec un agent by-passant, 25 (36%) étaient traités à la demande, 2 (3%) n'étaient pas traités et 2 (3%) avaient bénéficié d'une induction de tolérance immunitaire. À la semaine 26, 60/70 aidants avaient répondu ; la plupart (n=59/60, 98%) préféraient Mim8 au traitement antérieur, un sous-groupe de 44/60 (73%) préférait très fortement Mim8. Avec une PPX Mim8 QW, le score total moyen du fardeau du traitement (Child Hemo-TEM) était de 32,0 à l'inclusion et de 15,8 à la semaine 26 ; évolution moyenne (écart-type) : -16,2 (24,0). Le score moyen de fonctionnement physique (PedsQL) était de 77,8 au début de l'étude et de 89,0 à la semaine 26 ; changement moyen (écart-type) : 11.1 (19.1). Le score total moyen de qualité de vie (PedsQL) et les scores des domaines émotionnel, scolaire et social ont également augmenté entre le début de l'étude et la semaine 26.

Conclusion : Les changements dans les résultats rapportés par les patients et les aidants suggèrent que Mim8 a le potentiel de réduire le fardeau du traitement et d'améliorer le fonctionnement physique et la qualité de vie des enfants atteints d'hémophilie A.

00021 - Évaluation de la manipulation du stylo-injecteur et des résultats rapportées par les patients switchant d'emicizumab à Mim8 dans l'étude FRONTIER5.

J. Mahlangu¹, S. Ahuja², E. Cockrell³, V. Jiménez-Yuste⁴, M. Schiavulli⁵, A. Rhode Høgh Nielsen⁶, C. Martins Mazini Tavares⁶, C. Hermans⁷, N. Béranger⁸ (présente au nom des auteurs)

¹Département de médecine moléculaire et d'hématologie, Université du Witwatersrand et National Health Laboratory Service - Johannesburg (South Africa),

²Centre d'hémophilie et Thrombose de l'Indiana et Innovative Hematology - Indianapolis (United States),

³Hématologie et Oncologie pédiatrique, Saint Joseph's Children's Hospital - Tampa (United States),

⁴Département d'hématologie, Hôpital Universitaire La Paz, Université Autonome de Madrid - Madrid (Spain), ⁵Santobono-Pausilipon, Children's Hospital A.o.r.n., Centro Regionale Pediatrico Malattie Della Coagulazione - Naples (Italy),

⁶Novo Nordisk - Søborg (Denmark),

⁷Département d'hématologie, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain - Bruxelles (Belgium), ⁸Novo Nordisk Rare Disease - Puteaux (France)

Introduction : Mim8 (denecimig) est un anticorps recombinant IgG4 bispécifique humain mimétique du facteur VIII activé de nouvelle génération en cours de développement clinique pour le traitement prophylactique sous-cutané de l'hémophilie A (HA) avec/sans inhibiteurs. FRONTIER5 (NCT05878938) est une étude ouverte de phase 3b évaluant la sécurité du switch direct d'emicizumab à une prophylaxie par Mim8 à l'aide du stylo-injecteur et la préférence des patients ont été évaluées comme critères d'évaluation secondaires, parallèlement à d'autres résultats rapportés par les patients (PRO). L'évolution a été évaluée par rapport à la situation de référence du fardeau du traitement des participants à l'aide d'outils PRO.

Matériels et Méthodes : L'étude a recruté des participants de sexe masculin ou féminin atteints d'HA de toute sévérité avec/sans inhibiteurs, âgés de ≥12 ans, et traités par prophylaxie par emicizumab à la dose approuvée pendant ≥8 semaines avant le screening. Les participants ont directement switchés d'emicizumab à la dose d'entretien de Mim8 selon un schéma posologique hebdomadaire (QW), bimensuel (Q2W) ou mensuel (QM) et ont été suivis pendant 26 semaines, sans période de wash-out ni dose de charge. Les résultats enregistrés comprenaient le questionnaire HDHPA (Hemophilia Device Handling and Preference Assessment) (rempli à la semaine 26), ainsi que les questionnaires Hemo-TEM (Hemophilia Treatment Experience Measure), PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) et JPRS (Joint Pain Rating Scale) (remplis au début de l'étude et à la semaine 26).

Résultats : Sur les 61 patients exposés à Mim8 (tableau 1), 59 ont répondu au questionnaire HDHPA. La plupart des participants, 98 % (58/59), ont trouvé le stylo-injecteur Mim8 « très facile » ou « facile » à utiliser, et 95 % l'ont trouvé « beaucoup plus facile » ou « plus facile » par rapport à la méthode d'administration précédente. La plupart des participants ont déclaré qu'il était « très facile » d'injecter la dose (83 %). Tous les participants (100 %) étaient « extrêmement confiants » ou « très confiants » dans leur capacité à utiliser correctement le stylo injecteur. Dans l'ensemble, 97 % (57/59) préféraient le stylo injecteur, 97 % de ces participants ayant déclaré une préférence « assez forte » ou « très forte ». Les scores PRO de référence moyens sont indiqués dans le tableau 1. La variation moyenne par rapport à la valeur de référence [écart-type] à la semaine 26 allait de : -6,2 [9,6] à -3,5 [10,9] pour les scores Hemo-TEM, dont aucun n'a été considéré comme cliniquement pertinent (≥8 points) ; -0,4 [1,4] à 0,6 [2,8] pour le JPRS ; et -0,7 [8,7] à 3,6 [9,1] pour le fonctionnement physique PedsQL.

Conclusion : Les résultats du questionnaire HDHPA ont montré que le stylo-injecteur Mim8 était facile à utiliser et que les utilisateurs préféraient largement ce dispositif d'injection à leur ancien système. À la semaine 26 de la prophylaxie par Mim8, après un switch direct d'emicizumab sans période de wash-out, aucun résultat inattendu n'a été observé en ce qui concerne les PRO.

00022 - Étude de switch FRONTIER5 : sécurité de l'initiation de la prophylaxie Mim8 sans wash-out d'emicizumab.

J. Oldenburg¹, G. Benson², P. Chowdary³, R. Klamroth⁴, A. Lienhart⁵, D. Matino⁶, C. Martins Mazini Tavares⁷, K. Nogami⁸, F. Peyvandian⁹, A. Rhode Høgh Nielsen⁷, G. Young¹⁰, A.P. Wheeler¹¹

¹Institut d'hématologie expérimentale et de transfusion, Hôpital Universitaire de Bonn, Faculté de Médecine de l'Université de Bonn, Bonn, Allemagne,

²Département d'hématologie, Belfast Health And Social Care Trust, Belfast, Royaume-Uni,

³Centre d'hémophilie et thrombose Katharine Dormandy, Royal Free Hospital, Londres, Royaume-Uni,

⁴Vivantes Klinikum Im Friedrichshain et Institut d'hématologie expérimentale et transfusion, Hôpital Universitaire de Bonn et Faculté de Médecine de l'Université de Bonn, Bonn, Allemagne,

⁵Unité d'hémostase clinique, Centre de Référence de l'hémophilie, Hôpital Louis Pradel, Lyon, France,

⁶Département de Médecine, Université McMaster, Hamilton, Canada,

⁷Novo Nordisk, Søborg, Danemark,

⁸Département de Pédiatrie, Faculté de Médecine de Nara, Nara, Japon,

⁹Fondazione Irccs Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, Milan, Italie,

¹⁰Institut du Cancer et des Maladies du Sang, Hôpital pour enfants de Los Angeles, École de Médecine Keck de l'Université de Californie du Sud, Los Angeles, États-Unis,

¹¹Centre des Maladies Hémorragiques de Washington, Seattle, États-Unis

Introduction : Mim8 (denecimig) est un anticorps IgG4 bispécifique entièrement humain, mimétique du facteur VIII activé, en cours de développement pour la prophylaxie (PPX) chez les patients atteints

d'hémophilie A (HA) avec/sans inhibiteurs. L'efficacité et la sécurité de la PPX par Mim8 une fois par semaine (QW) et une fois par mois (QM) ont été étudiées dans les essais de phase 3 FRONTIER2 et FRONTIER3, et la PPX par Mim8 une fois toutes les deux semaines (Q2W) dans FRONTIER4. FRONTIER5 (NCT05878938) est une étude de phase 3b à un seul bras, ouverte, d'une durée de 26 semaines, visant à évaluer la sécurité de la PPX par Mim8 chez les adultes et les adolescents atteints d'HA avec/sans inhibiteurs après switch direct sans wash-out du traitement précédent par emicizumab, ni dose de charge de Mim8.

Matériels et Méthodes : Mim8 a été administré par voie sous-cutanée à l'aide d'un stylo injecteur QW, Q2W ou QM pendant 26 semaines selon une posologie par intervalle de poids ; aucune dose de charge de Mim8 n'a été administrée. La fréquence du traitement par Mim8 a été choisie en fonction des préférences du patient et d'une discussion avec l'investigateur, qui peut avoir varié par rapport à la fréquence d'administration d'emicizumab du patient (QW, Q2W ou Q4W). La première dose d'entretien de Mim8 a été administrée le jour prévu de l'administration d'emicizumab. Ont été inclus les hommes/femmes âgés de ≥ 12 ans atteints d'HA (quelle que soit la sévérité) ayant déjà reçu une PPX par emicizumab pendant ≥ 8 semaines avant screening. Le critère d'évaluation principal était le nombre d'événements indésirables survenus pendant le traitement (TEAE). L'étude a été menée avec un consentement éclairé et une approbation éthique.

Résultats : Soixante et un patients ont été exposés à Mim8 et ont terminé 26 semaines de traitement (tableau 1). Durée totale d'exposition : 30,8 ans ; 107 TEAE ont été observés chez 43 patients (70,5 %) (3,5 événements indésirables apparus en cours de traitement/année-patient d'exposition) ; la plupart étaient légers/modérés (88,6 % ; tableau 2). Quatre événements indésirables graves ont été rapportés chez quatre patients (6,6 %), tous peu susceptibles d'être liés à Mim8. Dix-huit patients (29,5 %) ont rapporté 24 événements indésirables possiblement ou probablement liés à Mim8. Des réactions au site d'injection ont été rapportées par 12 patients (19,7 %) sur 15 injections (15/990 injections totales, 1,5 %) (la plupart transitoires ; toutes légères). Aucun événement thromboembolique, réaction d'hypersensibilité ou TEAE ayant entraîné l'arrêt du traitement n'a été observé. Aucune preuve clinique d'anticorps anti-Mim8 neutralisants n'a été observée. La concentration à l'état d'équilibre de Mim8 a été atteinte à la semaine 16 ; l'élimination de l'emicizumab a été achevée à la semaine 26. Aucune hauteur exagérée de pic de thrombine n'a été observée.

Conclusion : Le switch direct d'une PPX par emicizumab à Mim8, sans wash-out, chez les adolescents et les adultes atteints d'HA avec/sans inhibiteurs a été bien toléré et aucun problème de sécurité n'a été observé.

Démographie et caractéristiques des patients

Tableau 1. Démographie et caractéristiques des patients à l'inclusion

	Mim8 QW	Mim8 Q2W	Mim8 QM	Total
Nombre de patients, n ^a	24	18	19	61
Intervalle de poids, n (%)				
30-45 kg	1 (4,2)	0	0	1 (1,6)
≥ 45 kg	23 (95,8)	18 (100,0)	19 (100,0)	60 (98,4)
Sexe, n (%)				
Féminin	0	0	1 (5,3)	1 (1,6)
Masculin	24 (100,0)	18 (100,0)	18 (94,7)	60 (98,4)
Âge, n (%)				
12-17 ans	1 (4,2)	5 (27,8)	4 (21,1)	10 (16,4)
≥ 18 ans	23 (95,8)	13 (72,2)	15 (78,9)	51 (83,6)
Âge en années, moyenne (écart-type)	44 (13)	31 (17)	39 (19)	39 (17)
Ethnie, n (%)				
Indien d'Amérique ou natif d'Alaska	0	1 (5,6)	0	1 (1,6)
Asiatique	3 (12,5)	2 (11,1)	0	5 (8,2)
Noir ou Afro-américain	2 (8,3)	1 (5,6)	3 (15,8)	6 (9,8)
Caucasien	19 (79,2)	13 (72,2)	15 (78,9)	47 (77,0)
Non rapporté	0	1 (5,6)	1 (5,3)	2 (3,3)
Présence d'inhibiteurs, n (%) ^b				
Inhibiteurs présents	4 (16,7)	0	2 (10,5)	6 (9,8)
Inhibiteurs absents	20 (83,3)	18 (100,0)	17 (89,5)	55 (90,2)
Sévérité de l'hémophilie, n (%)				
Mineure	0	1 (5,6)	0	1 (1,6)
Modérée	0	2 (11,1)	1 (5,3)	3 (4,9)
Sévère	24 (100,0)	15 (83,3)	18 (94,7)	57 (93,4)
Fréquence d'administration du traitement précédent par emicizumab, n (%)				
QW	22 (91,7)	3 (16,7)	6 (31,6)	31 (50,8)
Q2W	2 (8,3)	15 (83,3)	6 (31,6)	23 (37,7)
Q4W	0	0	7 (36,8)	7 (11,5)

^aLes patients pouvaient poursuivre dans l'étude d'extension FRONTIER4 à la suite de FRONTIER5 : 1 patient n'a pas été transféré dans l'étude FRONTIER4 mais a complété la période de suivi de FRONTIER5.
^bLa présence d'inhibiteurs à date était définie par la prescription d'un agent by-passant (rFVIIa, aPCC) dans les six mois précédents le screening.
 %, pourcentage de patients ; aPCC, concentré de complexe prothrombinique activé ; n, nombre de patients ; Q2W, une fois toutes les deux semaines ; Q4W, une fois toutes les quatre semaines ; QM, une fois par mois ; QW, une fois par semaine ; rFVIIa, facteur VII activé recombinant.

Résumé des TEAE de la semaine 0 à la semaine 26

Tableau 2. Résumé des TEAE de la semaine 0 à la semaine 26

	Mim8 QW N (%) E [R]	Mim8 Q2W N (%) E [R]	Mim8 QM N (%) E [R]	Total N (%) E [R]
Nombre de patients, N	24	18	19	61
Durée d'exposition totale (années)	12,08	9,20	9,49	30,77
Effets indésirables	19 (79,2) 51 [4,22]	11 (61,1) 18 [1,96]	13 (68,4) 38 [4,01]	43 (70,5) 107 [5,46]
Effets indésirables sérieux	2 (8,3) 2 [0,17]	1 (5,6) 1 [0,11]	1 (5,3) 1 [0,11]	4 (6,6) 4 [0,13]*
Événements thromboemboliques	0	0	0	0
Effet indésirable par gravité				
Mineur	17 (70,8) 42 [3,48]	11 (61,1) 15 [1,63]	12 (63,2) 33 [3,48]	40 (65,6) 90 [2,93]
Modéré	6 (33,3) 6 [0,66]	3 (16,7) 3 [0,33]	3 (15,8) 4 [0,42]	14 (23,0) 15 [0,49]
Sévère	1 (4,2) 1 [0,08]	0	1 (5,3) 1 [0,11]	2 (3,3) 2 [0,07]
Probablement/possiblement lié	11 (45,8) 14 [1,16]	5 (27,8) 6 [0,67]	2 (10,5) 2 [0,21]	18 (29,5) 24 [0,78]
Effet indésirable conduisant à un arrêt permanent du produit de l'essai clinique	0	0	0	0
Effet indésirable avec collecte de données additionnelles				
Réactions d'hypersensibilité ^c	0	0	0	0
Erreurs médicamenteuses, mésusages et abus	2 (8,3) 2 [0,17]	0	0	2 (3,3) 2 [0,07]
Réactions au site d'injection	6 (25,0) 7 [0,56]	4 (22,2) 6 [0,65]	2 (10,5) 2 [0,21]	12 (19,7) 15 [0,49]
Nombre d'injections	627	243	120	990
Pourcentage d'injection conduisant à une réaction au site d'injection	1,12	2,47	1,67	1,52

*Des effets indésirables sérieux ont été rapportés chez 4 patients : un cas d'hyperglycémie, un cas de pneumothorax et deux cas d'arthralgies du genou. Tous étaient considérés comme probablement non liés à Mim8 et aucun n'était de gravité mineure.

^cCatégorisation laissée à la discrétion de l'investigateur quant à la causalité possible ou probable avec le produit de l'essai clinique.
 %, pourcentage de patients ; E, nombre d'effets indésirables ; N, nombre de patients ; Q2W, une fois toutes les deux semaines ; QM, une fois par mois ; QW, une fois par semaine ; R, ratio du nombre d'effets indésirables par années d'exposition-patient (E/durée totale d'exposition dans l'étude).

00023 - Taux de saignement annualisé chez les patients atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs, avec ou sans articulations cibles à la baseline : Résultats de l'étude de phase 3 explorer7 de concizumab.

O. Yvray¹, S. Linari², S. Apte³, A. Boban⁴, R. Brown Frandsen⁵, J. Mahlangu⁶, C. Martins Mazini Tavares⁵, T. Matsushita⁷, M.S. Nekkal⁸, J. Sathar⁹, A. Chan¹⁰, A. Shapiro¹¹

¹Novo Nordisk - Paris (France),

²Center for Bleeding Disorders and Coagulation, Department of Oncology, Careggi University Hospital - Florence (Italy),

³Sahyadri Specialty Hospital, Pune - Maharashtra (India),

⁴Haemophilia Centre, Department of Haematology, University Hospital Centre Zagreb, Croatie et School of Medicine, University of Zagreb, - Zagreb (Croatia),

⁵Novo Nordisk - Søborg (Denmark),

⁶Haemophilia Comprehensive Care Centre, Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital, University of The Witwatersrand et National Health Laboratory Service - Johannesburg (South Africa),
⁷Department of Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital - Nagoya (Japan),
⁸Centre de Transfusion Sanguine, Centre Hospitalier Universitaire Médical Beni Messous - Alger (Algeria),
⁹Department of Haematology, Ampang Hospital - Kuala Lumpur (Malaysia),
¹⁰Mc Master Children's Hospital, McMaster University - Hamilton (Canada),
¹¹Indiana Hemophilia And Thrombosis Center - Indianapolis (United States)

Introduction : Chez les patients hémophiles, des saignements récurrents dans la même articulation (articulation cible) provoquent une arthropathie hémophilique et réduisent la qualité de vie. Concizumab est un anticorps monoclonal recombinant dirigé contre l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire destiné à la prophylaxie (PPX) des personnes atteintes d'hémophilie A/B avec/sans inhibiteurs. Il est actuellement approuvé aux Etats-Unis et dans l'Union Européenne chez l'hémophile A/B avec inhibiteurs (HAWI/HBWI) pour PPX sous-cutanée quotidienne. Nous présentons les taux de saignement annualisés (ABR) chez les patients atteints d'HAWI/HBWI, avec ou sans articulations cibles à la baseline, dans le cadre de l'étude explorer7 (phase 3 ; NCT04083781).

Matériels et Méthodes : Les articulations cibles ont été définies comme ≥ 3 saignements spontanés dans une seule articulation au cours d'une période consécutive de 6 mois et considérées comme résolues si ≤ 2 saignements étaient survenus au cours des 12 mois précédents. Les saignements spontanés et traumatiques traités ont été évalués à 32 et 56 semaines (définis comme la fin des visites après respectivement 32 ou 56 semaines, ou l'arrêt définitif du traitement). Les patients ont été randomisés 1:2 pour recevoir un traitement à la demande (OD) (bras 1) ou concizumab PPX (bras 2), ou assignés au concizumab PPX (bras 3 et 4). Les patients du bras 1 ont changé pour concizumab après ≥ 24 semaines. Les patients ont reçu une dose de charge de 1,0 mg/kg de concizumab (Jour 1), puis une dose quotidienne de 0,20 mg/kg (Jour 2+), avec une adaptation potentielle à 0,15 ou 0,25 mg/kg en fonction de la concentration plasmatique de concizumab après la semaine 4. Les résultats concernant les ABR moyens estimés sont présentés pour les bras randomisés 2 vs 1 ; les résultats descriptifs sont présentés pour tous les patients (bras 1-4).

Résultats : Au total, 104/133 patients inclus ont terminé le traitement à 56 semaines. Pour les patients ayant des articulations cibles à baseline, l'ABR moyen estimé (intervalle de confiance à 95 %) pour les saignements spontanés et traumatiques traités sous concizumab (bras 2) vs OD (bras 1) à 32 semaines était de 1,7 (0,55-5,51) vs 10,6 (4,18-26,92) ; et pour les patients n'ayant pas d'articulations cibles à baseline, de 0,9 (0,48-1,58) vs 9,0 (5,59-14,53). L'ABR médian (écart interquartile) sous concizumab (bras 1-4) chez les patients avec et sans articulation cible à baseline était respectivement de 0,9 (0,0-4,3) et de 0,0 (0,0-2,8). À 56 semaines, 92 % des articulations cibles étaient résolues (bras 1-4), et des ABR faibles étaient maintenus sous concizumab. Les résultats à 56 semaines ne révèlent pas de nouveaux signaux de sécurité globale.

Conclusion : La prophylaxie par Concizumab a réduit les ABR indépendamment de la présence d'articulations cibles à baseline à 32 semaines de l'étude explorer7, et des ABR faibles ont été maintenus à 56 semaines.

00024 - Taux de saignement annualisé chez les hémophiles A/B et articulations cibles : Étude explorer8 de concizumab.

A. Wheeler¹, O. Yvray², P. Angchaisuksiri³, S. Apte⁴, G. Benson⁵, R. Brown Frandsen⁶, A.K.C. Chan⁷, H. Eichler⁸, T. Fujii⁹, M.S. Nekkal¹⁰, S.S. Trakymienė¹¹, A. Trincherio¹², S. Vel⁶, J. Astermark¹³

¹University of Washington; Washington Center for Bleeding Disorders - Washington (United States),
²Novo Nordisk - Paris (France),
³Division of Hematology, Department of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University - Bangkok (Thailand),
⁴Department of Hematology, Sahyadri Specialty Hospitals - Pune (India),
⁵Department of Haematology, Belfast Health and Social Care Trust - Belfast (Ireland),
⁶Novo Nordisk - Søborg (Denmark),
⁷Department of Pediatrics, McMaster Children's Hospital, McMaster University - Hamilton (Canada),
⁸Institute of Clinical Hemostaseology and Transfusion Medicine, Saarland University and University Hospital - Hamburg (Germany),
⁹Division of Transfusion Medicine, Hiroshima University Hospital - Hiroshima (Japan),
¹⁰Blood Transfusion Centre, University Hospital Medical Centre Beni Messous - Alger (Algeria),
¹¹Clinic of Children's Diseases, Faculty of Medicine, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Vilnius University - Vilnius (Lithuania),
¹²Clinic for Medical Oncology And Haematology, University Hospital Zurich - Zurich (Switzerland),
¹³Institution of Translational Medicine, Lund University, and Department of Hematology Oncology and Radiation Physics, Skåne University Hospital - Malmö (Sweden)

Introduction : Dans l'hémophilie sévère, la prophylaxie demeure le traitement standard actuel, débutée tôt dans la vie pour prévenir les lésions articulaires et l'évolution vers l'arthropathie hémophilique. Concizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire destiné à l'hémophilie A/B (HA/HB) avec/sans inhibiteurs, approuvé aux États-Unis et dans l'Union Européenne pour une prophylaxie sous-cutanée quotidienne dans l'HA/HB avec inhibiteurs. L'objectif de cette analyse est d'évaluer le taux de saignement annualisé (ABR) pendant la prophylaxie par concizumab vs le traitement à la demande dans l'HA/HB avec ou sans articulations cibles à baseline dans l'étude prospective, multicentrique, ouverte, de phase 3 explorer8 (NCT04082429).

Matériels et Méthodes : Les patients ont été randomisés 1:2 entre le traitement à la demande (bras 1) et concizumab (bras 2), ou assignés sans randomisation aux bras concizumab 3/4. Les patients ont reçu une dose de charge de 1,0 mg/kg de concizumab (Jour 1), suivie d'une dose quotidienne de 0,20 mg/kg à partir du Jour 2+, avec une adaptation potentielle de la dose (5-8 semaines) à 0,15 ou 0,25 mg/kg en fonction de la concentration plasmatique de concizumab mesurée après la semaine 4. Le consentement éclairé et l'approbation du comité d'éthique ont été obtenus. Les articulations cibles ont été définies comme ≥ 3 saignements spontanés dans une seule articulation au cours d'une période consécutive de 6 mois. Les épisodes hémorragiques spontanés/traumatiques traités ont été évalués à 32 et 56 semaines.

Résultats : Sur les 96 (HA) et 77 (HB) patients de sexe masculin (≥ 12 ans) sélectionnés, 21 ont été randomisés dans le bras à la demande (bras 1), 42 dans le bras concizumab (bras 2) et 85 ont été assignés au traitement par concizumab (bras 3/4). À 32 semaines, on a observé une réduction de 77 % et de 99 % des épisodes hémorragiques spontanés et traumatiques traités avec concizumab (bras 2) vs à la demande (bras 1) chez les patients avec et sans articulations cibles, respectivement (tableau 1). Les ABR médians [intervalle interquartile] pour les épisodes hémorragiques spontanés et traumatiques traités pendant la prophylaxie par le concizumab (bras 2-4) étaient faibles à 32 semaines chez les patients avec (2,9 [0,4-6,4]) et sans (1,6 [0,0-4,5]) articulations cibles, et restaient faibles à 56 semaines (Tableau 2).

Conclusion : Dans l'étude explorer8, la prophylaxie sous-cutanée quotidienne par concizumab a permis de réduire efficacement l'ABR par rapport à la demande, indépendamment de la présence de l'articulation cible à baseline.

Tableau 1. ADR moyen selon le profil ADR pour les hémophiles hémozygotes et hétérozygotes traités chez les patients atteints d'hémophilie A et sans inhibiteurs ou avec traitement prophylactique par concentrats (Donc 1) par rapport au traitement à la demande (Donc 2), avec et sans articulations ciliées à base de hyaluronate (Donc 3) - résultats à 32 semaines

	Hémophilie A sans inhibiteurs			
	Avec articulations ciliées à base de hyaluronate		Sans articulations ciliées à base de hyaluronate	
	À la demande (Donc 1)	CGR PPE (Donc 2)	À la demande (Donc 1)	CGR PPE (Donc 2)
n	17	17	4	6
ADR moyen médian [IC à 95 %]	14.5 [8.30; 23.72]	3.8 [2.40; 4.90]	26.9 [19.47; 40.90]	9.4 [0.07; 23.20]
Coefficient ADR [IC à 95 %]	0.23 [0.13; 0.30]		0.30 [0.09; 0.51]	
% de réductions	Réductions de 77			
Valeur p	0.001			
Zéro épisodes hémorragiques spontanés et traumatiques traités n (%)	1 (5.88)	12 (70.59)	0	3 (50.00)
Zéro épisodes hémorragiques spontanés et traumatiques de l'articulation ciliée traités n (%)	2 (11.76)	11 (64.71)	N/A	N/A

1. L'articulation ciliée est définie comme ayant été saignée spontanément ou après une seule articulation au cours d'une période consécutive de 6 mois. Les raisons probables de ces faits (différences de non-observance par rapport à l'usage des articulations ciliées ou hémorragies spontanées) sont analysées à l'aide d'un modèle de régression logistique multivariée avec le support de la durée de la période d'observation initiale (ou années) comme covariable et le traitement, le type d'hémophilie et la fréquence des saignements avant le début de la période d'observation. Le seul de 32 semaines a été défini comme le moment où tous les patients ont atteint la durée après 32 semaines ou avant d'être transfusés avant le début du traitement. Les résultats concernant les ADR moyens médians sont présentés pour la base 2 par rapport à la base 1.

ADR : taux de saignement annuel; IC : intervalle de confiance; CGR : concentrats; n : nombre de patients; N/A : non applicable; PPE : prophylaxie.

Tableau 2. ADR médian et moyen pour les épisodes hémorragiques spontanés et traumatiques, les épisodes hémorragiques articulaires et les épisodes hémorragiques des articulations ciliées chez les patients atteints d'hémophilie A et sans inhibiteurs ou avec traitement prophylactique par concentrats (Donc 2-4) avec et sans articulations ciliées à base de hyaluronate (Donc 3) - résultats à 32 et 52 semaines

	Hémophilie A sans inhibiteurs (CGR PPE (Donc 2-4))			
	Avec articulations ciliées à base de hyaluronate		Sans articulations ciliées à base de hyaluronate	
	32 semaines	52 semaines	32 semaines	52 semaines
n	67	77		
Tous les épisodes hémorragiques spontanés et traumatiques, médian ou non				
ADR médian [IC]	3.5 [1.3-8.6]	3.6 [0.9-7.8]	5.3 [0.9-9.9]	2.4 [0.6-6.4]
Moyenne [SD]	7.3 (17.4)	6.8 (14.2)	6.3 (12.8)	5.8 (12.1)
Episodes hémorragiques spontanés et traumatiques traités				
ADR médian [IC]	2.5 [0.4-6.4]	2.5 [0.4-6.4]	3.6 [0.4-5.5]	1.3 [0.4-4.4]
Moyenne [SD]	6.9 (11.6)	6.1 (10.1)	4.7 (12.3)	4.4 (11.3)
Episodes hémorragiques articulaires spontanés et traumatiques traités				
ADR médian [IC]	4.6 [0.5-5.5]	2.4 [0.4-7.1]	6.3 [0.4-5.5]	6.5 [0.4-11.3]
Moyenne [SD]	5.2 (8.1)	4.3 (8.6)	2.4 (5.6)	2.2 (5.8)
Episodes hémorragiques spontanés et traumatiques de l'articulation ciliée traités				
ADR médian [IC]	1.3 [0.3-3.6]	0.9 [0.3-3.7]	N/A	N/A
Moyenne [SD]	3.4 (7.7)	3.2 (7.5)	N/A	N/A

1. L'articulation ciliée est définie comme ayant été saignée spontanément ou après une seule articulation au cours d'une période consécutive de 6 mois. Les résultats de 32 et 52 semaines ont été définis comme le moment où tous les patients ont atteint la durée après 32 ou 52 semaines respectivement, ou ont arrêté définitivement le traitement. Les résultats décrits sont à prendre pour les patients sous prophylaxie par concentrats (Donc 2-4).

ADR : taux de saignement annuel; IC : intervalle de confiance; CGR : concentrats; n : nombre de patients; N/A : non applicable; PPE : prophylaxie; SD : écart-type.

19200) d'eptacog alfa activé a été administrée chez eux. Sept patients non manouches atteints de TG de type 1 sont suivis en Alsace. Leur sexe ratio est de 0.16 et l'âge médian est de 37 ans (10-57). Une consanguinité est retrouvée chez 4 patients maghrébins, porteurs de mutation homozygote. L'âge médian au diagnostic est éminemment variable allant de quelques mois à 57 ans. Leur score hémorragique médian est de 9 (6-15). Trois patients ont présenté une hémorragie grave, tous 3 porteurs de mutations homozygotes. Il s'agissait d'hémorragies digestives hautes chez 2 patients dont un présente des angiodyplasies multiples du grêle stabilisé par sandostatine. L'autre cas concerne un garçon de 10 ans qui, en raison d'épistaxis incoercibles, va bénéficier d'une greffe allogénique en dernière ligne thérapeutique. Près de la moitié des patients n'ont pas de suivi régulier. Sur la dernière décennie, un nombre médian de 0 CGR (0-36) et 2 CP (0-14) ont été transfusés, alors qu'une dose médiane totale d'eptacog alfa activé de 215 µg/kg (0-28111) a été administrée.

Conclusion : Si les TG de type I non manouches hétérozygotes composite semblent moins saigner au vu de nos résultats, afin de déterminer si ces différences sont statistiquement significatives, ces résultats doivent être confortés dans le cadre d'une étude multicentrique.

00030 - Etude ORPHEE : Utilisation en prophylaxie du rIX-FP chez les patients ado-adultes hémophiles B.

S. Castet¹, B. Frotscher², A. Fournel³, B. Guillet⁴, B. Tardy⁵, B. Gillet⁶, D. Desprez⁷, Y. Dargaud⁸, A. Rauch⁹, A. Harroche¹⁰, C. Biron-Andreani¹¹, J.B. Valentin¹², R. d'Oiron¹³, P. Chamouni¹⁴, B. Pan-Petesht¹⁵, A. Butelet¹⁶, M.L. Piel-Julian¹⁷, E. De Raucourt¹⁸, A. Hassoun¹⁹, C. Reynes²⁰, M. Le Guyader²¹, T. Lavray²², A. Lebreton²³, V. Cussac²⁴, H. Catovic²⁵, C. Martin²⁵, F. Volot²⁶

- ¹CRC-MHR, CHU Bordeaux-Hôpital Pellegrin - Bordeaux (France),
²CRC-MHR, CHRU de Nancy – Hôpital Brabois - Nancy (France),
³CRC-MHR, Hôpital Jean Minjot - Besançon (France),
⁴CRC-MHR, CHU de Rennes-Hôpital de Pontchaillou ; Université de Rennes, Chu de Rennes, Inserm, Ehesp, Irset-Umr_s 1085 - Rennes (France),
⁵CRC-MHR, CHU Saint-Etienne – Hôpital Nord – Laboratoire d'hématologie ; Inserm Cic 1408, Chu Saint-Etienne - Saint-Etienne (France),
⁶Hématologie Biologique et Crc-Mhr, Centre Hospitalier Universitaire de Caen - Caen (France),
⁷CRC-MHR, CHU de Strasbourg – Hôpital de Haute-pierre - Strasbourg (France),
⁸CRH, CRC-MHR, Unité d'hémostase Clinique-Hôpital Louis Pradel, Lyon; Ur 4609 Hémostase et Thrombose, Université Claude Bernard - Lyon (France),
⁹CRC-MHR, Crmw, Chu de Lille - Lille (France),
¹⁰CRC-MHR, Département d'hématologie-Hôpital Necker Enfants Malades - Paris (France),
¹¹CRC-MHR, CHU de Montpellier - Montpellier (France),
¹²CRC-MHR, CHU de Tours - Tours (France),
¹³CRH, CRC-MHR, Hôpital Bicêtre, Ap-Hp, Université Paris-Saclay; Hith, Umr_s1176, Inserm, Université Paris-Saclay - Le Kremlin Bicêtre (France),
¹⁴CRC-MHR, Service d'hématologie Biologique – CHU Charles Nicolle - Rouen (France),
¹⁵CRC-MHR, CHRU Brest Morvan - Brest (France),
¹⁶CRC-MHR, CHU de Reims - Reims (France),
¹⁷CRC-MHR, CHU de Toulouse - Toulouse (France),
¹⁸CRC-MHR, Hôpital André Mignot ; CHU Beaujon, Apha - Versailles (France),
¹⁹CT-MHR, Hôpital Simone Veil, GH Eaubonne-Montmorency - Eaubonne (France),
²⁰CT-MHR, CH Annecy-Service d'hématologie - Annecy (France),
²¹CRC-MHR, CHU Amiens Sud - Amiens (France),
²²CRC-MHR, CHU de Limoges - Limoges (France),
²³CRC-MHR, CHU Estaim - Service d'hématologie - Clermont-Ferrand (France),
²⁴Crc-Mhr, Ch Le Mans - Le Mans (France),
²⁵CSL Behring - Paris (France),
²⁶CRC-MHR, CHU Dijon Bourgogne-Hôpital François Mitterrand - Dijon (France)

Introduction : L'étude OrPHEe est une étude observationnelle ambispective (NCT05086575) décrivant les données d'efficacité et de tolérance sur l'utilisation de rIX-FP (Idelvion®) en vie réelle chez les patients présentant une hémophilie B (HB) en France.

00026 - Caractéristiques de la cohorte Glanzmann type 1 alsacienne manouche et non manouche : comparaison du phénotype hémorragique.

E. Hammami¹, A. Herb², C. Pacaud², A. Spiegel², R. Hurstel³, L. Sattler², J. Wimmer², A.C. Gerout², O. Feugeas², D. Desprez²

¹Groupe Hospitalier Régional Mulhouse et Sud Alsace - Mulhouse (France),
²Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Strasbourg (France),
³Établissement Français du Sang-Strasbourg - Strasbourg (France)

Introduction : L'incidence exacte de la thrombasthénie de Glanzmann (TG) est estimée à un sur 1 000 000. La transmission étant autosomique récessive, une grande proportion de cas a été décrite en France chez les manouches chez qui l'endogamie est courante. Le type I reste le sous-type le plus fréquent avec près de 80 % des patients. Il est connu que l'intensité des saignements est très variable d'un patient à l'autre. Il n'existe que peu de données comparatives entre les différentes origines ethniques à gravité identique.

Matériels et Méthodes : Suivant un nombre important de TG, nous nous sommes intéressés aux caractéristiques épidémiologiques des TG de type 1 manouche et non manouche suivis dans notre centre ainsi qu'à leur phénotype hémorragique.

Résultats : La cohorte de TG de type 1, d'origine manouche pris en charge en Alsace comprend 32 patients tous consanguin et porteurs homozygotes de la mutation Gypsy. Leur âge médian est de 40 ans (2-66). La pathologie plaquettaire a été diagnostiquée chez tous les patients pendant leur première année de vie. Parmi eux, il y a 3 mineurs. Le sexe ratio est de 0.4 avec seulement 4 femmes pubères. Leur score hémorragique médian est de 14 (6-34) ; 12 patients n'ont pas présenté d'hémorragie grave. Sur la dernière décennie, un nombre médian de 2 (0-51) CGR et 2 (0-107) CP ont été transfusés, alors qu'une dose médiane totale de 1153 µg/kg (0-

Matériels et Méthodes : Dans cette analyse intermédiaire, les données recueillies de décembre 2021 à février 2025 ont été analysées : la fréquence d'injection, la consommation hebdomadaire de rIX-FP et le traitement de saignements avant et après le passage à rIX-FP. Le taux annualisé d'hémorragie traitée (TAH), le TAH spontanée (TAHs) et le TAH articulaire (TAHa) ont été calculés uniquement chez les patients avec un suivi ≥ 6 mois. Les résultats sont présentés sous forme de médiane (Q1-Q3) ou de moyenne $\pm$ écart-type. Le test de Wilcoxon par paires appariées a été utilisé pour comparer les données avant et après le passage à rIX-FP. Cette analyse s'est concentrée sur les patients ≥ 12 ans en prophylaxie avec rIX-FP à la dernière visite de suivi.

Résultats : Au total, 222 patients ont été inclus, dont 126 traités en prophylaxie par rIX-FP. Parmi ces patients, lors de la dernière visite de suivi, 4 étaient traités « à la demande », 10 étaient sortis prématurément de l'étude (dont 8 [6%] pour « manque d'efficacité ») et 112 étaient toujours traités en prophylaxie par rIX-FP. Parmi ces derniers, 83 avaient ≥ 12 ans, dont 67 (81%) étaient des HB sévères. A la dernière visite de suivi complétée, l'intervalle entre les injections était de 10 (7-14) jours. La consommation hebdomadaire médiane de rIX-FP était de 46 (36-53) UI/kg. Les TAH, TAHs et TAHa étaient respectivement de $1,0 \pm 0,2$, $0,5 \pm 0,1$ et $0,2 \pm 0,1$ (n=76) après 25 (15-31) mois de suivi. L'efficacité de la prophylaxie par rIX-FP a été jugée « excellente » ou « bonne » chez 67/73 (92 %) patients et la tolérance jugée « bonne » chez tous les patients (n=75). Pour les 47 patients précédemment traités par rFIX-Fc, l'intervalle entre les injections est passé de 7 (7-10) jours avec rFIX-Fc à 10 (7-14) jours avec rIX-FP ($p < 0,0001$), et la consommation hebdomadaire a diminué de façon significative, passant de 60 (44-78) avec rFIX-Fc à 46 (38-53) UI/kg avec rIX-FP ($p < 0,0001$). Les patients en prophylaxie ont conservé une bonne protection contre les saignements avec rIX-FP vs rFIX-Fc : TAH = $1,3 \pm 0,3$ vs $1,7 \pm 0,3$, TAHs = $0,6 \pm 0,2$ vs $1,0 \pm 0,2$, et TAHa = $0,3 \pm 0,1$ vs $1,0 \pm 0,3$ à ($p < 0,01$) ; respectivement ; n=43) au cours d'une période de suivi de 27 (21-34) mois sous rIX-FP vs 12 mois préalable sous rFIX-Fc.

Conclusion : A ce jour, l'étude OrPHEe est la plus importante cohorte au monde de patients traités par rIX-FP. Elle confirme la bonne efficacité et tolérance chez des patients adolescents-adultes. Les données ont également montré que certains patients adolescents-adultes ayant switché vers rIX-FP ont pu réduire la fréquence de leurs injections et leur consommation de FIX tout en maintenant une protection efficace contre les saignements.

00031 - Etude ORPHEE : Utilisation en prophylaxie du rIX-FP chez les enfants atteints d'hémophilie B.

A. Harroche¹, A. Rauch², R. D'oiron³, Y. Huguenin⁴, A. Fournel⁵, A. Hassoun⁶, C. Biron-Andreani⁷, C. Berger⁸, F. Volot⁹, B. Frotscher¹⁰, B. Gillet¹¹, C. Oudot-Challard¹², M. Pondrom¹³, H. Catovic¹⁴, C. Martin¹⁴, Y. Dargaud¹⁵

¹CRC-MHR, Département d'hématologie-Hôpital Necker Enfants Malades - Paris (France),

²CRC-MHR, CRMW, CHU de Lille - Lille (France),

³CRH, CRC-MHR, Hôpital Bicêtre, Ap-Hp, Université Paris-Saclay; Hith, Umr_s1176, Inserm, Université Paris-Saclay - Le Kremlin-Bicêtre (France),

⁴CRC-MHR, CHU de Bordeaux-Hôpital Pellegrin - Bordeaux (France),

⁵CRC-MHR, Hôpital Jean Minjoz - Besançon (France),

⁶CT-MHR, Hôpital Simone Veil, GH Eaubonne-Montmorency - Eaubonne (France),

⁷CRC-MHR, CHU de Montpellier - Montpellier (France),

⁸CRC-MHR, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne; Inserm, U 1059, Sainbiose - Saint-Etienne (France),

⁹CRC-MHR, CHU Dijon Bourgogne-Hôpital François Mitterrand - Dijon (France),

¹⁰CRC-MHR, CHRU de Nancy - Hôpital Brabois - Nancy (France),

¹¹Hématologie Biologique et CRC-MHR, Centre Hospitalier Universitaire de Caen - Caen (France),

¹²CRC-MHR, CHU de Toulouse - Toulouse (France),

¹³CT-MHR, CHU de Nice - Nice (France),

¹⁴CSL Behring - Paris (France),

¹⁵CRH, CRC-MHR, Unité d'hémostase Clinique-Hôpital Louis Pradel; Ur 4609 Hémostase et Thrombose, Université Claude Bernard - Lyon (France)

Introduction : L'étude OrPHEe est une étude observationnelle ambispective (NCT05086575) décrivant les données d'efficacité et de tolérance sur l'utilisation de rIX-FP (Idelvion®) en vie réelle chez les patients présentant une hémophilie B (HB) en France.

Matériels et Méthodes : Dans cette analyse intermédiaire, les données recueillies de décembre 2021 à février 2025 ont été analysées : la fréquence d'injection, la consommation hebdomadaire de rIX-FP et le traitement de saignements avant et après le passage à rIX-FP. Le taux annualisé d'hémorragie traitée (TAH), le TAH spontanée (TAHs) et le TAH articulaire (TAHa) ont été calculés uniquement chez les patients avec un suivi ≥ 6 mois. Les résultats sont présentés sous forme de médiane (Q1-Q3) ou de moyenne $\pm$ écart-type. Le test de Wilcoxon par paires appariées a été utilisé pour comparer les données avant et après le passage à rIX-FP. Cette analyse s'est concentrée sur les patients < 12 ans en prophylaxie avec rIX-FP à la dernière visite de suivi.

Résultats : Au total, 222 patients ont été inclus, dont 126 traités en prophylaxie par rIX-FP. Parmi ces patients, lors de la dernière visite de suivi, 4 étaient traités « à la demande », 10 sont sortis prématurément de l'étude (dont 8 [6%] pour "manque d'efficacité") et 112 étaient toujours traités en prophylaxie par rIX-FP. Cette analyse s'est concentrée sur ces derniers et plus particulièrement sur les 29 patients pédiatriques (< 12 ans), dont 26 (90%) étaient des HB sévères. A la dernière visite de suivi complétée sous rIX-FP, l'intervalle entre les injections était de 7 (7-14) jours. La consommation hebdomadaire de rIX-FP était de 46 (40-61) UI/kg. Les TAH, TAHs et TAHa étaient respectivement de $1,4 \pm 0,3$, $0,4 \pm 0,1$ et $0,2 \pm 0,1$ (n=29) après 27 (20-33) mois de suivi. L'efficacité de la prophylaxie par rIX-FP a été jugée « excellente » ou « bonne » chez 26/28 (93 %) patients et la tolérance jugée « bonne » chez tous les patients (n=28). Sur les 16 patients précédemment traités par rFIX-Fc, 6 (37,5%) ont réduit l'intervalle entre deux injections avec rIX-FP (rFIX-Fc : 7 (7-7) jours vs. rIX-FP : 7 (7-14) jours). La consommation hebdomadaire est passée de 60 (46-80) avec rFIX-Fc à 54 (39-69) UI/kg avec rIX-FP. Les patients en prophylaxie avec rIX-FP ont conservé une bonne protection contre les saignements (TAH : de $1,5 \pm 0,4$ à $1,2 \pm 0,3$; TAHs : de $0,2 \pm 0,1$ à $0,3 \pm 0,1$; TAHa : de $0,3 \pm 0,2$ à $0,1 \pm 0,1$; rFIX-Fc et rIX-FP respectivement ; n=14-16) au cours d'une période de suivi de 12 mois sous rFIX-Fc contre 28 (17-34) mois sous rIX-FP.

Conclusion : A ce jour, l'étude OrPHEe est la plus importante cohorte au monde de patients traités par rIX-FP. Elle confirme la bonne efficacité et tolérance chez des patients pédiatriques (< 12 ans). Les données ont également montré que certains enfants qui sont passés à rIX-FP ont pu réduire la fréquence de leurs injections tout en maintenant une protection efficace contre les saignements.

00032 - Anticoagulation au long cours chez un patient atteint d'hémophilie A sévère sous prophylaxie à l'efanesoctocog alfa.

L. Sattler¹, A. Herb², A.C. Gérout³, J. Wimmer², O. Feugeas⁴, D. Desprez Flor⁴

¹Laboratoire d'hématologie - Starsbourg (France),

²Laboratoire d'hématologie - Starsbourg (France),

³Pharmacie - Strasbourg (France),

⁴CRC MHC - Strasbourg (France)

Introduction : La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme le plus fréquent chez les hémophiles, néanmoins sa prise en charge reste un challenge qui nécessite une collaboration multidisciplinaire. En effet en cas d'anticoagulation curative, le taux résiduel de facteur antihémophilique doit être au moins à 20 UI/dL, ce qui est assez difficile à obtenir avec les thérapeutiques substitutives.

Matériels et Méthodes : Nous rapportons le cas d'un patient hémophile A sévère traité par éfanesoctocog alfa et apixaban à dose curative dans un contexte de FA.

Résultats : Il s'agit d'un hémophile A sévère, âgé de 70 ans porteur de prothèses de genou bilatérales sièges de nombreux descellements septiques. Sur le plan cardiovasculaire, il présente une insuffisance mitrale, une hypertension artérielle contrôlée, et a déjà fait 2 épisodes de FA. Il bénéficie d'une prophylaxie hebdomadaire par éfanesoctocog alfa à 50 UI/kg depuis 1 an dans le cadre d'une étude de phase 3b (ClinicalTrials.gov number NCT05817812). Soixante-douze heures après une injection, il développe une arthrite septique sur son genou prothésé, nécessitant une prise en charge chirurgicale. Le patient bénéficie en urgence d'un lavage articulaire, d'une synovectomie et changement de la partie mobile de la prothèse, précédé d'un bolus de 50 UI/kg d'éfanesoctocog alfa. Deux doses de 30 UI/kg d'éfanesoctocog alfa à J3 et J6 complètent le protocole substitutif. L'efficacité hémostatique est excellente. L'évolution immédiate est marquée par la survenue d'un épisode de FA traité par bisoprolol et flecainide. Parallèlement, en raison de l'identification de *Staphylococcus lugdunensis* à la culture bactériologique, une antibiothérapie par levofloxacin et rifabutine est introduite pour 2 mois. Trois semaines après l'intervention, à cicatrisation complète, et en raison d'un score CHA₂DS₂-VA à 3, une thromboprophylaxie curative par apixaban est mise en place selon les recommandations. Cette introduction entraîne une sortie de l'étude. La prophylaxie par éfanesoctocog alfa est cependant poursuivie grâce à l'obtention d'un accès compassionnel. Une surveillance clinico-biologique étroite en raison de l'association médicamenteuse est instaurée à raison d'une consultation bimensuelle pendant 90 jours. Sur le plan biologique, la récupération est calculée à 3,8 UI/dL par UI/kg et la demi-vie est estimée à 50 heures (WAPPS-HEMO, McMaster University). Le facteur VIII résiduel (chronométrie par CK-Prest, avec adsorption préalable de l'apixaban par du charbon activé) est mesuré entre 13 et 16 UI/dL. Sur le plan clinique (recul de 4 mois), le traitement est bien toléré, mis à part un saignement mineur et occasionnel des gencives.

Conclusion : Les hémophiles traités par anticoagulation curative en cas de FA ou autres indications, restent rares. Selon les recommandations actuelles dans ces situations exceptionnelles, les anticoagulants oraux directs sont à privilégier, tout en respectant un taux résiduel minimum de FVIII ou FIX de 20 UI/dL. A ce jour, du fait de sa demi-vie ultra-prolongée, l'éfanesoctocog alfa est le seul traitement substitutif permettant d'atteindre un tel taux résiduel sans adaptation du régime prophylactique. Il pourrait donc potentiellement permettre une anticoagulation à long-terme.

00033 - Etude ORPHEE : Utilisation de rIX-FP dans la prise en charge chirurgicale chez les patients atteints d'hémophilie B.

M. Fouassier¹, F. Volot², A. Fournel³, B. Tardy⁴, C. Reynes⁵, R. d'Oiron⁶, A. Rauch⁷, C. Biron-Andreani⁸, Y. Huguenin⁹, D. Desprez¹⁰, B. Gillet¹¹, B. Frotscher¹², J.B. Valentin¹³, C. Berger¹⁴, H. Catovic¹⁵, C. Martin¹⁵, B. Guillet¹⁶

¹CRC-MHR, CHU Hôtel-Dieu - Nantes (France),

²CRC-MHR, CHU Dijon Bourgogne-Hôpital François Mitterrand - Dijon (France),

³CRC-MHR, Hôpital Jean Minjot - Besançon (France),

⁴CRC-MHR, CHU Saint-Etienne – Hôpital Nord – Laboratoire d'hématologie; Inserm C1408, CHU Saint-Etienne - Saint-Etienne (France),

⁵CT-MHR, CH Annecy-Service d'hématologie - Annecy (France),

⁶CRH, CRC-MHR, Hôpital Bicêtre, Ap-Hp, Université Paris-Saclay; Hith, Umr_s1176, Inserm, Université Paris-Saclay - Le Kremlin-Bicêtre (France),

⁷CRC-MHR, CRMW, CHU de Lille - Lille (France),

⁸CRC-MHR, CHU de Montpellier - Montpellier (France),

⁹CRC-MHR, CHU Bordeaux-Hôpital Pellegrin - Bordeaux (France),

¹⁰CRC-MHR, CHU de Strasbourg – Hôpital de Haute-pierre - Strasbourg (France),

¹¹Hématologie Biologique et CRC-MHR, Centre Hospitalier Universitaire de Caen - Caen (France),

¹²CRC-MHR, CHRU de Nancy – Hôpital Brabois - Nancy (France),

¹³CRC-MHR, CHU de Tours - Tours (France),

¹⁴CRC-MHR, CHU Saint-Etienne – Hôpital Nord – Laboratoire d'hématologie; 16. Inserm, U 1059, Sainbiose - Saint-Etienne (France),

¹⁵CSL Behring - Paris (France),

¹⁶CRC-MHR, CHU de Rennes-Hôpital de Pontchaillou, Rennes; Université de Rennes, CHU de Rennes, Inserm, Ehesp, Irset-Umr_s 1085 - Rennes (France)

Introduction : L'étude OrPHEe est une étude observationnelle ambispective (NCT05086575) décrivant les données d'efficacité et de tolérance sur l'utilisation de rIX-FP (Idelvion®) en vie réelle chez les patients présentant une hémophilie B (HB) en France.

Matériels et Méthodes : Cette analyse intermédiaire concerne les données des gestes invasifs encadrés par rIX-FP et inclus dans l'étude de décembre 2021 à février 2024 : fréquence d'administration, consommation de rIX-FP, suivi des taux d'activité du FIX (FIX:C), efficacité et sécurité péri-opératoire du rIX-FP. Les données sont présentées sous forme de médiane (Q1-Q3).

Résultats : Un total de 65 gestes invasifs a été collecté chez 42/166 (25%) patients dont 38 hommes et 4 femmes. La moitié des hommes avaient une HB sévère, 10 (26%) une HB modérée et 9 (24%) une HB mineure. Les quatre femmes avaient une hémophilie mineure avec un taux de FIX:C médian de 32 (27–38) UI/dL. L'âge médian au moment du geste était de 53 (5-79) ans. Le risque hémorragique était majeur pour 38/65 (58%) gestes et mineur pour 27/65 (42%) gestes. La majorité des gestes mineurs était des interventions dentaires (37%) et orthopédiques (22% ; essentiellement des infiltrations). Le taux de FIX:C basal était de 7 (0-35) UI/dL (n=10). La dose pré-opératoire de rIX-FP était de 66,7 (54,1-75,0) UI/kg, conduisant à un pic médian de FIX:C de 91 (85-93) UI/dL (n=4). Le nombre médian d'injection de rIX-FP était de 1 (1-1) avec une consommation cumulée médiane de 70,0 (60,0-93,2) UI/kg/patient. Seize (64%) chirurgies mineures ont été réalisées en ambulatoire. La majorité des chirurgies majeures étaient orthopédiques (34%) et digestives (16%). Le taux de FIX :C basal était de 37 (21-65) UI/dL (n=13). La dose médiane pré-opératoire de rIX-FP était de 74,0 (58,8-88,2) UI/kg conduisant à un pic de FIX:C de 100 (81-109) UI/dL (n=13). La consommation totale de rIX-FP était de 127,5 (79,5-279,0) UI/kg/patient pour un nombre médian de 2 (1-5) injections. Pour les 13 chirurgies orthopédiques majeures, le taux de FIX:C basal et la dose préopératoire étaient respectivement de 23 (13-34) UI/dL (n=6) et de 78 (65-91) UI/kg, conduisant à un pic de FIX:C de 77 (60-109) UI/dL (n=3). La consommation cumulée médiane de rIX-FP était de 225 (81-606) UI/kg/patient, répartie sur un nombre médian de 5 (2-11) injections. L'efficacité de la prophylaxie par rIX-FP pendant l'hospitalisation a été jugée « excellente » ou « bonne » par 53/56 (95 %) des investigateurs. La tolérance a été jugée « bonne » dans 100 % des cas (5 données manquantes). Aucun événement indésirable n'a été rapporté.

Conclusion : Cette analyse intermédiaire d'OrPHEe confirme, dans un contexte réel, l'efficacité et la tolérance favorables de rIX-FP dans la prise en charge des chirurgies, tant à risque hémorragique mineur que majeur, chez les patients atteints d'hémophilie B avec un nombre d'injections et une consommation cumulée médiane limitée.

00035 - Efficacité d'une dose totale réduite d'immunoglobulines intraveineuses dans la prise en charge du syndrome de Willebrand acquis sur gammopathies monoclonales IgG.

A. Rauch¹, M. Daniel¹, M. Trossaert², Y. Repesse³, V. Proulle⁴, N. Itzhar⁵, S. Desage⁶, C. Paris¹, E. Jeanpierre¹, L. Tourvieille⁷, V. Chamouard⁷, S. Susen¹

¹Institut Hématologie Transfusion - Lille (France),

²Laboratoire Hématologie, Chu Nantes - Nantes (France),

³Laboratoire Hématologie, Chu Caen - Caen (France),

⁴Laboratoire Hématologie, Chu Reims - Reims (France),

⁵Laboratoire d'hématologie, Hôpital Lariboisière, Aphp - Lille (France),

⁶Hématologie Biologique, Chu Lyon - Lyon (France),

⁷Observatoire des Traitements, Filière Mhemo - Lyon (France)

Introduction : Dans le syndrome de Willebrand acquis (SWA) associé à une gammopathie monoclonale IgG (GM-IgG), les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) permettent une normalisation durable de l'hémostase. Les doses standards sont de 1 g/kg/jour pendant 2 jours ou de 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours. Dans un contexte de tensions d'approvisionnement, il est important de déterminer la dose minimale efficace en IgIV. Après une enquête de l'Observatoire des traitements de la filière MHEMO, nous avons émis l'hypothèse qu'une dose totale réduite d'IgIV (IgIV-DR, 0,4 g/kg/jour pendant 2 à 3 jours consécutifs) pouvait s'avérer aussi efficace qu'une dose totale standard (IgIV-DS).

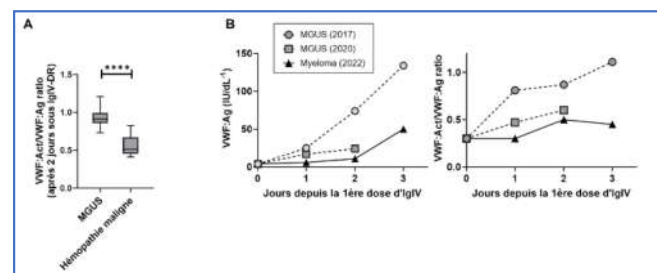
Matériels et Méthodes : Le CRMW a réalisé une étude observationnelle rétrospective multicentrique. Les critères d'inclusion étaient tout patient adultes avec SWA à GM-IgG, traité par IgIV-DR ou IgIV-DS entre 2009 et 2024. Les critères d'exclusion étaient tout traitement IgIV > 3 jours et l'utilisation de desmopressine ou concentrés de VWF dans les 3 jours suivant la 1^{ère} dose d'IgIV. Le critère principal d'efficacité était la proportion de patients présentant une bonne réponse clinique aux IgIV définie par l'absence de reprise chirurgicale pour saignement, transfusion ou traitement hémostatique additionnel (desmopressine, concentrés de VWF ou IgIV) du 3^e au 21^e jour après la 1^{ère} dose d'IgIV. Nous avons également évalué la cinétique de normalisation des taux de VWF et de FVIII sous IgIV.

Résultats : 35 patients (âge médian=64 ans) ont reçu 79 cures d'IgIV (test aux IgIV, n=17; hémorragie aiguë, n=18 ; procédure invasive, n=44). Parmi les 21 hémorragies aiguës ou procédures invasives prises en charge par IgIV-DS sur un total de 17 patients, une bonne réponse a été observée dans 100% des cas. Parmi les 42 hémorragies aiguës ou procédures invasives prises en charge par IgIV-DR sur un total de 18 patients, une bonne réponse a été observée dans 40 cas (95%). Tous les patients avec un SWA secondaire à une GM-IgG de signification indéterminée (MGUS-IgG) traités par IgIV-DR (n=14) ont bien répondu cliniquement, alors que 2 des 4 patients avec une GM-IgG secondaire à une hémopathie maligne ont nécessité un traitement additionnel par concentrés de VWF. Après 3 jours sous IgIV, les taux de VWF n'étaient pas normalisés chez 4 patients (1 après IgIV-DS, 3 après IgIV-DR), dont 3 avec une hémopathie maligne. Chez les 31 autres patients, la normalisation des taux de VWF était obtenue plus rapidement sous IgIV-DS que sous IgIV-DR (moyenne = 1.6 jours vs 2.2 jours, p=0,008). Chez les patients traités par IgIV-DR, le ratio VWF:Act/VWF:Ag après 2 jours sous IgIV était significativement plus bas chez les patients d'hémopathie maligne comparés à ceux avec une MGUS (moyenne de 0,55 contre 0,89, p=0,0004 ; Figure 1A). Chez une patiente traitée à 3 reprises sur 5 ans par IgIV, une diminution progressive de réponse a été observée en parallèle d'une transformation en myélome (Figure 1B).

Conclusion : Un traitement par IgIV selon un schéma à dose totale réduite (≤ 1.2 g/kg sur 2 à 3 jours) semble associé à une bonne

réponse dans les SWA sur MGUS-IgG. Une moins bonne réponse pourrait être observée dans certains cas de SWA à GM-IgG secondaire à une hémopathie maligne. Nous souhaitons mener une étude multicentrique prospective de non-infériorité pour confirmer l'efficacité et la tolérance des IgIV-DR dans la prise en charge des SWA à GM-IgG.

Réponse biologique aux IgIV



00037 - Titres d'inhibiteurs anti-facteur VIII chez les personnes atteintes d'hémophilie A sous emicizumab dans l'étude ATHN 7.

L. Rolland¹, au nom de T. Chrisentery-Singleton², N. Daoud³, L. Lee⁴, L. Gao⁵, C.E. O'Neill⁶, J. Schwartz⁷, M. Recht⁸

¹Roche France - Paris (France),

²Réseau Américain de Thrombose et d'hémostase et Fondation de la Clinique Ochsner - Hickory La Nouvelle Orléans (United States),

³Fondation Nationale des Troubles Hémorragiques - Hickory (United States),

⁴Genentech, Inc - San Francisco (United States),

⁵Corporation Analystat - Point Roberts (United States),

⁶Réseau Américain de Thrombose et d'hémostase et Dartmouth Health - Hickory et Lebanon (United States),

⁷Réseau Américain de Thrombose et d'hémostase - Hickory (United States),

⁸Fondation Nationale des Troubles Hémorragiques et École de Médecine de Yale - New York New Haven (United States)

Introduction : Dans les essais cliniques emicizumab, les titres d'inhibiteurs anti-FVIII sont restés stables ou ont diminué chez les personnes atteintes d'hémophilie A (PwHA) avec inhibiteurs au début de l'étude. Dans les essais de phase III/IIIb sur des PwHA sans inhibiteur au début de l'étude, 0/191 participants des études HAVEN 3 et 4 (analyse finale; Mahlangu, RPTH 2024) et 2/55 participants de l'étude HAVEN 7 (analyse primaire; Pipe, Blood 2024) ont développé un inhibiteur de novo sous emicizumab. L'objectif est de rapporter les données de vie réelle sur les titres d'inhibiteurs anti-FVIII et sur le développement d'inhibiteurs de novo chez les PwHA recevant emicizumab dans l'étude ATHN 7 (NCT03619863).

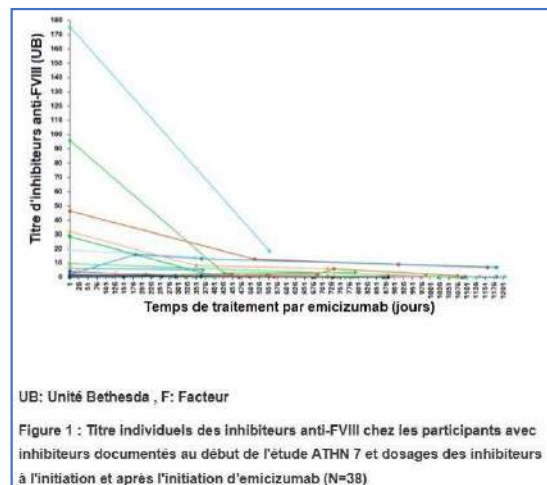
Matériels et Méthodes : L'étude ATHN 7 a été menée dans 26 centres affiliés à l'American Thrombosis and Hemostasis Network (partiellement soutenu par Genentech). L'approbation et le consentement du comité d'évaluation institutionnel ont été obtenus. Les PwHA recevant emicizumab étaient éligibles pour cette analyse. Les dosages d'inhibiteurs ont été effectués à l'entrée dans l'étude, annuellement, et en cas de suspicion de développement d'inhibiteur.

Résultats : Au total, 257 participants inclus dans l'étude ATHN 7 ont reçu emicizumab; la durée médiane (min, max) d'exposition à emicizumab était de 116,4 (0,1, 206,6) semaines à la date de cut-off (30 avril 2024). Soixante-trois (24,5%) des 257 participants avaient des inhibiteurs anti-FVIII à l'entrée dans l'étude. Pour les participants ayant des dosages disponibles à la fois à l'initiation d'emicizumab et à la date de cut-off (N=38), le titre médian est resté relativement stable, de 1,00 UB (Q1-Q3 : 0,2-4,0) à 0,35 UB (0,0-1,1) (Figures). Parmi les PwHA sans inhibiteur à l'entrée dans l'étude (N=191), il y a eu un cas de développement transitoire

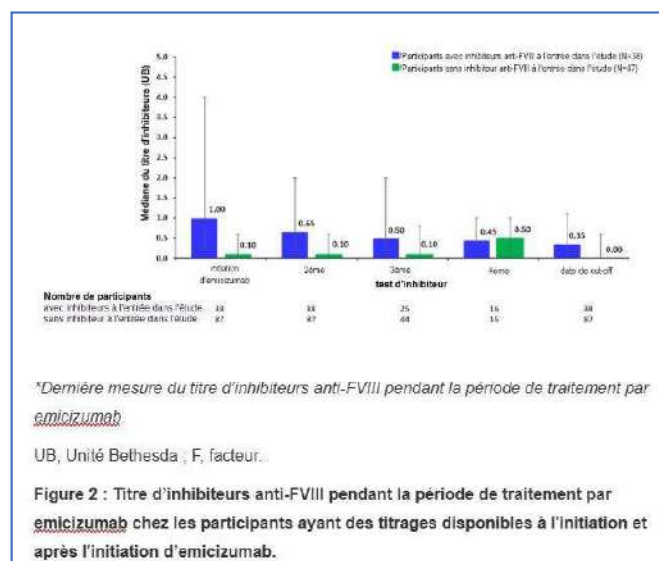
d'inhibiteurs de novo. Il s'agissait d'un nourrisson de sexe masculin âgé d'un an à l'entrée dans l'étude, qui avait 40 jours d'exposition au FVIII rapportés pendant le traitement par emicizumab. Il a eu plusieurs dosages d'inhibiteurs positifs (titre maximal : 1,60 UB), avec une diminution du titre à 0,30 UB lors de la dernière mesure.

Conclusion : Chez les PwHA, les titres d'inhibiteurs anti-FVIII sont restés stables entre l'initiation de d'emicizumab et la date de cut-off. Il y a eu un cas de développement d'inhibiteurs de novo, associé à l'exposition au FVIII. Ces données de vie réelle sont cohérentes avec celles des essais cliniques.

Titre des inhibiteurs anti-FVIII



Titre des inhibiteurs anti-FVIII



00038 - Analyse de l'exposition au facteur VIII dans l'étude HAVEN 7 : Emicizumab chez les nourrissons atteints d'hémophilie A sévère.

A. Harroche¹, au nom de G. Young², K. Eakle³, E. Lim³

¹Hôpital Necker-Enfants Malades - Paris (France),
²Children's Hospital Los Angeles - Los Angeles (United States),
³Genentech, Inc - San Francisco (United States)

Introduction : L'analyse primaire de l'étude HAVEN 7 (NCT04431726) a montré qu'emicizumab était efficace et bien toléré chez les nourrissons atteints d'hémophilie A (HA) sévère sans inhibiteurs anti-FVIII. L'objectif est d'explorer le nombre total de

jours d'exposition au FVIII avant et pendant l'étude et de préciser le contexte d'apparition d'inhibiteurs anti-FVIII chez deux participants dans l'étude HAVEN 7.

Matériels et Méthodes : Les nourrissons éligibles (âgés de ≤12 mois) avaient une HA sévère sans antécédent d'inhibiteurs anti-FVIII et n'avaient pas été traités auparavant ou peu traités (MTPs ; définis comme ayant eu 1–5 jours d'exposition [ED] à un traitement contenant du FVIII). Les inhibiteurs ont été mesurés par dosage chromogénique Bethesda et évalués chez les MTPs à l'initiation, et chez tout nourrisson pendant l'étude après chaque exposition de 3 jours au FVIII ou plusieurs jours consécutifs d'exposition au FVIII (≥2 doses consécutives).

Résultats : À la date de cut-off (22 mai 2023), 55 nourrissons de sexe masculin avaient reçu de emicizumab pendant ≥52 semaines (durée médiane du traitement : 100,3 semaines [52–118]). Avant l'étude, 30 (54,5%) nourrissons avaient ≥1 jour d'exposition au FVIII (médiane : 1 jour [0–6]). Le nombre médian de jours d'exposition au FVIII pendant l'étude était de 1 (0–10). Quarante-quatre (80,0%) nourrissons avaient ≥1 jour d'exposition au FVIII depuis la naissance : 27 (49,1%) avaient 1–3 jours d'exposition, 12 (21,8%) avaient 4–6 jours d'exposition, 3 (5,5%) avaient 7–9 jours d'exposition, et 2 (3,6%) avaient 10–13 jours d'exposition. Le nombre total médian de jours d'exposition au FVIII était de 2 (0–13). Des antécédents familiaux d'inhibiteurs anti-FVIII ont été rapportés chez 7 (12,7%) nourrissons. Deux nourrissons ont développé des inhibiteurs anti-FVIII. Un nourrisson avec une large délétion du gène F8 et aucun antécédent d'inhibiteur a développé un inhibiteur après 3 jours non consécutifs d'exposition au FVIII pour le traitement de deux saignements buccaux traumatiques. Un autre nourrisson avec une inversion de l'intron 22 et des antécédents familiaux d'inhibiteurs a développé un inhibiteur après 10 jours non consécutifs d'exposition au FVIII pour un saignement buccal traumatique et des interventions chirurgicales (adénoïdectomie et amygdalectomie).

Conclusion : Bien que 44/55 (80%) nourrissons recevant emicizumab aient eu ≥1 jour d'exposition au FVIII depuis la naissance, plus des deux tiers (69%) avaient ≤3 jours d'exposition, et 2 (3,6%) ont développé des inhibiteurs anti-FVIII. Plus de temps est nécessaire pour déterminer le taux d'inhibiteurs chez les nourrissons ayant débuté un traitement par emicizumab seul. Les participants poursuivent emicizumab pendant une période de suivi à long terme de 7 ans dans l'étude HAVEN 7, ce qui fournira des données sur le taux, le délai et les facteurs de risque de développement d'inhibiteurs anti-FVIII dans cette population depuis l'enfance.

00039 - Profils de saignement chez les nourrissons atteints d'hémophilie A (HA) et traités par emicizumab : une analyse de l'étude HAVEN 7.

A. Harroche¹, au nom de S.L. Carpenter², D. Rosenfelt³, E. Tzeng³, E. Lim³, S.W. Pipe⁴

¹Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France - Paris (France),
²Children's Mercy Hospital - Kansas City (United States),
³Genentech, Inc - San Francisco (United States),
⁴Université du Michigan - Ann Arbor (United States)

Introduction : L'initiation précoce d'emicizumab peut atténuer les risques de saignements chez les nourrissons, y compris les hémorragies intracrâniennes (HIC). HAVEN 7 a évalué emicizumab chez les nourrissons (0–12 mois) atteints d'HA sévère sans inhibiteurs. L'objectif est de présenter une analyse exploratoire des profils de saignement dans HAVEN 7.

Matériels et Méthodes : Les participants n'avaient jamais été ou peu (≤5 jours) traités par facteur VIII et n'avaient aucune utilisation

antérieure d'emicizumab ou preuve d'HIC. Les profils de saignement en fonction de l'âge, du type de saignement et de leur localisation ont été explorés. Les saignements étaient définis selon la règle des 72 heures (Donadel-Claeysens, 2006).

Résultats : Cinquante-cinq nourrissons de sexe masculin ont été inclus et ont atteint 52 semaines de traitement par emicizumab à la date de cutt-off de l'analyse primaire. La durée médiane de traitement était de 100,3 (52–118) semaines. À la signature du consentement, l'âge médian était de 4,0 (9 j–11 mois) mois. Trente (54,5%) participants avaient été peu traités; 25 (45,5%) n'avaient jamais été traités. Avant l'initiation d'emicizumab, 36 (65,5%) participants ont présenté 77 saignements (25 [32,5%] spontanés ; 19 [24,7%] traumatiques). Au total, 195 saignements sont survenus chez 46 (83,6%) participants traités par emicizumab. En excluant les saignements survenus dans un contexte chirurgical, les taux annualisés de saignements basés sur un modèle (ABR ; intervalle de confiance à 95%) pour les saignements traités et tous les saignements étaient respectivement de 0,40 (0,30–0,63) et 2,0 (1,49–2,66). Trois (1,5%) saignements sont survenus chez des participants âgés de 0–<6 mois au moment du saignement ; 5 (2,6%), 27 (13,8%), et 160 (82,1%) sont survenus chez ceux âgés de 6–<9, 9–<12, et ≥12 mois, respectivement. Au total, 25 (54,3%) participants ont présenté ≥1 saignement traité (42 saignements au total [tous traumatiques]); 0 (0%) chez des participants âgés de 0–<6 mois au moment du saignement, et 3 (7,1%), 10 (23,8%), et 29 (69,0%) chez ceux âgés de 6–<9, 9–<12, et ≥12 mois, respectivement. Aucun saignement spontané traité n'est survenu. La plupart des saignements sont survenus au niveau de la tête (151 [77,4%]); la majorité (94 [62,2%]) étaient des saignements de la bouche ou du nez. Aucune HIC n'est survenue. Vingt-neuf (14,9%), 11 (5,6%), et 3 (1,5%) saignements sont survenus au niveau des extrémités inférieures et supérieures et sur le torse, respectivement. Quatre (2,1%) saignements articulaires et cinq (2,6%) saignements musculaires sont survenus.

Conclusion : Emicizumab a maintenu un ABR faible chez les nourrissons ; tous les saignements traités étaient traumatiques, aucun saignement spontané traité ou HIC n'est survenu. Les profils de saignement observés étaient similaires aux profils de contusions/blessures chez les nourrissons non hémophiles. Les saignements ont augmenté avec l'âge à mesure que les participants gagnaient en mobilité.

00040 - TSUBASA : Etude prospective évaluant l'activité physique et les saignements, la QoL et la tolérance chez les HA sans inhibiteur.

A. Gaudé¹, au nom de K. Nogami², T. Fujii³, A. Sawada⁴, A. Nagao⁵, C. Nagae⁶, M. Nojima⁷, N. Suzuki⁸, M. Kawano⁹, T. Shimura⁹, Y. Sugao⁹, K. Amano¹⁰

¹Chugai Pharma France - Puteaux (France),

²Département de Pédiatrie, Université Médicale de Nara - Nara (Japan),

³Division de Médecine Transfusionnelle/centre de Traitement de l'hémophilie, Hôpital Universitaire de Hiroshima - Hiroshima (Japan),

⁴Département de Médecine Respiratoire et d'hématologie, Université Médicale de Hyogo - Hyogo (Japan),

⁵Département de Coagulation Sanguine, Hôpital d'Okigubo - Tokyo (Japan),

⁶Département de Pédiatrie, École de Médecine de l'Université St. Marianna - Kanagawa (Japan),

⁷Centre pour la Recherche Translationnelle/division de la Promotion de la Médecine Avancée, Institut des Sciences Médicales, Université de Tokyo - Tokyo (Japan),

⁸Département de Médecine Transfusionnelle, Hôpital Universitaire de Nagoya - Aichi (Japan),

⁹Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. - Tokyo (Japan),

¹⁰Département de Médecine de Laboratoire, Université Médicale de Tokyo - Tokyo (Japan)

Introduction : L'activité physique est recommandée pour les personnes atteintes d'HA (PwHA) recevant une prophylaxie adaptée. TSUBASA a évalué le lien entre les saignements et

l'activité chez les PwHA recevant emicizumab, la QoL et la tolérance étaient également évaluées.

Matériels et Méthodes : TSUBASA était une étude prospective, multicentrique, observationnelle menée au Japon chez des PwHA sans inhibiteur recevant emicizumab. Le type d'activité (PwHA>6ans), les saignements et la QoL étaient recueillis via une application et les données quantitatives sur l'activité dans un tracker. La collecte de données a débuté la semaine (sem) 5, puis à des intervalles de 24 sem. La QoL a été mesurée à l'aide du SF-36, J-KIDSCREEN-52 (6-15ans) et d'un questionnaire sur la vie quotidienne. Les critères de tolérance comprenaient la survenue d'EI et le statut d'inhibiteur.

Résultats : Un total de 129 PwHA ont été inclus (108 HA sévères et 21 HA modérés). L'âge médian était de 32,0ans (0-73) ; 17 étaient âgés de <2ans. Sept (5,4%) participants n'avaient jamais été traités ; parmi les 122 autres, 75,4% étaient en prophylaxie et 24,6% à la demande. Cette analyse finale rapporte 97 sem d'observation pour chaque participant. Au total, 73 participants ont enregistré 968 activités (556 considérées à faible risque, 182 modéré, et 58 haut risque selon la classification NHF - 172 non définis). Deux saignements sont survenus pendant l'activité, 1 en pratiquant le basketball (risque modéré) et 1 la pêche (risque faible). À la sem 97, les scores SF-36, excepté le fonctionnement physique, étaient comparables à la norme nationale. Les scores J-KIDSCREEN-52 ont été maintenus. Parmi les 82 PwHA ayant complété le questionnaire sur la vie quotidienne, 31,8% ont rapporté une activité augmentée ou légèrement augmentée, 65,9% aucun changement et 2,4% une légère diminution. Des tendances similaires ont été observées pour la fréquence de l'activité et la motivation pour le travail et l'école. La plupart des PwHA (62,2%) ont rapporté une diminution ou une légère diminution de l'anxiété liée aux saignements. Un total de 137 EI dont 15 EIG ont été rapportés chez 62 PwHA (48,1%). Sept PwHA (5,4%) ont rapporté 10 EI liés à emicizumab : 2 érythèmes au site d'injection et 5 réactions au site d'injection chez 6 PwHA ; céphalée, vertige et alopecie chez 1 PwHA. Il n'y a eu aucun EIG lié à emicizumab et aucun développement d'inhibiteur.

Conclusion : De nombreuses activités physiques étaient pratiquées sous emicizumab, y compris certaines à haut risque. Deux saignements associés à l'activité ont été enregistrés. Les résultats des questionnaires ont montré que l'activité, sa fréquence, la motivation pour le travail et l'anxiété liée aux saignements se sont améliorées sous emicizumab. Les réponses au SF-36 suggèrent que la QoL pour les PwHA sous emicizumab approche celle de la norme nationale. Emicizumab a été bien toléré. L'analyse finale de TSUBASA démontre que les PwHA recevant emicizumab peuvent pratiquer une activité physique avec un risque faible de saignement.

00041 - Protéomique plasmatique et biomarqueurs du collagène chez les personnes atteintes d'HA recevant emicizumab dans l'étude STASEY.

A. Gaudé¹, au nom de A. Kiialainen², M. Nowicka², A.C. Bay-Jensen³, M.A. Karsdal³, M.C. Ozelo⁴, V. Jiménez-Yuste⁵, M. Locke², G. Ling⁶, R. Klamroth⁷, G. Castaman⁸

¹Chugai Pharma France - Puteaux (France),

²F. Hoffmann-La Roche Ltd - Bale (Switzerland),

³Nordic Bioscience A/s - Herlev (Denmark),

⁴Hemocentro Unicamp, Département de Médecine Interne, Faculté des Sciences Médicales, Université de Campinas - Sao Paulo (Brazil),

⁵Hôpital Universitaire La Paz-Idipaz, Université Autonome - Madrid (Spain),

⁶Roche Products Ltd - Londres (United Kingdom),

⁷Centre de Traitement Complet de L'hémophilie, Vivantes Klinikum, Berlin, Allemagne; et Institut d'hématologie Expérimentale et de Médecine Transfusionnelle, Hôpital Universitaire de Bonn, Faculté de Médecine, Université de Bonn - Bonn (Germany),

⁸Hôpital Universitaire Careggi - Florence (Italy)

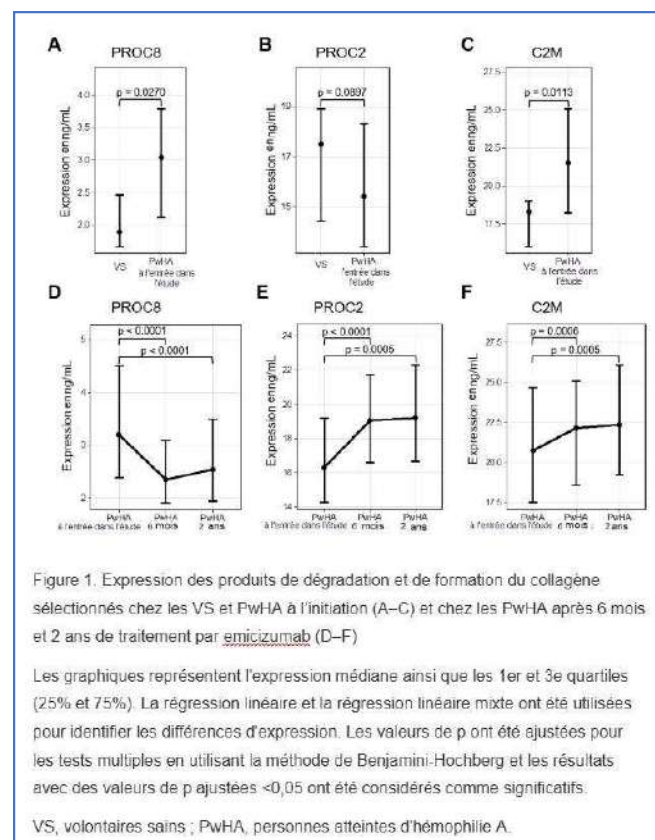
Introduction : Les saignements articulaires récurrents chez les personnes atteintes d'hémophilie A (PwHA) peuvent causer des dommages articulaires, ce qui libère des protéines impliquées dans des processus tels que le remodelage du cartilage (ex : le collagène), l'inflammation et l'angiogenèse (ex : les cytokines, les facteurs de croissance) dans le sang. Emicizumab, un anticorps monoclonal bispécifique, relie le facteur (F)IX activé et le FX, mimant la fonction cofacteur du FVIII activé et restaurant l'hémostase chez les PwHA. L'objectif était de mesurer les biomarqueurs de la destruction des tissus et des articulations pour comprendre les effets de la prophylaxie par emicizumab sur la santé articulaire.

Matériels et Méthodes : Après consentement éclairé et approbation du comité d'éthique, des PwHA avec inhibiteurs anti-FVIII âgés de ≥ 12 ans dans l'étude de phase IIIb STASEY (sponsorisée par Roche, NCT03191799) ont reçu une dose d'entretien hebdomadaire de 1,5 mg/kg d'emicizumab. Des échantillons de sérum et de plasma de 113 PwHA ont été prélevés après une nuit de jeûne à l'entrée dans l'étude, et après 6 mois et 2 ans de traitement par emicizumab. Par ailleurs, des échantillons ont été prélevés sur 20 volontaires sains (VS). Les produits de dégradation et de formation du collagène ont été mesurés par immunoessais contre le C4M, PRO-C4, PRO-C8, C2M, PRO-C2 et PRO-C18 (Nordic Bioscience). Une analyse protéomique de 2926 protéines a été réalisée (Olink). Les différences d'expression ont été identifiées en utilisant une régression linéaire et une régression linéaire mixte, avec des valeurs de p ajustées pour des tests multiples (Benjamini-Hochberg).

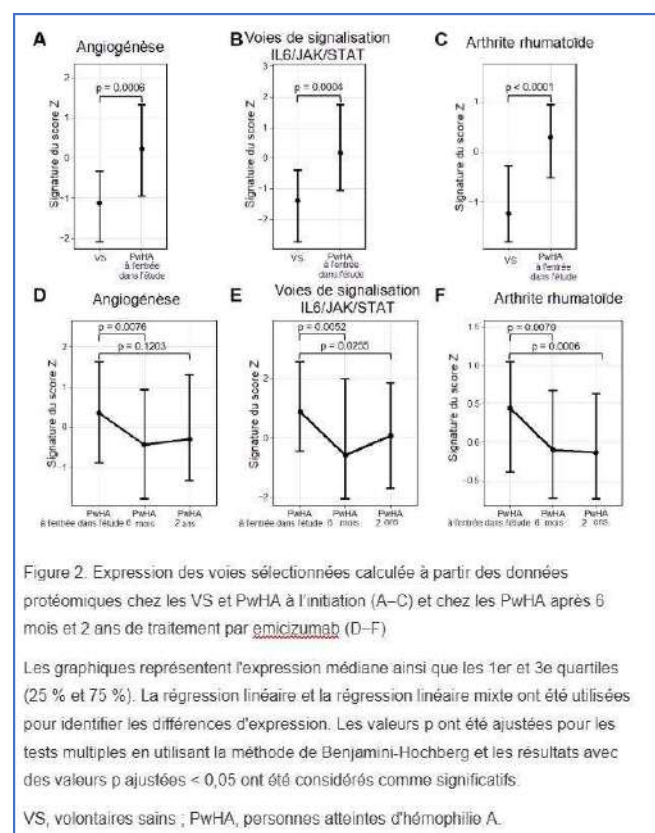
Résultats : Le PRO-C8 (synthèse du collagène 8) était plus élevé chez les PwHA par rapport aux VS et a diminué avec le traitement par emicizumab ; PRO-C2 et C2M (marqueurs du collagène 2 de la formation et de la dégradation du cartilage) ont augmenté avec le traitement, indiquant un remodelage du cartilage (Figure 1). L'analyse protéomique a montré une régulation positive de la réponse inflammatoire, de l'angiogenèse, des voies de la coagulation et du complément chez les PwHA par rapport aux VS au départ, et une régulation négative après le traitement par emicizumab. La protéomique a également montré une régulation positive de certaines voies liées à l'ostéoporose, l'arthropathie et l'arthrite chez les PwHA par rapport aux VS et une régulation négative après un traitement par emicizumab (Figure 2).

Conclusion : Les protéines liées aux voies biologiques associées à l'arthropathie hémophilique ont été régulées positivement chez les PwHA au départ et régulées négativement au cours des 2 ans de prophylaxie par emicizumab, suggérant qu'emicizumab pourrait avoir un effet positif sur la santé articulaire chez les PwHA avec inhibiteurs anti-FVIII.

Dégradation et formation du collagène



Expression des voies sélectionnées (VS et PwHA)



00042 - Intérêt de la résolution des profils anormaux d'inversion de l'intron 1 pour le conseil génétique.

Y. Jourdy¹, C. Reynes², F. Toth¹, M. Frétygny¹, C. Vinciguerra¹

¹Laboratoire d'hématologie Biologique - Lyon (France),

²Service d'hématologie - Annecy (France)

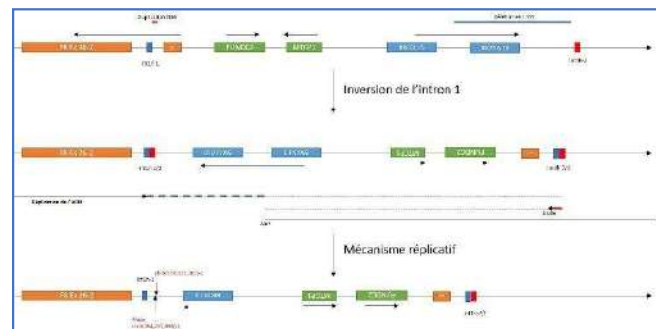
Introduction : Une région de 1kb localisée dans l'intron 1 du gène F8 (int1h-1) possède une copie homologue (int1h-2) localisée 150 kb en aval du gène F8. La recombinaison entre ces deux régions aboutit au phénomène d'inversion de l'intron 1 qui est responsable d'environ 2 % des cas d'hémophilie A sévères. Ce réarrangement est détecté en routine diagnostique par amplification en PCR long-fragment des régions int1h. Parfois, la présence de bande surnuméraire ou de bande manquante est observée, on parle de profils anormaux d'inversion de l'intron 1. On associe classiquement ce type de profil à l'existence de réarrangement génomique complexe de la région Xq28. Ces profils atypiques sont d'interprétation délicate car ils ont été décrits à la fois chez des individus sains et des patients hémophiles A. Dans ce travail, nous avons caractérisé un réarrangement génomique complexe responsable d'un profil anormal d'inversion de l'intron 1 identifié chez une femme à taux bas de FVIII.

Matériels et Méthodes : Un ensemble de méthode de biologie moléculaire telles que le séquençage entier du gène F8, l'analyse sur puce à ADN, des PCR long-fragment et des PCR quantitatives a été utilisé pour résoudre ce réarrangement complexe.

Résultats : Le cas index est une femme hémophile A mineure (FVIII:C =16%) sans antécédent familiaux d'hémophilie A. La seule anomalie identifiée chez cette patiente est un profil anormal d'inversion de l'intron 1 caractérisé par la présence de la seule bande int1h extra-génique recombinée. L'étude familiale a montré que la mère et la fille du cas index, toutes deux présentant un taux bas de FVIII, étaient porteuses de cette anomalie mais pas ses deux fils sains. Le séquençage du gène F8 ne retrouve aucune anomalie en dehors d'une petite duplication de 1,5kb dans l'intron 1 au niveau de int1h-1. L'analyse chromosomique sur puce à ADN retrouve une délétion de 53 kb dans la région Xq28 en amont de la région int1h-2. Cette délétion comprend une partie du gène BRCC3. L'hypothèse la plus probable permettant d'expliquer l'ensemble des anomalies observées est la succession de deux mécanismes moléculaires distincts : (1) une inversion de l'intron 1 classique et (2) un second mécanisme moléculaire de type répliatif ayant entraîné la délétion de 53kb et la duplication de 1,5 kb. Selon cette hypothèse, le gène F8 est interrompu et un point de jonction existe entre l'intron 1 du gène F8 (fin de la région dupliquée) et l'intron 5 du gène BRCC3 (début de la région délétée). Ce point de jonction a pu être confirmé par amplification PCR et séquençage.

Conclusion : Nous avons pu démontrer que le réarrangement génomique identifié chez le propositus interrompait le gène F8. Ainsi, les femmes porteuses de cette anomalie dans cette famille sont conductrices d'hémophilie A sévère. Cet exemple souligne l'intérêt pour le conseil génétique de caractériser précisément les réarrangements responsables de profil anormal d'inversion.

Schéma du réarrangement génomique identifié chez l



00043 - Etude BASIS : résultats chez les patients hémophiles A ou B sans inhibiteurs éligibles à l'augmentation de dose de marstacimab.

L. Frenzel¹, T. Gould², P. Sun³, A. Palladino⁴

¹Département d'hématologie, de Soins et de Recherche sur l'hémophilie, Hôpital Necker, Institut Imagine, Paris, France - Paris (France),

²Pfizer Inc, New York, États-Unis - New York (United States),

³Pfizer Inc, Cambridge, Massachusetts, États-Unis - Cambridge (United States),

⁴Pfizer Inc, Collegeville, Pennsylvanie, États-Unis - Collegeville (United States)

Introduction : Les études de phase 1/2 ont démontré l'efficacité et la tolérance du marstacimab (MA) jusqu'à 450 mg 1 fois par semaine (1x/sem.) chez des patients (pts) hémophiles A ou B. L'étude BASIS de phase 3 (NCT03938792) a démontré l'efficacité du MA 150 mg 1x/sem chez des pts sans inhibiteurs. Cette analyse porte sur les pts éligibles à une augmentation de dose (AD) de MA à 300mg 1x/sem.

Matériels et Méthodes : Les pts ont participé à une phase observationnelle (PO) de 6 mois et ont été groupés selon leurs traitements : à la demande (OD) ou prophylaxie de routine (PR). Durant la phase de traitement actif (PTA) de 12 mois, ils ont reçu une dose sous-cutanée unique de 300 mg de MA, suivie d'une dose de 150 mg 1x/sem. Les pts ayant terminé la PTA pouvaient participer à l'étude d'extension en ouvert (OLE). La dose pouvait être augmentée à la discrétion de l'investigateur à 300 mg 1x/sem après 180 jours pour les pts éligibles aux critères spécifiés dans le protocole (poids ≥ 50 kg, ≥ 2 saignements spontanés nécessitant un traitement pendant ces 6 mois). Les taux de saignements annualisés (TSA) sont rapportés pour les pts sans inhibiteurs. Les données présentées ont été générées avec l'aide d'un outil d'IA génératif avec revue par les auteurs qui assument l'entière responsabilité du contenu.

Résultats : Au total, 128 pts [âge médian : 30 (13-66) ans] sans inhibiteurs inclus en PO, 116 en PTA [PR : n = 83, OD : n = 33 ; durée moyenne : 12 (1-13) mois] et 107 ont continué en OLE [date de cutoff : octobre 2023 ; PR : n = 75, OD, n = 32 ; durée : 12 (1-23) mois]. Dans la PO, le TSA moyen (IC à 95 %) était de 7,9 (5,1-10,6) vs 38,0 (31,0-46,5) pour les pts PR vs OD. Sur les 47 pts (40,5 % ; PR : n = 33 ; AD : n = 14) éligibles à l'AD dans l'étude BASIS, 14 (PR : n = 11 ; OD : n = 3) ont augmenté la dose dans la PTA. Pour les pts en PR, le TSA s'est amélioré rapidement après l'AD : la moyenne (IC à 95 %) était de 14,0 (3,8-24,3) pour la PO, de 14,1 (9,0-19,2) pour la PTA avant l'AD, de 3,3 (1,4-5,2) pour la PTA après l'AD et de 4,9 (1,8-8,0) dans OLE. Pour les pts en PR sans AD, le TSA s'est amélioré dans OLE : la moyenne (IC à 95 %) était de 10,2 (4,2-16,2) en PO, de 9,6 (5,7-13,6) en PTA et de 6,1 (1,9-10,4) dans OLE. Pour les pts en OD qui n'ont pas reçu d'AD, le TSA s'est amélioré lors de la PTA et s'est maintenu pendant l'OLE : la moyenne (IC à 95 %) était de 45,8 (34,4-61,2) pendant la PO, de 4,2 (3,1-5,7) pendant l'ATP et de 4,2 (2,3-7,6) pendant l'OLE (données non estimées pour les pts OD ayant

reçu AD en raison de la taille limitée de l'échantillon). Aucun problème de tolérance n'a été associé à l'AD.

Conclusion : L'AD de MA a entraîné une réduction rapide du TSA, ce qui pourrait améliorer les résultats chez les pts présentant un plus grand nombre d'hémorragies. Pour les patients ayant maintenu le MA à 150 mg mais éligible à l'AD, le TSA a également diminué au cours du temps.

00044 - ELISA standardisé de haute qualité pour réaliser les adaptations de dose lors de la prophylaxie par concizumab chez les patients atteints d'hémophilie A/B avec ou sans inhibiteurs, en routine : Description du modèle d'accès au test.

V. Cussac¹, N. Shridhar², M. Conway³, P. Fitzgerald⁴, J. Gjorret⁵, C. Huguet³, T. Porstmann⁶, C. Ruzanski⁵, C. Fortugno³

¹Novo Nordisk - Paris (France),

²Novo Nordisk Service Centre Private Ltd - Bangalore (India),

³Randox Laboratories Ltd - Crumlin (United Kingdom),

⁴Randox Laboratories Ltd - Crumlin (France),

⁵Novo Nordisk - Søborg (Denmark),

⁶Novo Nordisk Health Care Ag - Zurich (Switzerland)

Introduction : Concizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-TFPI (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire) destiné à la prophylaxie sous-cutanée quotidienne des personnes atteintes d'hémophilie A/B avec (HAWl/HBwl) et sans (HAWol/HBwol) inhibiteurs. Il est actuellement approuvé aux Etats-Unis et dans l'Union Européenne pour les adultes et les adolescents (≥12 ans) atteints d'HAWl/HBwl et bénéficie d'une autorisation d'accès précoce en France. Selon le schéma posologique approuvé, des concentrations plasmatiques de concizumab ([CZM]) <200 ou >4 000 ng/ml nécessitent une adaptation de la dose d'entretien. La [CZM] est mesurée en vue d'une éventuelle adaptation de la dose quatre semaines après le début du traitement, à l'aide d'un outil de diagnostic in vitro (IVD) approuvé : test immuno-enzymatique (ELISA) validé pour le concizumab. Un modèle d'accès au test qui utilise l'IVD et fournit un soutien complet aux Centres de Traitement de l'Hémophilie prescrivant concizumab est décrit ici, avec les résultats de l'utilisation actuelle.

Matériels et Méthodes : L'IVD du concizumab est un test ELISA sandwich direct qui quantifie la [CZM] dans des échantillons de plasma humain citraté à 3,2 %. Ce test utilise du TFPI humain recombinant comme antigène de capture et un anticorps monoclonal de souris anti-IgG4Fc humain comme anticorps de détection. La [CZM] est mesurée par colorimétrie. Un kit de collecte d'échantillons (ConcizuTraceTM) contenant tous les éléments nécessaires à la collecte et au transport des échantillons de sang des patients a été développé ; les commandes de kits, la collecte des échantillons et la communication des résultats sont organisés via un portail web sécurisé. La collecte des échantillons et leur transport vers un réseau de laboratoires d'analyses (8 prévus) répartis sur les 5 continents sont gérés par un partenaire de transport spécialisé, ce qui garantit un délai d'exécution inférieur à 10 jours ouvrables après la collecte de l'échantillon.

Résultats : Actuellement, 26 utilisateurs de 16 établissements de santé dans 4 pays (Australie, Japon, Suisse, France) utilisent activement ce modèle d'accès aux tests. Au total, 11 résultats [CZM] ont été rapportés dans un délai moyen de 8,18 jours. [CZM] mesurées : <200 ng/mL : 1 (9%) ; 200-4 000 ng/mL : 6 (55%) ; >4 000 ng/mL : 4 (36%).

Conclusion : L'IVD du concizumab est un test ELISA bien caractérisé et s'intègre dans le cadre d'un modèle d'accès au test pour l'adaptation de la dose d'entretien du concizumab.

00045 - Efficacité et sécurité de la prophylaxie par concizumab chez les patients atteints d'hémophilie avec inhibiteurs : Résultats du programme d'accès précoce en France.

A. Butelet¹, N. Béranger², V. Cussac², R. D'oiron³, Y. Dargaud⁴, V. Delerue², S. Desage⁴, C. Galeotti⁵, S. Susen⁶, V. Chamouard⁴

¹Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Rares, Chu de Reims - Reims (France),

²Novo Nordisk - Paris (France),

³Centre de Référence de l'hémophilie et Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Rares, Hôpital Bicêtre Ap-Hp, Inserm Hémostase Inflammation Thrombose H1176, Université Paris-Saclay - Le Kremlin-Bicêtre (France),

⁴Centre de Référence de l'hémophilie et Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Rares, Hospices Civils de Lyon, Université de Lyon1 - Bron (France),

⁵Centre de Référence de l'hémophilie et Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Rares, Hôpital Bicêtre Ap-Hp - Le Kremlin-Bicêtre (France),

⁶Site Coordinateur de la Filière Mhemo, Chu de Lille, Université de Lille, Site Coordinateur de la Filière Mhemo, Chu de Lille, Université de Lille - Lille (France)

Introduction : Concizumab est un anticorps monoclonal recombinant dirigé contre l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire destiné à la prophylaxie (PPX) des patients (pts) hémophiles avec et sans inhibiteurs, et est actuellement approuvé aux Etats-Unis et dans l'Union Européenne pour une prophylaxie sous-cutanée quotidienne dans l'hémophilie A/B avec inhibiteurs (HAWl/HBwl). En septembre 2023, la Haute Autorité de Santé française a accordé une autorisation d'accès précoce avant l'autorisation réglementaire européenne pour concizumab PPX chez les patients atteints d'HAWl/HBwl, en dernier recours. Cette autorisation permet aux patients l'accès rapide à des biothérapies innovantes dont l'efficacité et la sécurité sont présumées. Elle est accordée si le médicament est indiqué pour une maladie grave, rare ou invalidante, s'il n'existe pas de traitement approprié, si l'initiation du traitement ne peut être différée et si le médicament est présumé innovant par rapport à des comparateurs cliniquement pertinents. Les résultats du programme d'accès précoce (EAP) de concizumab en France sont présentés ici.

Matériels et Méthodes : Les patients âgés de ≥12 ans atteints d'HAWl/HBwl et nécessitant le concizumab PPX en dernier recours étaient éligibles au recrutement. Les patients ont reçu une dose de charge de 1,0 mg/kg de concizumab, suivie d'une dose quotidienne initiale de 0,20 mg/kg, avec une adaptation potentielle basée sur les résultats du test ELISA centralisé du concizumab à 4 semaines. Les résultats descriptifs de l'efficacité (nombre d'épisodes hémorragiques spontanés/traumatiques traités) et de la sécurité (effets indésirables) sont présentés.

Résultats : Du 14 septembre 2023 au 24 avril 2024, un total de 5 pts atteints d'HBwl sévère ont été recrutés. Avant de rejoindre l'EAP, deux pts avaient été traités avec une dose quotidienne de concizumab PPX à 0,20 et 0,25 mg/kg, respectivement, dans le cadre d'un accès compassionnel. L'âge médian était de 20 ans, avec 3/5 (60%) des patients âgés de 18 à 40 ans. Les données confirmant l'administration de concizumab étaient disponibles pour 4/5 (80 %) des pts, classés dans la catégorie des "pts exposés". À la date du gel des données (24 avril 2024), la durée médiane du suivi (définie comme le temps écoulé entre l'inclusion et la dernière date de suivi disponible) était de 1,3 mois (intervalle : 0,2-2,3 mois). Aucun pt exposé n'a connu d'épisode hémorragique depuis la dernière visite (2 données manquantes). Aucun effet indésirable n'a été signalé pendant toute la durée de l'étude (2 données manquantes).

Conclusion : Le programme d'accès précoce français est un dispositif dérogatoire exceptionnel qui permet un accès rapide à des médicaments innovants avant l'autorisation réglementaire

européenne. Les résultats actuels représentent les premières données de vie réelle sur l'efficacité et la sécurité du concizumab.

00046 - Déficit acquis sévère en facteur VII : à propos d'un cas et de l'utilisation de facteur VII activé.

F. Yacoub¹, A. Chammakhi¹, P. Berville¹, F. Zouiti¹, C. Desconclois¹

¹Service d'hématologie Biologique, Chu Antoine Béchère, Ap-Hp Paris Saclay, Clamart - Clamart (France)

Introduction : Les déficits en facteur VII de la coagulation peuvent être congénitaux ou acquis. Les causes acquises sont le plus souvent en lien avec une carence ou une malabsorption de la vitamine K, un traitement par anti-vitamine K ou une dysfonction hépatique. Dans ces circonstances, la diminution du facteur VII et en général accompagnée de la diminution des autres facteurs vitamino-K dépendants. Au cours des sepsis et des infections graves, des variations des taux de facteurs de coagulation secondaires à l'inflammation sont fréquemment observées. Il est rarement décrit des déficits isolés sévères en facteur VII.

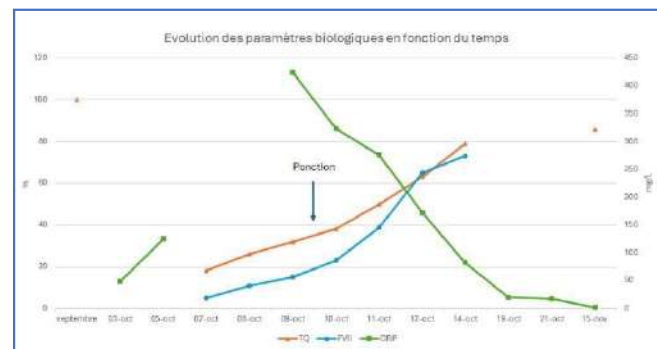
Matériels et Méthodes : Un patient de 61 ans a été pris en charge dans notre hôpital pour fièvre et douleurs abdominales et du flanc gauche à une semaine d'une gastrectomie totale pour adénocarcinome de l'estomac. L'opération s'est déroulée sans complications immédiates, en particulier hémorragique et un bilan-pré-opératoire montrait une hémostasie normale : TQ 100%, TCA ratio 0.98. Le bilan biologique prélevé montrait un syndrome inflammatoire biologique : CRP 125 mg/L, Globules Blancs 15.2 G/L, PNN 13.3 G/L, Fibrinogène 4.8 g/L. Un scanner réalisé montrait des collections aux niveaux de la loge de gastrectomie et souscapsulaire splénique avec une indication à drainage radio guidé. Le bilan d'hémostasie réalisé avant le drainage a mis en évidence une diminution sévère en facteur VII (technique identique au bilan normal précédemment), discordante avec les autres facteurs vitamino-K dépendants dosés : TQ 18%, FVII 5%, FX 52 %, FII 98 %, FV 78 %, Fg 4.8 g/L TCA ratio 1.46. Le bilan hépatique était subnormal (GGT et ASAT normales, ALAT et bilirubine totale et conjuguée 1,5 N) et il n'y avait pas de signe de déglobulisation. Un bilan réalisé 12 h après 10 mg de Vitamine K (IV) a montré une très discrète remontée des TQ et FVII à respectivement 26% et 11%, TCA ratio 1.67, un taux de FVIII augmenté à 400 %, un taux de FIX normal à 90% et un taux de FXI modérément diminué à 42 %. La recherche d'anticorps anti Facteur VII était négative (<0.4 UB) avec la technique Nijmegen modifiée.

Résultats : Devant l'indication formelle et urgente à la ponction des collections visualisées au scanner et un taux de FVII < 20% malgré une nouvelle injection de 10 mg de vitamine K, celle-ci a été réalisée sous couvert de facteur VII activé (eptacog alpha activé) à la dose de 12,7 µg/Kg, injecté en IVD lente 15 minutes avant le geste, avec une surveillance étroite post ponction. Elle a permis de recueillir plus d'un litre de matériel purulent et de soulager le patient. Il n'y a pas eu de complications, ni hémorragiques ni thrombotiques, et une seule injection d'eptacog alpha activé a été nécessaire. Le taux de facteur VII était spontanément à 39% le lendemain de la ponction et 65% le surlendemain. Cette normalisation étant inversement corrélée à la diminution de la CRP (voir figure 1)..

Conclusion : L'hypothèse retenue est un déficit sévère acquis en FVII lié au sepsis (cas décrits dans le PNDS déficits rares de la coagulation 2021 et dans la revue de cas Mulliez et al). Au cours des sepsis sévères, la diminution isolée du taux de facteur VII pourrait être expliquée soit par la consommation secondaire à l'hyper-relargage du facteur tissulaire par les monocytes, ou bien par la dégradation via des protéases relarguées par les granulocytes. L'utilisation d'eptacog alpha activé aux doses recommandées pour

les déficits congénitaux en facteur VII a permis de réaliser la ponction sans complications. Le déficit acquis sévère en facteur VII est une pathologie rare dont la physiopathologie n'est pas encore bien élucidée. L'utilisation du facteur VII activé peut être nécessaire pour prévenir le risque hémorragique en particulier en cas de nécessité de réalisation de gestes invasifs. Références bibliographiques Mulliez, S. M. N. & Devreese, K. M. J. Isolated acquired factor VII deficiency: review of the literature. Acta Clin Belg 71, 63–70 (2016). Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Déficits rares en protéines de la coagulation, HAS 2021

Evolution des paramètres biologiques



00047 - Episodes hémorragiques non articulaires chez les patients atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs : Étude explorer7 de concizumab.

O. Yvray¹, A. Shapiro², A. Boban³, R.B. Frandsen⁴, G. Castaman⁵, K. Hampton⁶, K. Nogami⁷, J. Sathar⁸, S. Vel⁴, J. Windyga⁹, V. Jiménez-Yuste¹⁰

¹Novo Nordisk - Paris (France),

²Indiana Hemophilia and Thrombosis Center, Indianapolis - Indianapolis (United States),

³Haemophilia Centre, Department of Haematology, University Hospital Centre Zagreb - Zagreb (Croatia),

⁴Novo Nordisk - Søborg (Denmark),

⁵Center for Bleeding Disorders and Coagulation, Department of Oncology, Careggi University Hospital - Florence (Italy),

⁶Department of Cardiovascular Science, University of Sheffield - Sheffield (United Kingdom),

⁷Nara Medical University, Kashihara - Nara (Japan),

⁸Department of Haematology, Ampang Hospital - Kuala Lumpur (Malaysia),

⁹Institute of Haematology and Transfusion Medicine - Varsovie (Poland),

¹⁰La Paz University Hospital; Coagulopathies and Disorders of Haemostasis Group Idipaz, Autónoma University - Madrid (Spain)

Introduction : Concizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire destiné aux patients hémophiles A/B avec (HAW/ HBW) et sans inhibiteurs, approuvé aux États-Unis et dans l'Union Européenne pour une prophylaxie sous-cutanée quotidienne chez les HAW/ HBW. L'objectif de cette analyse est d'évaluer les épisodes hémorragiques non articulaires dans l'étude prospective, multicentrique et ouverte de phase 3 explorer7 (NCT04083781) chez les HAW/ HBW au cours de la prophylaxie par concizumab vs traitement à la demande, en tant qu'analyse exploratoire.

Matériels et Méthodes : Les patients ont été randomisés 1:2 pour un traitement à la demande ou une prophylaxie par concizumab. Les patients traités à la demande ont changé pour concizumab après ≥24 semaines. Après une dose de charge de 1,0 mg/kg de concizumab (Jour 1), les patients ont reçu une dose quotidienne de 0,20 mg/kg (Jour 2+), avec une adaptation potentielle de la dose (5-8 semaines) à 0,15/0,25 mg/kg par jour sur la base de la concentration plasmatique de concizumab mesurée après la semaine 4. Nous décrivons ici la localisation et le nombre d'épisodes hémorragiques non articulaires au cours du traitement à la demande ou de la prophylaxie par concizumab à 32 et 56 semaines de l'étude explorer7, ainsi que les taux de saignement

annualisés (ABR) pour les épisodes hémorragiques musculaires spontanés et traumatiques traités (y compris les récurrences de saignements et les saignements survenant simultanément) à 32 semaines. Le consentement éclairé et l'approbation du comité d'éthique ont été obtenus.

Résultats : Cette analyse exploratoire a porté sur 19 patients traités à la demande et 33 patients sous concizumab. Parmi les épisodes hémorragiques non articulaires, les épisodes hémorragiques musculaires ont été les plus fréquemment rapportés, avec 32 épisodes hémorragiques traités (17,6 % de tous les épisodes hémorragiques traités) chez 47,4 % des patients traités à la demande et 4 épisodes hémorragiques (6,1 % de tous les épisodes hémorragiques traités) chez 12,1 % des patients sous concizumab (tableau 1). L'ABR estimé [intervalle de confiance à 95 %] pour les épisodes hémorragiques musculaires spontanés et traumatiques traités chez les patients à la demande était de 1,5 [0,78;2,99] vs 0,1 [0,02;0,31] sous concizumab (ratio ABR : 0,05 [0,01;0,22] ; $p < 0,001$). L'origine et la sévérité des épisodes hémorragiques musculaires traités sont décrites dans le tableau 2. A 56 semaines (tableau 1), un faible nombre d'épisodes hémorragiques non articulaires a été maintenu avec le concizumab.

Conclusion : Peu d'épisodes hémorragiques non articulaires ont été rapportés avec la prophylaxie par concizumab dans l'étude exploratoire à 32 et 56 semaines. L'ABR pour les épisodes hémorragiques musculaires a été réduit chez les patients sous concizumab par rapport au traitement à la demande.

Tableau 1. Localisation des épisodes hémorragiques traités chez les patients atteints d'hémophilie A sévère avec inhibiteurs dans exploratoire à 32 et 56 semaines.

	À la demande		Prophylaxie par le concizumab			
	32 semaines		32 semaines		56 semaines	
	Nombre de patients (%)	Nombre d'épisodes hémorragiques (%)	Nombre de patients (%)	Nombre d'épisodes hémorragiques (%)	Nombre de patients (%)	Nombre d'épisodes hémorragiques (%)
Patients	19 (100)		33 (100)		33 (100)	
Épisodes hémorragiques traités	17 (89,5)	182 (100)	16 (48,5)	50 (100)	16 (48,5)	96 (100)
Articulaire	16 (84,2)	128 (70,3)	13 (39,4)	52 (104)	17 (51,5)	74 (77,1)
Musculaire	9 (47,4)	102 (117,6)	4 (12,1)	4 (8,0)	4 (12,1)	5 (5,2)
Pneus	4 (21,1)	4 (2,2)	0	0	0	0
Gastro-intestinal	0	0	2 (6,1)	8 (16)	2 (6,1)	9 (9,4)
Bouche, gorge ou nez	3 (15,8)	5 (2,7)	1 (3,0)	1 (2)	2 (6,1)	2 (2,1)
Système urinaire	1 (5,3)	2 (1,1)	1 (3,0)	1 (2)	1 (3,0)	1 (1,0)
Système nerveux central	0	0	0	0	1 (3,0)	1 (1,0)
Autres	5 (26,3)	11 (6,0)	0	0	2 (6,1)	4 (4,2)

Tous les épisodes hémorragiques traités avant l'arrêt des soins de suivi ont été considérés comme des épisodes hémorragiques traités. Les épisodes hémorragiques traités après l'arrêt des soins de suivi ont été considérés comme des épisodes hémorragiques non traités. Les données de suivi à 32 et 56 semaines ont été définies comme le dernier épisode traité chez les patients ayant terminé la visite après 32 ou 56 semaines respectivement, ou avant d'être définitivement arrêté le traitement.

Tableau 2. Origine et sévérité des épisodes hémorragiques musculaires traités chez les patients atteints d'hémophilie A sévère avec inhibiteurs dans exploratoire à 32 et 56 semaines.

	À la demande		Prophylaxie par le concizumab			
	32 semaines		32 semaines		56 semaines	
	Nombre de patients (%)	Nombre d'épisodes hémorragiques (%)	Nombre de patients (%)	Nombre d'épisodes hémorragiques (%)	Nombre de patients (%)	Nombre d'épisodes hémorragiques (%)
Patients	19 (100)		33 (100)		33 (100)	
Patients-analyses d'efficacité	15 (79)		24 (73)		24 (73)	
Origine						
Spontané	7 (46,7)	17 (53,3)	3 (12,5)	3 (12,5)	4 (16,7)	4 (16,7)
Traumatique	6 (37,5)	16 (49,9)	1 (4,2)	1 (4,2)	1 (4,2)	1 (4,2)
Sévérité						
Légère/modérée	8 (44,4)	30 (90,9)	2 (8,3)	2 (8,3)	3 (12,5)	3 (12,5)
Sévère	2 (11,1)	2 (6,1)	2 (8,3)	2 (8,3)	2 (8,3)	2 (8,3)

Les seuls de 32 et 56 semaines ont été définies comme le dernier épisode traité chez les patients ayant terminé la visite après 32 ou 56 semaines respectivement, ou avant d'être définitivement arrêté le traitement.

00059 - Création d'un centre de ressources et de compétences (CRC) maladies hémorragiques constitutionnelles en Guyane française.

N. Elenga¹, F. Samou-Fontcho², M. Mazia¹, M. Balum¹, M. Ramatou¹

¹Chu Guyane - Cayenne (French Guiana),

²Chu Guyane - Saint-Laurent-Du-Maroni (French Guiana)

Introduction : La Guyane française, département et région d'outre-mer (DROM) située en Amérique du Sud (Figure 1), présentait jusqu'à récemment une situation singulière parmi les

départements français d'Amérique (DFA) en matière de prise en charge des troubles de l'hémostase. Contrairement à la Martinique et à la Guadeloupe, dotées respectivement depuis 1997 et 2023 de centres de compétences pour les maladies hémorragiques rares, la Guyane ne disposait d'aucune structure dédiée, entraînant une inégalité manifeste d'accès aux soins spécialisés. Face à ce constat, une démarche collaborative a été initiée entre les professionnels de santé locaux compétents dans la prise en charge des maladies hémorragiques constitutionnelles, les coordinatrices des centres de référence nationaux pour l'hémophilie et la maladie de Willebrand, la coordinatrice de la filière de santé maladies hémorragiques rares (MHEMO), les autorités sanitaires locales (Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Guyane, Commission médicale d'établissement (CME), ARS Guyane), et l'association française des hémophiles (AFH). L'objectif était de structurer une réponse locale pérenne, visant à améliorer le diagnostic, la prise en charge, et le suivi des patients atteints de troubles de l'hémostase.

Matériels et Méthodes : À l'occasion d'une mission conjointe en Martinique et en Guyane du 11 au 16 avril 2025, organisée par l'AFH et la filière MHEMO, une collaboration étroite a été établie entre le CHU de Guyane, les centres de compétences et les réseaux nationaux de prise en charge des maladies rares, ainsi que l'AFH. Deux journées de sensibilisation ont été organisées : le 15 avril 2025 à Saint-Laurent-du-Maroni, et le 16 avril 2025 à Cayenne. Ces journées comprenaient : Une session de dépistage ouverte au public ciblant les personnes présentant des signes évocateurs de troubles de l'hémostase. Une formation dédiée aux professionnels de santé locaux (médecins, infirmiers, biologistes, pharmaciens) portant sur les signes cliniques, le diagnostic et l'orientation des patients. Une communication active via les médias locaux pour informer la population de la démarche et du futur centre.

Résultats : Ces actions ont permis de sensibiliser un nombre significatif de professionnels de santé, de repérer plusieurs cas suspects justifiant un suivi spécialisé, et de renforcer la visibilité du projet auprès de la population et des acteurs institutionnels.

Conclusion : La création d'un centre CRC hémophilie et autres maladies hémorragiques constitutionnelles en Guyane constitue une avancée majeure pour la région. Cette structure permettra de coordonner un parcours de soins spécialisé, de développer des actions d'éducation thérapeutique, de renforcer la formation des professionnels de santé locaux et de favoriser la recherche clinique en milieu tropical. Ce projet s'inscrit pleinement dans une dynamique de réduction des inégalités territoriales de santé et d'amélioration de la qualité de vie des patients concernés.



00067 - Diagnostic tardif et gestion de la grossesse et du peri-partum chez une patiente ayant une maladie de pseudo-Willebrand.

A. Gilardoni¹, A. Launois¹, C. Raulet-Bussian¹, F. Devaux¹,
A. Vincenot², I. Martin-Toutain³, E. De Raucourt³, C. Flaujac¹

¹Laboratoire de Biologie Médicale, Secteur Hémostase, Ch de Versailles André Mignot - Le Chesnay Rocquencourt (France),

²Service d'hématologie Biologique, Secteur Biologie Moléculaire, Centre Hospitalier Universitaire Robert Debré - Paris (France),

³Centre de Ressources et Compétences Maladies Hémostatiques Constitutionnelles, Ch de Versailles André Mignot - Le Chesnay Rocquencourt (France)

Introduction : La maladie de Willebrand (MW) de type plaquettaire ou pseudo-Willebrand (PT-VWD) est une maladie autosomique dominante rare. Elle est associée à des variants du gène GP1BA avec un gain de fonction entraînant une hyperaffinité de la GPIbα pour le facteur Von Willebrand (VWF). La prévalence des formes sévères et mineures de la PT-VWD, estimée à 2,5/106 et 134/106 respectivement (Seidizadeh et al. 2005), est probablement sous-estimée, du fait de la difficulté à la distinguer de la MW de type 2B. La conduite à tenir pour la gestion de la grossesse et du peri-partum repose sur des propositions générales (Othman et al. 2020) ou de très rares case-reports (Nurden et al. 2007, Grover et al. 2013).

Matériels et Méthodes : Nous rapportons le cas d'une patiente née en 1992, adressée en consultation d'hémostase en 2017 pour ecchymoses étendues, hématomes sous-cutanés et ménorragies. Elle décrit des saignements prolongés après extraction d'une dent de sagesse à l'âge de 15 ans. On retrouve la notion de thrombopénie et d'hémorragie de la délivrance chez sa mère et sa tante maternelle

Résultats : Le bilan biologique montre : NFS normale (numération plaquettaire (NP) à 165 G/L) et temps d'occlusion plaquettaire >300s. Le VWF est à 56% en antigène et 16% en activité et le facteur VIII à 55% en faveur d'une MW de type 2. Le test RIPA retrouve une hyper-agglutination à la ristocétine évocateur d'une MW 2B. Un test au Minirin® montre une réponse partielle avec une NP normale à 1h. L'étude des multimères du VWF montre une nette réduction des formes de hauts poids moléculaire et plus modérée des formes intermédiaires. L'étude moléculaire identifie une mutation hétérozygote c.2771G>A dans le domaine D3 du VWF (rapportée dans la littérature (5) et classée comme variant non délétère) et une mutation hétérozygote c.6532G>T dans le domaine D4 (classée non délétère). La patiente revient en 2024, enceinte de 8 semaines d'aménorrhées. Le diagnostic de PT-VWD est évoqué et confirmé par l'étude du gène GP1BA identifiant la mutation c.745G>A, p.(Gly249ser). Durant la grossesse, une diminution progressive de la NP et une augmentation du VWF sont observées (Tableau 1 et Figure 1). La péridurale est contre-indiquée car sa NP est à 58 G/L le jour de l'accouchement. La patiente accouche par voie basse, après avoir reçu un culot plaquettaire et de l'Exacyl® poursuivi 3 jours, sans complication hémorragique. En post-partum, le VWF diminue progressivement et la NP se normalise rapidement. Le prélèvement au sang du cordon montre une NP et un VWF normaux pour l'âge du nouveau-né.

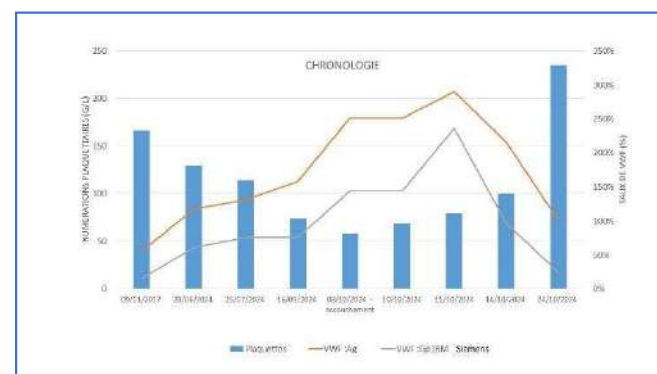
Conclusion : Bien que probablement sous-estimé, le diagnostic de PT-VWD est important à poser, en particulier chez les femmes en âge de procréer du fait de la nécessité d'une surveillance étroite de la NP au cours de la grossesse. En effet les très rares cas rapportés signalent une thrombopénie < 50 G/L en fin de grossesse. Notre cas confirme que la surveillance de la NP et de VWF en fin de grossesse permet d'optimiser la prise en charge de l'accouchement, reposant sur la transfusion plaquettaire et non sur la substitution en VWF.

Numérations et taux de facteur Willebrand

Chronologie	Hb (g/dL)	Plaquettes (G/L)	VWF :Ag (%)	VWF :Gp1BM (%)
09/11/2017	15	166	56	16
13/04/2024	NR	161	NR	NR
29/04/2024	NR	135	NR	NR
29/05/2024	NR	126	NR	NR
28/06/2024	13,1	130	118	61
25/07/2024	13,4	114	131	76
16/09/2024	13,3	74	158	76
08/10/2024 (Accouchement)	12,7	58	251	144
10/10/2024	11,4	69	NR	NR
11/10/2024	11,9	79	290	236
14/10/2024	13,5	100	216	97
24/10/2024	15,0	235	101	25

Tableau 1: Numérations et taux de facteur Willebrand
Hb : taux d'hémoglobine ; VWF:Ag : taux de facteur Willebrand antigène ; VWF:Gp1BM : taux de facteur Willebrand activé réactif immunoassay ; VWF:Gp1BM (Sérum) : NR : non réalisé

Evolution des numérations plaquettaires et du FvW



Références

1. Omid Seidizadeh et al. Global prevalence of platelet-type von Willebrand disease. Res Pract Thromb Haemost. 2025;9:e102682
2. Othman M, Gresele P. Guidance on the diagnosis and management of platelet-type von Willebrand disease: A communication from the Platelet Physiology Subcommittee of the ISTH. J Thromb Haemost. 2020;18:1855–1858.
3. Nurden P et al. A second report of platelet-type von Willebrand disease with a Gly233Ser mutation in the GPIBA gene. Thromb Haemost, 97 (2) (2007), pp. 319-321
4. Grover et al BMC Pregnancy Childbirth 2013 Jan 17;13:16.

00069 - Willsims®, un Serious Game sur la maladie de Willebrand : résultats d'une enquête évaluant l'intérêt pédagogique.

A. Lebreton¹, Y. Repesse², Y. Huguenin³, L. Blanc⁴, M. Chirila-Hetsch⁵, C. Biron-Andréani⁶, C. Ternisien⁷, F. Genre-Volot⁸, B. Pan Petesch⁹, A. Rauch¹⁰, A. Voyer¹¹, T. Leroi¹², G. Duliege¹³

¹Centre de Ressources et de Compétences-Maladies Hémorragiques Rares (CRC-MHR) - Clermont-Ferrand (France),

²Centre de Référence de la Maladie de Willebrand (CRMW) / CRC-MHR - Caen (France),

³Centre de Ressources et de Compétences-Maladies Hémorragiques Rares - Bordeaux (France),

⁴Centre de Ressources et de Compétences-Maladies Hémorragiques Rares - Poitiers (France),

⁵Consultation d'hémostase Centre Hospitalier de Valence - Valence (France),

⁶Centre de Ressources et de Compétences-Maladies Hémorragiques Rares - Montpellier (France), ⁷Centre de Référence de la Maladie de Willebrand / CRC-MHR - Nantes (France),

⁸Centre de Ressources et de Compétences-Maladies Hémorragiques Rares - Dijon (France),

⁹Centre de Ressources et de Compétences-Maladies Hémorragiques Rares - Brest (France),

¹⁰Centre de Ressources et de Compétences-Maladies Hémorragiques Rares - Lille (France),

¹¹Centre de Ressources et de Compétences-Maladies Hémorragiques Rares - Amiens (France),

¹²Affaires Médicales France LFB Biomédicaments - Les Ulis (France),

¹³Gynécologie Médicale - Bourgoin-Jallieu (France)

Introduction : La simulation virtuelle en santé est un outil pédagogique d'application simple, en plein essor, facilitant la formation des professionnels de santé (PdS), et améliorant la prise en charge des patients.^{1,2} Dans la lignée des Hemosims® dans le domaine de l'hémorragie sévère, Willsims®³, un Serious Game imaginé et créé en 2024 par le LFB accompagné par un comité scientifique, se concentre sur la maladie de Willebrand (MW) constitutionnelle. Destiné aux PdS, il est animé par un spécialiste en hémostase à partir d'un cas clinique interactif, traitant de la prise en charge d'une adolescente souffrant de ménorragies. La réalisation d'une enquête a été motivée par la rareté des données sur l'efficacité pédagogique des Serious Games en santé. Cette enquête, menée depuis mars 2024 en France, vise à recueillir des données descriptives des participants, et à évaluer l'impact du jeu sur leurs connaissances de la MW, sur les méthodes de diagnostic et sur l'orientation des patients suspectés de maladies hémorragiques constitutionnelles (MHC).

Matériels et Méthodes : Cette enquête relative à Willsims® est déclarative, anonyme, prospective et repose sur l'auto-évaluation des participants. Elle est réalisée en ligne via Framafoms® et répartie sur trois périodes (T1 : pré-jeu, T2 : post-jeu immédiat et T3 : post jeu à 3 mois) et comporte 21 questions théoriques fermées et ouvertes, dont certaines sont récurrentes. Des analyses descriptives et comparatives des variables quantitatives et qualitatives récoltées, ont été réalisées.

Résultats : Sur les 12 premiers mois (mars 2024-mars 2025), 15 réunions Willsims®, ont impliqué 189 PdS. Sur la période pré-jeu, 154 PdS participants à l'enquête, étaient pour 60% issus de CHU. Les spécialités les plus représentées étaient la gynécologie (31%) et la pédiatrie (29%) ; 47% étaient des internes, 37% avaient plus de 5 ans d'expérience ; 66 % déclaraient ne pas avoir connaissance de recommandations professionnelles sur la MW ; 86% savaient vers qui orienter un patient suspecté de MHC (Tableau 1). L'analyse comparée des questions récurrentes des périodes T1 (n=154) et T2 (n=94) suggère une amélioration de la connaissance de la MW avec 5 % d'auto-évaluations élevées (niveau 4 et 5) en T1 contre 62 % en T2 (Figure 1) et une meilleure identification de trois symptômes hémorragiques (ménorragies, ecchymoses et gingivorragies) pouvant être associés à la MW (Figure 2). Sur la période post-jeu immédiat, 46% des PdS ont déclaré vouloir apporter des améliorations mineures et 44% des améliorations majeures, à leur interrogatoire clinique, pour dépister une MHC. Pour 99% des PdS, Willsims® leur a apporté de nouvelles connaissances ou rappels bénéfiques, et 95% recommanderaient cet exercice à un(e) confrère/consœur (Tableau 2).

Conclusion : Cette enquête d'évaluation par les PdS participant au Serious Game Willsims®, montre un bénéfice pédagogique sur la connaissance de la MW et l'amélioration des modalités du diagnostic d'une MHR. La rémanence de ces résultats sera évaluée à 3 mois post-jeu.

Références

1 : Rapport SoFraSimS - Emploi jeux sérieux formation professionnels de santé 4 décembre 2020

2 : Granry JC. Guide de bonnes pratiques en matière de simulation en santé. 2012 ; <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013>

3 : Willsims® : imaginé et créé en 2024 par le LFB Biomédicaments accompagné d'un comité scientifique composé des Professeurs Aurélien LEBRETON, Yohann REPESE et Antoine RAUCH.

Tableau 1

Données descriptives des professionnels de santé ayant répondu à l'enquête T1 pré-jeu du Serious Game Willsims®

Période T1 pré-jeu	N (%)
Nombre de déclarants	154 (100)
Lieu d'exercice	
CHU	92 (60)
CH	59 (38)
Activité mixte	3 (2)
Spécialités	
Gynécologie	48 (31)
Pédiatrie	45 (29)
Médecine générale-Urgence	14 (9)
Sage-femme	12 (8)
Anesthésie	12 (8)
Biologie	9 (6)
Hématologie/hémostase	5 (3)
Autres spécialités	9 (6)
Expérience en tant que PdS	
En formation	73 (47)
< 5 ans d'expérience	24 (16)
≥ 5 ans d'expérience	57 (37)
Connaissance de recommandations sur la MW	
Oui	53 (34)
Non	101 (66)
Connaissance de centres ou experts à qui adresser un patient suspecté de MHC	
Oui	132 (86)
Non	22 (14)
Estimation de la prévalence de la MW	
1%	69 (45)
5%	72 (47)
10%	13 (8)

Abréviations : CHU centre hospitalier universitaire ; CH centre hospitalier ; MHC maladie hémorragique constitutionnelle ; MW maladie de Willebrand ; PdS professionnelles de santé

Tableau 2

Impact du Serious Game Willsims* sur la pratique clinique des professionnels de santé, en T2 post-jeu immédiat	
Période T2 post-jeu immédiat	N (%)
Nombre de déclarants	94 (100)
Allez-vous modifier votre interrogatoire concernant le dépistage d'une maladie hémorragique/de Willebrand ? *	
-2 diminution majeure de l'interrogatoire	1 (1,1)
-1 diminution mineure de l'interrogatoire	0 (0)
0 aucun changement	9 (9,6)
+1 amélioration mineure de l'interrogatoire	43 (45,7)
+2 amélioration majeure de l'interrogatoire	41 (43,6)
Visualisez-vous ou avez-vous identifié une ou des situations cliniques identiques dans votre patientèle ?	
Oui	47 (50)
Non	47 (50)
Cette formation vous a-t-elle apportée de nouvelles connaissances ou rappels bénéfiques ?	
Oui	93 (98,9)
Non	1 (1,1)
Recommanderiez-vous cet exercice à l'un(e) de vos confrères/co-internes ?	
Oui	89 (94,7)
Non	5 (5,3)

* Partie de la consultation intégrant le temps consacré à l'évaluation de la symptomatologie clinique et des antécédents personnels et familiaux en lien avec des manifestations hémorragiques. Méthode d'évaluation déclarative utilisant une échelle en 5 niveaux : allant du niveau -2 (diminution/majeure de l'interrogatoire) à +2 (amélioration/enrichissement majeur de l'interrogatoire).

Figure 1

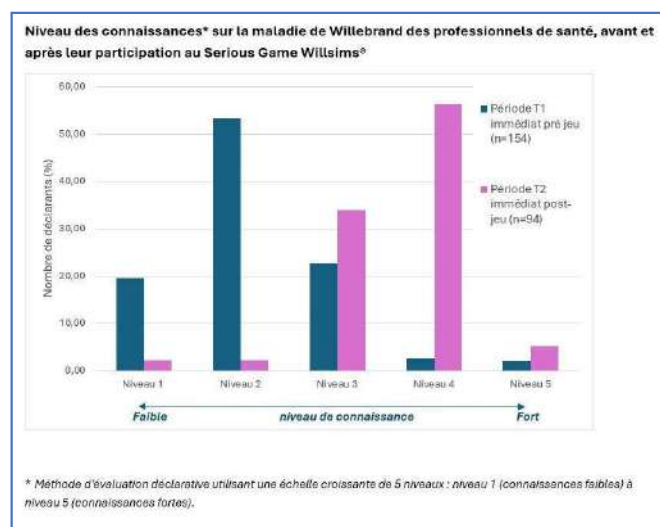
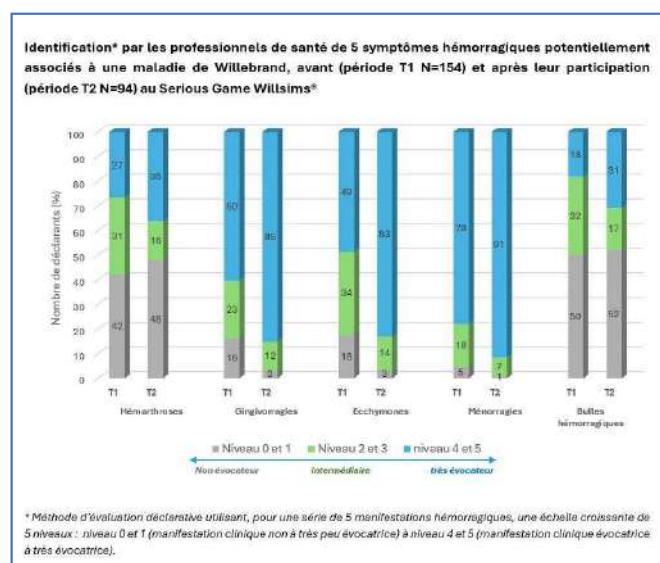


Figure 2



00073 - Encadrer les prescriptions hors AMM dans les maladies rares de l'hémostase : exemple de l'émicizumab dans l'hémophilie acquise.

L. Tourvieille¹, V. Chamouard², H. Lévesque³, C. Paris⁴, P. Saultier⁵, Y. Collé⁶, Y. Dargaud², S. Susen¹⁴

¹Filière de Santé Maladies Rares Mhemo, Maladies Hémorragiques Rares - Lyon (France),

²Centre de Référence Hémophilie, Filière Mhemo - Lyon (France),

³Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire Charles Nicolle - Rouen (France),

⁴Centre de Référence Maladie de Willebrand, Filière Mhemo - Lille (France),

⁵Centre de Référence Pathologies Plaquettaires Constitutionnelles, Filière Mhemo - Marseille (France),

⁶Association Française des Hémophiles - Paris (France)

Introduction : L'observatoire des traitements (OT) de la filière MHEMO, instauré dans le cadre du Plan National Maladies Rares 3, vise à améliorer et accélérer l'accès aux traitements dans les maladies rares de l'hémostase. Il a notamment pour mission d'identifier les prescriptions hors AMM et de contribuer à leur encadrement réglementaire. En France, ces prescriptions sont autorisées mais, par principe, ne donnent pas lieu à une prise en charge par l'assurance maladie.

Matériels et Méthodes : Deux dispositifs d'accès dérogatoire sont entrés en vigueur en juillet 2021 : les accès précoces et compassionnels. Parmi eux, les Cadres de Prescription Compassionnelle (CPC) permettent d'encadrer le repositionnement de médicaments disposant d'une AMM dans une autre indication. Ils s'appliquent aux maladies graves, rares ou invalidantes, sans traitement approprié disponible, et lorsque l'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées favorables. En avril 2023, l'OT et le centre de référence Hémophilie ont déposé un signalement à l'ANSM pour encadrer les usages croissants d'émicizumab dans l'hémophilie acquise via un CPC. La prise en charge de l'hémophilie acquise repose sur un parcours de soins complexe, nécessitant une coordination étroite entre médecins internistes et spécialistes en hémostase.

Résultats : Le dossier a été instruit pendant plus d'un an par l'ANSM pour évaluer la balance bénéfice-risque. Le montage du Protocole d'Utilisation Thérapeutique a débuté en septembre 2024 par des échanges tripartites avec l'ANSM, le laboratoire exploitant et l'équipe d'experts à l'origine du signalement. Ces échanges ont permis de tester le processus et de souligner, auprès des instances, l'importance d'impliquer l'équipe académique à chaque étape, en particulier pour définir les modalités d'utilisation et de suivi. Ce délai d'évaluation particulièrement long (>2 ans) a mis en lumière la problématique des prescriptions hors AMM intercurrentes d'émicizumab, concernant environ cinquante patients sur trois ans, qui sont systématiquement initiées après une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire. Dans l'attente d'un CPC validé, chaque patient doit faire l'objet d'une demande exceptionnelle de prise en charge en ambulatoire à la Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Les longs délais de réponse de l'Assurance Maladie et leur avis parfois discordant avec les critères proposés dans le CPC et le Protocole National de Diagnostic et de Soins récemment publié compromettent la continuité des soins et peuvent entraîner une perte de chance pour les patients.

Conclusion : Cette première expérience de signalement en vue d'établir un CPC a permis d'améliorer l'information des prescripteurs sur les usages hors AMM et d'engager une démarche de reconnaissance de ces pratiques par les autorités de santé.

00074 - Préférences des patients dans le traitement de l'hémophilie en France : une étude sur les nouvelles thérapies sous-cutanées.

Y. Dargaud¹, A. Reynaud², A. Foix Colonier³, A. Sidhom⁴, Y. Fahfouhi², J. Rudant², N. Giraud⁵, B. Guillet⁶, M. Beillat², M. Kessouri², N. Mammari², A. Gauthier⁴, M. Ezzalfani⁷

¹Centre de Référence Hémophilie et Autres Déficits Constitutionnels en Protéines de la Coagulation 2 Unité d'hémostase Clinique et CRC de Lyon, Ur4609 Hémostase et Thrombose, Hôpital Cardiologique Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon - Lyon (France),
²Pfizer - Paris (France),
³Amaris - Saint Herblain (France),
⁴Amaris - Barcelone (Spain),
⁵Association Française des Hémophiles - Paris (France),
⁶1 CRC, CRC-MHC (Centre de Référence de l'hémophilie, Centre de Ressource et de Compétence des Maladies Hémostatiques Constitutionnelles), University Hospital 2 Univ Rennes, Chu Rennes, Inserm, Ehesp, Irset (institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail)-Umr_s 1085 - Rennes (France),
⁷Amaris - Paris (France)

Introduction : L'évolution des traitements de l'hémophilie impose une meilleure compréhension des préférences des patients. Evaluer les compromis acceptés par les patients hémophiles A et B entre différentes thérapies : la thérapie par facteur de remplacement (FRT), l'anticorps monoclonal bispécifique (BA), la thérapie génique et les nouvelles thérapies sous-cutanées (NT SC, agents rééquilibrants) ou intraveineuse (facteur de coagulation avec demi-vie ultra longue). Cette étude explore aussi leurs préférences de mode d'administration ainsi que l'importance des facteurs de santé mentale dans leur prise en charge. Ce résumé porte sur les NT SC.

Matériels et Méthodes : Enquête en ligne utilisant la technique de seuil. 6 attributs de traitement ont été définis à partir d'une revue systématique et d'entretiens avec patients et experts. Les patients comparaient un traitement de référence (FRT ou BA) à un traitement cible (NT SC), dont un seul attribut variait (Tableau 1). Le seuil correspond au risque maximal acceptable (MAR) à partir duquel le patient choisit le traitement cible. Des sous-analyses selon la présence d'inhibiteurs et l'âge sont présentées.

Résultats : 95 patients recrutés, dont 86 inclus dans l'analyse (97% d'hommes, âge moyen 41 ans). 88% atteints d'hémophilie A et 87% avaient une forme sévère. L'injection sous-cutanée en stylo prérempli était la préférée chez 80% des patients. Le principal facteur influençant la santé mentale était l'impact sur l'activité professionnelle ou les études (58%). Les seuils de préférence pour choisir un profil de type NT SC plutôt que FRT ont été établis en fonction de la fréquence d'administration et du taux de saignement annuel (TSA). Concernant la fréquence d'administration, 52,3 % des patients opteraient pour NT SC s'il était administré une fois par semaine. Le MAR moyen était de 156,8 (médiane : 208,5) administrations/an, indiquant une transition de FRT vers NT SC en cas d'administration de ce dernier tous les 2 à 3 jours. Pour le TSA, 58,1% des patients choisiraient NT SC plutôt que FRT si NT SC engendrait 2 saignements/an. Le MAR moyen pour la transition de FRT vers NT SC était de 3,3 (médiane : 3,5) saignements/an. Concernant la transition d'un profil de type BA vers NT SC, 24,4% des patients accepteraient NT SC plutôt que BA si NT SC était administré de façon hebdomadaire. Le MAR moyen était de 89,5 (médiane : 18) administrations/an. Pour le TSA, 26,7% feraient la transition vers NT SC si celui-ci engendrait 2 saignements/an. Le MAR moyen pour la transition de BA vers NT SC était de 1,5 (médiane : 0,5) saignements/an. L'analyse par sous-groupe montre que : i) Pour passer de FRT à NT SC, les patients avec inhibiteurs acceptent plus d'administrations (184/an) que ceux sans (166,8/an). ii) Les ≥45 ans acceptent plus d'administrations (200,4/an) que les <45 ans (124,5/an) et plus de TSA (3,8 vs. 3). iii) Pour passer de BA à NT SC, les ≥45 ans acceptent un TSA de 1,8 vs. 1,4 pour les <45 ans.

Conclusion : Les préférences des patients sont hétérogènes, soulignant l'importance d'une approche personnalisée.

Tableau 1. Les profils de traitements

Traitement	Facteur de remplacement	de	Anticorps monoclonal bispécifique	Nouvelles thérapies conventionnelles sous-cutanées
Préparation et administration de l'injection	Solution dans un flacon poudre et eau à reconstituer pour injection intraveineuse à domicile		Solution dans un flacon pour injection sous-cutanée à domicile	Solution dans un stylo injecteur prêt à l'emploi pour une injection sous-cutanée à domicile
Fréquence d'administration	Toutes les semaines	les	Tous les 15 jours	Toutes les semaines
Nombre de saignements annuels	3 saignements		2 saignements	2 saignements
Durée d'interruption de la prophylaxie	Pas d'arrêt de la prophylaxie		Pas d'arrêt de la prophylaxie	Pas d'arrêt de la prophylaxie
Incertitude autour des effets secondaires significatifs à long terme	30 ans de recul concernant les effets secondaires significatifs à long terme		10 ans de recul concernant les effets secondaires significatifs à long terme	2 ans de recul concernant les effets secondaires significatifs à long terme
Douleur dans les articulations	Après 6 mois de traitement, 50% des patients n'ont pas de douleurs dans les articulations		Après 6 mois de traitement, 80% des patients n'ont pas de douleurs dans les articulations	Après 6 mois de traitement, 60% des patients n'ont pas de douleurs dans les articulations

00076 - Assessing activity limitations after switching from prophylaxis to emicizumab in adults with haemophilia A: study protocol.

S. Lobet¹, C. Hermans¹, D. Lippens¹, C. Lambert¹, M. Penta²

¹Haemostasis and Thrombosis Unit, Division of Hematology, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain (UCLouvain) - Brussels (Belgium),
²Arsalis SRL - Glabais (Belgium)

Introduction : In people with haemophilia (PwH), activity limitations result from repeated joint bleedings and progressive musculoskeletal damage. The advent of emicizumab (Hemlibra), a subcutaneous bispecific antibody, represents a paradigm shift in prophylactic treatment, especially for patients with moderate and severe haemophilia A. While its effectiveness in reducing bleeding rates is well documented, its functional impact on patients' daily life activities remains underexplored. This study aims to evaluate whether transitioning from traditional prophylaxis to emicizumab improves self-reported activity levels using the ACTIVLIM-Hemo, a recently developed Rasch-built, unidimensional and linear measure of activity limitations in PwH. This abstract outlines the study design and methodology; results are not yet available but will be presented at the congress.

Matériels et Méthodes : A multicentre longitudinal study will include between 50 and 80 male patients aged >18 years with moderate or severe haemophilia A, who switched from standard prophylaxis to emicizumab at least 12 months prior to assessment. Participants will be assessed using the ACTIVLIM-Hemo, which has shown excellent psychometric properties (PSI = 0.92; ICC = 0.978) and superior targeting compared to classical tools like the HAL. ACTIVLIM-Hemo measures the perceived difficulty of 22 daily activities using a 3-level response scale ("impossible", "difficult", "easy") and generates a linear score expressed in % of measurement range. The tool's sensitivity to change (responsiveness) will be examined by comparing ACTIVLIM-Hemo scores before and after transition to emicizumab, or retrospectively based on patient-reported timelines. The minimal detectable change at 95% confidence (MDC95) has been previously defined as 11.6% of the measurement range.

Résultats : Although patient inclusion is ongoing, it is anticipated that the ACTIVLIM-Hemo will detect meaningful improvements in activity limitations following the switch to emicizumab. Based on previous validation studies, the tool allows stratification across a wide functional spectrum and demonstrates reduced ceiling effects (1%) compared to traditional measures. The expected change in activity limitations will be interpreted against the MDC95 to

confirm clinical relevance. The study will also provide the first evidence of ACTIVLIM-Hemo's responsiveness to therapeutic intervention.

Conclusion : This study will be the first to explore the real-world functional impact of emicizumab in PwH using the ACTIVLIM-Hemo. It will also establish the instrument's sensitivity to change, complementing its established validity and reliability. These results could support its use as a standard outcome measure in both clinical trials and routine care.

00081 - Effet du prétraitement par chauffage sur l'Emicizumab et l'Efanesoctocog alfa.

A. Herb¹, M. Dolt¹, D. Desprez², J. Wimmer¹, O. Feugeas², L. Sattler¹

¹Laboratoire d'hématologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Strasbourg (France),

²Centre de Ressources et de Compétences des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Strasbourg (France)

Introduction : L'efanesoctocog alfa (EFA) et l'emicizumab (EMI) sont des thérapies de l'hémophilie A. Une recherche d'anticorps anti VIII (A8) est indiquée périodiquement chez les patients ayant reçu du VIII. Celle-ci implique de dégrader le VIII par prétraitement par chauffage (PTC) à 56°C. Plusieurs problématiques peuvent être soulevées : - La recherche d'A8 peut être faussement négative en cas de dégradation incomplète de l'EFA. L'effet du PTC sur l'EFA n'a pas été, à notre connaissance, étudié à ce jour. - Une recherche d'A8 chez les patients sous EMI pourrait être faite en chronométrie en cas de dégradation efficace de l'EMI à 56°C et de stabilité des A8 après PTC. - Il pourrait être indiqué de procéder à un PTC en cas de nécessité de monitorer l'EMI chez un patient ayant reçu du VIII. Cette étude vise à déterminer l'effet du PTC sur l'EMI et l'EFA.

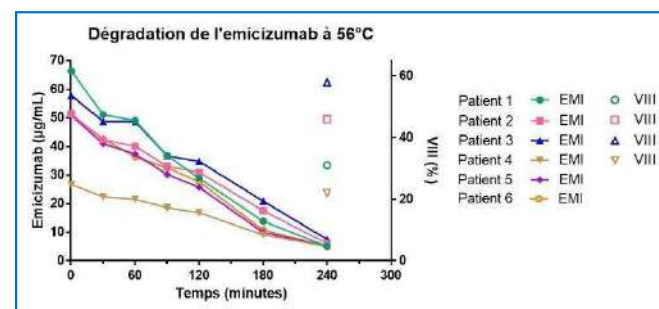
Matériels et Méthodes : Des patients hémophiles A sévères traités par EMI ou EFA (accès compassionnel) et suivis au CRC-MHC des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg entre 12/2024 et 03/2025 ont été inclus dans cette étude. Le VIII et l'EMI ont été mesurés par technique chronométrique à l'aide d'immunodéficient VIII et de CK-Prest sur un STA-R Max (Diagnostica Stago), avec une courbe de calibration dédiée. Le VIII et/ou l'EMI ont été mesurés avant PTC, puis après PTC au bain-marie à 56°C pendant 30, 60, 90, 120, 180 et 240 min ou jusqu'à dégradation.

Résultats : Six patients sous EMI ont été inclus. A T0, l'EMI était entre 26,66 et 66,42 µg/mL ($\mu=50,04$). Une dégradation partielle (% moyen de diminution) était observée à 30 (-19%), 60 (-24%), 90 (-38%), 120 (-45%) et 180 (-73%) min. A 240 min, l'EMI était < 5 µg/mL pour 4 patients et à 5,96 et 6,93 µg/mL (-90%) pour les 2 autres. Malgré cette diminution de l'EMI, une interférence dans le VIII chronométrique était observée, avec un VIII à 240 min à 22, 31, 46 et 58% pour un EMI à, respectivement, <5, <5, 5,96 et 6,96 µg/mL (fig. 1). Ont été inclus 14 échantillons de patients sous EFA, dont le VIII à T0 était entre 13 et 171% ($\mu= 59,5$). Une dégradation complète de l'EFA avec un VIII <1% était achevée à 30, 60 ou 90 min pour, respectivement, 57 (n=8), 14 (n=2) et 29% (n=4) des échantillons (fig. 2).

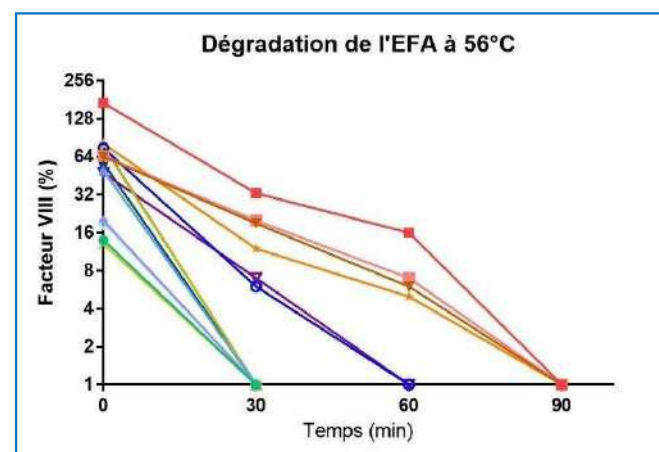
Conclusion : L'EMI est dégradé par le PTC de manière temps dépendante. Un PTC de 30 ou 60 minutes n'entraîne qu'une dégradation partielle (-19 à -24%). Cette méthode est donc envisageable, en l'absence d'autre alternative, pour une quantification approximative de l'EMI en cas d'administration de VIII. La recherche d'A8 en chronométrie chez les patients sous EMI ne semble en revanche pas possible même après 4h de PTC. L'EFA semble présenter une résistance plus importante au PTC que d'autres facteurs VIII recombinants. En effet, un PTC de 30 minutes a permis d'éliminer l'EFA pour 57% des échantillons. Un PTC jusqu'à 90 minutes peut être nécessaire, notamment en cas d'activité du

VIII initialement élevée. Devant ces résultats, il est souhaitable d'évaluer la stabilité d'éventuels A8 en cas de PTC à 56°C pendant 90 minutes.

Effet du PTC à 56°C sur l'emicizumab



Effet du PTC à 56°C sur l'efanesoctocog alfa



00082 - Quelle ETP dispensée auprès des patients atteints d'hémophilie A sévère en France lors de la mise sous Emicizumab ?

C. Chenuel¹, S. Delienne²

¹CRC-MHC Nancy – Vandoeuvre-Les-Nancy (France),

²CRC-MHC Dijon – Dijon (France)

Introduction : En 2020, l'Emicizumab a obtenu l'AMM pour traiter les patients atteints d'hémophilie A sévère (HAS) sans anticorps. Dans ce contexte, la Filière MHEMO a recommandé notamment que les quatre premières injections soient réalisées en centre de suivi. Depuis 2024, les patients atteints d'hémophilie A modérée peuvent également bénéficier de ce traitement, ce qui a conduit à une évolution des prises en charge médicales et infirmières. En tant qu'infirmières, nous avons dû repenser nos séances d'éducation thérapeutique, notamment en raison de la voie injectable sous-cutanée, différente de la voie intraveineuse habituelle. Il était important d'évaluer nos pratiques afin de vérifier si toutes les recommandations étaient respectées ou si des adaptations avaient été apportées.

Matériels et Méthodes : En septembre 2024, lors du Congrès Français d'Hémostase, ont eu lieu les journées FIDEL'HEM (Association Infirmière des Centres de Traitement des Maladies Hémorragiques Rares). Lors de cet événement, un groupe de travail composé de 14 infirmières coordinatrices (IDEC) a élaboré un questionnaire destiné à l'ensemble des IDEC des centres français. L'objectif était de réaliser un état des lieux des pratiques concernant les séances d'éducation thérapeutique du patient (ETP) lors de la mise sous Emicizumab. Ce questionnaire a été finalisé puis

diffusé en ligne en octobre 2024, à l'ensemble des IDE des différents centres d'hémophilie en France prenant en charge des patients atteints d'HAS, qu'elles soient ou non membres de l'association. Les questions portaient notamment sur le nombre de séances éducatives, les thèmes abordés, les méthodes d'apprentissage de l'injection chez le patient, ainsi que sur la coordination du parcours de soins impliquant infirmiers, pharmaciens, médecins et familles.

Résultats : 18 infirmières travaillant dans 18/32 CTH (56%) ont répondu au questionnaire, la plupart d'entre elles travaillant dans des centres rassemblant un grand nombre de patients. En effet ces 18 infirmières ont partagé leur expérience auprès de plus de 500 patients traités. Le moment où le patient ou l'aidant se présente au centre pour débiter ce nouveau traitement est utilisé pour faire le point sur l'hémophilie (94%), en tenant compte du traitement antérieur et de la connaissance de la maladie. Pour plus d'une infirmière sur 2, le patient ou l'aidant vient pour moins de 4 séances et 83% des infirmières dispensent des séances uniquement individuelles. Pour se faire elles utilisent des outils préexistants ou en créent de nouveaux afin de s'adapter au mieux aux besoins des patients/aidants.

Conclusion : Cette première évaluation des pratiques des infirmières des centres de traitement des maladies hémorragiques rares en France concernaient le contenu des séances éducatives autour de l'Emicizumab. Celle-ci met en évidence une adaptation des recommandations préalables dans le but toujours recherché d'une prise en soins individualisée pour répondre au mieux aux besoins de chaque patient.

00090 - Real-world Experience with Emicizumab in Four Patients with Haemophilia A.

F. Samou-Fantcho¹, N. Elenga²

¹Chu de Guyane, Site de Saint-Laurent-Du-Maroni - Saint-Laurent-du-Maroni (French Guiana),

²Chu de Guyane, Site de Cayenne - Cayenne (French Guiana)

Introduction : Emicizumab has transformed the management of haemophilia A, particularly in patients with inhibitors and those with poor joint outcomes. We present our real-world experience with emicizumab in four patients with haemophilia A, encompassing a range of ages and clinical profiles.

Matériels et Méthodes : We followed four patients treated with emicizumab: A 3-year-old child with severe haemophilia A and inhibitors. A 27-year-old man with moderate haemophilia A without inhibitors, and disabling bilateral knee arthropathy. Two brothers, aged 29 and 34, with severe haemophilia A, inhibitors, and disabling knee arthropathy. All patients began emicizumab treatment and were followed for up to 24 months.

Résultats : The three adult patients experienced rapid and significant improvement. Bleeding episodes ceased entirely within 3 months of treatment initiation, and no further bleeds were reported during the 2-year follow-up. Notably, all three showed marked clinical improvement in joint function, with near-complete resolution of arthropathy symptoms and normalization of walking within 6 months. The 3-year-old initially responded well but developed anti-emicizumab antibodies at 9 months, leading to treatment failure. He is currently undergoing immune tolerance induction (ITI).

Conclusion : Our experience underscores the efficacy of emicizumab in reducing bleeding and improving joint outcomes, even in patients with established arthropathy and long-standing

haemophilia A. However, the development of anti-drug antibodies remains a clinical concern, particularly in younger patients.

00091 - When a Missed Diagnosis Nearly Led to Paralysis: A Case of Severe Diagnostic Wandering in Undiagnosed Haemophilia A.

N. Elenga¹, M. Ramatou¹

¹Chu de Guyane, Site de Cayenne - Cayenne (French Guiana)

Introduction : Haemophilia remains underdiagnosed in certain populations, especially in patients from regions with limited access to specialized healthcare. This case illustrates the dramatic consequences of diagnostic delay and the failure to integrate haemostatic findings into surgical planning.

Matériels et Méthodes : A 27-year-old man, born in Haiti and living in French Guiana for five years, presented to the emergency department with recurrent bruising and painful knee swelling. Radiographs and MRI revealed chronic synovitis, and he was referred for orthopaedic surgery. Despite an elevated activated partial thromboplastin time (aPTT) of 3 observed during preoperative workup, the surgery proceeded under spinal anaesthesia without haematology consultation.

Résultats : This iatrogenic event, due to misdiagnosis and oversight of abnormal coagulation tests, nearly resulted in irreversible lower-limb paralysis. The case underscores the critical need for increased awareness and systematic evaluation of haemostatic parameters before invasive procedures, especially in patients with unexplained bleeding symptoms.

Conclusion : This iatrogenic event, due to misdiagnosis and oversight of abnormal coagulation tests, nearly resulted in irreversible lower-limb paralysis. The case underscores the critical need for increased awareness and systematic evaluation of haemostatic parameters before invasive procedures, especially in patients with unexplained bleeding symptoms.



00092 - Séance d'éducation thérapeutique collective pour adolescents au CRH de Rennes : L'échappée game peut-il être une solution ?

O. Rouault¹, S. Saget¹, B. Guillet¹, S. Bayart¹

¹CRH - Rennes (France)

Introduction : L'éducation thérapeutique (ETP) occupe une place centrale dans la prise en charge des adolescents atteints d'hémophilie. Toutefois, leur mobilisation autour des séances collectives reste difficile. Face à ce constat, l'équipe éducative du Centre de Référence Hémophilie (CRH) de Rennes a imaginé un escape game sur le thème de la sorcellerie proposant ainsi une approche ludique et attractive d'une séance d'ETP collective.

Matériels et Méthodes : L'objectif de cette séance était d'amener des adolescents âgés de 10 à 15 ans et atteints d'hémophilie sévère ou modérée à mobiliser leurs connaissances sur la maladie, afin d'adopter les bons réflexes face à une situation d'urgence. L'équipe éducative du CRH s'est réunie pour réfléchir à l'organisation de cette séance en sollicitant les PPR (Patient-Parent-Ressource). Ces derniers n'étant pas disponibles, la construction s'est déroulée en équipe réduite (2 infirmières et 1 médecin). Des énigmes ont été créées en relation avec les 3 thèmes principaux de l'atelier : Qui prévenir ? Comment agir ? De quoi est composée une trousse d'urgence ? Un décor, réaliste et conséquent, a été mis en place pour permettre de dissimuler nos différents indices et énigmes. Les familles ont été informées du projet par mail avant l'envoi des courriers d'invitation destinés aux jeunes. Nous leur avons demandé de conserver le secret pour que les adolescents aient la surprise de recevoir leur invitation personnalisée et que ce soit eux qui décident d'y participer.

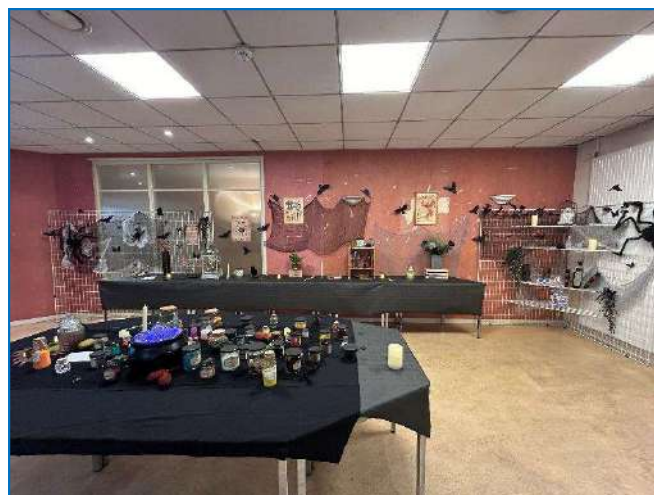
Résultats : 7 adolescents sur 8 invités (87,5%) ont décidé de participer à cet événement car ils étaient très motivés par le thème choisi. Dès leur arrivée, les jeunes ont été agréablement surpris par le décor et se sont rapidement plongés dans l'ambiance de la sorcellerie. Le nombre restreint de participants (moins de 10) a favorisé une bonne cohésion et une dynamique de groupe propice à des échanges constructifs et à une réflexion collective. 3 intervenants étaient présents pour animer la séance, un nombre qui semble adapté pour guider les jeunes sans interrompre leurs échanges. Malgré l'énergie débordante de certains, nous avons pu les orienter efficacement dans leurs recherches. Une fois toutes les énigmes résolues et tous les objets retrouvés, une synthèse collective a permis de reprendre tous les points clés abordés au cours du jeu. Enfin, un goûter a clôturé la séance, offrant aux jeunes un moment convivial pour poursuivre les échanges entre eux et avec les encadrants.

Conclusion : La demande unanime des jeunes de renouveler l'expérience nous laisse à penser que cette formule peut inciter les adolescents à adhérer plus facilement aux séances collectives d'ETP. Cela requiert néanmoins un investissement important en temps, énergie et installation du décor. En définitive, ce type de séance ludique stimulant l'attention des adolescents car adapté à leur imaginaire, constitue une solution efficace pour les motiver à l'apprentissage de leur maladie.

Réflexion autour d'une énigme



Décor vue d'ensemble



Enigme



00094 - Cas index féminin d'hémophilie B mineure porteuse d'un variant F9 de signification inconnue : enjeux et options en cas de grossesse.

A. Sarthou¹, H. Maynadié², C. Burin Des Roziers³, C. Galeotti¹, G. Morelle¹, F. Brik⁴, L. Sovi⁴, C. Lavenue-Bombled⁵, A. Blandinières⁵, Y. Jourdy⁶, R. D'oiron²

¹Centre de Référence de l'hémophilie et des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles, Hôpital Bicêtre Aphp - Le Kremlin-Bicêtre (France),

²Centre de Référence de l'hémophilie et des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles, Hôpital Bicêtre Aphp; Inserm Hémostase Inflammation Thrombose Hit U1176, Université Paris-Saclay - Le Kremlin-Bicêtre (France),

³Service de Médecine Génomique des Maladies de Système et d'organe-Hôpital Cochin Aphp - Paris (France),

⁴Service d'anesthésie du Centre Hospitalier Sud Francilien - Corbeil-Essonnes (France),

⁵Service Hématologie Biologique, CRC Mhemo, Hôpital Bicêtre Aphp; Inserm Hémostase Inflammation Thrombose Hit U1176, Université Paris-Saclay - Le Kremlin-Bicêtre (France),

⁶Service d'hématologie Biologique, Hospices Civils de Lyon - Lyon (France)

Introduction : L'hémophilie féminine est souvent de diagnostic tardif et dépistée à l'occasion d'enquête familiale, malgré la présence de saignements souvent non repérés comme pathologiques. Les cas index féminins d'hémophilie sans antécédent familial masculin restent rares, d'autant plus dans l'hémophilie B (HB).

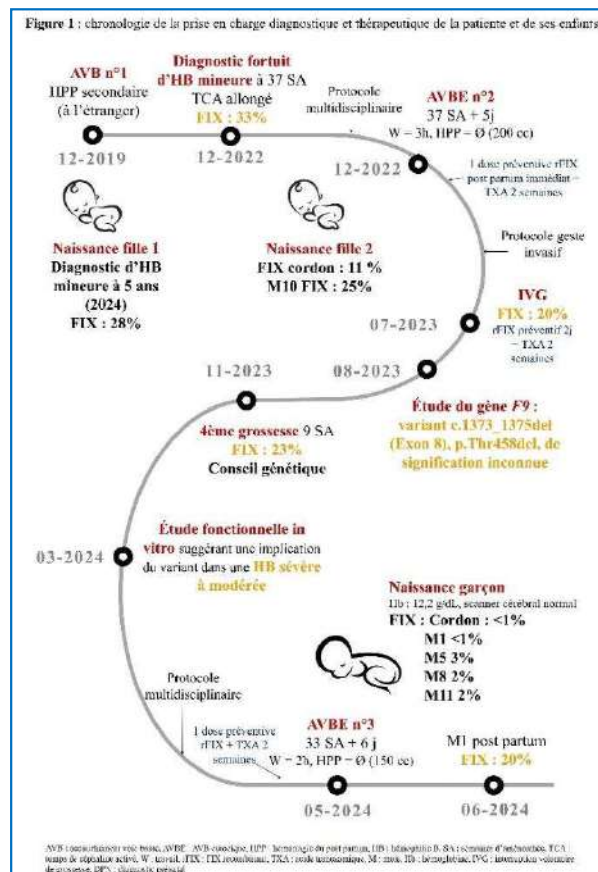
Matériels et Méthodes : Nous rapportons le diagnostic fortuit en prépartum d'un cas index d'HB mineure chez une femme porteuse d'un variant F9 de signification inconnue, illustrant des enjeux inhabituels de conseil génétique et d'accompagnement de son parcours obstétrical. (Figure 1) Pour caractériser ce variant, une étude fonctionnelle a été réalisée par mutagenèse dirigée du plasmide pcDNA_F9, transfecté dans des cellules Huh7. Les dosages

FIX:C et FIX:Ag dans les surnageants ont été réalisés 48 h après transfusion.

Résultats : Le diagnostic d'HB mineure féminine a été posé devant un TCA allongé et un FIX à 33% 5 jours avant un 2^{ème} accouchement voie basse (AVB). Les saignements auparavant ignorés n'ont été dépistés qu'après le diagnostic d'HB (score ISTH-BAT à 6, incluant hémorragie du post-partum secondaire au 1^{er} AVB et saignements utérins anormaux). Grâce au diagnostic d'HB, la patiente a pu bénéficier pour ses 2^{ème} et 3^{ème} AVB (eutociques), d'un protocole de prévention du risque hémorragique néonatal et maternel (FIX recombinant, acide tranexamique). Entre ces 2 AVB, une prophylaxie identique a été donnée lors d'une grossesse volontairement interrompue. Il n'y a eu aucun saignement maternel ou néonatal. Hors grossesse, le FIX de la patiente a atteint un taux basal de 20%. Les nouveau-nés ont été une fille, à terme, avec un FIX à 11% au cordon et à 26% à 10 mois, puis un garçon, prématuré (33SA+6j), avec un FIX <1% au cordon et à 6 semaines et 2-3% de 5 à 10 mois. Ce dernier a reçu à la naissance une dose préventive de rFIX en raison de la prématurité, d'une anémie et d'une durée de travail <2h. L'enquête familiale a aussi révélé une HB mineure chez leur sœur aînée (FIX 28%) à l'âge de 5 ans. L'étude génétique a retrouvé chez la patiente un variant F9 de signification incertaine (classe 3), décrit une seule fois dans un cas d'HB mais sans sévérité rapportée (p.Thr458del). Son expression fonctionnelle in vitro a révélé l'absence de FIX détectable dans les surnageants cellulaires suggérant un phénotype sévère à modéré d'HB en cas d'hémizygotie. Ce résultat a permis d'affiner le conseil génétique après début de la 4^{ème} grossesse et les propositions de diagnostic prénatal avant la naissance d'un premier garçon.

Conclusion : Ce cas illustre le retard de diagnostic d'HB féminine malgré des hémorragies pathologiques, et les difficultés d'un conseil génétique éclairé devant un variant F9 de signification inconnue et l'absence de sujet masculin familial. L'étude fonctionnelle via mutagenèse dirigée s'est ici avérée précieuse, apportant des résultats cohérents avec le phénotype observé chez le cas masculin. Cette approche déjà décrite dans le contexte de variants F8 non caractérisés n'avait, à notre connaissance, encore jamais été appliquée au gène F9.

Chronologie de la prise en charge



00097 - Mise en place d'un dispositif transfusionnel performant pour une césarienne à haut risque hémorragique.

N. Trifault-Court¹, C. Prudent¹, E. De Maistre², P. Savard²

¹Unité HémoVigilance, Chu Dijon-Bourgogne - Dijon (France),

²Service Hémostase Chu Dijon-Bourgogne - Dijon (France)

Introduction : Nous rapportons ici le cas d'une grossesse à haut risque hémorragique, chez une patiente présentant un syndrome de CLOVES, et du dispositif inédit mis en place pour sécuriser la prise en charge transfusionnelle lors de la césarienne. Le syndrome de CLOVES est une maladie génétique par mutation du gène PIK3CA. La présentation clinique de la maladie est variable allant d'atteinte cutanée à de multiples malformations vasculaires associées ou non à une coagulopathie. Ces malformations vasculaires sont à l'origine d'un tableau à la fois hémorragique et thrombotique, compliquant l'ensemble des interventions chirurgicales.

Matériels et Méthodes : Mme X âgée de 31 ans est suivie conjointement par le service de dermatologie et le centre de coagulopathies de notre CHU pour son syndrome de CLOVES associé à une coagulopathie chronique. Elle présente principalement des malformations vasculaires de localisation pelvienne, à l'origine de manifestations hémorragiques (rectorragies chroniques) et de manifestations thrombotiques. Elle bénéficie d'une anticoagulation préventive au long cours par enoxaparine sodique 6000 UI/j et d'une thérapie ciblée en accès compassionnel alpelisib efficace mais arrêtée dans un contexte de désir de grossesse. A l'issue de l'arrêt d'alpelisib, un support transfusionnel pour déglobulisation a été nécessaire. Le 09/12/2024, la patiente, est hospitalisée dans son centre hospitalier de proximité, pour des métrorragies actives à 18 semaines d'aménorrhée puis transférée dans notre CHU le 16/02/2025, pour suite et fin de prise en charge de cette grossesse.

Ce transfert a été motivé par la proximité du service de radiologie interventionnelle.

Résultats : Dès l'admission de la patiente, les obstétriciens ont sollicité les experts dont l'équipe d'hémostase, d'hémovigilance et l'EFS. Cette équipe pluridisciplinaire a proposé un nouveau dispositif transfusionnel, afin d'optimiser la réactivité en cas d'hémorragie : le jour de la césarienne, au moment de l'incision, disposer, au sein du bloc opératoire, de plasmas lyophilisés universels et de CGR phénotypés conditionnés en pack scellé. Un circuit d'entreposage de deux CGR, inspiré du modèle existant pour le SMUR, a donc été proposé. Prescription anticipée la veille Feu vert au moment de l'incision Mise sous scellés du pack de CGR Entreposage et attente armée au bloc opératoire Transfusion immédiate ou retour du pack non utilisé scellé à l'EFS Remise en circuit des CGR Egalement, mise en dotation de deux plasmas lyophilisés AB dans le bloc mère/enfant à proximité de la salle de césarienne.

Conclusion : Grâce à la précision des obstétriciens, la patiente n'a pas saigné et n'a pas été transfusée. Le dispositif transfusionnel a été validé par le Comité de Sécurité Transfusionnelle et d'Hémovigilance du CHU et a pu être à nouveau utilisé pour des chirurgies pédiatriques à haut risque hémorragique.

TRANSFUSION PRODUITS SANGUINS

A préserver des CHOCS PHYSIQUES ou THERMIQUES

Expéditeur : EFS Bourgogne Franche-Comté
Site de DIJON
2 rue Angélique Ducas - 21078 DIJON
Tél. - Fax :

Destinataire : **UF** ---
CHU DIJON
1 Bd Jeanne d'Arc - 21079 DIJON
Tél :

A remettre en main propre à la cadre d'anesthésie (tel)

Date :
Heure :

	Poches	Tubes
Nombre	2 CGR	

ATTENTION : Ne pas ouvrir : la rupture des scellés entraîne la perte des CGR (non repris par l'EFS)

En cas d'accident ou d'incident durant le transport, prévenir immédiatement l'expéditeur

00098 - Entretiens pharmaceutiques pour les patients hémophiles : retour d'expérience d'un CRC-MHR.

N. Trifault-Court¹, F. Genre-Volot², S. Delienne², C. Prudent¹

¹Service Pharmacie, Chu Dijon-Bourgogne - Dijon (France),

²CRC-MHR, Chu Dijon-Bourgogne - Dijon (France)

Introduction : L'équipe du CRC-MHR collabore historiquement avec la pharmacie du CHU pour la prise en charge des patients hémophiles. Depuis 2018, à l'occasion de l'instauration des premiers patients sous emicizumab, la collaboration s'est renforcée avec l'identification d'un temps pharmaceutique dédié au CRC-MHR, temps équivalent à une demi-journée par semaine. Ce temps est représenté par une présence ou un temps de travail du pharmacien « référent » ou d'étudiant en pharmacie. C'est à l'occasion de la mise en place d'un parcours patient spécifique pour l'instauration d'emicizumab que des entretiens pharmaceutiques ont été mis en place, sur proposition du médecin coordonnateur.

Matériels et Méthodes : Dès l'année 2018, les premiers patients hémophiles A remplissant des critères d'éligibilité au remboursement, ont pu avoir un accès précoce à un nouveau traitement prophylactique non substitutif : emicizumab par voie sous cutanée. Un parcours spécifique a été créé par l'équipe du CRC-MHR incluant 4 ou 5 consultations hebdomadaires

consécutives au cours desquelles le patient et ses aidants peuvent acquérir des connaissances et des compétences sur ce nouveau traitement. A la demande du médecin coordonnateur du centre, un entretien pharmaceutique peut être proposé au patient, en complément des consultations déjà programmées avec le médecin et l'infirmière. La préparation de l'entretien nécessite un recueil des données nécessaires à cet entretien, recueil réalisé grâce au dossier médical hospitalier d'une part, et, d'autre part, grâce à la collaboration avec les pharmaciens officinaux. Ils dispensent à nos patients le traitement par emicizumab mais aussi d'autres thérapeutiques non spécifiques de l'hémophilie. Ils nous fournissent les prescriptions et les historiques médicamenteux.

Résultats : Entre le 08/06/2018 et le 31/03/2025, le traitement prophylactique par emicizumab et été instauré chez 37 patients hémophiles A sévères (31) ou modérés (6) soient 17 enfants et 20 adultes. 37 parcours de 4 ou 5 consultations ont donc été suivis par nos patients, leur permettant ainsi le passage en auto-traitement à domicile. En complément du parcours, 6 de ces patients ont été ciblés prioritairement par le médecin pour bénéficier d'un entretien pharmaceutique. 3 types d'entretiens pharmaceutiques ont été créés et proposés selon le profil du patient, lors de l'initiation ou du suivi : Entretien « emicizumab » : entretien interactif sur « ce qui change avec ce nouveau traitement ? » et remise d'une synthèse de l'entretien Entretien « patient polymédiqué » : réalisation d'un bilan médicamenteux et émission d'avis pharmaceutiques Entretien « guide pratique et conseil pharmaceutique » : réalisation et remise d'un guide pharmaceutique de conseils accompagnant la prescription des autres médicaments de ville

Conclusion : Les entretiens pharmaceutiques participent à l'accompagnement du patient dans son autonomie. Ils vont être proposés à l'ensemble des patients sous emicizumab lors de la phase de suivi.

00102 - Déficit combiné en FV et FVIII à propos d'une famille de l'ouest Algérien.

I. Gaouar^{1,2}, K. Taouli-Allal^{1,2}, S. Boualij^{1,2}

¹Laboratoire d'hémiobiologie et banque de sang Chu Tidjani Damerdjji Tlemcen, Algérie

²Faculté de Médecine, Département de Pharmacie Benzerjeb Benouda Tlemcen (Algérie)

Introduction : Le déficit combiné en FV et FVIII, décrit pour la première fois en 1954 Par Orierie et al, est un déficit rare autosomique récessif qui représente la forme la plus fréquente d'anomalie constitutionnelle associant plus d'un facteur de la coagulation. Les sujets atteints de ce déficit présentent en général une activité des FV et VIII entre 5% et 30%.

Matériels et méthodes : A partir du cas index cité ci-dessous, nous avons redressé le diagnostic des autres membres de la famille qui avaient été initialement étiquetés déficit isolé en FV plusieurs années au paravent. Il s'agit d'une petite fille âgée de 04 ans admise aux urgences médicales pédiatriques pour un saignement cutanéomuqueux buccal post-traumatique, sans antécédents personnels de syndrome hémorragique, le saignement fut prolongé entraînant une anémie sévère, transfusée par 5 PFC dans l'urgence sans bilan d'hémostase préalable. Les parents sont consanguins avec histoire hémorragique familiale, chez le père, on retrouve des antécédents d'hémorragie post avulsion dentaire en 2006 permettant le diagnostic d'un déficit constitutionnel en FV ainsi que les deux oncles, et une hémorragie à la circoncision chez le frère. Il existe une consanguinité au premier degré entre les grands-parents. Une exploration de l'hémostase a été demandée au laboratoire d'hémiobiologie du CHU de Tlemcen.

Résultats : Le bilan d'hémostase au niveau de notre laboratoire retrouvait TCA allongé associé à un TP bas. L'exploration des facteurs de la coagulation mettait alors en évidence un déficit combiné en FV et FVIII, à 21 % et 14 % respectivement. L'enquête familiale a permis non seulement de dépister le déficit chez le frère (FV 18% et FVIII 23%) mais aussi de corriger la notion de déficit isolé en FV chez les ascendants.

Conclusion : Dans des pays comme l'Algérie, où les mariages consanguins restent fréquents en raison de fortes traditions d'endogamie, le risque de transmission de déficits congénitaux rares est particulièrement élevé. Il apparaît donc indispensable d'informer et de sensibiliser les familles porteuses de telles anomalies sur les risques liés à la consanguinité.

00107 - Comment la méthode des seuils peut-elle orienter le choix des traitements : illustration chez des patients français atteints d'hémophilie A ou B.

Y. Dargaud¹, A. Reynaud², A. Foix Colonier³, A. Sidhom⁴,
Y. Fahfouhi², J. Rudant², N. Giraud⁵, B. Guillet⁶, M. Beillat²,
M. Kessouri², N. Mammari², A. Gauthier⁴, M. Ezzalfani⁷

¹ Centre de Référence Hémophilie et Autres Déficiets Constitutionnels en Protéines de la Coagulation 2 Unité d'hémostase Clinique et CRC de Lyon, Ur4609 Hémostase et Thrombose, Hôpital Cardiologique Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon - Lyon (France),

²Pfizer - Paris (France),

³Amaris - Saint-Herblain (France),

⁴Amaris - Barcelone (Spain),

⁵Association Française des Hémophiles - Paris (France),

⁶1 CRH, CRC-MHC (Centre de Référence de l'hémophilie, Centre de Ressource et de Compétence des Maladies Hémostatiques Constitutionnelles), University Hospital 2 Univ Rennes, Chu Rennes, Inserm, Ehesp, Irset (institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail)-Umr_s 1085 - Rennes (France),

⁷Amaris - Paris (France)

Introduction : Les études de préférences constituent un outil essentiel d'aide à la décision publique en santé, en apportant une meilleure compréhension des choix des patients face aux options thérapeutiques. Ce travail illustre l'une des méthodes les plus reconnues ; la technique des seuils (TT, Threshold Technique), à partir d'un exemple en hémophilie.

Matériels et Méthodes : La méthode TT repose sur l'identification des caractéristiques de traitement (attributs) et leurs niveaux (ex. : taux de saignement annuel [TSA]) pour l'attribut, et 5 saignements/an pour le niveau correspondant). Une phase qualitative préliminaire incluant une revue systématique de la littérature (SLR) et des entretiens semi-structurés avec des patients et des cliniciens permet d'identifier les attributs clés. Lors du choix, les patients comparent un traitement de référence fixe à un traitement cible dont un seul attribut varie. Les niveaux de cet attribut sont ajustés progressivement afin de déterminer le seuil individuel de préférence. La TT permet d'estimer, via une régression par intervalle, le bénéfice minimal acceptable (MAB) pour un avantage clinique, ou le risque maximal acceptable (MAR) pour un risque clinique, ainsi que leurs intervalles de confiance (IC). Les résultats peuvent être exprimés en pourcentage de patients par intervalle de seuil et en taux d'acceptation du traitement cible en fonction des niveaux d'attributs. Une application récente auprès de 86 patients français atteints d'hémophilie A ou B a permis d'évaluer les seuils de préférence de chaque attribut associé aux différents traitements : facteur de remplacement (FRT), anticorps monoclonal bispécifique (BA), thérapie génique, nouvelles thérapies sous-cutanées (NT SC, agents rééquilibrants) ou intraveineuse (facteur de remplacement avec demi-vie ultra longue). Ce résumé porte sur l'évaluation du seuil du TSA acceptable pour passer de BA ou FRT à NT SC.

Résultats : Une SLR a été réalisée via Embase, Medline et Medline-in-Process, identifiant 47 attributs. Un groupe de discussion avec trois cliniciens et des entretiens semi-structurés avec cinq patients ont permis de hiérarchiser ces attributs, aboutissant à la sélection de 6 attributs (Tableau 1). Les attributs liés aux traitements de référence BA et FRT ont été fixés selon le Tableau 1. Pour le traitement cible NT SC, tous les attributs étaient également fixés, à l'exception du TSA, qui a été varié pour estimer le MAR (Tableau 1). Lors du passage de BA ou FRT à NT SC, 26,9 % et 58,1 % des patients respectivement accepteraient NT SC avec 2 saignements/an. Le MAR moyen était de 1.5 (IC 95% : 1-2) saignements/an avec une médiane à 0,5 lors du passage de BA à NT SC, et de 3.3 (IC 95% : 2.7-4) saignements/an avec une médiane à 3.5 lors du passage de FRT à NT SC.

Conclusion : L'étude des préférences des patients constitue une approche robuste pour intégrer la voix des patients dans la prise de décision thérapeutiques, en particulier pour des maladies complexes pour lesquelles l'arsenal thérapeutique est important comme l'hémophilie.

Tableau 1. Les profils de traitements

Attributs	Facteur de remplacement (référence)	Anticorps monoclonal bispécifique (référence)	Nouvelles thérapies sous-cutanées, agents rééquilibrants (cible)
Préparation et administration de l'injection	Solution dans un flacon poudre et eau à reconstituer pour injection intraveineuse à domicile	Solution dans un flacon pour injection sous-cutanée à domicile	Solution dans un stylo injecteur prêt à l'emploi pour une injection sous-cutanée à domicile
Fréquence d'administration	Toutes les semaines	Tous les 15 jours	Toutes les semaines
Taux de saignement annuel	3 saignements	2 saignements	Le point de départ était fixé à 2 saignements par an. Ce nombre variait entre 0 et 5 saignements/an (0, 1, 2, 3, 4, 5), en fonction des réponses du patient.
Durée d'interruption de la prophylaxie	Pas d'arrêt de la prophylaxie	Pas d'arrêt de la prophylaxie	Pas d'arrêt de la prophylaxie
Incertitude autour des effets secondaires significatifs à long terme	30 ans de recul concernant les effets secondaires significatifs à long terme	10 ans de recul concernant les effets secondaires significatifs à long terme	2 ans de recul concernant les effets secondaires significatifs à long terme
Douleur dans les articulations	Après 6 mois de traitement, 50% des patients n'ont pas de douleurs dans les articulations	Après 6 mois de traitement, 60% des patients n'ont pas de douleurs dans les articulations	Après 6 mois de traitement, 60% des patients n'ont pas de douleurs dans les articulations

00108 - Glycosaminoglycanes endogènes et hémostase chez un patient hémodialysé chronique.

M. Palazzi¹, J. Gay¹, E. Le Guillou², I. Ben Salah¹, C. Trichet¹,
E. De Raucourt¹

¹Laboratoire d'hématologie, Hôpital Beaujon, Ap-Hp, Clichy (France) - Paris (France),

²Laboratoire de Biochimie Métabolique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Ap-Hp - Paris (France)

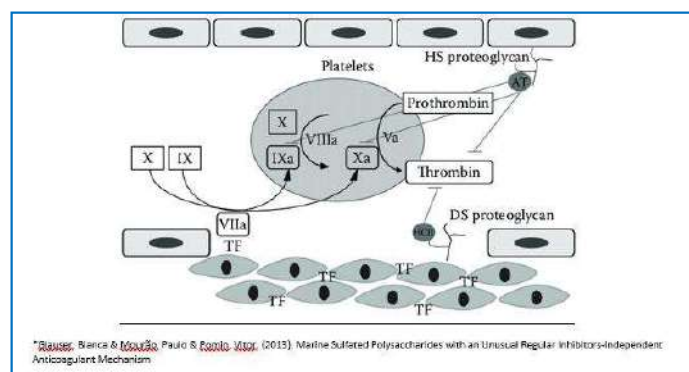
Introduction : Les dermatanes sulfates (DS) sont des glycosaminoglycanes (GAG) que l'on retrouve principalement dans les tissus conjonctifs et possèdent un rôle dans la réparation tissulaire et la croissance cellulaire. Dans les années 80/90, les DS ont suscité un intérêt comme nouvel anticoagulant potentiel en raison de leur capacité à activer le cofacteur II de l'héparine (HCII)(1,2) (Figure 1).

Matériels et Méthodes : Nous rapportons le cas d'un patient de 68 ans hospitalisé pour hémorragie digestive avec déglobulisation. Ce patient a comme principaux antécédents une insuffisance rénale terminale anurique avec syndrome néphrotique impur dialysée depuis 6 mois, une hépatopathie avec cholécystite lithiasique et un diabète de type 2 mal équilibré.

Résultats : Le bilan biologique à l'arrivée du patient montre une anémie à 8.1 g/dL, un allongement du temps de céphaline activée (TCA), du temps de céphaline avec Kaolin (TCK) et du temps de thrombine (TT) associés à un taux de prothrombine (TP) normal, une activité anti Xa tout juste détectable (patient sous Calciparine préventive) et un important syndrome inflammatoire. Au cours de son hospitalisation, on retrouve une majoration de l'allongement du TCA, du TCK et du TT non corrélés avec l'anti Xa HNF (Tableau 1). Le ROTEM sur plasma retrouve un allongement important du temps de coagulation en EXTEM montrant un effet anticoagulant en l'absence de polybrène. Une activité anticoagulante « heparine like » de type DS, compte tenu de l'effet anti IIa prédominant, est suspectée. Après traitement in vitro du plasma du patient avec de la protamine l'allongement du TCA et du TT persiste. De plus, le dosage des GAG dans les urines retrouve une augmentation marquée de l'ensemble des fractions des mucopolysaccharides urinaires (chondroïtine, héparane, dermatane et kératane sulfates), ces éléments confortent l'hypothèse de GAG circulant de type DS (Tableau 2). Le patient continue à présenter des épisodes de méléna avec déglobulisation. L'exploration de la voie endogène retrouve un taux limite du facteur XI à 46% n'expliquant pas les anomalies du bilan d'hémostase ni le syndrome hémorragique. Malheureusement, l'état clinique du patient se dégrade et il décèdera d'une hémorragie associée à un choc septique. La circulation de substance « heparine like » est un événement rare, qui a été décrit dans la littérature, au cours de différentes pathologies (cancer, atteinte rénale, sepsis grave ...)(3). L'activité anticoagulante est généralement liée à des Héparanes sulfates ayant une activité anti Xa et anti IIa. Un seul cas rapporte des anomalies de la coagulation en lien avec des dermatanes sulfates circulants chez un homme dialysé avec un hématome du psoas(4).

Conclusion : Ce cas clinique met en évidence le rôle potentiel de DS circulants, dans l'apparition de troubles de l'hémostase chez des patients dialysés avec comorbidités. Ces DS circulants à activité anti IIa peuvent s'accompagner de complications hémorragiques.

Action anticoagulante des GAG



Hémostase du patient

Analyse	Unité	Normes	27-déc	29-déc	01-janv	03-janv	04-janv	09-janv	14-janv	15-janv	17-janv	23-janv
Hb	g/dL	13 - 17	8,1	8,1	8	8,1	9,2	7,5	7,7	8,2	6,7	5,5
TP	%	70 - 120	67	71	73	73	74	67	67	70	69	66
TCA	ratio	<1,70	2,08	1,82	1,83	2,31	1,61	2,61	>5,5	>5,5	>5,5	2,9
TCK	ratio	<1,17	1,52	1,45	1,55	1,75	1,41	1,99	4,73	>5	>5	
TT	secondes	Témoin 17s	28	27	32	40	27	38	>240	>240	>240	59
Axa	UI/ml	/	0,07	<0,05	<0,05	0,08	<0,05	0,12	0,2	0,27	0,19	0,17
Ig	g/L	2 - 4	5,67	7,71	6,37	6,54	6,57	6,31	5,94	5,81	4,86	2,42
FVIII	%	50 - 150				400	400					
FIX	%	50 - 150				89	86					
FIXI	%	80 - 140				36	45					
FXII	%	60 - 140				66	70					
Anti IIa (test à l'œstrine)	ng/ml	/									<15	

Hb : hémoglobine ; TP : temps de thrombine ; TCA : temps de céphaline activé avec actine ; TCK temps de céphaline activé avec Kaolin ; TT : temps de thrombine ; Axa : activité anti Xa ; Ig : fibrinogène ; anti IIa : activité anti IIa

Profil des mucopolysaccharides urinaires

	CS	DS	HS	KS
Patient	76,1	13,5	61,8	134,7
Valeurs usuelles >15 ans	<9,2	<0,2	<14,3	<27,4

CS : chondroïtine sulfate ; DS : dermatane sulfate ; HS : héparane sulfate ; KS : kératane sulfates

00112 - Déficit acquis en FV : y penser c'est éviter les complications ! A propos d'un cas après chirurgie vasculaire et antibiothérapie.

M. Mabrouk¹, E. Hammami¹, S. Khebbab², C. Meyer², I. Harzallah¹

¹Laboratoire d'hématologie, Ghrmsa - Mulhouse (France),

²Servie de Réanimation Chirurgicale, Ghrmsa - Mulhouse (France)

Introduction : Le déficit acquis en facteur V (FV) est une pathologie rare avec une incidence estimée à 0,023-0,09 cas par million de personnes par an. Ce déficit peut être associé à un phénotype clinique variable allant de l'absence de symptôme à des complications hémorragiques ou thrombotiques mortelles

Matériels et Méthodes : Nous rapportons le cas d'un patient présentant un déficit acquis en facteur V dans un contexte post opératoire et sous bêtalactamines

Résultats : Le patient âgé de 81 ans a été opéré d'une mise à plat d'un anévrysme de l'aorte abdominale avec un pontage aorto-bi-iliaque prothétique, sans recours à de la colle biologique. Le patient était sous anticoagulation préventive par enoxaparine. A J7 post-opératoire, il a présenté de la fièvre, un encombrement bronchique et une altération de l'état général. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien a révélé une fine lame d'épanchement pleural gauche. La CRP était à 204 mg/L. Les hémocultures étaient négatives. Une antibiothérapie probabiliste par pipéracilline/tazobactam et vancomycine a été instaurée. Le lavage broncho alvéolaire a montré la présence de Pseudomonas aeruginosa. La PCR sur sang était positive pour l'herpes simplex virus. Un traitement par Azactam et Aciclovir a donc été introduit. Le bilan de coagulation initial était normal. Deux jours après, le TP était à 30 % et le ratio TCA à 2,39. Le fibrinogène était à 11,58 g/L et les plaquettes à 296 G/L, écartant une CIVD. Le patient ne présentait aucun symptôme hémorragique, à l'exception d'une hématurie de faible abondance. Le dosage des facteurs II et V a révélé un taux de facteur II normal et un FV effondré à 6,9%. Compte tenu du contexte chirurgical, de l'infection et de l'antibiothérapie, un déficit acquis en FV a été suspecté. La recherche d'anticorps anti-FV a confirmé le diagnostic

avec un titre de 5 unités Bethesda. Le patient a été traité par corticothérapie afin d'éradiquer l'inhibiteur et a également reçu une cure d'immunoglobulines intraveineuses (IGIV) ainsi que des concentrés plaquettaires, apportant ainsi du facteur V intra-plaquettaire, moins sensible à l'inhibiteur. Le traitement par enoxaparine a été maintenu afin de prévenir le risque thrombotique. Une normalisation du taux de FV a été observée à J10 du traitement, avec une recherche d'anticorps anti-FV négative et une disparition de l'hématurie permettant l'arrêt progressif de la corticothérapie.

Conclusion : Le déficit acquis en FV a été suspecté devant une perturbation brutale du bilan d'hémostase et une baisse isolée du FV dans un contexte post-opératoire avec une exposition aux bêta-lactamines. Le diagnostic a été rapidement confirmé et une prise en charge adaptée a permis de prévenir les complications hémorragiques et thrombotiques. Le recours aux IGIV a probablement permis d'obtenir une éradication rapide de l'inhibiteur et de réduire la durée de la corticothérapie.

00113 - Résultats cliniques de 2 ans de traitement par efanesoctocog alfa chez des enfants atteints d'hémophilie A sévère : deuxième analyse intermédiaire de la cohorte européenne de l'étude XTEND-ed.

K.F. Fijn Van Draat¹, S. Susen², A.M. Albisetti³, Z.B. Zulfikar⁴, U.K. Khan⁵, H.P. Palmborg⁶, L.A.F. Abad-Franch⁷, B.N. Nolan⁸

¹Hôpital pour Enfants Emma/AMC, Université d'Amsterdam, Amsterdam, Pays-Bas - Amsterdam (Netherlands),

²Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Université de Lille - Lille (France),

³Hôpital Universitaire pour Enfants de Zurich, - Zurich (Switzerland),

⁴Service d'hématologie Pédiatrique, Institut d'oncologie de l'Université d'Istanbul, Centre des Maladies Hémorragiques Héritaires - Istanbul (Türkiye),

⁵Sanofi - Cambridge (United States),

⁶Sobi - Stockholm (Sweden),

⁷Sobi - Bâle (Switzerland),

⁸Children's Health Ireland De Crumlin - Dublin (Ireland)

Introduction : Efanesoctocog alfa est un traitement substitutif du facteur VIII (FVIII) first-in-class, à durée d'action prolongée et soutenue dans le temps (également appelé FVIII à demi-vie ultra-longue), conçu pour dépasser la limite de demi-vie imposée par le facteur von Willebrand. L'administration hebdomadaire d'efanesoctocog alfa a été bien tolérée et a offert une protection très efficace contre les saignements chez les enfants atteints d'hémophilie A sévère dans l'étude XTEND-Kids (NCT04759131). Les patients ayant terminé l'étude pouvaient poursuivre le traitement par efanesoctocog alfa dans l'étude d'extension à long terme, XTEND-ed (NCT04644575). Nous présentons ici les données des enfants européens issues de la deuxième analyse intermédiaire de l'étude XTEND-ed.

Matériels et Méthodes : Les enfants ayant précédemment reçu une prophylaxie hebdomadaire par efanesoctocog alfa dans l'étude XTEND-Kids étaient éligibles pour poursuivre le traitement (50 UI/kg par semaine) dans l'étude ouverte XTEND-ed (Bras A). Le critère principal d'évaluation est l'apparition d'inhibiteurs du FVIII. Les critères secondaires incluent les taux annualisés de saignements (ABR), l'efficacité du traitement des saignements et la tolérance. Date de gel des données : 22 février 2024.

Résultats : Les données de 33 garçons européens, âgés de moins de 12 ans à leur entrée dans l'étude XTEND-Kids, ont été incluses dans cette analyse (âge médian [min ; max] : 8 [4 ; 13] ans). La durée médiane (min ; max) du traitement dans XTEND-ed était de 69,0 (53,1–100,6) semaines, et la durée médiane (min ; max) cumulée du traitement, incluant XTEND-Kids, était de 120,6 (101,3–152,6) semaines. La dose hebdomadaire médiane (min ; max) était de 52,3 (29,6–55,6) UI/kg. Aucun inhibiteur du FVIII n'a été détecté. Dans

XTEND-ed, le taux annualisé moyen de saignement (ABR) modélisé était de 0,75 (IC 95 % : 0,46 ; 1,24). Les ABR moyens (ET) pour les périodes Jour 1–Mois 6, Mois 6–12 et Mois 12–18 étaient respectivement de 0,78 (1,66), 0,82 (1,85) et 0,82 (2,97), avec respectivement 76 %, 79 % et 82 % des participants ne présentant aucun saignement. Sur les 35 saignements traités au total, 30 (85,7 %) ont été résolus avec une seule dose d'efanesoctocog alfa. La réponse hémostatique au traitement des épisodes hémorragiques a été évaluée comme excellente ou bonne pour 42 injections sur 44 (95,5 %). Au total, 26 participants (78,8 %) ont présenté au moins un événement indésirable apparu au cours du traitement (EIAT), dont 2 (6,1 %) au moins un événement indésirable grave. Aucun EIAT grave lié au traitement, ni aucun EIAT ayant entraîné un décès ou une interruption du traitement, n'a été rapporté.

Conclusion : Les résultats sur deux ans chez des enfants européens atteints d'hémophilie A sévère dans l'étude XTEND-ed montrent que l'efanesoctocog alfa administré une fois par semaine continue d'être bien toléré et offre une protection très efficace contre les saignements, sans induire d'inhibiteurs du FVIII.

Etude financée par Sobi et Sanofi.

00115 - Résultats de l'enquête : Quand prescrire un génotypage devant un déficit rare en facteur de la coagulation ?

M. Fréty¹, P. Beurrier², A. Blandinières³, V. Cussac⁴, E. De Raucourt³, R. D'oiron³, C. Flaujac⁵, B. Frotscher⁶, M. Giansily-Blaizot⁷, B. Gillet⁸, C. Lavenue Bombled³, S. Meunier¹, L. Rugeri¹, F. Volot⁹, B. Wibaut¹⁰, V. Roussel-Robert³

¹Groupe "Déficits Hémorragiques Rares" de la SFTH - Lyon (France),

²Groupe "Déficits Hémorragiques Rares" de la SFTH - Angers (France),

³Groupe "Déficits Hémorragiques Rares" de la SFTH - Paris (France),

⁴Groupe "Déficits Hémorragiques Rares" de la SFTH - Le Mans (France),

⁵Groupe "Déficits Hémorragiques Rares" de la SFTH - Versailles (France),

⁶Groupe "Déficits Hémorragiques Rares" de la SFTH - Nancy (France),

⁷Groupe "Déficits Hémorragiques Rares" de la SFTH - Montpellier (France),

⁸Groupe "Déficits Hémorragiques Rares" de la SFTH - Caen (France),

⁹Groupe "Déficits Hémorragiques Rares" de la SFTH - Dijon (France),

¹⁰Groupe "Déficits Hémorragiques Rares" de la SFTH - Lille (France)

Introduction : Suite à la publication du PNDIS déficits rares et du référentiel de l'association des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM) en 2021 (1,2), notre groupe de travail « déficits hémorragiques rares » de la SFTH (société française de thrombose et d'hémostase), s'est intéressé à la stratégie de prescription d'un génotypage lors la prise en charge d'un patient atteint d'un déficit rare. Les réponses au sein du groupe ont été très diverses. Il nous a donc paru nécessaire d'élargir l'éventail des avis à l'ensemble des prescripteurs.

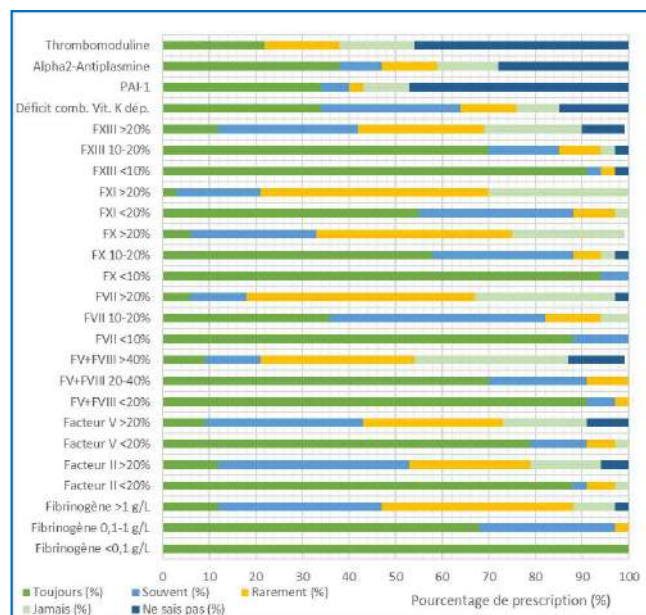
Matériels et Méthodes : Un questionnaire en ligne, via SurveyMonkey (3), comprenant 30 questions a été élaboré par le groupe et diffusé grâce à la newsletter de la SFTH aux prescripteurs potentiels en juin 2024. Les résultats ont été analysés en février-mars 2025.

Résultats : Nous avons eu 37 réponses. Le questionnaire a été complété entièrement par 86% des répondants. Le réseau GENOSTASE est connu par 81% des prescripteurs, mais seulement 24% déclarent connaître ses recommandations de génotypage publiées sur le site de l'ANPGM. Les résultats selon les déficits sont colligés dans la figure 1. Une étude génétique est principalement proposée en cas de déficit sévère (afibrinogénémie (100%), déficits sévères en FX (94%), FV+FVIII (91%) et en FXIII (91%)) ou modéré biologiquement, à l'exception des déficits combinés en facteur (F) V et FVIII où elle est également proposée en cas de déficit mineur. Les génotypes des déficits très rares sont les moins prescrits : thrombomoduline, alpha 2 antiplasmine, PAI-1 et le déficit combiné

en facteurs vitamine K dépendant. Les motivations de prescription sont par ordre de fréquence : les formes cliniques sévères (97%), les enquêtes familiales (69%), la confirmation d'un diagnostic de déficit constitutionnel (67%), un diagnostic prénatal (DPN) (63%), une discordance phénotype clinique et biologique (63%), l'enrichissement des bases de données (53%), les facteurs pronostics (47%), et peu par habitude du service (13%). Les motivations de non-prescription sont le manque d'intérêt pour le patient (58%), le refus du patient (36%), la méconnaissance des recommandations (21%), le coût (18%), les habitudes du service (9%), l'absence d'informations sur les sites de réalisation des études (6%).

Conclusion : Quel que soit le déficit, les génotypages sont prescrits majoritairement dans les formes sévères en accord avec les recommandations actuelles de l'ANPGM. Ces recommandations, encore peu connues des prescripteurs (24%), ont été rédigées par un collégial de biologistes moléculaires et peuvent ne pas refléter toutes les situations pratiques comme en témoigne l'hétérogénéité des réponses. De plus, nous ne savons pas si les recommandations, quand elles sont connues, sont suivies par les prescripteurs. Une connaissance des pratiques dans d'autres pays européens pourrait contribuer à définir des situations consensuelles de prescription de ces génotypages.

Prescriptions selon les types de déficits



00118 - Résultats cliniques de 3 ans de traitement par efanesoctocog alfa chez des adultes et adolescents atteints d'hémophilie A sévère : deuxième analyse intermédiaire de la cohorte européenne de l'étude XTEND-ed.

R. Klamroth¹, P. Chowdary², T. Lissitchkov³, M.T. Alvarez-Román⁴, U. Khan⁵, L. Bystricka⁶, E. Santagostino⁶, S. Susen⁷

¹Hôpital Vivantes, Friedrichshain - Berlin (Germany),

²Centre Katharine Dormandy de Traitement de l'hémophilie et des Thromboses, Royal Free Hospital - Londres (United Kingdom),

³Hôpital Spécialisé dans le Traitement Actif des Maladies Hématologiques, Service de Chimiothérapie, Hémothérapie et Maladies du Sang Héréditaires au centre d'hématologie Clinique - Sofia (Bulgaria),

⁴Hôpital Spécialisé dans le Traitement Actif des Maladies Hématologiques, Service de Chimiothérapie, Hémothérapie et Maladies du Sang Héréditaires au Centre d'hématologie Clinique - Madrid (Spain),

⁵Sanofi - Cambridge (United States),

⁶Sobi - Bâle (Switzerland),

⁷Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Université de Lille - Lille (France)

Introduction : Efanesoctocog alfa est un traitement substitutif du facteur VIII (FVIII) first-in-class, à action prolongée et soutenue dans le temps (également connu sous le nom de FVIII à demi-vie ultra-longue), conçu pour dépasser la limite de demi-vie imposée par le facteur von Willebrand. Administré une fois par semaine, efanesoctocog alfa a été bien toléré et a permis d'atteindre une activité du FVIII dans la plage normale ou quasi normale (>40 %) pendant la majeure partie de la semaine chez les adultes et les adolescents atteints d'hémophilie A sévère dans l'étude XTEND-1 (NCT04161495). Les patients ayant terminé l'étude pouvaient poursuivre dans l'étude d'extension ouverte à long terme, XTEND-ed (NCT04644575). Nous présentons ici les données des adultes et adolescents européens issues de la deuxième analyse intermédiaire de l'étude XTEND-ed.

Matériels et Méthodes : Les participants âgés de ≥12 ans ayant reçu de l'efanesoctocog alfa dans l'étude XTEND-1 étaient éligibles pour poursuivre une prophylaxie hebdomadaire (50 UI/kg) dans l'étude XTEND-ed (Bras A). Critère principal : apparition d'inhibiteurs du FVIII. Critères secondaires : taux annualisés de saignements (ABR), efficacité du traitement des saignements et tolérance. Date de gel des données : 22 février 2024.

Résultats : Les données de 76 patients de sexe masculin ont été analysées (âge médian [min ; max] : 37,5 [13 ; 71] ans). La durée médiane (min ; max) du traitement dans l'étude XTEND-ed était de 123,6 (22,9–140,6) semaines, et la durée médiane (min ; max) cumulée du traitement, incluant XTEND-1, était de 175,5 (46,3–192,6) semaines. La dose hebdomadaire médiane (min ; max) était de 51,3 (39,4–58,6) UI/kg. Aucun inhibiteur du FVIII n'a été détecté. Dans XTEND-ed, le taux annualisé moyen modélisé de saignement (ABR) était de 0,63 (IC 95 % : 0,44 ; 0,90). Les ABR moyens (ET) pour les périodes Jour 1–Mois 6, Mois 6–12, Mois 12–18 et Mois 18–24 étaient respectivement de 0,69 (1,92), 0,66 (1,59), 0,56 (1,27) et 0,61 (1,91), avec respectivement 80 %, 79 %, 78 % et 80 % des participants ne présentant aucun saignement. Globalement, 102 saignements traités sur 109 (93,6 %) ont été résolus avec une seule dose. La réponse au traitement des épisodes hémorragiques a été jugée excellente ou bonne pour 139 injections sur 160 (86,9 %). Au total, 64 participants (84,2 %) ont présenté au moins un événement indésirable émergent au cours du traitement (TEAE) ; 13 (17,1 %) ont présenté au moins un événement indésirable grave, dont 2 ont interrompu le traitement par efanesoctocog alfa en raison de la prise de médicaments interdits. Aucun événement indésirable grave lié au traitement ni aucun TEAE ayant entraîné un décès n'a été rapporté.

Conclusion : Les résultats sur trois ans chez des adultes et adolescents européens atteints d'hémophilie A sévère dans l'étude XTEND-ed montrent que l'efanesoctocog alfa administré une fois par semaine continue d'être bien toléré et offre une protection très efficace contre les saignements, sans développement d'inhibiteurs du FVIII.

Etude Financée par Sobi et Sanofi.

00119 - Evaluation de l'activité physique et la santé articulaire des patients atteints d'hémophilie A sous prophylaxie par efanesoctocog alfa: Caractéristiques des patients à l'inclusion de l'étude FREEDOM.

J. Astermark¹, H. Chambost², R. Berruoco³, G. Castaman⁴, S. Shapiro⁵, H. Ahlin⁶, J. Björkqvist⁶, M. Fusser⁶, P.A. Holme⁷

¹Service d'hématologie, Oncologie et Radiophysique, Hôpital Universitaire de Scanie et Service de Médecine Translationnelle, Université de Lund - Malmö (Sweden),

²Service d'hématologie, Immunologie et Oncologie Pédiatrique, Chu Timone - Marseille (France),

³Service d'hématologie Pédiatrique, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona - Barcelone (Spain),

⁴Centre des Maladies Hémorragiques et de la Coagulation, Service d'oncologie, Hôpital Universitaire de Careggi - Florence (Italy),

⁵Hôpitaux Universitaires d'Oxford, National Health Service Foundation Trust, Oxford, Royaume-Uni - Oxford (United Kingdom),

⁶Sobi - Stockholm (Sweden),

⁷Service d'hématologie, Hôpital Universitaire d'Oslo et Institut de Médecine Clinique, Université d'Oslo - Oslo (Norway)

Introduction : Efanesoctocog alfa est un traitement substitutif du facteur VIII (FVIII) first-in-class, à durée d'action prolongée et soutenue dans le temps (également connu sous le nom de FVIII à demi-vie ultra-longue), conçu pour dépasser la limite de demi-vie imposée par le facteur von Willebrand. Nous rapportons les caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude FREEDOM, une étude prospective de phase 3b évaluant l'activité physique et la santé articulaire chez des patients atteints d'hémophilie A sévère sous prophylaxie par efanesoctocog alfa.

Matériels et Méthodes : FREEDOM (NCT05817812) est une étude ouverte, à bras unique, ayant recruté des participants sur 32 sites en Europe. Les critères d'éligibilité incluaient des patients préalablement traités âgés de ≥ 12 ans avec une hémophilie A sévère ayant reçu une prophylaxie pendant au moins 12 mois avant l'inclusion. Après une visite de sélection, une période de transition de 30 à 45 jours avec le traitement antérieur a été réalisée. Les données sur les saignements au cours des six derniers mois et la prophylaxie antérieure ont été collectées lors d'une visite initiale. La santé articulaire a été évaluée par échographie (HEAD-US), IRM (échelle IPSG-MRI) et score de santé articulaire de l'hémophilie (HJHS) dans les 14 jours suivant l'inclusion. Les résultats rapportés par les patients et l'activité physique ont également été évalués (données non présentées). Les participants reçoivent ensuite une prophylaxie hebdomadaire par efanesoctocog alfa (50 UI/kg) pendant 24 mois.

Résultats : Un total de 93 patients ont été inclus. L'âge moyen était de 31,1 ans (ET : 14,5) (12–17 ans : 26,9 %, 18–44 ans : 52,7 %, 45–64 ans : 18,3 %, ≥ 65 ans : 2,2 %). Avant l'inclusion, les patients recevaient une prophylaxie par FVIII à demi-vie standard (SHL) (23,7 %), à demi-vie prolongée (EHL) (72,0 %), ou les deux (4,3 %). La fréquence moyenne hebdomadaire des injections et la consommation hebdomadaire moyenne étaient de 3,5 (ET : 1,4) et 107,6 UI/kg (ET : 46,0) (SHL-FVIII, n=26), et de 2,4 (ET : 1,1) et 94,8 UI/kg (ET : 50,2) (EHL-FVIII, n=70), respectivement. Au cours des six mois précédant l'inclusion, 65,6 % des patients n'avaient eu aucun saignement et 75,3 % n'avaient eu aucun saignement articulaire. Le taux annualisé moyen/médian de saignements (ABR) était de 1,32/0,0 (IQR 0,0–2,01) (tous saignements). L'ABR articulaire moyen/médian était de 1,04/0,0 (IQR 0,0–0,0). Il y avait 16 articulations cibles chez sept patients. Le score HJHS médian (IQR) était de 6,0 (1–17 ; n=87), le score total HEAD-US de 6,5 (0–14 ; n=92), et le score IRM de 8,0 (2–19 ; n=75).

Conclusion : La population recrutée comprend majoritairement des patients de moins de 45 ans (80 %), dont 27 % âgés de moins de 18 ans. Malgré de faibles ABR, des signes cliniques précoces d'altération de la santé articulaire ont été détectés chez la majorité des patients.

Étude financée par Sobi.

00120 - Profil de toxicité plaquettaire des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique, analyse multicentrique.

H. Touaiti¹, M. Kasdallah¹, H. Amouri¹, A. Farrah¹, H. Bel Hadj Othmen¹

¹Institut Pasteur Tunis - Tunis (Tunisia)

Introduction : La leucémie myéloïde chronique (LMC) représente 15% des leucémies de l'adulte. L'avènement des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) a révolutionné sa prise en charge, transformant un pronostic autrefois sombre en une maladie chronique contrôlable. Cependant, ces traitements peuvent induire des effets indésirables hématologiques, dont la thrombopénie constitue une préoccupation clinique majeure. Cette étude visait à déterminer la prévalence et les caractéristiques de la thrombopénie chez les patients atteints de LMC sous ITK ciblant la protéine de fusion BCR-ABL.

Matériels et Méthodes : Cette étude rétrospective multicentrique a été menée à l'institut Pasteur de Tunis en 2024, portant sur 59 patients atteints de LMC en phase chronique traités par ITK et suivis par quantification du transcrite BCR-ABL. Les patients en phase accélérée ou transformée et ceux présentant des données incomplètes ont été exclus. La thrombopénie a été gradée selon les critères standards : Grade 1 : thrombopénie légère (100 000-149 999 plaquettes/mm³), Grade 2 : thrombopénie modérée (50 000-99 999 plaquettes/mm³), Grade 3 thrombopénie sévère (<50 000 plaquettes/mm³) et Grade 4 : thrombopénie sévère avec risque hémorragique accru (<20 000 plaquettes/mm³).

Résultats : La population étudiée présentait une moyenne d'âge de 46 $\pm$ 12,5 ans et un sex-ratio F/H de 1,1. La prévalence globale de thrombopénie était de 28,8% (17/59 patients), avec 18,6% de grade 1 ; 8,5% de grade 3 et 1,7 % de grade 4. L'analyse par type d'ITK a révélé que 21,9% des patients sous Imatinib (ITK de 1^{ère} génération) présentaient une thrombopénie, dont 17% de forme légère et 4,9% de forme sévère (grade3). Pour le Nilotinib (ITK de 2^{ème} génération) 30,8% des patients (4/13) développaient une thrombopénie, majoritairement légère (23,1%). Le Dasatinib (ITK de 2^{ème} génération) était associé à la plus forte incidence de thrombopénie (80%), avec 60% de formes sévères, incluant un cas de grade 4. Le test exact de Fisher- Freeman-Halton a établi une corrélation positive statistiquement significative (p< 0,05) entre le type d'ITK et la survenue de thrombopénie, sans association avec l'âge, le sexe ou la durée du traitement.

Conclusion : La thrombopénie constitue un effet indésirable hématologique significatif chez les patients LMC traités par ITK, avec une prévalence et une sévérité variables selon la génération et le type d'inhibiteur utilisé. Le Dasatinib présente le profil hématologique le moins favorable, tandis que l'Imatinib offre le meilleur profil de tolérance plaquettaire. Ces résultats soulignent l'importance d'une surveillance hématologique régulière et d'une approche thérapeutique individualisée pour optimiser la prise en charge et minimiser les risques hémorragiques.

00121 - Les déficits héréditaires en FVII dans la région de Tlemcen, Algérie : une étude rétrospective clinico-biologique.

I. Gaouar^{1,2}, K.M. Taouli-Allal^{1,2}, S. Bouali^{1,2}, M. Lafendi^{1,2}, I. Benhbib^{1,2}, L. Henaoui^{1,3}

¹Laboratoire d'hémodiologie et Banque de Sang CHU Tidjani Damerdjil Tlemcen, Algérie

²Faculté de Médecine, Département de Pharmacie Benzerjeb Benouda Tlemcen -(Algérie)

³Service d'épidémiologie CHU Tidjani Damerdjil Tlemcen, Algérie.

Introduction : Le déficit congénital en FVII est une maladie hémorragique rare de transmission autosomique récessive, néanmoins c'est le plus fréquent des déficits des facteurs de la coagulation. L'intérêt de ce travail est de mettre l'accent sur les particularités phénotypiques de ce déficit dans une population de l'ouest algérien.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur le déficit constitutionnel en FVII au niveau de l'unité d'hémostase du service d'hémoblogie du CHU Tlemcen, de janvier 2018 à novembre 2024. Au total 67 patients (dont 32 cas index) ont été collectés, présentant un syndrome hémorragique ou asymptomatiques, identifiés lors d'un bilan d'investigation ou fortuitement (préopératoire) ou bien lors de l'enquête familiale. Le diagnostic était basé sur le dosage fonctionnel chromométrique du FVII avec un plasma déficient en FVII sur STA Compact® sur deux prélèvements différents avec une enquête familiale et une exclusion des causes acquises.

Résultats : L'âge moyen était de 24 ans (1-66ans), 64% étaient diagnostiqués à l'âge adulte vu la fréquence élevée des formes asymptomatiques (72%). Ratio H/F = 1 du fait du mode de transmission autosomique récessif. Un terrain consanguin a été retrouvé chez 8 patients. 14 % des sujets ont été diagnostiqués suite à un syndrome hémorragique et 35% lors d'un bilan préopératoire. 73,1% étaient asymptomatiques et 26,9% présentaient des signes cliniques (répartis en 3 grades : 1 ; 2 et 3) L'analyse de régression linéaire a révélé une faible association entre le niveau d'activité du FVII et l'intensité du syndrome hémorragique, étant donné que des sujets avec déficits sévères sont parfois asymptomatiques tandis que d'autres avec déficit modéré ont une symptomatologie sévère.

Conclusion : Le déficit constitutionnel en FVII est un trouble hémorragique hétérogène sur le plan clinique et biologique. Les manifestations hémorragiques ne peuvent pas être prédites par le niveau d'activité du FVII ce qui rend un consensus en matière de traitement prophylactique et curatif difficile à établir. La relation mutation-sévérité du syndrome hémorragique au sein de la population algérienne reste à explorer afin d'améliorer la prise en charge.

00125 - Apport des sciences humaines et sociales pour promouvoir des parcours de soins capacitants dans la maladie de Willebrand.

C. Gouédard¹, S. Susen², C. Paris², Y. Repessé³, N. Giraud⁴, G. Bourmaud¹, C. Delgoutel⁵, L. Numa-Bocage⁶, M. Pagoni⁷, E. Pont⁸, V. Rémy⁹, I. Soidet¹⁰, M.P. Vannier¹¹

¹Université Paris 8 - Saint-Denis (France),

²Centre de Référence de La maladie de Willebrand-Site Coordonnateur, Chu Lille - Lille (France),

³Centre de Référence de La maladie de Willebrand-Site Constitutif, Chu Caen - Caen (France),

⁴Association Française des Hémophiles - Paris (France),

⁵Conservatoire National des Arts et Métiers - Paris (France),

⁶Cy Cergy Paris Université, Association pour la Recherche sur le Développement des Compétences - Cergy (France),

⁷Université de Lille, Association pour la Recherche sur le Développement des Compétences - Lille (France),

⁸Université Paris 8 (CDD Chercheuse) - Saint-Denis (France),

⁹Université du Québec À Montréal - Montréal (Canada),

¹⁰Université Paris Nanterre - Nanterre (France),

¹¹Université de Nantes (mcf Émérite), Association pour la Recherche sur le développement des Compétences - Nantes (France)

Introduction : La recherche-action collaborative présentée, lauréate de l'appel à projets 2023 de la Fondation Maladies Rares « Sciences humaines et sociales et maladies rares », est conduite en partenariat avec le Centre de référence de la maladie de Willebrand (CRMW) et l'Association française des hémophiles. Elle documente les parcours professionnels de personnes vivant avec la maladie de Willebrand, en articulation avec leur santé, afin d'identifier les difficultés auxquelles elles sont confrontées et les savoirs expérientiels construits (Simon et al., 2019). Les recherches qualitatives dans ce domaine sont rares bien que les associations d'usagers du système de santé soulèvent la complexité de ces parcours (Mélhénas, 2013). À partir d'une analyse croisée des

parcours de travail et de santé, la visée de la recherche est de dégager, en collaboration avec les équipes partenaires, les leviers pour promouvoir des parcours de soins capacitants (Cuvelier et Fernagu, 2023).

Matériels et Méthodes : La méthode s'appuie sur une démarche d'accompagnement réflexif et de coanalyse des parcours avec les personnes concernées. Conduite par une équipe interdisciplinaire de chercheurs en sciences humaines et sociales auprès d'une dizaine de personnes recrutées via un appel à participation lancé par le CRMW, elle repose sur un entretien biographique (Demazière, 2007), un entretien focalisé sur les épisodes marquants via une mise en représentation visuelle du parcours réalisée préalablement par chaque participant (Gouédard et al. : 2023 ; à paraître) et un focus group. Les points saillants qui émergent des données entièrement retranscrites (représentant près de 40 heures d'enregistrement) sont ensuite coanalysés avec les partenaires lors de séminaires d'analyse réflexive pour croiser les expertises (Bourassa et al., 2017) et susciter des actions innovantes en matière d'accompagnement.

Résultats : Les résultats mettent en lumière que les processus de vulnérabilisation impactant les parcours professionnels sont multiples. Plusieurs phénomènes entravent la construction d'un parcours professionnel en santé (tels que la banalisation des règles hémorragiques entraînant un épuisement au travail, l'invisibilisation de la maladie) ou la favorisent (comme le soutien social). Les axes de transformation qui se dégagent invitent à travailler les rapports complexes entre travail et santé, à partir de la reconnaissance des savoirs expérientiels issus des parcours et transférables dans le domaine collectif, tant pour les personnes malades que pour leur accompagnants et les professionnels du soin.

Conclusion : La recherche offre une méthode originale pour coconstruire des parcours de soins capacitants qui puissent mieux intégrer le volet professionnel notamment en éducation thérapeutique du patient. Par la prise de conscience de la complexité des parcours, elle ambitionne de venir renouveler les capacités et le pouvoir d'agir (Rabardel et Pastré, 2005) de tous les acteurs impliqués pour soutenir la construction de parcours de travail en santé.

00126 - Evolution du programme d'éducation thérapeutique pour maladie hémorragique rare : expérience strasbourgeoise.

A.C. Gerout¹, O. Feugeas², D. Desprez³

¹Pharmacie Hospitalière - Strasbourg (France),

²CRC MHC - Strasbourg (France),

³HUS - Strasbourg (France)

Introduction : L'éducation thérapeutique vise à aider les patients et leur famille à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Aux hôpitaux universitaires de Strasbourg ; l'ETP pour les maladies hémorragiques rares (MHR) peut se décliner soit en séances individuelles soit collectives, animées toutes deux de manière pluriprofessionnelle. Il existe un programme destiné aux hémophiles, aux patients atteints de maladie de Willebrand ou de Thrombasthénie de Glanzmann depuis plus de 15 ans. Les séances collectives, favorisant les échanges d'expériences et de connaissances entre patients, s'avèrent très bénéfiques.

Matériels et Méthodes : Pourtant depuis la création du programme, les séances individuelles s'imposent de plus en plus. Les raisons de ce changement d'organisation sont multiples (

pandémie Covid 19, banalisation de certaines maladies hémorragiques en raison de l'avènement de nouvelles thérapeutiques, développement de l'E-ETP, non renouvellement du poste de APA ...). En essayant de viser de manière transversale un public plus large, l'équipe éducative du CRC MHC tente de donner un nouveau souffle au programme.

Résultats : Une séance axée sur la diététique et la carence martiale avec atelier culinaire a rassemblé une quinzaine de patient atteint de MHR divers. Une séance sur la bonne pratique des sous cutanées a intéressé des patients susceptibles de s'injecter de la desmopressine sous cutanée et des patients sous emicizumab Enfin un atelier de Street Art sur le thème Voyage et MHR a permis à une dizaine de patients de tout âge de s'exprimer. Chaque séance ludique ou pratique a été complétée par une intervention sur le thème spécifique de l'atelier, par la pharmacienne et le médecin. A distance, comme pour une séance classique, l'équipe ETP a réalisé une évaluation individuelle pour faire le point avec les patients. Tous les patients ont souligné le caractère bénéfique du « mélange » de pathologies hémorragiques.

Conclusion : Il nous paraît primordial à l'heure actuel de réinventer l'ETP, en diversifiant les acteurs, les outils de communication et d'animation.

00132 - Intérêt du séquençage d'un panel de gènes dans le diagnostic des thrombopénies constitutionnelles : retour sur une expérience Française.

M. Ibrahim-Kosta¹, D.P.P. Centre De Référence², A. Vincenot³

¹Aix Marseille Univ, Inserm 1263, Inrae 1260, C2vn, APhM, National Reference Center on Constitutional Platelet Disorders (CRPP), Marseille, France - Marseille (France),

²National Reference Center on Constitutional Platelet Disorders (CRPP) - France (France),

³Chu Robert Debré, National Reference Center for Inherited Platelet Disorders and Biological Hematology Service, Ap-Hp - Paris (France)

Introduction : Les thrombopénies constitutionnelles (TC) constituent des pathologies rares et hétérogènes, dont le nombre de gènes impliqués n'a cessé de croître au cours de ces dernières années, jusqu'à 41 en 2025 selon les experts de la société savante Clingen. Le diagnostic de TC repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques : une thrombopénie ancienne et chronique pouvant être associée à une histoire familiale de thrombopénie ou d'hémopathies malignes, et/ou des particularités cytologiques des plaquettes ou des leucocytes, et/ou des manifestations extra-hématologiques. La confirmation du diagnostic est moléculaire, par la mise en évidence d'un variant potentiellement pathogène dans l'un des gènes impliqués. En raison du grand nombre de gènes impliqués, le séquençage haut débit par panel de gènes est particulièrement adapté au diagnostic. Un panel de gènes harmonisé a été mis en place depuis 2016 au sein du Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires (CRPP). L'objectif de ce travail est d'évaluer chez les patients suspects de TC et adressés aux laboratoires de diagnostic moléculaire au sein du CRPP pour un séquençage du panel de gènes : le rendement diagnostique, la répartition des TC en fonction des gènes impliqués, la répartition des variants génétiques en fonction de leur classe de pathogénicité.

Matériels et Méthodes : Mille quatre cent sept patients adressés aux centres de l'Hôpital de la Timone (Marseille, APHM, n=485) et de l'Hôpital Robert-Debré (Paris, n=922) ont été inclus dans cette étude. Un diagnostic génétique est confirmé par la présence d'un ou de plusieurs variants classés pathogènes, probablement pathogènes (classes 4 et 5) ou de signification inconnue mais dont la pathogénicité est fortement suspectée (classe 3+) selon la classification de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).

Résultats : Parmi les 1407 patients testés, le diagnostic moléculaire de TC a été confirmé chez 646, soit 46 % des patients, ce qui témoigne de la performance de cette approche. Les gènes les plus fréquemment incriminés sont GP1BA, GP1BB, ITGA2B, ITGB3, ACTN1, MYH9, TUBB1, GFI1B codant respectivement pour les glycoprotéines plaquettaires GPIb-IX-V et α IIb β 3, l' α 1-actinine, la myosine non-musculaire de type IIA et la β 1-tubuline, constituants du cytosquelette plaquettaire ; et le facteur de transcription GFI1B. Ces gènes sont tous responsables de TC macrocytaires.

Conclusion : Ce travail constitue une étape préliminaire majeure permettant la caractérisation, au niveau national, des variants génétiques et du phénotype (travail en cours) des patients porteurs de TC, contribuant ainsi à une meilleure compréhension de ces pathologies rares.

00134 - Déficit sévère en facteur VII associé à un phénotype hémorragique sévère : cas de deux enfants traités en prophylaxie par facteur VII plasmatique.

Y. Mechelfekh¹, J. Rose¹, V. Cussac¹, V. Giacobbi-Milet², M. Louvigne², A. Chefedor², S. Lemoine¹

¹Centre de Ressources et de Compétences – Maladies Hémorragiques Rares du Mans, Centre Hospitalier du Mans - Le Mans (France),

²Service de Pédiatrie, Centre Hospitalier du Mans - Le Mans (France)

Introduction : Le déficit en facteur VII (FVII) touche 1 personne/500 000, avec une clinique variable allant de l'absence de saignement spontané aux saignements majeurs de type hémorragies intracérébrales (HIC). Les formes symptomatiques sévères, en particulier la survenue d'HIC chez les nouveau-nés, sont rares, avec peu de cas décrits dans la littérature.

Matériels et Méthodes : Nous présentons les cas de deux enfants suivis au CRC-MHR du Mans, porteurs d'un déficit sévère en FVII symptomatique justifiant une prophylaxie, réalisée par FVII plasmatique (Immuseven®).

Résultats : Le premier cas est celui d'une fillette de 4 ans (tableau 1) présentant à 2 jours de vie un saignement anormal suite à un prélèvement capillaire. Le bilan retrouvait un TP < 10 %, un FVII:C < 2 %, sans autres troubles de l'hémostase associés. Dans le mois suivant, elle présente un saignement du voile du palais avec déglobulisation et des rectorragies traitées efficacement par PPSB. A 1 mois, dans ce contexte clinico-biologique, une prophylaxie est initiée par FVII plasmatique 50 UI/kg 2 fois par semaine sur chambre implantable. A 6 semaines, une HIC est découverte sur le bilan scanographique réalisé de principe devant ce tableau clinico-biologique et la présence d'une dilatation ventriculaire révélée plus tôt à l'échographie transfontanellaire (détails des HIC tableau 2). L'HIC a été prise en charge par intensification du traitement par FVII plasmatique pendant 3 semaines, puis une prophylaxie par FVII plasmatique 3 fois par semaine est instaurée. Après un an sans saignement traité, elle présente à 13 puis 16 mois de nouvelles HIC, traitées chacune par FVII plasmatique pendant 3 semaines. Au décours, la prophylaxie par FVII plasmatique est augmentée à 4 injections par semaine. Après une période de plus de 2 ans sans saignement traité, et un retour à une prophylaxie à 3 injections par semaine, elle présente un nouvel épisode d'HIC à l'âge de 4 ans. L'HIC a été traitée efficacement par intensification de la supplémentation en FVII plasmatique pendant 3 semaines. Elle est actuellement en prophylaxie par FVII plasmatique 4 fois par semaine. Le deuxième enfant est un garçon de 8 ans (tableau 1) ayant présenté, en Italie à 2 semaines de vie, une HIC traitée par rFVIIa (Novoseven®) et PPSB. A l'âge de 6 mois, une prophylaxie par facteur VII plasmatique (Immuseven®) 50 UI/kg 2 fois par semaine a été introduite en relais du rFVIIa. A son arrivée en France à l'âge de 2 ans, la prophylaxie par FVII plasmatique 30 UI/kg 2 fois par

semaine a été poursuivie avec une très bonne efficacité. Il n'a pas présenté d'événement hémorragique sévère sous prophylaxie. Les chirurgies réalisées pour les deux enfants sous couvert d'une substitution en FVII n'ont pas été compliquées d'hémorragie (tableau 3).

Conclusion : Les cas de ces deux enfants porteurs d'un déficit sévère en FVII illustrent la possibilité d'une présentation hémorragique sévère dès les premières semaines de vie, et l'importance mais aussi le challenge que représentent la mise en place du traitement substitutif dans les premiers jours de vie. Le choix du traitement s'est porté sur le FVII plasmatique (Immuseven®) en autorisation d'accès compassionnel, en raison d'une meilleure maîtrise du volume d'injection (600 UI/10mL) en comparaison avec le rFVIIa, compte-tenu du faible poids de ces patients en période néonatale puis pédiatrique. De plus, ce traitement a offert la possibilité d'un suivi biologique par dosage du facteur VII.

Caractéristiques biologiques et démographiques

	Cas 1	Cas 2
Taux de facteur VII au diagnostic	< 2 %	< 2 %
Âge au diagnostic	2 jours de vie	2 semaines de vie (en Italie)
Parentalité	Parents non consanguins	Parents consanguins
Origine	Guyanaise	Sénégalaise
Mutation	c.904G>A ; p.Asp302Asn – Homozygote	c.485G>A ; p.Cys162Tyr – Homozygote
Anti-FVII	Absent	Absent

Détails des hémorragies intracérébrales

Cas 1	Cas 2
À 6 semaines, hématome tente du cervelet à droite de 5 mm d'épaisseur, stigmates d'hémorragie intraventriculaire et intraparenchymateuse punctiformes	Hémorragie sous-arachnoïdienne et sous-durale temporale droite
À 13 mois, hématome sous-dural aigu de la faux du cervelet et de la tente du cervelet à droite minime, petit hématome sous-dural aigu pariéto-occipital droit de 3 mm d'épaisseur	
À 15 mois, hématome sous-dural pariéto-occipital droit de 8 mm d'épaisseur	
À 4 ans, hématome sous-dural parafalcien et de la tente du cervelet du côté droit, hématome sous-dural aigu hémisphérique droit de 15 mm d'épaisseur	

Antécédents chirurgicaux

	Type de chirurgie	Âge	Substitution
Cas 1	Pose de chambre implantable	5 semaines	FVII plasmatique
	Pose de chambre implantable	4 ans	FVII plasmatique
Cas 2	Pose de chambre implantable + orchidopexie + posthécotomie (en 1 temps)	3 ans et demi	FVII plasmatique
	Kératotomie bilatérale	5 ans	rFVIIa

00147 - Impact des innovations thérapeutiques sur les consommations médicamenteuses dans les maladies hémorragiques rares.

E.M. Puget¹, M. Djeghroud¹, E. Zuner¹, S. Desage¹, S. Meunier¹, A. Lienhart¹, Y. Dargaud¹, V. Chamouard¹

¹Centre de Référence Nationale de l'hémophilie - Lyon (France)

Introduction : Les nouvelles thérapeutiques indiquées dans les maladies hémorragiques rares (MHR) tels que les facteurs à ½ vie allongée et les approches non substitutives comme emicizumab, sont une avancée notable pour la prise en charge des patients. L'objectif de l'étude est l'analyse de l'évolution des consommations en ambulatoire et en intra-hospitalier des médicaments antihémorragiques suite à l'introduction de ces innovations dans un centre de ressource et de compétence des MHR (CRC-MHR) et

dans sa zone d'influence (ZI) géographique de rétrocession de 2021 à 2024.

Matériels et Méthodes : Les données ont été extraites de la base NHEMO et de la Base Economique et Financière de l'hôpital. Elles concernent les quantités délivrées par spécialité pharmaceutique, par année, par lieu de rétrocession, pour les utilisations intra-hospitalières et ambulatoires du CRC-MHR et de sa ZI pour l'hémophilie A et B.

Résultats : Depuis 2021 la consommation locale de FVIII représente environ 4% du FVIII distribué au niveau national. La part des délivrances en hospitalisation croît en lien avec une augmentation de la chirurgie (de 4%, 7%, 13% et 19% respectivement de 2021 à 2024). Pour les rétrocessions, environ 40% sont effectuées dans la ZI. Une baisse des consommations de FVIII d'environ 22.6 MUI en 2021 à 13.9 MUI en 2024 a été observée ainsi qu'une diminution de la part des FVIII à ½ vie standard au profit des FVIII à ½ vie allongée (de 42%, 39%, 35% et 31% respectivement de 2021 à 2024). La consommation locale d'emicizumab représente environ 0.05 à 0.08% des consommations nationales. Les quantités d'emicizumab utilisées en intra hospitalier lors de l'initiation de ce traitement sont anecdotiques par rapport à celles utilisées en ambulatoire. Ces dernières ont augmenté passant de 141 040 mg en 2021 à 431 785 mg en 2024. Ces résultats sont en lien avec la baisse concomitante observée de l'utilisation du FVIII en ambulatoire. Les délivrances en ZI sont également en hausse (de 52%, 65%, 77% et 81% respectivement de 2021 à 2024) comme les dispensations réalisées en pharmacie d'officine (de 6%, 34%, 58% et 62% respectivement de 2021 à 2024). De 2021 à 2023, la consommation locale de FIX représentait environ 5% du FIX national et 12.42% en 2024. La part des délivrances de FIX en intra-hospitalier est stable pendant la période étudiée. Environ 45% des rétrocessions sont réalisées dans la ZI et représentent au total et en moyenne une quantité constante d'environ 7 MUI par an sur la période étudiée. On remarque une diminution notable des FIX à ½ vie standard au profit des FIX à ½ vie allongée sur la période étudiée (59%, 76%, 81% et 84% respectivement de 2021 à 2024).

Conclusion : L'analyse des consommations médicamenteuses d'un CRC-MHR permet d'illustrer l'impact des innovations thérapeutiques dans la pratique médicale. Cela permet d'engager une réflexion sur les enjeux à venir en termes de disponibilité et d'accès à ces médicaments tant sur le plan ambulatoire que sur la prise en charge en urgence.

00148 - Description du besoin médical non/partiellement couvert ayant conduit à l'octroi d'un traitement compassionnel par efanesoctocog alpha : résultats intermédiaires de l'étude ECHO.

A. Rauch¹, H. Maynadié², A. Fournel³, D. Desprez⁴, F. Volot⁵, A. Theron⁶, M. Trossaert⁷, S. Bayart⁸, Y. Repesse⁹, V. Chamouard¹⁰, R. D'oiron², S. Susen¹, H. Chambost¹¹

¹CRC-MHR Chu Lille - Lille (France),

²CRC-MHR Kremlin Bicêtre, Ap-Hp - Kremlin Bicêtre (France),

³CRC-MHR Chu Besançon - Besançon (France),

⁴CRC-MHR Chu Strasbourg - Strasbourg (France),

⁵CRC-MHR Chu Dijon - Dijon (France),

⁶CRC-MHR Chu Montpellier - Montpellier (France),

⁷CRC-MHR Chu Nantes - Nantes (France),

⁸CRC-MHR Chu Rennes - Rennes (France),

⁹CRC-MHR Chu Caen - Caen (France),

¹⁰CRC-MHR Chu Lyon, Observatoire Des Traitements De La Filière Mhemo - Lyon (France),

¹¹CRC-MHR Chu Marseille - Marseille (France)

Introduction : L'efanesoctocog alfa (EFA, Altuvoc®) est le 1^{er} concentré de facteur VIII (FVIII) conçu pour ne pas se lier au facteur von Willebrand (VWF) endogène afin de s'affranchir de la limite

imposée par l'interaction FVIII-VWF. Il dispose depuis juin 2024 d'une AMM européenne pour le traitement et la prévention des saignements et la prophylaxie périopératoire dans l'hémophilie A (HA). Une demande d'accès précoce avait été refusée par la HAS en raison de situations d'échec aux traitements existants considérées comme très rares et de l'absence d'études cliniques ayant évalué l'EFA dans cette population. D'après l'Observatoire des traitements de la filière MHEMO, 54 patients français ont secondairement bénéficié d'une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) à l'EFA, encore non commercialisé, pour un besoin médical partiellement/non couvert.

Matériels et Méthodes : ECHO est une étude rétrospective multicentrique ayant pour objectif de décrire la nature du besoin médical partiellement/non couvert ayant conduit à l'octroi d'une ACC. Les critères d'inclusion étaient tout patient HA modéré à sévère avec une ACC à une prophylaxie EFA (exclusion des patients traités en essai clinique). Les modalités antérieures de traitement ainsi que les données cliniques ± d'imagerie articulaire dans les 12 mois avant initiation de l'EFA ont été recueillies à partir des dossiers médicaux ainsi que l'évolution clinique et biologique sous EFA.

Résultats : 31/54 patients (27 HA sévères dont 6 avec antécédent d'inhibiteur fort répondeur, 4 HA modérés) ont été inclus par 10 centres (Table 1). Avant l'octroi d'ACC, tous ces patients étaient sous prophylaxie par emicizumab (n=12), concentré de FVIII à demi-vie prolongée (FVIII-EHL, n=15 dont 4 avec un antécédent de traitement par emicizumab) ou demi-vie standard (FVIII-SHL, n=4). Sous emicizumab, l'AAC était motivée cliniquement par une pseudotumeur hémophilique évolutive (n=1) ou la persistance d'hémarthroses et/ou hématomes en l'absence de contexte d'ADA ou d'inobservance (n=11). Sous FVIII, la motivation clinique de l'AAC était plus multifactorielle (Table 2). Chez 10 patients, la caractérisation du besoin médical partiellement/non couvert s'est également effectuée sur des critères radiologiques avec l'identification d'au moins une synovite modérée à sévère sous prophylaxie par emicizumab (n=5) ou FVIII (n=5). Après un suivi médian de 4 mois [2.25-6] sous EFA (50 UI/kg, 1 fois/semaine), 27 patients (87%) sont asymptomatiques. Un patient avec un antécédent d'inhibiteur fort répondeur a nécessité une intensification de prophylaxie en raison d'un taux de FVIII < 1% à 7 jours de son injection. Dans le sous-groupe de patients traités par EFA en relais d'une prophylaxie par FVIII, le taux de FVIII chromométrique résiduel (à 7 jours de l'injection d'EFA) était significativement plus bas chez les patients avec un ATCD d'inhibiteur fort répondeur (p=0.005, Figure 1)

Conclusion : Un antécédent d'inhibiteur fort répondeur semble associé à un taux de FVIII résiduel plus faible sous prophylaxie EFA que ce qui est rapporté dans les études pivots. Ce résultat reste à confirmer sur l'ensemble de la cohorte par une évaluation biologique centralisée. Les résultats finaux (objectif d'inclusion ≥ 80% des patients en AAC) seront présentés à l'ANSM en retour de l'usage compassionnel.

Population de l'étude

	Enfants < 12 ans (n=4)	Adolescents et adultes (n=27)
Âge, médiane (interquartiles)	8.5 [5-10.2]	32 [18-59]
Indice de masse corporelle, médiane (interquartiles)	17.8 [15.2-24.7]	23.7 [20.4-28.3]
Hémophilie A, n	4	27
Forme sévère	3	24
Forme modérée	1	3
ATCD inhibiteur, n	0	8
Fort répondeur	0	0
Faible titre ou/ou transitoire	1	1

* Antécédent de succès d'ITI chez ces 5 patients (résumé historique d'inhibiteurs) : E 22, 114, 400, 520 et 1480 unités Bethesda)

Besoin médical motivant l'octroi d'AAC

	Emicizumab (n=12)	FVIII-EHL (n=15)	FVIII-SHL (n=4)
Age	38 (11-87)	28 (5-70)	38 (6-74)
Nombre mensuel d'injections, médiane (interquartiles)	2 (2-4)	10 (4-16)	7 (4-12)
Antécédent de traitement par emicizumab	12	4	0
Phénotype hémorragique avant l'EFA*			
Patients avec hémorragie à risque vital	0	0	0
Hémorragies traitées, médiane (interquartiles)	4 (2-18)	3 (0-10)	3.5 (2-8)
Hémarthroses, médiane (interquartiles)	3 (2-16)	1.5 (0-7)	2.5 (0-8)
Patients avec ≥ 1 activation cible*	4	4	1
Patients cliniquement asymptomatiques, n (%)	0	3 (20%)	0
Niveau d'activité plasmatique*	1 (0-2)	2 (0-3)	1 (0-3)
Motifs (s) de la demande AAC			
Critères cliniques			
Pseudotumeur à risque vital	1†	0	0
Persistance hémarthroses/hématomes	11	13	3
Difficultés d'accès veineux	0	4	1
Difficultés d'observance	0	5	1
Comorbidités	1‡	0	1§
Maintien tolérabilité	0	4	1
Critères radiologiques	5/6¶	5/6¶	5/6¶
Critères biologiques			
ADA neutralisant	0	-	-
Demi-vie faible FVIII	-	4	4

* Dans les 12 mois précédant l'introduction de l'EFA

† Selon définition ISTH

‡ D'après Gosselin, CR et al., JAMA, 2012;308(14):1452-1459

§ Pseudo-tumeur hémophilique évolutive sous emicizumab et anticoagulation curative par AOD

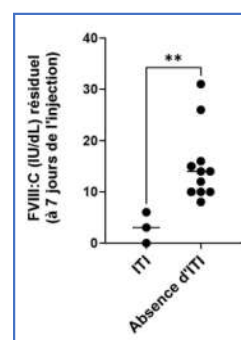
¶ Epilepsie responsable de chutes multiples

‡ Hydrocéphalie à pression normale, symptomatique, avec indication de ponctions lombaires assistées

§ Au moins une synovite modérée à sévère chez 5/6 patients évalués par échographie-doppler ou IRM articulaire

¶ Au moins une synovite modérée à sévère chez 5/6 patients évalués par échographie-doppler ou IRM articulaire

Taux de FVIII résiduel selon ATCD ou non d'ITI



00157 - Déficit congénital en facteur VII : A propos de deux cas cliniques.

A. Khernach¹, R. Seddik¹

¹Service Hématologie, Laboratoire Central Chu Mohammed VI, Faculté de Médecine et de Pharmacie - Oujda (Morocco)

Introduction : Le facteur VII est une sérine protéase vitamine K dépendante. Il permet l'initiation de la coagulation en cas de nécessité. Son déficit fait partie de troubles hémorragiques rares à transmission autosomiques récessifs. Les manifestations cliniques sont extrêmement variables allant d'un état asymptomatique à des hémorragies graves potentiellement mortelles. Nous rapportons deux cas de déficit en facteur VII : le premier a été diagnostiqué après le détachement du cordon ombilical, tandis que le second a été identifié lors d'un bilan préopératoire avant une circoncision.

Matériels et Méthodes : Etude rétrospective, descriptive et observationnelle, sur une période de 8 mois. Les critères d'inclusion comprenaient tous les patients présentant un temps de prothrombine (TP) bas, un temps de céphaline activée (TCA) normal et un taux de facteur VII pathologique, avec ou sans syndrome hémorragique. Ont été exclus les patients présentant des anomalies du bilan d'hémostase mais avec des taux de facteurs de coagulation normaux, y compris le facteur VII. Nous avons effectué le dosage du TP, du TCA ainsi que du facteur VII sur l'automate d'hémostase CS1000 de Sysmex

Résultats : Cas 1: nouveau-né de sexe masculin, fils unique de parents consanguins 1er degré, a été hospitalisé à J8 de vie pour un syndrome hémorragique fait de saignement à la chute du cordon ombilical. Il a reçu un traitement à la vitamine K. Deux jours après sa sortie, le nouveau-né a présenté un saignement suite au détachement spontané d'une croûte d'une écorchure sur le cuir chevelu, accompagné d'ecchymoses au niveau des bourses. Un bilan biologique initial réalisé met en évidence une anémie à 6,9 g dl⁻¹, les plaquettes à 564000/mm³, avec un TP à 11 % et un TCA

normal. Le dosage des facteurs de coagulation a objectivé un taux du facteur VII effondré (< 6%) à plusieurs reprises. Le Facteur VIII à 43% et le taux du FIX à 65,4%. Le diagnostic du déficit en FVII est retenu. Le traitement novoseven est administré. Une étude génétique a été réalisée ayant objectivé une mutation homozygote pour le variant F7 :p.(Gly420Asp). Un conseil génétique et une enquête familiale ont été recommandés. Cas N°2 : nourrisson de sexe masculin, issu d'un mariage non consanguin, a été hospitalisé à l'âge de 19mois suite à un bilan de crase pour circoncision, revenant en faveur d'un TP bas à 48,7% et un rapport TCA à 1. L'examen clinique trouve un nourrisson stable sur le plan hémodynamique avec la présence d'un débord hépatique à l'examen abdominal. Le reste de l'examen somatique était sans particularité. Le bilan biologique réalisé objective des valeurs normales de l' Hb, des plaquettes ainsi que de l'hématocrite. Le Bilan hépatique était normal. Quant au bilan d'hémostase, il a révélé un TP bas à 41%, un rapport TCA normal à 1. Un dosage chromométrique du FVII a été réalisé, objectivant un déficit en ce dernier (< à 6%)

Conclusion : Le déficit en facteur VII est un trouble hémorragique rare, mais d'une grande importance clinique. En raison de sa présentation diverse, les erreurs de diagnostic sont fréquentes. Une anamnèse détaillée et des tests de coagulation spécifiques sont cruciaux pour un diagnostic précis et une prise en charge rapide.

Comparaison des deux cas cliniques

Paramètre	Cas 1	Cas 2
Temps de prothrombine (PT)	11%	41%
Temps de thromboplastine partielle activée (aPTT)	Normal	Normal
Activité du FVII	< 4,4%	< 6%
Consanguinité parentale	Oui	Non
Mutation génétique identifiée	Homozygote Gly420Asp	Non précisée

00158 - Évaluation de l'impact sociétal de emicizumab en France depuis son autorisation de mise sur le marché : bilan de 2018 à 2024.

H. Leleu¹, F. Laurie², A. Roula³, T. Gwladys³, C. Valérie⁴

¹Public Health Expertise - Paris (France),

²Health, Systemic, Process, Ur 4129 Research Unit, University Claude Bernard Lyon 1, University of Lyon - Lyon (France),

³Roche - Boulogne-Billancourt (France),

⁴Haemophilia Treatment Centre and French Reference Centre on Haemophilia, Louis Pradel Hospital, Hospices Civils de Lyon - Bron (France)

Introduction : emicizumab est un traitement prophylactique indiqué dans la prévention des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A sévère avec ou sans inhibiteur et chez l'hémophile A modéré présentant un profil hémorragique. Les études cliniques HAVEN ont démontré qu'un traitement prophylactique par emicizumab permettait une réduction significative des épisodes hémorragiques par rapport à l'absence de prophylaxie. Disponible en France depuis 2018, l'impact sociétal d'emicizumab, au-delà de ses bénéfices cliniques, demeure peu exploré. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact sociétal entre 2018 et 2024 de l'introduction d'emicizumab en France, en considérant ses effets sur la réduction des saignements et ses conséquences associées.

Matériels et Méthodes : Un modèle médico-économique a été construit afin d'estimer l'impact associé à l'usage d'emicizumab dans la population d'indication. Ce modèle repose sur les données d'efficacité cliniques issues des essais HAVEN 1 et HAVEN 3, notamment les taux annualisés de saignements (tous types de saignements, saignements hospitalisés, saignements articulaires) ainsi que les durées d'hospitalisation. Ces données ont été

combinées à des données sur les pratiques de prise en charge et la part des patients traités par emicizumab en prophylaxie à partir des données de l'Assurance Maladie. Le scénario actuel avec emicizumab a été comparé à un scénario théorique sans prophylaxie par emicizumab. Les impacts analysés incluent la réduction des hospitalisations associées aux saignements et aux complications hémorragiques, dont l'utilisation de facteur VIII, les économies en coûts directs (hospitalisation, traitements) ainsi que les coûts indirects (perte de productivité des patients et aidants, transports). L'analyse a été conduite selon une perspective sociétale française.

Résultats : Le modèle estime qu'entre 2018 et 2024, l'utilisation d'emicizumab aurait permis d'éviter environ 10 000 journées d'hospitalisation, générant une économie estimée à 6 millions d'euros en dépenses hospitalières. En prenant en compte la baisse des besoins en traitements liés aux saignements et les coûts de soins associés, les économies totales pour l'Assurance Maladie sont estimées à 1,0 milliard d'euros. Pour les patients et leurs aidants, la diminution du nombre de visites hospitalières aurait permis d'éviter la perte d'environ 245 000 journées de travail, représentant 35 millions d'euros d'économies pour la société.

Conclusion : l'introduction d'emicizumab en France a eu un impact sociétal positif substantiel. Cet impact inclut des économies pour les financeurs publics, une disponibilité accrue des ressources hospitalières, ainsi qu'une réduction du temps associé à la prise en charge de la maladie et une amélioration de la productivité pour les patients et leurs aidants. Ces résultats soulignent l'importance d'adopter une perspective sociétale dans l'évaluation des traitements innovants pour les maladies chroniques telles que l'hémophilie A.

00165 - Maladie de willebrand chez l'enfant : Challenges diagnostiques à travers trois cas cliniques.

A. Khernach¹, G. Ayad², R. Seddik³

¹laboratoire d'hématologie, Chu Mohammed VI, ³Faculté de Médecine et de Pharmacie - Oujda (Morocco),

²service de Pédiatrie, Chu Mohammed VI, faculté de Médecine et de Pharmacie - Oujda (Morocco),

³laboratoire d'hématologie, ³ Faculté de Médecine et de Pharmacie - Oujda (Morocco)

Introduction : La maladie de willebrand (MW) est une affection hémorragique constitutionnelle causée par un défaut quantitatif ou qualitatif du facteur Willebrand (VWF). Sa principale particularité est sa très grande hétérogénéité clinique, biologique et moléculaire. Le diagnostic repose sur l'association d'antécédents hémorragiques personnels et familiaux à des anomalies biologiques évocatrices. À travers l'analyse de trois cas cliniques distincts, nous illustrerons la diversité des formes cliniques de la maladie de Willebrand et les défis diagnostiques posés par cette pathologie.

Matériels et Méthodes : Etude rétrospective, descriptive portant sur trois cas de la MW au service de l'hématologie et de pédiatrie, CHU mohammed VI, entre 2019 et 2024. Critères d'inclusion :
 :xEnfants pris en charge dans le service de pédiatrie durant la période d'étude;
 :xDiagnostic confirmé de maladie de Willebrand, basé sur les critères cliniques et biologiques (dosage du facteur de Willebrand : antigène et activité), activité du facteur VIII; Dossiers médicaux complets
 Critères d'exclusion : Patients présentant un déficit en facteur de Willebrand non confirmé par les tests biologiques standards ; Les cas de coagulopathies acquises; Les dossiers médicaux incomplets

Résultats : Cas 1 : Enfant de 11 ans, admis pour des épistaxis et des gingivorragies. Le bilan biologique a révélé une anémie ainsi qu'une thrombopénie. Un frottis sanguin a permis d'éliminer une fausse

thrombopénie. Un myélogramme a également été effectué orientant vers une origine périphérique de la thrombopénie. Le taux de prothrombine (TP) à 77 % et un temps de céphaline+ activateur (TCA) à 1. Le dosage du vWF antigène était normal, tandis que l'activité du vWF était indétectable. Le facteur VIII, était normal. Le diagnostic de la MW type 2B a été posé. Cas2 : Un garçon de 9 ans, hospitalisé pour des épistaxis sévères et des ecchymoses diffuses. L'exploration biologique a révélé une anémie modérée avec une numération plaquettaire normale. Le TP était à 94 % et le TCA était allongé (rapport à 2,5). Le fibrinogène et le facteur V étaient normaux. En revanche, le facteur VIII était très diminué à 1,10 %. Le dosage du vWF a montré une activité indétectable ainsi que celui de son antigène. Le diagnostic de MW type 3 a été retenu. Cas3 : Fille de 13 ans, admise pour des épistaxis itératives et un purpura ecchymotique diffus. L'hémogramme a révélé une anémie modérée et une numération plaquettaire normale. Le TP était à 70 % et un rapport TCA légèrement allongé (1,42). Le facteur VIII à 121 % et Le facteur IX à 65 %. Le dosage de l'activité du vWF était diminuée à 39 %, alors que le taux de l'antigène du vWF était conservé. Devant la discordance entre l'activité et l'antigène, associée aux données clinique et biologique, le diagnostic de MW de type 2, hors sous-types 2N et 2B, a été retenu. L'évolution a été marquée par la survenue de complications majeures, notamment un hématome profond du muscle psoas. Tableau

Conclusion : Ces trois cas illustrent l'hétérogénéité clinique de la MW, avec des formes sévères (type 3) et modérées (type 2). Le diagnostic précis est essentiel pour guider le traitement, comprenant des concentrés de vWF/FVIII, de la desmopressine et des antifibrinolytiques. Les complications hémorragiques graves soulignent l'importance d'une prise en charge précoce et d'un suivi spécialisé.

Comparaison des bilans biologiques des trois cas.

Paramètres	Cas 1	Cas 2	Cas 3
Hb(g/dl)	8,7	10	11
Plaquettes(mm3)	74000	391000	292000
TP %	77	94	70
Rapport TCA	1	2,5	1,42
Facteur VIII %	87	1,10	121
Fibrinogène	2,9	2,6	3,1
vWF activité %	Indétectable	Indétectable	39
vWF antigène %	84	Indétectable	76

00167 - Hémophilie A acquise dans le contexte d'une pancréatite aiguë auto immune de type 2.

M. Iarossi¹, JL Frossard¹, C. Fontana¹, A. Casini¹

¹Hug - Geneve (Switzerland)

Introduction : L'hémophilie acquise A (AHA) est une pathologie auto-immune rare, dont l'incidence est estimée entre 1 et 1,5 cas par million d'habitants. Le diagnostic peut être posé de manière fortuite, mais il est le plus souvent motivé par la survenue de saignements inhabituels. Dans seulement 50 % des cas, une étiologie sous-jacente est identifiée, incluant notamment les maladies auto-immunes, les néoplasies ou la grossesse. L'évolution de l'AHA est généralement brutale et sévère, en particulier chez les patients âgés et polymorbides, avec un taux de mortalité avoisinant les 15 %. Ce risque est principalement imputable à la pathologie causale, mais également aux effets délétères de

l'immunosuppression. Nous rapportons ici un cas d'AHA survenu dans le contexte d'une pancréatite auto-immune de type 2 nouvellement diagnostiquée, et proposons une revue de la littérature des cas associant AHA et pancréatite auto-immune (PAI).

Description du cas : Il s'agit d'un patient de 63 ans, récemment diagnostiqué d'une pseudo-tumeur pancréatique, initialement suspectée d'être un adénocarcinome. Il a bénéficié d'une duodéno-pancréatectomie céphalique en juin 2022. L'examen anatomopathologique a mis en évidence une pancréatite chronique associée à une fibrose intense centrée sur les canaux, avec des infiltrats granulocytaires intra-épithéliaux étendus, sans augmentation significative des plasmocytes IgG4, évoquant fortement une PAI de type 2. Un allongement du PTT à 81 secondes (norme : 26–37 secondes) est constaté, alors qu'il était normal un mois plus tôt (24,4 secondes). Le Quick était normal à 95 % (norme : >70 %), et le fibrinogène à 3,8 g/L (norme : 2,0–4,0 g/L). Le facteur VIII était abaissé à 3 % (norme : >50 %), tandis que le facteur von Willebrand était supérieur à 200 %. Les facteurs IX, XI et XII étaient également dans les normes. Enfin, la présence d'un inhibiteur du facteur VIII à 1,4 UB a permis de confirmer le diagnostic d'AHA. L'hémogramme à l'admission mettait en évidence une anémie avec 65 g/L d'hémoglobine, sans autres cytopénies. Un traitement par FVIII porcin recombinant (Obizur®) à 100 UI/kg est initié en urgence, permettant une excellente réponse biologique initiale. Le traitement est poursuivi à 50 UI/kg deux fois par jour pendant quatre jours, mais l'efficacité devient transitoire malgré une augmentation de la posologie à 100 UI/kg, suggérant l'apparition d'un anticorps inhibiteur croisé. Au total, le patient reçoit 55 250 UI d'Obizur® durant une semaine. En parallèle, une corticothérapie par prednisone (1 mg/kg) est initiée dès l'admission, entraînant une amélioration progressive du FVIII, qui atteint 40 % au bout de 7 jours. La même dose est maintenue, avec un traitement bien toléré, hormis une décompensation diabétique dans un contexte de diabète pancréatoprive. Le patient a poursuivi un sevrage progressif de la corticothérapie, aboutissant à un arrêt complet au bout de 4 mois. Le taux de facteur VIII s'est maintenu au-dessus de 150 %, et l'inhibiteur a disparu, témoignant d'une réponse complète.

Conclusion : Nous rapportons un cas unique d'une AHA survenue dans le contexte d'une PAI de type 2, ce qui contraste avec les rares cas précédemment décrits dans la littérature, où l'AHA était associée à une PAI de type 1 et une maladie à IgG4. Le traitement par corticostéroïdes seuls a permis d'obtenir une rémission complète, sans récurrence à distance, comme rapporté dans deux autres observations cliniques similaires.

Comparaison des bilans biologiques des trois cas.

Paramètres	Cas 1	Cas 2	Cas 3
Hb(g/dl)	8,7	10	11
Plaquettes(mm3)	74000	391000	292000
TP %	77	94	70
Rapport TCA	1	2,5	1,42
Facteur VIII %	87	1,10	121
Fibrinogène	2,9	2,6	3,1
vWF activité %	Indétectable	Indétectable	39
vWF antigène %	84	Indétectable	76

00169 - Entretiens pharmaceutiques ciblant interactions médicamenteuses, automédication et risque de saignement au sein d'un CRC-MHR.

M. Dieghroud¹, E.M. Puget¹, E. Zuner¹, S. Desage¹, A. Lienhart¹, V. Chamouard¹

¹Hospices Civils de Lyon - Bron (France)

Introduction : Chez les patients atteints de maladie hémorragique rare, le risque de saignement suite à la prise concomitante de certains médicaments ou de phytothérapies peut être majoré et entraîner des complications. Ainsi, la mise en place d'entretiens pharmaceutiques ciblés sur les interactions médicamenteuses, l'automédication pouvant engendrer un risque de saignement semble pertinente. L'objectif est de répertorier les traitements, la pratique d'automédication et d'appréhender la connaissance des patients.

Matériels et Méthodes : Une grille d'entretien a été élaborée. Des entretiens pilotes ont été réalisés afin de la tester puis de l'adapter. Ces entretiens étaient destinés aux patients adultes atteints d'une maladie hémorragique rare ayant donné leur accord. La grille comportait quatre parties relatives à la prise en charge thérapeutique de la maladie hémorragique rare, à l'historique médicamenteux/automédication, aux habitudes alimentaires et aux interactions médicamenteuses. La plupart ont été réalisés entre la consultation médicale et la réalisation des prélèvements biologiques. Des comptes rendus d'entretien ont été rédigés et archivés dans le dossier du patient informatisé.

Résultats : Au total, 14 entretiens pilotes ont été réalisés d'une durée moyenne de 5 minutes. La partie relative à la prise en charge thérapeutique de la maladie hémorragique rare a été le plus souvent préremplie en amont de l'entretien à l'aide du dossier médical. L'historique médicamenteux a été plus ou moins renseigné selon les patients interrogés. La majorité des patients affirment avoir eu recours à l'automédication pour les douleurs et la fatigue. Ils n'ont pas rapporté de saignements suite à l'automédication, y compris avec la prise occasionnelle d'AINS. Les questions sur les habitudes alimentaires ont parfois suscité une interrogation des patients, surtout si elles n'étaient pas orientées sur des aliments précis. Quasiment tous les patients n'ont pas su définir la notion d'interaction médicamenteuse. Avant de s'automédiquer, certains recherchent des informations sur le risque de saignement (notices, internet) et/ou questionnent leur médecin/pharmacien. Tous les patients (sauf un) souhaiteraient disposer d'une liste de médicaments, de plantes pouvant entraîner un risque de saignement. Une version définitive de la grille a été établie suite à la relecture par les médecins et aux entretiens pilotes.

Conclusion : La pérennisation de ces entretiens pourrait être pertinente pour le recueil des pratiques d'automédication mais surtout pour sensibiliser les patients de façon ciblée. Les informations rapportées lors ces entretiens permettraient aux médecins d'approfondir des notions avec les patients lors des consultations médicales. Elles pourraient également servir de support à l'élaboration de séances d'ETP. Un document décrivant le risque de saignement en lien avec les interactions médicamenteuses et l'automédication semble être utile à concevoir.

Posters affichés
Mercredi 1er au vendredi 3 Octobre 2025
Hémostase et thrombose

00007 - Nouveaux paramètres érythrocytaires hémostaseologiques dérivés du principe Coulter : étude pilote dans le diabète sucré.

M. Chea¹, C. Bourguignon², S. Schuldiner², S. Bouvier¹, D. Isebe³, P. Taraconat³, J. Gris¹

¹Université Montpellier et Chu de Nîmes - Nîmes Cedex 9 (France),

²Chu De Nîmes - Nîmes Cedex 9 (France),

³Horiba Médical - Montpellier (France)

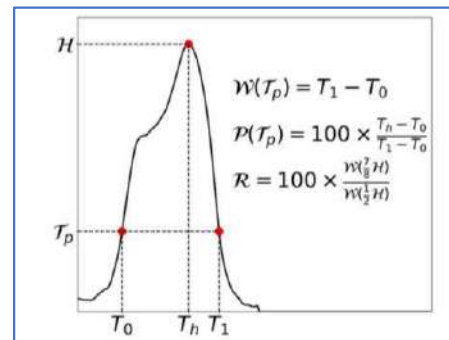
Introduction : Les paramètres hémostaseologiques reliés aux capacités de déformation des érythrocytes et à leurs adaptations aux conditions locales de flux sanguin pourraient participer de la description du risque thrombotique. Le principe ouverture-électrode Coulter(R) est central à bien des automates de numération globulaire. Il ne prend en compte que les cellules passant au centre de l'orifice. Les signaux électriques générés par les cellules passant à proximité des parois de l'orifice ont cependant des propriétés reliées à la forme et à la déformabilité de ces cellules (Taraconat P; et al.: PLoS One 2023; 18:e0280952 ET Cytometry A 2021; 99(10):977-986.). Nous avons réalisé une première étude pilote évaluant ces paramètres dans une pathologie fréquente connue comme associée à des modifications marquées des propriétés de déformabilité érythrocytaire et à un risque thrombotique: le diabète sucré.

Matériels et Méthodes : Structure : étude cas-contrôle. Participants : Patients : diabétiques consécutifs vus en consultation de Médecine Métabolique et Endocrinienne au CHU de Nîmes durant 5 semaines, N=225; Témoins : donneurs de sang consécutifs reçus en parallèle par l'EFS local, N=120. Prélèvement : sang total sur EDTA K3. Méthode : automate ABX Micros 60 muni d'une interface digitale permettant de traiter et décrire les signaux électriques induits par les passages dans le système ouverture-électrode Coulter(R) du canal rouge. Paramètres évalués : R et P, quantitatifs, selon description (Taraconat P; et al.: PLoS One 2023; 18:e0280952) (Figure 1); valeurs permettant de quantifier 3 principaux types de signaux, en forme de plateau, cloche ou pic (Figure 2) puis clustérisation des signaux définissant des sous-populations érythrocytaires (Figure 3). Statistique : tests non-paramétriques, régression logistique univariée puis multivariée, dérivation d'un score quantitatif décrivant la plausibilité d'être diabétique, capacité de discrimination analysée par courbes ROOC et AUC (statistiques C).

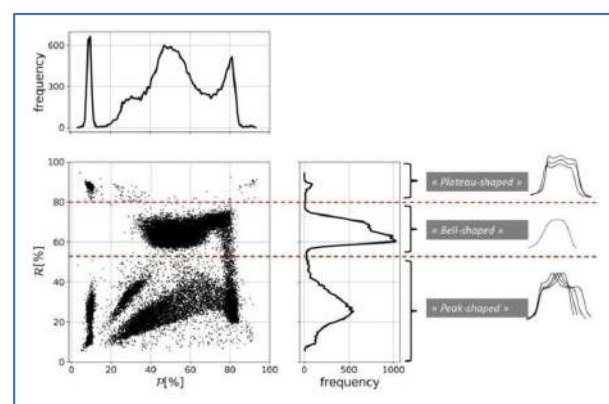
Résultats : L'analyse multivariée retient 4 paramètres associés au fait d'être diabétique, chacun à $p < 0,0001$: % de cellules à signal en cloche et de cellules à signal en pic, % de cellules dans le cluster C et dans le cluster I. Le score dérivé est très significativement associé au diagnostic de diabète sucré (Figure 4).

Conclusion : Des paramètres automatisables d'analyse du signal électrique généré par les érythrocytes passant dans un orifice Coulter(R) permettent de détecter et quantifier les anomalies de déformabilité érythrocytaire associées au diabète sucré. Leur association avec une issue clinique doit être étudiée. Le lien avec le risque thrombotique individuel est à approfondir.

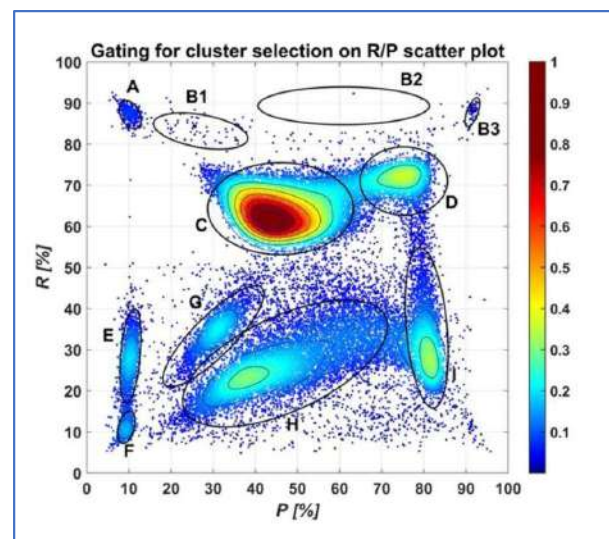
Définition des paramètres P et R



Les 3 principales sous-populations de rouges



Clustérisation en sous-populations de rouges



00008 - Embolies pulmonaires en France : gradients saisonniers et géographiques.

L. Léger¹, T. Boudemaghe¹, A. Perez-Martin¹, J.C. Gris¹

¹Chu de Nîmes - Nîmes (France)

Introduction : L'impact de l'ensemble des expositions environnementales au cours de la vie (exposome: donc du biotope) sur la maladie thromboembolique veineuse, expositions pouvant générer et/ou entretenir un phénotype thromboinflammatoire au moins pour partie, commence à peine à être étudié. Quelques données semblent montrer une modulation saisonnière. Nous avons interrogé le Système National des Données de santé (SNDS) pour analyser les prévalences des embolies pulmonaires (EP) hospitalisées en France selon la saison et la géographie.

Matériels et Méthodes : Matériels : 1- observations, déclarées dans le SNDS, de patients hospitalisés avec un diagnostic principal ou secondaire d'EP, 2012-2021; 2- archives du climat, Météo-France Données recueillies : date, sexe, âge, lieu d'habitation. Températures locales. Analyses : expression des prévalences journalières pour 100.000 habitants de même localisation géographique, ajustements selon nécessités, décompositions de séries temporelles, représentations géographiques par divisions administratives (régions, départements puis cantons), régression polynomiale quadratique entre prévalences standardisées par divisions géographiques et paramètre décrivant les extrêmes froids correspondants (quantile 10 de la température maximale journalière). Pour les données relatives: référence année 2019.

Résultats : L'analyse porte sur 439.924 EP. Les données 2012-2016 (N=205.888) sont similaires aux données 2017-2021 (N=234.036). Les prévalences journalières, femmes comme homme, décrivent une variation annuelle saisonnière, avec un pic en hiver, une vallée en été. Cette variation inter-saison (risque relatif de l'hiver vis-à-vis de l'été) n'a pas de systématisation géographique. Il existe un gradient géographique marqué, robuste, de l'Ouest vers l'Est, visible à l'échelon régional / départemental / cantonal, les plus faibles prévalences caractérisant Bretagne, Pays de la Loire, Aquitaine, Occitanie et Provence-Alpes-Côte d'Azur. Le rapport des sexes H/F se dessine en miroir du gradient géographique, le gradient géographique existe pour les deux sexes, le gradient géographique est conservé quelle que soit la saison. Il existe une corrélation forte entre prévalences et basses températures (R^2 ajusté 0,62 pour un découpage départemental, 0,49 à l'échelle cantonale).

Conclusion : L'épidémiologie des EP hospitalisées, durant 10 années, n'est pas homogène en France. Il y a un effet saison, un effet territoire et un effet basses températures. L'impact sur l'activation ou l'activabilité du système hémostatique doit être analysé. Les conséquences saisonnières et géographiques sur les pronostics et les résultats des essais thérapeutiques mérite approfondissement. Le lien avec les données émergentes concernant l'impact de la pollution atmosphérique doit être approfondi. La description phénotypique des patients doit maintenant intégrer leur biotope et ses caractéristiques. Se pose la question du retentissement sur la prise en charge thérapeutiques.

00034 - Évaluation de la viscosité sanguine et de la coagulation dans les polyglobulies : pertinence des marqueurs cliniques.

M.D. Ducray¹, M.H. Heiblig², H.R. Rezigue³, C.N. Nougier⁴, P.C. Connes¹, E.N. Nader¹, P.J. Joly⁵

¹Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité-Ea7424, Team « Vascular Biology and Red Blood Cell » Université Claude Bernard Lyon 1 et Laboratoire d'excellence du Globule Rouge (labex Gr-Ex), Pres Sorbonne - Lyon (France),

²Service Hématologie Clinique, Hôpital Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre Bénite - Lyon (France),

³Service d'hématologie-Hémostase, Hospices Civils de Lyon et 4ea 4609-Hémostase et Cancer, SFR Lyon Est, Université Claude Bernard Lyon I. - Lyon (France),

⁴Service d'hématologie-Hémostase, Hospices Civils de Lyon et 4ea 4609-Hémostase et Cancer, SFR Lyon Est, Université Claude Bernard Lyon I. - Lyon (France),

⁵Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité-Ea7424, Team « Vascular Biology and Red Blood Cell » Université Claude Bernard Lyon 1 et Laboratoire d'excellence du Globule Rouge (labex Gr-Ex), Pres Sorbonne et Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire, UF de Biochimie des Pat - Lyon (France)

Introduction : La polyglobulie (PG) est caractérisée par une augmentation anormale de la masse érythrocytaire (hématocrite (Hct) $\geq 49\%$ chez les hommes et $\geq 48\%$ chez les femmes) (Nathany et al. 2020). Il existe deux types de PG: (i) primitives, dues à des anomalies des progéniteurs érythroïdes (dont la polyglobulie de Vaquez) (Tefferi et Barbui 2020) et (ii) secondaires, dues à une augmentation de la production d'érythropoïétine en réponse à une hypoxie chronique, une dysrégulation génétique de la voie du facteur induit par l'hypoxie... Les patients atteints de PG peuvent présenter un syndrome d'hyperviscosité sanguine (SH) (Hafsa 2020) augmentant le risque thromboembolique (Marchioli et al. 2013)(Kumar et al. 2010). Les médecins se basent habituellement sur l'Hct et sur un score clinique dédié pour estimer le degré de SH d'un patient et décider de l'instauration ou non de phlébotomies. Or, ceci est fait indépendamment de l'étiologie de la PG et sans justification scientifique précise (Barbui et al. 2018). De plus, bien que la viscosité sanguine ne dépende pas uniquement de l'Hct, une mesure réelle de la viscosité sanguine n'est jamais réalisée en routine pour confirmer la présence d'une hyperviscosité. Le but de notre étude était de déterminer si l'Hct et le score de viscosité reflétaient la viscosité sanguine mesurée en laboratoire et d'examiner si cette viscosité sanguine mesurée était associée aux principaux paramètres de la formation d'un caillot sanguin.

Matériels et Méthodes : Quarante-deux patients atteints de PG primaire (n=8) ou secondaire (n=34) et 40 sujets sains (CTRL) ont été inclus dans l'étude. Le médecin a attribué aux patients PG un score de viscosité clinique (SV) selon des paramètres cardiovasculaires, neurosensoriel et cutanéomuqueux. A partir de la médiane du SV, deux groupes ont été constitués (SV+ et SV-). La viscosité sanguine a été mesurée à l'aide d'un viscosimètre cône-plan, l'Hct par micro-centrifugation, et les paramètres de la coagulation naturelle par thromboélastométrie-rotative (ROTEM).

Résultats : La viscosité sanguine des patients PG était significativement supérieure à celle des patients sains, et corrélée positivement à l'Hct, de manière plus forte aux vitesses de cisaillement élevées (225s-1 : $r = 0,7465$, $p < 0,0001$; 90s-1 : $r = 0,8041$, $p < 0,0001$) qu'aux faibles vitesses de cisaillement (22,5s-1 : $r = 0,5737$, $p < 0,0001$; 11,25s-1 : $r = 0,3112$, $p = 0,0448$). La viscosité sanguine mesurée aux différentes vitesses de cisaillement et l'Hct ne présentaient aucune différence entre les groupes SV+ et SV-. Les valeurs de viscosité sanguine n'étaient pas corrélées à la vitesse de formation du caillot, à sa fermeté maximale ou au temps de lyse.

Conclusion : En conclusion, les mesures d'Hct et du SV ne sont pas suffisantes pour conclure à la présence d'une hyperviscosité sanguine. De plus, l'activité de coagulation ne semble pas dépendante de la viscosité sanguine. Cela peut soit signifier qu'un syndrome d'hyperviscosité n'est pas prédictif du risque de thrombose, ou que le ROTEM n'est pas l'outil adapté pour évaluer le risque thrombotique chez les patients PG.

00049 - Effet de l'hématocrite in vitro sur la coagulation chez des sujets sains et des patients drépanocytaires.

M. Martin^{1,2}, C. Nougier^{3,4,#}, H. Rezigue^{3,4,#}, J. Catella^{1,2,5}, Y. Dargaud^{3,4}, P. Joly^{1,2,6}, F. Lima^{1,2}, B. Asghariastanehei^{1,2}, C. Halfon-Domenech^{7,8}, S. Poutrel^{1,8,9}, A.L. Peugnet^{1,7,8}, N. Garnier^{7,8}, E. Viot^{1,8,9}, E. Nader^{1,2,*}, P. Connes^{1,2,*}

¹Laboratoire interuniversitaire de Biologie de la Motricité - EA7424, Team « Vascular Biology and Red Blood Cell » Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France.

²Laboratoire d'Excellence du Globule Rouge (Labex GR-Ex), PRES Sorbonne, Paris, France.

³Service d'hématologie-hémostase, Hospices civils de Lyon, Bron, France.

⁴EA 4609-Hémostase et Cancer, SFR Lyon Est, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France.

⁵Service de Médecine Interne et Vasculaire, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁶Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire, UF de Biochimie des Pathologies Érythrocytaires, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, France.

⁷Institut d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique, Hospices civils de Lyon, Lyon, France

⁸Centre de Référence Constitutif, Syndromes Drépanocytaires Majeurs, Thalassémies et Autres Pathologies Rares du Globule Rouge et de l'Érythropoïèse, Paris, France

⁹Hôpital Edouard Herriot Service de Médecine Interne - Pavillon O, Hospices civils de Lyon, Lyon, France

Contribution équivalente

* Contribution équivalente

Introduction : La drépanocytose est une maladie autosomique récessive qui touche en premier lieu les globules rouges (GRs). Au-delà des complications directement liées aux anomalies morphologiques et rhéologiques des GRs, cette anémie hémolytique chronique conduit à une inflammation permanente qui participe à une suractivation du système de la coagulation. Cependant, de récentes études ont démontré que l'hématocrite influence le processus de coagulation. Il a notamment été observé des profils hypo-coagulables mesurés par thromboélastométrie rotative (ROTEM) chez des patients polyglobuliques. De plus, une modulation in vitro de l'hématocrite modifie les profils de coagulation déterminés par ROTEM. Le but de cette étude était de comparer les profils de coagulation de sujets sains et de patients drépanocytaires, dont l'hématocrite est diminué du fait de l'anémie hémolytique, ainsi que d'évaluer l'impact in vitro de la modulation de l'hématocrite sur la coagulation mesurée par ROTEM dans ces deux populations.

Matériels et Méthodes : Du sang citraté a été utilisé pour : i) comparer la coagulation à hématocrite natif de sujets sains (n=19 ; hématocrite = 43,1 +/- 3,9%) et de patients drépanocytaires (n=63 ; hématocrite = 29,3 +/- 4,5%), ii) tester in vitro l'impact de la modulation de l'hématocrite à 20 et 50 % (sujets sains n=6, patients drépanocytaires n=8) sur la coagulation. La coagulation et la fibrinolyse ont été étudiées par thromboélastométrie rotative (ROTEM).

Résultats : A hématocrite natif, les patients drépanocytaires présentaient une augmentation de l'amplitude du caillot sanguin ainsi qu'une tendance à un raccourcissement du temps avant le début de la coagulation, par rapport aux sujets sains. In vitro, les mesures de coagulation à hématocrite 20 % montraient une diminution du temps de coagulation associée à une augmentation de l'amplitude du caillot sanguin et une lyse allongée et retardée par rapport aux mesures réalisées à hématocrite 50% chez les sujets sains et chez les patients drépanocytaires. Nos résultats ont également montré que pour un hématocrite donné (20% ou 50%), les profils de coagulations des patients drépanocytaires étaient significativement plus coagulables que des sujets sains.

Conclusion : L'hématocrite semble jouer un rôle dans le processus de coagulation puisque la modulation du taux de GRs influence l'amplitude et la cinétique de formation des caillots sanguins. La

standardisation de l'hématocrite à 20 ou 50% permet de réduire partiellement le profil hyper coagulable observé chez les patients drépanocytaires à hématocrite natif, par rapport aux sujets sains. Associé à d'autres paramètres tels que l'état inflammatoire chronique lié à l'hémolyse intravasculaire, ou encore le déficit en protéines C et S régulièrement retrouvé chez les patients drépanocytaires, l'hématocrite participerait donc à l'état d'hyper coagulation observée chez les patients.

00060 - Do mitochondria-derived reactive oxygen species modulate platelet activation and aggregation: comparison between sickle cell patients and healthy individuals.

F. De Lima¹, E. Nader¹, S. Esperti¹, B. Asghariastanehei¹, A. Leuci², A.L. Peugnet³, D. Roussel⁴, Y. Dargaud², H. Rezigue², C. Nougier², C. Halfon-Domenech³, P. Connes¹

¹Laboratoire Libm, U7424, Equipe "biologie Vasculaire et du Globule Rouge", Faculté de Médecine Laennec, Université Claude Bernard Lyon 1 - Lyon (France),

²Laboratoire "hémostase et Thrombose", U4609, Université Claude Bernard Lyon 1 - Lyon (France),

³Institut d'hématologie et d'oncologie Pédiatrique (ihope), Hospices Civils de Lyon - Lyon (France),

⁴Laboratoire d'écologie des Hydrosystèmes Naturels et Anthropisés, CNRS UMR 5023, Université Claude Bernard Lyon 1 - Lyon (France)

Introduction : Previous studies have shown that platelets play an important role in the pathophysiology of sickle cell disease (SCD). Increased platelet activation has been reported and would contribute to the occurrence of clinical complications such as vaso-occlusive crises. In addition, increased production of mitochondrial reactive oxygen species (ROS) in platelets from SCD patients have been found to correlate with bioenergetic dysfunction and mitochondrial hyperpolarization. Our study investigated whether mitochondria-derived ROS could play a role in platelet activation and aggregation in SCD patients.

Matériels et Méthodes : Blood samples were collected in 3.6% citrate tubes from 25 SCD and 12 healthy individuals to obtain washed platelets. Flow cytometry was used to assess mitochondrial ROS, total ROS, P-selectin and intracellular calcium (Ca²⁺) levels. Platelet aggregation was assessed in a transmitted light aggregometer. We compared baseline values between the two groups and also conducted experiments by using TRAP6 (25µM, a platelet activator), antimycin A (AA, an inhibitor of complex III of mitochondrial respiration), or N-acetylcysteine (NAC, an antioxidant).

Résultats : SCD platelets were more activated at baseline than platelets from controls (P < 0.05). No difference was observed between the two groups for platelet Ca²⁺ levels. TRAP-6 was able to further activate platelets in both groups but the activation was higher in controls (P < 0.05). SCD platelets had higher levels of mitochondria-related ROS compared to platelets from healthy volunteers (P < 0.001). The use of AA increased mitochondrial ROS in platelets, as well as platelet activation, in the two groups (P < 0.001) but the increase for these two parameters was higher or tended to be higher in controls (P < 0.05; P = 0.1). The use of NAC was able to decrease P-selectin exposure in patients and controls at a dose of 200mg/mL (P < 0.01 and P < 0.001, respectively). NAC tended to decrease total ROS and decreased mitochondrial ROS (P < 0.01) in the SCD group, and decreased platelet aggregation in the control group only (P < 0.05).

Conclusion : Our results suggest that the higher mitochondria ROS is responsible for the higher platelet activation in SCD individuals. The lower platelet aggregation in patients, confirmed by our study, may be a consequence of a refractory state of platelets to continuous activation in vivo. Dysfunction in platelet mitochondrial

respiration could lead to alterations in platelet bioenergetics, which could contribute to a worsening of the patients' clinical condition. We are currently exploring the activity of the entire mitochondrial respiratory chain in healthy and SCD platelets and plan to investigate associations with clinical severity.

00065 - Etude moléculaire des variants thrombogènes des gènes F2 et F5 par discrimination allélique : interférences et solutions.

H. Gabsi¹, D. Helley¹, I. Présot¹, C. Rial¹, V. Chevalier¹, F. Dao¹, S. Gandrille¹, L. Darnige¹, L. Mauge¹

¹Université Paris Cité, Hôpital Européen Georges Pompidou, Ap-Hp, Service d'hématologie Biologique, Paris, France - Paris (France)

Introduction : Les approches moléculaires de recherche du variant G20210A du gène codant pour la prothrombine (F2) (rs1799963 ; NM_000506.4:c.*97G>A) et du Facteur V Leiden (FVL ; rs6025 ; NM_000130.4:c.1601G>A, p.(Arg534Glu) réalisées dans le cadre du bilan de thrombophilie ont considérablement évolué ces dernières années. Plusieurs techniques maison et trousse diagnostiques reposant sur des principes différents sont utilisées (Labrousche Colomer, 2020). La technique utilisée dans notre laboratoire est la discrimination allélique par PCR en temps réel utilisant des sondes fluorescentes Taqman. L'objectif de cette étude est de décrire l'impact de variants encadrant la zone d'intérêt sur la détection des variants recherchés.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective incluant les patients ayant des profils de fluorescence atypiques lors de la recherche du variant F2 G20210A et du FVL entre février 2021 et avril 2024. La recherche était basée sur l'utilisation de sondes fluorescentes TaqMan spécifiques de l'allèle muté ou de l'allèle sauvage et la PCR était réalisée sur un QuantStudioTM 7 (Applied Biosystem). Un séquençage par Sanger ou NGS a été réalisé chez les patients ayant un profil de fluorescence atypiques : exon 13 ou ensemble du gène pour le F5 et exon 14 pour le F2.

Résultats : Sur un total de 2759 recherches, 8 patients avaient un profil de fluorescence atypiques (7 pour le F2, 1 pour le F5). Pour les 7 patients avec profil de fluorescence atypiques pour le F2, le séquençage des régions d'intérêt a révélé la présence de la substitution nucléotidique C20209T à l'état hétérozygote, variant associé à un risque thrombotique plus faible. Pour le patient avec profil de fluorescence atypiques pour le F5, le séquençage a mis en évidence la délétion du nucléotide c.1600, à l'état hétérozygote, induisant la transformation p.(Arg534Glu*40) du gène F5 qui était associé à un déficit en FV (FV:C à 50%).

Conclusion : Les variants présents dans la zone d'hybridation de la sonde Taqman utilisée peuvent engendrer un échec de détection de l'allèle. Cela se caractérise par un profil de fluorescence atypique avec un signal de fluorescence éloigné des nuages de points correspondant aux trois profils possibles : sauvage homozygote, hétérozygote muté ou homozygote muté. Cela souligne l'importance de visualiser les données brutes pour valider une série et, si un profil de fluorescence atypique est visualisé, la nécessité de séquencer la zone d'intérêt pour pouvoir établir le statut mutationnel du gène concerné. Référence S Labrousche-Colomer, C James. Génotypage des variants thrombogènes FV Leiden et FII G20210A. Revue de biologie médicale, 2020. Inserm-03014646.

Référence

S Labrousche-Colomer, C James. Génotypage des variants thrombogènes FV Leiden et FII G20210A. Revue de biologie médicale, 2020. Inserm-03014646.

00104 - Time-course follow-up of successful treatment and blood activation biomarkers in a patient with VITT following the adenovirus vector Covid 19 vaccination.

P. Cauchie¹, C. Lelubre¹, S. Milas¹, M. Paree², E. Legros³, J. Amiral³

¹Chu Charleroi - Montigny Le Thilleul (Belgium),

²General Practitioner Charleroi - Charleroi (Belgium),

³Hyphen Biomed - Neuville-sur-Oise (France)

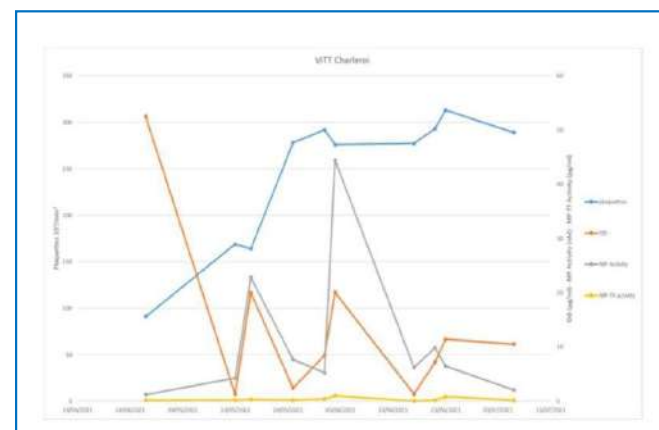
Introduction : We report the hemostasis biomarkers follow-up of an elderly patient who developed VITT following the Astra Zeneca adenovirus vector vaccine for Covid 19. This patient has successfully been treated with a combination of Apixaban and Clopidogrel after having been admitted with hepatic vein thrombosis, thrombocytopenia and high D-dimer.

Matériels et Méthodes : During a 4 years follow-up, we evaluated platelet counts, D-dimer, microparticles (MPs), tissue factor (TF)-bearing MPs, and antibodies against platelet factor 4 (PF4) or its complexes with heparin (HPF4).

Résultats : At patient admission, D-dimers were very high (53 µg/ml) and platelets at 92 G/L. VITT diagnosis was immediately suspected and confirmed by the discrepancies between the different anti-heparin-PF4 test. Upon antithrombotic treatment (Arixtra, followed by apixaban and clopidogrel) platelet count increased and D-dimers concentration decreased. Despite the well-accepted therapy, regular blood activation episodes occurred, concomitant with the D-dimer increase. Anti-PF4 antibodies were at a very high concentration, with an A450 of 2.50 for the dilution of 1:500 (the current assay dilution is 1:100). For the same plasma dilution antibodies to HPF4 had an A450 of about 1.90. Both antibody reactivities progressively decreased with time, but were still significant 6 months later. MP and MP-TF followed parallel kinetics to those of D-dimers.

Conclusion : Despite a successful anticoagulant and antiaggregant therapy combination and a rapid normalization of platelet counts the patient had recurrent episodes of blood activation evidenced by the D-dimers, MP and MP-TF peaks. Temporary discontinuation of antiplatelet therapy 3 years later resulted in a D-dimers rebound, requiring the reinstallation of the antiplatelet therapy. 4 years after the VITT onset, the patient is stabilized with this dual antithrombotic treatment.

Time course of the hemostasis biomarkers



00123 - Intérêt des monomères de fibrine comme marqueurs de thrombose en phase aiguë de Thrombopénie Induite à l'Héparine.

B. Giraud¹, A. Perrier-Cornet¹, J. Gay¹, C. Habay¹, C. Farkh¹, N. Ajzenberg¹, D. Faille¹

¹Chu Bichat - Paris (France)

Introduction : La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une complication rare mais potentiellement mortelle du traitement par héparine. La TIH est caractérisée par la formation d'anticorps IgG dirigés contre le facteur plaquettaire 4 complexé à l'héparine (anti-PF4/H), capables d'induire l'activation plaquettaire, un état d'hypercoagulabilité et des complications thrombotiques. Les objectifs de cette étude sont d'évaluer les monomères de fibrine plasmatiques (MF), marqueurs précoces de l'activation de la coagulation, au moment de la suspicion de TIH et d'analyser leur association avec le diagnostic de TIH et la présence de thrombose.

Matériels et Méthodes : Dans cette étude rétrospective monocentrique menée à l'Hôpital Bichat d'avril 2013 à décembre 2024, l'ensemble des échantillons avec dosage simultané des anti-PF4/H (Zymutest® HIA IgG, Hyphen Biomed) et des MF (FM Liatest®, Diagnostica Stago) ont été inclus. Le diagnostic de TIH a été confirmé par le test d'activation plaquettaire induite par l'héparine (HIPA).

Résultats : Parmi les 2218 dosages d'anti-PF4/H réalisés, 899 (40,5 %) ont été effectués en parallèle avec un dosage des MF. Les MF étaient positifs ($\geq 20 \mu\text{g/mL}$) dans 216/899 (24%) des échantillons. La proportion d'échantillons avec des anti-PF4/H positifs ($\geq 0,5$ U.DO) ne différait pas selon que les MF étaient positifs ou non [88/334 (26,3 %) vs 128/565 (22,1%), $p=0.2$]. Le test HIPA a été réalisé sur 257/334 (77 %) des échantillons avec anti-PF4/H positifs et MF disponibles. Les MF étaient positifs dans 65/257 (25,3 %) des échantillons. La proportion de patients avec un diagnostic confirmé de TIH ne différait pas selon que les MF étaient positifs ou non [(36/156 (23,1%) vs 29/101 (28,7%), $p=0.4$)]. Parmi les 218 patients ayant des anti-PF4/H positifs, 64 (29,3%) ont présenté une complication thrombotique. La proportion de patients avec thrombose était significativement plus élevée dans le groupe de patients avec MF positifs [(29/61 (47%) vs 35/157 (22%), $p=0.0002$)]

Conclusion : Les MF ne sont pas associés au diagnostic de TIH, que ce soit par la positivité des anti-PF4/H au moment de la suspicion de TIH, ou celle du test HIPA dans les échantillons positifs pour les anti-PF4/H. En revanche, un dosage positif des MF est associé à un surrisque de thrombose. Des MF positifs pourraient ainsi justifier de la recherche de thromboses asymptomatiques ainsi qu'à la mise en place d'un traitement anticoagulant alternatif avec une cible thérapeutique plus élevée.

00128 - Hemostatic complications and hematological malignancies: literature review.

S. Sabri Alaoui¹, I. Tlemçani¹, M. Amrani Hassani¹

¹Central Laboratory of Medical Analysis, Hematology Laboratory, Chu Hassan II, Fes, Morocco - Fes (Morocco)

Introduction : Thrombotic events and bleeding are serious complications of malignancy and its treatment. However there is paucy of data regarding the epidemiology of hemostatic abnormalities in hematological cancers; hence, evidence-based guidelines are limited. In addition, the anticoagulant therapy is often a challenging task in these unique patients who are at high hemorrhagic risk because of concomitant thrombocytopenia and

coagulopathy. The mechanisms of thromboembolic disease in patients with hematological malignancies are complex and multifactorial, and vary according to the underlying disease and therapy. The purpose of this study is to systematically identify published literature reporting the incidence and risk factors of hemostatic complications in hematological malignancies, incorporating a heterogenous group of diseases.

Matériels et Méthodes : Publications were collected through systematic searches for English language studies in PubMed and Embase libraries with no date restriction, supplemented by abstracts and associated posters from recent major conferences (2023-2024), using keywords « hemostatic abnormalities », « hematological malignancies », « acute leukaemia », « multiple myeloma », « lymphomas », « thromboembolic disease ». We reviewed each article and included only the most complete and relevant studies for analysis.

Résultats :

- Haemorrhagic complications were present in 42% with acute leukaemia, including minor and major bleedings.
- Coagulopathy consistent with Disseminated Intravascular Coagulation have been reported in up to 84% of cases of Acute Promyelocytic Leukemia.
- The patients with severe haemorrhage had lower levels of fibrinogen, protein C, antipiasmin and prothrombin complex than did these with minor bleedings
- The rate of thrombosis depends on the type of lymphoproliferative/myeloproliferative disease and the anti neoplastic therapy received.
- The incidence of thrombo embolic events in acute leukemia after 6 months of diagnosis was 10,6 % in Acute Lymphoblastic Leukemia, 8,4% in Acute Promyelocytic Leukemia and 1.7% in other Acute Myeloid Leukemia patients.
- Within Non-Hodgkin lymphoma, subjects with high grade disease had a greater risk of thrombo embolic events than low grade disease.
- About 10% of Multiple Myeloma patients experience thrombotic complications. Risk factors responsible can be patient-myeloma and treatment related. The most important factors include : high tumor load, the hyperviscosity and the use of immunomodulatory drugs.

Conclusion : Hematological malignant disorders are associated with an imbalanced hemostatic system. Consequently, patients are at risk of developping bleeding and thrombotic events. Therefore, the management of an anticoagulant therapy is a very challenging issue, because of high risk of hemorrhage in these patients. In addition, very limited guidelines are currently available in the literature

Incidence of DIC in hematological malignancies

Incidence of disseminated intravascular coagulation (DIC) in hematological malignancies		
Type of leukaemia	study	Incidence of DIC
All Acute leukaemia	- Alnuaimy et Al 2023	- 47,5%
	- Dixit et Al 2007	- 14,9%
	Retrospective	- 18,6%
	- Chojnowski et Al 1999	Retrospective
Acute promyelocytic leukaemia (APL)	- Sharmand et Al 2017	- 75%
	Retrospective	
	- Chang et Al 2012	- 77,6%
	Retrospective	
Acute myeloid Leukaemia	- Mitrovic et Al 2013	- 84%
	Retrospective	
	-Alnuaimy et Al 2023	-52,6%
	-Uchiumi et Al 2007	-32%

00140 - Thrombose veineuse induite par les médicaments.

F. Said¹, A. Arbaoui¹, T. Ben Achour¹, M. Jridi¹, M. Borgi¹,
I. Ben Ghorbel¹, M. Smiti¹, I. Naceur¹

¹Service Medecine Interne La Rabta - Tunis (Tunisia)

Introduction : La thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire sont des causes majeures de morbidité. Il est reconnu que certains médicaments peuvent jouer un rôle important dans le développement de la thrombose, qu'il s'agisse de chimiothérapie ou de traitements largement prescrits comme les contraceptifs oraux.

Matériels et Méthodes : Objectifs : Étudier les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients présentant une thrombose induite par les médicaments. Méthodes : Étude rétrospective menée de 2004 à 2024 incluant 2113 patients hospitalisés au service de médecine interne de l'hôpital La Rabta en Tunisie, recherchant les patients ayant utilisé des médicaments avant la survenue de la thrombose.

Résultats : Parmi les 2113 patients hospitalisés pour thrombose veineuse, 150 étaient déjà sous traitement médicamenteux thrombogène. Parmi ces patients, la prise d'un médicament reconnu pour induire une thrombose a été notée dans 150 cas. Le sex-ratio était de 0,75 (56,7 % de femmes). L'âge moyen des patients était de 54 ans. Les patients âgés représentaient 23,3 %. Le tabagisme a été observé dans 20,8 % des cas. La thrombose veineuse intéressait les membres inférieurs dans 77,3 % des cas. Il s'agissait d'une thrombose veineuse proximale dans 72 % des cas. Une thrombose de la veine cave inférieure a été notée dans 0,7 % des cas. Parmi les médicaments incriminés, on notait la chimiothérapie (15,3 % des cas), la thalidomide (1,3 %), les œstrogènes (13,3 %), l'Androcur® (1,3 %) et la carbamazépine (environ 8 % regroupant plusieurs dénominations). Les complications observées étaient l'embolie pulmonaire (19,3 %) et le syndrome post-phlébitique (12,5 %). Aucun cas d'extension de la thrombose n'a été observé sous traitement. Le traitement reposait sur l'utilisation d'héparine de bas poids moléculaire relayée par un anticoagulant oral, avec éviction du médicament suspecté chaque fois que possible. La durée moyenne du traitement par AVK était de 3,4 mois. Une récurrence de thrombose a été notée dans 7,4 % des cas.

Conclusion : Les événements thrombotiques induits par les médicaments sont généralement des thromboses veineuses, cependant des événements thrombotiques artériels ont également été rapportés. Une meilleure compréhension des mécanismes par lesquels les médicaments induisent une thrombose pourrait faciliter leur utilisation en toute sécurité, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque prédisposants.

00143 - Particularités des thromboses veineuses profondes compliquées d'embolie pulmonaire.

F. Said¹, H. Souiai², T. Ben Achour³, M. Jridi³, M. Borgi²,
I. Ben Ghorbel⁴, M. Smiti⁴, I. Naceur¹

¹Mca - Tunis (Tunisia),

²Résidente - Tunis (Tunisia),

³Assistante - Tunis (Tunisia),

⁴Professeur - Tunis (Tunisia)

Introduction : La thrombose veineuse profonde (TVP) est une affection fréquente, pouvant se compliquer d'embolie pulmonaire (EP), événement grave susceptible de compromettre le pronostic vital. L'objectif de notre étude était de comparer les caractéristiques cliniques, paracliniques et évolutives des patients porteurs de TVP avec et sans EP.

Matériels et Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective incluant 2113 patients hospitalisés pour TVP au service de médecine interne du CHU La Rabta entre 2004 et 2024. Les patients ont été répartis en deux groupes : G1 regroupant 189 patients avec EP et G2 comprenant 1924 patients sans EP.

Résultats : Il n'existait pas de différence significative concernant la répartition par sexe entre les deux groupes (53 % d'hommes dans G1 contre 53,8 % dans G2). Les sujets âgés étaient significativement moins nombreux dans G1 (41,8 %) que dans G2 (58,2 %, $p = 0,02$). L'analyse des facteurs de risque thrombotiques (alitement, tabagisme, voyage récent, néoplasie, thrombophilie, syndrome des antiphospholipides, lupus) n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes. Concernant l'étiologie, il n'existait pas de différence significative entre G1 et G2. Une néoplasie était retrouvée chez 36 patients du groupe G1 et chez 172 patients du groupe G2 ($p = 0,9$). La thrombophilie constitutionnelle et la vascularite étaient observées respectivement chez 14 et 7 patients dans le groupe G1 contre 75 et 82 dans le groupe G2. La cause de la TVP restait idiopathique dans un nombre important de cas dans les deux groupes, sans différence significative ($p = 0,6$). La durée moyenne du traitement anticoagulant était significativement plus longue dans G1 (30,5 mois) que dans G2 (13,1 mois) ($p = 0,01$).

Conclusion : En conclusion, l'embolie pulmonaire complique environ 9 % des cas de TVP et nécessite un traitement anticoagulant prolongé. Le dépistage précoce de cette complication reste essentiel afin d'optimiser le pronostic des patients atteints de TVP.

00144 - Clinical profil of digestive thrombosis patients.

F. Said¹, M. Dridi¹, T. Ben Achour¹, M. Jridi¹, M. Borji¹,
I. Ben Ghorbel¹, M. Smiti¹, I. Naceur¹

¹Docteur - Tunis (Tunisia)

Introduction : Background Digestive thrombosis is a rare disease. Its prognosis may be severe due to the local complications it causes: portal hypertension, Budd Chiari syndrome and digestive ischemia but also because of the underlying etiology. Aim The aim of our study was to describe the clinical features of patients presenting digestive thrombosis

Matériels et Méthodes : Methods Retrospective single center study having compiled patients' files comprehending the period between 2010 and 2016.

Résultats : Results The study group consisted of 33 patients. The male to female ratio was 0.74. The mean age at the time of diagnosis was 46 years. The different locations were as follow: hepatic vein (six patients), portal vein (seventeen patients), superior and inferior mesenteric vein (sixteen patients) and splenic vein (eight patients). Budd Chiari syndrome was described in five patients. The clinical signs of discovery were abdominal pain in four patients, vomiting in three patients and ascites in one. The other patients were asymptomatic. All patients had an abdominal computed tomography scan which showed the digestive thrombosis. The etiologies reported were: Behcet disease in two patients, Vaquez disease, activated protein C resistance, cirrhosis and pancreatic pseudocyst in one patient each. No etiology was identified in four patients. All patients were treated with anticoagulant therapy. Two patients were also treated with prednisone at the dose of 1 mg/kg per day and with immunosuppressive drugs because of their Behcet disease. The outcome was favorable in 10 cases. The average follow-up was 52 months.

Conclusion : The predominance of the Behcet disease as a main etiology of digestive thrombosis in our study can be explained by a recruit mentbias. However, it needs more cases before drawing conclusions.

00145 - Caractéristiques cliniques et étiologiques des thromboses de la veine cave : étude rétrospective sur 20 ans.

F.S. Said¹, M.B. Borji¹, T.B. Ben Achour¹, M. Jridi¹, M.S. Smiti¹, I. Ben Ghorbel¹, I. Nacer¹

¹Service de Médecine Interne, Hopital La Rabta, Tunis - Tunis (Tunisia)

Introduction : Les thromboses de la veine cave (TVC) sont rares, souvent sous-diagnostiquées, et présentent une grande hétérogénéité clinique. Objectif : Décrire les caractéristiques cliniques, les causes étiologiques et l'évolution des TVC.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée sur une période de 20 ans (2004–2024), portant sur 2 113 patients hospitalisés dans le service de médecine interne de l'hôpital La Rabta. Parmi eux, 49 patients présentant une TVC ont été inclus.

Résultats : L'âge moyen des patients était de 49,1 ans, avec un sex-ratio H/F de 1,13. Vingt-sept patients présentaient une thrombose de la veine cave inférieure (TVCI) et 22 une atteinte de la veine cave supérieure (TVCS). Le délai moyen au diagnostic était de 34,8 jours. Un antécédent personnel de MVTE était noté chez seulement 2 % des cas. La TVC était découverte de manière fortuite ou révélée par des signes tels qu'un œdème des membres inférieurs (67,3 %), une circulation collatérale (28,6 %), des douleurs (53,1 %) et une dyspnée (14,3 %). Des thromboses associées étaient observées dans 32,7 % des cas : membres inférieurs (n=16), localisations inhabituelles (n=30), embolie pulmonaire (n=7) et thrombophlébite superficielle (n=4). L'enquête étiologique a identifié 12 cas de maladie de Behçet, 8 cancers solides et 3 hémopathies malignes. Aucune thrombophilie héréditaire n'a été retrouvée. D'autres localisations thrombotiques ont été rapportées : membres supérieurs (n=3), jugulaire (n=9), sous-clavière (n=1), porte (n=1), rénale (n=4), mésentérique (n=2). La durée moyenne du traitement par AVK était de 9,5 mois.

Conclusion : La TVC est souvent associée à des thromboses veineuses multiples. La maladie de Behçet et les cancers en représentent les principales causes dans notre série.

00146 - Prevalence du lupus erythémateux systémique dans la maladie veineuse thrombo embolique.

F.S. Said¹, M.B. Borji¹, T. Ben Achour¹, M.J. Jridi¹, M. Smiti¹, I.B.G. Ben Ghorbel¹, I.N. Naceur¹

¹Service de Médecine Interne, Hopital La Rabta, Tunis - Tunis (Tunisia)

Introduction : La maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE) est une pathologie multifactorielle retrouvée fréquemment chez les patients lupiques. La physiopathologie peut être expliquée par l'inflammation responsable d'un état d'hypercoagulabilité et de dysfonctions endothéliales, l'effet procoagulant des corticoïdes, le syndrome des anti-phospholipides (SAPL), les hospitalisations répétées lors des poussées et les comorbidités associées (infections, syndrome néphrotique) ; nous amenons à étudier les caractéristiques de la MVTE associée au lupus érythémateux systémique (LES).

Matériels et Méthodes : Etude rétrospective, descriptive, monocentrique menée sur une période de 20 ans (2004–2024), colligeant les observations de 2113 patients hospitalisés dans le service de médecine de l'hôpital La Rabta et ayant présenté un événement thromboembolique (TE) et chez qui le diagnostic de LES était soit connu soit révélé par la MVTE.

Résultats : Parmi 2113 patients hospitalisés pour MVTE, 26 avaient un LES (1,2%) : 84% des femmes et 16% hommes soit un Sex-ratio H/F 0,19. L'âge moyen était de 42,58 ans. La MVTE était révélatrice du LES chez 11 patients (42,3%) avec un délai moyen de diagnostic étiologique de 9,59 mois. Elle concernait les membres inférieurs chez 14 patients. Une embolie pulmonaire était retenue chez 8 patients (30.8%) et la thrombose était de localisation insolite chez 5 patients. Le LES était isolé chez 14 patients 53.8% et associé à une autre maladie auto-immune chez 6 patients. Il s'agissait d'un syndrome des anti-phospholipides (SAPL) (n=4), d'un syndrome de Sjögren (n=1) et d'une dermatomyosite chez un seul patient. 90.9% des patients ont reçu de l'héparine HBPM ou HNF et 100% des anti-vitamines K au long cours. Une récurrence était rapportée chez 4 patients.

Conclusion : Le LES est associé à un risque accru de MVTE, notamment en présence de SAPL imposant ainsi le dépistage du LES lors des épisodes de MVTE et la prévention du risque thromboembolique chez les patients lupiques.

00153 - Comparaison entre l'ACLTOP970® et l'Acustar® pour le dosage automatisé des anticorps anti PF4/héparine IgG.

C. Gounelle¹, A. Simon¹, E. Jousset¹, C. Nougier¹

¹Chu Hcl Est - Lyon (France)

Introduction : L'ACLTOP® 970 CL (Werfen, Bedford, USA) est un nouvel automate associant 2 modules analytiques : un réalisant des tests d'hémostase en technique chronométrique, chromogénique et immuno-turbidimétrique et un réalisant des mesures en technique de chimiluminescence (CL). Les performances analytiques sur les 3 premières techniques ont été validées sur des tests relatifs à la thrombophilie^{1,2}. En chimiluminescence, le réactif HemosIL CL HIT-IgG permet la détection et la quantification des anticorps (Ac) antiPF4/Hep en cas de suspicion de TIH. L'objectif de l'étude a été d'évaluer les performances analytiques de ce nouveau réactif sur ACLTOP 970 CL et de comparer les résultats avec la technique actuellement utilisée au laboratoire (kit HemosIL® AcuStar HIT-IgG, AcuStar®, Werfen).

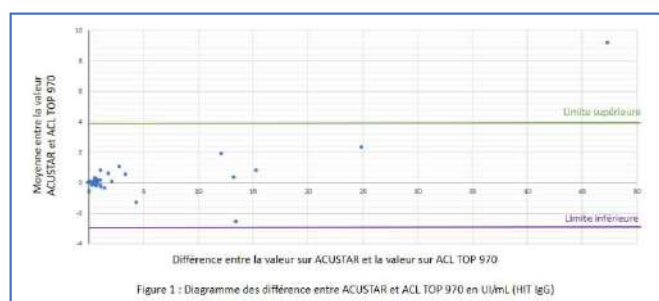
Matériels et Méthodes : La répétabilité (n=10) et la fidélité intermédiaire (n>6) ont été évalués à partir des contrôles de qualité internes (Werfen) ; l'exactitude à l'aide de contrôles de qualité externes (ECAT) (n=2) ; la contamination inter-échantillons sur 2 échantillons patients à 13.4 UI/mL et 0.02 UI/mL (n=30); la comparaison de méthode à l'aide 35 échantillons de patients sur une gamme de valeur représentative (0.0 à 52 UI/mL) et mesurés simultanément sur les deux analyseurs. La concordance des résultats a été évaluée en utilisant le coefficient kappa de Cohen et le diagramme des différences de Bland-Altman.

Résultats : Les coefficients de variation de répétabilité et de fidélité intermédiaire (FI) sur CL sont bien inférieurs aux recommandations fournisseurs (<8% et <12%); l'évaluation de l'exactitude est en attente des retours de l'organisme ECAT mais les résultats sont comparables entre les deux analyseurs ; le taux de contamination inter-échantillon est infime (0.09%). Concernant la comparaison de méthode, les résultats sont statistiquement corrélés entre les automates (R² = 0,98), avec une bonne concordance des résultats au seuil positivité fournisseur 1 UI/mL (coefficients kappa à 0,825).

Les 3 patients d'interprétation discordante ont un score de probabilité clinique 4T « modéré » ; 2 ont été testés négatifs en tests fonctionnels et 1 échantillon n'a pas été testé. Tous les résultats sont dans les limites maximales acceptables selon le diagramme de Bland-Altman à l'exception d'un échantillon positif fort (51.97 UI/mL) mais sans impact clinique. Le biais moyen (AcuStar – ACL TOP) est de 0.357 UI/mL (Figure 1). En excluant les positifs certains dont le taux d'Ac est supérieur à 10 UI/mL, le biais n'est plus que de 0.022 UI/mL.

Conclusion : Le test HemosIL® CL HIT-IgG sur ACLTOP® 970 a montré des performances analytiques comparables par rapport au test en chimiluminescence sur AcuStar®. Les résultats patients sont d'interprétation comparables hormis 3 discordants sur 35 plasmas testés au seuil de positivité de 1 UI/mL. 1Poster PB0556 - Evaluation of the ACL TOP 970 CL analyser for clotting, chromogenic and immunoturbidimetric assays for thrombophilia. Hickey K, Pitchford T, Kitchen S; ISTH 2023 2Poster - Evaluation des performances d'un nouvel automate : ACLTOP970CL®. Jousset E, Sobas F, Rezigue H, Latour O, Nougier C ; CFH 2022.

Diagramme des différences entre ACUSTAR et ACL TOP



00156 - A survey on age-adjusted D-dimer threshold in clinical practice: adopting the age-adjusted threshold at Hospices Civils de Lyon.

T. Fatah¹, J. Catella¹, H. Desmurs-Clavel¹, C. Nougier¹, H. Rezigue¹

¹Hospices Civils De Lyon - Lyon (France)

Introduction: D-dimers play a key role in diagnosing venous thromboembolism (VTE) due to its high negative predictive value in excluding VTE in patients with a non-high clinical probability. However, D-dimer levels naturally increase with age, complicating their interpretation in elderly patients. To address this, an age-adjusted threshold multiplying the patient's age by 10 for patients over 50 years old, has been validated in several studies to exclude the diagnosis of VTE in patients over 50 years old with a non-high clinical probability, provided that Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA) and immunoturbidimetric methods are used. Assessing the use of this threshold in clinical practice appears relevant to determine the need for its implementation in the laboratory and to define the means for its deployment.

Materials and Methods: A practice-based survey on VTE diagnosis and use of the age-adjusted D-dimer threshold was conducted using a fifteen-item questionnaire distributed to emergency departments across the Hospices Civils de Lyon (HCL) (tertiary care centers), and partners institutions (secondary care centers) between April and June 2024.

Results: Among the 98 usable responses, 60% of the respondents were emergency physicians. The results showed that 62% of practitioners used the age-adjusted threshold to exclude DVT and PE, while 13% never used it. Among those who applied it, 75% started from age 50, and 93% used the formula multiplying the

patient's age by 10. Of the 13% who did not use it, 77% were unfamiliar with this approach, and 8% were unconvinced of its usefulness. Most practitioners declared to be unfamiliar with the D-dimer method employed by their laboratory.

Conclusion: The results of this survey are consistent with studies recommending the use of the age-adjusted threshold for patients over 50 years old with a non-high clinical probability, provided that ELFA or immunoturbidimetric methods are used. At Hospices Civils de Lyon, D-dimer testing is performed using an immunoturbidimetric assay (Werfen HemosIL® D-Dimer HS500 on ACLTOP® 770 LAS analyzers). Based on the literature and the analytical method in place, implementing an age-adjusted threshold could support more accurate exclusion of VTE in patients over 50 years old in emergency settings, and therefore appears justified. In light of these findings, it would be appropriate to promote the application of the age-adjusted D-dimer threshold by formalizing its use in laboratory reports for VTE exclusion as well as organizing complementary awareness initiatives such as educational sessions.

Figure 1-Respondents' characteristics

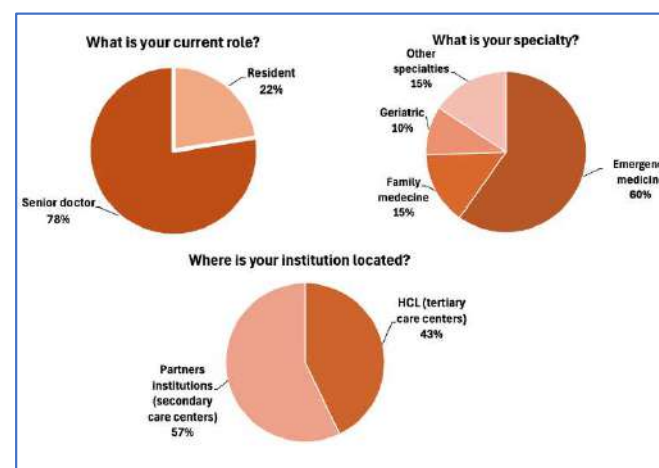


Figure 2-Clinical situations leading physicians to refrain from ordering D-dimer tests

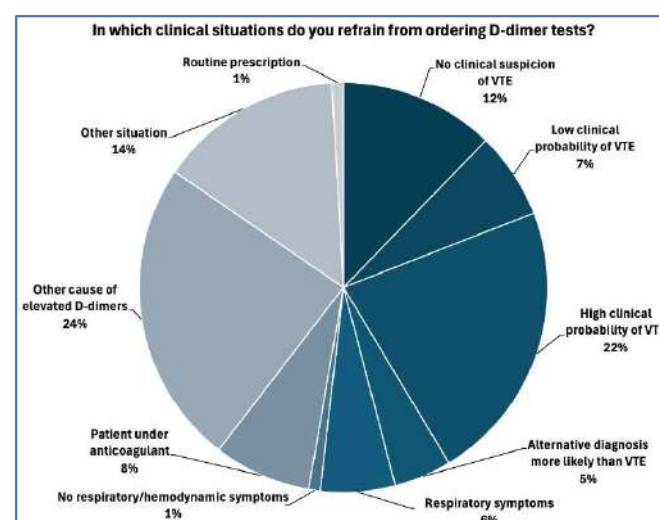


Figure 3-Respondents' adherence to clinical pretest probability scores

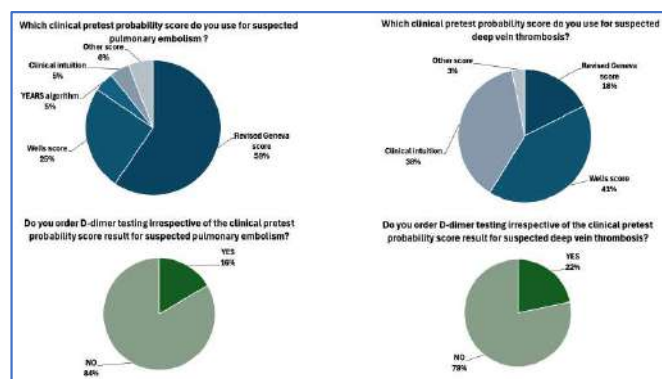
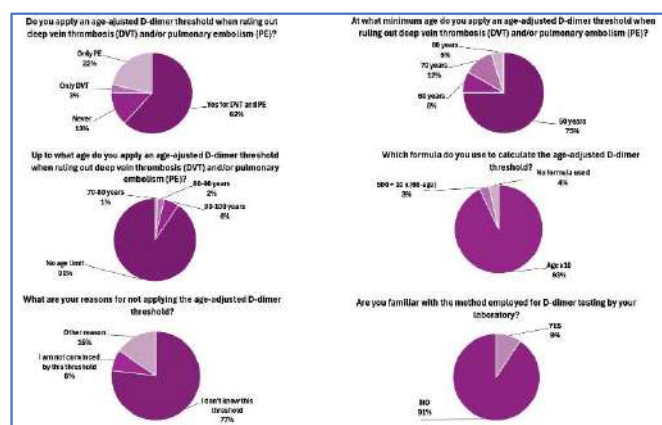


Figure 4-Application of the age-adjusted D-dimer threshold in clinical settings



00159 - Thrombin generation and fibrin clot structure in nephrotic patients with primary glomerular disorders: a cohort study.

J. Terrier¹, A. Casini², R. Marchi², T. Takano³, R. Samanta³, S. De Seigneux⁴, V.K. Derebail⁵, T. Mavranakas³

¹Division of General Internal Medicine, Geneva University Hospitals - Geneva (Switzerland),

²Division of Angiology and Hemostasis, Geneva University Hospitals - Geneva (Switzerland),

³Division of Nephrology, Department of Medicine, McGill University Health Center - Montreal (Canada),

⁴Division of Nephrology, Geneva University Hospitals - Geneva (Switzerland),

⁵University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina - Chapel Hill (United States)

Introduction : Venous thromboembolic disease (VTE) is a well-known complication of the nephrotic syndrome (NS). The concept of selective or non-selective permeability of the glomerular barrier may explain the variable incidence of VTE in different types of glomerular disorders. There are currently no prospective data presenting in detail the hemostasis balance in different primary diseases of the nephrotic spectrum. The aim of this study was to assess the global hemostasis in patients with NS due to membranous nephropathy, primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), IgA nephropathy (IgAN), or minimal change disease (MCD).

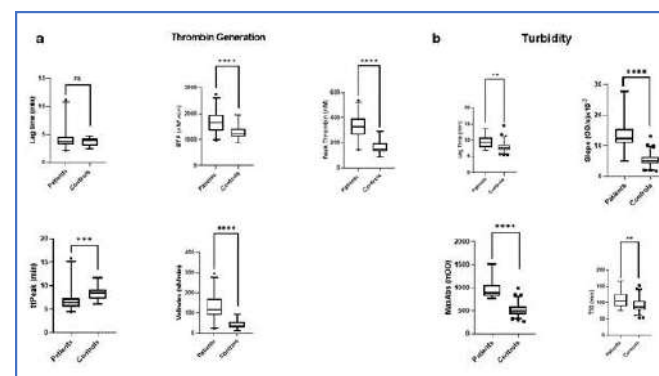
Matériels et Méthodes : Patients with nephrotic range proteinuria and biopsy-proven primary glomerular disorders followed at McGill University Health Centre, Geneva University Hospitals and the University of North Carolina at Chapel Hill have been prospectively enrolled (n=57). Informed consent was obtained and the study was approved by the local research ethics boards. Main exclusion

criteria include partial or complete remission of proteinuria and active use of anticoagulants. Thrombin generation was performed with PPP reagent. The lag time, slope, maximal absorption and fibrinolysis were calculated from turbidity curves. Fibrin clot structure was evaluated by permeation technique and scanning electron microscopy (SEM). Patients with glomerular disorders and controls were compared using the t-test or the Mann Whitney test, as appropriate.

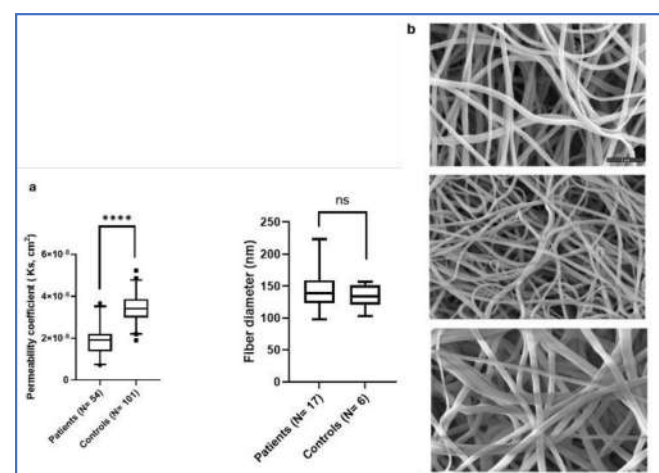
Résultats : Overall, thrombin generation and turbidity parameters were increased in patients with primary glomerulopathy, compared with controls (Figure 1a and 1b). Fibrin clot properties indicate a thrombotic phenotype with reduced permeability (Figure 2a), although patient fibrin fibers diameter were of similar thickness compared to controls. Representative scanning electron microscopy images from a representative control clot (mean fiber diameter: 138 nm) from a patient with fibers thinner (bottom) than control (98 nm, middle image), and from a patient with fibers thicker than control (166 nm) (bottom) are presented in Figure 2b.

Conclusion : Our results converge towards a pro-coagulant state at different levels of hemostasis in patients with primary NS. To our knowledge, such a detailed study of global hemostasis has not been performed before and will allow us to better understand hemostatic balance in nephrotic patients.

Thrombin generation (1a) (n=56) and turbidity (1b)



Permeation and fiber diameter in patients with nep



00162 - Prevalence of the MTHFR C677T Polymorphism Among Patients Tested at the Blood Transfusion Institute Sarajevo (January 2021 – September 2024).

S. Sanela¹, E.L.M.A.C. Elma¹, H.T. Šahza¹, K. Željka¹

¹Bih - Sarajevo (Bosnia and Herzegovina)

Introduction : Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) is a key regulatory enzyme involved in folate and homocysteine (Hcy) metabolism. It catalyzes the conversion of 5,10-methylenetetrahydrofolate into 5-methyltetrahydrofolate, which donates a methyl group for the remethylation of Hcy to methionine. The most common polymorphism associated with reduced enzyme activity is the C677T substitution, which results in an alanine-to-valine replacement. This polymorphism shows population-based variation in prevalence, with a relatively high frequency among Europeans.

Matériels et Méthodes : This retrospective study was conducted at the Department for Coagulation Disorders Detection, Blood Transfusion Institute Sarajevo, between January 2021 and September 2024. A total of 447 peripheral blood samples were analyzed. DNA was extracted using the FASSST DNA Releaser kit (Clonit), and genotyping was performed via real-time PCR on a Cepheid system using the Duplica Real Time MTHFR C677T kit (Clonit).

Résultats : The patient cohort ranged in age from 2 to 74 years (mean: 35.51 ± 9.94). Among the 447 samples, genotype distribution was as follows: CC genotype: 195 cases (43.6%) CT genotype: 190 cases (42.5%) TT genotype: 62 cases (13.9%) Thus, 252 individuals (56.4%) were carriers of the MTHFR C677T polymorphism. Allele frequencies were 64.9% for the C allele and 35.1% for the T allele. The population was in Hardy-Weinberg equilibrium ($p = 0.15$).

Conclusion : This study demonstrates that the prevalence of the MTHFR C677T polymorphism among patients tested at our institution is consistent with findings from European populations. A prior study in a healthy Bosnian population also reported a similar carrier frequency (55.55%). These data suggest a moderate-to-high prevalence of this polymorphism in our region, emphasizing the need for continued genetic screening, particularly in patients at risk for thrombotic or metabolic disorders.

00164 - Risk of venous thromboembolism during the first pregnancy in women with antithrombin deficiency of different genotypes.

J. Conard¹, N. Benmiloud¹, V. Roussel-Robert², M.H. Horellou², G. Plu-Bureau²

¹Gynécologie Médicale Port-Royal - 75014 Paris (France),

²Hématologie Biologique Hôpital Cochin - 75014 Paris (France)

Introduction : Antithrombin (AT) deficiency is a rare congenital thrombophilia, generally associated with a high risk of venous thromboembolism (VTE) but the different genotypes have been scarcely considered. The aim of this study was to evaluate the risk of VTE associated with the first pregnancy in women with type I (low activity and antigen) or type II (low activity, normal antigen) deficiency, having or not personal history of VTE before pregnancy and receiving or not thromboprophylaxis by LMWH or UFH.

Matériels et Méthodes : In this single-center retrospective study, women were referred to our Hematology-Thrombosis out-patient clinic for thrombophilia screening because they had history of VTE

or family history of VTE or for pregnancy planning. Women were interviewed by one of us, using a standardised questionnaire, to collect information on age, weight, previous VTE, risk factors, family history of VTE. Blood was collected for thrombophilia screening and genotype study. Among 165 AT-deficient women referred, 124 had at least one pregnancy : 80 type I deficiency, 30 type II HBS, 3 type II RS, 11 type II PE. All were heterozygous.

Résultats : VTE was observed in 24 type I (30%), 1 type II HBS (3%) and 3 type II RS or PE (21%). Results were consequently analysed in 2 groups : group A non-HBS (n=94, 27 VTE (29%), group B HBS (n=30), 1 VTE (3%) ($p=0.004$). Another thrombophilia was present in 4 women in group A (2 FVL, 2 FII G20210A) and 9 in group B (9 FVL). Among the 92 women without personal history of VTE before pregnancy (asymptomatic), 65 were in group A : 42 received no thromboprophylaxis, 17 (40%) VTE occurred ante- or post-partum. In contrast, in the 21 of 27 women from group B who were not given a prophylaxis, only one VTE was observed post-partum (5%) ($p=0.006$). In women who received a prophylaxis, a VTE was observed in 2 of the 23 (9%) from group A and no VTE in the 6 women from group B (p NS). Among the 32 women with personal history of VTE before pregnancy (symptomatic), 29 (86%) were in group A (VTE associated with oral combined contraception in 22), 25 received a prophylaxis, VTE was observed in 5 (20%) (4 with non-appropriate prophylaxis). In the 4 women who received no prophylaxis, 3 experienced VTE. In group B, 3 women, who had history of VTE before pregnancy (3 associated with combined oral contraception and 2 with FVL), received a prophylaxis and no VTE was observed.

Conclusion : The risk of pregnancy-related VTE is low in HBS-type AT-deficiency without other thrombophilia or risk factor. Non-HBS type is associated with a high risk of VTE, especially in women with VTE before pregnancy. As pill intake was the most frequent risk factor of previous thromboses, thrombophilia screening is recommended in women with family history of VTE before prescribing contraception. When a low AT activity is detected, AT antigen determination should be performed and the genetic study is mandatory when a low AT activity is associated with normal antigen to differentiate HBS-type at low risk of VTE.

00168 - Automatisation du dosage de l'ADAMTS13 sur AcuStar®, un atout pour le suivi du PTT pendant la grossesse : à propos d'un cas.

A.S.A. Bognini¹, E. Hammami¹, O. Hinschberger², I. Harzallah¹

¹Laboratoire d'hématologie-Groupe Hospitalier Régional Mulhouse et Sud Alsace - Mulhouse (France),

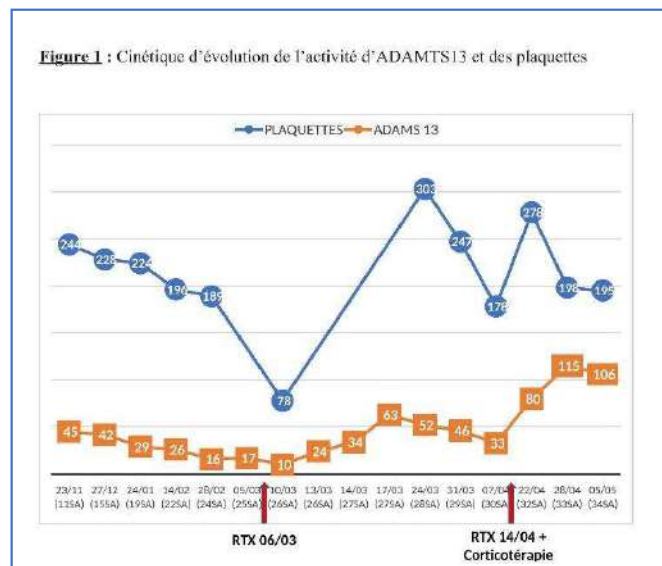
²Département de Médecine Interne et d'immunologie Clinique-Hôpitaux Civils de Colmar - Colmar (France)

Introduction : Le purpura thrombotique thrombocytopénique autoimmunitaire (PTTI) est une forme grave de microangiopathie thrombotique marquée par un déficit en ADAMTS13 lié à la présence d'anticorps anti-ADAMTS13. La grossesse constitue une période à risque de rechute du fait de la diminution de l'activité ADAMTS13, de l'augmentation possible du titre des anticorps et de l'augmentation du taux de facteur Willebrand d'où l'importance de la surveillance mensuelle de l'activité ADAMTS13 (PNDS-PTT). L'objectif étant de détecter très tôt une rechute biologique qui précède les signes cliniques afin d'effectuer une prise en charge précoce. La technique de référence du dosage de l'activité d'ADAMTS13 est la technique FRET réalisable au laboratoire de référence. Ce dosage peut être également effectué par technique ELISA ou par chimiluminescence sur AcuStar® qui est totalement automatisée.

Matériels et Méthodes : Nous rapportons le cas d'une patiente de 30 ans, suivie pour PTTi diagnostiqué en 2018 en rémission clinico-biologique. Dans le cadre de sa première grossesse, un dosage de l'activité ADAMTS13 était réalisé mensuellement dans notre laboratoire. La technique utilisée est la chimiluminescence sur l'automate Acustar® avec un rendu du résultat journalier permettant une prise en charge précoce en cas de rechute.

Résultats : Une baisse progressive de l'activité ADAMTS13 a été notée dès la 20^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) avec une activité à 29% puis à 16,5% (fig1). Devant cette rechute biologique, une injection de Rituximab (RTX) en préemptif a été rapidement instaurée suite à l'avis de la RCP nationale de MAT. Un suivi rapproché de l'activité ADAMTS13 a permis de détecter 7 jours après une rechute clinique avec une activité à 10,9% (confirmé par la technique FRET) et une thrombopénie à 78 G/L. Grâce au dosage automatisé, une augmentation progressive de l'activité ADAMTS13 a été observée avec une normalisation de la numération plaquettaire (fig 1) permettant d'éviter les échanges plasmatiques. L'injection de RTX s'est compliquée de courbatures, de myalgies et d'un syndrome inflammatoire biologique (CRP à 200 mg/L) sans foyer infectieux identifié faisant suspecter une maladie sérique au RTX. Le diagnostic a été confirmé par la détection des anticorps anti RTX à 93% (Seuil de positivité > 15%) associée à une concentration effondrée du RTX < 2µg/mL. On notait à nouveau une décroissance de l'activité d'ADAMTS13 à J17 post RTX (fig1) ayant motivé une nouvelle administration de RTX. Une corticothérapie a été associée permettant d'obtenir une bonne réponse au RTX avec une restauration de l'activité ADAMTS13. La patiente est actuellement à 35 SA et en rémission biologique.

Conclusion : Ce cas met en exergue la nécessité d'un suivi biologique rapproché de l'activité ADAMTS13 dans le PTT durant la grossesse. Le rendu rapide de l'activité ADAMTS13 grâce à la technique de chimiluminescence sur Acustar® a permis de prendre en charge rapidement la patiente et d'instaurer le traitement par Rituximab. Une rémission a été obtenue permettant d'éviter le traitement lourd d'une rechute clinique chez une femme enceinte.



00170 - Etude des performances des D-Dimères comme outils d'exclusions d'un thrombus intra- auriculaire chez les patients avec une fibrillation atriale.

N. Nait Kaci¹, S. Zemmiti¹, L. Bourahla², S. Rezzoug², M. Boukhoula², H. Ait Belkacem²

¹Faculté de Pharmacie d'Alger - Alger (Algeria)

²Faculté de médecine d'Alger – Alger (Algeria)

Introduction : La fibrillation atriale (FA) est la plus fréquente des arythmies au niveau mondial, elle est caractérisée par une irrégularité de l'activité électrique entraînant une perte de la contractilité des oreillettes cardiaques avec une activation irrégulière des ventricules. La diminution de la contraction des oreillettes provoque une stagnation du sang dans celle-ci, ce qui a comme conséquence la thrombogénèse auriculaire et l'embolisation ultérieure. Il est à noter que le risque d'embolisation est d'autant plus important lors de la cardioversion de la FA en rythme sinusal. L'objectif principal de notre travail est d'évaluer l'utilité des D-dimères pour prédire la présence ou l'absence d'un thrombus auriculaire ce qui pourrait être une alternative à l'échographie transoesophagienne réalisée avant la cardioversion et pourquoi pas les intégrer dans une stratégie diagnostic des thrombus intra auriculaire dans la FA.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude prospective, réalisée sur une période de 6 mois sur 43 patients diagnostiqués pour une FA.

Elle consiste à mesurer la concentration plasmatique des d-dimères chez ces patients candidat à une cardioversion électrique et chez qui une échographie transoesophagienne (ETO) en pré-cardio-version a été réalisée. Les prélèvements sanguins ont été utilisés pour l'analyse des paramètres suivants : fibrinogène, D-dimères sur STA MAX3 « STAGO ». L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS Statistics 21.0. Les variables qualitatives ont été présentées sous forme de nombre et de pourcentage, tandis que les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de moyenne, la courbe de ROC et l'aire sous la courbe (AUC) ont permis d'évaluer les performances diagnostiques des D-dimères (sensibilité, spécificité, VPP, VPNN).

Résultats : Les résultats cliniques et biologiques ont été analysés et comparés afin d'évaluer la corrélation entre les taux de D-dimères et la présence de thrombus observés à l'ETO. Un thrombus auriculaire a été diagnostiqué par ETO chez six (6) patients.

La courbe de ROC a permis d'évaluer les performances diagnostiques des D-dimères. L'aire sous la courbe est à 0,845 avec un Intervalle de confiance (IC) à 95% de (0,566_1,000) indiquant une bonne capacité discriminative des D-dimères dans la détection du thrombus intra auriculaire.

La valeur seuil des D-dimères a été fixée à 715 ng/ml qui correspondent au seuil optimal dans notre population d'étude pour prédire l'absence d'un thrombus intra-auriculaire.

La sensibilité et la spécificité à ce seuil étaient respectivement 83%, 100% en utilisant l'ETO comme étalon d'or.

Pour notre population la valeur prédictive négative était de 97 % et la valeur prédictive positive était de 100%.

Conclusion : Notre travail suggère que les D-dimères peuvent constituer un marqueur biologique utile pour le dépistage des thrombus auriculaires dans la fibrillation atriale avant la cardioversion, elle montre un faible taux de D-dimère exclu de manière fiable la présence d'un thrombus ce qui pourrait être une alternative à l'ETO avant la cardioversion et pourquoi pas les intégrer dans une stratégie diagnostic des thrombus intra auriculaire dans la FA.

Posters affichés
Mercredi 1er au vendredi 3 Octobre 2025
Traitements antithrombotiques

00166 - Use of andexanet alfa in a Swiss tertiary hospital: safety, efficacy and guideline adherence.

M. Iarossi¹, E. Laspa¹, A. Casini¹, L. Bounaix¹, O. Groscurin¹,
E. Carrera¹, P. Fontana¹

¹Hug - Geneve (Switzerland)

Introduction : Until recently, no specific antidote was available to manage acute, life-threatening bleeding caused by direct oral anticoagulants. Andexanet alfa (AA), a modified recombinant inactive form of factor X, has been approved for reversing the effects of the factor Xa inhibitors rivaroxaban and apixaban. Our hospital developed internal guidelines for its use, aligning with the approved Swissmedic labeling but restricting its application exclusively to cases of intracranial bleeding.

Matériels et Méthodes : We included all patients who received AA between May 2021 and November 2024. The primary endpoint was the incidence of thrombotic events. Secondary endpoints included the proportion of patients treated with AA in compliance with the institutional protocol, the hemostatic efficacy of the treatment 24 hours post-administration, and mortality within 30 days of hospital stay.

Résultats : A total of 36 patients were identified, with a mean age of 80 years and a slight male predominance (55%). The primary indication for anticoagulation was atrial fibrillation, observed in 31 cases. AA was predominantly administered for intracranial bleeding (34 cases), with additional indications including haemoptysis and preoperative management. Rivaroxaban was the anticoagulant prescribed for 22 patients, while apixaban was used in 14. Concomitant antiplatelet therapy was reported in 4 patients. During the 30-day follow-up period, 8 thromboembolic complications occurred among 7 patients. These included 2 ischemic strokes, 1 ST-elevation myocardial infarction (STEMI), 4 non-ST-elevation myocardial infarctions (NSTEMI), and 1 case of cerebral thrombosis, representing 22.2% of the cohort (95% confidence interval: 8.6%–35.8%). Thirteen patients died during this period. Protocol deviations were documented in 11 cases (30.5%). The most frequent issue involved incorrect AA dosing in 8 cases, where a low-dose regimen was administered instead of the recommended high-dose regimen due to uncertainty regarding the timing of the last anticoagulant dose. Other deviations included failure to administer an infusion following the bolus dose (1 case) and the use of AA for unapproved indications (2 cases).

Conclusion : The use of AA was associated with a higher incidence of arterial thromboembolic events than previously reported. Moreover, our study showed that AA was not prescribed as recommended in a significant number of patients. An effort should be made to promote institutional guidelines and these findings underscore the urgent need for more real-life data to better delineate the indication and the risks associated with AA.

Posters affichés

Mercredi 1er au vendredi 3 Octobre 2025

Exploration biologique de l'hémostase

00009 - Performance Evaluation of the cobas t 711 Coagulation Analyzer for Seven Coagulation Assays.L. Macraigne^{1,*}, S. Jaouen¹, E. Lesteven¹, C. Frere¹¹Aphp. Sorbonne Université - Paris (France)

Introduction : The cobas t 711 analyzer (Roche Diagnostics) is a high-throughput, fully automated coagulation analyzer with clotting (optical detection), amidolytic, and immunoturbidometric capabilities. It uses a walk-away reagent management concept with reagent cassettes. This study aimed to evaluate its performance in the core laboratory of a large university hospital operating 24 hours a day, 7 days a week.

Matériels et Méthodes : Seven assays including prothrombin time (PT), activated partial prothrombin time (aPTT), aPTT Screen, Fibrinogen, Factor VIII, anti-Xa activity and D-dimer were evaluated. Within-run (n=20) and between-run (n=20) precision was assessed using commercial quality controls. Comparisons with relevant comparator methods on the STAR Max 2 analyzer (Stago) were performed using residual anonymized plasma samples from normal subjects, critically ill patients, plasmas with high or low fibrinogen/factor content, or anticoagulated patients (n=196). All samples were handled in accordance with the Good Study Practices (ISO 20916 Standard). All method comparisons were performed in accordance with the CLSI Guideline EP09c.

Résultats : Excellent analytical performance was observed for all assays. Overall, the coefficients of variance for within-run and between-run precision were < 4.5% and < 7.2%, respectively (Table 1). Passing-Bablok and Bland-Altman analyses showed strong correlation and good agreement between the two analyzers for all assays (Table 2). During the three-month evaluation period, we did not encounter any technical problems. Technicians found the instrument easy to use, and the user-friendly software was particularly quick to learn.

Conclusion : The cobas t711 analyzer combines excellent analytical performance and good agreement with relevant reference methods. Its innovative features address the need for greater efficiency and streamlined workflow. With its remarkable throughput and time-saving concept, this new multiparameter coagulation analyzer appears to be particularly well suited for high-throughput coagulation laboratories handling large numbers of non-standard and critical care samples.

00028 - Standardized values of Thrombin Generation parameters in normal pregnancy using the fully-automated ST-Genesia system.M. Fortier¹, C. Demattei², M. Portes³, M. Chea⁴, E. Nouvellon¹, E. Mercier⁴, V. Letouzey⁵, J.C. Gris⁴, S. Bouvier⁴¹Laboratoire d'hématologie CHU de Nîmes - Nîmes (France),²Département de Biostatistiques, Epidémiologie Clinique, Santé Publique, Innovation et Méthodologie, CHU de Nîmes - Nîmes (France),³Département de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Nîmes - Nîmes (France),⁴Laboratoire d'hématologie CHU de Nîmes, Université de Montpellier - Nîmes, Montpellier (France),⁵Département de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Nîmes et Université de Montpellier - Nîmes, Montpellier (France)

Introduction: The thrombin generation (TG) assay is an established tool in the research field of thrombosis and hemostasis. It mirrors a

significant part of the overall function of the blood-clotting system. The assay has been used since the early 1950s, but back then it was performed by subsampling, which was very labor intensive. The method of TG testing developed by Hemker et al, the so-called calibrated automated thrombography (CAT), has been used and studied in numerous conditions during the past 15 years. However, although numerous data have been published with CAT assay consistent with high added value for clinical practice, this methodology still misses standardization and clinical validation. Recently, the Stago company launched the ST-Genesia analyzer to improve TG study. ST-Genesia, which uses the same fluorogenic substrate for thrombin as CAT, is fully automated, and allows obtaining dynamic and standardized TG measurements using dedicated calibrator, reagents, internal quality controls, and reference plasma samples. In addition, one available assay (The Thromboscreen assay) requires the use of thrombomodulin allowing the measure of TG modulation by the proteins C/S. This recent technology appears to be relevant for biological processes with an increased risk of venous thrombosis. Among them, pregnancy is of main interest, since it is associated with a natural hypercoagulable state. Nevertheless, so far, normal values have only been generated with CAT assay. Therefore, our objective was to evaluate the TG parameters with the St-Genesia system during normal pregnancy.

Methods: Citrated blood samples from 88 pregnant women were collected monthly between their inclusion and the delivery. Plasma were then analysed on the ST-Genesia using the Thromboscreen assay with and without thrombomodulin (STG, Stago, Asnières-sur-Seine, France).

Results: Samples were categorized according to the corresponding gestational age of the woman between 8 and 39 weeks of gestation. Reference intervals were determined for TG parameters (absolute and normalized data): lag time, peak height, time to peak, endogenous thrombin potential (ETP), velocity, start tail and ETP inhibition (Figure 1). Among these, the peak height and the velocity increase along the pregnancy time-course, with and without thrombomodulin (TM). Without TM, these 2 parameters and the ETP are significantly increased in comparison to published values from non-pregnant women (Ninivaggi M et al. RPTH, 2020). On the other hand, the time to peak and the ETP inhibition in presence of TM are drastically reduced compared to the same non-pregnant group.

Conclusion: Our study, confirming the increase of thrombin generation during normal pregnancy, is the first to determine the reference ranges for the ST-Thromboscreen during pregnancy. These references values can be applied by other laboratories using this specific assay.

Table 1: Thrombin generation parameters (mean ± SD) and with 95% CI (95% CI) and normalized to median and comparison ranges.

TM: with thrombomodulin; TM-: without thrombomodulin; TM: median of data; TM-: median of data.

Parameter	Unit	TM	TM-	TM	TM-	TM	TM-	TM	TM-
Lag time	s	11.2 (3.1, 15.3)	11.2 (3.1, 15.3)	11.2 (3.1, 15.3)	11.2 (3.1, 15.3)	11.2 (3.1, 15.3)	11.2 (3.1, 15.3)	11.2 (3.1, 15.3)	11.2 (3.1, 15.3)
Peak height	ng/mL	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)
Time to peak	s	11.2 (3.1, 15.3)	11.2 (3.1, 15.3)	11.2 (3.1, 15.3)	11.2 (3.1, 15.3)	11.2 (3.1, 15.3)	11.2 (3.1, 15.3)	11.2 (3.1, 15.3)	11.2 (3.1, 15.3)
Endogenous thrombin potential	ng/mL	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)
Velocity	ng/mL/s	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)
Start tail	s	11.2 (3.1, 15.3)	11.2 (3.1, 15.3)	11.2 (3.1, 15.3)	11.2 (3.1, 15.3)	11.2 (3.1, 15.3)	11.2 (3.1, 15.3)	11.2 (3.1, 15.3)	11.2 (3.1, 15.3)
ETP inhibition	%	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)

00029 - Les vésicules profibrinolytiques sont significativement élevées chez les patientes pré-éclamptiques.

R. Lacroix¹, M. Fortier², C. Demattei³, E. Mousty⁴, C. Judicone⁵, E. Abdili⁶, E. Nouvellon², E. Mercier⁷, S. Cointe¹, A. Bonifay¹, V. Letouzey⁸, F. Dignat-George¹, J.C. Gris⁷, S. Bouvier⁷

¹Aix-Marseille Université, C2vn, Umr-1263, Inserm, Inra 1260, UFR de Pharmacie et Département d'hématologie, Biogenopôle, CHU La Timone, apm - Marseille (France),

²Laboratoire d'hématologie, CHU De Nîmes - Nîmes (France),

³Département de Biostatistiques, Épidémiologie, Santé Publique et Innovation et Méthologie, CHU de Nîmes - Nîmes (France),

⁴Département de Gynécologie Obstétrique, CHU de Nîmes - Nîmes (France),

⁵Département Recherche et Technologie, Biocytex - Marseille (France),

⁶Département d'hématologie, Biogenopole, CHU La Timone, Apm - Marseille (France),

⁷Laboratoire d'hématologie, CHU de Nîmes et Université de Montpellier - Nîmes, Montpellier (France),

⁸Département de Gynécologie Obstétrique, CHU de Nîmes et Université de Montpellier - Nîmes, Montpellier (France)

Introduction : La grossesse s'accompagne de modifications de l'hémostase qui concourent à créer un état d'hypercoagulabilité. L'équilibre coagulation/fibrinolyse peut être apprécié par des marqueurs biologiques tels que les produits de dégradation de la fibrine (D-dimères (DDI) et monomères de fibrine (MF)) ainsi que par l'activité fonctionnelle des vésicules extracellulaires (VE). Toutefois les données de la littérature s'intéressant à ces marqueurs demeurent contradictoires.

Matériels et Méthodes : Nous avons réalisé une étude pilote dans le but d'étudier certains marqueurs (DDI, MF et activité fonctionnelle des VE) reflétant la coagulation et la fibrinolyse lors d'une grossesse normale, et lors de la survenue d'une pré-éclampsie. Notre étude est la première à s'intéresser à l'activité fonctionnelle des VE au cours de la grossesse selon les recommandations de l'ISTH. 45 femmes enceintes avec grossesse normale ont été incluses dans l'étude. 17 d'entre elles ont été suivies une fois par mois à partir du 3^{ème} mois jusqu'à l'accouchement, 28 ont été prélevées uniquement à l'accouchement. En parallèle, 13 femmes enceintes avec pré-éclampsie, appariées sur l'âge, ont été prélevées au moment de l'accouchement (NCT01736826). Les activités procoagulante et profibrinolytique des VE ont été mesurées par des tests de génération de facteur Xa dépendant du facteur tissulaire et de génération de plasmine dépendant de l'urokinase. Les DDI et les MF ont été quantifiés par des techniques commerciales : Vidas D-Dimer ExclusionII™, Biomérieux et Liatest®FM, Stago.

Résultats : Les cinétiques des activités procoagulante et profibrinolytique des VE montrent que les valeurs les plus élevées sont celles mesurées juste avant l'accouchement. Toutefois, seules les VE profibrinolytiques augmentent significativement au cours de la grossesse ($p < 0.001$). Nos résultats révèlent également que seules les VE à activité profibrinolytique sont significativement plus élevées à l'accouchement chez les femmes avec pré-éclampsie par rapport aux femmes avec grossesse normale ($p = 0.027$). Les taux de DDI augmentent quant à eux au cours de la grossesse ($p < 0.001$) alors que les MF sont relativement stables ($p = 0.128$). Aucune différence n'est observée lorsque l'on compare ces marqueurs entre grossesse normale et pré-éclampsie à l'accouchement.

Conclusion : Nos travaux indiquent que l'activité fibrinolytique est maintenue tout au long de la grossesse suggérant qu'elle pourrait être essentielle à l'évolution de celle-ci. Cela met également en évidence un déséquilibre au profit de l'activité fibrinolytique chez les femmes développant une pré-éclampsie qui nécessite des études complémentaires.

00036 - Performance evaluation of the Roche Diagnostics Russell's Viper Venom reagents for Lupus Anticoagulant detection.

S. Jaouen¹, L. Macraigne², C. Frere¹

¹Assistance Publique-Hôpitaux de Paris - Paris (France),

²Grand Hôpital de l'Est Francilien - Meaux (France)

Introduction : Current guidelines recommend the use of at least 2 tests based on different assay principles for the detection of lupus anticoagulant (LA). The dilute Russell's viper venom time (dRVVT) is one of the two advised tests. However, it remains unclear whether all dRVVT reagents are equivalent. The aim of this prospective, single-center study was to evaluate the analytical performance of the Lupus Screen and Lupus Confirm dRVVT reagent pair (Roche Diagnostics) performed on the Cobas t 711 analyzer and to compare their diagnostic performance against an established dRVVT reagent pair for LA detection.

Matériels et Méthodes : Within-run precision (repeatability) was evaluated by repeated testing of reconstituted lyophilized quality control (QC) plasmas (LA Con Low and LA Con High, Roche Diagnostics) 20 times in the same run. Between-run precision (reproducibility) was evaluated by performing 2 runs of 2 replicates of the same reconstituted lyophilized QC plasmas on at least 5 separate days. Locally derived cut-offs for the dRVVT screen, confirm, and normalized screen/confirm ratios were obtained from 50 normal donors by applying ± 2.3 SDs of the mean in accordance with the ISTH guideline for LA detection and interpretation. Anonymized residual samples from 101 consecutive patients with a request for LA detection were tested with the Lupus Screen and Lupus Confirm reagents on the Cobas t 711 analyzer (Roche Diagnostics) and compared with the LA1 Screening (LA1) and LA2 Confirmation (LA2) reagents (Siemens Healthcare) on the Sysmex CN-6000 analyzer (Sysmex Corporation). Passing-Bablok regression, Pearson's r correlation coefficient, and bias were estimated. The positive percentage agreement (PPA), negative percentage agreement (NPA), and overall rate of agreement (ORA) were calculated as follows: $PPA = (\text{number of cases with test-positive} / \text{number of cases with the reference-positive}) \times 100$, $NPA = (\text{number of cases with test-negative} / \text{number of cases with the reference-negative}) \times 100$, and $ORA = ([PPA + NPA] / \text{total cases}) \times 100$.

Résultats : Results of within-run and between-run precision are shown in Table 1. The within-run and between-run CVs were consistent with the manufacturer's data and similar to the CVs reported for other commercially available dRVVT reagents. Method comparison for the screen, confirm, and normalized screen/confirm ratios (NSCR) showed good comparability (Pearson's $r = 0.950, 0.923$, and 0.877 , respectively; $p < 0.001$ for all; Figure 1) and average bias was $0.066, 0.166$, and -0.130 , respectively (Figure 1). Assuming that the LA1/LA2 reagents acted as a pseudo-gold standard, the PPA between the LA1/LA2 and Lupus Screen/Lupus Confirm reagent pairs was 92.42% (5 discrepancies), while the NPA and ORA were 100% and 95.05% , respectively.

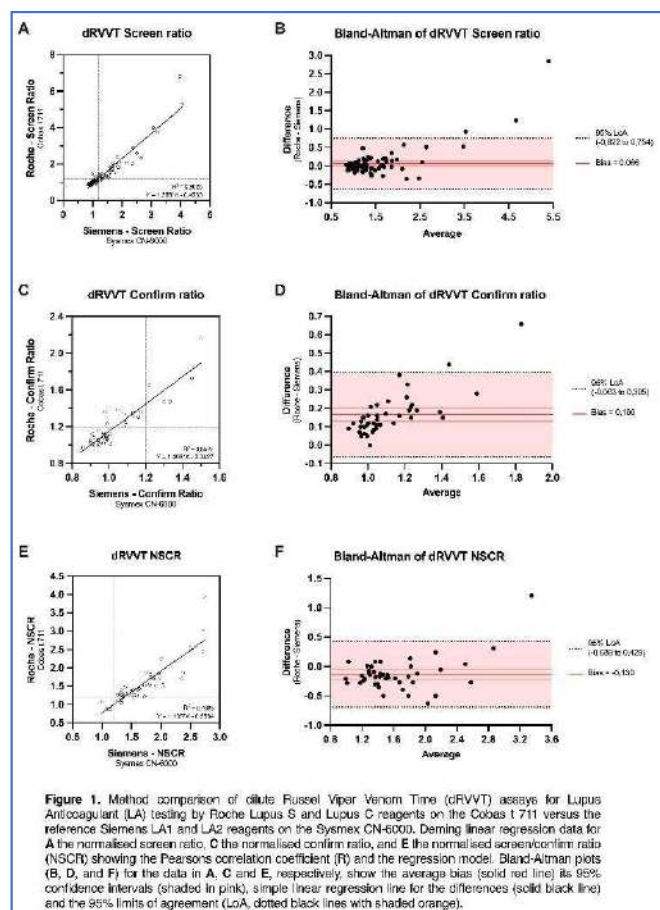
Conclusion : Overall, the Lupus Screen and Lupus Confirm reagents demonstrated excellent analytical performance and are suitable for use in clinical laboratories for LA detection in non-anticoagulated samples.

Table 1

Assay	Sample	Within-run precision (repeatability)			Between-run precision (reproducibility)		
		Mean (SD)	CV (%)	CV (%) manufacturer	Mean (SD)	CV (%)	CV (%) manufacturer
Lupus Screen (s)	LA Con Low	29.6 (0.23)	0.8	0.9	29.5 (0.65)	2.2	1.6
	LA Con High	95.1 (0.87)	0.9	1.2	92.8 (1.84)	1.9	1.9
Lupus Confirm (s)	LA Con Low	32.2 (0.19)	0.6	0.4	31.9 (0.34)	1.0	0.5
	LA Con High	51.1 (0.18)	0.3	0.3	50.3 (0.68)	1.3	0.5

Abbreviations: CV, coefficient of variation.

Figure 1



00048 - Pharmacocinétique du facteur Willebrand dans le syndrome de Willebrand acquis lié à une gammapathie monoclonale.

X. Hittinger¹, B. Guillet², P. Beurrier³, J. Rose⁴, E.A. Guery⁵, L. Ardillon⁶, A. Guy⁷, S. Castet⁸, C. Ternisien⁹, M. Fouassier⁹, M. Trossaert⁹, A. Babuty⁹, N. Drillaud⁹

¹CRC-MHR, Centre d'hémostase Clinique, Chu de Nantes - Nantes (France),

²Centre de Référence de l'hémophilie et des Maladies Hémostatiques, Constitutionnelles, Chu de Rennes, Ehesp, Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail (irset)-Umr-S 1085, Chu de Rennes, Université de Rennes, Inserm - Rennes (France),

³Centre de Traitement de l'Hémophilie, Chu d'Angers, France. - Angers (France),

⁴Centre Hospitalier Le Mans-Laboratoire d'hématologie, Le Mans, France. - Le Mans (France),

⁵Laboratoire d'hématologie-Hémostase, Hôpital Trousseau, Chru Tours, France. - Tours (France),

⁶CRC-MHC, Centre d'hémostase Clinique, Université de Tours, France. - Tours (France),

⁷Laboratoire d'hématologie Biologique, Chu de Bordeaux, CRC-MHR, Bordeaux, France. Bordeaux, Inserm, Umr 1034, Biologie Des Maladies Cardio-Vasculaires. - Bordeaux (France),

⁸Laboratoire d'hématologie Biologique, Chu de Bordeaux, Crc-Mhr, Bordeaux, France. Bordeaux - Bordeaux (France),

⁹CRC-MHR, Centre d'hémostase Clinique, Chu de Nantes, France - Nantes (France)

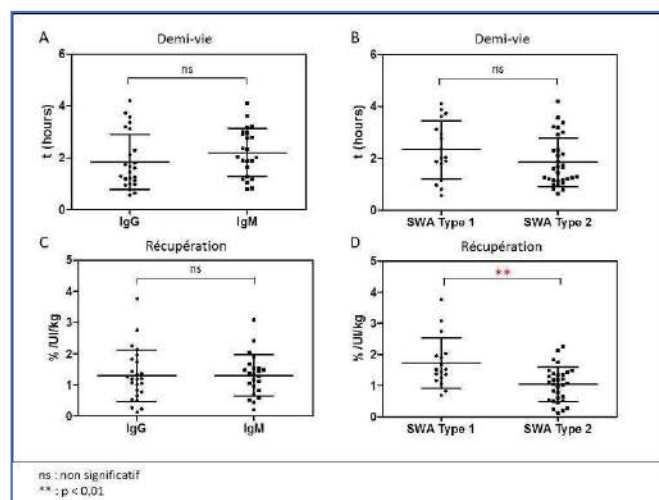
Introduction : Parmi les étiologies de syndrome de Willebrand acquis (SWA), les gammapathies monoclonales (GM) sont les hémopathies les plus fréquemment retrouvées. En situation hémorragique, différentes options thérapeutiques existent : desmopressine, concentrés de facteur VIII (FVIII) / facteur von Willebrand (VWF), immunoglobulines intraveineuses (IgIV), plasmaphérèse. En contexte d'urgence, les concentrés de VWF sont souvent la seule option thérapeutique, avec une efficacité incertaine du fait de l'élimination accélérée. L'objectif de cette étude est d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques (PK) des concentrés de VWF chez des patients porteurs d'un SWA lié à une GM.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique incluant des centres du réseau BERHLINGO (Angers, Bordeaux, Le Mans, Nantes, Rennes, Tours). Les critères d'inclusion sont : déficit en VWF (<40% en activité (VWF:Act)), ou ratio VWF:Act/VWF:Ag < 0,7 et présence d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques. La récupération et la demi-vie sont calculées sur au moins 3 dosages (VWF:Act, VWF:Ag et FVIII) avant injection, dans l'heure suivant l'injection et dans les 6 heures suivant l'injection de concentrés de VWF.

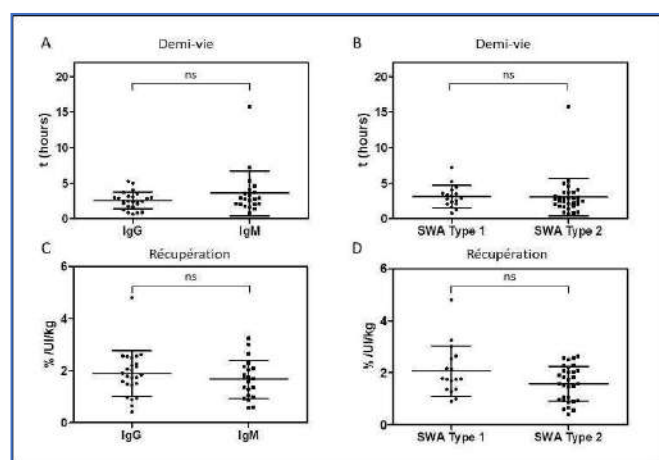
Résultats : Entre 1998 et 2025, 50 patients ont été inclus. Les taux de base (médiane (IQR)) étaient : VWF:Act 9 (6 - 18) %, VWF:Ag 17 (12 - 25) %, FVIII 21 (13 - 35) %. Dix-sept patients avaient un profil de SWA type 1 (VWF:Act/VWF:Ag > 0,7) et 31 avaient un profil de SWA type 2 (VWF:Act/VWF:Ag < 0,7). Les demi-vies de VWF étaient de 1,9 (1,2 - 2,9) heures pour le VWF:Act et de 2,8 (2,1 - 3,5) heures pour le VWF:Ag. Les taux de récupération du VWF, étaient de 1,2 (0,8 - 1,5) %/UI/kg pour le VWF:Act et de 1,8 (1,1 - 2,2) %/UI/kg pour le VWF:Ag. Concernant la demi-vie du VWF:Act et du VWF:Ag, il n'y a pas de différence selon l'isotype d'Ig ou le type de SWA (Figure 1A, 1B et 2A et 2B). Concernant la récupération du VWF:Act, il n'y a pas de différence selon l'isotype d'Ig (Figure 1C) mais les SWA type 1 ont une récupération significativement supérieure au SWA type 2 (p<0,01) (Figure 1D). Concernant la récupération du VWF:Ag, il n'y a pas de différence selon l'isotype d'Ig ou le type de SWA (Figure 2C et 2D) Il n'y a pas de différence entre le type de concentrés de VWF utilisé (plasmatisque vs recombinant) (Figure 3).

Conclusion : Dans notre étude, les SWA de type 1 montrent une meilleure récupération que les SWA de type 2. Toutefois, ni le type d'immunoglobuline, ni le profil de SWA n'a pu prédire la demi-vie des concentrés de VWF. Il paraît donc nécessaire, avant une utilisation thérapeutique des concentrés de VWF d'en évaluer la PK. Celle-ci permettrait probablement d'adapter la prise en charge thérapeutique des patients afin d'assurer l'hémostase en situation hémorragique, notamment en cas d'inefficacité des IgIV ou en attendant leur délai de réponse.

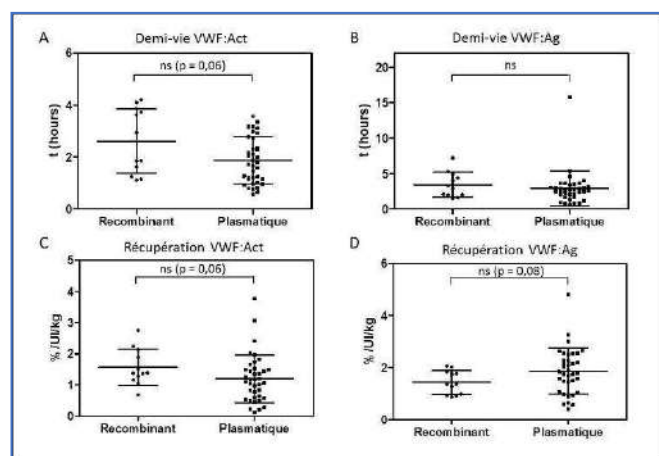
Demi-vie et récupération du VWF:Act



Demi-vie et récupération du VWF:Ag



Concentrés de VWF recombinant vs VWF plasmatiques



00052 - Evaluation de la sensibilité de 4 céphalines commerciales.

E. Jeanpierre¹, A. Bauters¹, M. Desvages¹, C. Kitel¹,
C. Zawadzki¹, A. Dupont¹

¹Laboratoire d'hémostase Chu de Lille - Lille (France)

Introduction : Le temps de céphaline activée (TCA), test de première intention, est le test de référence pour l'exploration de la voie endogène. Le TCA permet le dépistage des 3 principales pathologies hémorragiques constitutionnelles : l'hémophilie A, l'hémophilie B et la maladie de Willebrand, mais est également sensible aux traitements anticoagulants par héparine ainsi qu'à la présence d'anticoagulant lupique (ACC). Il est important de connaître la sensibilité du réactif utilisé afin de définir la bonne stratégie d'ajout d'analyses complémentaires. Le but de ce travail était de comparer la sensibilité de 4 céphalines commerciales aux déficits en facteurs VIII, IX, XI et XII, aux traitements par héparine ainsi qu'aux anticoagulants lupiques.

Matériels et Méthodes : Les 4 céphalines étudiées: TriniCLOT™ aPTT HS (TCoag), TriniCLOT™ aPTT S (TCoag), STA® - C.K. Prest® (Stago®) et STA® - PTT A (Stago®). Les temps témoins ont été définis à l'aide de plasmas frais normaux congelés (CRYOPEP®).

Sensibilité aux facteurs : Les plasmas déficients FVIII, FIX, FXI et FXII (Siemens®) ont été chargés en Plasma Standard Humain (SHP, Siemens®) afin de réaliser des échantillons aux concentrations de facteurs comprises entre 0 et 100 UI/dL. Une céphaline est dite sensible à un facteur s'il existe un allongement de TCA (ratio>1.2) pour un taux de facteur au moins égal à 30 UI/dL.

Sensibilité aux héparines : Des gammes d'héparine non fractionnée (HNF), d'enoxaparine et de tinzaparine ont été réalisées en pool normal (CRYOPEP®), pour obtenir des activités antiXa de 0.1 à 1.4 UI/mL.

Sensibilité aux ACC : 30 plasmas ACC- ainsi que 30 plasmas présentant un test DRVVT (HEMOCLLOT™ LA-S et LA-C, Hyphen®) positif et/ou un test HemosIL® SCT (Werfen) positif (ACC+) ont été évalués.

Pour ces 3 évaluations, les TCA ont été réalisés en parallèle avec les 4 céphalines.

Résultats :

Sensibilité aux facteurs : La sensibilité au FVIII est supérieure à 30 UI/dL excepté pour le STA® - PTT A

Si elle est proche de 30 UI/dL pour les 2 céphalines TriniCLOT™, aucune des 4 céphalines n'a une sensibilité suffisante pour le FIX. La sensibilité au FXI et FXII n'est > 30 UI/dL que pour les 2 céphalines TriniCLOT™. Figure 1

Sensibilité aux héparines : Le TriniCLOT™aPTT HS induit les allongements de TCA les plus importants et le CK Prest est le moins sensible, quelque soit l'héparine. Figure 2

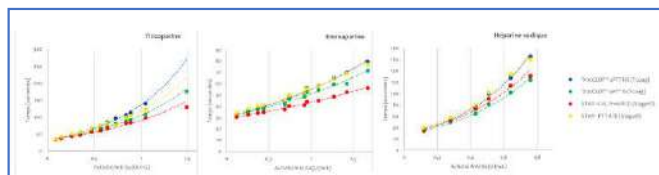
Sensibilité aux ACC : Le STA® - C.K. Prest® est la céphaline la moins sensible aux anticoagulants lupiques. Figure 3

Conclusion : Cette démarche de comparaison de sensibilité est essentielle pour permettre au laboratoire de choisir la céphaline la mieux adaptée à sa cohorte de patients. En plus de ces sensibilités, la stabilité, le mode de reconstitution ainsi que le volume des réactifs sont également des critères de choix. Les réactifs TriniCLOT™ HS et S sont intéressants car ils sont prêts à l'emploi et présentent la meilleure sensibilité aux 4 facteurs de la voie endogène.

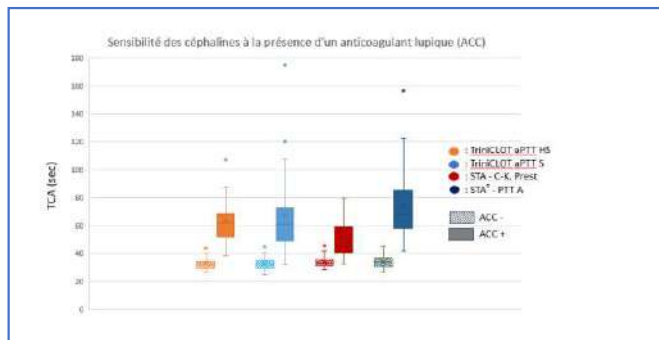
Sensibilité des céphalines au FVIII FIX FXI FXII

Céphaline	Sensibilité FVIII (UI/dL)	Sensibilité FIX (UI/dL)	Sensibilité FXI (UI/dL)	Sensibilité FXII (UI/dL)
TriniCLOT™ aPTT HS	39	27	38	39
TriniCLOT™ aPTT S	39	27	38	39
STA® - C.K. Prest®	49	10	21	9
STA® - PTT A	20	19	21	29

Sensibilité des céphalines aux héparines



Sensibilité des céphalines à la présence d'un ACC



00053 - Mise au point du dosage de la bivalirudine par son activité anti-IIa.

N. Drillaud¹, X. Hittinger¹, A. Babuty¹, S. Louis-Marie¹, C. Veinstein¹, N. Brossaud¹, A. Bapaume¹, E. Cador¹, N. Candia¹, A. Foley¹, M. Trossaert¹, M. Fouassier¹, C. Ternisien¹, P. Bourgoïn²

¹Laboratoire d'hématologie-Hémostase - Nantes (France)

²Anesthésie et réanimation pédiatrique, Nantes (France)

Introduction : En pédiatrie, l'utilisation de bivalirudine est de plus en plus utilisée en cas d'ECMO. Nous avons mis au point son dosage spécifique et évalué les interférences avec les autres paramètres d'hémostase.

Matériels et Méthodes : L'HEMOCLOT Thrombin inhibitors (HYPHEN BioMed®) est une méthode chronométrique (temps de thrombine diluée) permettant de mesurer la concentration plasmatique de bivalirudine (µg/mL). Un calibrant (BIOPHENTM Bivalirudin Calibrator) et des contrôles spécifiques (BIOPHENTM Bivalirudin Control) sont disponibles. Les prélèvements ont été réalisés sur tubes CTAD et analysés sur automate ACL top 550 (Werfen). Des pools de plasmas d'enfants d'âges différents, non traités par anticoagulant et dans les valeurs normales, ont été réalisés. A partir de ces pools, des échantillons ont été spikés avec des concentrations croissantes de bivalirudine (0,5 à 3,0 µg/mL). Sur ces échantillons ont été effectués : TP (recombiplastin 2G – Werfen), TCA (SynthasIL – Werfen), fibrinogène (Q.F.A. – Werfen), fibrinogène (Fib-C – Werfen) et facteurs II, V, VIII, IX et XI, de même que des dosages après ajout de charbon. Dans le protocole d'anticoagulation proposé, les patients recevront de l'héparine non fractionnée (HNF) le temps de la pose de l'ECMO puis un relais sera réalisé par de la bivalirudine. Il y aura donc une période de chevauchement où les 2 médicaments seront présents dans le sang. Nous avons évalué cette interférence en récupérant des plasmas de patients sous HNF pour réaliser un dosage de bivalirudine.

Résultats : Pour des concentrations de bivalirudine entre 0,5 et 3,0 µg/mL, il existe un allongement du ratio TCA pouvant aller jusqu'à 3 et une diminution du TP jusqu'à 40%. La bivalirudine ne modifie pas le dosage du fibrinogène (QFA Acl Top) probablement du fait de d'une concentration forte en thrombine (100 UNI/mL) dans le réactif utilisé. A l'inverse, pour le réactif fibrinogène (fib-C), dont la concentration en thrombine est de 35 UNIH/mL, on constate une

forte interférence qui disparaît après dilution du plasma au 1/50. Les dosages des facteurs II, V, VIII, IX et XI sont très impactés par la bivalirudine, malgré des dilutions du plasma au 1/160 pour les FVIII, IX et XI, au 1/32 pour le FII et au 1/80 pour le FV. L'utilisation du charbon permet de neutraliser totalement la bivalirudine. Pour des concentrations d'HNF <0,3 UI d'anti-Xa/mL, nous n'avons observé aucune interférence sur le dosage de la bivalirudine. En revanche, lorsque la concentration d'héparine est > 0,3 UI d'anti-Xa/mL, on détecte une activité anti-IIa de bivalirudine témoignant de l'activité anti-IIa de l'HNF.

Conclusion : Le dosage de la bivalirudine est faisable sur l'automate ACL top mais certaines interférences sont à prendre en compte notamment lors du relais HNF-Bivalirudine. Les valeurs cibles pour une anticoagulation sous ECMO par bivalirudine seraient comprises entre 0,5 et 2,5 µg/mL mais restent à confirmer en vie réelle et sur une grande cohorte de patients.

00061 - Etude de l'impact de l'hémolyse sur le dosage de paramètres de la coagulation sur ACL TOP® (Werfen).

C. Delassasseigne¹, M. Mainka², V.E. Brett¹

¹Hopital Haut Lévêque - Chu Bordeaux (France),

²Hopital Pellegrin - Chu Bordeaux (France)

Introduction : En hémostase, de nombreux dosages sont sensibles à l'hémolyse, qui peut entraîner une sur ou une sous-estimation des résultats plus ou moins significative selon les paramètres. Les fournisseurs ont ainsi défini des seuils de concentration d'hémoglobine plasmatique au-delà desquels des interférences sont détectées. Au laboratoire d'hématologie du CHU de Bordeaux, le résultat des analyses mesurées par les ACL TOP750® ne sont pas rendus si les concentrations en hémoglobine dépassent les seuils déterminés par la société Werfen. Toutefois, tous les seuils d'interférence ont été déterminés sur du plasma pur alors qu'un certain nombre d'analyses est réalisé sur des échantillons dilués, les rendant de ce fait ces seuils probablement inadaptés (par dilution concomitante de l'interférence liée à l'hémolyse). Objectif du travail: Evaluer l'impact de l'hémolyse sur les paramètres de routine dilués afin de réviser les seuils fournisseurs et garantir des résultats fiables en dépit de l'hémolyse.

Matériels et Méthodes : Nous avons sélectionné rétrospectivement des plasmas frais de patients (n=25-34), couvrant l'ensemble des gammes d'intérêt pour chaque paramètre. Ces plasmas ont ensuite été surchargés in vitro avec des concentrations croissantes d'hémolyse (0-100 mg/dL, 100-200 mg/dL, 200-400 mg/dL, 400-600 mg/dL, 600-800 mg/dL et >800 mg/dL). Les analyses d'hémostases ont été réalisées sur les plasmas à chaque concentration d'hémolyse et comparées au plasma de référence (sans hémolyse). Les paramètres qui ont été étudiés sont le facteur II, le facteur V, l'antithrombine, le fibrinogène en méthode Clauss (QFA) et l'activité anti-Xa HNF. Les variables quantitatives ont été appréciables à l'aide du test non paramétrique de Friedman. En cas de différence statistiquement significative, un test de comparaison multiple de Dunn a été effectué, avec un seuil de significativité fixé à p ≤ 0,05.

Résultats : Il n'a pas été observé de différences statistiquement significatives imputable à l'hémolyse, pour les dosages de facteur V, d'antithrombine et de QFA. Cependant, pour ce dernier paramètre, une variabilité importante (inhérente au test) a été observée au-delà du seuil de 400 mg/dL (CV =6.7%). Concernant le facteur II, il est observé une différence statistiquement significative dès le seuil d'hémolyse de 200 mg/dL mais elle reste dans les limites acceptables (CV robustes du laboratoire). Pour l'activité anti-Xa HNF, une interférence statistiquement significative, avec un impact

sur le rendu de résultat a été observée dès le seuil de 500 mg/dL d'hémoglobine.

Conclusion : Ces résultats suggèrent que certains seuils d'hémolyse peuvent être relevés au-delà des recommandations initiales de Werfen. Les dosages des facteurs II, V et de l'antithrombine peuvent être validés indépendamment du degré d'hémolyse, tandis que l'activité anti-Xa est fiable jusqu'à 500 mg/dL d'hémoglobine. En revanche, le seuil du QFA n'est pas modifié en raison de la faible reproductibilité des résultats.

00062 - Délais de stabilité des dosages d'argatroban, danaparoïde sodique et fondaparinux sodique sur plasmas conservés à température ambiante.

E. Boissier¹, C. Flaujac², A. Launois², C. Desconclois³,
C. Delassasseigne⁴

¹Service d'hématologie Biologique, Hôpital Laënnec, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes - Nantes (France),

²Laboratoire de Biologie Médicale (secteur Hémostase), Centre Hospitalier de Versailles-Hôpital André Mignot - Le Chesnay-Rocquencourt (France),

³Service d'hématologie Biologique, Chu Antoine Bécère - Clamart (France),

⁴Service d'hématologie Biologique, Chu de Bordeaux - Bordeaux (France)

Introduction : Alors que les délais de stabilité pour la plupart des analyses d'hémostase sont bien établis, en particulier pour les anticoagulants les plus fréquemment utilisés [1], les données bibliographiques disponibles concernant l'argatroban, le danaparoïde sodique et le fondaparinux sodique restent limitées. Ces dosages étant moins fréquents et coûteux, les laboratoires font souvent le choix d'adresser les échantillons à des laboratoires centraux. Mieux connaître la stabilité de ces molécules permettrait d'optimiser le pré traitement et les conditions d'acheminement vers ces laboratoires. L'objectif de cette étude multicentrique (CHG de Versailles, CHU Antoine Bécère, CHU Bordeaux et CHU Nantes) était d'évaluer la stabilité de plasmas à température ambiante pour le dosage de ces trois anticoagulants.

Matériels et Méthodes : De juin 2023 à juin 2024, des échantillons de patients adultes adressés pour dosage d'argatroban par méthode chromométrique anti-IIa (Hemoclot Thrombin Inhibitors Hyphen Biomed®), de danaparoïde ou fondaparinux sodique par méthode chromogénique anti-Xa (Biophen Heparin LRT, Hyphen Biomed® - Liquid Anti-Xa, Stago® – Liquid AntiXa, Werfen®) sur automate ACL TOP® (Werfen) ou STAR MAX® (Stago), ont été inclus, ainsi que des échantillons de plasmathèque conservés depuis moins de 24 mois à -80°C. Les dosages initiaux ont été réalisés dans les 4 heures suivant le prélèvement (ou la décongélation à 37°C). Les plasmas ont ensuite été conservés à température ambiante dans les tubes primaires (sans décantation) et re-dosés après 24h, 48h et, pour le danaparoïde et le fondaparinux, après 7 jours. Une variation des résultats était considérée comme acceptable si elle était à +/- 20% de la valeur de référence à T0.

Résultats : Les résultats sont présentés au tableau 1.

Conclusion : Cette étude multicentrique objective une stabilité d'au moins 48h sur plasma à température ambiante pour les dosages de danaparoïde et de fondaparinux, quel que soit le réactif utilisé. Pour l'argatroban, la majorité des échantillons (97%) sont stables au moins 48h. Seuls 2 échantillons de faibles concentrations sont discordants à 24h et 48h, mais les écarts observés n'auraient pas modifié la prise en charge. À J7, le danaparoïde et le fondaparinux restent stables dans 94% des cas ; les écarts observés par rapport à la valeur de référence sont <25%, portent également sur des valeurs faibles et n'auraient également pas modifié l'interprétation clinique. Les limites de cette étude peuvent porter sur l'effectif modeste mais cependant suffisant (>30 par molécule) compte tenu de la fréquence de ces prescriptions dans nos

laboratoires, ainsi que sur l'utilisation d'échantillons congelés. Néanmoins, la congélation pouvant représenter une condition plus défavorable que la mesure en plasma frais, nos résultats sont donc extrapolables à des conditions de conservation à température ambiante en routine. 1 Flaujac C, Delassasseigne C, Hurtaud-Roux M-F, Delahousse B, Boissier E, Desconclois C, Working Group on Preanalytics in the French Society of Thrombosis Haemostasis. Stability of Hemostasis Parameters in Whole Blood, Plasma, and Frozen Plasma: Literature Review and Recommendations of the SFTH (French Society of Thrombosis and Haemostasis). Semin Thromb Hemost 2024.

Résultats

Tableau 1 stabilité à 24h, 48h et 7 jours des dosages d'argatroban, danaparoïde sodique et fondaparinux sodique sur plasmas conservés à température ambiante

Heures : h ; Echantillon : ech ; T0 = dosage initial premier passage considéré comme valeur de référence

	ARGATROBAN 66 échantillons 50 frais, 16 congelés	DANAPAROÏDE 38 échantillons 15 frais, 23 congelés	FONDAPARINUX 37 échantillons 3 frais, 34 congelés
24H	N=48 98% conforme 1 ech discordant sur plasma frais +21% ; T0=0,14 ng/mL	N=34 100% conforme	N=35 100% conforme
48h	N=25 96% conforme 1 ech discordant sur plasma congelé +21% ; T0=0,24 ng/mL	N=23 100% conforme	N=20 100% conforme
7 jours	Non évalué	N=18 94% conforme 1 ech discordant sur plasma congelé +22% ; T0=0,23 UI/mL	N=34 94% conforme 2 ech discordants sur plasma congelé +21% ; T0=0,34 µg/mL -21% ; T0=0,19 µg/mL

00063 - Temps témoin en hémostase : Enquête de pratiques pour le TP et le TCA et état de l'art.

M. Marlas¹, V. Eschwege², C. Flaujac³, F. Fischer⁴,
A. Stépanian⁵, D. Lasne⁶, C. Delassasseigne⁷

¹Laboratoire d'hématologie, Chu de Toulouse - Toulouse (France),

²Service d'hématologie Biologique, Chru de Nancy - Nancy (France),

³Laboratoire de Biologie Médicale (secteur Hémostase), Centre Hospitalier de Versailles-Hôpital André Mignot - Le Chesnay-Rocquencourt (France),

⁴Laboratoire Central d'hématologie, Chu de Nice - Nice (France),

⁵Service d'hématologie Biologique, Phymedexp Umr Um – Cnrs 9214 – Inserm U1046, Chu de Montpellier, Université de Montpellier - Montpellier (France),

⁶Laboratoire d'hématologie Générale, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Ap-Hp - Paris (France),

⁷Service d'hématologie Biologique, Chu de Bordeaux - Pessac (France)

Introduction : Le Temps de Quick (TQ) et le Temps de Céphaline avec Activateur (TCA) sont 2 examens qui nécessitent la détermination d'un temps témoin (Tém) afin d'exprimer le résultat en Taux de Prothrombine (TP), International Normalized Ratio (INR), ou en ratio de TCA (rTCA). Il semble exister une hétérogénéité des pratiques pour la détermination du Tém qui pourrait avoir un impact sur les résultats. Objectifs : revue de la littérature et des pratiques des laboratoires en France.

Matériels et Méthodes : Une enquête a été diffusée auprès des adhérents de la Société Française de Thrombose et d'Hémostase entre avril et juin 2024, via SurveyMonkey. Nous avons analysé les recommandations disponibles dans la littérature, les propositions des fournisseurs et les résultats des programmes d'évaluation externe de la qualité (EEQ) (ECAT Foundation – européen ; ProBioQual – français) sur l'année 2024.

Résultats : La répartition du secteur d'activité des 80 laboratoires participants à l'enquête est équilibrée : centres hospitaliers (CH) universitaires 39%, CH généraux 39% et secteur privé 22%. Nos résultats montrent des pratiques très hétérogènes en termes de sélection et de nombre de plasmas, ou de modalité de calcul ; les réponses au questionnaire ne permettent pas de distinguer la détermination versus la vérification du Tém (Tableau 1). Les recommandations internationales concernent essentiellement le

TP/INR et les pools de plasma normaux, en définissant le Tém comme étant la moyenne géométrique des TQ d'au moins 20 plasmas normaux, sans définir ces derniers (1,2). Certains fournisseurs proposent un TQ témoin prédéterminé pour chaque lot de réactif, des trousse ou des calibrants spécifiques pour le TP/INR et renvoient aux recommandations internationales en cas de détermination locale. D'autres détaillent le nombre et la nature des plasmas à sélectionner pour réaliser un Tém (TQ $\pm$ TCA) localement. Les résultats d'EEQ sont homogènes au sein d'un groupe de paires réactif/automate, pour le TQ/TP/INR et pour le rTCA. En revanche, il existe une variabilité entre les différents groupes de paires. Ces résultats sont reproductibles sur plusieurs exercices d'EEQ et similaires entre les 2 organismes.

Conclusion : Les modalités de détermination/vérification du Tém sont hétérogènes au sein des laboratoires français ayant répondu. L'effet groupe de paires des EEQ semble avoir plus d'impact sur la variabilité des résultats que les pratiques de laboratoire (mode de calcul des Tém) ou l'expression des résultats en INR/rTCA. Pour le TP, la présence de recommandations des fournisseurs pourrait contribuer à limiter la variabilité au sein des groupes de paires concernés. Les recommandations internationales concernant la détermination des Tém sont plutôt anciennes et mériteraient d'être actualisées. Références: 1- CLSI H47. Annex 6 guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy with vitamin K antagonists WHO Technical Report Series No. 979, 2013. ICSH laboratory. Gardiner et al., Int J Lab Hematology, 2020 2- Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. Guidelines on preparation, certification, and use of certified plasmas for ISI calibration and INR determination. J Thromb Haemost. 2004 Nov ;2(11) :1946-53

Extrait des résultats de l'enquête de pratiques

Questions (N=nb de réponse: %)	TP /INR (N=80)	rTCA (N=79)
Quel matériel pour définir le Tém ?		
Plasmas frais ou congelés de donneurs	6 ; 8%	7 ; 9%
Plasmas frais ou congelés de patients	65 ; 81%	72 ; 91%
Aucun (Tém usine) ou plasmas dédiés calibration	9 ; 11%	0 ; 0%
Combien de plasmas pour définir/vérifier le Tém ?		
<2	9 ; 11%	3 ; 4%
Entre 2 et 10	5 ; 6%	0 ; 0%
Entre 11 et 30	21 ; 27%	23 ; 29%
Entre 31 et 50	36 ; 45%	41 ; 52%
Entre 51 et 100	4 ; 5%	4 ; 5%
>100	5 ; 6%	8 ; 10%
Méthode de calcul de la moyenne		
Moyenne géométrique	48 ; 60%	32 ; 40%
Moyenne arithmétique	19 ; 24%	40 ; 51%
Autre	13 ; 16%	7 ; 9%

Tableau 1 : Extrait des résultats de l'enquête de pratiques. Les données concernent le taux de prothrombine [TP] le ratio du temps de céphaline avec activateur (rTCA). Tém = Temps témoin.

00078 - Clinical significance of Immature Platelet Fraction above 30%: one year in Bicêtre hospital.

C. Lavenu-Bombed¹, A. Sarthou², M. Jeday³, S. Berrada², V. Couyaud², S. Barreau², A. Blandinieres¹

¹Service Hématologie Biologique CRC Mhemo, Hôpital Bicêtre, Aphp; Inserm Umr 1176, Université Paris Saclay - Le Kremlin Bicêtre (France),

²Service Hématologie Biologique CRC Mhemo, Hôpital Bicêtre, Aphp - Le Kremlin Bicêtre (France),

³Service Hématologie Biologique CRC Mhemo, Hôpital Bicêtre, Aphp; Université Paris Saclay - Le Kremlin Bicêtre (France)

Introduction : Immature Platelet Fraction (IPF) is a blood count parameter determined by mRNA platelet content analysis, used to quantify immature platelets. Commonly accepted normal values are IPF <10%. As the IPF level is usually inversely related to thrombopoiesis, it can help to determine the central or peripheral cause of thrombocytopenia. For example, IPF is usually elevated in Immune Thrombocytopenia (ITP). IPF also increases with platelet volume and high IPF have been described in some constitutional

macrothrombocytopenias. In this study, we retrospectively reviewed all haemograms with an IPF >30% in our hospital over a period of one year. Our aim was to assess whether this 30% threshold could help in the diagnosis of some constitutive platelets pathologies (CPP).

Matériels et Méthodes : This study was conducted at the Bicêtre hospital, Paris Saclay, APHP, from January 1st to December 31th, 2021. We retrospectively extracted all IPF values performed on the Sysmex XN hematology analyser (Sysmex, Japan) using lab software (Glims, Clinisys). We selected IPF values $\geq$ 30% and evaluated medical records.

Résultats : We identified 16819 IPF values, corresponding to 8150 patients. 85 patients presented with IPF $\geq$ 30%, 17 were excluded from analysis because of platelet clumps. The study of medical records showed that diagnosis of ITP or CPP accounted for only 19% and 22% of patients, respectively. 16% of cases were related to pregnancy and neonatology. Medical situations of the remaining cases (43%) were heterogeneous (hematological malignancy, auto-immune diseases...). In these 4 groups (ITP, CPP, neonatal/obstetric and others) IPF values were comprised between 30.2 to 70.8, 31.1 to 67.6, 30.7 to 50.1 and 30.1 to 52.8%, respectively. The majority of patients (90%) presented thrombocytopenia, except one in the CPP group and 5 in the others etiologies group. If IPF $\geq$ 36% is always associated with platelets <100 G/L, the platelet count is heterogeneous for IPF between 30 and 36% (3 to 210 G/L).

Conclusion : Our study shows that IPFs levels $\geq$ 30% can be associated with a wide range of clinical situations, and not just cases of ITP or CPP. This highlights the importance of interpreting IPF according to the clinical situation and the number and size of platelets. A very high IPF is a warning sign that PPC may be present, but does not rule out other pathologies.

00079 - Sensibilité du PTT-A vis-à-vis des déficits en facteurs VIII, IX, XI et XII.

A. Herb¹, M. Dolt¹, J. Wimmer¹, O. Feugeas², D. Desprez², L. Sattler²

¹Laboratoire d'hématologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Strasbourg (France),

²Centre de Ressources et de Compétences des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Strasbourg (France)

Introduction : Le TCA est susceptible d'être utilisé comme test de dépistage d'une anomalie des facteurs de la voie intrinsèque, et donc d'un éventuel risque hémorragique. Il a été établi sur des gammes de plasmas déficients artificiels que la sensibilité du TCA vis-à-vis de ce type de déficit factoriel variait en fonction du réactif et du facteur déficient. Une étude rétrospective s'est penchée sur l'effet d'un déficit en facteur VIII, IX, XI ou XII sur le TCA avec le réactif Actin FS (Siemens) sur des échantillons de patients et a mis en évidence que le TCA était normal pour certaines formes d'hémophilie mineure (jusqu'à 12% de facteur VIII ou 33% de facteur IX). L'étude ici présentée vise à déterminer sur une large cohorte l'effet d'un déficit en facteur VIII, IX, XI ou XII sur le TCA avec le réactif PTT-A (Diagnostica Stago).

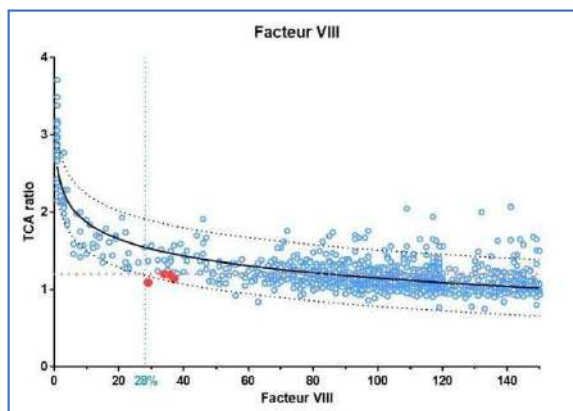
Matériels et Méthodes : Dans cette étude rétrospective, ont été inclus des patients pour lesquels un TCA et un TP avaient été mesurés de manière simultanée à un dosage des facteurs VIII, IX, XI et/ou XII. Les critères d'exclusion étaient les suivants : TP $\leq$ 70%, CRP (lorsque disponible) > 4 mg/L, VIII > 150%, diminution de plusieurs facteurs de la voie intrinsèque < 50%, présence d'un anticoagulant lupique, anticoagulation par héparine. Un TCA dont le ratio était > 1,20 était considéré allongé. La mesure du TP et du

TCA a été réalisée, respectivement, avec de la Neoptimal et du PTT-A, tandis que le dosage des facteurs VIII, IX, XI et XII a été réalisé sur un automate STA-R Max, avec du CK-Prest et des immunodécipients VIII, IX, XI et XII (le tout Diagnostica Stago).

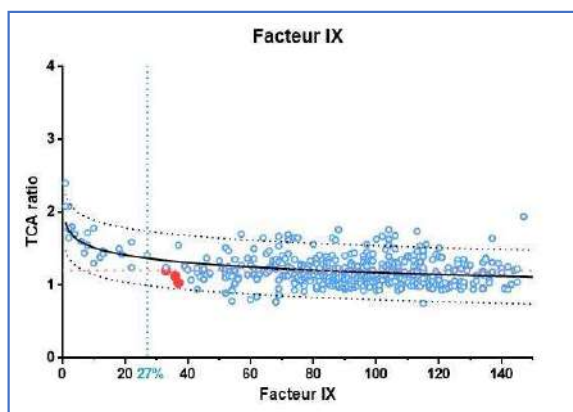
Résultats : Ont été inclus, respectivement, 1028, 479, 451 et 363 échantillons pour les facteurs VIII, IX, XI et XII. Pour le facteur VIII, 1028 résultats ont été analysés, dont 95 présentaient un facteur VIII $\leq 40\%$. Quatre (4,2%) de ces derniers avaient un TCA normal (VIII = 37 – 29 – 34 – 36% ; TCAr = 1,14 – 1,09 – 1,20 – 1,19 respectivement). Tous les patients dont le VIII était $\leq 28\%$ (N=73) avaient un TCA allongé (Figure 1). Pour le facteur IX, 479 résultats ont été étudiés, dont 31 (9,6%) avaient un facteur IX $\leq 40\%$. Trois de ces derniers présentaient un TCA normal (IX = 36 – 37 – 33% ; TCAr = 1,12 – 1,03 – 1,20 respectivement). Tous les patients dont le facteur IX était $\leq 27\%$ avaient un TCA allongé (voir Fig 2). Parmi les 451 résultats analysés pour le facteur XI, tous présentaient un TCA allongé quand le facteur XI était $\leq 28\%$ (Figure 3). Pour le facteur XII, 363 résultats ont été évalués. Le TCA était systématiquement allongé lorsque le facteur XII était $\leq 28\%$ (Figure 4).

Conclusion : Ces résultats soulignent une sensibilité limitée du PTT-A vis-à-vis de formes mineures d'hémophilie A ou B. En effet, 4,2 % des patients dont le facteur VIII était $\leq 40\%$ et 9,6 % des patients dont le facteur IX était $\leq 40\%$ présentaient un TCA normal. Le ratio TCA était systématiquement anormal en dessous de 28, 27, 28 et 28% de, respectivement, facteur VIII, IX, XI ou XII. De ce fait, le TCA demeure un test global, et ne peut permettre, en cas de normalité, d'exclure un déficit factoriel induisant un éventuel risque hémorragique.

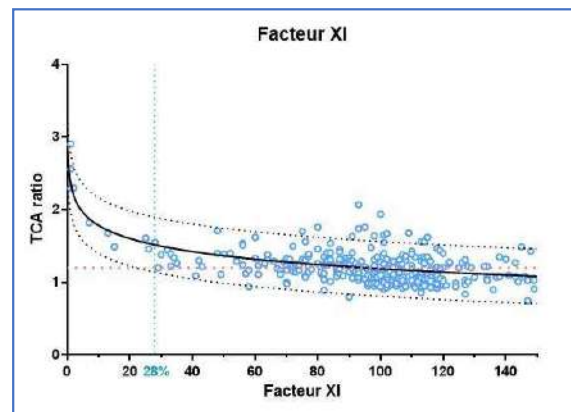
TCA ratio en fonction du facteur VIII



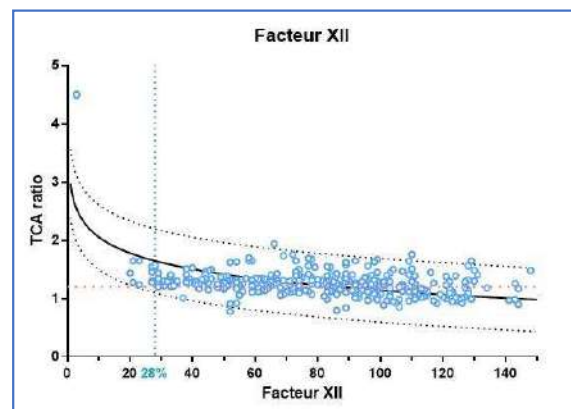
TCA ratio en fonction du facteur IX



TCA ratio en fonction du facteur XI



TCA ratio en fonction du facteur XII



00089 - Evaluation des performances du sthemo 301 et de son intégration dans l'activité du laboratoire d'hématologie du CHU Dupuytren.

P. Birot¹, D. Bienvenu¹, H. Erdogan¹, A. Ferreira¹, M. Jeannot¹, M. Donnard¹, J. Feuillard¹

¹Chu de Limoges - Limoges (France)

Introduction : L'automate sthemo 301 est un nouvel analyseur d'hémostase intégrant 4 technologies : chronométrie, chromogénie, immunologie et immuno-chimiluminescence. Cet automate offre une cadence de rendu de résultats élevée, une interface simple, un chargement des tubes et des réactifs en continu ainsi qu'une traçabilité complète. Notre objectif était d'évaluer les performances du sthemo 301 en comparaison avec nos automates actuels (STA R Max2, Stago) et son intégration à notre laboratoire en termes de productivité et d'ergonomie.

Matériels et Méthodes : Les réactifs d'hémostase utilisés sur sthemo 301 et STA R Max2 sont: sthemo PT et STA-NeoPTimal pour le TP, sthemo PTTA et STA-PTTA pour le TCA, sthemo CK Prest et STA-CK Prest pour le TCK, sthemo Fib et STA-Liquid Fib pour le fibrinogène, sthemo DDi et STA-Liatest DDi Plus pour les D-dimères, sthemo PC chrom et STA-Stachrom PC, sthemo PC clot et STA-Staclot PC pour la protéine C activité, sthemo VWF:Ag et STA-Liatest VWF:Ag pour le VWF antigène. La répétabilité et la reproductibilité ont été évaluées avec les plasmas de contrôle de qualité spécifiques. Les temps témoins du TP, TCA et TCK ont été déterminés à partir de 40 échantillons normaux. La comparaison de méthodes a été réalisée sur les plasmas ExpertCor Routine et ExpertCor DDi sur tout le domaine de mesure. La productivité du sthemo 301 a été évaluée en série sur 100 échantillons sur des plasmas issus de la routine du laboratoire. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées sur le logiciel d'analyse Analyse-it de Microsoft Excel.

Résultats : Les temps témoins mesurés sur sthemO 301 sont : 12,4 secondes pour le TP ; 35,4 sec et 28,3 secondes respectivement pour le TCA et le TCK. Les coefficients de variation de reproductibilité sont inférieurs aux limites d'acceptabilité du GFHT pour tous les paramètres évalués. L'équivalence entre les deux systèmes analytiques est démontrée pour l'ensemble des paramètres avec des coefficients de corrélation supérieurs à 0,99. Les pentes de régression sont comprises entre 0,982 et 0,999. La cadence du sthemO 301 est supérieure à celle du STA R Max2 avec une réduction du temps de rendu des résultats de 20% à 38% sur 100 échantillons testés en TP ou en TP+TCA ou en TP+TCA+Fib. L'ergonomie du sthemO 301 a été jugée supérieure à celle du STA R Max2 par l'équipe technique du laboratoire.

Conclusion : Les performances analytiques du sthemO 301 sont conformes aux exigences du GFHT pour tous les paramètres analysés. Une excellente corrélation de résultats est observée entre le sthemO 301 et le STA R Max2 quel que soit le paramètre. La cadence du sthemO 301 est significativement augmentée par rapport au STA R Max2. Ce nouvel analyseur répond aux besoins des laboratoires d'hémostase en termes d'ergonomie, de performances analytiques et présente une productivité nettement plus élevée en termes de cadence et d'ergonomie.

00105 - Etude de la stabilité des D-dimères sur les automates ACLTOP 750 (Werfen) après centrifugation et conservation à température ambiante Versus 4°C.

L. Cousin¹, E. Comte¹, M.O. Geay-Bailat¹

¹Hospices Civils De Lyon - Lyon (France)

Introduction : Le dosage des D-dimères (DDI), essentiel dans le diagnostic de la maladie thromboembolique veineuse, est souvent demandé de manière différée par les services d'urgence. Or, les données sur la stabilité post-analytique des DDI sont limitées. Cette étude évalue la stabilité des DDI jusqu'à 24h après prélèvement, conservé à température ambiante (TA) ou à 4°C.

Matériels et Méthodes : 100 échantillons ont été sélectionnés. Les dosages ont été réalisés sur un automate ACLTOP 750 (WERFEN) avec le réactif HemosIL D-Dimer HS 500. Un dosage initial à T0 a été réalisé rapidement après centrifugation (10 min à 2250 g ± 250 g) à TA. Les échantillons présentant un résultat hors de la plage analytique ont été exclus. Les échantillons ont ensuite été conservés soit à TA, soit à 4°C et le dosage a été répété à T4, T6, T12 et T24H (Figure 1).

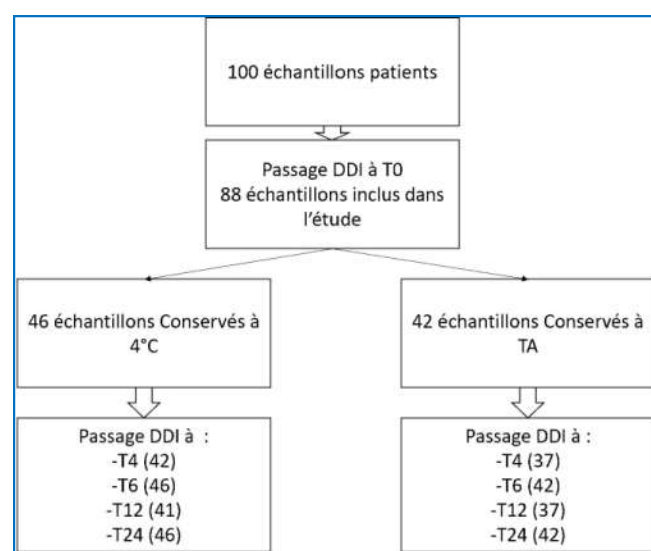
Les résultats ont été analysés selon 3 approches :

- Analyse statistique : les valeurs obtenues à chaque temps ont été comparées à T0 pour chaque condition. Nous avons calculé le coefficient de corrélation (r) de Pearson entre ces valeurs, la pente de la droite de régression (α) et testé si elles étaient différentes de manière statistiquement significative. Les critères de jugement étaient respectivement $r > 0.99$, $\alpha \in [0.9-1.1]$ et $p < 0.05$. Nous avons également examiné si la médiane des variations entre chaque temps augmentait ou diminuait de manière systématique avec le temps.
- Impact analytique : Nous avons calculé si les différences absolues entre les valeurs obtenues à chaque temps et T0 étaient > 2.8 écart type de la méthode
- Impact clinique : Parmi les valeurs présentant un impact analytique, les valeurs franchissant le seuil de 500ng/mL entraînent une prise en charge clinique différente, la valeur T0 étant considérée comme vraie. Une repasse devenant > 500 ng/mL est considérée comme ayant un impact important et < 500 comme un impact mineur.

Résultats : Tous les r obtenus sont > 0.99 et tous les $\alpha \in [0.9-1.1]$. Les p values obtenues par le test de comparaison des valeurs appariées de Wilcoxon sont < 0.05 pour les échantillons à TA mais pas pour ceux à 4°C (Figure 2). Les médianes des variations à chaque temps n'ont pas de biais systématique (Figure 3). 34 repasses présentaient un impact analytique (Figure 4). Cependant le nombre d'impacts analytiques est constant au cours du temps pour les deux conditions de conservation. Parmi ces 34 repasses, 4 présentent un impact clinique (Figure 5). Ces impacts semblent être répartis aléatoirement entre les différents temps et les différentes conditions de conservation, suggérant l'absence d'influence de ces paramètres sur le nombre d'impact.

Conclusion : Nos résultats, en accord avec la littérature (1-3) suggèrent une stabilité post-analytique des DDI jusqu'à 24H, que l'échantillon soit conservé à TA ou à 4°C. Ces résultats doivent être confirmés par d'autres études avec des effectifs comparables entre eux et plus grands.

Méthode d'échantillonnage

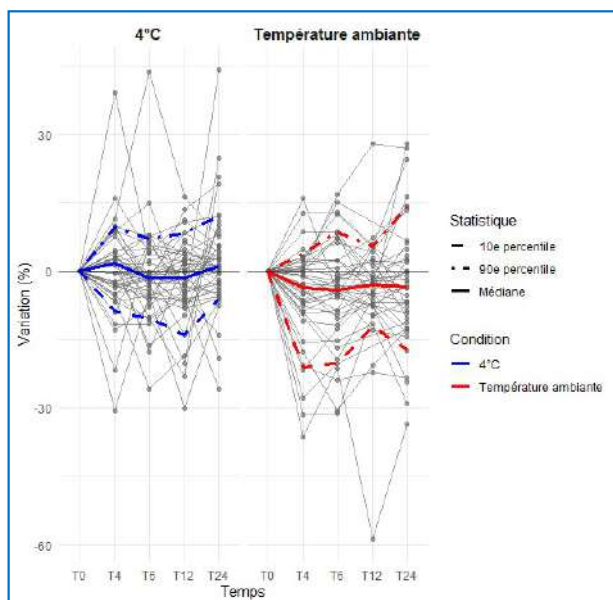


Résultats statistiques

Conditions de conservation	Temps	P-value (Test Wilcoxon)	Coefficient de corrélation r (Pearson)	Pente de la régression (Passing Bablok)
Température Ambiante	T4	0.005	0.997	0.98
	T6	0.020	0.997	0.99
	T12	0.014	0.997	0.98
	T24	0.11	0.996	0.96
4°C	T4	0.608	0.998	1
	T6	0.118	0.994	0.98
	T12	0.208	0.998	1.02
	T24	0.231	0.994	0.96

Figure 2 : P value du test de Wilcoxon, coefficient de corrélation et pente de la droite de régression obtenus pour chaque temps par rapport à T0 pour chaque condition.

Evaluation des médianes de variation



Impact analytique

Temps	T4	T6	T12	T24
Nombre d'impact analytique sur les échantillons froids	2 (5%)	3 (7%)	2 (5%)	2 (4%)
Nombre d'impact analytique sur les échantillons à TA	8 (22%)	7 (17%)	3 (8%)	7 (17%)

Figure 4 : Nombre et pourcentage d'échantillons présentant une discordance analytique selon notre procédure d'étude d'impact (> à 2.8sdFI) pour chaque temps et chaque condition par rapport à T0

Impact clinique

Condition de conservation	Temps	Valeur à T0	Valeur de la Repasse	Impact clinique
TA	T4	546	394	Important
	T6	546	435	Important
4°C	T6	630	467	Important
	T24	352	507	Mineur

Figure 5 : Caractéristiques des échantillons présentant à la fois un impact analytique et un impact clinique.

00106 - Essai de l'automate CN-6000 (Sysmex) au CHU de Bordeaux.

C. Delassasseigne¹, V.E. Brett¹

¹Laboratoire Hématologie Biologique, Hôpital Haut Lévêque, Chu Bordeaux - Pessac (France)

Introduction : L'automate de coagulation CN-6000 (Sysmex/Siemens), commercialisé depuis 2020/2024, a été évalué au Laboratoire des Urgences du Groupe Hospitalier Sud (CHU de Bordeaux) du 15 janvier au 15 mars 2025. Cette évaluation, réalisée hors connexion au système informatique, visait à tester les fonctionnalités et nouveautés de l'appareil, en particulier vis-à-vis des problématiques d'un hôpital cardiologique.

Matériels et Méthodes : Les analyses ont été réalisées avec des réactifs Sysmex ou Hyphen (Tableau 1). Une plasmathèque dédiée a été constituée pour effectuer des séries de tests sur l'automate. Pour la comparaison inter-automates, 102 échantillons pour le fibrinogène Clauss (FibClauss) et 86 pour les D-dimères (DD) ont été congelés à -20°C dans les six heures suivant leur analyse de routine. A noter, les échantillons utilisés pour le FibClauss ont tous été prélevés au cours de chirurgies cardiaques (lors de la circulation extra-corporelle), nous permettant de vérifier l'insensibilité du réactif FIBRIPHEN LRT, dilué au 1/10e, à des héparinémies élevées. Les dosages ont ensuite été réalisés en parallèle sur CN-6000 et ACL TOP 750 CTS. Le CN-6000 permet également une extrapolation du fibrinogène antigénique (FibAg) à partir des mesures Clauss, via un

ratio entre les résultats Fib LRT C et FibLRT eAg. Cette capacité a été évaluée en la comparant à un dosage direct de FibAg. Les comparaisons se basent sur la régression linéaire et les coefficients de détermination (R^2). Un test de charge en conditions réelles a été mené en insérant un prélèvement de bloc parmi des bilans de routine.

L'automate a été programmée de la manière suivante :

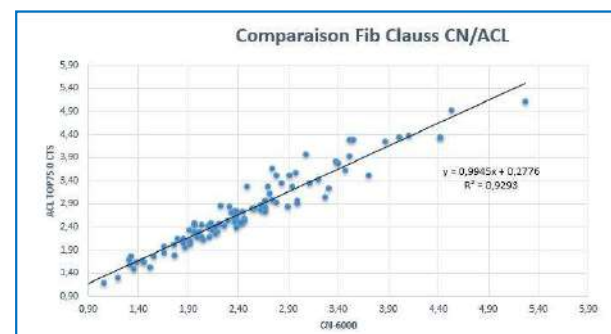
- 5 tubes avec TP TCA FibClauss sur rack2 (profil Médical)
- 5 tubes avec AT Axa HNF sur rack3 (profil Réanimation cardiopédiatrique)
- 5 tubes avec TCA Axa HNF sur rack4 (profil Cardiologie)
- 5 tubes avec patients TP TCA FV DD sur rack5 (profil Urgences Cardiologiques)

Puis, au bout de 5min, passage d'un tube patient BLOC sur la position d'ultra urgence avec demande de TP, TCA, FibClauss. Pour conclure, un questionnaire visant à recueillir leur retour d'expérience a été distribué à des techniciens formés (9 utilisateurs et 2 référents).

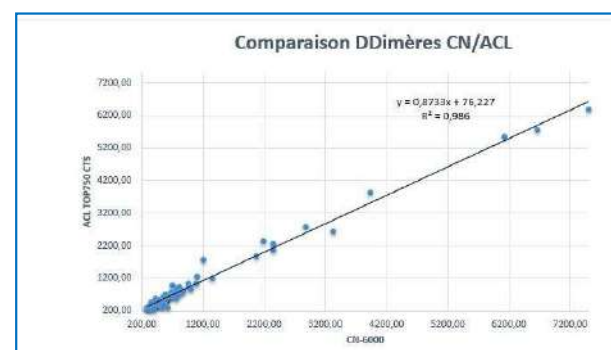
Résultats : Une forte concordance a été observée entre les résultats des deux automates pour le FibClauss ($R^2 = 0.92$) et les DD ($R^2 = 0.99$) (Figures 1 et 2). L'extrapolation du FibAg à partir de Clauss montre également une bonne corrélation avec les dosages dédiés ($R^2 = 0.93$) (Figure 3), y compris chez deux patients présentant une dysfibrinogénémie (Tableau 2). Le test de charge a démontré une grande réactivité : le résultat de l'échantillon urgent a été disponible en 6 minutes et 16 secondes. Les retours utilisateurs (n=7) soulignent une bonne ergonomie et une interface intuitive, avec des scores moyens compris entre 3,6 et 4,5 (Tableau 3).

Conclusion : Le CN-6000 a montré de très bonnes performances analytiques et opérationnelles dans un contexte de laboratoire d'urgence. Ces résultats permettent de faire figurer la société Sysmex parmi les candidats à notre prochain appel d'offre.

Résultats du FibClauss sur ACL TOP et CN-6000



Résultats de DD sur ACL TOP et CN-6000



Résultats du Fibrinogène Aq vrai et extrapolé

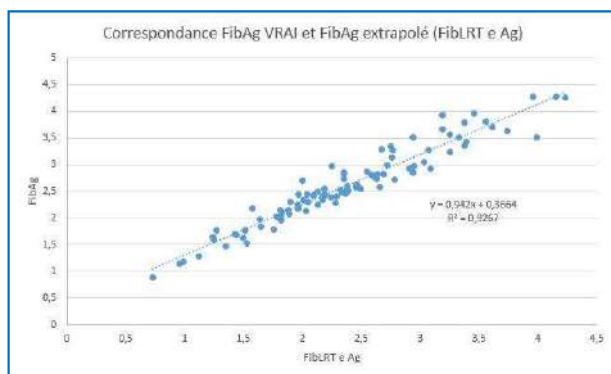


Tableau1: liste des réactifs utilisés

Echantillon (n°)	CN-6000		ACL 750	
	FibC (g/L) avec Flag Anomalie	FibAg (g/L)	FibC (g/L)	FibAg (g/L)
2510163468	0.7	5.9	1.2	7.6
2510135591	<0.55	2.7	0.9	2.9

Tableau 2: Résultats de 2 dysfibrinogénémies

Sysmex CN	1 : pas du tout d'accord	2 : plutôt pas d'accord	3 : Neutre	4 : plutôt d'accord	5 : tout à fait d'accord
Moyenne	✖✖	☹	😊	😊😊	😊😊😊
Le trouvez-vous ergonomique ?					4.2
Le logiciel vous semble-t-il instinctif ?					4.6
Le trouvez-vous silencieux ?					4.4
Le chargement des échantillons vous paraît-il facile ?					4.4
Le chargement des réactifs vous paraît-il simple ?			3.7		
Est-ce rapide de retrouver un résultat ?				4.3	
L'affichage de l'état des stocks réactif est-il informatif ?				4.2	

00117 - Intérêt du dosage chromogénique du facteur VIII dans l'exploration d'un syndrome hémorragique.

F. Berdous¹, P. Chamouni², V. Le Cam-Duchez³, P. Billoir⁴, C. Burin Des Roziers⁵, V. Barbay⁶

¹Stagiaire Associé - Rouen (France),

²Médecin Coordonnateur Crth Rouen - Rouen (France),

³Chef de Service Hématologie - Rouen (France),

⁴MCU - Rouen (France),

⁵Genéticien - Paris (France)

⁶Praticien Hospitalier - Rouen (France)

Introduction : L'hémophilie A est une maladie génétique récessive liée au chromosome X caractérisée par un déficit en facteur VIII (FVIII) qualifié de sévère, modéré ou mineur lorsque le taux plasmatique mesuré est respectivement : < 1 %, entre 1 % et 5 % et entre 6 % et 40 %. Certains variants du gène F8 peuvent être à l'origine d'une discordance entre les taux obtenus par dosage chromogénique et par dosage chromométrique. Nous avons comparé les taux de FVIII obtenus avec les deux méthodes chez des patients hémophiles A de notre cohorte.

Matériels et Méthodes : Nous avons colligé une cohorte de 38 patients hémophiles A suivis au CRC-MHC du CHU de Rouen, pour

lesquels des dosages chromogéniques de facteur VIII étaient disponibles en dehors de tout traitement par facteur VIII ou facteur mimétique, entre 2021 et 2025. Le dosage du FVIII chromogénique (FVIIIChrom) a été réalisé avec le réactif FVIII chromogenic assay (Siemens) sur CN3500 (Sysmex). Le dosage du FVIII chromométrique (FVIIIc) a été réalisé avec les réactifs Factor VIII deficient plasma (Siemens) et Pathromtin (Siemens) sur STA-R Max 3. Nous avons calculé le ratio FVIIIc / FVIIIchromo ainsi que la différence absolue (FVIIIc-FVIIIchromo), comme recommandé par l'ISTH. Nous avons également comparé les cas de discordance avec les mutations du gène F8 des patients.

Résultats : Parmi les 38 patients, 9 (soit 23.6%) avaient un ratio FVIIIc/FVIIIchromo et/ou une différence absolue (FVIIIc - FVIIIchromo) respectivement > 2 et/ou > 10 UI/dl. Parmi ces 9 patients, 5 changeaient de classe de sévérité de l'hémophilie si on tenait compte du dosage par méthode chromogénique. Chez l'un d'eux, il a permis de révéler le diagnostic d'hémophilie A : FVIIIchromo mesuré à 17% en comparaison du FVIIIc à 60%. Sur le plan génétique, seule une mutation : p Arg 1768 His exon 15, parmi les mutations retrouvées chez les 9 patients ayant présenté cette discordance biologique, a été décrite dans la littérature comme responsable d'un ratio FVIIIc/FVIIIchromo > 2. Par ailleurs, seulement 1 patient sur 38 avait un FVIIIc<FVIII chrom mais le ratio FVIIIc/FVIIIchrom n'était pas <0,5. D'après la littérature, un tiers des patients hémophiles A non sévères présente une discordance entre le dosage de FVIII par méthode chromogénique et par méthode chromométrique, avec un dosage chromogénique plus bas. Le ratio FVIIIc/FVIIIchromo >2 est lié à des mutations des domaines A1-A2-A3 entraînant une déstabilisation de l'hétérotrimère et une perte prématurée de l'activité du FVIIIa ; La méthode chromogénique avec sa phase d'incubation plus longue étant plus sensible à l'hétérotrimère déstabilisé par rapport à la méthode chromométrique.

Conclusion : Nous soulignons l'importance du dosage chromogénique du facteur VIII, afin non seulement de classer la sévérité de l'hémophilie A mais également de ne pas méconnaître le diagnostic d'hémophilie A mineure, en particulier chez les patients avec un phénotype clinique hémorragique évocateur.

00122 - Etude des réponses aux antiagrégants par le Multiplate®, leur variabilité et impact du choix de l'anticoagulant du prélèvement.

F. Guillotin¹, F. Rambourg¹, C. Frère², E. Lesteven¹

¹Service d'hématologie Biologique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Ap-Hp Sorbonne Université - Paris (France),

²Service d'hématologie Biologique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Ap-Hp Sorbonne Université ; Inserm UmrS_1166, Paris, France - Paris (France)

Introduction : L'étude de la réponse aux antiagrégants plaquettaires (AAP) est réalisée dans notre laboratoire par une technique d'agrégation plaquettaire en sang total semi-automatisée par impédance sur l'automate Multiplate®. La réponse plaquettaire à trois agonistes est analysée : TRAP-6, ADP et arachidonate, permettant de conclure rapidement (<10min) quant à une inhibition correcte des fonctions plaquettaires par l'aspirine et/ou un inhibiteur de P2Y12. Nous observons cependant une importante proportion de patients pour lesquels ce test est non concluant (28%), nécessitant un prélèvement de contrôle ou une agrégation sur PRP. Des travaux antérieurs au laboratoire avaient montré a priori une meilleure sensibilité des résultats des prélèvements sur Héparinate de Lithium (HepLi) que sur citrate de sodium (CIT), bien que ce dernier ait été in fine retenu pour des raisons organisationnelles.

Matériels et Méthodes : Des prélèvements pour étude de la réponse au AAP dans le cadre du suivi de patients en prévention secondaire d'AVC ischémiques ou au décours d'une angioplastie supra-aortique ont été analysés à la fois sur HepLi et sur CIT. Ont été exclu les patients ayant une numération plaquettaire <120 G/L ou >450 G/L, ayant eu des doses de charges d'AAP ou une interruption de plus de 24h de leur traitement ainsi que les patients sous double antiagrégation. 352 prélèvements ont été analysés (Tableau I). Les résultats d'aire-sous-la courbe pour la réponse (AUC) au TRAP-6 (TRAPtest), à l'ADP (ADPtest) et à l'arachidonate (ASPItest) ont été comparés, une AUC élevée signifiant une importante agrégation plaquettaire.

Résultats : Les valeurs usuelles pour les 3 tests et les 2 types de prélèvements sont décrites dans le Tableau I. Comme expérimenté, un chevauchement important des résultats des AUC de l'ASPItest et de l'ADPtest des patients sous aspirine ou clopidogrel respectivement avec les V.U. déterminées est noté, particulièrement pour l'ADPtest en HepLi des patients sous clopidogrel (Figure 1 et Tableau II). Comme suggéré par la littérature, un indice de réactivité plaquettaire IRP a été calculé pour chaque test : $IRP = (AUC[test]/AUC[TRAPtest]) \times 100$ permettant de déterminer un seuil en dessous duquel l'IRP est positivement associé à la prise d'un AAP. Les IRP seuils, leurs valeurs prédictives positives et négatives sont décrits dans le Tableau III. Nous concluons que l'utilisation de prélèvements sur CIT est à favoriser car nos résultats montrent que cet anticoagulant permet une meilleure discrimination entre les différents profils de patients répondeurs aux AAP que l'HepLi.

Conclusion : La variabilité inter-individuelle de la réponse aux AAP est fréquente et complexe. Une mauvaise inhibition des fonctions plaquettaires est associée à un risque accru d'incident thromboembolique, ainsi l'identification de ces patients est primordiale. Suite à ce travail, nous avons maintenu notre préférence pour les prélèvements sur CIT. Dans le cas d'un patient avec de fortes AUC pour le test dépendant de son AAP, l'IRP calculé est un bon indicateur de l'observance malgré une hyperréactivité in vitro, nécessitant un prélèvement de contrôle. Si l'IRP est supérieur au seuil, une étude des fonctions plaquettaires sur PRP permettra de conclure et d'optimiser la prise en charge du risque thrombotique des patients. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour lier l'IRP au risque hémorragique.

Figure 1

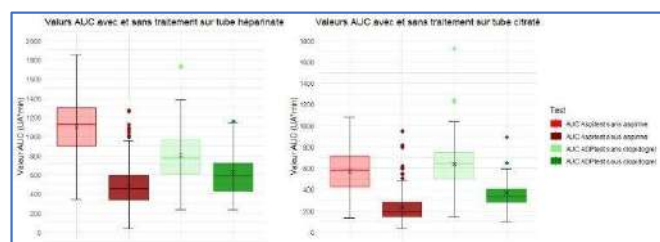


Tableau I

	Valeurs usuelles AUC TRAPtest (UA*min) (N)	Valeurs usuelles AUC ASPItest (UA*min) (N)	Valeurs usuelles AUC ADPtest (UA*min) (N)
Héparinate de Lithium	735 – 1635 (352)	655 – 1634 (61)	420 – 1286 (178)
Citrate de sodium	713 – 1434 (323)	389 – 905 (50)	294 – 953 (167)

Tableau I. Valeurs usuelles définies pour les trois tests en fonction de l'anticoagulant utilisé pour le prélèvement.

Pour les valeurs usuelles (V.U.) du TRAPtest, tous les résultats ont été pris en compte en absence ou quel que soit le traitement antiagrégant. Pour les V.U. de l'ASPItest, les résultats de patients sans antiagrégant ou sous clopidogrel ont été considérés. Pour les V.U. de l'ADPtest, les résultats de patients sans antiagrégant ou sous aspirine ont été considérés.

Tableau II

	Patients sous Aspirine : Médiane AUC ASPItest [min-max] (UA*min) (N)	Patients sous clopidogrel : Médiane AUC ADPtest [min-max] (UA*min) (N)
Héparinate de Lithium	453 [167 - 1011] (148)	590 [378 - 1088] (31)
Citrate de sodium	191 [82 - 506] (148)	332 [171 - 621] (31)

Tableau II. Valeurs médianes des AUC sous traitement antiagrégant. Les valeurs minimales correspondent au 5^e percentile, les valeurs maximales au 95^e percentile.

Tableau III

		V.P.P.	V.P.N.
Héparinate de Li	IRP seuil ASPItest = 69 % IRP seuil ADPtest = 61,1 %	97 % (95-99) 38 % (31-45)	84 % (79-89) 95 % (92-98)
Citrate de sodium	IRP seuil ASPItest = 35 % IRP seuil ADPtest = 40,7 %	93 % (89-97) 54 % (47-61)	66 % (59-73) 94 % (91-97)

Tableau III. Indices de réactivité plaquettaire (IRP) des tests et leurs valeurs prédictives positives (V.P.P.) et négatives (V.P.N.).

$IRP = (AUC[test]/AUC[TRAPtest]) \times 100$

00124 - Bilan 2024 du réseau Génostase (réseau national des laboratoires de biologie moléculaire des pathologies de l'hémostase) : une activité en croissance qui se diversifie.

C. Zawadzki¹, P. Boisseau², C. Burin Des Roziers³, A. Casini⁴, S. Colomer⁵, M. Fiore⁵, M. Frétiigny⁶, M. Giansily⁷, P. Gueguen⁸, D. Helley⁹, M. Ibrahim¹⁰, Y. Jourdy⁶, L. Mauge⁹, Y. Repesse¹¹, N. Saut¹⁰, P. Suchon¹⁰, A. Vincenot¹², C. Vinciguerra⁶

¹Laboratoire d'hémostase, Chu - Lille (France),

²Laboratoire de Génétique Moléculaire, Chu - Nantes (France),

³Laboratoire de Génétique Médicale, Cochin - Paris (France),

⁴Laboratoire d'hémostase, Hôpitaux Universitaires - Genève (Switzerland),

⁵Laboratoire d'hémostase, Chu - Bordeaux (France),

⁶Laboratoire d'hémostase, Hospices Civils - Lyon (France),

⁷Laboratoire d'hémostase, Chu - Montpellier (France),

⁸Laboratoire de Génétique Moléculaire, Chu - Tours (France),

⁹Laboratoire d'hémostase, HEGP - Paris (France),

¹⁰Laboratoire d'hémostase, Chu - Marseille (France),

¹¹Laboratoire d'hémostase, Chu - Caen (France),

¹²Laboratoire d'hémostase, Robert Debré - Paris (France)

Introduction : La caractérisation moléculaire de l'anomalie causale fait aujourd'hui partie du bilan systématique des patients présentant une pathologie de l'hémostase. Elle est assurée par une quinzaine de laboratoires de biologie moléculaire regroupés au sein du réseau national Génostase, groupe de travail de la SFTH. Génostase est également l'interlocuteur privilégié de la filière MHEMO, de l'Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire ANPGM et de l'agence de la biomédecine sur cette thématique.

Matériels et Méthodes : Un total de 4076 compte-rendus (CR), regroupant propositus et apparentés, a été réalisé en 2024 par les laboratoires des CHU de Bordeaux, Caen, Genève, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nantes, Tours et des hôpitaux Cochin, Debré et HEGP à Paris (centres ayant transmis leurs données destinées à l'agence de biomédecine 2024), contre 1804 en 2019 (soit +126%).

Résultats : 2239 CR ont été réalisés pour les gènes classiquement étudiés (F8, F9, VWF, F5, F7, F10, VKORC1, GGX, gènes plaquettaires) mais avec l'émergence de nouveaux marqueurs (134 CR pour F11, F13A1, LMAN1, THBD et 3 gènes du fibrinogène FGA, FGB et FGG) et le recueil pour la 1ère fois de la thrombophilie rare (1627 CR pour les déficits en antithrombine, protéine C et protéine S ; gènes SERPINC1, PROC et PROS1 et le panel de Marseille « thrombophilie sévère »).

Le taux global de positivité des analyses est de 62% (détection de variants classés ACMG4 ou 5). mais avec un forte disparité selon les gènes. Il est élevé pour les gènes F7, F10, VWF, fibrinogène, F8, F9 et F5 (92, 85, 82, 75, 73, 73 et 70%, respectivement). Il est intermédiaire pour les gènes des inhibiteurs PROS1, PROC et SERPINC1 (59, 56 et 45%, respectivement). Le taux le plus bas est celui des gènes plaquettaires (37%) et du panel « thrombophilie sévère » (10%), ce dernier étant étudié pour les cas de thrombophilie familiale sévère sans anomalie des inhibiteurs.

L'activité de diagnostic prénatal se maintient, principalement pour les hémophilies A et B (n=17). Des analyses post-génomiques ont permis de caractériser des variants de signification inconnue (VSI classés ACMG3) issus du NGS, par mutagenèse (F8, fibrinogène, n=12), par minigène d'épissage (F8, F9, fibrinogène, thrombophilie rare, n=21), par étude du promoteur (fibrinogène, n=10) et de l'ARNm (F8 et F9, n=2 et VWF n=3). Quinze génomes entiers issus des plateformes nationales de séquençage SeqoiA et Auragen ont été interprétés pour des patients en situation d'impasse diagnostic dans les indications « thrombopénie et thrombopathie » et « saignements inexpliqués » avec 3 résultats positifs.

Conclusion : L'activité 2024 des laboratoires du réseau Génostase a significativement augmenté par rapport à 2019 avec un catalogue de gènes étudiés toujours plus large, une expertise post-génomique des VIS qui progresse ainsi que pour le prescripteur, la possibilité d'analyse du génome proposée en association avec la filière MHEMO pour des patients en impasse diagnostic.*

00129 - L'étude HEED Diag Expert - Hémostase enfant en danger du diagnostic à l'expertise : un Delphi pour un défi.

S. Meunier¹, A. Harroche², J. Perottet³, M. Balençon⁴, J.L. Bosson⁵, N. Fustier⁵, L. Krebs Drouot⁵, F. Paysant⁶, C. Rolland⁵, C. Vermorel⁵, B. Gillet³, F. Nedelec Gac⁷, C. Nougier⁸

¹Centre de Référence de l'Hémophilie et Maladies Hémostatiques Constitutionnelles Rares, Hospices Civils de Lyon - Lyon (France),

²Centre de Ressource et de Compétence des Maladies Hémostatiques Constitutionnelles, Hôpital Necker AP-HP - Paris (France),

³CHRU de Caen Laboratoire d'hématologie Unité d'hémostase et CRH_CRMW, - Caen (France),

⁴Unité d'accueil Pédiatrique Enfants en Danger, CHRU de Caen, - Caen (France),

⁵Laboratoire TIMC Université de Grenoble - Grenoble (France),

⁶Service de Médecine Légale Clinique, CHU Grenoble Alpes, La Tronche - Grenoble (France),

⁷Laboratoire d'hématologie-Hémostase, CHU Rennes-Hôpital Pontchaillou - Rennes (France),

⁸Laboratoire d'hématologie-Hémostase, Hospices Civils de Lyon - Lyon (France)

Introduction : L'étude HEED DIAG EXPERT vise à définir des recommandations sur le bilan d'hémostase minimal requis dans 3 situations de maltraitance : lésions sentinelles chez l'enfant non déambulant, lésions hématiques suspectes chez un enfant déambulant et hémorragies intracrâniennes chez le nourrisson.

Matériels et Méthodes : L'évaluation de l'hémostase est cruciale pour différencier une pathologie d'un traumatisme, mais aucun consensus n'existe en France sur le bilan minimal requis au cours du diagnostic des cas de maltraitance et dans l'évaluation médico-légale. En 2022, une étude observationnelle multicentrique a été menée pour évaluer les pratiques professionnelles sur ce sujet. L'étude, portée par plusieurs sociétés savantes et menée auprès de 432 praticiens, a mis en évidence l'absence de consensus soulignant le besoin de recommandations claires.

Résultats : L'analyse des réponses collectées en 2022 servira de base à une recherche de consensus utilisant la méthode Delphi, impliquant un panel d'experts nationaux en réanimation pédiatrique, médecine d'urgence, légale ou générale, biologie, neurochirurgie, néonatalogie, pédiatrie et protection de l'enfance.

Conclusion : Le projet, mené par une équipe pluridisciplinaire, regroupant des experts de différents CHU et universités (Brest, Caen, Grenoble Lyon, Paris, Rennes) en partenariat avec le laboratoire TIMC-IMAG-Université Grenoble-Alpes, la SF de Pédiatrie Médico-Légale, la SF Thrombose et Hémostase, bénéficie du soutien financier de la Direction Générale de la Cohésion Sociale.

00131 - Risque émergent biologique et hémostase : évaluation de deux tests de TQ en sang total citraté.

C. Awoussi¹, K. Chaabane², R. Benoit¹, M. Toussaint^{1,2}

¹Laboratoire d'hématologie Biologique – CHRU-Nancy (France),

²Structure de Biologie Délocalisée – CHRU-Nancy (France)

Introduction : La prise en charge des patients suspects de risque épidémique et biologique (REB) s'effectue dans des établissements de référence (ESR). La fièvre hémorragique Crimée-Congo est un agent émergent, qui entraîne des troubles de l'hémostase et des manifestations hémorragiques de degrés variables. Il est nécessaire que ces ESR puissent évaluer l'hémostase pour détecter ces coagulopathies, au moyen du Temps de Quick (TQ) et du fibrinogène. La problématique du REB est l'inadaptabilité des exigences aux analyses conventionnelles réalisées au laboratoire du fait du haut niveau de sécurité requis impliquant de travailler en laboratoire L3, sous PSM, en tube fermé (pas de prélèvement capillaire), et en sang total. Pour le fibrinogène, plusieurs dispositifs validés sont disponibles. Pour le TQ, seul le test Citrate PT® sur Hemochron est sur le marché, avec peu de données dans la littérature sur ce test et son interprétation. L'objectif est d'évaluer les performances de ce test et d'un test actuellement en développement.

Matériels et Méthodes : Deux tests de TQ (en secondes) ont été évalués en sang total citraté : citrate TP sur Hemochron Elite Signature (WERFEN) et Tsmart PT cit sur LabPad Evolution (BIOSYNEX) en cours de marquage CE. Les résultats ont été comparés aux valeurs obtenues en plasma citraté (en secondes et en %) avec le réactif Neoptimal® sur StarMax (STAGO). Les facteurs II, V, VII et X (Déficients Stago/Néoptimal/StarMax) et le fibrinogène (Liq Fib/StarMax) ont été mesurés sur certains échantillons. Les échantillons utilisés sont issus des prélèvements de patients du CHRU de Nancy, réalisés dans le cadre de leur prise en charge.

Résultats : Les résultats des tests en sang total sont rendus en secondes. Le temps témoin fournisseur est 12,8s pour le test LabPad et n'est pas disponible pour le test Hemochron. Les résultats sont présentés dans le tableau 1 et les figures 1 et 2. Pour le LabPad, les variations observées semblent essentiellement liées au FVII, soulignant l'influence de la nature de thromboplastine et au fibrinogène dans les valeurs extrêmes (<1 g/L et > 8g/L). En revanche, ces hypothèses ne s'appliquent pas aux variations retrouvées avec l'Hemochron. Les résultats du test LabPad, en excluant les valeurs extrêmes de fibrinogène semblent donc mieux corrélés au TQ% sur StarMax, que ceux obtenus avec le test Hemochron.

Conclusion : Le TQ en sang total citraté est un test d'interprétation délicate (résultat en secondes, voire ratio de temps si un temps témoin est disponible). Les résultats obtenus avec le test LabPad permettent d'objectiver une coagulopathie marquée, quand le fibrinogène n'est pas dans les valeurs extrêmes, et d'effectuer un suivi de l'hémostase du patient par comparaison des temps aux antécédents. Néanmoins, dans les situations de sepsis graves ces résultats peuvent devenir difficiles d'interprétation. Les résultats obtenus avec l'Hemochron sont peu convaincants car les temps mesurés sont très mal corrélés avec le pourcentage d'activité

évalué en plasma et semblent donc peu informatifs. L'utilisation du TQ en sang total citraté doit donc être restreinte aux situations sans autre alternative et l'interprétation être faite avec les éléments cliniques et le dosage du fibrinogène.

N°	TQ (sec.) LabPad	TQ (sec.) Hemochron PL	TQ (sec.) StarMax	TP % StarMax	Fibrinogène g/L	Facteur II %	Facteur V %	Facteur VIII %	Facteur X %
1	Non Réalisé	8,4	13	100	Non Réalisé	Non Réalisé	Non Réalisé	Non Réalisé	Non Réalisé
2	12,8	14,6	15,9	88	3,8	84,4	Non Réalisé	145,5	151,7
3	10,3	11,3	11,7	87	3,8	85,1	122,5	128,4	115,2
4	12,2	13,2	14	83	3,3	83,1	109,6	103,1	87,8
5	11,3	11,3	14,3	83	2,4	87,8	88,3	102,1	87,8
6	11,3	11,3	14,3	83	4,3	101,4	119,2	108,8	103,7
7	12,2	11,3	14,5	88	2,7	81,1	84,2	83,1	87,7
8	12,2	11,3	14,5	87	Non Réalisé	Non Réalisé	Non Réalisé	Non Réalisé	Non Réalisé
9	12,2	11,3	14,5	87	Non Réalisé	Non Réalisé	Non Réalisé	Non Réalisé	Non Réalisé
10	Non Réalisé	14,5	15,4	83	4,1	108,7	110	77,1	87,8
11	12,2	11,3	14,5	77	4,38	88,8	104,4	128	101,8
12	11,3	11,3	14,5	74	3,3	81,1	87,8	84,8	84,8
13	12,2	11,3	14,5	72	3,2	72,8	81,8	108,2	72
14	Non Réalisé	14,5	15,4	72	Non Réalisé	Non Réalisé	Non Réalisé	Non Réalisé	Non Réalisé
15	11,3	11,3	14,5	87	8,5	107,2	102,7	82,2	118,4
16	12,2	11,3	14,5	87	2,2	96,1	104,8	101,1	84
17	12,2	11,3	14,5	35	2,2	82	82	88	84
18	Non Réalisé	14,5	15,4	54	Non Réalisé	Non Réalisé	Non Réalisé	Non Réalisé	Non Réalisé
19	11,3	11,3	14,5	38	3,1	70	113	Non Réalisé	Non Réalisé
20	11,3	11,3	14,5	38	3,1	70	113	Non Réalisé	Non Réalisé
21	Non Réalisé	14,5	15,4	48	Non Réalisé	Non Réalisé	Non Réalisé	Non Réalisé	Non Réalisé
22	11,3	11,3	14,5	47	Non Réalisé	88	85	88	84
23	11,3	11,3	14,5	47	Non Réalisé	88	85	88	84
24	11,3	11,3	14,5	47	Non Réalisé	88	85	88	84
25	11,3	11,3	14,5	48	1,4	81	81	81	81
26	11,3	11,3	14,5	48	1,4	81	81	81	81
27	11,3	11,3	14,5	48	1,4	81	81	81	81
28	11,3	11,3	14,5	48	1,4	81	81	81	81
29	11,3	11,3	14,5	48	1,4	81	81	81	81
30	11,3	11,3	14,5	48	1,4	81	81	81	81
31	11,3	11,3	14,5	48	1,4	81	81	81	81
32	11,3	11,3	14,5	48	1,4	81	81	81	81
33	11,3	11,3	14,5	48	1,4	81	81	81	81
34	11,3	11,3	14,5	48	1,4	81	81	81	81
35	11,3	11,3	14,5	48	1,4	81	81	81	81
36	11,3	11,3	14,5	48	1,4	81	81	81	81
37	11,3	11,3	14,5	48	1,4	81	81	81	81
38	11,3	11,3	14,5	48	1,4	81	81	81	81
39	11,3	11,3	14,5	48	1,4	81	81	81	81
40	11,3	11,3	14,5	48	1,4	81	81	81	81

Tableau 1 : Résultats des différents tests utilisés. StarMax (SIAGO) : TQ en secondes et en %, plasma citraté, (Neoptimal #). Fibrinogène (LipBio R). Facteurs II, V, VIII, X (Deficienta Signe #; Neoptimal #). TQ en secondes, sang total citraté, fausse PT, L&L LabPad-protection. TQ en secondes, sang total citraté. Citec PT Hemochron Elite Signature. 1 ligne orange/jaune = valeurs extrêmes de fibrinogène.

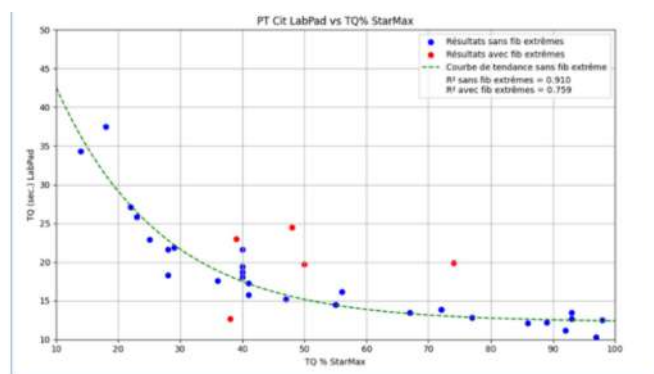


Figure 1 : TQ (en secondes) mesuré en sang total citraté avec le test PT cit sur l'appareil LabPad rapporté au TQ% plasmatique mesuré sur StarMax

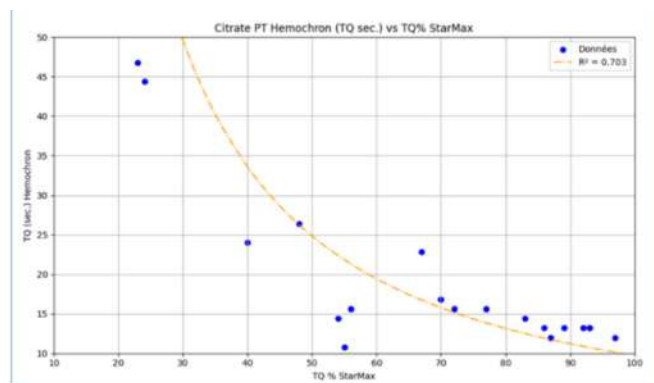


Figure 2 : TQ (en secondes) mesuré en sang total citraté avec le test Citrate PT sur Hemochron Elite Signature, rapporté au TQ% plasmatique mesuré sur StarMax

00136 - Lupus Anticoagulant et anomalies d'hémostase : Un Piège Diagnostique à Ne Pas Ignorer.

M.A. Nejari¹, I. Hannour², R. Seddik¹

¹Laboratoire d'hématologie du Chu Mohammed VI D'oujda - Oujda (Morocco),

²Faculté de Médecine et de Pharmacie D'oujda - Oujda (Morocco)

Introduction : Le lupus anticoagulant (LA), est un auto-anticorps ciblant les phospholipides ou les protéines liées aux phospholipides. Paradoxalement, le LA prolonge les tests de coagulation in vitro tout en augmentant le risque thrombotique in vivo, notamment dans le cadre du syndrome des anticorps anti-phospholipides. Cependant, ces anticorps peuvent être transitoires sans manifestations cliniques. Cette étude vise à démontrer le

potentiel du lupus anticoagulant à induire en erreur l'évaluation standard de l'hémostase.

Matériels et Méthodes :

Type d'étude : Prospective menée au laboratoire d'hématologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI.

Population : 140 patients hospitalisés dans différents services.

Critères d'inclusion : Patients hospitalisés au sein de l'hôpital.

Critères d'exclusion :

- Traitement par anticoagulants.
- Médicaments interférants avec les tests de coagulation, tels que le facteur VIII.
- Patiente en grossesse ou en 3 mois post-délivrance.

Tests effectués :

- Temps de Quick (Taux de Prothrombine (TP)).
- Temps de céphaline + activateur (TCA).
- Le temps de venin de vipère de Russell dilué (DRVVT), incluant les tests de dépistage et de confirmation du LA.

Pré-analytique : Respect des règles pré-analytiques, avec une double centrifugation systématique.

Résultats :

L'analyse démographique a révélé un rapport homme/femme de 0,9, avec des âges compris entre 1 mois et 84 ans, et un âge moyen de 40 ans.

Concernant **la prévalence du lupus anticoagulant (LA)**: 38 patients (27%) étaient positifs au LA :

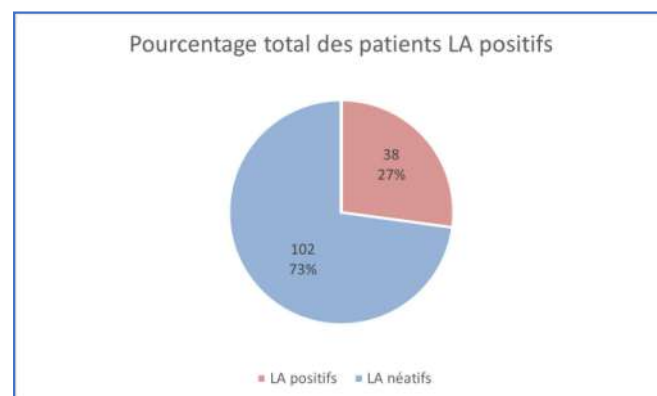
- Dans la population adulte (n=90) : 20 patients (22 %) étaient positifs.
- Dans la population pédiatrique (n=50) : 18 patients (36 %) étaient positifs.

L'impact du LA sur les paramètres de coagulation était statistiquement significatif dans notre étude avec un $p < 0,05$ et une aire sous la courbe (AUC) à 0,72 indiquant une performance correcte :

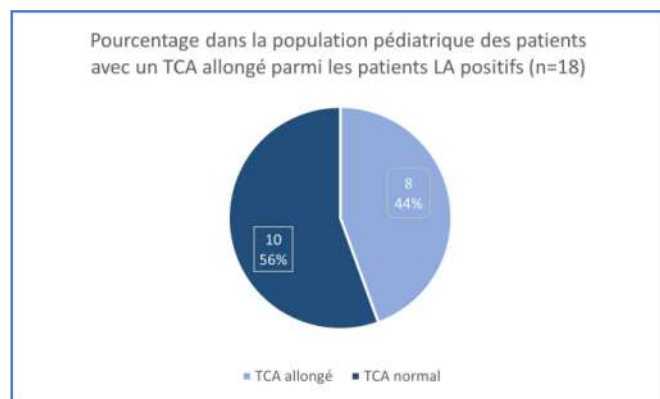
- Le temps de céphaline + activateur (TCA) était prolongé chez 15 patients (40 % de la population positive au LA (n=38)). Pour la population pédiatrique, le TCA était prolongé chez 8 patients (44% des enfants positifs au LA (n=18)). Le TCA de contrôle réalisé dans l'année qui suit à distance de l'épisode inflammatoire s'est normalisé chez 75% des patients.
- Le taux de prothrombine (TP) était bas chez 14 patients (37 % des patients au LA positif (n=38)).

Conclusion : Notre étude met en lumière l'importance cruciale de considérer la présence du Lupus Anticoagulant dans l'interprétation des tests standards d'hémostase, surtout chez l'enfant, en raison de sa capacité à induire de fausses anomalies, telles qu'un allongement des temps de coagulation.

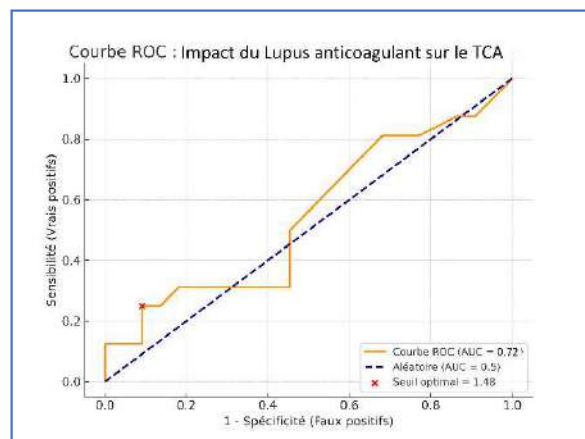
Pourcentage total des patients avec un LA positif



TCA allongé et LA positifs chez les enfants



Courbe ROC : Influence du LA sur le TCA



00138 - Evaluation de l'effet in vitro des anticoagulants oraux directs à activité anti-Xa sur les paramètres d'hémostase de routine.

M. Briand¹, F. Grand¹, S. Moyrand¹, L. Macchi², J. Carré²

¹Service d'hématologie Biologique, Chu de Poitiers, Poitiers, France - Poitiers (France),

²Service d'hématologie Biologique, Chu de Poitiers, Poitiers, France-Inserm U1313, Irmetist, Université de Poitiers et Chu de Poitiers, 86021 Poitiers, France - Poitiers (France)

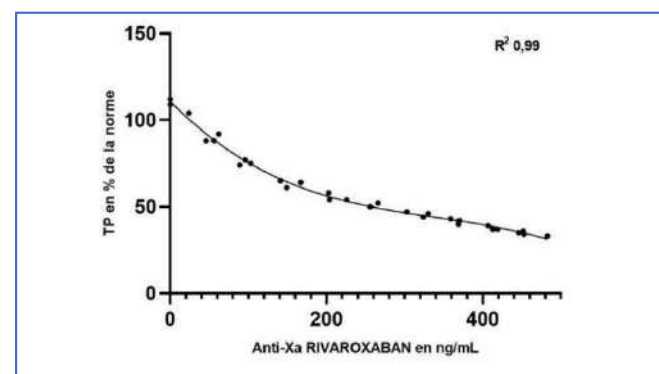
Introduction : Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont largement utilisés et présentent l'avantage d'une pharmacocinétique prédictible, ne nécessitant pas de monitoring biologique de leur activité. Ainsi, la réalisation de tests d'hémostase de routine n'est pas recommandée sous AOD. Cependant, compte tenu de leur utilisation toujours croissante en thérapeutique, il est important de connaître leurs effets sur les tests d'hémostase de routine. L'objectif de notre étude est de décrire l'influence in vitro du rivaroxaban et de l'apixaban (AOD anti-Xa) sur nos tests d'hémostase de routine, et notamment ceux utilisant le réactif STA-NeoPTimal (Diagnostica Stago®), encore peu étudié en présence d'AOD.

Matériels et Méthodes : L'impact du rivaroxaban et de l'apixaban sur les tests d'hémostase de routine a été évalué in vitro en déterminant la sensibilité des réactifs utilisés et en caractérisant la relation concentration d'AOD – effet biologique à l'aide de pools de plasma normaux (Normal Donor Set, CRYOPEP®) « spikés » avec des concentrations croissantes (0 – 450 ng/ml, 10 concentrations testées, n=3) de rivaroxaban ou apixaban. Les dosages des différents paramètres de routine d'hémostase (TP, TCA ratio, facteur II, facteur V) ont été réalisés avec des réactifs STAGO® (STA-NeoPTimal, STA-PTTA, STA Deficient II et V) sur STAR MAX 3® (STAGO, Asnières, France).

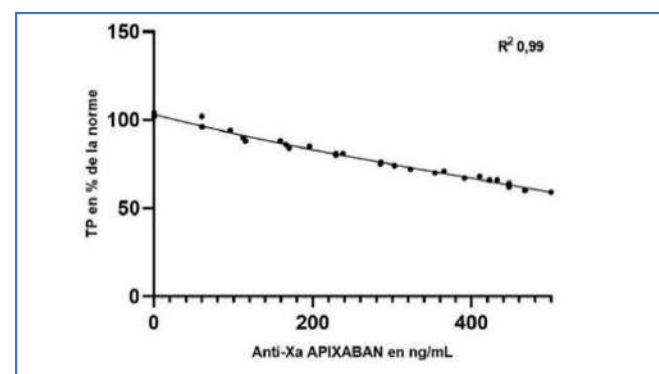
Résultats : Notre étude montre une bonne corrélation entre la concentration de rivaroxaban et les résultats de TP, de TCA ratio, de facteurs II et V ($R^2 \geq 0.95$). Tous les paramètres présentent une relation dose-effet biologique de nature linéaire, sauf le TP (polynomiale, Figure 1). Le paramètre présentant la plus forte sensibilité au rivaroxaban est le TP ($TP \leq 70\%$ dès 123 ng/ml), et celui présentant la plus faible sensibilité est le facteur II ($FII \leq 60\%$ à plus de 450 ng/ml). Concernant l'apixaban, notre étude montre une bonne corrélation entre la concentration d'apixaban et les résultats de TP et TCA ratio ($R^2 \geq 0.90$), mais une corrélation moindre pour les facteurs II ($R^2 0.54$) et V ($R^2 0.77$). Tous les paramètres présentent une relation dose-effet biologique de nature linéaire (Figure 2). Le paramètre présentant la plus forte sensibilité à l'apixaban est le TP ($TP \leq 70\%$ dès 361 ng/ml) et ceux présentant la plus faible sensibilité sont les facteurs II et V (FII et $FV \leq 60\%$ à plus de 450 ng/ml).

Conclusion : Notre étude retrouve des sensibilités des réactifs STAGO® aux AOD anti-Xa similaires à la littérature, ainsi qu'une corrélation satisfaisante entre les concentrations plasmatiques d'AOD anti-Xa et les paramètres biologiques testés. Le TP semble impacté par de plus faibles concentrations de rivaroxaban que d'apixaban. En revanche le dosage des facteurs II et V est interprétable aux concentrations de rivaroxaban et apixaban observées en thérapeutiques, suggérant que le dosage des facteurs II et V est possible en présence d'un traitement par AOD anti-Xa avec notre couple réactif-automate.

TP en fonction de la concentration en rivaroxaban



TP en fonction de la concentration en apixaban



00139 - Bilan d'hémostase perturbés sous AOD anti-Xa : concentrations élevées d'AOD ou cause surajoutée ?

M. Briand¹, F. Grand¹, S. Moyrand¹, L. Macchi², J. Carré²

¹Service d'hématologie Biologique, Chu de Poitiers, Poitiers, France - Poitiers (France),

²Service d'hématologie Biologique, Chu de Poitiers, Poitiers, France-Inserm U1313, Irmetist, Université de Poitiers et Chu de Poitiers, 86021 Poitiers, France - Poitiers (France)

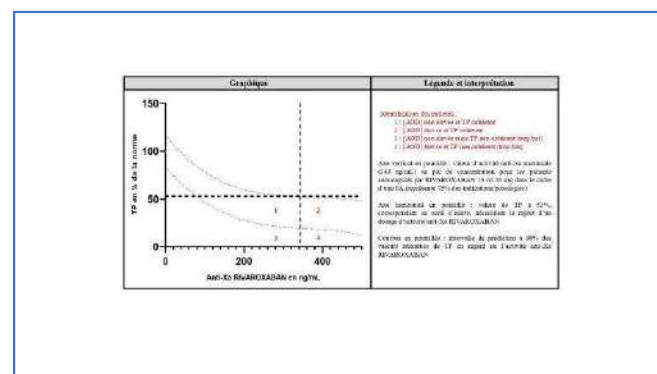
Introduction : La réalisation de tests d'hémostase de routine n'est pas recommandée sous anticoagulants oraux directs (AOD), compte tenu de l'absence d'interprétation standardisée de ces tests. En pratique, des bilans de coagulation sont prescrits sous AOD. Notre étude soulève l'hypothèse qu'il est possible, de façon restreinte à chaque couple automate – réactif, d'élaborer un algorithme permettant de répondre à la question « Dois-je suspecter une concentration élevée d'AOD anti-Xa ou une pathologie sous-jacente impactant le bilan de coagulation chez mon patient ? ».

Matériels et Méthodes : Etude rétrospective monocentrique étudiant la sensibilité ex vivo des réactifs (STA-NeoPTimal® sur STARMAX 3®, STAGO, Asnières, France), à la présence de rivaroxaban ou apixaban chez des patients traités par AOD anti-Xa. Un seuil d'alerte de TP (détectant des concentrations élevées d'AOD et/ou une autre cause sous-jacente) et des intervalles de prédiction à 90% de TP, facteur II (FII) et de facteur V (FV) ont été élaborés à l'aide d'outils statistiques. Intégrés dans un algorithme décisionnel, ils permettent d'identifier les patients ayant une concentration d'AOD élevée et/ou une autres cause de perturbation de l'hémostase.

Résultats : L'étude de la sensibilité du réactif au rivaroxaban retrouve : TP $\leq 70\%$ dès 73 ng/ml (n = 51), FII $\leq 60\%$ dès 406 ng/ml (n = 17), FV $\leq 60\%$ dès 445 ng/ml (n=17). L'étude de la sensibilité du réactif à l'apixaban retrouve : TP $\leq 70\%$ dès 198 ng/ml (n = 33), FII $\leq 60\%$ pour des concentrations > 450 ng/ml (n= 17), FV $\leq 60\%$ dès 442 ng/ml (n = 17). Le seuil d'alerte de TP a été fixé à 53% pour le rivaroxaban, et 70% pour l'apixaban. La construction d'un intervalle de prédiction à 90% du TP en fonction de la concentration en AOD (Figure 1) permet d'identifier les patients pour lesquels le TP est incohérent avec la concentration d'AOD, avec de bonnes performances (Se 62%, Sp 94%, VPP 81%, VPN 85% pour le rivaroxaban ; Se 69%, Sp 95%, VPP 85%, VPN 88% pour l'apixaban). Au total, l'algorithme décisionnel incluant ces outils permet l'identification des sujets ayant une concentration élevée d'AOD et/ou les sujets ayant une autre cause sous-jacente avec les performances suivantes : Se 73%, Sp 97%, VPP 93%, VPN 85% pour le rivaroxaban ; Se 78%, Sp 93%, VPP 87%, VPN 88% pour l'apixaban. En raison de la sensibilité des réactifs de FII et FV aux AOD anti-Xa, les dosages pourront être réalisés et interprétés avec notre couple automate-réactif chez les patients sous AOD mais suspects de troubles de la coagulation.

Conclusion : Notre étude propose une interprétation a minima des bilans d'hémostase sous AOD anti-Xa reposant sur le dosage du TP. L'algorithme permet de dépister puis d'identifier les patients présentant une concentration élevée d'AOD et/ou un trouble de l'hémostase sous-jacent, avec de bonnes performances. L'interprétation peut être complétée par les dosages des FII et FV, ceux-ci restant interprétables en présence d'un traitement pas AOD anti-Xa dans la plupart des cas.

Outils d'interprétation du TP sous rivaroxaban



00142 - Discordances FVIII hronométrique/chromogénique dans l'hémophilie A non sévère : mutations ou variabilité analytique ?

M. Marlas¹, M. Piel-Julian², A. Ribes¹, A. Mourier¹, C. Oudot-Challard², F. Dubois¹, S. Voisin¹

¹Laboratoire d'hématologie-Hémostase, Chu de Toulouse - Toulouse (France),

²Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Rares, Chu de Toulouse - Toulouse (France)

Introduction : Deux techniques de dosage de FVIII chromométrique (VIII:OSA) et chromogénique (VIII:CSA) permettent la classification de la sévérité de l'hémophilie A (HA). Une discordance entre ces dosages est rapportée chez 1/3 des patients avec HA non sévère (VIII $\geq 1\%$)¹ : mutation génétique, erreurs pré-analytiques ou limite analytique sont-elles en cause. Objectif : Analyser les discordances entre le VIII:CSA et le VIII:OSA, des patients suivis pour une HA modérée (VIII: 1-5%) ou mineure (VIII>5%) au CHU de Toulouse.

Matériels et Méthodes : Les dosages de VIII:CSA (Chromogenix, WERFEN) et VIII:OSA (CK prest, STAGO) sont réalisés en dehors d'un traitement anti-hémophilique. Une discordance est définie si VIII:OSA/VIII:CSA ≥ 2 ou $\leq 0,5$, selon la littérature².

Résultats : Cent trente-neuf hommes âgés de 30 ans (4j-89ans) ont des taux mesurés de VIII:OSA de 2,10-58% et VIII:CSA de 1-171%. Une discordance est observée chez 54 : 45 ont un ratio VIII:OSA/VIII:CSA ≥ 2 et 9 un ratio $\leq 0,5$. La discordance a été vérifiée sur un nouveau prélèvement pour 21 d'entre eux (16 avec un ratio ≥ 2 , 5 $\leq 0,5$) dont 10 ont des mutations associées à des discordances (Tableau 1)³⁻¹¹. Parmi les 16 patients avec un ratio ≥ 2 confirmé, 7 avaient une classification biologique concordante, tandis que 9 étaient classés HA modérés selon le VIII:CSA et HA mineurs selon le VIII:OSA. Dans 50% des cas, le phénotype clinique était corrélée au VIII:CSA. Pour les patients avec un ratio $\leq 0,5$, les taux variaient de 13,5-34,5% (VIII:OSA) à 68-171% (VIII:CSA). Parmi les 6 patients au statut mutationnel connu, tous étaient porteurs de la mutation Arg1708His, avec une discordance confirmée chez 5 d'entre eux.

Conclusion : Une discordance entre les dosages VIII:OSA et VIII:CSA est observée chez un tiers des patients atteints d'HA non sévère, en accord avec la littérature. La mutation Arg1708His, associée à un ratio $\leq 0,5$, semble entraîner un changement de classification selon la méthode utilisée, bien que la corrélation clinique reste à préciser. Pour les discordances avec un ratio ≥ 2 , l'impact sur la classification est plus variable, et peu de cas ont été reconstruits. Quatre mutations sont déjà décrites, mais présentent des résultats controversés (bilan de contrôle normal, ratio <2 chez des porteurs identiques, ou phénotypes discordants)¹⁰. L'identification des mutations responsables de réelles discordances est cruciale pour éviter les risques hémorragiques liés à une mauvaise interprétation. Toutefois, la maîtrise du processus analytique (limites de quantification, incertitudes de mesure) et préanalytique

reste essentielle. Ces études ciblent surtout les HA mineurs ou modérés et les contraintes analytiques limitent leur extrapolation aux formes modérées vs sévères. Ainsi, le diagnostic final doit toujours résulter d'une concertation clinicobiologique.

Références :

1. Kitchen S, et al. Factor VIII and factor IX assays in haemophilia diagnosis: a review. *Haemophilia*. 2017;23(5):629–637.
2. Makris M, et al. Definition, diagnosis and management of mild hemophilia A: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16:2530–2533.
3. Pavlova A, et al. Haemophilia A mutations with assay discrepancy in non-severe phenotype. *Thromb Haemost*. 2014;111:851–861.
4. Bowyer AE, et al. Coagulation assays in diagnosis of discrepant mild hemophilia A. *Haematologica*. 2013;98:1980–1987.
5. Valikhani A, et al. Genetic analysis of non-severe hemophilia A with assay discrepancy. *Transfus Apher Sci*. 2021;60:103194.
6. Trossaert M, et al. Prevalence, biological phenotype and genotype in mild/moderate hemophilia A with assay discrepancy. *J Thromb Haemost*. 2011;9:524–530.
7. Duncan EM, et al. Diagnostic testing for mild hemophilia A with discrepant FVIII:C assays. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39:272–282.
8. Trossaert M, et al. Challenges in mild hemophilia A with discrepant FVIII measurements. *Haemophilia*. 2014;20:550–558.
9. Stralfors A, et al. Genetics and hemostatic potential in mild to moderate hemophilia A with assay discrepancy. *Thromb Haemost*. 2021;121:27–35.
10. Zwagemaker AF, et al. Little discrepancy between FVIII/IX assays in nonsevere haemophilia A/B: DYNAMO study. *J Thromb Haemost*. 2023;21:850–861.
11. Suzuki A, et al. Impact of reagent variation on one-stage assay discrepancy in nonsevere haemophilia A. *Int J Lab Hematol*. 2021;43:131–138.

Discordance FVIII: profil patient et littérature

Mutation	ID	Age	VIII:OSA (%)	VIII:CSA (%)	VIII:OSA/VIII:CSA	Traitement prophylactique (O/N)	Diagnostic retenu	Littérature (rapport chez N personnes)
Etape 2.2								
Met184Glu	1	36	25.0	4.0	5.0	N	HA mineure	
Asp278Glu	2	44	5.0	4.0	1.3	N	HA mineure	Pavlova 2014 (3)
c.1235+325A>G exon 20	3	8	6.9	3.0	2.3	N	HA modérée*	
Tyr493Cys ¹	4	5	3.8	3.0	1.3	O	HA modérée*	
c.1238+217A>G exon 20	5	7	2.5	1.0	2.5	O	HA modérée*	
c.1238+217A>G exon 20	6	30	5.9	2.0	3.0	N	HA modérée*	
Asp239Glu	7	11	33.0	5.0	6.6	N	HA mineure	
Arg176Glu ¹	8	18	19.0	8.0	2.4	N	HA mineure	Benoit 2013 (5)
	9	39	16.7	5.0	3.0	N	HA mineure	Willebrand 2001 (6)
	10	7	25.1	8.0	3.1	N	HA mineure	Toussaint 2003 (1)
	11	7	25.1	8.0	3.1	N	HA mineure	Duncan 2013 (2)
	12	7	25.1	8.0	3.1	N	HA mineure	Benoit 2013 (5)
	13	7	25.1	8.0	3.1	N	HA mineure	Pavlova 2014 (3)
	14	7	25.1	8.0	3.1	N	HA mineure	Toussaint 2003 (1)
	15	7	25.1	8.0	3.1	N	HA mineure	Stralfors 2021 (9)
	16	7	25.1	8.0	3.1	N	HA mineure	Perregoud 2023 (10)
	17	10	33.8	7.0	4.8	N	HA mineure	
	18	9	32.8	7.0	4.7	N	HA mineure	
	19	42	19.0	14.6	1.3	N	HA mineure	Pavlova 2014 (3)
	20	50	23.2	10.0	2.3	N	HA mineure	Willebrand (7)
	21	36	23.0	10.0	2.3	N	HA mineure	

Tableau 1. Caractéristiques des patients avec une discordance entre les dosages de FVIII chromomérique (VIII:OSA) et chromogénique (VIII:CSA) et revue de la littérature.

* Diagnostic retenu correspondant à la valeur du VIII:CSA.

¹ Diagnostic retenu identique mais résultats hétérogènes chez des porteurs de la même mutation.

00151 - Importance diagnostic du Temps de quick dans le sepsis.

N. Aouam¹, S. Abdi¹

¹Medical School, University Saad Dahlab - Alger (Algeria)

Introduction : Le sepsis est l'une des principales causes de décès par infection dans le monde dont son incidence a réellement augmenté au cours des dernières années ; il est défini comme une altération fonctionnelle des organes causé par une réponse dysrégulée de l'hôte à l'infection menaçant le pronostic vital. La coagulopathie est l'un des changements physiopathologiques caractéristiques du sepsis qui existe tout au long du processus. Par conséquent, les indicateurs liés à la fonction de la coagulation ont

un grand potentiel pour être utilisés comme outils de dépistage du sepsis. L'objectif est d'évaluer l'efficacité du Temps de quick (TQ) pour le dépistage précoce et rapide du sepsis chez l'adulte.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétro-prospective monocentrique portant sur 100 patients atteints d'une infection menée au service de réanimation aux urgences médicaux chirurgical du CHU BLIDA durant la période de janvier 2023 à juin 2023 pour l'étude prospective et de janvier 2022 jusqu'au décembre 2022 pour l'étude rétrospective, et Selon les critères de sepsis-3, les sujets de l'étude étaient divisés en groupes des patients atteints de sepsis (n=46) et non atteint de sepsis (n=54) ; Les données démographiques et cliniques ont été recueillies. Un bilan biologique a été effectuée notamment la Numération Formule Sanguine (NFS), le TCA (le Temps de Cephaline activé), le TQ (Temps de Quick) et l'INR (rapport international normalisé). L'analyse statistique a été effectuée sur le logiciel SPSS.

Résultats : L'âge moyen de notre population était de 55ans et un sexe ratio H/F de 1,63. La moyenne de TQ des patients septiques était significativement plus élevée que celle des patients non septiques (P=0,000) lorsque les maladies préexistantes qui affectent de manière significative la fonction de coagulation ont été exclues. Ainsi le TQ avait une capacité discriminative élevée pour la détermination de sepsis, (AUC=0.81, intervalle de confiance à 95% : 0,730-0,896) par rapport au TCA, les plaquettes et le RDW et lorsque la valeur seuil était de 15,3 la sensibilité et la spécificité étaient de 78,3 % et 73 % respectivement. Le TQ était corrélé positivement avec le score q-SOFA (r = 0,514 et P=0,000). Les analyses univariées pour le diagnostic du sepsis ont montré que le TQ, l'INR, le TCA, les Plaquettes et le RDW étaient significatifs dans le diagnostic du sepsis (P < 0,05).

Conclusion : Nos résultats ont permis de souligner l'intérêt du TQ comme un biomarqueur prometteur qui peut être utilisé comme l'un des indicateurs pour le dépistage précoce du sepsis. En raison de sa disponibilité, son faible coût et sa détection rapide, le TQ est spécifiquement adapté pour l'identification précoce de sepsis en particulier dans les pays à revenu faible. Afin de mieux élucider son rôle dans l'identification précoce de sepsis d'évaluer son impact pronostique de futures études sont nécessaires pour l'amélioration de la prise en charge des patients septiques.

00154 - Validation de l'automatisation de la phase pré-analytique pour les dosages de facteur de Willebrand.

S. Henry¹, Y. Terroire², J. Bertrand¹, N. Derfalou¹, R. Benoit¹, M. Martin¹, B. Frotscher¹, S. Salignac¹, M. Toussaint-Hacquad¹, V. Eschwège¹

¹Service Hématologie Biologique - Nancy (France),

²Service Réception Tri Enregistrement - Nancy (France)

Introduction : Les recommandations pré-analytiques générales du GFHT (1) pour la préparation et la conservation des plasmas congelés préconisent une congélation T° ≤ -20°C après double centrifugation et l'utilisation de micro-tubes avec un faible volume d'air résiduel et un bouchon à pas de vis. L'automatisation de la phase pré-analytique au CHRU de Nancy (APTIO® Siemens / AQUA® NGNY) permet de réaliser de l'aliquotage automatisé à façon mais impose l'utilisation de tube secondaire de 5 mL. Pour les dosages du facteur Willebrand (VWF) des aliquots de 400 µL sont préparés après simple centrifugation puis conservé à -20°C. L'objectif de cette étude est de vérifier l'absence d'impact de ces modalités de préparation sur les résultats.

Matériels et Méthodes : 4 conditions pré-analytiques avec un volume fixe de 400µL de plasma ont été testées en faisant varier le nombre de centrifugation, le volume d'air résiduel associé à la méthode d'aliquotage (Tableau I). Les mesures du VWF:Act ont été

réalisées par turbidimétrie sur CN3000® (Sysmex) avec le réactif Innovance® (Siemens). Les mesures du VWF:Ag ont été réalisées par immuno- turbidimétrie sur STA R Max3® (Stago) avec le réactif LIATEST® VWF : Ag (Stago). Pour ce faire 3 tubes CTAD de 4,3 mL S-monovette® (Sarstedt) ont été prélevés chez 34 patients suivis au CRC-MHC.

Résultats : Les résultats de VWF:Act et de VWF:Ag pour les aliquots A, B et C (cf Tableau I) sont comparés à l'aliquot D Reco dit de référence (Recommandation GFHT) sous forme de diagramme de Bland-Altman en tenant compte des coefficients de variation de chaque méthode de dosage (limites de suivi) (Figure 1). Les diagrammes 1a et 2a montrent l'absence d'impact d'une simple vs double centrifugation. Les diagrammes 1b et 2b montrent l'absence d'impact de l'aliquotage automatisé sur tube secondaire de 5 mL vs l'aliquotage manuel sur micro-tube. Au final, les diagrammes 1c et 2c montrent l'absence d'impact de la prise en charge pré-analytique par méthode automatisée mise en place au CHRU de Nancy vs selon les recommandations générales plus strictes proposées par le GFHT.

Conclusion : Cette étude a montré que les 3 conditions pré-analytiques testées permettent d'obtenir des résultats du VWF:Act et du VWF:Ag comparables à ceux obtenus avec les conditions préconisées par le GFHT. Cela valide la possibilité de préparation des échantillons au laboratoire pour le dosage du VWF avec la chaîne APTIO® (Siemens) et l'aliquoteur AQUA® (NGNY). L'automatisation permet une prise en charge du pré-analytique standardisée 24h/7j en maîtrisant à la fois les délais entre le prélèvement et la congélation et la qualité du plasma aliquoté au prix cependant d'un volume mort plus important qu'en méthode manuelle.

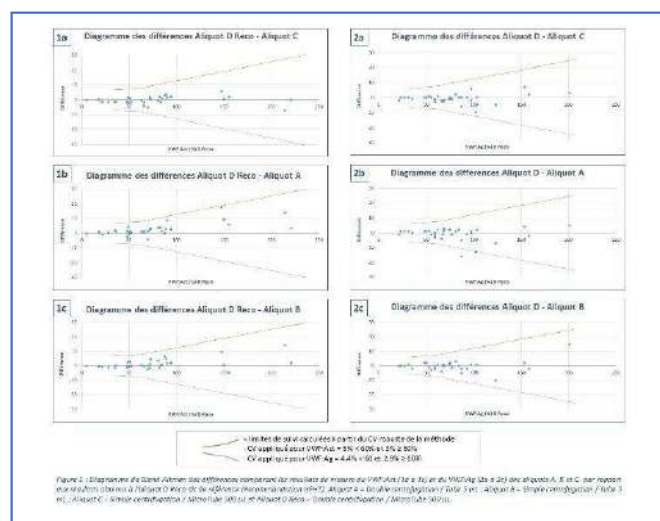
Modalités de traitement pré-analytique.

Tableau I : Modalités de traitement pré-analytique pour la préparation des aliquots.

	Centrifugation 2500 g 10 min +20°C	Matériel d'aliquotage			Conservation de l'aliquot
		Modèle de tube (polypropylène)	Modèle de bouchon	Méthode	
Aliquot A	Double*	Tube 5 mL (Ref Siemens 13359034)	Bouchon à pression (Ref VWR 212-0527)	Automatisée AQUA 2000® (NGNY)	-20°C
Aliquot B	Simple	Tube 5 mL (Ref Siemens 13359034)	Bouchon à pression (Ref VWR 212-0527)	Automatisée AQUA 2000® (NGNY)	
Aliquot C	Simple	Micro-tube 500 µL (Ref Sarstedt 72.730.005)	Bouchon à vis (Ref Sarstedt 05.736.001)	Manuelle	
Aliquot D Reco Double *		Micro-tube 500 µL (Ref Sarstedt 72.730.005)	Bouchon à vis (Ref Sarstedt 05.736.001)	Manuelle	

*La seconde centrifugation pour la réalisation de l'aliquot définitif A et D Reco a été réalisée à partir d'un aliquot de 5 mL de plasma obtenu suite à la première centrifugation du tube primaire sur chaîne APTIO® (Siemens).

Diagramme des différences du VWF:Act et du VWF:Ag



00155 - Un anticorps anti-facteur VIII neutralise l'interférence de l'efanesoctocog alpha sur la mesure de la concentration d'emicizumab.

C. Auditeau¹, A. Blandinières², C. Lavenu-Bombled², D. Borgel³, D. Lasne³

¹Hémostase, Inflammation, Thrombose (HITH), Umr-S1176, Inserm, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France, Service d'hématologie Biologique, Hôpital Necker Enfants Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (Ap-Hp), F-75015 Paris, France - Le Kremlin Bicêtre (France),

²Hémostase, Inflammation, Thrombose (HITH), Umr-S1176, Inserm, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France, Laboratoire d'hématologie Biologique, Hôpital Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (ap-Hp), Faculté de Médecine, Université Paris Saclay, - Le Kremlin Bicêtre (France),

³Hémostase, Inflammation, Thrombose (HITH), Umr-S1176, Inserm, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France, Service d'hématologie Biologique, Hôpital Necker Enfants Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (Ap-Hp), F-75015 Paris, France - Le Kremlin Bicêtre (France)

Introduction : Le dosage de l'emicizumab peut être utile en cas de suspicion d'anticorps anti-emicizumab ou de défaut d'observance (1). Ce dosage repose sur la mesure de l'activité FVIII-mimétique de l'emicizumab, donc la présence de FVIII dans le prélèvement (endogène ou lié à un traitement) entraîne une surestimation de la concentration d'emicizumab mesurée (2,3). Hamedani et al ont neutralisé cette interférence en utilisant un anticorps anti-FVIII (anti-FVIII) (2), mais cette méthode n'a pas été testée sur l'efanesoctocog alpha (EFA), un FVIII recombinant B-délété et fusionné au domaine D'D3 du facteur Willebrand pour prolonger sa demi-vie (4). Nous avons évalué l'interférence de l'EFA sur le dosage de l'emicizumab, et la capacité d'un anti-FVIII à neutraliser cette nouvelle molécule.

Matériels et Méthodes : La concentration d'emicizumab est déterminée à partir du temps de céphaline avec activateur d'un mélange à volume égal du plasma dilué au 1/10 et d'un plasma déficient en FVIII (Werfen®), avec une calibration spécifique (r2 Diagnostics). La concentration d'EFA est mesurée par méthode chromogénique (réactifs bovins, COAMATIC FVIII, Werfen®) avec une calibration spécifique (5). L'anti-FVIII (FVIII-IP, Technoclone®, 5159008, titré à 15,5 UB/mL) est ajouté pur, volume à volume avec l'échantillon testé, et incubé 30 min à température ambiante. Les concentrations d'EFA et/ou d'emicizumab sont mesurées en présence ou absence d'anti-FVIII dans (i) 5 plasmas ne contenant que de l'EFA (UK NEQAS/ECAT Exercice 2024), (ii) un plasma déficient en FVIII (Siemens®) additionné d'EFA (100 UI/dL) et d'emicizumab (20 ou 50 µg/mL) et (iii) des plasmas de patients traités par emicizumab additionné d'EFA (100 UI/dL). Les résultats sont présentés en moyenne ± écart type.

Résultats : L'ajout de l'anti-FVIII dans les échantillons UK-NEQAS/ECAT contenant 6.7, 20.3, 55.2, et 115.0 UI/dL d'EFA permet de neutraliser l'EFA (≤ 2 UI/dL pour tous les échantillons, Tab1). L'ajout d'EFA (88.4 ± 0.1 UI/dL) dans un plasma déficient en FVIII additionné de $13.8 \mu\text{g/mL}$ et $34.3 \mu\text{g/mL}$ d'emicizumab entraîne l'augmentation de la concentration d'emicizumab mesurée à $23.3 \mu\text{g/mL}$ et $46.4 \mu\text{g/mL}$, respectivement. Lorsque l'anti-FVIII est ajouté, la concentration d'EFA devient < 2 UI/dL, et les concentrations d'emicizumab sont de $15.6 \mu\text{g/mL}$ et $31.2 \mu\text{g/mL}$, respectivement (Tab2). Enfin, l'ajout d'EFA (116.0 ± 26.0 UI/dL) dans des échantillons de patients traités par emicizumab avec une concentration moyenne de $45.4 \pm 6.7 \mu\text{g/mL}$ entraîne une augmentation significative de la concentration d'emicizumab mesurée à $61.5 \pm 9.6 \mu\text{g/mL}$ ($p < 0.05$, $n=5$). La concentration moyenne d'emicizumab mesurée après l'ajout de l'anti-FVIII ($43.1 \pm 6.1 \mu\text{g/mL}$) est similaire à celle mesurée avant l'ajout de l'EFA ($p=0.9$, $n=5$, Fig 1).

Conclusion : L'EFA entraîne une surestimation de la concentration d'emicizumab, qui peut être prévenue par l'ajout d'un anticorps

commercial anti-FVIII à une concentration finale voisine de 8 UB/mL.

Références

1. Susen S, Gruel Y, Godier A, Harroche A, Chambost H, Lasne D, et al. Management of bleeding and invasive procedures in haemophilia A patients with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra®): Proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHEMO), the French Reference Centre on Haemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). Haemoph Off J World Fed Hemoph. sept 2019;25(5):731 7.

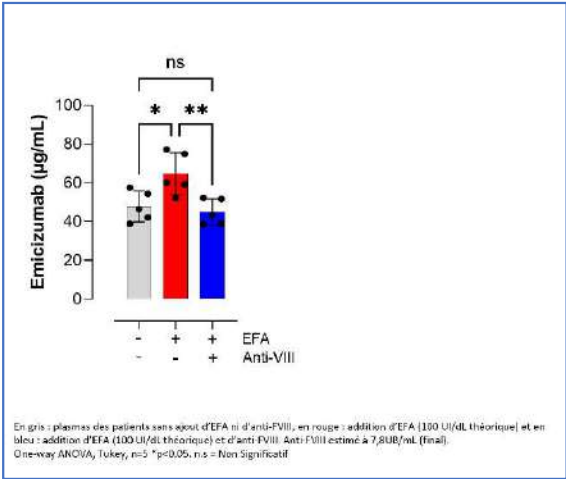
2. Hamedani NS, Donners AAMT, van Luin M, Gasper S, Rühl H, Klein C, et al. Functional determination of emicizumab in presence of factor VIII activity. J Thromb Haemost JTH. déc 2023;21(12):3490 500.

3. Habay C, Auditeau C, Blandinières A, Bentounes NK, Lavenu-Bombléd C, Harroche A, et al. Interferences by factor VIII and lupus anticoagulant in the modified one-stage assay for emicizumab. Haemoph Off J World Fed Hemoph. 25 sept 2023;

4. Konkle BA, Shapiro AD, Quon DV, Staber JM, Kulkarni R, Ragni MV, et al. BIVV001 Fusion Protein as Factor VIII Replacement Therapy for Hemophilia A. N Engl J Med. 10 sept 2020;383(11):1018 27.

5. Nougier C, Pipe SW, Pabinger I, Pouplard C, Schutgens REG, Hermans C, et al. Accurate evaluation of factor VIII activity of efanesoctocog alfa in the presence of emicizumab. J Thromb Haemost JTH. mai 2025;23(5):1516 21.

Neutralisation EFA - échantillons de patients



EFA avant et après anti-VIII

	Dosage EFA (UI/dL)
Avant ajout anti-FVIII	
Echantillon 1	6.7
Echantillon 2	20.3
Echantillon 3	55.2
Echantillon 4	115
Après ajout anti-FVIII	
Echantillon 1	<2*
Echantillon 2	<2*
Echantillon 3	<2*
Echantillon 4	2*

EFA = efanesoctocog alpha
*prend en compte la dilution au 1/2 liée à l'ajout de l'anti-FVIII
Titre final de l'anti-FVIII estimé à 7,8 UB/mL

Neutralisation EFA - plasma déficient en FVIII

EMI (µg/mL)	EFA (UI/dL)	Anti-FVIII	Dosage EMI (µg/mL)	Dosage EFA UI/dL
Concentrations théoriques				
0	0	absent	<1	<1
0	100	absent	4.2	88.5
20	0	absent	13.8	<1
20	100	absent	23.3	88.3
20	100	présent	15.6*	<2*
50	0	absent	34.3	<1
50	100	absent	46.4	88.3
50	100	présent	31.2*	<2*

EMI = emicizumab, EFA = efanesoctocog alpha
*prend en compte la dilution au 1/2 liée à l'ajout de l'anti-FVIII
Titre final de l'anti-FVIII estimé à 7,8 UB/mL

Posters affichés

Mercredi 1er au vendredi 3 Octobre 2025

Hémostase : aspects fondamentaux

00011 - Efficiency of Bayesian inference for tests: inter assay standard deviation assessment.F. Sobas¹, E. Joussemme¹, C. Nougier¹, E. Comte¹,
M.O. Geay Baillat¹, V. Eyraud¹, Y. Perucchetti¹, P. Tsiamyrtzis²¹Hcl - Lyon (France),²Politecnico Di Milano-Athens University Of Economic And Business -
Athens (Greece)

Introduction : A large heterogeneity of internal quality control practices is observed in the field of medical laboratories (1). Several points for further guidance are identified particularly in relation to the determination of inter assay standard deviation (SD) values (1). Some laboratories use historically obtained SD, which may include some longer effects such as assay drift and variance introduced by method calibration. SD may be also based on some sort of an estimate of the clinical tolerance. By using this approach, the SD value will tend to be overestimated, not reflecting the true method imprecision. Moreover, the SD of a test method should be estimated from at least 500 experimental results (2). On the other hand, the Bayesian estimate of SD, derived from the posterior distribution is probabilistic, which is radically different and more robust from traditional alternative methods (3,4). The Bayesian approach does not need a huge number of IQC results to reduce the uncertainty on the SD estimate. The purpose of the work is to demonstrate with both a simulation study and a concrete case study the efficiency of the quick determination of SD via the Bayesian decision making. (1) Van Rossum HH et al. Quality control in the Netherlands; today's practices and starting points for guidance and future research Clin Chem Lab Med 2024; 26: 2177 – 2184 (2) Westgard et al. Criteria for judging precision and accuracy in method development and evaluation Clin Chem 1974; 20: 825 – 833 (3) Sobas F et al. Long-term automated Bayesian management of IQC results: the experience of the Lyon hospitals board hemostasis laboratory Ann Biol Clin 2023; 81: 181 – 188 (4) Joussemme E et al. Complementarity between Bayesian internal quality control results management and external quality assessment bivariate z-scores analysis: application to a concrete case study Ann Biol Clin 2024; 82 : 645 - 650

Matériels et Méthodes : Freeware R: simulation study of SD determination via traditional approach versus a-posteriori SD assessment Hemohub: a concrete case of a-posteriori SD determination

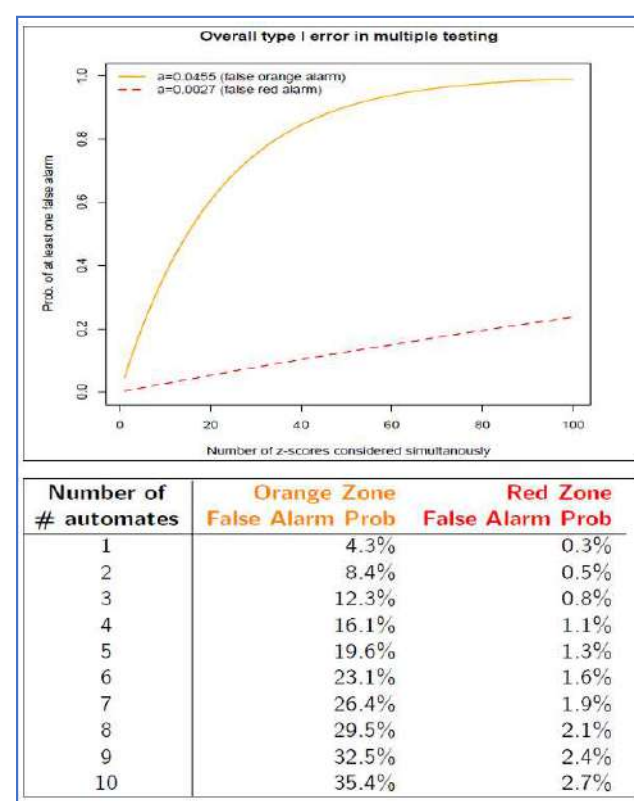
Résultats : The efficiency of Bayesian inter assay SD determination is demonstrated in terms of uncertainty reduction velocity.

Conclusion : The a-posteriori inter assay SD offered by the Scale PRC is of great importance for both method validation and monitoring.

00012 - Transient accuracy assessment in regard of a multisite laboratory: statistic relevance of Bonferroni's correction for optimal z-scores analysis.F. Sobas¹, E. Joussemme¹, C. Nougier¹, E. Comte¹,
M.O. Geay Baillat¹, V. Eyraud¹, Y. Perucchetti¹, P. Tsiamyrtzis²¹Hcl - Lyon (France),²Politecnico Di Milano Italy-Athens University Of Economic And Business -
Athènes (Greece)

Introduction : The primary aim of External Quality Assessment (EQA) is usually to focus on the laboratory's analytical performance in comparison to the values assigned on peer group consensus values (1). A frequently used measure for the deviation between a participant's result and the assigned value is the z-score, which reflects this deviation corrected by the variation in the distribution of all participants' results (2,3). Important lessons can be drawn from an optimized z-scores analysis on each automate (4). On the other hand, usually there is not only one automate per laboratory. However, behind the z-scores analysis there is a statistical hypothesis testing based on rejecting the null hypothesis when the likelihood of the observed z-score would be low if the null hypothesis was true. If multiple hypotheses are tested (for instance, 8 automates), the probability of observing at least one false rejection event increases and therefore the likelihood of incorrectly rejecting at least one of the simultaneously tested null hypotheses increases. In statistics, the Bonferroni correction is a method to counteract this kind of multiple comparison problems (5,6) setting an upper bound to the familywise error rate. (1) Miller WG. The role of proficiency testing in achieving standardization and harmonization between laboratories. Clin Biochem 2009; 42: 232-235 (2) Sareen R. Illuminating z-score in external quality assessment for medical laboratory. Health Care Cur Rev 2018 ;6 :1000228 (3) Coucke W, Soumali MR. Demystifying EQA statistics and reports. Biochem Med 2017; 27: 37-48 (4) Meijer P, Sobas F, Tsiamyrtzis P. Assessment of accuracy of laboratory testing results, relative to peer group consensus values in external quality control, by bivariate z-score analysis: the example of D-Dimer. Clin Chem Lab Med 2024; 62: 1548-1556 (5) Bonferroni CE. Teoria statistica delle classi e calcolo delle probabilità, Pubblicazioni del R Istituto Superiore di Scienze Economiche e Commerciali di Firenze 1936 (6) Dunn OJ. Multiple comparisons among means. Journal of the American Statistical Association 1961; 56: 52-64

Matériels et Méthodes : Statistical analysis:



Résultats : Statistical analysis :

Number of # automates	Orange Zone Limits	Red Zone Limits
1	±2.00	±3.00
2	±2.28	±3.21
3	±2.43	±3.32
4	±2.53	±3.40
5	±2.61	±3.46
6	±2.67	±3.51
7	±2.72	±3.55
8	±2.77	±3.58
9	±2.80	±3.62
10	±2.84	±3.64

Conclusion : For example with eight automates, the likelihood of incorrectly rejecting at least one of the underlying null hypothesis is below the family wise error rate 0.0455 (~0.05) with a range of z-scores being set at [-2.77, 2.77]; the other underlying interest is about the comparison in terms of accuracy between the eight automates vs the state of the art: in regard of both the state of the art and the whole group of automates, the automates are comparable in terms of accuracy considering all the z-scores lie in the range [-2.77, 2.77]

00025 - Improved longitudinal z-scores analysis using a Predictive Control Chart (PCC).

P. Meijer¹, F. Sobas², P. Tsiamyrtzis³

¹Ecat Foundation - Voorschoten (Netherlands),

²HCL - Lyon (France),

³Dept of Statistics, Athens ; Dept of Mechanical Engineering, Politecnico di Milan university of Economic and Business - Athènes (Greece)

Introduction : The primary aim of External Quality Assessment (EQA) is usually focused on the transient laboratory's analytical performance in comparison to the values assigned on peer group consensus values (1). On the other hand, EQA has the common goal with internal quality control (IQC) to detect increases of both systematic and random errors i.e. trends as soon as possible (2,3,4). The Bayesian approach in statistical inference can utilize available prior information and work efficiently even with low volumes of data, to identify critical trends for the patients care (4). It is also well known that with the conventional approach, combining multi-rules for trends detection will inflate the false alarm rate (5), in contrast to the Bayesian control charting (6). In EQA the z-score is a measure for the deviation of a laboratories result from the peer group consensus value. A longitudinal z-score evaluating provides the laboratory with important information on trends in systematic and random errors. The aim of this study is to develop a longitudinal z-score analysis using the Bayesian methodology named Predictive Control Charts (PCC) to identify the nature of potential analytic issues (for references 1,2,3,4,5 and 6 : see "Figure 1 Bibliography abstract P Meijer F Sobas P Tsiamyrtzis")

Matériels et Méthodes : To develop the PCC the z-scores of the D-Dimer EQA programme of the ECAT Foundation were used for the period 2022 – 2024. This includes a maximum of 12 z-core pairs per participant. Using the mean of the z-score pairs, concrete scenarios were evaluated and optimized evaluation criteria were developed by using Freeware R. In total 1040 different scenarios were evaluated.

Résultats : Using these 1040 real scenarios the nature of the potential analytic issues can be identified. Issues can be classified in deviations from the expected trend but still within the acceptable z-score range [$-2 \leq z\text{-score} \leq 2$; green marker], deviations from the expected trend with a mean z-score within the attention z-score range [$(-3 \leq z\text{-score} < -2)$ or $(2 < z\text{-score} \leq 3)$, orange marker and deviations from the expected trend with a mean z-score within the

unacceptable z-score range [$(z\text{-score} < -3)$ or $(z\text{-score} > 3)$, red marker. In our evaluation we included only those plots with at least 10 Z-score pairs (n=657; 63%). In total 206 z-score pairs had a green marker, 118 z-core pairs an orange marker and 43 z-score pairs a red marker. The total percentage of z-score pairs with a marker was 4.8%.

Conclusion : PCC in EQA reports is of great importance for root cause analysis and thus the monitoring of the labs

Bibliography for the abstract

- (1) Miller WG. The role of proficiency testing in achieving standardization and harmonization between laboratories. Clin Biochem 2009; 42: 232-235
- (2) Jousseme E et al. Complementarity between Bayesian internal quality control results management and external quality assessment bivariate z-scores analysis: application to a concrete case study. Ann Biol Clin 2024; 82 : 645 – 650
- (3) ISO 15189 Medical laboratories – Requirements for quality and competence - Geneva International organization for harmonization (ISO) 2022
- (4) Tsiamyrtzis P et al Use of prior manufacturer specifications with Bayesian logic eludes preliminary phase issues in quality control: an example in hemostasis laboratory Blood Coagul and Fibrinolysis 2015, 26: 590-596
- (5) Walker et al False signal rates for the Shewhart control chart with supplementary runs tests Journal of Quality Technology 1991; 23: 247-252
- (6) Bourazas K et al. Predictive Control Charts (PCC): a Bayesian approach in on line monitoring of short runs Journal of Quality Technology 2022, 54: 367-391

00099 - Effets hors cibles de l'émicizumab sur les monocytes/macrophages: données phénotypiques, fonctionnelles et transcriptomiques en cellules uniques.

M. Rosa¹, B. Landeira¹, T. Bigot¹, C. Bocquet¹, M. Daniel¹, C. Vayne², C. Pouplard², Y. Gruel², B. Staels¹, A. Rauch¹, J. Rollin², S. Susen¹, A. Dupont¹

¹Univ. Lille, Inserm, Chu Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011-Egid, F-59000 Lille, France - Lille (France),

²Université de Tours, Ea4245, T2i, C Entre Hospitalier Universitaire Régional de Tours, Service d'hémostase, Tours - Tours (France)

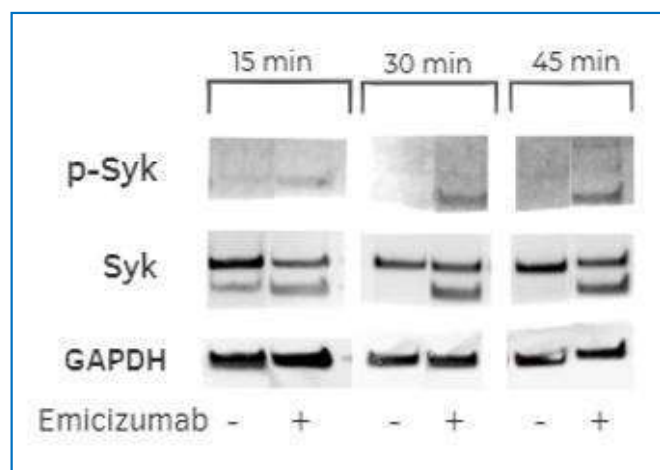
Introduction : L'émicizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 utilisé en prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A (HA) sévère. En réduisant la fréquence des saignements articulaires, ce traitement contribue à limiter l'inflammation synoviale et à prévenir l'arthropathie hémophilique. Les macrophages dérivés des monocytes jouent un rôle clé dans ces processus. Trois sous-populations de monocytes sanguins sont définies en fonction de l'expression des marqueurs CD14 et CD16 : les monocytes classiques, intermédiaires et non-classiques. Les macrophages présentent également une hétérogénéité fonctionnelle, allant du phénotype M1, pro-inflammatoire, au phénotype M2, réparateur. Les IgG4 pouvant se lier aux récepteurs FcγRI sur les monocytes/macrophages, notre hypothèse est que l'émicizumab modulerait le phénotype des monocytes/macrophages via l'activation de ces récepteurs. Cette étude vise à évaluer la capacité de l'émicizumab à se lier aux monocytes et à identifier les voies de signalisation activées et les effets sur le phénotype des monocytes et macrophages humains.

Matériels et Méthodes : Nous avons étudié une cohorte de patients atteints d'HA sévère. La répartition des sous-populations de monocytes a été analysée par cytométrie de flux (CMF) et microscopie confocale chez les patients traités par émicizumab ou concentrés de FVIII (FVIII). L'état de phosphorylation de Syk, une protéine clé de la transduction du signal lié aux récepteurs Fcγ, a été analysé par Western blot après stimulation courte des monocytes par l'émicizumab. Le phénotype des macrophages dérivés des monocytes (MDM) de sujets sains en présence ou non d'émicizumab et de patients HA traités ou non par émicizumab a été déterminé par RT-PCR quantitative et CMF. Enfin, l'impact de l'émicizumab sur le phénotype des monocytes a été étudié par analyse du transcriptome en cellules uniques.

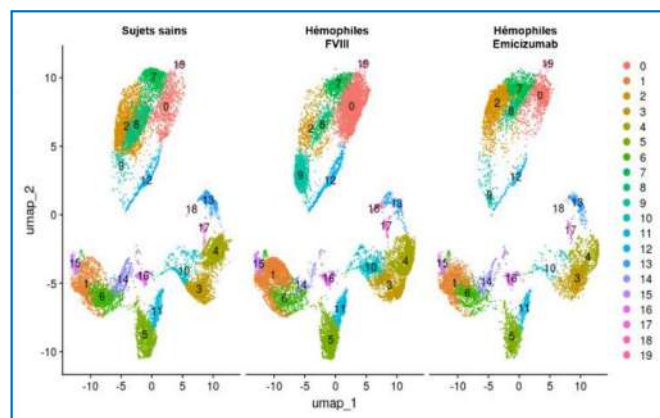
Résultats : Chez les patients atteints d'HA sévère, aucune différence significative n'a été observée concernant la répartition des sous-populations de monocytes (en pourcentage et en valeurs absolues) en fonction du traitement (FVIII : n=12 ; émicizumab : n=7). L'émicizumab se lie aux 3 sous-populations de monocytes circulants (moyenne (écart-type)) : 71% (6) pour les monocytes classiques, 48% (17) pour les intermédiaires et 37% (11) pour les non-classiques. L'émicizumab induit la phosphorylation de Syk et stimule l'expression de marqueurs de macrophages M1 (interleukine-1 β et -6) et M2 (récepteur du mannose, CD200R) dans les MDM. L'analyse du transcriptome en cellules uniques a révélé un profil phénotypique des monocytes sous émicizumab similaire à celui des sujets sains. Des clusters communs, absents chez les patients sous FVIII, et d'autres spécifiques aux patients sous FVIII, ont montré des différences d'expression de gènes liés à la production de cytokines et au processus de phagocytose.

Conclusion : Cette étude met en évidence que l'émicizumab, en se liant aux monocytes via les récepteurs Fc γ RI, induit des modifications phénotypiques et fonctionnelles des monocytes et macrophages. Les résultats suggèrent que le profil phénotypique des monocytes sous émicizumab se rapproche de celui des sujets sains, contrairement aux monocytes des patients sous FVIII, qui présentent des caractéristiques distinctes. Ces données permettent de mieux comprendre les effets immunomodulateurs de l'émicizumab et son impact sur la réponse inflammatoire, ce qui pourrait expliquer, en plus de son action sur l'hémostase, ses bénéfices dans la prévention de l'arthropathie hémophilique.

Activation de SYK après stimulation par émicizumab



UMAP des monocytes de sujets sains et hémophiles



00152 - l'Indice d'Immuno-inflammation systémique (SII) comme biomarqueur pour la prédiction de la gravité de l'appendicite aiguë.

N. Aouam¹, S. Abdi¹

¹Medical School, University Saad Dahlab - Alger (Algeria)

Introduction : L'appendicite aiguë (AA), classée comme l'urgence chirurgicale la plus fréquente chez les adultes et les enfants, est la principale cause de douleur abdominale aiguë. Néanmoins, malgré les symptômes classiques, l'identification précoce de cette affection peut parfois présenter des difficultés. Plusieurs systèmes de notation ont été créés pour faciliter le diagnostic de l'appendicite aiguë ; Cependant ils présentent une sensibilité et une spécificité limitée. L'indice d'inflammation systémique (SII) un nouveau biomarqueur basé sur le nombre de plaquettes, de neutrophiles et de lymphocytes. Les niveaux sériques de SII présentent des valeurs diagnostiques pronostiques et sont corrélés à diverses maladies immunitaires et inflammatoires. L'objectif était d'étudier le rôle Indice d'immuno-inflammation systémique (SII) dans la prédiction de la gravité de l'appendicite aiguë chez l'adulte.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétro-prospective monocentrique portant sur 202 patients atteints d'appendicite aiguë. Selon le score d'Alvarado, La population d'étude a été réparties en deux catégories : AA Non Complicé (n=100) et AA Complicé (n=102). Les données démographiques et cliniques ont été recueillies. Un bilan biologique a été effectuée notamment la NFS, le SII (plaquettes ($10^9/L$) $\times$ neutrophiles ($10^9/L$)/lymphocytes ($10^9/L$)), le rapport plaquettes-lymphocytes (PLR) , le rapport neutrophiles-lymphocytes (NLR) , le bilan biochimique et le bilan de la coagulation. L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel SPSS.

Résultats : Les taux de SII chez les patients atteints d'AAC étaient significativement plus élevés par rapport à ceux atteints d'AANC (p <0.001). Ainsi le SII avait une capacité discriminative élevée pour la détermination de l'AAC par rapport aux autres paramètres biologiques (AUC=0,694). Et lorsque la valeur seuil de SII était de 1424,10 la sensibilité et la spécificité étaient de 61% et 69% respectivement. Une analyse multivariée de régression logistique a été réalisée les paramètres SII, NLR, PLR et la CRP étaient statistiquement significatifs. L'analyse de la corrélation entre les biomarqueurs SII ; NLR ; PLR ; CRP et l'AAC avaient montré des corrélations significativement positives (r =0.277 ; 0.347 ; 0.243 ; 0.232) respectivement. Un score de gravité a été élaboré à partir des variables cliniques et biologiques qui étaient significatifs. La valeur seuil, la sensibilité et la spécificité ont été calculé pour obtenir les variables liées aux facteurs éventuellement associés à la gravité d'appendicite aiguë. Une analyse de régression multivariée a été réalisée pour éliminer les facteurs de risque indépendants d'AAC. Les points de score final ont été attribués en fonction des valeurs du coefficient de régression. Ce modèle a mis en évidence un fort pouvoir discriminant pour différencier l'AAC par rapport à l'AANC avec une AUC de 0,857 ce qui suggère que le modèle de prédiction était bien ajusté.

Conclusion : Nos résultats ont permis de souligner l'intérêt de SII comme biomarqueur prometteur et facilement disponible pour évaluer la gravité de l'appendicite aiguë en particulier dans les pays à revenu faible.

CONGRÈS

DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE THROMBOSE
ET D'HÉMOSTASE

30 SEPT.
02 OCT.
2026



h2 CENTRE
DES CONGRÈS
DE NÎMES



SFTTH
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE THROMBOSE
ET D'HÉMOSTASE

ENSEMBLE, CONTINUONS À TRANSFORMER LEURS VIES.

Il y a 15 ans, forts de notre expertise dans la technologie des Anticorps, Roche-Chugai a découvert une voie nouvelle qui a transformé durablement la vie des patients et des professionnels de santé qui les accompagnent.

Ces efforts, co-construits avec toute la communauté ont permis d'opérer **tous ensemble un changement de paradigme** dans la prise en charge de l'hémophilie, permettant aux patients d'oser réinventer leur quotidien.

Aujourd'hui, **vivre avec l'hémophilie c'est prévenir les saignements, préserver ses articulations, avoir le choix. Soyons encore plus exigeant** sur la prise en charge thérapeutique et continuons à être audacieux afin d'ouvrir tous les champs des possibles aux patients.

Pour le futur des patients, Roche-Chugai poursuit ses investissements afin de réduire l'impact de la maladie et de simplifier le quotidien des patients en recherchant de nouvelles voies thérapeutiques et en proposant de nouvelles solutions innovantes. Nous avons la conviction qu'ensemble, **nous pouvons continuer à transformer les histoires de vies des patients.**