

CONGRÈS

DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE THROMBOSE ET D'HÉMOSTASE

30 SEPT. - 02 OCT. 2026

BOOK DES ABSTRACTS



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.**

Communications orales

Jeudi 1^{er} octobre 2026 – 8h30 à 10h30

- Communications orales - Thromboses

Page 08

- 00043 - Événements thrombotiques artériels et thrombasthénie de Glanzmann : étude observationnelle internationale multicentrique GlanzArter.
- 00045 - Évaluation du risque thromboembolique veineux pendant la grossesse et le post-partum : étude comparative des recommandations de thromboprophylaxie.
- 00048 - Apport des monomères de fibrine plasmatiques en pratique clinique : analyse de 13 116 dosages et comparaison aux D dimères.
- 00073 - Valeur pronostique limitée des mesures plasmatiques et génotypiques pour la récurrence de MTEV dans le déficit en protéine C.
- 00077 - Mouse model of post-thrombotic syndrome.
- 00081 - Optimisation du parcours diagnostique de la TIH : détermination d'un cut-off d'IgG anti-PF4-H prédictif d'un test fonctionnel positif.
- 00101 - Hematological parameters and venous thromboembolism risk in combined oral contraceptive users: The PILGRIM Study.
- 00133 - Impact du traitement cytoréducteur et de la stratégie anti thrombotique sur le risque de récurrence de thrombose veineuse profonde chez les patients atteints de néoplasies myéloprolifératives.

- Communications orales – Hémorragies

Page 14

- 00025 - Séquençage haut débit ciblé dans une large cohorte de patients suspects de thrombopénies héréditaires.
- 00041 - Monitorer l'Efnasococog alfa : mission impossible ?
- 00055 - Intérêt Médico-économique des Tests viscoElastiques dans l'hémorragie périopératoire de chirurgie Cardiaque : IMOTEC.
- 00069 - Identification de SLC35D3 comme nouveau gène impliqué dans le déficit isolé en granules denses plaquettaires chez l'humain.
- 00076 - Le variant New York/Malmö du type 2B de la maladie de von Willebrand doit-il être considéré comme pathogène ? Apports d'une large étude génotype-phénotype.
- 00085 - Les variants, mais non les polymorphismes du FXIII et du fibrinogène, influencent la perméabilité du caillot dans la dysfibrinogénémie.
- 00093 - Etude EPHIC – Epidémiologie et caractéristiques des hémorragies intracrâniennes de la cohorte PUPS - Données issues de FranceCoag.
- 00103 - BCL-xL est requis tout au long de la différenciation mégacaryocytaire humaine pour freiner l'apoptose intrinsèque et maintenir la production plaquettaire.

Jeudi 1^{er} octobre 2026 – 15h15 à 16h45

- Communications orales - Prix SFTH et partenaires

Page 20

- 00039 - Induction of tolerance to factor VIII mediated by gene therapy in a mouse model of acquired hemophilia A.
- 00063 - Potentiel thérapeutique d'un nanobody agoniste de la protéine S dans la drépanocytose.
- 00072 - Impact du rivaroxaban sur la structure et la fibrinolyse des hématomes intracérébraux : étude dans un modèle ex vivo reproduisant la procédure MISTIE.
- 00075 - Profil hypofibrinolytique associé au mauvais pronostic de la thrombose veineuse cérébrale.
- 00114 - Résolution de réarrangements génomiques complexes associés à des profils anormaux d'inversion du gène F8 par séquençage nanopore.
- 00153 - La rhéophérèse génère des vésicules fibrinolytiques : un nouveau mécanisme thérapeutique d'amélioration de la microcirculation.

- **Communications orales - Biologie vasculaire**

Page 24

- 00058 - Etude du rôle de la PI3KC2 β de classe II dans la thrombo-inflammation.
- 00089 - Dynamin-related protein 1 (Drp1) phosphorylation provides a new strategy for platelet function testing in the diagnosis of HIT and VITT.
- 00112 - Analyse protéomique longitudinale après implantation d'un LVAD : remodelage des voies de l'hémostase et de la biologie vasculaire.
- 00118 - L'activation du récepteur Fc γ RIIA/CD32A plaquettaire et la libération de sérotonine sont les déterminants essentiels de la survenue du bronchospasme lors de l'anaphylaxie chez la souris.
- 00130 - CD146 extracellular vesicles accumulate at atherosclerotic lesions, reducing inflammation and atheroma burden.
- 00151 - Rôle des vésicules extracellulaires endothéliales portant l'interleukine-1 dans le purpura thrombotique thrombocytopénique.

- **Communications orales - Sujets Chauds**

Page 28

- 00008 - A comprehensive multicenter study assessing the impact of (activated) factor XI inhibitors (abelacimab, asundexian and milvexian) on coagulation assays.
- 00036 - First Assessment of the Genetic Diagnosis of Inherited Thrombocytopenia in the French Population: Insights from the GENOPLAT Study.
- 00047 - Résultats finaux de l'étude ECHO : apport de l'éfanesoctocog alfa en prophylaxie chez les patients hémophiles A modérés à sévères traités en accès compassionnel.
- 00051 - Hémostase et suspicion de traumatisme infligé chez l'enfant : 1er Consensus Delphi national sur le bilan minimal.
- 00079 - Facteur von Willebrand et lésions musculaires induites par l'exercice : associations longitudinales et signatures protéomiques sexe-spécifiques.
- 00095 - Étude rétrospective de 357 patients avec néoplasie myéloproliférative et thrombose veineuse splanchnique.

Posters commentés – Prix SFTH

- **Thrombose et biologie vasculaire**

Page 32

- 00015 - Optimisation du choix des tests et des seuils pour l'évaluation pharmacodynamique de la réponse aux antiplaquettaires : étude d'une cohorte de 2717 patients.
- 00082 - ADAM10 régule l'expression et le clivage de la Thrombomoduline.
- 00097 - P2Y12 receptor on monocyte-derived macrophages: modulation of expression and functional effects of ADP and ticagrelor.
- 00136 - Natural Anticoagulant Deficiencies in COVID-19-Associated Coagulopathy: Predictive Value for In-Hospital Mortality.
- 00143 - Activités pro-angiogénique et procoagulante des EV-ASC dans la sclérodermie systémique : enjeux pour la thérapie cellulaire autologue.
- 00144 - Prevalence and clinical value of autoantibodies directed against lysobisphosphatidic acid in antiphospholipid syndrome.
- 00146 - Evaluation des stratégies thérapeutiques préventives de la maladie thrombo-embolique veineuse dans le post partum, chez des femmes asymptomatiques porteuses d'un facteur de risque génétique : Etude POSTPART AS 5-2.
- 00149 - Adsorption of argatroban by activated charcoal-based compounds: Improvement of biological follow up in patients with HIT.

- **Hémorragie**

Page 37

- 00059 - Morbidité et mortalité chez les séniors atteints d'hémophilie modéré ou sévère en France (SENIORHEMO et FranceCoag).
- 00064 - Succès de deux grossesses chez une patiente atteinte d'afibrinogénémie congénitale.
- 00068 - Sutacimig Prophylaxis in Glanzmann Thrombasthenia: Results from a Phase 2 Study with Long-Term Extension.
- 00071 - Mise en place et évaluation du dosage de la sécrétion plaquettaire de sérotonine dans le diagnostic des thrombopathies.
- 00086 - Gestion d'une double antiagrégation plaquettaire chez un hémophile A modéré sous éfanesoctocog alfa (ALTUVOCT®) après angioplastie coronaire avec pose de stent actif.
- 00102 - Etude des granules plaquettaires par cytométrie en flux : mise au point et détermination d'intervalles de référence quantitatifs.

- 00120 - Syndrome de Willebrand acquis et thrombocythémie essentielle : intérêt de l'activité vWF:GPIbM et de la liaison au collagène.
- 00121 - Analyse cinétique des courbes de coagulation en échec sur automate à détection optique : étude des profils de TP et de TCA.
- 00139 - Thrombopénie familiale dans un contexte obstétrical : et si c'était une maladie de Willebrand type 2B ?
- 00145 - Evaluation biologique des anti-TFPI chez un hémophile B sévère avec inhibiteur : utilité du test de génération de thrombine.

Posters affichés

- Hémostase et hémorragie

Page 44

- 00005 - Switch vers un facteur VIII à demi-vie ultra prolongé, donnée pharmacocinetique : expérience monocentrique.
- 00007 - Trouble congénital de la glycosylation par déficit en B4GALT1 : atteinte hémostatique complexe révélant une diminution inédite du facteur von Willebrand.
- 00009 - Histoire naturelle des anticorps anti-plaquettaires chez les patients atteints de thrombasthénie de Glanzmann : étude prospective multicentrique française.
- 00010 - Exploration des expériences de traitement par dénécimig chez les adultes et les adolescents atteints d'hémophilie A participant à l'essai FRONTIER2 – Une étude qualitative basée sur des entretiens réalisés pendant l'essai clinique.
- 00011 - Aperçu de l'activité physique et de l'expérience thérapeutique avec Dénécimig : cas de patients issus des essais FRONTIER.
- 00012 - Le dénécimig (Mim8) restaure un niveau normal de génération de thrombine chez les personnes atteintes d'hémophilie A : analyse post hoc des études de phase 3 FRONTIER2 et FRONTIER5.
- 00013 - Le schéma posologique par intervalles de poids et de fréquence de dénécimig (Mim8) permet d'obtenir une exposition constante et un contrôle des saignements dans les études de phase 3 FRONTIER.
- 00014 - Prophylaxie par dénécimig chez les adultes et les adolescents atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs : résultats intermédiaires de l'étude FRONTIER4 sur la sécurité et l'efficacité à long terme.
- 00019 - Efficacité d'un schéma simplifié de Rituximab (2 injections) dans les rechutes d'hémophilie A acquise à faible titre d'inhibiteur.
- 00020 - Suivi biologique du facteur VIII porcin recombinant (dosage et titrage) chez des patients sous emicizumab pour hémophilie acquise A : deux cas.
- 00021 - Prophylaxie par Denecimig (Mim8) chez les enfants atteints d'hémophilie A : résultats rapportés par les soignants après 52 semaines dans le cadre de l'étude FRONTIER3
- 00022 - Prophylaxie par Denecimig (Mim8) chez les enfants atteints d'hémophilie A : résultats d'efficacité et de sécurité à 52 semaines issus de l'étude FRONTIER3.
- 00024 - Prophylaxie par Denecimig (Mim8) chez les enfants atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs : résultats intermédiaires sur la sécurité et l'efficacité issus de l'étude de prolongation à long terme FRONTIER4.
- 00026 - Confrontation Inter Laboratoire VWF: FVIIIb: le taux de Willebrand antigène conditionne le diagnostic.
- 00027 - Le facteur VIII à demi-vie très prolongée (efanesoctocog alfa) améliore le phénotype osseux des souris FVIII-/- mâles.
- 00028 - Déterminants biologiques du phénotype hémorragique dans le déficit héréditaire en facteur XIII.
- 00029 - De l'efficacité à l'expérience : résultats rapportés par les patients après 52 semaines sous prophylaxie par Denecimig (Mim8) chez des adolescents et des adultes atteints d'hémophilie A, avec ou sans inhibiteurs (FRONTIER2).
- 00030 - Prophylaxie par Denecimig (Mim8) chez les adultes et les adolescents atteints d'hémophilie A : résultats d'efficacité et de sécurité à 52 semaines issus de l'étude de phase III FRONTIER2.
- 00031 - Place du Romiplostim dans la prise en charge du Purpura Thrombopénique Immunologique : expérience de notre unité d'hématologie EPH SKIKDA.
- 00032 - Cytométrie en flux plaquettaire : enquête nationale sur les pratiques actuelles françaises.
- 00033 - Évaluation des performances analytiques du temps de céphaline avec activateur Triniclot aPTT S sur sthemO 301.
- 00034 - Tube de prélèvement prêt à l'emploi neutralisant l'interférence des AOD sur les tests d'hémostase de routine : preuve de concept.
- 00037 - Première expérience française en vie réelle de la thérapie génique par etranacogene dezaparavec : résultats à 2 ans.
- 00038 - La Cyber-Clinique : Une plateforme d'e-learning innovante et interactive pour la formation continue des maladies hémorragiques rares.
- 00044 - Thrombopénies fœtales et néonatales : indications du bilan d'immunologie plaquettaire – avis d'experts au nom du groupe de travail "Thrombopénies fœtales et néonatales d'origine immunologique" de la SFTH.

- 00046 - Efficacité et sécurité d'emploi du concizumab chez les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs dans le cadre du programme d'accès précoce en France : données de vie réelle.
- 00050 - WILLSCREEN : déterminants du retard diagnostique dans la maladie de Willebrand – étude mixte patients et professionnels.
- 00052 - Rituximab, neutropénie et cinétique des inhibiteurs du FVIII dans l'hémophilie A acquise. A propos de 2 cas.
- 00053 - Hémarthrose du genou atypique chez un hémophile A modéré : apport de l'imagerie et attitude thérapeutique.
- 00054 - Utilisation prophylactique du rIX-FP chez les patients pédiatriques hémophiles B : résultats de l'étude ORPHEE.
- 00056 - Utilisation prophylactique du rIX-FP chez les patients ado-adultes hémophiles B : résultats de l'étude OrPHEe.
- 00057 - Accompagnement infirmier du suivi post-opératoire des patients atteints de maladie hémorragique au CRH de Rennes.
- 00060 - Prise en charge périopératoire de l'hémophilie A acquise sous emicizumab : expérience multicentrique.
- 00062 - Évaluation de la combinaison mépacrine-CD63 en cytométrie en flux pour l'exploration des anomalies des granules denses plaquettaires.
- 00067 - Quelle limite inférieure de quantification des inhibiteurs anti-facteur VIII ? Étape 1 : détermination de la limite de blanc.
- 00070 - Dynamique des protéines ribosomales RPS dans la mégacaryopoïèse : focus sur RPS6
- 00074 - Anomalies du facteur Willebrand 48 heures après l'initiation de l'ECMO : vers un biomarqueur prédictif du risque hémorragique.
- 00080 - Parcours de soins multidisciplinaire chez une fille présentant deux maladies liées à l'X : une hémophilie B sévère révélant un syndrome de Turner.
- 00083 - Déficit acquis en facteur V associé aux antibiotiques : dissociation clinico-biologique et évolution favorable sans traitement.
- 00084 - Prophylaxie par denecimig chez les adultes, les adolescents et les enfants atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs : résultats intermédiaires rapportés par les patients dans le cadre de l'étude d'extension à long terme (FRONTIER4).
- 00087 - Évaluation de la stabilité des taux de facteur Willebrand antigène et activité après 6 mois de conservation à -80 °C.
- 00088 - Thrombasthénie de Glanzmann : caractérisation épidémiologique dans la cohorte nationale FranceCoag.
- 00096 - Essai de l'automate cobas t 511 (Roche) au CHU de Bordeaux.
- 00098 - Evaluation de la santé sexuelle chez les patients atteints de maladies hémorragiques.
- 00099 - A von Willebrand disease type 2A murine model with increased VWF degradation.
- 00104 - Évolution du nombre de diagnostics prénataux pour l'hémophilie réalisés en France.
- 00107 - Évaluation des valeurs témoins des glycoprotéines membranaires plaquettaires en cytométrie en flux
- 00108 - Mise en place des bilans annuels dédiés aux AJA réunionnais.
- 00109 - Données préliminaires d'un centre sur la mise en place d'efanesoctocog alfa vis-à-vis de l'adhésion médicamenteuse.
- 00111 - Impact environnemental d'emicizumab : Analyse du schéma de double dispensation et du parcours de soins de l'hémophilie en France.
- 00113 - Impact des progrès thérapeutiques dans les maladies hémorragiques rares sur la consommation médicamenteuse : données françaises.
- 00115 - Syndrome de von Willebrand acquis de type 2B associé à une gammapathie monoclonale.
- 00117 - Impact des acc anti-viii sur les paramètres pharmacocinétique du fviii dans le traitement prophylactique de l'hémophilie a severe.
- 00126 - Profils des courbes de coagulation de TCA dans les déficits en facteurs et les traitements par héparine.
- 00127 - Caractérisation Phénotypique et Génotypique du syndrome de Bernard Soulier.
- 00128 - Dosage du fer sérique et de la ferritine chez des hémophiles en Côte d'Ivoire.
- 00129 - ROTEM® Delta versus ClotPro® in Adult Cardiac Surgery.
- 00132 - Résultats cliniques à long terme d'efanesoctocog alfa chez des patients atteints d'hémophilie A sévère : résultats européens de la troisième analyse intermédiaire de l'étude XTEND-ed.
- 00134 - Traitement des épisodes hémorragiques par efanesoctocog alfa chez les adultes, adolescents et enfants atteints d'hémophilie A sévère : troisième analyse intermédiaire de l'étude d'extension à long terme XTEND-ed.
- 00135 - Distribution extravasculaire du facteur IX : preuves et implication pour le traitement substitutif dans l'hémophilie B.
- 00137 - Isolated moderate factor VIII deficiency: is it really a mild hemophilia?
- 00138 - WIL-PKPOP-CHIR : Validation des prédictions du modèle pharmacocinétique de population de WILFACTIN® en situation périopératoire.

- 00140 - Intérêt de l'outil CUSUM en approche bayésienne pour la gestion des résultats de CIQ : un cas pratique d'analyse de tendance.
- 00142 - Évaluation de la génération de thrombine dans les déficits constitutionnels en facteur VII.
- 00147 - Charge mentale associée à l'hémophilie A sévère : une étude qualitative auprès de patients et de leur famille.
- 00150 - Un nouveau médicament dérivé du sang, le plasma lyophilisé : évaluation des besoins dans les établissements de santé.
- 00154 - Test de génération de thrombine : enquête de pratique en France (SFTB-BIMHO).

- Hémostasie et thrombose

Page 84

- 00006 - Clinico-serological positivity preceding laboratory functional conversion in heparin-induced thrombocytopenia: a case series.
- 00016 - Profil épidémio-clinique et étiologique des thromboses veineuses dans un service de dermatologie.
- 00035 - Evaluation de l'impact de la numération plaquettaire sur la mesure de la génération de thrombine sur l'automate ST Genesis.
- 00040 - Etude CAT-HEMO : Cancer Associated Thrombosis and Hemophilia.
- 00042 - Risque de faux diagnostic de PTT par interférence des fluoroquinolones sur le dosage de l'ADAMTS13 par méthode FRET.
- 00049 - Place du test de mélange pour confirmer le diagnostic de PTT immun en l'absence d'Ac anti-ADAMTS13 détectables par technique ELISA.
- 00065 - Profil d'hypercoagulabilité chez les bêta-thalassémiques majeurs : Étude des fonctions plaquettaires.
- 00066 - Lupus anticoagulant testing in Tunisian laboratories.
- 00078 - Bleeding and Thrombosis in Patients Treated with Danaparoid for Suspected HIT: A Retrospective Single-Center Study.
- 00090 - Evaluation du Data Manager sthemE Manager® dans la vraie vie : impact sur la validation technique.
- 00091 - Evaluation de la concordance interlaboratoire dans la recherche des lupus anticoagulants.
- 00092 - Diagnostic des lupus anticoagulants : Entre pratiques et recommandations.
- 00100 - Néoplasies myéloprolifératives Philadelphie-négatives et risque thrombotique : expérience monocentrique marocaine.
- 00110 - Whole gene sequencing to characterize PROC complex rearrangement in protein C deficiency.
- 00116 - Dosage d'anticorps anti-PF4/Héparine par le test HemosIL AcuStar HIT-IgG chez les patients dialysés : étude rétrospective.
- 00119 - Les anomalies de l'hémostase prédisposant aux thromboses chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale en attente de greffe.
- 00124 - Déficit acquis en protéine S : à propos d'une patiente.
- 00152 - Dosage de l'activité ADAMTS13 par chimiluminescence dans le purpura thrombotique thrombopénique : intérêt et pièges interprétatifs en vie réelle.

- Biologie vasculaire, immunothrombose et inflammation

Page 94

- 00023 - Profil épidémio-clinique et étiologique des nécroses cutanées dans un service de dermatologie.
- 00094 - Thrombopénie induite par l'héparine : retour d'expérience d'un centre à très haut volume de prise en charge cardiovasculaire.
- 00122 - "Humoral complementomic" approach in antiphospholipid syndrome.
- 00141 - Les anticorps anti-phospholipides à la phase aiguë de la COVID-19 ne sont pas associés avec le risque de développer un COVID long : une étude de cohorte rétrospective.
- 00148 - L'interaction CD146/HIF-1 α régule l'angiogenèse dans la fibrose pulmonaire de la sclérodermie systémique.

Jeudi 1^{er} octobre 2026 – 8h30 à 10h30
Communications orales – Thromboses

00043 - Événements thrombotiques artériels et thrombasthénie de Glanzmann : étude observationnelle internationale multicentrique GlanzArter.

D. Desprez¹, M. Fiore², R.E.G. Schutgens³, R. D'Oiron⁴,
M. Fouassier⁵, B. Frotscher⁶, I. Martin Toutain⁷, V. Cussac⁸,
G. Jourdi⁹, S. Ramström¹⁰, P. Saultier¹¹

¹CRC-MHR, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France;

²Laboratoire d'hématologie, Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires Héritaires (CRPP), CHU de Bordeaux, Pessac, France ;

³Centre d'hématologie bénigne, thrombose et hémostasie, Van Creveldkliniek, Centre Médical Universitaire d'Utrecht, Université d'Utrecht, Utrecht, Pays-Bas ;

⁴Service d'hématologie, AP-HP, Inserm, Hémostase, Hith, U1176, Centre de Ressources et de Compétences des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles, Université Paris-Saclay, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France ;

⁵CRC-MHR, CHU de Nantes, Nantes, France ;

⁶Centre de Traitement de l'Hémophilie, CHU de Nancy, Nancy, France ;

⁷Centre de Ressources et de Compétences des Maladies Hémorragiques (CRC-MH), Centre Hospitalier de Versailles – Hôpital André Mignot, Le Chesnay-Rocquencourt, Versailles, France ;

⁸HTC, Centre Hospitalier du Mans, Le Mans, France ;

⁹Hôpital Universitaire Lariboisière, Assistance Publique-hôpitaux de Paris (AP-HP Nord), 75010 Paris, France / Université Paris Cité, Inserm UMR-S-1144, 75006 Paris, France ;

¹⁰École des Sciences Médicales, Faculté de Médecine et de Santé, Université d'Örebro, Örebro, Suède ;

¹¹Service d'hématologie, d'immunologie et d'oncologie Pédiatriques, CRPP, Aix-Marseille Université, APHM, Inserm, Inrae, C2VN, Hôpital d'enfants de La Timone, Marseille, France.

Introduction : La survenue d'événements thrombotiques artériels, tels qu'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou un syndrome coronarien aigu (SCA), constitue des défis thérapeutiques majeurs chez les patients atteints de thrombasthénie de Glanzmann (TG). En effet, les stratégies antithrombotiques conventionnelles les exposent à un risque hémorragique potentiellement sévère. À ce jour, aucune recommandation spécifique n'est disponible. Cette étude vise à décrire la prise en charge en conditions réelles et les issues cliniques des événements thrombotiques artériels chez des patients atteints de TG.

Matériels et Méthodes : Nous avons conduit une étude rétrospective multicentrique internationale, avec des données recueillies à partir des dossiers médicaux.

Résultats : Treize patients ont été inclus totalisant 23 événements artériels survenus entre 2014 et 2024 dans huit centres. L'âge médian au moment de l'événement thrombotique était de 52 ans (extrêmes : 43-67 ans). Six AVC sont survenus chez six patients et 17 SCA chez huit patients dont trois ont présenté des récurrences. La majorité des patients présentait des facteurs de risque cardiovasculaire dont un une fibrillation atriale. Dans cinq situations, l'événement thrombotique est survenu après administration de traitement hémostatique. La prise en charge des AVC a été hétérogène : simple surveillance dans 2 cas, thrombectomie mécanique dans un cas, traitement antiplaquettaire dans 2 cas et traitement anticoagulant dans un cas. L'évolution neurologique a été favorable chez l'ensemble des patients. Deux patients ont présenté un saignement majeur ayant conduit à l'arrêt du traitement antithrombotique. Dix-sept coronarographies ont été réalisées, toutes par voie radiale. Une prophylaxie hémostatique n'a été administrée que dans 2 cas. Aucune complication hémorragique péri-procédurale n'a été rapportée. Un patient a nécessité un pontage aorto-coronarien. Six patients ont bénéficié d'une angioplastie coronaire percutanée, le plus souvent avec implantation de stents actifs. Les schémas antiplaquettaires post-procédure étaient hétérogènes, mais globalement bien tolérés. Une thrombose aiguë fatale de stent est

survenue chez un patient dont l'angioplastie n'a pas été précédée de la dose de bolus d'antiagrégant classique ; par ailleurs, 5 thromboses tardives de stent ont été observées chez 2 patients.

Conclusion : La prise en charge des thromboses artérielles au cours de la TG requiert une évaluation individualisée et multidisciplinaire du rapport bénéfice-risque. Malgré l'hétérogénéité des stratégies thérapeutiques, les issues neurologiques des AVC ont été favorables. Les procédures coronaires invasives par voie radiale semblent réalisables sans excès de risque hémorragique. Les thromboses de stent aiguës et tardives sont un risque important à prendre en compte. Bien qu'il s'agisse de la plus large série à ce jour, ces résultats nécessitent confirmation par l'extension internationale en cours de cette étude.

00045 - Évaluation du risque thromboembolique veineux pendant la grossesse et le post-partum : étude comparative des recommandations de thromboprophylaxie.

M.Flandin-Blety¹, P. Suchon^{2,3}, M. Ibrahim-Kosta^{2,3}, C. Chau¹,
P-E Morange^{2,3}, L. Goumidi³, F. Bretelle⁴

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Aix-Marseille University, Marseille, France ;

²Aix-Marseille University, Inserm U1263, INRAE U1260, C2VN, Marseille, France; Hematology Laboratory, La Timone University Hospital, Marseille, France ;

³Department of Hematology, La Timone University Hospital, Marseille, France ;

⁴Aix-Marseille University, Research Institute for Development, Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Microbe, Evolution, Phylogeny and Infection, Marseille, France.

Introduction : Les recommandations de thromboprophylaxie obstétricale sont discordantes. Cette étude compare plusieurs modèles d'évaluation du risque (MER) thromboembolique veineux (TEV) : ACOG, ASH, CNGOF, RCOG, STRATHEGE et THROMBOBS ; et évalue leurs performances prédictives.

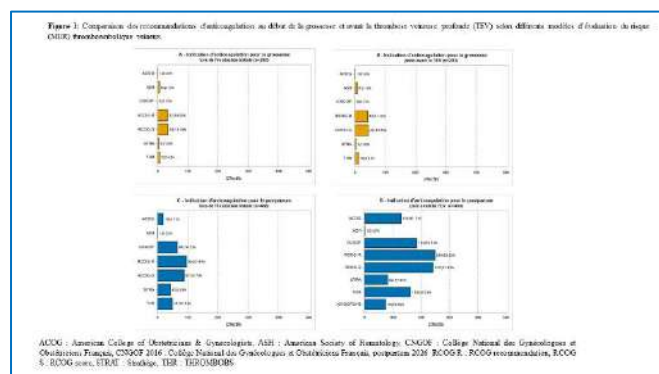
Matériels et Méthodes : Une étude rétrospective a été menée à l'hôpital de la Timone, incluant 759 femmes ayant présenté un premier épisode de TEV pendant la grossesse ou en post-partum. Chaque MER a été appliqué au début de la grossesse et immédiatement avant l'événement afin d'estimer l'éligibilité à une thromboprophylaxie. Le critère principal était la sensibilité des scores. Les critères secondaires comprenaient les comparaisons avec la pratique réelle d'anticoagulation, les variations temporelles des scores et l'identification de facteurs de risque supplémentaires pour améliorer le modèle THROMBOBS. Une analyse cas-témoins nichée a également été réalisée pour estimer la spécificité, les valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN).

Résultats : Concernant l'anticoagulation anténatale, la sensibilité des scores était très faible (< 3% sauf RCOG qui atteignait 11,3%). La réévaluation juste avant l'événement ne permettait pas d'améliorer la sensibilité des scores ACOG, ASH, CNGOF et STRA. Seuls les scores THR et RCOG présentaient une discrète augmentation de la sensibilité. Pour le post-partum, la sensibilité des différents scores apparaissait faible lorsque l'indication était évaluée en début de grossesse (de 0,2% pour ASH à 20,4% pour RCOG). En revanche, on observait une augmentation nette de la sensibilité de tous les scores - à l'exception d'ASH - lorsque l'évaluation était faite juste avant l'événement de TEV. La sensibilité maximale était observée pour le score RCOG (53,2%) (Figure 1). Le taux de concordance entre les différents scores apparaissait globalement faible pour la grossesse. Pour le post-partum, le taux de concordance était faible lors de l'évaluation

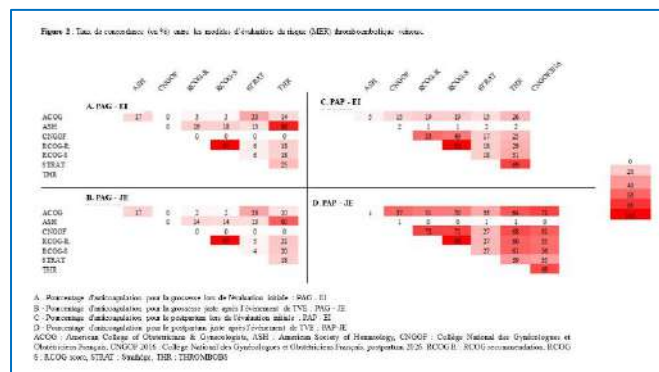
initiale alors qu'il était majoritairement supérieur à 50% lorsque l'évaluation de TEV était faite juste avant l'épisode de TEV (Figure 2). L'ajout de nouveaux facteurs au modèle THROMBOBS (procréation médicalement assistée, mort fœtale in utero, groupe sanguin non O, prématurité) augmentait les indications de 34 %. Dans l'analyse cas-témoins nichée de TEV pendant la grossesse (n = 369/276), le modèle THROMBOBS (enrichi en nouveaux facteurs) présentait le meilleur équilibre (sensibilité (3,2%), spécificité (98,4%), VPP (60%) et VPN (57,3%)). Les modèles RCOG étaient plus sensibles mais moins spécifiques, tandis que STRAT et THR étaient surtout utiles pour exclure la maladie (Figure 3).

Conclusion : Les MER de TEV en obstétrique présentent une faible sensibilité et des discordances importantes. Le RCOG est le plus sensible, tandis que THR2 offre le meilleur compromis global. Aucun modèle n'est pleinement performant, soulignant la nécessité d'intégrer de nouveaux facteurs de risque pour améliorer la prédiction.

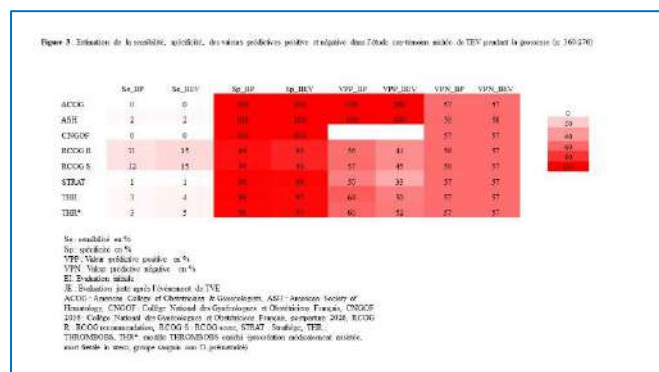
Comparaison des recommandations d'anticoagulation



Taux de concordance entre modèles



Sensibilité, spécificité, VPP et VPN



00048 - Apport des monomères de fibrine plasmatiques en pratique clinique : analyse de 13 116 dosages et comparaison aux D dimères.

E. Jeanpierre¹, M. Desvages², C. Kite², A. Bauters², C. Zawadzki², S. Susen¹, A. Dupont¹

¹Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011 Egid, Lille, France, Lille, France ;

²Laboratoire d'hémostase, CHU de Lille, Lille, France.

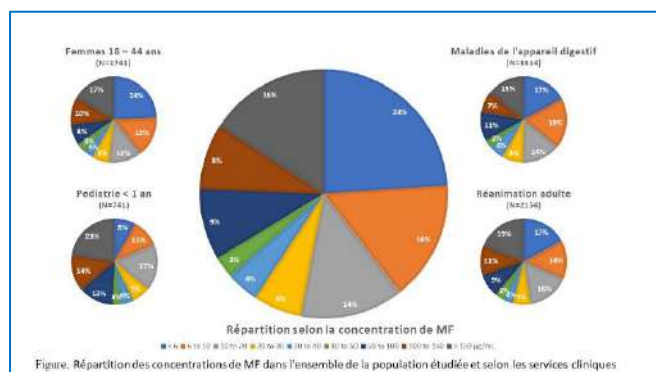
Introduction : Les monomères de fibrine (MF) sont des biomarqueurs précoces de l'activation de la coagulation, générés lors de la fibrinogenèse. Leur dosage peut être utile au diagnostic de la coagulation intravasculaire disséminée et à l'évaluation des états d'hypercoagulabilité. En raison de leur demi-vie courte et de leur apparition rapide, les MF présentent un intérêt potentiel complémentaire aux D-dimères (DDi), bien que leur interprétation en pratique clinique reste délicate. Le but de cette étude était de décrire l'activité annuelle de dosages des MF dans un centre hospitalo-universitaire, d'analyser leurs concentrations selon les caractéristiques démographiques des patients et les services prescripteurs, et d'évaluer la relation entre MF et DDi, incluant l'intérêt du ratio MF/DDi.

Matériels et Méthodes : Cette étude rétrospective a inclus l'ensemble des bilans de coagulation réalisés au CHU de Lille sur une période d'un an incluant un dosage de MF et un dosage de DDi soit 13 116 bilans. Les MF et les DDi ont été mesurés par immunoturbidimétrie automatisée. Les concentrations de MF ont été analysées selon l'âge et le sexe des patients et les services cliniques prescripteurs. Les ratios MF/DDi ont été comparés entre les services.

Résultats : La concentration moyenne de MF était de 50 µg/mL, sans différence selon le sexe. Les concentrations étaient inférieures au seuil de référence (< 6 µg/mL) dans 24 % des cas, tandis qu'une élévation marquée (> 50 µg/mL) était observée dans 33 % des dosages. Des valeurs très élevées (> 150 µg/mL) représentaient 16 % des mesures et concernaient majoritairement des nouveau-nés, dont 73 % provenaient d'unités de soins intensifs néonataux. Les prescriptions émanaient principalement des services de réanimation adulte et pédiatrique, des urgences et de gastro-entérologie (Figure 1). Les concentrations de MF et de DDi présentaient une corrélation modérée (r = 0,60 ; p < 0,0001), avec d'importantes discordances interindividuelles. Le ratio médian MF/DDi différait significativement selon le service prescripteur (p < 0,0001), avec une variabilité intra-service notable. A titre d'exemple, les ratios MF/DDi dépassaient 10 dans environ un tiers des prescriptions en gastro-entérologie, tandis que près de 50 % des ratios associés à l'obstétrique étaient inférieurs à 7.

Conclusion : Le dosage des monomères de fibrine apporte une information complémentaire aux D-dimères pour l'évaluation de l'activation de la coagulation. La corrélation modérée observée reflète leurs cinétiques biologiques distinctes. Le ratio MF/DDi met en évidence des profils hétérogènes de fibrinogenèse et de fibrinolyse selon les contextes cliniques et pourrait constituer un paramètre additionnel pertinent, sous réserve d'études ciblées permettant d'en préciser la valeur clinique.

Répartition des taux de MF (total et par service)



00073 - Valeur pronostique limitée des mesures plasmatiques et génotypiques pour la récurrence de MTEV dans le déficit en protéine C.

M. Daniel¹, C. Rousselin², E. Rouja³, T. Quemeneur³, C. Zawadzki³, M. Desvages³, A. Bateurs³, A. Dupont¹, D.A. Trégouët⁴, P.E. Morange⁵, N. Trillot³, S. Susen¹, P. Suchon⁵

¹Institut Hématologie-Transfusion, CHU de Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011-Egid, Lille, France ;

²Service de Néphrologie, de Médecine Interne et Vasculaire, Centre Hospitalier de Valenciennes, Valenciennes, France, Valenciennes, France ;

³Institut Hématologie-Transfusion, CHU de Lille, Lille, France ;

⁴University of Bordeaux, Bordeaux Population Health Research Center, Inserm U1219, Bordeaux, France ;

⁵Aix Marseille Univ, Inserm, INRAE, C2vn, Marseille, & Hematology Department, Chu Timone, Marseille, France.

Introduction : Le déficit héréditaire en protéine C est associé à un risque accru de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), mais la prédiction du risque de récurrence demeure un défi clinique majeur. En pratique, les décisions intègrent les taux plasmatiques de protéine C, malgré une corrélation génotype-phénotype imparfaite et une variabilité interindividuelle importante. Des approches génétiques récentes, telles que le fonctionnel impact score (FIS), pourraient améliorer la caractérisation du risque individuel. Toutefois, leur valeur ajoutée par rapport aux paramètres cliniques et biologiques usuels reste incertaine. L'objectif de cette étude était d'évaluer si le FIS améliore la prédiction du risque de récurrence de MTEV au-delà de l'activité plasmatique de la protéine C et des antécédents familiaux.

Matériels et Méthodes : Nous avons étudié 119 patients (dont 61 cas index) issus de deux centres français de thrombophilie, ayant un déficit en protéine C confirmé génétiquement et un premier épisode de MTEV objectif. Les patients avec thrombophilie associée ont été exclus. L'activité amidolytique de la protéine C a été analysée par tranche de diminution de 10 %. Le FIS (0–1) a été défini selon Chaudhry SA et al. (JAMA, 2025). La charge thrombotique familiale était définie par ≥ 1 apparenté du premier degré avec MTEV. Le critère principal était la récurrence de MTEV. Les associations ont été évaluées par régression logistique ajustée sur l'âge au premier événement, le sexe et les antécédents familiaux.

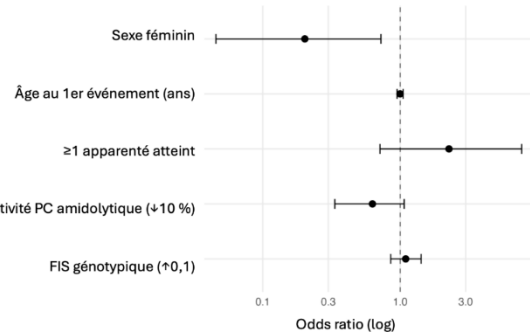
Résultats : Soixante-neuf patients (58 %) ont présenté une récurrence de MTEV au cours du suivi. En analyse multivariée, le sexe féminin était associé à un risque plus faible de récurrence (Figure 1), tandis que les antécédents familiaux de MTEV montraient une tendance à une augmentation du risque. En revanche, ni l'activité amidolytique de la protéine C (par tranche de diminution de 10 %), ni le FIS n'étaient indépendamment associés au risque de récurrence après ajustement. L'analyse des performances discriminantes montrait une amélioration modeste après ajout de l'activité amidolytique ou du FIS au modèle clinique de base, sans atteindre la significativité statistique. Le modèle combiné présentait l'aire sous la courbe

(AUC) la plus élevée, sans amélioration significative par rapport au modèle clinique seul, suggérant une contribution marginale de ces paramètres.

Conclusion : Le risque de récurrence de MTEV au cours du déficit héréditaire en protéine C est principalement déterminé par des facteurs cliniques, en particulier le sexe. L'activité amidolytique de la protéine C et le FIS apportent une valeur prédictive incrémentale limitée. Ces résultats soulignent le rôle prédominant des déterminants cliniques et suggèrent que les marqueurs génétiques et plasmatiques seuls sont insuffisants pour une stratification robuste du risque de récurrence, justifiant le développement de modèles intégratifs plus performants

Figure 1

Figure 1. Facteurs associés à la récurrence de la MTEV dans le déficit héréditaire en protéine C



Forest plot présentant les odds ratios (OR) ajustés de récurrence de MTEV issus d'un modèle de régression logistique multivariée. Le modèle incluait l'âge au premier événement, le sexe, les antécédents familiaux de MTEV (≥ 1 apparenté du premier degré atteint), l'activité amidolytique plasmatique de la protéine C (par tranche de diminution de 10 %) et le fonctionnel impact score (FIS ; par incrément de 0,1). Les points représentent les OR et les barres horizontales les intervalles de confiance à 95 %, sur une échelle logarithmique ; la ligne verticale pointillée correspond à OR = 1. Le sexe féminin était associé à un risque plus faible de récurrence, tandis que l'activité amidolytique et le FIS n'étaient pas indépendamment associés.

Figure 2

Tableau 2. Performance discriminante des modèles de régression logistique pour la récurrence de MTEV

Modèle	n	AUC	Δ AUC vs base	p-value
Modèle de base	65	0.73 [0.59–0.87]	—	—
Modèle de base + activité amidolytique de la PC (par diminution de 10 %)	65	0.76 [0.63–0.89]	0.032	0.383
Modèle de base + FIS génotypique (par augmentation de 0,1)	65	0.74 [0.61–0.87]	0.009	0.739
Modèle complet (base + activité amidolytique + FIS)	65	0.76 [0.63–0.89]	0.03	0.467

La performance discriminante pour la récurrence de MTEV a été évaluée par l'aire sous la courbe ROC (AUC). Le modèle de base incluait l'âge au premier événement, le sexe et les antécédents familiaux de MTEV (≥ 1 apparenté du premier degré atteint). Les modèles incrémentaux ajoutaient l'activité amidolytique plasmatique de la protéine C (par tranche de diminution de 10 %), le fonctionnel impact score (FIS ; par incrément de 0,1), ou les deux. Δ AUC correspond à la différence d'AUC par rapport au modèle de base. Les p-values ont été calculées à l'aide du test de DeLong pour courbes ROC appariées.

00077 - Mouse model of post-thrombotic syndrome.

N. Gendron, C. Pangbourne, N. Schommer, B. Lenfers Turnes, V.E.M. Jung, B. Ewenstein, D. Wagner

Boston Children's Hospital/harvard Medical School, Boston, États-Unis.

Introduction : Deep venous thrombosis (DVT) is common, and despite standard anticoagulant therapy, approximately 40% of patients fail to achieve thrombus resolution, predisposing them to post-thrombotic syndrome (PTS). PTS is characterized by venous reflux, hypertension, and pain. PTS pathophysiology is poorly

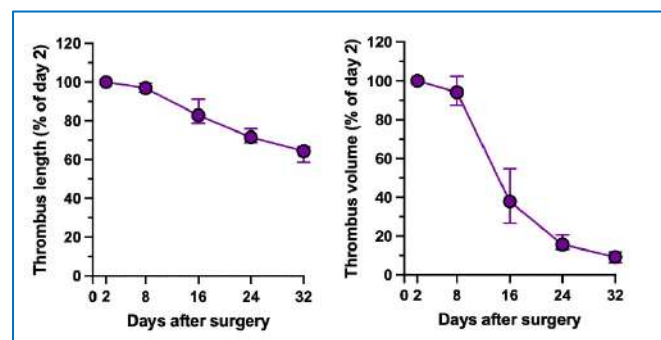
understood and no mouse model exists. The aim of our study was evaluate thrombus evolution, vascular wall remodeling and symptoms of PTS in a mouse model of chronic DVT.

Matériels et Méthodes : Using a stenosis-induced inferior vena cava (IVC) thrombosis model in male and female C57BL/6 mice, combined with ultrasound Doppler imaging and histology, we characterized thrombus structure, morphology, and vessel wall remodeling up to 32 days. Thrombus volume and length were assessed on days 2, 8, 16, 24 and 32 and vascular remodeling was evaluated for collagen deposition (Masson's Trichrome) and intimal thickness (Elastic Van Gieson). Functional recovery was assessed using treadmill-based exercise tolerance testing, while pain-related behaviors were evaluated using provoked mechanical and thermal assays, thermal sensitivity on a thermal gradient ring, and spontaneous chronic pain behavior using BAREfoot, a machine learning-based algorithm for automated pain behavior detection in freely moving mice.

Résultats : After thrombosis (n=13), thrombus volume and length decreased over time, with ~60% and ~17% reductions at day 16 and ~90% and ~36% reductions by day 32 (Figure 1). Thrombosis at 8, 16 and 32 days was associated with significant vascular remodeling of the IVC, including intimal thickening and increased collagen deposition, when compared with day 2 (n=10). Intimal thickening appeared to be maximal at day 8 after DVT, with no significant change observed at days 16 and 32 (n=5 to 7 per group). Functional testing demonstrated impaired exercise capacity in DVT mice (n=15). Median running distances at day 16 and day 32 were significantly lower than those of sham-operated controls (n=10). At day 16, we observed no differences in mechanical or thermal hyperalgesia between sham (n=10) and DVT mice (n=13). However, when assessing thermal preference, mice with chronic DVT (n=13) developed a higher tolerance to hot regions of the ring and greater avoidance of cool regions compared to sham mice (n=10), suggesting altered pain-related thermal behavior. Using video recording of naturalistic behavior, at day 16, we observed that mice with chronic DVT (n=13) exhibited more nociceptive behavior (face grooming, biting, licking, flinching of the paws) than sham mice (n=9).

Conclusion : Following thrombosis in mice, thrombus size decreased between days 16 and 32 and was accompanied by vessel wall remodeling, reduced exercise capacity, and signs of discomfort, recapitulating features of human disease. This model is well suited for testing therapies aimed at preventing or reducing PTS.

Monitoring thrombus evolution over time



00081 - Optimisation du parcours diagnostique de la TIH : détermination d'un cut-off d'IgG anti-PF4-H prédictif d'un test fonctionnel positif.

J. Perottet¹, M. Brionne-François², B. Gillet¹, Y. Repesse¹

¹Centre traitement des hémophiles CRC-MHC, Centre Hospitalier Universitaire, Caen, France ;

²Laboratoire d'Hématologie, Centre Hospitalier Universitaire, Caen, France

Introduction : La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une complication rare mais grave du traitement héparinique, caractérisée par une diminution de la numération plaquettaire et un risque thrombotique élevé. Elle est liée à la production d'anticorps, le plus souvent dirigés contre le complexe facteur 4 plaquettaire – héparine (PF4-H). Un diagnostic rapide est essentiel afin d'assurer la gestion optimale d'une anticoagulation alternative non héparinique en raison du risque majeur de complication thrombotique (1). Le diagnostic repose sur des critères cliniques et biologiques. Pour le diagnostic biologique, deux types de tests sont classiquement utilisés : un test immunologique sensible et un test fonctionnel de confirmation spécifique (2). Or ces tests fonctionnels sont coûteux, techniquement exigeants et complexes à réaliser, générant parfois des délais importants dans la confirmation du résultat. L'objectif de ce travail est de déterminer localement un seuil de positivité des IgG anti-PF4 au-delà duquel la confirmation fonctionnelle est superflue. En cas de probabilité clinique intermédiaire ou élevée, cette stratégie permettrait d'accélérer la prise en charge.

Matériels et Méthodes : Etude rétrospective monocentrique incluant tous les patients ayant eu une recherche d'anticorps anti-PF4-H par HemosIL-AcuStar HIT-IgG ainsi que d'un test fonctionnel (agrégation plaquettaire en présence d'héparine et/ou test de libération de sérotonine radiomarquée) entre mai 2023 et mars 2026 (n=64). Le diagnostic final de TIH était défini par la positivité du test fonctionnel. Une analyse ROC a été réalisée pour déterminer les performances discriminantes du taux d'IgG anti-PF4-H et identifier le plus petit seuil garantissant une spécificité de 100%.

Résultats : Sur les 64 patients analysés, la TIH était confirmée chez 40 patients et infirmée chez 24. L'aire sous la courbe ROC était de 0,8646 [IC95% 0,7785 - 0,9507]. Le plus petit cut-off associé à une spécificité de 100% était pour un taux d'IgG anti-PF4-H > 11,37 U/mL, correspondant à une sensibilité de 60% (24/40) et une spécificité de 100%.

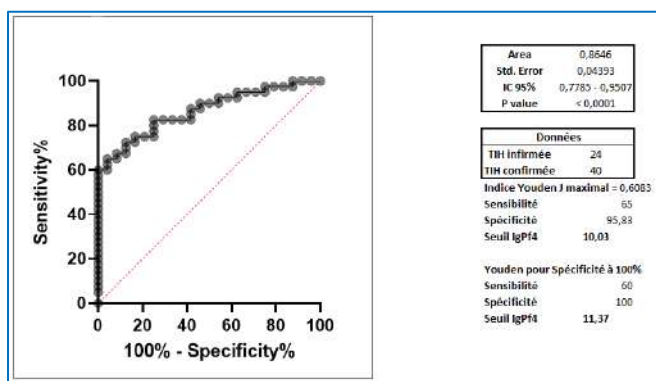
Conclusion : Ce travail souligne qu'un taux d'IgG anti-PF4-H > 11,37 U/mL via le réactif HemosIL-AcuStar HIT-IgG, a une spécificité de 100% et ne requiert donc pas de test fonctionnel pour confirmer le diagnostic de TIH. Ces résultats concordent avec ceux observés dans la littérature (3,4).

Bibliographie

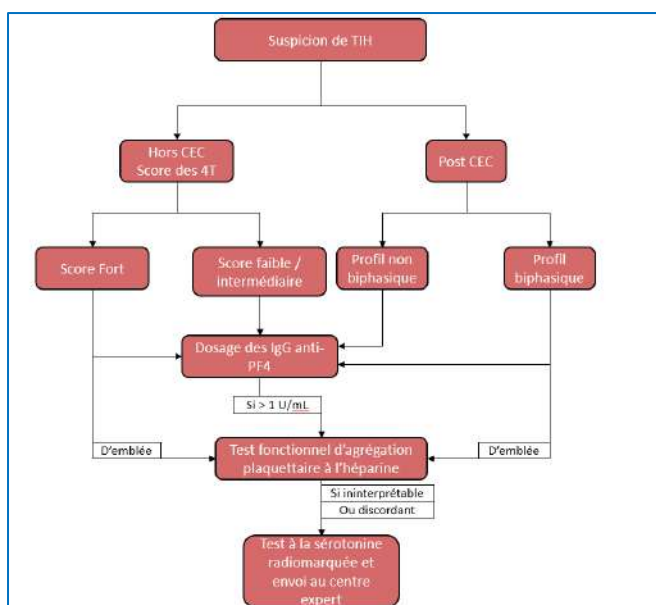
Bibliographie :

- (1) AREPALLY Gowthami M, Heparin-induced thrombocytopenia, Blood, 2017, Volume 129 numéro 21.
- (2) FAILLE Dorothee et al, Diagnostic biologique des thrombopénies induites par l'héparine (TIH) : propositions concernant la réalisation des tests fonctionnels et les algorithmes diagnostiques, Revue Francophone d'Hémostase et Thrombose, 2025, Volume 7.
- (3) MARASHI-SABOUNI Zeina et al, Clinical validation of immunoassay HemosIL® AcuStar HIT-IgG (PF4-H) in the diagnosis of Heparin-induced thrombocytopenia, Journal of thrombosis and thrombolysis, 2021, Volume 52, pages 601-609.
- (4) JOUSSELMIE Emilie, GUERY Eve-Anne et al, Prospective evaluation of two specific IgG immunoassays (HemosIL® AcuStar HIT-IgG and HAT45G®) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia : A Bayesian approach, International Journal of Laboratory Hematology, 2020, Volume 43, pages 468-476.

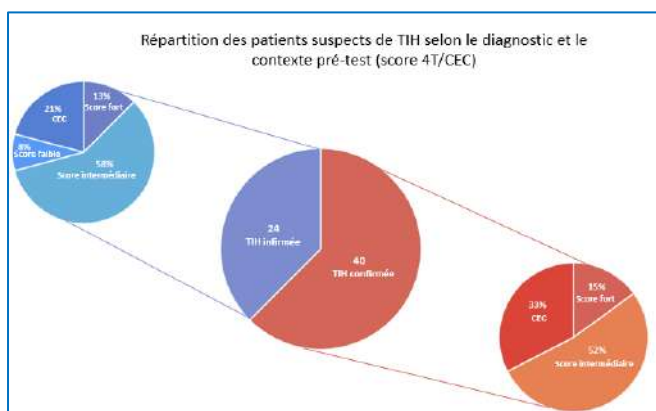
Courbe ROC des résultats



Organigramme réalisation des explorations de TIH



Répartition des patients suspects de TIH



00101 - Hematological parameters and venous thromboembolism risk in combined oral contraceptive users: The PILGRIM Study.

P. Suchon^{1,2}, C. Bernard^{1,2}, D.A. Trégouët³, P.E. Morange^{1,2}, L. Goumri¹

¹C2VN, Aix-Marseille University, Inserm U1263, INRAE U1260 Marseille, France ;

²Department of Hematology, La Timone University Hospital, Marseille, France ;

³Inserm UMR 1219, Bordeaux Population Health Research Center, University of Bordeaux, Bordeaux, France.

Introduction : Use of combined oral contraceptive (COC) is associated with a 3- to 6-fold increased risk of venous thromboembolism (VTE), partly mediated by alterations in plasma levels of coagulation proteins. However, the ability of coagulation parameters to predict VTE risk among COC users has been poorly investigated. In addition, several blood count parameters have been reported to be influenced by COC use, but their association with VTE risk in this context remains unclear. To evaluate the association between coagulation and blood count parameters and the risk of VTE in women using COC.

Matériels et Méthodes : Cases experienced a first VTE episode during COC use, and controls were women with no personal history of VTE, using COC at the time of consultation. The following biological parameters were measured: prothrombin time, activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen, antithrombin, protein C, free protein S, coagulation factors II, V, X and VIII, Von Willebrand factor antigen (VWF) and complete blood count. In cases, blood samples were collected at least 3 months after VTE. Biological parameters potentially altered by anticoagulant treatment at the time of blood sampling were excluded from analyses. Biological parameters were stratified in quartiles and adjusting for age and fibrinogen level.

Résultats : 1002 cases and 884 controls from the PILGRIM study were included. Cases were older than controls (mean age 34.7 vs 30.8, $p < 0.0001$). The adjusted Odds ratio (aOR) of VTE in the top quartile compared with the lowest quartile were 4.86 (95% confidence interval [CI]: 3.43-6.87) for APTT, 3.32 (95% CI: 1.97-5.58) for factor II, 1.92 (95% CI: 1.08-3.41) for factor V, 2.82 (95% CI: 1.47-5.39) for factor X, 2.74 (95% CI: 2.01-3.72) for protein C, 5.33 (95% CI: 3.86-7.35) for VWF, 5.12 (95% CI: 3.10-8.46) for factor VIII, 1.67 (95% CI: 1.27-2.19) for mean platelet volume (MPV) and 1.41 (95% CI: 1.08-1.85) for lymphocytes.

Conclusion : Shorter APTT, lower factors II, X, protein C, MPV and lymphocytes, and higher factor V, VWF and factor VIII were associated with VTE risk. These results suggest that a combined coagulation and haematological profile may help refine VTE risk stratification in women using COC.

Venous thrombolism risk parameters

	Quartiles	Controls, n (%)	Cases, n (%)	aOR 1 (95% CI)	p	aOR 2 (95% CI)	p
APTT (seconds)	<29	108 (12.3%)	202 (20.4%)	4.86 (3.43-6.87)	<0.001	2.82 (1.51-5.20)	0.001
	[29-51]	202 (20.4%)	291 (27.3%)	2.05 (1.80-2.32)	<0.001	2.24 (1.50-3.34)	0.0005
	[51-65]	217 (23.2%)	140 (13.8%)	1.17 (0.80-1.69)	0.38	0.98 (0.66-1.39)	0.90
	>65	217 (23.2%)	80 (7.8%)	reference		reference	
Factor II (%)	<94	79 (12.4%)	111 (11.2%)	2.22 (1.47-3.35)	<0.001	reference	
	[94-100]	91 (14.0%)	100 (10.2%)	2.48 (1.53-4.04)	0.0003		
	[100-112]	80 (14.1%)	80 (10.5%)	2.86 (1.71-4.80)	0.0001		
	>112	92 (15.5%)	93 (15.3%)	reference			
Factor V (%)	<84	68 (14.5%)	30 (13.3%)	1.22 (0.71-2.07)	0.41	reference	
	[84-95]	62 (12.4%)	60 (10.7%)	1.95 (1.04-3.68)	0.034		
	[95-110]	52 (12.7%)	71 (10.5%)	1.50 (1.03-2.17)	0.037		
	>110	58 (14.9%)	68 (10.4%)	reference			
Factor X (%)	<95	68 (14.5%)	68 (10.4%)	2.82 (1.47-5.39)	0.0003	reference	
	[95-104]	62 (12.4%)	57 (10.2%)	1.81 (0.98-3.32)	0.07		
	[104-114]	66 (14.4%)	42 (12.5%)	1.82 (0.98-3.35)	0.06		
	>114	51 (10.8%)	78 (12.5%)	reference			
Protein C (%)	<69	215 (24.9%)	257 (25.5%)	2.74 (1.63-4.72)	<0.001	reference	
	[69-108]	202 (24.2%)	202 (20.4%)	2.86 (1.48-5.10)	<0.001		
	[108-128]	210 (23.3%)	282 (24.7%)	1.69 (1.25-2.30)	0.0008		
	>128	217 (23.2%)	122 (12.1%)	reference			
Von Willebrand factor antigen (%)	<118	186 (21.1%)	61 (34.4%)	reference		reference	
	[118-196]	187 (21.2%)	140 (13.7%)	1.79 (1.24-2.47)	0.0014	1.50 (0.87-2.58)	0.15
	[196-210]	188 (21.4%)	210 (21.2%)	2.74 (1.87-3.80)	<0.001	1.88 (1.27-2.77)	0.002
	>210	188 (21.4%)	69 (10.2%)	5.33 (3.86-7.35)	<0.001	2.82 (1.45-5.39)	0.0003
Factor VIII (%)	<84	75 (14.4%)	97 (9.9%)	reference		reference	
	[84-100]	78 (14.4%)	68 (10.5%)	1.76 (1.04-3.04)	0.03	1.74 (0.99-3.04)	0.04
	[100-120]	81 (14.8%)	102 (10.5%)	2.86 (1.58-5.20)	0.0003	1.79 (1.03-3.10)	0.034
	>120	77 (15.0%)	136 (15.5%)	5.12 (3.10-8.46)	<0.001	2.38 (1.23-4.58)	0.001
Mean platelet volume (fL)	<100	210 (23.3%)	282 (24.7%)	1.87 (1.27-2.76)	0.0003	reference	
	[100-104]	216 (23.4%)	248 (21.7%)	1.45 (1.11-1.91)	0.007		
	[104-107]	210 (23.4%)	294 (24.4%)	1.84 (1.03-3.29)	0.04		
	>107	217 (23.8%)	187 (18.0%)	reference			
Lymphocytes (G/L)	<1.01	208 (23.1%)	323 (32.0%)	1.41 (1.08-1.85)	0.01	reference	
	[1.01-1.62]	210 (23.3%)	210 (21.2%)	4.86 (3.43-6.87)	<0.001		
	[1.62-2.02]	216 (23.4%)	217 (21.2%)	1.41 (0.77-2.55)	0.24		
	>2.02	216 (23.4%)	107 (10.3%)	reference			

aOR1 = Odds ratio adjusted for age and fibrinogen level, except for fibrinogen level (per age unit)
aOR2 = Per Von Willebrand factor. Odds ratio adjusted for age, fibrinogen and factor VIII levels.
Per factor VIII: Odds ratio adjusted for age, fibrinogen and factor VIII levels. 95% CI = 95% confidence interval.

00133 - Impact du traitement cytoréducteur et de la stratégie anti thrombotique sur le risque de récurrence de thrombose veineuse profonde chez les patients atteints de néoplasies myéloprolifératives.

G. Venton^{1,2}, P. Suchon^{3,4}, J.C. Ianotto^{5,6}, H. Pasquer^{7,8}, L. Benajiba^{7,8}, L. Sureau^{6,9}, V. Ugo^{6,9}, D. Luque Paz^{6,9}, C. James^{10,11}

¹Service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire, Centre Hospitalo-Universitaire de la Conception, Marseille, France ;

²Integrative Molecular Biology in Hematopoiesis and Leukemia, CRCM, Inserm UMR1068, CNRS UMR7258, Institut Paoli-Calmettes, Aix Marseille University, Marseille, France ;

³Laboratoire d'Hématologie, APHM, Hôpital La Timone, Marseille, France
⁴C2VN, Inserm, INRAE, Aix Marseille Université, Marseille, France ;
⁵Department of Hematology and Clinical Hemostasis, Brest University Hospital, Brest, France ;
⁶Fédération Hospitalo-Universitaire Grand-Ouest Against Leukemia (GOAL), Angers, France ;
⁷Inserm UMR1342, Institut de Recherche Saint-Louis, Paris, France,
⁸Université Paris Cité, APHP, Hôpital Saint-Louis, Centre d'Investigations Cliniques, Inserm CIC 1427, Paris, France ;
⁹Univ Angers, Nantes Université, CHU Angers, Inserm, CNRS, CRCI2NA, 49000, Angers, France ;
¹⁰Laboratory of Hematology, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France ;
¹¹Univ. Bordeaux, Inserm, BMC, U1034, 33600 Pessac, France.

Introduction : Les néoplasies myéloprolifératives (NMPs), Philadelphie négatives (Phi-), sont des hémopathies acquises de la cellule souche myéloïde, qui se caractérisent par une prolifération incontrôlée de cellules myéloïdes matures. Dans 20% des cas, les NMPs sont révélées par une thrombose inaugurale. Dans 6.2% des cas, il s'agit d'une thrombose veineuse profonde (TVP). Après ce premier épisode veineux, le risque de récurrence de TVP au cours suivi est mal décrit dans la littérature, a fortiori avec les traitements cytoréducteurs et les anticoagulants actuels.

Matériels et Méthodes : A travers ce travail rétrospectif multicentrique, nous avons évalué l'incidence de la récurrence de la TVP au sein de la cohorte nationale française des NMPs, sur la base du registre FIMBANK, chez 5163 patients atteints de Polycythemia Vera (PV) ou de Thrombocythémie essentielle (TE) ayant présenté une TVP non splanchique dans les 12 mois précédant le diagnostic de leur NMP.

Résultats : Sur les 5 163 patients inclus dans le registre FIMBANK, 117 répondaient aux critères d'inclusion. Avec un suivi médian de 4,3 ans (EIQ 1,9–8,8), 13 récurrences de TVP sont survenues pour 721 années-patients, correspondant à un taux d'incidence de 1,80 pour 100 années-patients (IC à 95 % : 0,96–3,08). L'incidence cumulée de récurrence à 5 ans était de 6,36 % (IC à 95 % : 0,73–11,66). Les caractéristiques démographiques ou clinico-biologiques, le sous-type de NMP, la charge allélique JAK2V617F et la stratégie anti-thrombotique n'étaient pas significativement associés à la récurrence (Tableau 1). En revanche, l'obtention d'une cytoréduction optimale telle que définie par l'ELN était fortement associée à un risque de récurrence plus faible. Le taux d'incidence était de 0,25 pour 100 patients-années chez les patients parfaitement cytoréduits selon les critères de l'ELN, contre 4,49 pour 100 patients-années chez les patients mal cytoréduits ($p < 0,001$) (Figure 1). Toutes les récurrences, sauf une, sont survenues chez des patients qui ne répondaient pas aux critères de l'ELN. L'anticoagulation à long terme n'était pas associée à une réduction statistiquement significative de la récurrence (2,24 contre 1,38 pour 100 années-patients ; $p = 0,285$).

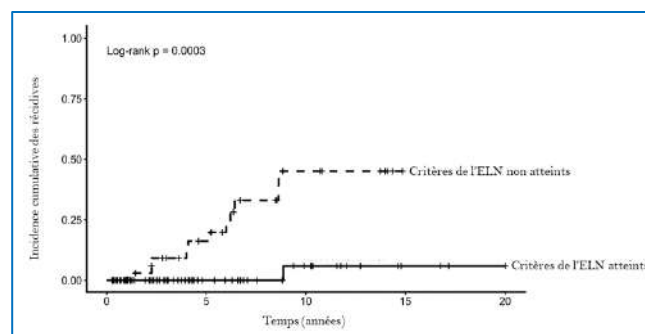
Conclusion : Dans cette large cohorte multicentrique nationale rétrospective, très peu de récurrences de TVP ont été observées, et presque exclusivement chez des patients porteurs d'une NMP ne présentant pas une cytoréduction efficace selon l'ELN. Bien que ces résultats doivent encore faire l'objet d'une validation prospective, ils suggèrent qu'une réponse hématologique optimale pourrait constituer un facteur déterminant et permettant de diminuer drastiquement le risque de récurrence de TVP chez les patients atteints de NMPs.

Tableau 1 : Analyse comparative des patients NMP avec ou sans récurrence de TVP

	Récurrence n=13	Pas de récurrence n=104	p ^a
Caractéristiques initiales			
Femme, n (%)	10 (76.9)	53 (51.0)	0.14
Âge au diagnostic, médiane (quartiles)	67.0 (51.0-74.0)	65.0 (52.5-73.0)	0.48
PV, n (%)	9 (69.2)	67 (64.4)	1
TE, n (%)	4 (30.8)	37 (35.6)	
Présence de la mutation JAK2V617F, n (%)	13 (100.0)	100 (97.1)	1
Charge allélique de JAK2V617F, médiane (quartiles)	36.0 (16.0-96.0)	31.3 (14.3-60.5)	0.49
Suivi des patients			
Traitement cytoréducteur, n (%)	11 (84.6)	97 (94.2)	0.22
Traitement anti-thrombotique, n (%)			
Anticoagulants	5 (38.5)	49 (47.6)	0.5
Antagagants plaquettaires	4 (30.8)	36 (35.0)	
Anticoagulants + antagagants plaquettaires	3 (23.1)	10 (9.7)	
Pas de traitement anti-thrombotique	1 (7.7)	8 (7.8)	
Atteinte des critères de réponse de l'European Leukemia Net, n (%)	1 (8.3)	65 (68.4)	<0.0001

Abbréviations: PV: Polycythemia Vera, TE: Thrombocythémie essentielle, TVP: Thrombose veineuse profonde.
^a Récurrence vs. pas de récurrence: Test de Mann-Whitney U pour les variables quantitatives; test χ^2 ou test exact de Fisher's pour les variables qualitatives. Les analyses statistiques ont été réalisées sur les données disponibles.
^b Analyses réalisées au moment de la récurrence ou à la date des dernières nouvelles selon que les patients aient récidivé ou non. EIQ: écart interquartile. Les analyses statistiques ont été réalisées sur les données disponibles.

Figure 1 : Incidence cumulée des récurrences de TVP dans le temps en fonction de l'atteinte ou non d'une cytoréduction efficace selon l'ELN



Jeudi 1^{er} octobre 2026 – 8h30 à 10h30
Communications orales – Hémorragies

00025 - Séquençage haut débit ciblé dans une large cohorte de patients suspects de thrombopénies héréditaires.

C. Kite¹, M. Daniel², A. Bauters¹, A. Rauch², B. Wibaut¹, A. Vincenot³, M. Ibrahim-Kosta⁴, C. Paris¹, P. Sautier⁴, S. Susen², A. Dupont²

¹Laboratoire Hémostase, CHU de Lille, Lille, France ;

²Univ. Lille, INSERM, Institut Pasteur de Lille, U1011-EGID, Lille, France ;

³Service d'Hématologie Biologie, CHU Robert Debré, APHP, Paris, France ;

⁴Univ. Aix Marseille, INSERM 1263, INRAE 1260, C2VN, APHM, Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires (CRPP), Marseille, France.

Introduction : Les thrombopénies héréditaires (TH) sont des maladies rares caractérisées par des anomalies quantitatives des plaquettes et des manifestations hémorragiques variables. Bien que le séquençage haut débit (NGS) ait amélioré les approches diagnostiques, la base génétique des TH reste encore incomplètement caractérisée. L'objectif de ce travail était de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et génétiques d'une large cohorte de patients explorés pour suspicion de TH dans un centre spécialisé en hémostase.

Matériels et Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective incluant 183 individus dont 122 propositi, adressés en consultation d'hémostase clinique au CHU de Lille depuis 2016 pour suspicion de TH. Un séquençage ciblé d'un panel de 41 gènes associés aux TH a été réalisé. Les données recueillies comprenaient : numération plaquettaire, volume plaquettaire moyen (VPM), âge au moment de l'analyse génétique, score ISTH-BAT, variants génétiques identifiés, mode de transmission, type de variant et classification ACMG.

Résultats : La numération plaquettaire moyenne était de $95,2 \pm 37,9 \times 10^9/L$, avec 12,9 % des patients présentant une numération plaquettaire $<50 \times 10^9/L$. Le VPM variait de 7,6 à 17,5 fL (moyenne $12,3 \pm 1,8$; $n=166$). L'âge moyen au moment de l'analyse génétique était de $32,8 \pm 15,7$ ans (0–76 ans). Un score ISTH-BAT cliniquement significatif n'a été observé que chez 22,5 % des patients. Un diagnostic génétique a été établi chez 77,9 % des patients (141/183), correspondant à 69 variants distincts, dont 34 nouveaux variants (49,3 %) répartis sur 19 gènes. Selon les critères ACMG, les variants étaient classés : classe 5 (50 %), classe 4 (35 %) et classe 3 (15 %). Les variants étaient majoritairement des mutations faux-sens, suivies par les insertions/délétions, les variants non-sens et les délétions complètes d'exons. La transmission autosomique dominante était majoritaire (69,5 % des cas). Les gènes les plus fréquemment impliqués étaient MYH9, GP1BB et TUBB1. Selon le VPM, les macro-, normo- et microthrombocytopénies représentaient, respectivement, 79,0 %, 17,4 % et 3,6 % des cas. Des variants pathogènes ou probablement pathogènes ont été identifiés dans 41,3 %, 54,2 % et 100 % de ces sous-groupes. Les patients sans anomalie génétique identifiée avaient une numération plaquettaire significativement plus élevée que ceux avec un diagnostic moléculaire ($109,2 \pm 28,3 \times 10^9/L$ vs $90,2 \pm 38,6 \times 10^9/L$, $p=0,0001$), tandis que l'âge, le VPM et le score ISTH-BAT ne différaient pas.

Conclusion : Cette étude souligne la grande hétérogénéité génétique des TH et démontre l'excellent rendement diagnostique du séquençage ciblé, permettant un diagnostic moléculaire chez près de 80 % des patients. L'identification de nombreux variants nouveaux élargit le paysage génétique des TH, tandis que les cas non résolus montrent la nécessité de poursuivre les efforts d'amélioration de la caractérisation génétique des TH.

00041 - Monitorer l'Efanesoctocog alfa : mission impossible.

A. Herb¹, J. Wimmer¹, S. Derbal¹, M. Dolt¹, L. Pierre², O. Feugeas², D. Desprez², L. Sattler¹

¹Laboratoire d'hématologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France ;

²Centre de Ressources et de Compétences des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France.

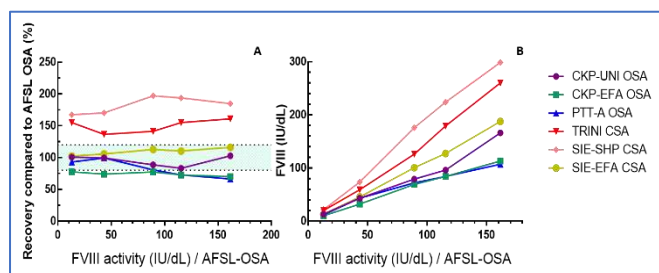
Introduction : L'efanesoctocog alfa (EFA) est un traitement de l'hémophilie A (HA). Sa structure, très modifiée par rapport à celle d'un FVIII natif, est susceptible d'impacter son monitoring. Bien que des discordances inter méthode aient été décrites dans des études sur des plasmas spikés, les données en vie réelle sont limitées.

Matériels et Méthodes : D'une part, du plasma déficient en VIII a été spiké avec de l'EFA à dose croissante. D'autre part, des échantillons de patients atteints d'HA sévère traités par EFA ont été inclus dans cette étude (exclusion : traitement par emicizumab, présence d'un inhibiteur du FVIII) et collectés à divers moments après injection d'EFA : 1 (H1) ou 3 heures (H3), 1 (D1), 2 (D2), 4 (D4) ou 7 jours (D7). L'activité du FVIII a été mesurée en duplicat sur tous les échantillons (quand le volume le permettait) en utilisant : - CN-3000 : * Gold standard: Actin FSL / FVIII-deficient plasma / Standard Human Plasma (SHP) (Siemens) (AFSL OSA)* FVIII Chromogenic Assay (Siemens) / SHP (SIE-SHP CSA)* FVIII Chromogenic Assay / calibrant spécifique EFA (SIE-EFA CSA) - STA-R Max * PTT-A / Immunodeficient VIII (ID VIII) / Unicalibrator (UNI) (Stago) (PTT-A OSA)* CK-Prest (Stago) / ID VIII / UNI (CKP-UNI OSA)* CK-Prest / ID VIII / calibrant EFA spécifique (CKP-EFA OSA)* Trinichrom FVIII:C (Tcoag) / UNI (TRINI CSA) Un résultat était acceptable dès lors que le recouvrement moyen (RM; pourcentage de la valeur de référence, càd AFSL OSA) était dans la zone de recouvrement acceptable (RA) (80-120%).

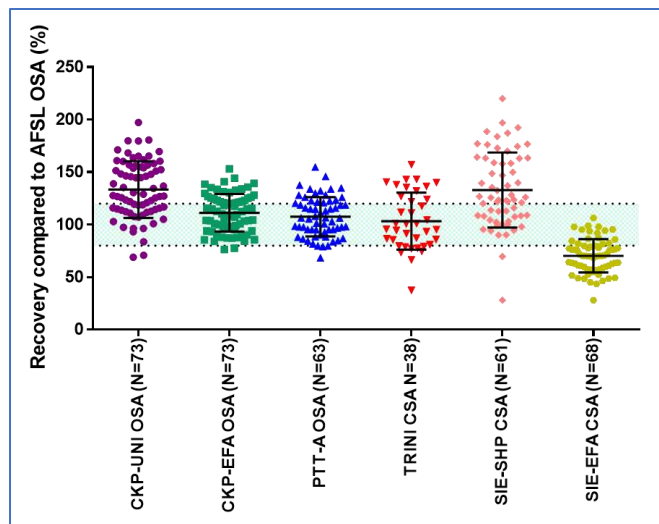
Résultats : Sur les échantillons spikés, les CSA calibrés avec du plasma surestimaient l'activité du FVIII, tandis que le SIE-EFA CSA mesurait de manière exacte le FVIII (Fig 1). Les résultats des OSA étaient généralement acceptables, avec parfois une tendance à la sous-estimation. Ont été inclus 73 échantillons issus de 19 patients. Le FVIII était significativement différent ($p<0,05$) entre AFSL OSA et CKP-UNI OSA, SIE-SHP CSA, SIE-EFA CSA. Il n'y avait pas de différence significative entre AFSL OSA et PTT-A OSA ($p=0,847$) ou TRINI CSA ($p=0,339$) (Fig 2). Aucun réactif ne mesurait de manière exacte le FVIII sur toute la gamme (Fig 3). Comparativement aux plasmas spikés, les discordances avec l'AFSL OSA étaient plus marquées en résiduel pour les OSA et le SIE-EFA CSA ou au pic pour les CSA calibrés avec du plasma humain (Fig 4).

Conclusion : Les performances des tests diffèrent significativement entre les échantillons spikés avec de l'EFA et ceux de patients traités par EFA, soulignant les limites des évaluations in vitro. Aucun test ne fournissait des résultats exacts, vs AFSL OSA, sur toute la gamme de mesure. Ces résultats mettent en lumière la nécessité d'une standardisation du monitoring de l'EFA, à l'aide d'études sur de plus grandes cohortes.

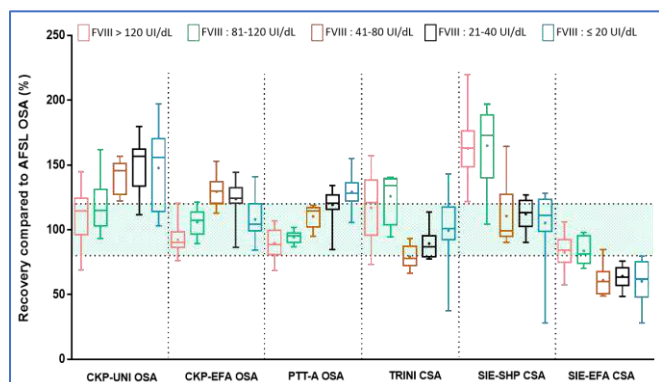
RM des spikes vs AFSL OSA



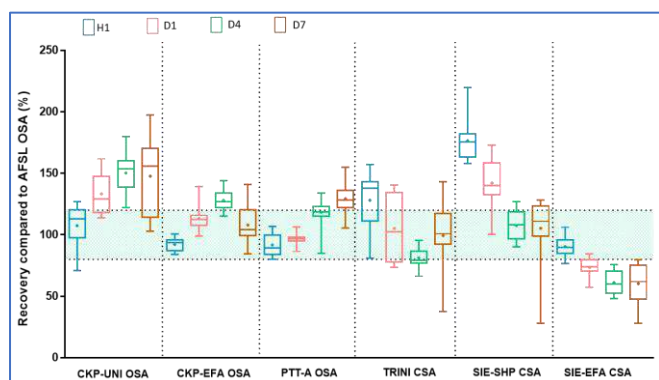
RM échantillons de patients vs AFSL OSA



RM échantillons patients vs AFSL selon FVIII



RM échantillons patients vs AFSL selon temps



00055 - Intérêt Médico-économique des Tests viscoElastiques dans l'hémorragie périopératoire de chirurgie Cardiaque : IMOTEC.

M. Vourc'h¹, E. Boissier², I. Durand-Zaleski³, B. Rozec¹, J.C. Rigal¹

¹Anesthésie et Réanimation Chirurgicale, Hôpital Laënnec, CHU de Nantes, Nantes, France ;

²Service d'hématologie Biologique, CHU de Nantes, Nantes, France ;

³Service d'épidémiologie Clinique, URC-Eco AP-HP, Hôtel Dieu. Cress, Inserm, Inrae, Université Paris Cité, Nantes, France.

Introduction : L'hémorragie périopératoire en chirurgie cardiaque est une complication majeure, grevée d'une lourde morbi-mortalité et consommant jusqu'à 15 % des produits sanguins labiles (PSL). Sa prise en charge repose sur un diagnostic biologique rapide. Contrairement aux tests conventionnels, limités par leurs délais de rendu, les tests viscoélastiques (Viscoelastic Hemostatic Assays VHA) permettent une évaluation rapide sur sang total. Si leur intérêt clinique est documenté, leur efficacité médico-économique en vie réelle reste à démontrer. Leur coût et l'absence de remboursement spécifique en France freinent leur généralisation. L'objectif principal d'IMOTEC était de déterminer l'efficacité des VHA dans le management transfusionnel des hémorragies périopératoires en chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle (CEC).

Matériels et Méthodes : IMOTEC est un essai clinique multicentrique randomisé en clusters de type stepped-wedge, mené en simple aveugle (patient) dans 16 centres hospitaliers universitaires français. Les patients adultes opérés sous CEC et présentant un saignement périprocédural significatif ont été inclus selon deux stratégies successives : - bras témoin : prise en charge guidée par les tests conventionnels. - bras VHA : prise en charge guidée par un algorithme utilisant les VHA (ROTEM®/TEG®). Le critère d'évaluation principal était le rapport coût-utilité à un an. Il compare la différence de coûts globaux (biologie, hospitalisation, PSL) à la différence d'utilité, mesurée en années de vie pondérées par la qualité ou QALY (Quality-Adjusted Life Year), où 1 représente la santé parfaite et 0 le décès. Les critères secondaires incluaient la consommation de PSL et de concentrés de fibrinogène, les complications, la durée de séjour et la mortalité.

Résultats : Sur 1044 patients analysés, l'utilité moyenne à un an était similaire entre les groupes VHA et contrôle (0,60 vs 0,61 ; $p=0,77$), tout comme les coûts moyens (37 097 € vs 39 922 €, $p=0,39$). Le rapport coût-utilité n'était pas en faveur de la stratégie VHA. La mortalité à un an était de 12,0 % (VHA) vs 10,9 % (contrôle) ($p=0,06$). Cependant, la stratégie VHA a permis une réduction significative de l'exposition aux PSL (plasma frais congelé 49 % vs 72 %, $p<0,0001$; concentrés plaquettaires 52 % vs 74 %, $p=0,0002$), au prix d'un recours accru au fibrinogène (58 % vs 47 %, $p=0,002$). Enfin, la durée médiane de séjour était significativement réduite dans le groupe VHA : 11 jours vs 14 jours ($p=0,02$).

Conclusion : La stratégie VHA n'a pas démontré d'efficacité médico-économique à un an. Néanmoins, l'algorithme guidé par VHA a permis, conformément à la littérature, une modification significative de la stratégie transfusionnelle (épargne de PSL, recours accru au fibrin).

00069 - Identification de SLC35D3 comme nouveau gène impliqué dans le déficit isolé en granules denses plaquettaires chez l'humain.

M. Rosa¹, M. Daniel¹, B. Landeira¹, C. Paris², C. Kite², B. Wibaut², A. Bateurs², A. De Wreede³, A. Rauch¹, M. Ibrahim-Kosta⁴, P. Saultier⁴, S. Susen¹, A. Dupont¹

¹Univ. Lille, Inserm, Chu Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011-Egid - Lille, France ;

²Service d'hémostase et Transfusion, CHU de Lille - Lille, France ;

³Service d'hématologie Biologique et d'hémostase Clinique, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, UR4609-Hémostase et Thrombose, Université Claude Bernard Lyon I - Lyon, France ;

⁴Aix Marseille Univ, Inserm 1263, INRAE 1260, C2VN, APHM, National Reference Center on Constitutional Platelet Disorders (CRPP) - Marseille, France.

Introduction : Le déficit en granules denses plaquettaires (δ -storage pool deficiency, δ -SPD) est une thrombopathie héréditaire rare responsable de saignements cutanéomuqueux. Il résulte d'anomalies quantitatives et/ou qualitatives des granules denses, essentiels à l'hémostase primaire. Plusieurs gènes ont été impliqués dans les formes syndromiques. Les bases génétiques des formes isolées restent incomplètement élucidées. Le gène SLC35D3 a été impliqué dans la biogenèse des granules denses dans un modèle murin, sans donnée chez l'homme. L'objectif de ce travail est de décrire un premier cas humain de δ -SPD isolé associé à un variant de SLC35D3 et les conséquences fonctionnelles et structurales de ce variant.

Matériels et Méthodes : Une patiente de 34 ans présentant un syndrome hémorragique ancien a bénéficié d'une exploration complète de l'hémostase. Les plaquettes ont été étudiées par agrégométrie, lumiagrégométrie, dosage des nucléotides et de la sérotonine intraplaquettaire, cytométrie en flux et microscopie électronique. Une analyse génétique par séquençage de nouvelle génération ciblant 200 gènes a été réalisée. L'impact du variant p.Q45R de SLC35D3 identifié chez la patiente a été étudié par analyse de conservation évolutive et modélisation structurale. L'expression de SLC35D3 a été évaluée par Western blot.

Résultats : L'exploration a mis en évidence un δ -SPD isolé sévère. L'agrégométrie a montré une absence de réponse des plaquettes à l'épinéphrine et une diminution de la réponse aux faibles concentrations de collagène et des réponses normales à l'ADP et à l'acide arachidonique. Les dosages intraplaquettaires ont révélé une diminution marquée de la sérotonine et un ratio ATP/ADP élevé, en faveur d'un déficit en granules denses. La lumiagrégométrie a confirmé l'absence complète de sécrétion d'ATP. La microscopie électronique a montré une absence de granules denses, avec une morphologie plaquettaire normale et des granules alpha conservés. En cytométrie, l'expression de CD63 était diminuée après activation alors que celle de CD62p était normale. Un variant hétérozygote de SLC35D3 (c.134A>G ; p.Q45R) affectant un résidu hautement conservé a été identifié. La modélisation structurale a mis en évidence des conflits stériques et une déstabilisation locale de la protéine mutée (Figure 1). L'étude par Western blot montre une diminution de l'expression plaquettaire de SLC35D3. Les enfants de la patiente présentent une exploration plaquettaire normale et ne sont pas porteurs du variant de SLC35D3 identifié chez la patiente (Figure 2).

Conclusion : Cette étude est la première démonstration de l'implication de SLC35D3 chez l'homme dans un δ -SPD isolé. La convergence des données cliniques, fonctionnelles, ultrastructurales et moléculaires soutient son rôle dans la biogenèse des granules denses plaquettaires. Ainsi, SLC35D3 est un nouveau gène du δ -SPD isolé, ouvrant de nouvelles perspectives pour le diagnostic et la compréhension des thrombopathies héréditaires.

Figure 1

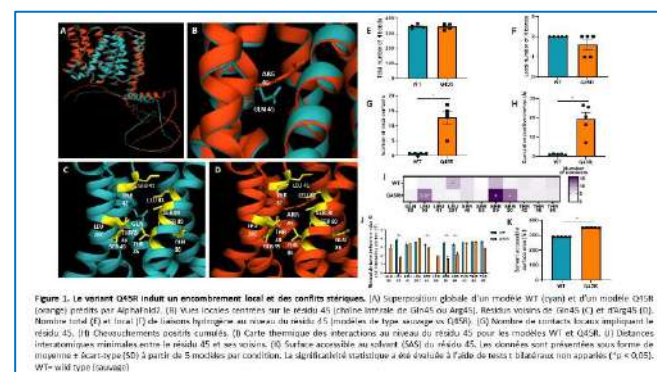
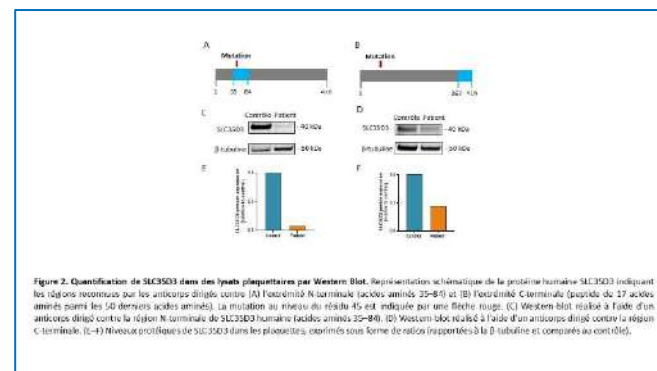


Figure 2



00076 - Le variant New York/Malmö du type 2B de la maladie de von Willebrand doit-il être considéré comme pathogène ? Apports d'une large étude génotype-phénotype.

M. Daniel¹, C. Paris², S. Castet³, E. Jeanpierre², F. Volot⁴, C. Oudot-Challard⁵, P. Boisseau⁶, C. Zawadzki², M. Desvages², N. Drillaud⁷, A. Veyradier⁸, A. Dupont¹, Y. Repesse⁹, A. Rauch¹, S. Susen¹

¹Institut Hématologie-Transfusion, CHU de Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011-Egid, Lille, France ;

²Institut Hématologie-Transfusion, CHU de Lille, Lille, France,

³CRC-MHR, CHU Bordeaux, Bordeaux, France ;

⁴CRC-MHR, CHU Dijon, Dijon, France ;

⁵CRC-MHR, CHU Toulouse, Toulouse, France ;

⁶Service de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, France ;

⁷CRC-MHR, CHU Nantes, Nantes, France ;

⁸Laboratoire d'hémostase, Hôpital Lariboisière, APHP, Paris, France ;

⁹CRC-MHR, CHU Caen, Caen, France.

Introduction : La maladie de von Willebrand (MW) de type 2B résulte de variants gain de fonction du domaine A1 du VWF, entraînant une augmentation de la liaison plaquettaire, une thrombopénie et un syndrome hémorragique. Le variant p.Pro1266Leu New York/Malmö (type 2BNY) a été associé à un phénotype plus modéré, bien qu'il demeure classé parmi les MW de type 2B. Le diagnostic de MW pouvant avoir des implications cliniques importantes, il est essentiel d'identifier les variants non pathogènes. Les analyses comparatives à grande échelle des phénotypes biologiques et cliniques entre patients 2BNY et autres formes de type 2B restent limitées. L'objectif de cette étude était de comparer les phénotypes biologiques et cliniques des patients 2BNY à ceux des autres patients ayant une MW de type 2B.

Matériels et Méthodes : Nous avons étudié une cohorte nationale de patients ayant une MW, avec génotype et phénotype complets. Les patients 2BNY (n=101), définis par l'hétérozygotie pour les variants Pro1266Leu (86 %) ou Pro1266Gln (14 %), ont été

comparés à des patients porteurs d'autres génotypes de type 2B (n=519). Le phénotype biologique a été évalué par le dosage de l'antigène du VWF (VWF:Ag), de l'activité (VWF:Act), de la liaison au collagène (VWF:CB), des rapports activité/antigène, de la RIPA, de l'analyse du profil multimérique et de la numération plaquettaire à l'inclusion. Le phénotype clinique a été évalué à l'aide des scores hémorragiques (Tosetto et ISTH) et la consommation de soins à partir de la base nationale de données de santé.

Résultats : Les caractéristiques démographiques et la répartition des groupes sanguins ABO étaient similaires entre les groupes (Tableau 1). À l'inclusion, les patients de type 2B (n=519) présentaient un phénotype biologique significativement plus sévère, avec des ratio VWF:Act/VWF:Ag et VWF:CB/VWF:Ag nettement diminués, le plus souvent inférieurs à 0,7, tandis que les patients 2BNY (n=101) présentaient des valeurs subnormales à quasi normales (Figure 2). Les patients de type 2B présentaient plus fréquemment une RIPA positive (93,4 % vs 73,4 %), une hyperfixation GPIb (77,5 % vs 30,6 %), des anomalies multimériques (90,4 % vs 11,4 %) et une thrombopénie (22,6 % vs 4,1 %) (tous p<0,001). Malgré ce contraste biologique marqué, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes pour la proportion de patients ayant un score hémorragique significatif, bien que ces données ne soient disponibles que pour un sous-groupe limité. En cohérence avec le phénotype biologique plus modéré, les patients 2BNY présentaient également une consommation de soins ambulatoires plus faible.

Conclusion : Le variant 2BNY est associé à un phénotype nettement plus modéré que les autres génotypes de type 2B. Ces différences, observées de manière cohérente sur de multiples paramètres fonctionnels, suggèrent que le type 2BNY constitue une entité distincte au sein de la MW et justifient une réévaluation de sa classification actuelle.

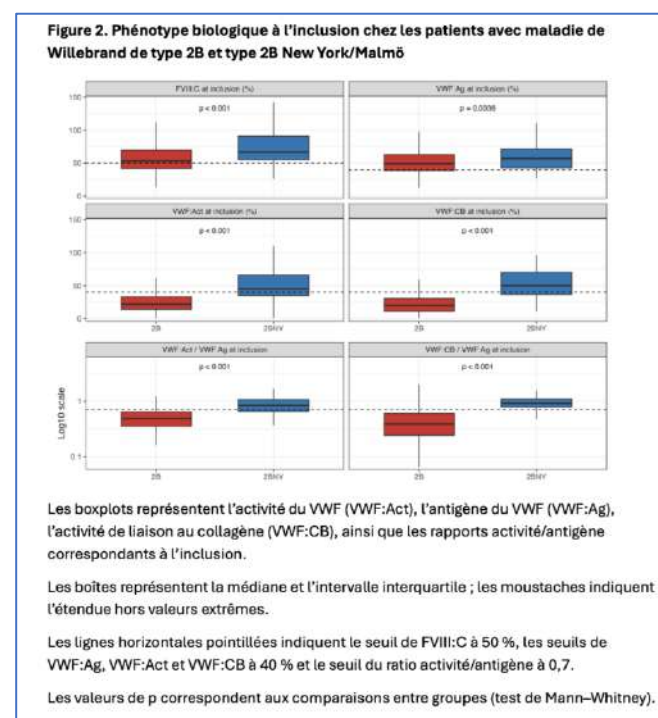
Figure 1

Table 1. Caractéristiques démographiques, biologiques et cliniques des patients avec maladie de Willebrand de type 2B et type 2B New York/Malmö

Variable	2B	2BNY	p
Données démographiques			
Sexe : féminin	300 (57,6%) (N=519)	59 (58,4%) (N=101)	0,997
Sexe : masculin	219 (42,2%) (N=519)	42 (41,6%) (N=101)	0,997
Age à l'inclusion (ans)	30,3 [12-46,8] (N=415)	26 [15-48] (N=94)	0,929
Groupe sanguin ABO			
O	220 (53,6%)	44 (57,9%)	0,533
Non-O	199 (46,2%)	57 (42,1%)	0,533
Biologie à l'inclusion			
FVIII:C (%)	53 [42-70] (N=113)	67 [55-91] (N=93)	<0,001
VWF:Ag (%)	49 [39-63] (N=114)	57 [43,2-71,8] (N=94)	0,004
VWF:Act (%)	22 [14-33] (N=519)	45 [35-66] (N=101)	<0,001
VWF:Act / VWF:Ag	0,5 [0,3-0,6] (N=414)	0,8 [0,7-1,1] (N=94)	<0,001
VWF:CB (%)	20 [11-30,2] (N=248)	50 [36-78] (N=57)	<0,001
VWF:CB / VWF:Ag	0,4 [0,2-0,6] (N=248)	0,9 [0,8-1,1] (N=57)	<0,001
Examens biologiques de seconde ligne			
RIPA Positive	410 (83,4%) (N=439)	69 (73,4%) (N=94)	<0,001
Hyperfixation à la GPIb	282 (77,5%) (N=364)	19 (30,6%) (N=62)	<0,001
Multimères normaux	43 (9,6%) (N=447)	78 (88,6%) (N=88)	<0,001
Thrombopénie	113 (22,6%) (N=501)	4 (4,1%) (N=97)	<0,001
Phénotype clinique			
Score hémorragique significatif	108 (64,7%) (N=167)	9 (45%) (N=20)	0,093
enfants	19 (70,4%) (N=27)	4 (80%) (N=5)	1,000
hommes	66 (77,4%) (N=84)	5 (86,6%) (N=9)	0,218
femmes	24 (42,9%) (N=56)	0 (0%) (N=6)	0,073
Coûts hospitaliers MCO - Patients			
Moyenne (ET)	2879 (6232)	715 (1044)	-
Médiane [IQR]	632 [2153]	368 [332]	-
Coûts hospitaliers MCO - Témoins appariés			
Moyenne (ET)	575 (2104)	542 (1945)	-
Médiane [IQR]	99 [445]	84 [408]	-

Les données sont présentées en médiane [intervalle interquartile] pour les variables continues et en effectifs n (%) pour les variables catégorielles. Les paramètres biologiques sont présentés à l'inclusion. Les valeurs de p ont été calculées à l'aide du test de Mann-Whitney pour les variables continues et des tests du χ^2 ou exact de Fisher pour les variables catégorielles, selon le cas. N correspond au nombre de patients avec données disponibles pour chaque variable. Les coûts hospitaliers sont exprimés en euros par patient et par an.

Figure 2



00085 - Les variants, mais non les polymorphismes du FXIII et du fibrinogène, influencent la perméabilité du caillot dans la dysfibrinogénémie.

A. Couzens¹, R. Marchi², S. Tomas³, A. Laurent⁴, B.A. Christine⁵, D. Mélanie⁶, D.M. Emmanuel⁷, D. Nicolas⁸, F. Birgit⁹, V. Aurélie¹⁰, L. Aurélien¹⁰, N.A. Marguerite¹, C. Alessandro²

¹Department of Genetic Medicine and Development, University Medical Center, Geneva, Suisse ;

²Division of Angiology and Hemostasis, University Hospitals of Geneva, Geneva, Suisse ;

³Comenius University in BrGenevaatlaslava, Jessenius Faculty of Medicine, Comenius University in Martin and University Hospital Martin, Martin, Slovaquie ;

⁴Haemophilia Treatment Centre CRC-MHR, University Hospital of Tours, Tours, France ;

⁵Haemophilia Treatment Center, University Hospital of Montpellier, Montpellier, France ;

⁶Univ Lille, Inserm, Department of Hemostasis and Transfusion CHU, Lille, Institut Pasteur de Lille, U10111, Egid F-59000, Lille, France ;

⁷Université Bourgogne Europe, CRC Maladie Hémostatiques Rares, CHU Dijon, Dijon, France ;

⁸CRC-MHR, Haemophilia Treatment Center, University Hospital of Nantes, Nantes, France,

⁹Haemophilia Treatment Centre, University Hospital of Nancy, Nancy, France ;

¹⁰CRC-MHR, Haemophilia Treatment Centre, University Hospital of Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France.

Introduction : La dysfibrinogénémie héréditaire présente une grande hétérogénéité clinique dont les déterminants biologiques restent mal définis. Les propriétés du caillot de fibrine pourraient y contribuer. Le rôle de modulateurs génétiques fréquents, notamment les polymorphismes du FXIII et du fibrinogène (F13, FGA, FGB), reste cependant incertain dans la dysfibrinogénémie.

Matériels et Méthodes : Dans cette étude multicentrique transversale (GenDYSF), nous avons évalué l'impact des variants causaux et des polymorphismes du FXIII et du fibrinogène sur les propriétés du caillot de fibrine et leur association au phénotype hémorragique. Les patients avec dysfibrinogénémie confirmée ont été inclus avec caractérisation moléculaire réalisée par séquençage de l'exome (WES). Le phénotype hémorragique a été évalué par le score ISTH-BAT. Les propriétés du caillot ont été évaluées par turbidimétrie (polymérisation et lyse), mesure de la perméabilité

(constante de Darcy, Ks) et microscopie électronique. Les analyses ont ciblé les variants fréquents FGA Arg35 et FGG Arg301, ainsi que sur les polymorphismes F13 (Val34Leu), FGB (-455G>A) et FGA (Thr312Ala).

Résultats : Quatre-vingt-dix-neuf patients ont été inclus, dont 40 porteurs d'un variant FGA Arg35 et 31 d'un variant FGG Arg301. Les paramètres de polymérisation et de lyse du caillot évalués par turbidimétrie ne différaient pas significativement entre les différents variants, bien qu'altérés globalement. Les polymorphismes F13, FGB et FGA n'étaient associés à aucune modification significative des propriétés du caillot. En revanche, la perméabilité du caillot montrait des différences marquées selon les variants. Les patients porteurs d'un variant FGG Arg301 présentaient une perméabilité significativement augmentée par rapport aux non-porteurs ($Ks\ 6,3 \pm 2,5$ vs $1,7 \pm 1,7$; $p < 0,001$) tandis que les variants FGA Arg35 étaient associés à des valeurs plus faibles de perméabilité ($Ks\ 1,4 \pm 1,0$). La comparaison directe entre Arg301 et Arg35 confirmait une différence majeure de perméabilité ($p < 0,001$). Aucune association consistante n'était observée entre les variants, les polymorphismes, les paramètres du caillot et la sévérité hémorragique évaluée par le score ISTH-BAT (perméabilité : $R^2 = 2,7\%$, $p = 0,142$).

Conclusion : Les variants causaux, mais non les polymorphismes fréquents du FXIII et du fibrinogène, influencent les propriétés du caillot dans la dysfibrinogénémie, en particulier sa perméabilité. Les mutations FGG Arg301 sont associées à une augmentation marquée de la perméabilité, contrastant avec les variants FGA Arg35. L'absence d'association avec le phénotype hémorragique souligne que les propriétés du caillot, prises isolément, ne suffisent pas à expliquer la variabilité clinique. Ces résultats suggèrent un modèle multifactoriel intégrant d'autres déterminants de l'hémostase.

00093 - Etude EPHIC – Epidémiologie et caractéristiques des hémorragies intracrâniennes de la cohorte PUPS - Données issues de FranceCoag.

S. Meunier¹, Y. Mesbahi², C. Tabele^{3,4}, A. Harroche⁵, C. Khayat⁶, M. Colinart⁷, V.-L. Tiao The⁸, C. Oudot⁹, Y. Huguenin¹⁰, S. Bayart¹¹, M. Boucekine^{3,4}, R. d'Oiron^{4,12}, H. Chambost^{4,13}, FranceCoag Study Groupe

¹Hospices Civils de Lyon - Centre de Référence de l'hémophilie et des Maladies Hémorragiques Rares - Service d'hématologie Biologique et Hémostase Clinique - Lyon, France ;

²Service de Pédiatrie, Centre Hospitalier Sud Francilien - Corbeil, France ;

³CERES UR3279, Aix Marseille Université, Marseille, France ;

⁴FranceCoag, AP-HM, Marseille, France ;

⁵CRC-MHR, Hôpital Necker AP-HP, Paris, France ;

⁶CRC-MHR, Institut Cœur Poumon, CHRU, Lille, France ;

⁷CRC-MHR, Hôpital Maison Blanche, CHU, Reims, France ;

⁸CRC-MHR, Hôpital Sud, CHU, Amiens, France ;

⁹CRC-MHR, Hôpital Purpan, CHU, Toulouse, France ;

¹⁰CRC-MHR, Hôpital Haut-Lévêque, CHU, Bordeaux, France ;

¹¹CRC-MHR, Hôpital de Pontchaillou, CHU, Rennes, France ;

¹²Centre de Référence de L'hémophilie et des Maladies Hémorragiques Rares, Hôpital Bichat APHP - Kremlin Bicêtre, France ;

¹³AP-HM, CRC-MHR, Hôpital Timone Enfants, Marseille, France.

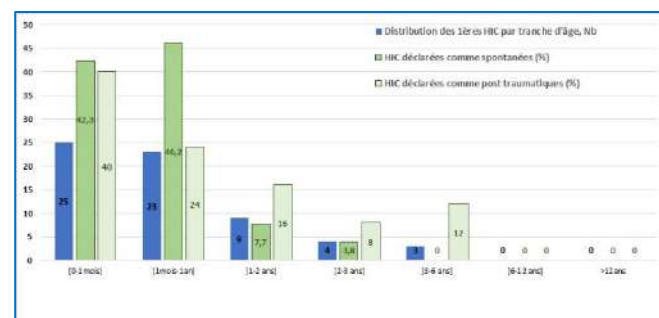
Introduction : Les hémorragies intracrâniennes (HIC) constituent une complication rare mais grave de l'hémophilie A sévère associée à une morbidité et une mortalité importantes. Les données épidémiologiques chez les enfants « previously untreated patients » (PUPS) restent limitées. Les études rétrospectives suggèrent un risque d'HIC précoce, particulièrement avant l'âge de 2 ans, et influencé par le schéma thérapeutique, avec un sur-risque en l'absence de prophylaxie. Dans ce contexte, la cohorte prospective française des PUPS de FranceCoag permet d'étudier, en conditions de vie réelle sur 20 ans, la survenue des HIC dès leur naissance et au cours de leur suivi. L'objectif de l'étude est de décrire les

caractéristiques épidémiologiques et cliniques des hémorragies intracrâniennes (HIC) chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (HAS) inclus dans la cohorte PUPS de FranceCoag Network depuis sa création.

Matériels et Méthodes : Cette étude FranceCoag, prospective, multicentrique et menée en conditions réelles sur une population, a porté sur les garçons français porteurs d'une hémophilie A sévère, inclus dans la cohorte PUPS et nés entre 01/01/2000 au 31/12/2020, ayant présenté au moins un épisode d'hémorragie intracrânienne au cours de ce suivi. Les données collectées incluaient les caractéristiques cliniques, les circonstances de survenues des HIC, les modalités thérapeutiques ainsi que les issues cliniques.

Résultats : La cohorte comprenait 953 patients, dont 716 porteurs d'hémophilie A sévère. La majorité des patients (75 %) étaient diagnostiqués avant l'âge de 4 mois, principalement à la suite de manifestations hémorragiques (53,1 %) ou d'antécédents familiaux (42,2 %). Parmi eux, 64 (8,9 %) ont présenté au moins un épisode d'hémorragie intracrânienne (HIC). Parmi eux, 11 patients ont présenté des récurrences au cours de leur suivi. Les HIC survenaient majoritairement à un âge très précoce : 75 % avant 1 an dont 40 % au cours du premier mois de vie. L'âge médian à la première HIC était de 5,1 mois (Q1 : 0,07 ; Q3 : 12,2), avec un délai médian de 0,18 mois (5,4 jours) entre le diagnostic d'hémophilie et l'HIC. Les HIC étaient décrites comme spontanées dans 40,6 % des cas et post-traumatiques dans 39,1 %, avec un âge médian plus précoce pour les formes spontanées (3,7 vs 7,7 mois). La mortalité globale était de 9,4 %, majoritairement directement imputable à l'HIC. Au cours de la période de suivi couvrant l'événement HIC, 28 % des patients étaient traités à la demande et 24 % étaient sous traitement prophylactique.

Conclusion : Les hémorragies intracrâniennes chez les enfants atteints d'hémophilie A sévère surviennent précocement, majoritairement avant l'âge de 1 an, avec une part importante d'épisodes dès la période néonatale. Leur fréquence et leur sévérité, associées à une mortalité non négligeable, en font une complication majeure dans cette population.



00103 - BCL-xL est requis tout au long de la différenciation mégacaryocytaire humaine pour freiner l'apoptose intrinsèque et maintenir la production plaquettaire.

E. Riviere¹, Y. Diagne², T. Anaëlle², A. Soumaya², Y. Nasrine², P. Muriel³, J.V. Beatrice¹, P. Isabelle², R. Hana², D. Najet², V. Jean-François¹, V. William², C. James¹

¹Inserm 1034, Pessac, France ;

²Inserm 1287, Villejuif, France ;

³CNRS UMR 5095, Bordeaux, France.

Introduction : La mégacaryopoïèse est un processus de différenciation finement régulé, aboutissant à la production plaquettaire. Cependant, le rôle de l'apoptose intrinsèque au cours de la maturation des mégacaryocytes (MK) humains reste controversé. Si les études murines indiquent que l'apoptose doit

être freinée pour permettre une thrombopoïèse efficace, la question de savoir si des mécanismes similaires existent chez l'homme reste ouverte. Cette étude avait pour objectif de déterminer le rôle de la voie apoptotique intrinsèque, en particulier de BCL-xL et MCL-1, dans la mégacaryopoïèse humaine normale.

Matériels et Méthodes : Nous avons isolé des cellules CD34⁺ primaires humaines et les avons différenciées en présence de SCF et de TPO. Nous avons utilisé deux inhibiteurs pharmacologiques de BCL-xL (ABT-263 et WEHI-539) ainsi qu'un inhibiteur sélectif de MCL-1 (S63845). Nous avons également employé des shARN dirigés contre BCL2L1 et MCL1 humains, ainsi qu'un lentivirus permettant la surexpression de BCL-xL.

Résultats : Nous montrons que BCL-xL est le principal membre de la famille BCL-2 exprimé à tous les stades de la mégacaryopoïèse, y compris dans les MK formant des proplaquettes et dans les plaquettes. MCL-1 est fortement exprimé aux stades précoces et intermédiaires de la différenciation MK, mais est absent des proplaquettes et des plaquettes. L'inhibition pharmacologique de BCL-xL, mais pas de MCL-1, induit une apoptose marquée dans les MK et altère profondément la formation des proplaquettes. L'inhibition combinée de BCL-xL et de MCL-1 entraîne une apoptose synergique, témoignant d'une coopération dans la signalisation de survie. Les expériences d'inactivation génétique confirment que BCL-xL est indispensable à tous les stades de la mégacaryopoïèse humaine, tandis que MCL-1 joue un rôle accessoire. À l'inverse, la surexpression de BCL-xL prolonge la survie des MK et augmente la formation des proplaquettes.

Conclusion : Ces résultats démontrent que l'apoptose intrinsèque doit être activement réprimée au cours de la mégacaryopoïèse humaine et établissent BCL-xL comme un facteur de survie essentiel, des stades progéniteurs jusqu'à la production plaquettaire. Nos résultats révèlent des différences majeures entre la mégacaryopoïèse humaine et murine, et ont d'importantes implications cliniques pour le développement de thérapies anticancéreuses ciblant BCL-xL, dans la mesure où une altération de la production plaquettaire pourrait contribuer à la thrombopénie associée au traitement.

Jeudi 1^{er} octobre 2026 – 15h15 à 16h45
Communications orales – Prix SFTH

000039 - Induction of tolerance to factor VIII mediated by gene therapy in a mouse model of acquired hemophilia A.

L. Dourthe¹, S. Delignat¹, A. Reyes-Ruiz¹, A. Nathwani², C. Denis³, S. Lacroix-Desmazes¹

¹Centre de Recherche des Cordeliers, Inserm 1138, Paris, France ;

²University College London, London, Royaume-Uni ;

³Kremlin Bicêtre, Inserm U1176, Kremlin Bicêtre, France.

Introduction : Acquired hemophilia A (AHA) is a rare autoimmune disease characterized by a breakdown in immune tolerance towards endogenous factor VIII (FVIII). The absence of a preclinical model of AHA has limited the understanding of AHA pathophysiology. We developed transgenic mice expressing human FVIII under the control of the endogenous mouse FVIII promoter. HuFVIIItg mice express about 5% circulating FVIII activity (FVIII:C). Gene therapy (GT) was shown in several preclinical models to induce immune tolerance to the transgene. AAV-mediated GT in inhibitor-positive patients with congenital hemophilia A however leads to controversial results with disappearance of the FVIII inhibitors in some but not all patients. Here we validated the use of huFVIIItg mice as a preclinical model of AHA, and investigated whether AAV-mediated GT restores immune tolerance to endogenous huFVIII.

Matériels et Méthodes : HuFVIIItg mice were treated weekly with therapeutic FVIII (1 µg/25 g body weight) alone or with TLR agonists. Mice were then treated with FVIII-encoding AAV8 (2.1013vg/kg). Levels of anti-FVIII IgG and FVIII protein (FVIII:Ag) were monitored by ELISA. FVIII:C was assessed using a chromogenic assay. The neutralizing capacity of anti-FVIII antibodies was determined in a modified Bethesda assay.

Résultats : HuFVIIItg mice did not develop anti-FVIII IgG when exposed to therapeutic FVIII. However, the co-injection of FVIII with TLR agonists triggered brisk, long-lasting FVIII neutralizing immune responses. The injection of FVIII-encoding AAV resulted in a drop in anti-FVIII IgG and FVIII inhibitors. This was associated with the detection of very high levels of FVIII:Ag and FVIII:C. The levels of FVIII:Ag and FVIII:C were not affected by subsequent FVIII challenge, suggesting induction of active immune tolerance.

Conclusion : Breaking tolerance to FVIII in huFVIIItg mice represents a novel model of induced AHA. Tolerance to FVIII may be reinstalled by AAV-mediated GT. Future work will decipher whether lower doses of AAV8-F8 may achieve immune tolerance while ensuring physiological levels of circulating FVIII, and whether expression of an inactive FVIII transgene provides immune tolerance to normal FVIII. HuFVIIItg mice will be probed as a novel preclinical model of AHA to understand the mechanisms underlying tolerance induction using GT, and to validate alternative FVIII-tolerizing therapeutic strategies.

000063 - Potentiel thérapeutique d'un nanobody agoniste de la protéine S dans la drépanocytose.

M. Mahmoud¹, C. Auditeau¹, S. Moog², T. Trovati Maciel³, J.C. Sedzro⁴, C. Roussel⁵, A. Fricot-Monsinjon⁵, R. Gauthier⁵, M. Khamari¹, S. Picard¹, F. Mercier-Nomé⁶, I. Peyron¹, E. Bianchini¹, O. Christophe¹, P. Lenting¹, C. Denis¹, D. Borgel¹, F. Saller¹

¹Université Paris Saclay, Inserm, UMR-S1176, Le Kremlin-Bicêtre, France,

²Inovarian, Paris, France ;

³Inserm & Institut Imagine, Paris, France ;

⁴University of Michigan Medical School, Ann Arbor, États-Unis;

⁵Université Paris Cité, Inserm, BIGR, Paris, France ;

⁶Plateforme Phic, Ums-Ipsit-Umr-996 Inserm, Orsay, France.

Introduction : Dans la drépanocytose, une hyperactivation de la coagulation augmente le risque thrombotique mais participerait aussi au développement des crises vaso-occlusives (CVO). La protéine S (PS) est diminuée chez les patients drépanocytaires, ce qui pourrait contribuer à cette hypercoagulabilité mais également à une clairance inefficace de globules rouges (GR) pathogéniques (éryghosts) exposant de la phosphatidylsérine (PtdSer). En effet, nous avons montré que la PS participe à leur élimination par un mécanisme cellulaire dépendant de son récepteur MerTK (Auditeau et al. Am J Hematol 2025). Dans ce contexte, nous avons évalué le potentiel thérapeutique d'un nanobody agoniste potentialisant la PS (PS003biv) (Sedzro et al. JTH 2022) dans la drépanocytose. Une version fusionnée à un fragment Fc d'IgG1 humaine (PS003biv-Fc) a également été développée afin de l'optimiser en prolongeant sa demi-vie plasmatique.

Matériels et Méthodes : Des souris drépanocytaires Townes (n = 8/groupe) ont été injectées par voie intraveineuse (IV) avec PS003biv ou son véhicule, puis ont été soumises à une hypoxie (3 h) suivie d'une réoxygénation (1 h) (H/R) pour induire une CVO. Dans les poumons, la fibrine et les neutrophiles ont été quantifiés par immunofluorescence et les vaso-occlusions ont été évaluées par marquage en IF (Ter119) des GR. L'effet de PS003biv sur la phagocytose par des macrophages THP-1 de GR PtdSer+ a été testé in vitro. Chez des souris C57BL/6J, le roulement leucocytaire dans les veinules mésentériques enflammées au TNF-α a été étudié par microscopie intravital, et une étude pharmacocinétique après injection IV de PS003biv-Fc a été réalisée.

Résultats : Dans le modèle murin de CVO, PS003biv réduit les congestions vasculaires, les dépôts de fibrine mais aussi l'infiltration par des neutrophiles de 48%, 42% et 60%, respectivement, dans les poumons. PS003biv diminue également des marqueurs plasmatiques d'hémolyse (bilirubine : 6.8±0.4 vs 5.1±1.2 mg/dL et hémoglobine libre : 7.9±1.2 vs 5.5±1.3 mg/mL). Mécanistiquement, PS003biv augmente la phagocytose de GR/éryghosts PtdSer+ et inhibe le roulement de leucocytes in vivo (Fig. 1A et B). La forme PS003biv-Fc est pure/homogène (Fig. 2A) et présente une très forte affinité pour la PS, et une plus forte activité de potentialisation de la PS que PS003biv (Fig. 2B et C). PS003biv-Fc inhibe le roulement des leucocytes in vivo (Fig. 2D) et présente une demi-vie plasmatique prolongée, comparativement à PS003biv (Fig. 2E).

Conclusion : PS003biv est un nanobody qui potentialise les activités anticoagulantes et non anticoagulantes de la PS. Il présente un potentiel thérapeutique dans la drépanocytose, à la fois comme agent antithrombotique et par des effets protecteurs pléiotropes sur plusieurs mécanismes physiopathologiques. Le format PS003biv-Fc, plus avantageux pharmacologiquement, pourrait permettre de poursuivre son développement clinique dans le futur, et son efficacité dans notre modèle murin de CVO est en cours d'étude.

000072 - Impact du rivaroxaban sur la structure et la fibrinolyse des hématomes intracérébraux : étude dans un modèle ex vivo reproduisant la procédure MISTIE.

C. Bocquet¹, M. Rosa¹, M. Daniel¹, D. Corseaux¹, T. Bigot¹, A. Ung¹, A. Rauch¹, G. Kuchinski², A.M. Thiebaut³, L. Puy², C. Cordonnier², J. Parcq³, S. Susen¹, A. Dupont¹

¹Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011-Egid, Université de Lille, Lille, France ;

²Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1172-Lilncog-Lille Neuroscience & Cognition, Lille, France ;

³Op2lysis Sas, 117 Avenue Victor Hugo, Boulogne Billancourt, France.

Introduction : Les hémorragies intracérébrales sont la forme la plus grave des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Elles représentent 15 % des cas d'AVC et 40 % de leur mortalité. La procédure MISTIE (Minimally Invasive Surgery with Thrombolysis for Intracerebral Hemorrhage Evacuation) consiste à injecter un agent fibrinolytique dans l'hématome pour le liquéfier et le drainer avec un cathéter externe. Il s'agit d'une stratégie thérapeutique prometteuse. Toutefois, les patients à haut risque hémorragique, dont ceux traités par anticoagulants oraux directs (AOD), ont été exclus des essais cliniques de cette procédure en raison du manque de données précliniques. Notre objectif a été d'évaluer l'impact du rivaroxaban, AOD largement prescrit, sur la structure des hématomes et leur sensibilité à la fibrinolyse dans un modèle reproduisant la procédure MISTIE.

Matériels et Méthodes : Un modèle ex vivo d'hématome intracérébral humain, cliniquement pertinent et à échelle réelle, a été développé afin de reproduire les étapes de la procédure MISTIE (mise en place d'un cathéter dans l'hématome, administration d'un agent fibrinolytique, fermeture du cathéter pendant 1 heure, ouverture du cathéter et drainage pendant 8 heures). Les hématomes ont été générés à partir de 15 mL de sang total de sujets sains, avec ou sans ajout de rivaroxaban (400 ng/mL). Leur structure et leur composition ont été analysées par immunofluorescence, microscopie électronique à balayage et IRM dynamique après injection de gadolinium. L'efficacité fibrinolytique de l'altéplase et de la ténecteplase à doses thérapeutiques (1 et 0,25 mg/mL) sur l'hématome avec la procédure MISTIE a été évaluée avec notre modèle ex vivo en comparant le poids de l'hématome avant et après la procédure.

Résultats : Le rivaroxaban modifie significativement l'architecture des hématomes (Figure 1). Il conduit à un réseau de fibrine plus lâche et moins dense, constitué de fibres plus épaisses et plus longues et à une augmentation de la taille des pores du réseau de fibrine. Ces altérations structurales s'accompagnent d'une augmentation de la perméabilité de l'hématome, mise en évidence par une diffusion plus rapide du gadolinium dans l'hématome observée par IRM. Les hématomes exposés au rivaroxaban ont tendance à avoir un poids initial plus faible, en accord avec cette perméabilité accrue (Figure 2). Malgré ces différences, aucune différence significative de l'efficacité fibrinolytique n'a été observée entre les groupes, quel que soit l'agent utilisé (altéplase ou ténecteplase). Une variabilité interindividuelle importante a été constatée.

Conclusion : Le rivaroxaban altère la structure et la perméabilité des hématomes intracérébraux sans compromettre leur sensibilité à la fibrinolyse dans un modèle ex vivo à échelle clinique reproduisant la procédure MISTIE. Ces résultats soutiennent l'inclusion des patients sous AOD dans les futures stratégies d'optimisation d'évacuation des hématomes intracérébraux par la procédure MISTIE.

Figure 1

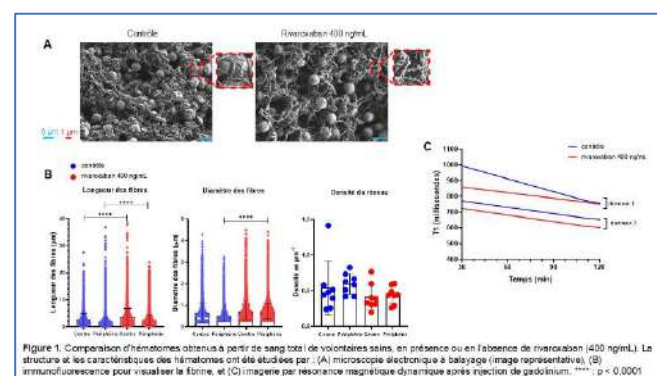
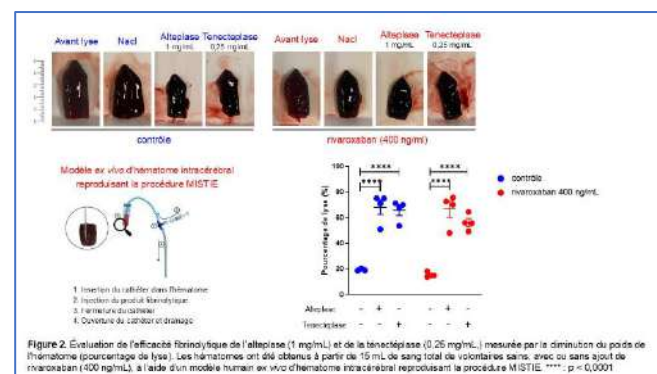


Figure 2



000075 - Profil hypofibrinolytique associé au mauvais pronostic de la thrombose veineuse cérébrale.

C. Farkh¹, M.C. Bourrienne², D. Faille³, V. Le Cam Duchez⁴, A. Triquenot⁵, D. Doukhi⁶, I. Crassard⁶, M. Mazighi⁷, N. Ajzenberg³

¹Université Paris Cité, Inserm, UMRS-1144, Optimisation Thérapeutique en Neuropharmacologie, Paris, France ;

²Laboratoire d'hématologie, CHU Orléans, Orléans, France ;

³Université Paris Cité, Inserm, UMRS-1144, Optimisation Thérapeutique en Neuropharmacologie et Laboratoire d'hématologie, Ap-Hp, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France ;

⁴Service d'hémostase et Inserm CIC-CRB 1404, Rouen, France ;

⁵Service de Neurologie et Inserm CIC-CRB 1404, Université Rouen, Hôpital de Rouen, Unirouen, Inserm U1096, Université Rouen, Rouen, France ;

⁶Service de Neurologie Hôpital Lariboisière, APHP Nord, Fhu Neurovasc2030, Paris, France ;

⁷Service de Neurologie Hôpital Lariboisière, APHP Nord, Fhu Neurovasc2030 et Université Paris Cité, Inserm, UMRS-1144, Optimisation Thérapeutique en Neuropharmacologie, Paris, France.

Introduction : La thrombose veineuse cérébrale (TVC) est une pathologie rare, caractérisée par une forte hétérogénéité clinique et pronostique. Si les mécanismes procoagulants ont bien été décrits, de rares études ont rapporté des anomalies des paramètres fibrinolytiques au cours de la TVC comparativement à des témoins sains. Ainsi, le but de notre étude est de caractériser les profils fibrinolytiques des patients au diagnostic de TVC et leur association aux données cliniques et d'imagerie.

Matériels et Méthodes : Parmi les 231 patients de la cohorte FPCCVT (French Prospective Cohort of Cerebral Venous Thrombosis, PHRC Rouen 2010) ayant présenté une TVC, 135 patients sans traitement anticoagulant à l'inclusion ont pu être étudiés. L'activité fibrinolytique globale a été mesurée par le test global de lyse du caillot. La formation du caillot à partir de plasma pauvre en plaquettes additionné de facteur tissulaire 1pM, de phospholipides synthétiques 4μM et de calcium ainsi que sa lyse induite par activateur tissulaire du plasminogène exogène 40 ng/ml ont été suivis par turbidimétrie à 405 nm sur 200 minutes. L'absorbance maximale et le T50 lyse (délai entre le pic

d'absorbance et 50% de lyse) ont été comparés selon : 1) le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de TVC : (≤ 2 jours), (2–30 jours), (> 30 jours) ; 2) le score de Rankin modifié (mRS) à J5 ; 3) le type de lésion parenchymateuse (ischémique vs hémorragique) ; 4) l'étendue des lésions (mineure $\leq 1/3$ vs modérée-sévère $> 1/3$ du lobe).

Résultats : 67% des patients étaient des femmes. L'âge médian était de 40 ans. Aucune différence n'a été observée entre le T50 lyse et le délai d'apparition des symptômes. Le T50 lyse était augmenté chez les patients avec un pronostic défavorable mRS >2 vs mRS ≤ 2 (73,2 min vs 63,4 min ; $p < 0.01$). De même, en cas de lésions hémorragiques, le T50 lyse était significativement allongé comparativement aux patients avec des lésions ischémiques (71,4 vs 67,2 min $p = 0.04$). Inversement, l'absorbance maximale était plus élevée chez les patients avec lésions ischémiques que chez les patients avec lésions hémorragiques (0,485 vs 0,395 ; $p < 0.01$). Une tendance à un allongement du T50 lyse a également été observée chez les patients avec lésions parenchymateuses modérées à sévères comparativement aux patients avec lésions mineures (74,0 vs 64,9 min ; $p = 0.07$).

Conclusion : Nous montrons pour la 1ère fois, grâce à un test global, qu'un profil hypofibrinolytique au diagnostic de TVC est associé à un mauvais pronostic et à la présence de lésions hémorragiques. De plus, l'hypercoagulabilité observée chez les patients avec lésions ischémiques et l'hypofibrinolyse chez les patients avec des lésions hémorragiques est en faveur d'une dissociation de ces 2 mécanismes. Ces résultats suggèrent l'implication de mécanismes régulateurs de fibrinolyse indépendants de la structure du caillot, possiblement médiés par des inhibiteurs de fibrinolyse à explorer (alpha2-antiplasmine, PAI-1, TAFI).

000114 - Résolution de réarrangements génomiques complexes associés à des profils anormaux d'inversion du gène F8 par séquençage nanopore.

F. Toth¹, M. Fretigny², A. Labalme², Q. Testard², Y. Dargaud², C. Vinciguerra², N. Chatron², L. Mauge¹, Y. Jourdy²

¹UR4609 Hémostase et Thrombose, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France ;

²Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.

Introduction : Le gène F8 contient des duplications segmentaires dans les introns 1 et 22 appelées respectivement int22-h et int1-h. Ces duplications possèdent une (int1h-1 et h2) ou deux (int22h-1, h-2, h-3) copies homologues dans le chromosome X. La recombinaison entre deux copies homologues aboutit à de grandes inversions équilibrées appelées inversion de l'intron 1 (inv1) ou de l'intron 22 (inv22). Ces phénomènes sont responsables d'environ la moitié des formes sévères d'hémophilie A (HA). Leur diagnostic est basé sur l'étude de ces duplications segmentaires par PCR et/ou Southern blot. Les tailles des fragments observées déterminent si ces régions répétées sont natives ou recombinées. Une inversion est définie par deux régions homologues recombinées. L'observation de profils atypiques d'inversion, avec la présence de bande surnuméraire et/ou l'absence d'une bande, suggère des réarrangements plus complexes inaccessibles au NGS short-read. Ces profils ont été décrits chez des individus hémophiles et des individus sains, ce qui rend leur interprétation complexe. L'objectif de cette étude est de décrire les réarrangements complexes à l'origine de profils anormaux d'inv1 et inv22 grâce au séquençage long-fragments, afin améliorer le conseil génétique.

Matériels et Méthodes : Douze patients non-apparentés présentant des profils anormaux d'inv1 ou inv22 (cinq hommes et une femme pour chaque profil) ont été inclus : neuf hommes HA

sévères, un homme HA modéré et deux femmes conductrices à taux bas, sans antécédent familial d'HA. Leur ADN a été séquençé par la technologie long-fragment Oxford Nanopore avec un enrichissement in silico de la région Xq28.

Résultats : Dans chaque cas, l'analyse des points de cassure et des variations du nombre de copies (CNV) ont permis de décrire précisément le réarrangement. Nous avons identifié une médiane de 2 points de cassure (extrêmes : 2-4) pour int1 et 2 (2-3) pour int22 (Tableau 1). Des délétions de 0,68 à 63,93kb ont été observées chez 4/6 patients pour int1 et de 0,39 à 270,04kb chez 3/6 patients pour int22. Toutes ces délétions comprennent une partie du gène F8. Des gains (duplications +/- triplications) ont été observés chez tous les patients, allant de 2,05 à 633,79kb pour int1 et 26,21 à 484,82 kb pour int22. Ces résultats suggèrent un mécanisme répliatif commun associant saut de la fourche de répliation et ré-hybridation par homologie de séquence, d'abord entre int1h-1 ou int22h-1 et leurs duplications segmentaires puis ailleurs dans la région Xq28. Seul le réarrangement identifié chez la femme conductrice semble débiter par une inv1 classique, suivie de recombinaisons. Enfin, nous avons pu conclure pour chaque réarrangement à une interruption du gène F8 responsable d'HA.

Conclusion : En somme, ces résultats soulignent l'intérêt du séquençage nanopore dans la résolution de réarrangements génomiques complexes associés à des profils atypiques d'inv1 ou inv22, permettant d'améliorer le conseil génétique.

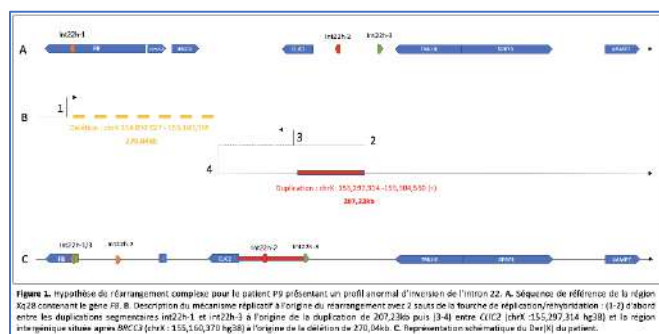
Réarrangements complexes chez 12 patients HA

Patient	Sexe	FVIII:C, %	Profils d'inversion (SB et/ou PCR)	Variation du Nombre de Copies		Points de cassures, n
				Type	Taille, kb	
Profils anormaux d'inversion de l'intron 1						
P1	Homme	3	int1h-1/2 recombinée int1-h2 native	Délétion Duplication	0,687 21,68	2
P2	Homme	<1	int1h-1/2 recombinée int1-h2 native	Délétion Duplication	58,2 68,5	2
P3	Homme	<1	int1h-1/2 recombinée int1-h2 native	Délétion Duplication Duplication Duplication	1,66 96,15 97,93 236,95	4
P4	Homme	<1	int1h-1 native int1h-1/2 recombinée int1-h2 native	Duplication Duplication	127,75 633,79	2
P5	Homme	<1	int1h-1 native int1h-1/2 recombinée int1-h2 native	Duplication Duplication Duplication	85,33 86,72 193,55	3
P6	Femme	18	int1h-1 native int1-h2 native int1h-2/1 recombinée	Délétion Duplication	63,93 2,05	2
Profils anormaux d'inversion de l'intron 22						
P7	Homme	<1	int22h-1/3 recombinée int22h-2 native int22h-3 native	Délétion Duplication	32,01 484,82	2
P8	Homme	<1	int22h-1/3 recombinée int22h-2 native int22h-3 native	Délétion Duplication	270,04 207,23	2
P9	Homme	<1	int22h-2 native int22h-3 native int22h-2/1 ou 3/1 recombinée	Délétion Duplication	0,39 152,92	2
P10	Homme	<1	int22h-1/2 recombinée int22h-1/3 recombinée int22h-2 native int22h-3 native int22h-2/1 ou 3/1 recombinée	Duplication Duplication Triplication Triplication	388,42 408,73 77,44 277,23	3
P11	Homme	<1	int22h-1 native int22h-2 native int22h-3 native int22h-2/1 ou 3/1 recombinée	Duplication Duplication Duplication Triplication	33,33 236,92 26,21	3
P12	Femme	DM	int22h-1 native int22h1/2 recombinée int22h-2 native int22h-3 native	Duplication	267,49	2

Abréviations : DM, donnée manquante ; FVIII :C, Activité coagulométrique du FVIII ; kb, kilobase ; PCR, Polymérase Chain Réaction ; SB, Southern Biot.

Abréviations : DM, donnée manquante ; FVIII : C, Activité coagulométrique du FVIII ; kb, kilobase ; PCR, Polymérase Chain Réaction ; SB, Southern Blot.

Hypothèse de réarrangement complexe du patient P9



000153 - La rhéophérèse génère des vésicules fibrinolytiques : un nouveau mécanisme thérapeutique d'amélioration de la microcirculation.

A. Conca¹, A. Konkoth¹, E. Abdili², J. Solignac³, L. Arnaud², S. Cointe¹, S. Ghayad¹, C. Chareyre¹, A. Bonifay¹, S. Burtay³, P. Brunet³, F. Dignat-George¹, T. Robert¹

¹C2VN, Inserm 1263, Inra 1260, Aix-Marseille Université, Marseille, France ;

²Laboratoire d'hématologie, Biogenopole, CHU La Timone, APHM, Marseille, France ;

³Centre de Néphrologie et de Transplantation Rénale, CHU La Conception, APhm, Marseille, France.

Introduction : L'ischémie critique des membres inférieurs chez les patients hémodialysés implique une dysfonction microvasculaire inaccessible à la revascularisation. La rhéophérèse, technique d'aphérèse par double filtration, améliore la perfusion tissulaire par déplétion des protéines de haut poids moléculaire et effets anti-inflammatoires. Les membranes d'aphérèse pouvant induire une activation cellulaire et la libération de vésicules extracellulaires (VE), nous avons émis l'hypothèse que la rhéophérèse génère des VE à potentiel fibrinolytique constituant un mécanisme thérapeutique complémentaire.

Matériels et Méthodes : Vingt-deux patients hémodialysés avec ischémie critique des membres ont été inclus. Le plasma a été collecté avant et après séances de rhéophérèse et d'hémodialyse conventionnelle. Les VE ont été quantifiées par cytométrie en flux (CytoFLEX), isolées par immunoséparation anti-CD15 et centrifugation différentielle, puis évaluées pour la génération de plasmine, l'activité procoagulante et la lyse de caillot. Des granulocytes de sujets sains ont été mis en contact in vitro avec les fibres du plasmafiltre de rhéophérèse et d'un filtre de dialyse.

Résultats : La rhéophérèse a induit une augmentation significative des VE totales circulantes, associée à une augmentation marquée de la génération de plasmine plasmatique (6,42 [2,43–12,56] vs 1,25 [0,65–2,00] mDO/min, $p < 0,001$). Cette activité était spécifiquement portée par les VE, comme démontré par sa disparition après ultracentrifugation ou lyse au Triton, et son inhibition par l'alpha-2 antiplasmine. En revanche, aucune augmentation de l'activité procoagulante des VE n'a été observée, et cette augmentation de génération de plasmine n'était pas retrouvée après hémodialyse conventionnelle. De plus, les VE isolées après rhéophérèse raccourcissaient significativement le temps de demi-lyse et augmentaient la vitesse de lyse d'un caillot plasmatique chez plus de 80% des patients. L'analyse des sous-populations de VE par cytométrie a révélé une augmentation principalement d'origine granulocytaire (449 [207–624] vs 48 [33–85] VE/ μ L, $p < 0,001$). La génération de plasmine était significativement augmentée sur les VE capturées par billes magnétiques anti-CD15 dans le plasma post-rhéophérèse ($p = 0,004$), confirmant l'origine granulocytaire de cette activité fibrinolytique. Enfin, la mise en contact in vitro de granulocytes de

sujets sains avec les fibres du plasmafiltre induisait leur activation (augmentation du CD11b), une libération accrue de VE et une augmentation significative de la génération de plasmine, phénomène non observé avec un filtre de dialyse.

Conclusion : La rhéophérèse induit la génération de VE d'origine granulocytaire dotées d'une activité fibrinolytique soutenue et sans effet procoagulant, par interaction des granulocytes avec les membranes du plasmafiltre. Ce mécanisme vésiculaire complémentaire pourrait favoriser la clairance des microthrombi et l'amélioration de la microcirculation.

Vendredi 2 octobre 2026 – 08h30 à 10h00
Communications orales – Biologie vasculaire

00058 - Etude du rôle de la PI3KC2 β de classe II dans la thrombo-inflammation.

L. Bouvet¹, G. Chicanne¹, M. Miquel¹, C. Dubois², B. Payrastra¹,
 L. Panicot-Dubois², M.P. Gratacap¹

¹Université de Toulouse, Inserm, U1297, Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires (I2MC), Toulouse, France ;

²Aix-Marseille Université, Inserm, Inrae, Centre de Recherche en Cardiovasculaire et Nutrition (c2vn), Marseille, France.

Introduction : En conditions physiopathologiques, les cellules endothéliales, garantes de l'intégrité vasculaire, subissent des altérations fonctionnelles sous l'effet de médiateurs humoraux. Cette activation favorise l'adhésion des plaquettes et des leucocytes, contribuant aux réponses thrombo-inflammatoires et aux lésions tissulaires. Ce processus est central dans l'initiation et le développement de pathologies vasculaires thrombo-inflammatoires telles que l'athérosclérose, le sepsis ou l'accident vasculaire cérébral (AVC). Nous avons identifié la phosphatidylinositol 3-kinase de classe II β (PI3KC2 β) comme une cible thérapeutique prometteuse. Son inhibition protège l'intégrité de la barrière vasculaire dans un modèle d'AVC ischémique en favorisant le recyclage endosomal de la VE-cadhérine vers la membrane plasmique des cellules endothéliales et ainsi la stabilisation des jonctions intercellulaires. Cependant, son mode d'action dans les cellules endothéliales ainsi que son implication dans les processus d'hémostase et de thrombose restent encore mal caractérisés.

Matériels et Méthodes : Cette étude repose sur des approches combinant biochimie cellulaire, tests d'activation plaquettaire et formation de thrombus en conditions de flux. Des souris knock-in exprimant une forme catalytiquement inactive de PI3KC2 β ont été utilisées. Des modèles in vivo de thrombose induite par lésion superficielle des artères du crémaster (modèle sans dénudation de l'endothélium), et d'inflammation stérile (activation de l'endothélium par le TNF α) ont été étudiés par microscopie intravital en temps réel. L'impact de la PI3KC2 β a également été évalué dans un modèle de sepsis polymicrobien induit par injection intrapéritonéale de bouillie caecale.

Résultats : Les souris exprimant une PI3KC2 β inactive présentent une numération plaquettaire et un temps de saignement normaux. Nos données récentes indiquent que la formation du thrombus en conditions de flux sur matrice de collagène n'est pas altérée, indiquant que la PI3KC2 β plaquettaire n'est pas impliquée dans l'hémostase primaire ni dans l'activation des plaquettes en flux. En revanche, la déplétion de la PI3KC2 β dans les cellules endothéliales module fortement la signalisation induite par les cytokines pro-inflammatoires et diminue l'expression des molécules d'adhésion VCAM-1 et ICAM-1, sans affecter les voies de signalisation activées par les facteurs de croissance. In vivo, dans deux modèles de dysfonction endothéliale, ces effets se traduisent par une diminution significative du recrutement des leucocytes et de la formation de thrombus, suggérant une rupture de la boucle d'amplification thrombo-inflammatoire. Cet effet protecteur est également observé dans le modèle de sepsis polymicrobien.

Conclusion : L'ensemble de ces résultats suggère que l'inhibition de la PI3KC2 β pourrait constituer une stratégie thérapeutique d'intérêt pour préserver l'intégrité vasculaire dans différents contextes thrombo-inflammatoires et lits vasculaires.

00089 - Dynamin-related protein 1 (Drp1) phosphorylation provides a new strategy for platelet function testing in the diagnosis of HIT and VITT.

C. Vayne^{1,2,4}, D. A. Barrios³, A. Carney⁴, S. Guo⁴, O. Aisiku³,
 G. Merrill-Skoloff⁴, J. Rollin^{1,2}, C. Pouplard^{1,2}, R. Patell⁵,
 R. Flaumenhaft⁴

¹Université de Tours, Inserm U1327 ISCHEMIA, Tours, France ;

²CHU de Tours, Service d'Hématologie-Hémostase, Tours, France ;

³PlateletDiagnostics, LLC; 199-A Dexter Avenue, Watertown, MA, USA;

⁴Division of Hemostasis and Thrombosis, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School; Boston, MA, USA;

⁵Division of Hematology and Hematologic Malignancies, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

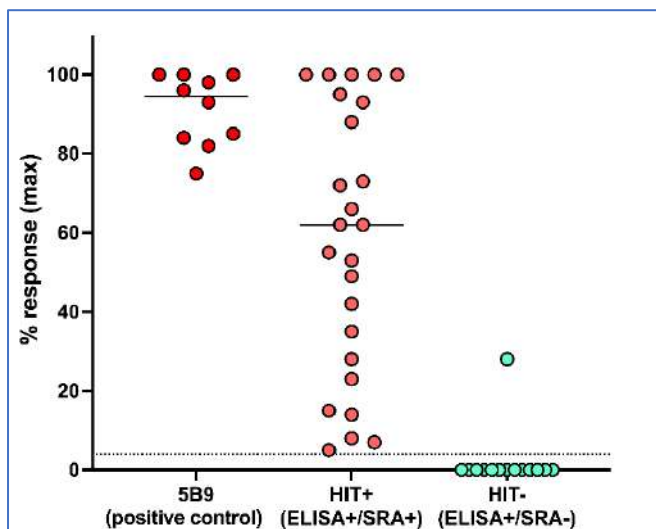
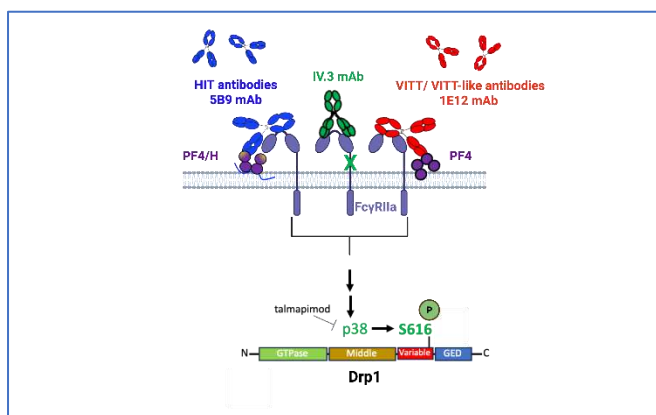
Introduction : Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) are life-threatening conditions mediated by platelet-activating anti-platelet factor 4 (anti-PF4) IgG antibodies. Rapid and definitive diagnosis is essential not only to direct timely administration of anticoagulation therapy (if confirmed), but also to avoid unnecessarily prolonged hospital stays (if disproved). The current gold standard for confirmative platelet function assays is the serotonin release assay (SRA), which involves radiolabeled serotonin and is a send out requiring days or weeks for the result. We have developed a novel ELISA-based platelet function assay for HIT/VITT predicated on the phosphorylation of Dynamin-related protein 1 (Drp1), a GTPase that is abundant in platelets. Our aim was to define mechanisms of anti-PF4 antibody-induced Drp1 phosphorylation at serine 616 (Ser616) and assess the sensitivity and specificity of Ser616-Drp1 phosphorylation to detect platelet activation induced by HIT or VITT antibodies.

Matériels et Méthodes : Monoclonal anti-PF4 IgGs 5B9 and 1E12 were used to mimic HIT and VITT antibodies, respectively. Washed platelets were stimulated with either a combination of 5B9 and heparin or polyvinylsulfonate (PVS), or with 1E12 and human PF4. A Drp1 phosphorylation ELISA assay was developed and validated against the SRA and P-selectin expression assay (PEA, flow cytometry) and used to test plasma samples from patients.

Résultats : Stimulation of Ser616-Drp1 phosphorylation by either 5B9+heparin or 1E12+PF4 was dose-dependent and required Fc γ RIIA-mediated activation of p38 kinase (Figure 1). The Drp1 phosphorylation ELISA showed similar sensitivity to SRA and PEA in detecting 5B9/heparin-mediated and 1E12/PF4-mediated platelet activation. Sensitivity was improved with substitution of PVS for heparin. When compared with SRA, the Drp1 phosphorylation ELISA distinguished almost perfectly HIT patients (ELISA+/SRA+, positive: 25/25) from non-HIT patients (ELISA+/SRA-, negative: 13/14) (Figure 2), with sensitivity and specificity estimated at 100% and 93%, respectively.

Conclusion : The Drp1 phosphorylation ELISA is a new, rapid, and inexpensive platelet function test to detect anti-PF4 IgG-mediated platelet activation. It uses standard equipment common for ELISAs performed in clinical laboratories and represents a practical in-house solution as a new functional strategy for confirming HIT.

Ser616-Drp1 phosphorylation by anti-PF4 IgGs



00112 - Analyse protéomique longitudinale après implantation d'un LVAD: remodelage des voies de l'hémostase et de la biologie vasculaire.

R. Vacik Diaz¹, C. Le Tanno², M. Daniel³, E. Jeanpierre¹, F. Vincent⁴, A. Dupont³, A. Rauch³, B. Staels¹, G. Lebreton⁵, S. Susen³, M. Rosa¹

¹Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011-Egid, Lille, France ;

²Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011, Lille, France ;

³Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011-Egid-Service d'hémostase-Transfusion CHU de Lille, Lille, France ;

⁴CHU Lille, Service de Cardiologie Interventionnelle et Structurale, Lille, France ;

⁵APHP-Sorbonne Université, Service de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire, Paris, France.

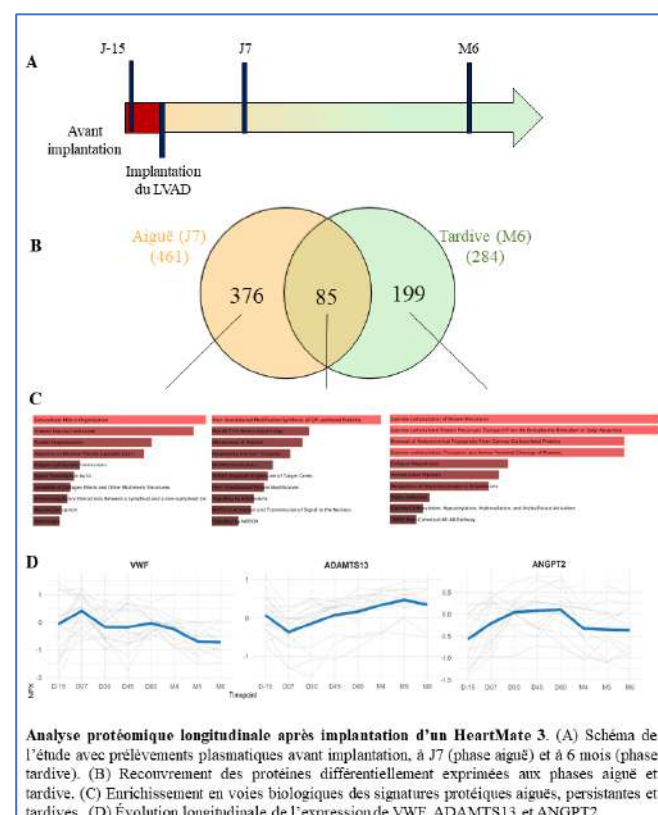
Introduction : Les dispositifs d'assistance ventriculaire gauche (LVAD) constituent une stratégie thérapeutique établie chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avancée, comme pont vers la transplantation ou traitement définitif. Malgré leurs bénéfices thérapeutiques, le flux sanguin continu appliqué par ces assistances s'accompagne de complications vasculaires et hémostatiques, notamment thrombotiques et hémorragiques. Les données sur l'effet de ces assistances cardiaque sur le protéome circulant restent limitées. L'objectif de cette étude était de caractériser les modifications du protéome circulant après implantation d'un LVAD et d'identifier les voies biologiques associées aux phases aiguë, persistante et tardive du support.

Matériels et Méthodes : Des échantillons sériques de 23 patients adultes ($58,5 \pm 9,3$ ans ; 81 % d'hommes) ont été recueillis avant implantation d'un Heartmate 3 puis à plusieurs temps jusqu'à 6 mois. Le profilage protéomique a été réalisé par Olink Explore HT,

permettant la quantification de plus de 5 000 protéines circulantes. Les variations longitudinales d'abondance protéique ont été analysées par modèles linéaires mixtes ajustés sur l'âge et le sexe. Des contrastes post hoc versus le temps basal ont permis de définir des profils temporels aigus, persistants ou tardifs. Une analyse d'enrichissement Reactome a identifié les processus biologiques associés à chaque profil.

Résultats : L'analyse protéomique a mis en évidence des trajectoires temporelles distinctes impliquant plusieurs centaines de protéines circulantes après implantation du LVAD (FDR < 5 %). Des modifications limitées à la phase aiguë ont été observées pour 376 protéines, enrichies en voies liées à l'activation plaquettaire, à l'hémostase et à l'organisation de la matrice extracellulaire, incluant notamment VWF, ADAMTS13 et ANGPT2, en faveur d'une réponse hémostatique précoce et d'un remodelage tissulaire. Une dérégulation persistante, observée aux temps précoces et tardifs, a concerné 85 protéines et était enrichie en voies impliquées dans la maturation et les modifications post-traductionnelles des protéines, incluant la signalisation NOTCH. À l'inverse, 199 protéines présentaient des altérations spécifiques de la phase tardive, enrichies en voies liées au métabolisme des protéines dépendantes de la vitamine K, à la dégradation de la matrice extracellulaire et à la signalisation de l'immunité innée.

Conclusion : L'implantation d'un LVAD s'accompagne d'altérations du protéome circulant spécifiques des différentes phases du suivi, au-delà de la période postopératoire aiguë. Les modifications persistantes impliquent des voies plaquettaires, vitamine K-dépendantes, vasculaires et immunitaires innées, apportant un éclairage moléculaire sur les adaptations hémostatiques à long terme et les complications thrombotiques et hémorragiques associées aux LVAD.



Analyse protéomique longitudinale après implantation d'un HeartMate 3. (A) Schéma de l'étude avec prélèvements plasmatiques avant implantation, à J7 (phase aiguë) et à 6 mois (phase tardive). (B) Recouvrement des protéines différemment exprimées aux phases aiguë et tardive. (C) Enrichissement en voies biologiques des signatures protéiques aiguës, persistantes et tardives. (D) Évolution longitudinale de l'expression de VWF, ADAMTS13 et ANGPT2.

00118 - L'activation du récepteur FcγRIIA/CD32A plaquettaire et la libération de sérotonine sont les déterminants essentiels de la survenue du bronchospasme lors de l'anaphylaxie chez la souris.

J. Wespieser^{1,2}, S. Magnenat², X. Delabranche^{1,2}, P. M. Mertes^{1,2}, B. Hechler², C. Tacquard^{1,2}

¹Service d'anesthésie-réanimation du Nouvel Hôpital Civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France ;

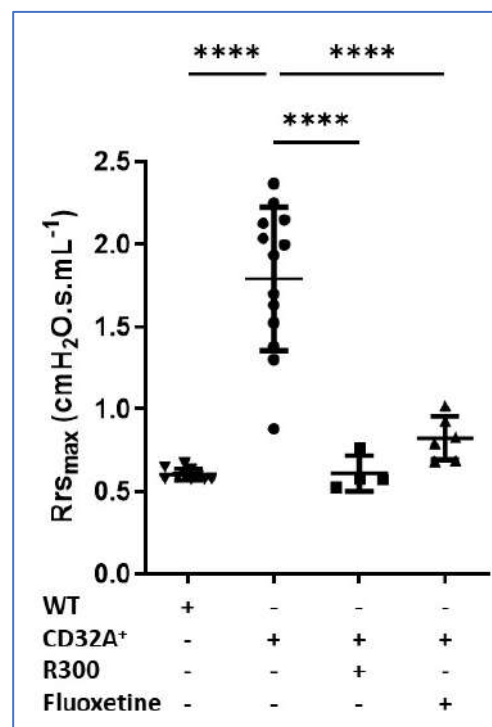
²INSERM UMR_S1255, Établissement Français du Sang (EFS) Grand Est, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), Strasbourg, France.

Introduction : L'anaphylaxie peut conduire à un bronchospasme pouvant aller jusqu'à l'asphyxie malgré une prise en charge rapide et adaptée, rendant nécessaire l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. La voie classiquement admise de l'anaphylaxie, médiée par les IgE, est insuffisante pour expliquer toutes les réactions anaphylactiques. Ceci a fait émerger l'hypothèse d'une voie médiée par les IgG impliquant notamment le récepteur FcγRIIA/CD32A présent sur les plaquettes sanguines humaines. L'objectif est de mieux comprendre le rôle des plaquettes dans le bronchospasme lors de l'anaphylaxie chez la souris afin d'identifier de nouveaux acteurs et ainsi mettre en évidence de futures cibles thérapeutiques.

Matériels et Méthodes : Des souris wild type (WT), n'exprimant pas naturellement FcγRIIA, ont été humanisées pour ce récepteur (hFcγRIIA). Ces souris WT et hFcγRIIA ont été sensibilisées par deux injections sous-cutanées d'albumine bovine (BSA 200 µg) à 14 jours d'intervalle. La réaction d'anaphylaxie est ensuite déclenchée par l'injection intraveineuse de BSA (20 µg) et comparée à celle observée chez des souris sensibilisées mais ne recevant pas de BSA (sham NaCl 0,9 %). Les paramètres hémodynamiques et respiratoires ont été recueillis en temps réel.

Résultats : L'injection de BSA provoque une diminution plus marquée de la pression artérielle moyenne (PAM) chez les souris hFcγRIIA que chez les souris WT (40 [36-57] vs 70 [53-81] mmHg), associée, chez les seules hFcγRIIA, à une hyperlactatémie (7 [5-11] vs 2 [2-2] mmol.L-1, $p < 0,0001$) et à un bronchospasme significatif attesté par l'augmentation de la résistance pulmonaire maximale (Rrs_{max}) (1,8 [0,9-2,4] vs 0,6 [0,6-0,7] cmH₂O.s.mL-1, $p = 0,0004$). Les hFcγRIIA, mais pas les WT, présentent une consommation profonde des plaquettes (35 [30-44] vs 1384 [1107-1688] G.L-1, $p < 0,0001$), avec une libération massive du contenu des granules (PF4 : 545 [369-588] vs 18 [11-26] ng.mL-1, $p < 0,0001$) et une accumulation des plaquettes dans les poumons (21953 [15632-26089] vs 3752 [1967-6945] µm²/champ, $p = 0,02$). Chez les souris hFcγRIIA, la déplétion préventive des plaquettes par l'anticorps monoclonal anti-GPIIbα, 24h avant l'injection IV de BSA, n'entraîne qu'une légère amélioration de la PAM (60 [37-83] vs 40 [36-57] mmHg, ns), mais surtout, une abolition du bronchospasme (0,6 [0,5-0,8] vs 1,8 [0,9-2,4] cmH₂O.s.mL-1, $p < 0,0001$), indiquant que les plaquettes sont nécessaires au bronchospasme associé à l'anaphylaxie. La déplétion du contenu en sérotonine des granules δ des plaquettes, à l'aide de l'inhibiteur du transporteur de la sérotonine, fluoxétine, conduit également à l'abolition du bronchospasme (0,8 [0,7-1,0] vs 1,8 [0,9-2,4] cmH₂O.s.mL-1, $p < 0,0001$).

Conclusion : L'activation du récepteur FcγRIIA des plaquettes et la libération de sérotonine sont les déterminants essentiels de la survenue du bronchospasme au cours de l'anaphylaxie chez la souris, et pourraient constituer une nouvelle cible pour les thérapeutiques à venir.



00130 - D CD146 extracellular vesicles accumulate at atherosclerotic lesions, reducing inflammation and atheroma burden.

C. Dubrou, M. Blin, K. Fallague, R. Bachelier, C. Chareyre, S. Robert, A. Bertaud, R. Lacroix, F. Dignat-George, N. Bardin, M. Blot-Chabaud, A. Leroyer

Aix-Marseille Université, Marseille, France

Introduction : Atherosclerosis remains the most important cause of death worldwide despite an extensive therapeutic arsenal. We previously showed that CD146, an adhesion molecule expressed by endothelial cells, is harbored by macrophages in atherosclerotic plaque and allows to reduce CCL5 and subsequent inflammation. As extracellular vesicles may serve as potential clinical delivery devices, we hypothesized that CD146 extracellular vesicles injection could be atheroprotective.

Matériels et Méthodes : We generated and purified extracellular vesicles from mouse endothelial cells deleted or not with CD146 and test their effects on bone-marrow-derived macrophages in vitro or in ApoE^{-/-} experimental model of atherosclerosis.

Résultats : In vitro stimulation of macrophages with CD146 extracellular vesicles induced macrophage polarization towards an anti-inflammatory phenotype through the STAT3/IL-10 axis, whereas CD146-negative extracellular vesicles did not have any effect. We next tracked the trafficking of labeled extracellular vesicles after intravenous injection in atherosclerotic ApoE^{-/-} mice and visualized their incorporation into atheroma. After bi-weekly injections of extracellular vesicles for 6 weeks, only ApoE^{-/-} mice treated with CD146 extracellular vesicles exhibited a significant reduction in atherosclerotic plaque, associated with an anti-inflammatory macrophage phenotype.

Conclusion : We thus propose that treatment with CD146 extracellular vesicles could constitute a novel therapeutic option for reducing atherosclerosis.

00151 - Rôle des vésicules extracellulaires endothéliales portant l'interleukine-1 dans le purpura thrombotique thrombocytopénique.

E. Tellier, R. Muller, M. Lagarde, R. Cauchois, C. Chareyre, S. Robert, L. Plantureux, P.A. Jarrot, R. Lacroix, F. Dignat-George, P. Poullin, G. Kaplanski

C2VN, Marseille

Introduction : Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est une microangiopathie thrombotique caractérisée par une anémie hémolytique microangiopathique, une thrombocytopénie sévère et des atteintes ischémiques multiviscérales. Cette pathologie résulte d'un déficit en ADAMTS13 conduisant à l'accumulation de multimères ultra-larges et prothrombotiques du facteur von Willebrand (VWF), ainsi qu'à une activation endothéliale responsable de la dégranulation du VWF. Nous avons montré que l'interleukine-1 (IL-1 α et IL-1 β) joue un rôle central dans les lésions ischémiques associées au PTT et participe à l'activation endothéliale et à la dégranulation du VWF (Blood, 2025). Toutefois, les mécanismes responsables de sa libération dans le PTT restent inconnus. Les vésicules extracellulaires (VE), dont les corps apoptotiques (CA) et les grandes VE, sont reconnues comme vecteurs de cytokines pro-inflammatoires incluant l'IL-1 α et β . Dans le PTT, nous avons étudié la libération de VE par des cellules endothéliales (CE) exposées au plasma de patients, caractérisé leur contenu en IL-1 et évalué leur rôle dans l'activation endothéliale et la dégranulation du VWF in vitro et in vivo.

Matériels et Méthodes : Des CE microvasculaires cardiaques humaines ont été stimulées avec des plasmas issus du premier échange plasmatique de 30 patients atteints de PTT et de 10 témoins atteints de maladies auto-immunes. Les VE ont été isolées, caractérisées selon les normes MISEV 2023 et utilisées dans des tests fonctionnels évaluant les réponses inflammatoires et la dégranulation du VWF in vitro et in vivo. La libération de VE circulantes IL-1 positives a été analysée dans un modèle murin de PTT induit par injection de VWF chez des souris C57Bl6 KO pour ADAMTS13.

Résultats : Le plasma des patients atteints de PTT induit une activation et une apoptose des CE, entraînant une libération significativement plus élevée de CA (CA-PTT) et de VE de grande taille (VE-PTT) comparativement au plasma témoin ($p<0,01$). Les CA-PTT contenaient plus d'IL-1 α ($p=0,02$) et les VE-PTT plus d'IL-1 β ($p<0,01$) que les VE témoins. In vitro, les VE-PTT induisent une activation endothéliale et une sécrétion d'IL-8 plus importantes que les VE témoins ($p<0,01$). In vivo, elles induisent une péritonite avec augmentation des neutrophiles et une élévation de l'IL-8 systémique ($p\leq 0,06$). Les VE-PTT déclenchent une dégranulation du VWF in vitro et in vivo ($p\leq 0,02$) et provoquent une thrombocytopénie chez les souris ADAMTS13 KO ($p\leq 0,02$). Tous ces effets sont significativement réduits par le blocage spécifique du récepteur de l'IL-1. Enfin, les taux plasmatiques de CA sont augmentés chez les souris atteintes de PTT par rapport aux témoins ($p=0,03$ et $p=0,13$ respectivement).

Conclusion : Dans le PTT, les VE IL-1-positives libérées par les CE constituent un mécanisme impliqué dans l'inflammation et la dégranulation du VWF et pourraient contribuer à l'amplification de la maladie et représenter de potentielles cibles thérapeutiques.

Vendredi 2 octobre 2026 – 08h30 à 10h00
Communications orales – Sujets Chauds

00008 - A comprehensive multicenter study assessing the impact of (activated) factor XI inhibitors (abelacimab, asundexian and milvexian) on coagulation assays.

L. Goubeau¹, E. Curis², G. Jourdi³

¹Lariboisière University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP.Nord), F-75010 Paris, France ;

²Lariboisière University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP.Nord), F-75010 Paris, Paris Cité University, UR 7537 Biostm (biostatistics), Faculté de Pharmacie, F-75006 Paris, France ;

³Lariboisière University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP.Nord), F-75010 Paris, Université Paris Cité, Inserm Umr-S-1144, F-75006 Paris, France.

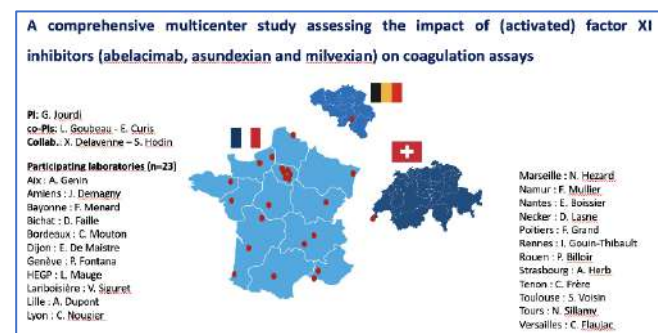
Introduction : Several phase 3 trials are ongoing or planned to evaluate the efficacy and safety of (activated, a) coagulation factor (F) XI inhibitors as novel anticoagulant drugs in different clinical settings. They include parenteral monoclonal antibody (abelacimab) and oral small molecules (milvexian, asundexian). These compounds may affect many coagulation assays performed for patients as part of their clinical assessment, especially, in case of bleeding or emergency invasive procedures. Hence, we aim to assess to which extent routine and specialized coagulation assays are influenced by FXI(a) inhibitors.

Matériels et Méthodes : A multicenter study (IMPACT) was conducted in 23 laboratories (Figure). FXI(a) inhibitors were spiked in pooled normal plasma to match concentrations observed in phase 2/3 clinical trials: 50 to 2000 ng/mL for milvexian and asundexian, 1 to 30 µg/mL for abelacimab. Effective plasma concentrations were measured by HPLC-MS/MS. Assays were performed blindly using different combinations of reagent and coagulation system (varying from 5 to 11 combinations depending on the assay), following manufacturers recommendations.

Résultats : Prothrombin time, fibrinogen, and FII, FV, FVII and FX clotting activities were not affected by FXI(a) inhibitors in a clinically relevant manner. A clinically relevant concentration- and reagent-dependent prolongation of activated partial thromboplastin time (aPTT) was observed, with milvexian having the greatest impact followed by abelacimab then asundexian. A clinically relevant underestimation of FVIII, FIX, FXI and FXII clotting activities was observed. This interference was prevented by high plasma dilution (up to 1/160) prior to assay, except for abelacimab for which FXI clotting activity was still decreased, even at relatively low concentration (2.5 µg/mL). Although FXI(a) inhibitors had no impact on lupus anticoagulant (LA) testing using dilute Russell viper venom time, they might lead to false-negative result when tested using LA sensitive aPTT. All three FXI(a) inhibitors overestimated protein S anticoagulant activity which could mask some rare protein S deficiencies, yet they had no clinically relevant impact on protein C anticoagulant activity.

Conclusion : This study extensively assessed the impact of FXI(a) inhibitors on large panel of coagulation assays taking into account the variety of reagent/system combinations representative of those used in clinical laboratories. It provides recommendations for accurately interpreting results in future patients receiving these drugs.

The 23 participating laboratories to IMPACT study



00036 - First Assessment of the Genetic Diagnosis of Inherited Thrombocytopenia in the French Population: Insights from the GENOPLAT Study.

M. Ibrahim-Kosta¹, C. Falaise¹, S. Voisin², Y. Dargaud³, B. Ferrey⁴, C. Biron-Andreani⁵, B. Tardy-Poncet⁶, P.S. Rohrlisch⁷, J.B. Valentin⁸, M. Fiore⁹, C. Paris¹⁰, S. Bayart¹¹, E. Demaistre¹², C. Lavenue-Bombled¹³, C. Stoven¹⁴, B. Frotscher¹⁵, A. Harroche¹⁶, T. Leblanc¹⁷, P. Saultier¹⁸, A. Vincenot¹⁹

¹La Timone University Hospital – Adult Department / Aix-Marseille University, Marseille, France ;

²Toulouse University Hospital, Toulouse, France ;

³Hôpital Louis Pradel, Lyon, France ;

⁴Martinique University Hospital, Fort-de-France, Martinique, France ;

⁵Montpellier University Hospital, Montpellier, France ;

⁶Saint-Etienne University Hospital, Saint-Etienne, France ;

⁷Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Nice, France ;

⁸Department of Haemostasis, University Hospital of Tours, Tours, France ;

⁹Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France ;

¹⁰Lille University Hospital, Lille, France ;

¹¹Rennes University Hospital, Rennes, France ;

¹²Chu Dijon Bourgogne, Dijon, France ;

¹³Bicêtre Hospital, Paris-Saclay University, Le Kremlin-Bicêtre, France ;

¹⁴La Reunion University Hospital, Saint-Denis, La Réunion, France ;

¹⁵Haemophilia Treatment Centre, University Hospital of Nancy, Nancy, France ;

¹⁶Necker Hospital, APHP, Necker, France ;

¹⁷Robert Debré Hospital, APHP, Paris, France ;

¹⁸La Timone Children's Hospital, APHM, Marseille, France ;

¹⁹Robert Debré Hospital, National Reference Center for Inherited Platelet Disorders and Biological Hematology Service, APHP, Paris, France.

Introduction : Inherited Thrombocytopenia (IT) are rare and heterogeneous disorders, often presenting with mild and non-specific phenotypes. Genetic diagnosis enables definitive identification of the condition and helps avoid inappropriate treatments. It facilitates the distinction between severe forms involving a predisposition to malignant hematological disorders or syndromic presentations and provides reassurance for carriers of benign ones. Given the large number of genes involved, high-throughput sequencing using gene panels is particularly well suited for the diagnosis of IT. Aims: To determine the diagnostic performance of a standardized gene panel implemented since 2016 within the network of the French Reference Center for Platelet Disorders, and to assess the national frequency of pathogenic variants associated with IT.

Matériels et Méthodes : A panel including the 41 genes associated with IT was performed in 1,488 probands with suspected IT (56% female, n=295 <18 years) at La Timone (Marseille, APHM, n=585) and Robert-Debré (Paris, APHP, n=913) hospitals between 2016 and 2024. Patient data and familial history were collected. The genetic diagnosis was performed in the presence of pathogenic/likely pathogenic variants (according to the American College of Medical

Genetics and Genomics guidelines), as well as variants of uncertain significance but suspected of being pathogenic (class 3+).

Résultats : A genetic diagnosis has been established for 510 patients (34%, 57% females, 37% in pediatric patients). The mean age at genetic diagnosis was 31±19 years. The genetic diagnosis rate was 50% when class 3+ variants (n=222) were included, and reached 60% in patients with a familial history. Variants were located in genes associated with isolated IT (52%, n=381), extra-hematological manifestations (25%, n=183), hematological malignancy (14%, n=102), and other hematological manifestations (9%, n=66). Platelet count varied across etiologies. However, it was systematically below 100x10⁹/L, only in carriers of WAS and NBEAL2 variants. Interestingly, 15 carriers of classes 4/5 variants presented with normal platelet count (>150 x10⁹/L): four within GP1BB, three within ACTN1 and GFI1B, and one within TUBB1, FLI1, and STIM1, respectively.

Conclusion : This first large-scale genetic study broadens the spectrum of variants associated with IT in France and provides novel insights into the epidemiology and genetic architecture of this heterogeneous group of rare disorders.

00047 - Résultats finaux de l'étude ECHO : apport de l'éfanesoctocog alfa en prophylaxie chez les patients hémophiles A modérés à sévères traités en accès compassionnel.

A. Rauch¹, H. Maynadié², S. Desage³, A. Fournel⁴, A. Petit⁵, D. Desprez⁶, V. Proule⁷, B. Frotscher⁸, M-C. Laroque⁹, S. Meunier³, Y. Repesse¹⁰, S. Bayart¹¹, S. Castet¹², B. Pan-Petes¹³, V. Roussel-Robert¹⁴, A. Theron¹⁵, M. Trossaert¹⁶, F. Volot¹⁷, V. Chamouard^{3,18}, L. Tourvielle^{3,18}, C. Pouplard¹⁹, J. Labreuche²⁰, M. Daniel¹, E. Jeanpierre¹, S. Susen¹, Y. Dargaud³, R. D'Oiron², C. Nougier³

¹Hematology and Transfusion Department, INSERM U1011, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Institut Pasteur de Lille, Université de Lille, Lille, France ;

²Hôpital Bicêtre, AP-HP, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France ;

³Haemophilia Treatment Centre and French Reference Centre on Haemophilia, Louis Pradel Hospital, Hospices Civils de Lyon, Bron, France ;

⁴Haemophilia Treatment Centre, University Hospital of Besançon, Besançon, France ;

⁵AP-HM, Haemophilia Treatment Centre, Children Hospital La Timone & Aix-Marseille University, CERESS - Health Services and Quality of Life Research, Research Unit 3279, Marseille, France ;

⁶Haemophilia Treatment Centre, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France ;

⁷Haemophilia Treatment Centre, University Hospital of Reims, Reims, France ;

⁸Haemophilia Treatment Centre, University Hospital of Nancy, Nancy, France ;

⁹Haemophilia Treatment Centre, University Hospital of Limoges, Limoges, France ;

¹⁰Haemophilia Treatment Centre, University Hospital of Caen, Caen, France ;

¹¹Haemophilia Treatment Centre, University Hospital of Rennes, Rennes, France ;

¹²Haemophilia Treatment Centre, University Hospital of Bordeaux, Bordeaux, France ;

¹³Haemophilia Treatment Centre, University Hospital of Brest, Brest, France ;

¹⁴Haemophilia Treatment Centre, Hôpital Cochin (AP-HP), Paris, France ;

¹⁵Haemophilia Treatment Centre, University Hospital of Montpellier, Montpellier, France ;

¹⁶Haemophilia Treatment Centre, University Hospital of Nantes, Nantes, France ;

¹⁷Haemophilia Treatment Centre, University Hospital of Dijon, Dijon, France ;

¹⁸Pharmaceutical Unit, Louis Pradel Hospital, Hospices Civils de Lyon, Bron, France ;

¹⁹Haemophilia Treatment Centre, University Hospital of Tours, Tours, France ;

²⁰Department of Biostatistics, Centre Hospitalier Universitaire Lille, University of Lille, France.

Introduction : L'étude ECHO évalue l'utilisation en vie réelle de l'éfanesoctocog alfa en prophylaxie hebdomadaire, un concentré de facteur VIII (FVIII) à demi-vie ultra-prolongée dans le cadre du dispositif français d'accès compassionnel (AC). L'objectif principal était de caractériser les besoins médicaux non satisfaits à l'origine

des demandes d'AC, tandis que les objectifs secondaires portaient sur l'efficacité clinique et les modalités de suivi biologique.

Matériels et Méthodes : Cette étude rétrospective multicentrique, réalisée dans le cadre de l'Observatoire des traitements de la filière MHEMO, a inclus 50 patients atteints d'hémophilie A (84 % sévères ; âge médian 31 ans), dont six avec un antécédent d'inhibiteur fort répondeur toléré. L'efficacité a été analysée longitudinalement en comparant les taux d'incidence des saignements traités sur les 12 mois pré-switch versus la période sous éfanesoctocog (suivi médian 9 mois) via un modèle de régression de Poisson. Une étude ancillaire a analysé les taux résiduels à J7 par test chromogénique bovin (CSA; Coamatic, Werfen) centralisé avec calibration spécifique. Pour les patients antérieurement traités par concentrés à demi-vie standard ou prolongée, une comparaison directe a été effectuée entre les mesures centralisées et les tests chromométriques (OSA) locaux.

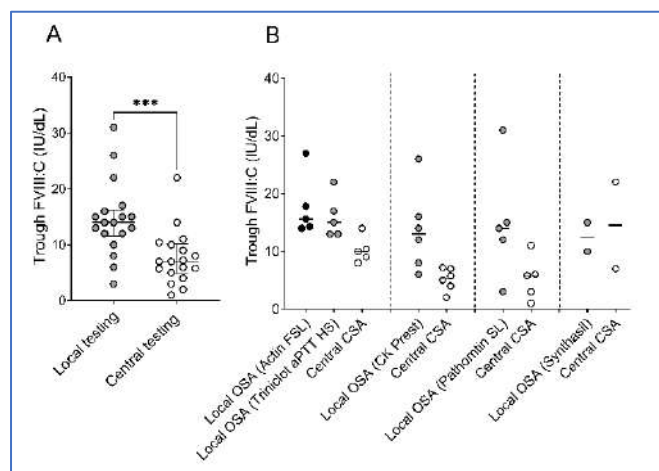
Résultats : Avant le switch, 54 % des patients étaient sous prophylaxie par concentré de FVIII et 46 % sous emicizumab. Bien que le motif principal des demandes d'AC fût la persistance de saignements intercurrents (88 %), la justification clinique était multifactorielle dans 76 % des cas. Sous prophylaxie hebdomadaire par éfanesoctocog alfa, une efficacité supérieure a été observée sur l'ensemble de la cohorte avec une réduction de 88,8 % des saignements traités (p < 0,001) et de 85,1 % des saignements articulaires (p < 0,001). Le sous-groupe switchant de l'emicizumab a montré une amélioration similaire (réduction de 88,1 % des saignements traités et 80,9 % des hémarthroses ; p < 0,001) (Figure 1). Aucun cas d'inhibiteur n'a été détecté. Sur le plan biologique, le taux résiduel médian à J7 (mesure centralisée CSA) était de 7 UI/dL (n=31). Une divergence significative a été mise en évidence lors des comparaisons appariées (n=18) : les tests OSA locaux affichaient une médiane de 14 UI/dL contre 7 UI/dL pour le test CSA centralisé (p < 0,001) (Figure 2A). Cette disparité était présente malgré l'utilisation de réactifs locaux considérés comme des alternatives acceptables à l'Actin FSL (Figure 2B).

Conclusion : La prophylaxie par éfanesoctocog alfa apporte une réponse thérapeutique efficace aux besoins non satisfaits de patients aux profils complexes, y compris chez les patients précédemment sous prophylaxie par emicizumab. Néanmoins, la disparité observée entre les résultats des tests OSA locaux et du test CSA (calibré pour la molécule) souligne les défis persistants du suivi biologique et l'impératif d'une standardisation des pratiques de laboratoire.

Comparaison taux saignement (avant/après switch)

	Bleeds (n)	Treatment duration (days)	Rate per 100 Patient-Days [95% CI]	Rate Reduction	p-value*
Treated Bleeds (n=47)					
Prior Emicizumab (n=22)					
Pre-EFA Switch	127	8 030	1.58 [1.32, 1.88]	Reference	—
Post-EFA Switch	12	6 362	0.19 [0.10, 0.33]	88.1%	<0.001
Prior FVIII-EHL (n=20)					
Pre-EFA Switch	77	7 300	1.05 [0.83, 1.32]	Reference	—
Post-EFA Switch	8	6 361	0.13 [0.05, 0.25]	88.1%	<0.001
Prior FVIII-SHL (n=5)					
Pre-EFA Switch	18	1 825	0.99 [0.58, 1.56]	Reference	—
Post-EFA Switch	1	1 704	0.06 [0.00, 0.33]	94.1%	<0.001
Joint bleeds (n=49)					
Prior Emicizumab (n=23)					
Pre-EFA Switch	74	8 395	0.88 [0.69, 1.11]	Reference	—
Post-EFA Switch	11	6 544	0.17 [0.08, 0.30]	80.9%	<0.001
Prior FVIII-EHL (n=21)					
Pre-EFA Switch	35	7 665	0.46 [0.32, 0.64]	Reference	—
Post-EFA Switch	3	6 544	0.05 [0.01, 0.13]	90%	<0.001
Prior FVIII-SHL (n=5)					
Pre-EFA Switch	13	1 825	0.71 [0.38, 1.22]	Reference	—
Post-EFA Switch	1	1 704	0.06 [0.00, 0.33]	91.5%	0.002

Taux résiduel FVIII: dosages locaux vs centralisé



00051 - Hémostase et suspicion de traumatisme infligé chez l'enfant : 1er Consensus Delphi national sur le bilan minimal.

S. Meunier¹, N. Fustier², J. Perottet³, J.L. Bosson², L. Krebs², B. Gillet³, A. Harroche³, F. Nedelec-Gac⁴, F. Paysant⁵, C. Vermorel², M. Balencon⁶, C. Nougier⁷

¹Centre de référence de l'hémophilie et maladies hémorragiques constitutionnelles rares, Unité d'Hémostase Clinique- Service d'hématologie biologique et d'hémostase clinique- Hospices Civiles de Lyon - GHE, Bron, France ;

²CNRS, UMR 5525, VetAgro Sup, Grenoble INP, TIMC, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France ;

³Laboratoire d'hématologie Unité d'hémostase et CRC-MHR_CRMW, CHRU de Caen, Caen, France ;

⁴Centre de ressource et de compétence des maladies hémorragiques constitutionnelles, Hôpital Necker AP-HP, Paris, France ;

⁵Laboratoire d'hématologie-hémostase, CHU Rennes - Hôpital Pontchaillou, Rennes, France ;

⁶Service de médecine légale clinique, CHU Grenoble Alpes, La Tronche, France, Grenoble, France ;

⁷PEREAD, Université Caen Normandie; UAPED/EPRED CHU - Caen (France)

⁸Centre de référence de l'hémophilie et maladies hémorragiques constitutionnelles rares, laboratoire d'hémostase - Service d'hématologie biologique et d'hémostase clinique- Hospices Civiles de Lyon - GHE, Bron, France.

Introduction : La suspicion de maltraitance chez l'enfant, notamment en présence de signes hémorragiques (ecchymoses, hématomes, hémorragies intracrâniennes), pose la question d'un trouble de l'hémostase associé. À ce jour, il n'existe pas de recommandation nationale concernant le bilan d'hémostase dans ce contexte, alors même que maltraitance et pathologie hémorragique peuvent coexister. Cette absence d'harmonisation expose à des erreurs diagnostiques et à des enjeux médico-légaux majeurs.

Matériels et Méthodes : L'étude HEED DIAG Expert est un processus Delphi structuré mené entre septembre et décembre 2025 afin d'établir un consensus d'experts sur le bilan d'hémostase à réaliser dans trois situations pédiatriques: lésions sentinelles chez l'enfant non déambulante, lésions hémorragiques inexpliquées chez l'enfant déambulante, et hémorragie intracrânienne. Un panel multidisciplinaire de 35 experts (pédiatres, biologistes, urgentistes, neuropédiatres, médecins légistes) a évalué 43 propositions élaborées par un comité de pilotage pluridisciplinaire à partir de l'enquête de pratiques réalisée en 2022 en collaboration avec les différentes sociétés savantes de Pédiatrie, de Thrombose et d'Hémostase, de Pédiatrie Médico-Légale, de Médecine Légale, d'Urgence et de Réanimation Pédiatrique. Ces items ont été cotés sur une échelle de Likert (1–9). Le consensus était défini par un score médian ≥ 7 (positif) ou ≤ 3 (négatif), sans désaccord ($>20\%$ de scores extrêmes). Le projet a reçu le soutien financier de la

Direction Générale de la Cohésion Sociale, dans le cadre du « Plan Violences 2023 -2027 ».

Résultats : Trois rondes ont été réalisées avec des taux de réponse élevés (97 %, 97 % et 94 %). Un consensus a été obtenu pour 36 des 43 propositions concernant le bilan d'hémostase initial à réaliser dans chaque situation, incluant des analyses phénotypiques ou moléculaires de l'hémostase primaire et de la coagulation, dont 19 consensus positifs et 17 négatifs. Sept des propositions n'ont pas trouvé de consensus et font l'objet de discussions. Ces résultats pointent l'importance dans ces situations d'appréhender à la fois l'enjeu médico-légal et l'enjeu clinique chez ces enfants et la place primordiale de l'approche pluridisciplinaire au sein d'équipes expérimentées.

Conclusion : L'étude HEED Diag Expert propose le premier consensus national structuré définissant un bilan d'hémostase, rationnel et adapté au contexte de suspicion de maltraitance infantile. Ces recommandations offrent un cadre opérationnel pour améliorer la précision diagnostique, sécuriser la prise de décision médico-légale et harmoniser les pratiques. Les zones d'incertitude identifiées ouvrent des perspectives de recherche et de futures recommandations.

00079 - Facteur von Willebrand et lésions musculaires induites par l'exercice : associations longitudinales et signatures protéomiques sexe-spécifiques.

M. Rosa¹, M. Daniel¹, E. Delforge², A. Rauch¹, F. Daussin³, S. Susen¹, A. Dupont¹

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

²Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, ULR 7369-Urepss-Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, F-59000 Lille, France. / Pôle Scientifique, Medinetic Learning, F-75008 Paris, France ;

³Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, ULR 7369-Urepss-Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, F-59000 Lille, France / Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Junia, U1352-Bioprev - Bien Vieillir : de l'inflammaging à la prévention, 59000, Lille, France.

Introduction : Les lésions musculaires induites par l'exercice présentent une forte variabilité interindividuelle. Les taux de facteur von Willebrand (VWF), protéine clé de l'hémostase primaire et marqueur de l'activation endothéliale, augmentent à l'effort, mais son lien avec les lésions musculaires n'a jamais été exploré. Notre hypothèse est qu'il pourrait jouer un rôle clé dans la survenue et la réparation de ces lésions.

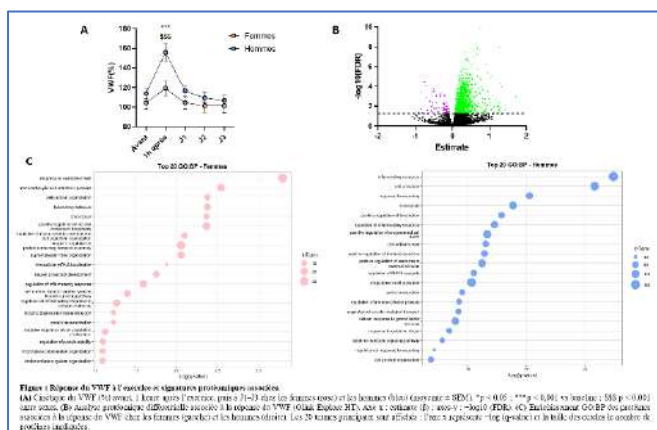
Matériels et Méthodes : Dans cette étude prospective monocentrique (POLYGENDOMUS, NCT06740136), 146 sportifs (90 hommes et 56 femmes) ont réalisé un exercice excentrique standardisé avec des prélèvements sanguins au repos, à 1 h, J1, J2 et J3. La cytolysse musculaire a été évaluée par la créatine kinase (CPK) et la myoglobine, avec numération formule sanguine. La réponse du VWF a été définie par le ratio VWF :Ag post/pré-exercice et sa pente de récupération. Les associations ont été évaluées par des modèles linéaires ajustés (âge, indice de masse corporelle, groupe ABO). Une analyse protéomique a été réalisée chez 43 participants (Olink Explore HT, $>5\,000$ protéines).

Résultats : La réponse du VWF était associée à la variation de CPK à 1 h ($\beta = 0,006$, $FDR = 6,1 \times 10^{-11}$), avec des associations qui persistaient à J1 ($\beta = 0,23$, $FDR = 8,3 \times 10^{-5}$) et J2 ($\beta = 0,16$, $FDR = 8,2 \times 10^{-3}$). Les sujets avec une réponse élevée du VWF présentaient des taux de CPK plus élevés à J1 ($+0,61$, $p = 4,3 \times 10^{-5}$), J2 ($+0,45$, $p = 0,0044$) et J3 ($+0,53$, $p = 5,6 \times 10^{-4}$), sans différence à 1 heure ($p = 0,94$), indiquant une relation dose-réponse. Des différences marquées selon le sexe étaient observées : chez les hommes, la réponse du VWF était associée à la CPK à 1 heure ($\beta = 0,007$, $FDR = 6,0 \times 10^{-8}$) et à la

myoglobine ($\beta = 0,003$, FDR = 0,030) ; chez les femmes, l'association principale concernait l'hémoglobine ($\beta = 0,073$, FDR = 0,012), avec une tendance pour les niveaux de CPK à 1h (FDR = 0,06). La pente de récupération du VWF était associée au taux de CPK à 1 heure chez les hommes ($\beta = -0,233$, FDR = $5,8 \times 10^{-9}$), et au taux de neutrophiles à J3 ($\beta = -37,18$, FDR = 0,003) chez les femmes. L'analyse protéomique identifiait des protéines associées à la réponse du VWF, enrichies dans des voies d'angiogenèse/remodelage vasculaire (ITGB1, VEGFB, FLT1), inflammatoires (IL18, TNF, HMOX1) et de remodelage tissulaire (THBS4, COMP). Des signatures sexe-spécifiques étaient observées : prédominance immuno-inflammatoire et hémostatique chez les hommes (IL6, NFKB1, GP1BA, PLA2) ; enrichissement des voies de stress oxydatif et métaboliques chez les femmes (ALDH1A3, SOD2, ENOS2, FABP3).

Conclusion : La dynamique du VWF constitue un marqueur précoce et intégratif des lésions musculaires induites par l'exercice, avec des signatures sexe-spécifiques distinctes impliquant des voies vasculaires, inflammatoires et métaboliques. Ces résultats suggèrent un rôle du VWF dans les mécanismes couplant activation endothéliale et réponse musculaire à l'effort.

Réponse du VWF à l'exercice et signature associée



00095 - Étude rétrospective de 357 patients avec néoplasie myéloproliférative et thrombose veineuse splanchnique.

A. Guy^{1,2}, C. Hache³, J-C. Ianotto⁴, L. Drevon⁵, C. Orvain⁶, V. Alcazer⁷, L. Legros⁸, M. Wemeau⁹, D. Ranta¹⁰, G. Venton¹¹, L. Roy^{12,13}, F. Girodon¹⁴, D. Luque-Paz¹⁵, J. Soret-Dulphy¹⁶, C. James^{1,2}, on behalf of the French Intergroup of Myeloproliferative Neoplasms

¹Laboratoire d'Hématologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France ;

²Univ. Bordeaux, INSERM, BMC, U1034, F-33600 Pessac, France ;

³Service de Médecine Vasculaire, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France ;

⁴Service d'Hématologie Clinique et d'Hémostase Clinique, CHU de Brest, Brest, France ;

⁵Université Paris-Cité, Hôpital Saint-Louis, INSERM U1131, Paris, France

⁶Service d'Hématologie Clinique, CHU d'Angers, Angers, France ;

⁷Service d'Hématologie Clinique, CHU de Lyon, Lyon, France ;

⁸Service d'Hématologie Clinique, APHP, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France ;

⁹Service d'Hématologie Clinique, CH de Roubaix, Roubaix, France ;

¹⁰Service de Médecine Interne et d'Hématologie, CHU de Nancy, Nancy, France ;

¹¹Service d'Hématologie Clinique, APHM, Marseille, France ;

¹²Service d'Hématologie Clinique, APHP, CHU Henri Mondor, Créteil, France,

¹³Université Paris Est Créteil (UPEC), Paris, France ;

¹⁴Laboratoire d'Hématologie, CHU de Dijon, Dijon, France ;

¹⁵Univ Angers, Nantes Université, CHU Angers, Inserm, CNRS, CRCI2NA, Angers, France ;

¹⁶Centre d'Investigations cliniques, APHP, Hôpital Saint-Louis, Paris, France.

Introduction : Les thromboses veineuses splanchniques (TVS) sont fréquentes chez les patients avec néoplasie myéloproliférative (NMP). Leur prise en charge reste un défi faute de consensus sur les critères diagnostiques, les cibles de numération formule sanguine ou le choix du traitement anticoagulant. Les données sur l'efficacité

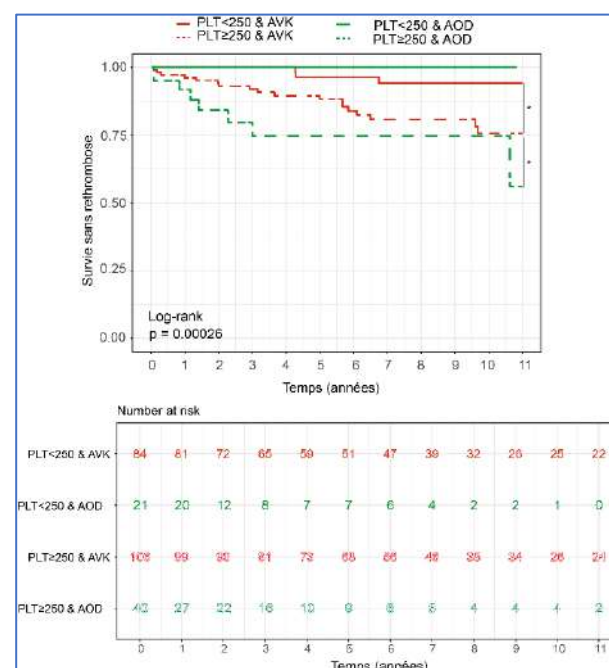
et la sécurité des AOD y sont limitées. L'objectif était d'évaluer l'impact des traitements cytoréducteurs et des stratégies antithrombotiques sur la récurrence thrombotique et le risque hémorragique.

Matériels et Méthodes : Cette étude rétrospective a inclus des patients atteints de NMP BCR ;ABL1- et TVS. Ont été récoltées les données suivantes : âge, sexe, type de NMP, mutation initiatrice, charge allélique, antécédents thrombotiques, localisation de la TVS. Les critères de jugement principaux étaient la survenue d'une nouvelle thrombose et celle de saignements cliniquement significatifs au cours du suivi. L'analyse des facteurs associés au risque de récurrence thrombotique a été réalisée via un modèle de Cox et celle des facteurs associés au risque hémorragique via régression logistique multivariée. L'analyse du délai avant récurrence thrombotique a été réalisée selon la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats : 357 patients ont été inclus. Le traitement anticoagulant de 1ère ligne était un AVK, un AOD ou une HBPM chez respectivement 61%, 21,3% et 7% des patients. Le traitement cytoréducteur de 1ère ligne était de l'hydroxyurée (HU), de l'interféron (IFN), du ruxolitinib ou du pipobroman chez respectivement 67,5%, 18,5%, 2,2% et 1,1% des patients. Une récurrence thrombotique est survenue chez 44 patients (12,3 %). L'analyse multivariée montre que l'IFN (HR : 0,16, $p < 0,001$) et l'HU (HR : 0,32, $p = 0,002$) réduisent significativement le risque de récurrence par rapport à l'absence de cytoréducteur. À l'inverse, les AOD (HR : 3,5, $p = 0,07$) sont associés à un risque augmenté de récurrence par rapport aux AVK. En analyse univariée, un taux de plaquettes < 250 G/L un an après le début du cytoréducteur est associé à un risque de récurrence plus faible (HR 0,23 ; $p = 0,005$). L'analyse de survie confirme que le taux de plaquettes est le principal déterminant de la récurrence (HR : 0,21, $p = 0,01$), indépendamment du type d'anticoagulant (Figure). Les varices œsophagiennes sont associées de façon indépendante aux saignements significatifs (OR : 3,8, $p < 0,0001$).

Conclusion : Nous montrons, au sein de l'étude la plus large à ce jour, que le traitement cytoréducteur diminue significativement le risque de récurrence thrombotique chez les patients avec NMP et TVS. De plus, nous démontrons que cibler un taux de plaquettes < 250 G/L permet de prévenir la récurrence de thrombose, sans augmenter le risque de saignement. Nos données suggèrent que l'utilisation des AOD doit se faire de façon prudente en cas de TVS associée aux NMP.

Courbes de survie sans récurrence thrombotique en fo



Posters commentés – Prix SFTH
Mercredi 30 septembre 2026
Thrombose et biologie vasculaire

00015 - Optimisation du choix des tests et des seuils pour l'évaluation pharmacodynamique de la réponse aux antiplaquettes : étude d'une cohorte de 2717 patients.

Q. Pomorski¹, E. Curis², A. Stepanian³, L. Goubeau⁴, A. Lesieur⁴, M. Delrue¹, M.A. Labeyrie⁵, J.G. Dillinger⁶, P. Reiner⁷, B. Huot⁸, B. Joly⁹, P. Gaussem¹⁰, V. Siguret¹, G. Jourdi¹

¹Hématologie Biologique, Hôpital Lariboisière, AP-HP. Nord, Paris, France ; Université Paris Cité, Inserm U1144, Oten-Optimisation Thérapeutique en Neuropharmacologie, Paris, France ;

²Hématologie Biologique, Hôpital Lariboisière, AP-HP. Nord, Paris, France ; Université Paris Cité, UR 7537, Biostm-Biostatistique, Traitement et Modélisation des Données Biologiques, Faculté de Pharmacie de Paris, Paris, France ;

³Hématologie Biologique, Site Unique de Biologie, CHU de Montpellier, Montpellier, France ; Phymedexp, Université de Montpellier, CNRS, Inserm, Montpellier, France ;

⁴Hématologie Biologique, Hôpital Lariboisière, AP-HP. Nord, Paris, France ;

⁵Neuroradiologie Interventionnelle, Hôpital Lariboisière, AP-HP. Nord, Paris, France ; Université Sorbonne Paris Nord, Inserm U942, Mascot-Cardiovascular Markers in Stressed Conditions, Paris, France ;

⁶Département de Cardiologie, Hôpital Lariboisière, AP-HP. Nord, Paris, France ; Université Sorbonne Paris Nord, Inserm U942, Mascot-Cardiovascular Markers in Stressed Conditions, Paris, France ;

⁷Département de Neurologie, Hôpital Lariboisière, Fhu Neurovasc, APHP. Nord, Paris, France ;

⁸Anesthésie et Réanimation, Hôpital Lariboisière, Fhu Promice, AP-HP. Nord, Paris, France ; Université Sorbonne Paris Nord, Inserm U942, Mascot-Cardiovascular Markers in Stressed Conditions, Paris, France ;

⁹Hématologie Biologique, Hôpital Lariboisière, AP-HP. Nord, Paris, France ; Université Sorbonne Paris Nord, Inserm U1138, Immunologie et Cancérologie Intégratives, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France ;

¹⁰Hématologie Biologique, Hôpital Européen Georges-Pompidou, AP-HP. Centre, Paris, France ; Université Paris Cité, Inserm U970, Paris Cardiovascular Research Center, Paris, France.

Introduction : L'évaluation de la réponse pharmacodynamique (PD) aux antiplaquettes, bien que non recommandée, mérite d'être considérée chez certaines patients à haut risque hémorragique ou thrombotique. Différents tests existent mais manquent de standardisation. Notre objectif était d'étudier la concordance des résultats de trois de ces tests et comparer deux approches de classification des résultats (binaire vs ternaire) dans une large cohorte de patients traités par anti-P2Y12.

Matériels et Méthodes : Une étude monocentrique rétrospective a été menée de mai-2015 à nov-2024. Les échantillons de patients traités par anti-P2Y12 ± aspirine ont été analysés par : VASP (vasodilator stimulated phosphoprotein) par cytométrie en flux (CMF) en sang total (index de réactivité plaquettaire en %) ; agrégation plaquettaire par transmission optique (LTA) en plasma riche en plaquettes (PRP), induite par ADP 5, 10 et 20µM (% d'agrégation maximale) ; et P-sélectine (Psel) par CMF en PRP après stimulation par ADP (% de plaquettes positives). Deux classifications des résultats ont été comparées : binaire, avec un seuil unique par test définissant la réponse au traitement comme optimale (≤ seuil) ou mauvaise (> seuil) ; versus ternaire, avec deux seuils définissant la réponse pour chacun des tests comme optimale (≤50%), non-optimale (50-70%) ou mauvaise (≥70%).

Résultats : Au total, ont été analysés 3642 échantillons issus de 2717 patients (55±16 ans, 52% femmes) hospitalisés en neurologie/neuroradiologie (56,3%), cardiologie (20,4%) ou autres services (23,3%) et recevant un anti-P2Y12 en monothérapie (905 échantillons : 686 clopidogrel, 98 prasugrel, 28 ticagrélor, 93 cangrélor) ou en bithérapie (+ aspirine, 2737 échantillons : respectivement 2262, 130, 272, 73). La corrélation entre les résultats du VASP et de LTA est améliorée avec l'augmentation de la concentration en ADP (r=0,49 à 5µM, 0,55 à 10µM et 0,59 à 20µM). Seuls les résultats de LTA obtenus avec ADP 20µM ont été retenus ensuite. Sur la base d'une classification binaire, 36% de

mauvaises réponses sont observées avec un seuil de VASP à 60%, 22% avec un seuil de LTA à 65%, 24% avec un seuil de Psel à 50%. Les concordances des tests deux à deux sont moyennes : kVSP-LTA=0,35 et kVSP-Psel=0,53. Un test est discordant par rapport aux deux autres dans 34% des cas (Figure 1). Sur la base d'une classification ternaire, deux types de discordances peuvent être observées (Figure 2) : mineure, dans 47% des cas, avec peu d'impact sur la gestion des antiplaquettes ; majeure dans 14% des cas avec de possibles retentissements sur la stratégie thérapeutique. L'association de l'aspirine à l'anti-P2Y12 n'a pas d'impact sur la classification des réponses obtenues avec les trois tests (test d'équivalence, p<0,0001).

Conclusion : L'application d'une classification ternaire, dont la pertinence clinique reste à établir, permettrait de mieux appréhender la variabilité de réponse PD aux anti-P2Y12 comparée à l'usuelle classification binaire.

Figure 1

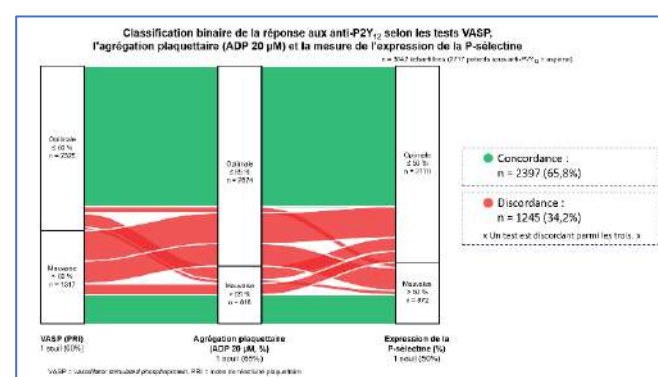
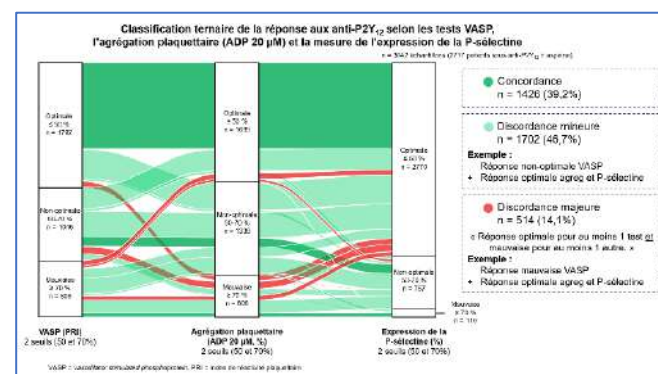


Figure 2



00082 - ADAM10 régule l'expression et le clivage de la Thrombomoduline.

C. Roze, C. Bernard, A. Pin, V. Siles, P.E. Morange, F. Peiretti

Aix Marseille Université, Inserm, Inrae, C2VN, Marseille, France

Introduction : La thrombomoduline (TM) est une glycoprotéine transmembranaire qui confère des propriétés anticoagulantes et anti-inflammatoires à l'endothélium vasculaire. Chez l'homme, des mutations du gène de la TM ont été associées à un risque accru de thrombose veineuse et chez la souris, son absence à la surface des cellules endothéliales entraîne la formation de thrombose, ce qui souligne son importance dans le contrôle de l'hémostase. L'implication de protéases endothéliales dans la régulation de

l'expression de la TM à la surface des cellules est peu documentée. Nous avons précédemment montré que l'inhibition de MMP et ADAM réduisait la libération de la TM des cellules endothéliales, suggérant l'implication de ces enzymes dans le clivage de la TM. L'objectif de ce travail était d'identifier la ou les protéases endothéliales responsables du clivage de la TM ainsi que les circonstances dans lesquelles ce clivage survient. Les conséquences de l'inhibition du clivage de la TM sur les propriétés anticoagulantes de l'endothélium ont également été étudiées.

Matériels et Méthodes : L'étude a été réalisée avec des cellules HEK293 non-modifiées ou déficientes en ADAM10 et/ou en ADAM17, ainsi qu'avec des cellules endothéliales (teloHAEC et HUVECTert2). La TM contenue dans les lysats cellulaires et libérée dans le surnageant de culture a été mesurée par ELISA et analysée par immunoblot. L'expression de la TM à la surface des cellules a été mesurée par cytométrie en flux. Les niveaux d'ARNm ont été mesurés par PCR en temps réel. L'activation de la protéine C à la surface des cellules endothéliales a été évaluée.

Résultats : La mesure de la libération de TM surexprimée dans les différents modèles de cellules HEK293 nous a permis d'identifier ADAM10 comme responsable de son clivage. Dans les cellules endothéliales, la libération de la TM endogène dans les milieux de culture a été augmentée par l'activation d'ADAM10 (A23187, Yoda1) et réduite par son inhibition pharmacologique ou génique (siRNA). ADAM10 est impliquée dans la libération de TM en conditions basale, inflammatoire (TNF- α) et lorsque les cellules sont exposées à un flux laminaire. L'inhibition pharmacologique ou génique prolongée d'ADAM10 augmente l'expression du gène de la TM et son expression à la surface cellulaire, ce qui améliore l'activation de la protéine C.

Conclusion : ADAM10 intervient dans le clivage constitutif et stimulé de la TM à la surface des cellules endothéliales. ADAM10 est impliquée dans la régulation de l'expression du gène de la TM par un mécanisme qui est en cours d'investigation.

00097 - P2Y12 receptor on monocyte-derived macrophages: modulation of expression and functional effects of ADP and ticagrelor.

A. Pontis¹, M. Lelong², I. Gouin-Thibault¹, V. Lecureur²

¹Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, IRSET (institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail) - UMR_S 1085, Rennes, France ;

²Univ Rennes, Inserm, EHESP, IRSET (institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail) - UMR_S 1085, Rennes, France.

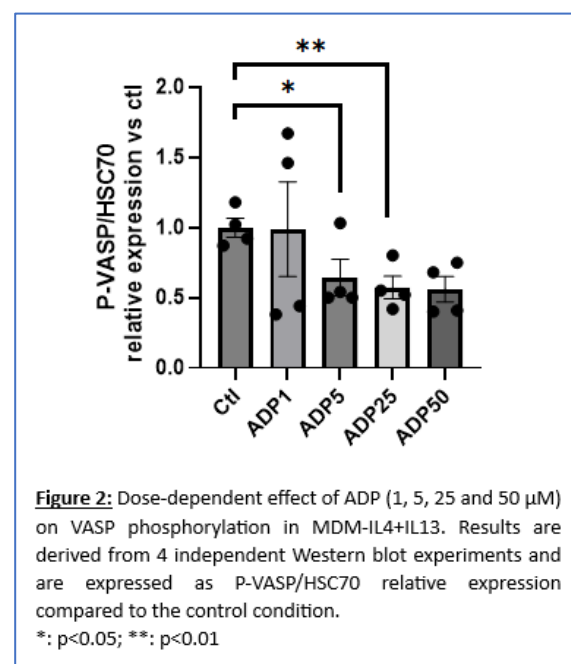
Introduction : We previously shown that P2Y12 receptor (P2Y12R), a transmembrane receptor to adenosine diphosphate (ADP), is expressed on monocytes and monocyte-derived macrophages (MDM) and that its mRNA expression is induced in MDM-IL4+IL13 and MDM-IL10+dexamethasone (DXM) with JAK/Stat-dependent and dexamethasone-dependent pathways respectively. However, modulation of its expression and activity by ADP and P2Y12R inhibitors (ticagrelor) are poorly understood. The aim of the study was to evaluate the effects of ADP and ticagrelor on P2Y12R expression and MDM functions.

Matériels et Méthodes : Peripheral blood mononuclear cells were collected from buffy coats (healthy donors, French Blood Establishment). Monocytes were differentiated into MDM (M-CSF) during 6 days. MDM were then polarized for 24 hours into MDM-IL4+IL13 or MDM-IL10+DXM. ADP was added in the culture medium for 20 minutes, 1 hour or 24 hours, with or without pretreatment with ticagrelor (1.5 μ M) for 15 minutes, before adding ADP. Quantitative PCRs were performed after RNA extraction (TRIzol™) and reverse transcription, using specific primers for P2Y12R and

pro-inflammatory markers. Vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) phosphorylation was evaluated by western blot after protein extraction using anti-phosphorylated-VASP(P-VASP) antibody. Activated CD11b expression was determined using flow cytometric direct immunofluorescence with the PE-anti-CD11b antibody. MDM invasion was evaluated using fibronectin-coated transwell inserts (8 μ m pore size) with MDM in the upper chamber and treatments in the lower chamber.

Résultats : Overall, P2Y12R mRNA expression was not modulated by ADP and/or ticagrelor in resting MDM-M0, MDM-IL4+IL13 or MDM-IL10+DXM, but some important interindividual variations were observed. Nevertheless, focusing on MDM-IL4+IL13 in which P2Y12R mRNA expression was induced by ADP, revealed that this induction was significantly repressed in the presence of ticagrelor ($p=0.037$) suggesting a positive feed-back of ADP on its own receptor expression (Figure 1). Preliminary results showed that some pro-inflammatory markers (CCL2, IL-1B, IL-8, TNF α) tended to be induced by ADP after 24 hours of exposure in MDM-M0 and after 1 hour in MDM-IL4+IL13. Ticagrelor reversed this effect, suggesting that the pro-inflammatory role of ADP is P2Y12R-dependent. VASP-phosphorylation was dose-dependently reduced by ADP in MDM-IL4+IL13 ($p=0.005$) (Figure 2) and such effect was partially reversed in presence of ticagrelor. However, ADP did not increase surface integrin CD11b activation.

Conclusion : In human macrophages, ADP induced a P2Y12R-dependent proinflammatory profile and had an effect on macrophage function that seems partly cytoskeleton-dependent, mediated by VASP-phosphorylation.



00136 - Natural Anticoagulant Deficiencies in COVID-19-Associated Coagulopathy: Predictive Value for In-Hospital Mortality.

N-K. Bentounes^{1,2}, A. Philippe^{1,2}, D. Borgel^{3,4}, D. Veyer⁵, L. Mauge^{1,2}, R.Chocron^{1,6}, H. Péré⁵, D. Lasne^{3,4}, O. Sanchez^{1,7}, J-L. Diehl⁸, D.M. Smadja^{1,2,10}, N. Gendron^{1,2,10}

¹Paris Cité University, INSERM UMR-S 970, Paris Cardiovascular Research Centre, Paris, France;

²Hematology Department, Assistance Publique Hôpitaux de Paris-Centre Université de Paris (APHP-CUP), European Hospital Georges Pompidou, PARCC, 56 rue Leblanc, Paris, 75015, France ;

³HITH, UMR_S 1176, INSERM, Univ. Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France ;

⁴Hematology department, Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Centre-Université de Paris (APHP-CUP), F-75014 Paris, France ;

⁵Virology department, Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Centre-Université de Paris (APHP-CUP), F-75015 Paris, France; Functional Genomics of Solid Tumors (FunGeST), Centre de Recherche des Cordeliers, INSERM, Université de Paris, Sorbonne Université, Paris, France ;
⁶Emergency department, Assistance Publique Hôpitaux de Paris; Centre-Université de Paris (APHP-CUP), F-75015 Paris, France ;
⁷F-CRIN INNOVTE, Saint-Étienne, France ;
⁸Université de Paris, Intensive Care Department, Assistance Publique Hôpitaux de Paris ; Centre-Université de Paris (APHP-CUP), F-75015 Paris, France ;

Introduction : Levels of antithrombin (AT), protein C (PC) and protein S (PS) and their clinical relevance remain controversial during COVID-19, as in other viral infections. The aim of this study was to determine the frequency of natural anticoagulant deficiencies at admission in hospitalized patients with COVID-19 and to assess their prognostic value for disease severity, the occurrence of thrombotic events during hospitalization, and in-hospital mortality.

Matériels et Méthodes : This is a single-center, retrospective cohort study of hospitalized patients with COVID-19 in which we analyzed several biomarkers of coagulopathy, including AT, PC, PS, and SARS-CoV-2 viremia at admission during the first wave of the COVID-19 pandemic.

Résultats : A total of 186 patients with COVID-19 were included. At admission, the frequencies of AT and PC deficiencies were 14.0% and 14.5%, respectively, while PS deficiency was observed in 28.0% of patients. At admission, 36 (19.4%) suffering from critical forms of COVID-19 were under MV in ICU, whereas 150 (81%) non-critical patients were hospitalized in medical wards. The frequencies of PC and PS deficiencies were higher in critical than in non-critical patients (30.6% vs. 10.7% and 44.4% vs. 24.0%, respectively). Among the 177 evaluable patients, 99.5% did not meet ISTH criteria for overt disseminated intravascular coagulopathy (DIC). Interestingly, IgG anti-PS were detected in 9.6% of patients with PS deficiency. Detectable SARS-CoV-2 RNAemia, AT and PC deficiencies at admission were significantly associated with in-hospital mortality. Median survival was shorter in patients with detectable RNAemia ($p=0.01$), AT ($p=0.002$) and PC deficiency ($p=0.0016$) at admission. In multivariable Cox proportional hazards regression analysis, AT and PC deficiencies were independently associated with in-hospital mortality (hazard ratio, HR 2.82, 95% CI 1.36–5.63, $p=0.004$ and HR 2.20, 95% CI 1.08–4.30, $p=0.02$, respectively).

Conclusion : Deficiency of natural anticoagulant inhibitors during the acute phase of severe COVID-19 is frequent and appears to be acquired, not related to DIC. However, AT and PC deficiencies at admission are relevant predictors of in-hospital mortality in patients with COVID-19. These data confirm that COVID-19-associated coagulopathy contributes to the worsening of the disease.

00143 - Activités pro-angiogénique et procoagulante des EV-ASC dans la sclérodermie systémique : enjeux pour la thérapie cellulaire autologue.

F. Sabatier¹, S. Simoncini¹, M. Velier¹, L. Bendass¹, C. Chareyre¹, F. Dignat-George¹, S. Robert¹, R. Lacroix¹, D. Noel², A. Bonifay¹, D. Ibarissen²

¹C2VN, Marseille, France,
²IRMB-U 1183, Montpellier, France

Introduction : La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie auto-immune rare caractérisée par une vasculopathie microvasculaire précoce, une dérégulation immunitaire et une fibrose progressive. Les lésions endothéliales conduisent à une raréfaction capillaire et une ischémie chronique, résultant d'un défaut d'angiogenèse malgré des taux élevés de VEGF. Les EV-ASC

(vésicules extracellulaires d'ASC) constituent une approche thérapeutique prometteuse, mais leur potentiel fonctionnel dans la ScS et leur profil hémostatique, critique dans ce contexte d'hypercoagulabilité, restent insuffisamment caractérisés.

Matériels et Méthodes : Les EV ont été isolées par ultracentrifugation (100 000 g) à partir de milieux conditionnés d'ASC de donneurs sains (DS-EV, $n=5$) ou de patients ScS, forme limitée (lScS) ou diffuse (dScS) ($n=5$), et caractérisées par cytométrie haute sensibilité (CD90, CD105, CD73, CD146, CD45, Annexine V). Leur potentiel pro-angiogénique a été évalué par deux tests complémentaires sur des HUVECs (effet dose 10/50/100 EV/cellule) : le test de formation de tubes sur Matrigel (T6h, T24h) et le test de bourgeonnement en sphéroïdes 3D. L'activité hémostatique a été explorée par un test de génération de FXa FT-dépendant et un test de génération de plasmine (effet dose 20K–200K EV ; $n=5$ DS, $n=5$ ScS).

Résultats : L'ensemble des EV-ASC testées démontre une activité angiogénique dans les deux modèles, mais une différence nette se dégage selon l'origine des EVs. Les DS-EV stimulent fortement l'angiogenèse, tandis que les lScS-EV conservent une activité modérée. Les dScS-EV présentent une activité réduite, voire inhibitrice à forte concentration. De plus, la déplétion en EV du milieu conditionné sclérodermique améliore paradoxalement l'angiogenèse, suggérant que l'état pathologique du donneur impacte les propriétés fonctionnelles de ses EV. Sur le plan hémostatique, DS-EV et ScS-EV présentent un profil procoagulant marqué, avec une génération élevée de FXa et une activité fibrinolytique réduite, sans différence entre groupes. Ce déséquilibre vers un état procoagulant est porté par l'expression du FT à la surface des EV, confirmée par cytométrie de flux (6–8 % des EV AnnexineV⁺ FT⁺), avec un effet dose-dépendant. (20K–200K EV).

Conclusion : Les EV-ASC possèdent des propriétés pro-angiogéniques intrinsèques significativement altérées dans la ScS, de façon graduée selon la sévérité (DS > lScS > dScS), évoquant un remodelage pathologique du cargo vésiculaire. Simultanément, toutes les préparations présentent une activité procoagulante FT-dépendante marquée sans contrepartie fibrinolytique. Ces caractéristiques justifient des contrôles qualité fonctionnels systématiques des lots thérapeutiques, mais aussi le développement de stratégies d'ingénierie visant à optimiser leur profil d'efficacité et sécurité en vue d'applications thérapeutiques dans la ScS.

00144 - Prevalence and clinical value of autoantibodies directed against lysobisphosphatidic acid in antiphospholipid syndrome.

M. Lambert¹, M. Robin², L. Munier¹, A. Beziane¹, J-L. Mège¹, D. Bertin¹, N. Bardin^{1,3}

¹Service d'Immunologie, Biogénopôle, Hôpital de la Timone, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Marseille, France ;
²Aix Marseille University, University Avignon, CNRS, IRD, IMBE, Marseille, France ;
³Aix Marseille University, INSERM, C2VN Marseille, France.

Introduction : Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease characterized by thrombotic and/or obstetric events associated with persistent antiphospholipid autoantibodies (aPLs) for at least 12 weeks^{1,2,3}. Recurrent thrombosis are frequent and represent the primary cause of death⁴. Despite their diagnostic value, conventional aPLs profiles remain insufficient to predict clinical outcomes, particularly in asymptomatic carriers^{5,6,7}. This highlights the need for additional biomarkers to stratify thrombotic risk and guide anticoagulant treatment. Autoantibodies directed against lysobisphosphatidic acid of G-

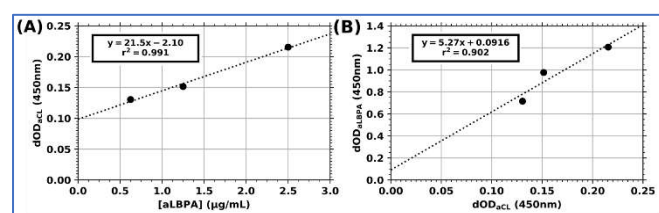
isotype (aLBPA IgG), a phospholipid structurally related to cardiolipin⁸, have been identified as markers of severity in COVID-19, a coagulopathy associated with aPLs. aPLs are thought to recognize the LBPA-EPCR (Endothelial Protein C Receptor) complex, triggering coagulation activation associated with reactive oxygen species production and neutrophil extracellular traps formation¹⁰. This study aimed to evaluate, for the first time, the prevalence and clinical relevance of aLBPA in patients with persistent aPLs.

Matériels et Méthodes : We conducted a retrospective study including 91 patients with persistent aPLs such as autoantibodies to cardiolipin (aCL), and/or to β_2 -glycoprotein-1 (aB2GP1), and/or lupus anticoagulant. This cohort is divided into symptomatic (n=60) and asymptomatic (n=31) groups, along with 33 aPL-negative controls. aLBPA IgG were detected in serum using a specifically developed enzyme-linked immunosorbent assay.

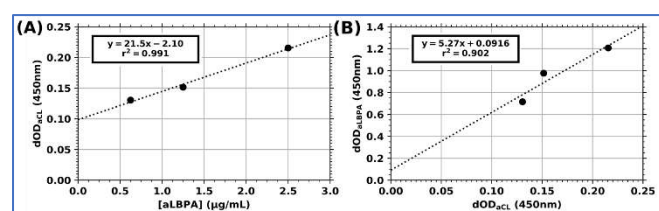
Résultats : We confirmed cross-reactivity of aCL on LBPA by measuring optical density of increasing concentrations of monoclonal aLBPA antibody on cardiolipin- and LBPA-coated plates ($r^2=0.902$, Fig.1). aLBPA were significantly more prevalent in patients with persistent aPL compared with controls (54.9%, $p<0.0001$, Fig.2). Within the aPL-positive population, aLBPA were more frequently detected in asymptomatic patients than in symptomatic ones ($p=0.027$, Fig.3). In contrast, patients with aPL positivity but without aLBPA were significantly associated with clinical APS manifestations, with a positive predictive value of 78% for clinical events. As a result of the cross-reactivity, aCL and/or aB2GP1 would bind to LBPA linked to EPCR, inhibiting protein C activation and triggering vascular thrombotic events. aLBPA only reflect antigenic stimulation of the immune system in response to increased LBPA production during infection¹¹. This new hypothesis, illustrated in Fig.4, builds on the double-hit theory^{12,13} and recent theory by Müller-Calleja et al.¹⁰.

Conclusion : Our study is the first to evaluate the clinical relevance of aLBPA in APS. Patients with an “aPL IgG positive and aLBPA IgG negative” profile appear to be at increased risk of developing thrombotic events. The combined assessment of aPL and aLBPA could therefore improve patient stratification and guide primary thromboprophylaxis in asymptomatic carriers.

Cross-reactivity between monoclonal aLBPA and aCL



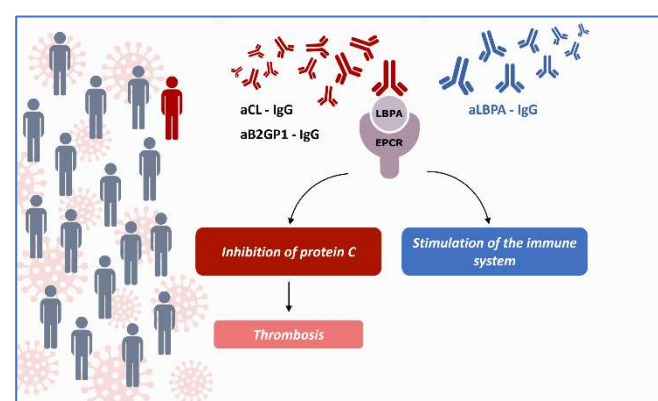
aLBPA prevalence in aPL-positive vs controls



Clinical characteristics by aLBPA profile

Anti-phospholipid antibodies profile	aPL IgG+ aLBPA IgG+ (N=50)	aPL IgG+ aLBPA IgG- (N=41)	p-value (Odds ratio) [95% CI]
Gender			
Women, n/N (%)	39/50 (78.0)	26/41 (63.4)	0.125 (2.05) [0.813; 5.15]
Men, n/N (%)	11/50 (22.0)	15/41 (36.6)	
Age at sampling, years, mean (SEM)	46.0 (2.06)	46.8 (2.43)	0.821 [-6.56; 6.99]
Age at first clinical event, years, mean (SEM)	40.1 (3.17)	43.4 (2.85)	0.444 [-5.25; 11.8]
Clinical profile			
Asymptomatic (ASY), n/N (%)	22/50 (44.0)	9/41 (22.0%)	0.0272 (2.9) [1.11; 7.06]
Symptomatic (SYM), n/N (%)	28/50 (56.0)	32/41 (78.0%)	
APS I, n/N _s (%)	20/28 (71.4)	21/32 (65.6%)	0.630 (1.31) [0.437; 3.93]
APS II, n/N _s (%)	8/28 (28.6)	11/32 (34.4%)	
Thrombosis (T) n/N (%)	21/50 (75.0)	21/41 (51.2)	0.568 (1.38) [0.461; 4.10]
Venous thrombosis, n/N _s (%)	14/21 (66.7)	14/21 (66.7)	1.00 (1.00) [0.277; 3.61]
Arterial thrombosis, n/N _s (%)	4/21 (19.0)	6/21 (28.6)	0.469 (0.588) [0.139; 2.49]
Venous and arterial thrombosis, n/N _s (%)	3/21 (14.3)	1/21 (4.76)	0.269 (3.53) [0.335; 37.2]
Obstetric complications (OC), n/N_s (%)	6/28 (21.4)	9/32 (28.1)	0.550 (0.697) [0.213; 2.28]
T + OC, n/N_s (%)	1/28 (3.57)	2/32 (6.25)	0.635 (0.556) [0.0476; 6.48]
Recurrence in SYM			
Recurrence of clinical events, mean (SEM)	1.96 (0.279)	2.06 (0.265)	0.800 [-0.674; 0.870]
Recurrence of T, mean (SEM)	1.86 (0.311)	1.67 (0.211)	0.615 [-0.950; 0.569]
Recurrence of OC, mean (SEM)	2.33 (0.760)	3.00 (0.745)	0.557 [-1.72; 3.06]
Recurrence of T + OC, mean (SEM)	N/A	2.00 (0.00)	N/A

aLBPA-related thrombosis mechanism in infection



00146 - Evaluation des stratégies thérapeutiques préventives de la maladie thrombo-embolique veineuse dans le post partum, chez des femmes asymptomatiques porteuses d'un facteur de risque génétique : Etude POSTPART AS 5-2.

D. Brieux¹, C. Hamery², Y-G. Dargaud³, A. Blet⁴, C. Huissoud⁵, L. Rugeri⁶

¹Gynécologie obstétrique, Hôpital universitaire de la Croix Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France ;

²Fédération ENAC ISAE-SUPAERO ONERA, Université de Toulouse, Toulouse, France ;

³Hémotase clinique, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard, Lyon, France ;

⁴Anesthésie et réanimation, Hôpital de la Croix Rousse, Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard, Lyon, France ;

⁵Gynécologie obstétrique, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard, Lyon, France ;

⁶Hémotase clinique, Hôpital de la Croix Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.

Introduction : La grossesse et le post-partum sont associés à un risque accru de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV). Ce risque est majoré par divers facteurs cliniques et obstétricaux. Les thrombophilies héréditaires, notamment les mutations hétérozygotes du facteur V Leiden (FVL) et du gène de la prothrombine (facteur II, FII), confèrent un sur-risque modéré. Toutefois, les recommandations concernant la durée de la thromboprophylaxie en post-partum chez les patientes asymptomatiques porteuses de ces mutations restent hétérogènes.

Objectif : Évaluer les pratiques de thromboprophylaxie en post-partum et comparer les issues cliniques selon la durée du

traitement chez des femmes asymptomatiques porteuses d'une mutation hétérozygote du FVL ou du FII.

Matériels et Méthodes : Étude observationnelle rétro-prospective, multicentrique, menée aux Hospices Civils de Lyon entre janvier 2020 et décembre 2025. Ont été incluses les patientes porteuses d'une mutation hétérozygote du FVL ou du FII, sans antécédent personnel de thrombose, ayant accouché durant la période d'étude. Le critère de jugement principal était la durée de la thromboprophylaxie en fonction des caractéristiques des patientes. Les critères secondaires incluaient la survenue de MTEV et d'effets indésirables dans les 12 semaines post-partum, en comparant un traitement court (≤ 14 jours) à un traitement prolongé (> 14 jours).

Résultats : Cent dix-huit grossesses ont été analysées. Vingt-sept patientes ont reçu un traitement court et 89 ont reçu un traitement prolongé. Une durée plus longue de thromboprophylaxie était associée à un âge > 35 ans, un score de Lyon élevé, le recours à l'assistance médicale à la procréation et la césarienne. Aucun événement thrombotique n'a été observé. Le traitement court (≤ 14 jours) était significativement mieux toléré que le traitement prolongé ($p < 0,001$), indépendamment du niveau de risque. Aucun effet indésirable majeur n'a été rapporté. La douleur et les ecchymoses au point d'injection ne différaient pas significativement entre les groupes. Dans le sous-groupe à faible risque, le traitement court était également associé à un meilleur vécu ($p = 0,029$).

Conclusion : En pratique, les patientes à haut risque reçoivent majoritairement une thromboprophylaxie de 6 semaines. Chez les patientes asymptomatiques porteuses d'une mutation hétérozygote du FVL ou du FII sans facteur de risque associé, une stratégie courte (≤ 14 jours) semble non inférieure à un traitement prolongé, avec un meilleur vécu. Ces résultats doivent être confirmés par des études de plus grande ampleur.

00149 - Adsorption of argatroban by activated charcoal-based compounds: Improvement of biological follow up in patients with HIT.

L. Blaret, M.A. Rwibuka, J. Szymezak, S. Guillou, J. Boulanger, V. Proulle, C. Tournois

Laboratoire d'hématologie, CHU, Reims, France

Introduction : Argatroban (ARG) is a direct thrombin inhibitor recommended as first-line anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia (HIT), particularly in those with renal impairment. However, ARG induces substantial analytical interferences, challenging clinical decision-making, especially during transition to vitamin K antagonist (VKA). Current recommendations advise discontinuation of ARG once the INR reaches 4.0 during ARG-to-VKA transition. To evaluate whether ARG can be adsorbed by activated charcoal-based compounds and whether this removal reduces ARG-related analytical interferences in vitro.

Matériels et Méthodes : A total of 489 plasma samples from 36 HIT patients were analyzed. Plasmatic argatroban concentrations (p[ARG], diluted TT assay, Hyphen Biomed®), prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), and chromometric assays of factors II, V, and VII were performed on an automated coagulometer according to the manufacturer's recommendations (Stago®, STA R Max3). ARG removal using activated charcoal-based compounds (DOAC-Stop, DS; Haematex Research®) was performed in 31/489 samples. Results were expressed as the difference

between values before and after DS treatment (Δ PT, Δ FII ...).

Résultats : The mean ARG infusion rate was 0.54 ± 0.41 $\mu\text{g/kg/min}$. Mean p[ARG] was 0.64 ± 0.40 $\mu\text{g/mL}$ and distributed across 4 concentration ranges ($\mu\text{g/mL}$): ≥ 0.05 – 0.39 (Prophylactic, 22%), 0.40 – 0.99 (Standard therapeutic, 56%), 1.00 – < 1.50 (High therapeutic, 17%) and ≥ 1.50 (Overdose, 5%). After DS treatment, p[ARG] became undetectable (< 0.05 $\mu\text{g/mL}$) in all samples. ARG-related interferences were significant, ranging from -9% (Δ FVII) to -94% (Δ FV), depending on p[ARG] ranges (Figure 1)($n=31$). An INR ≥ 4.0 was observed in 20/489 samples despite the absence of VKA therapy; among these, 1%, 10% and 38% fell within the Standard therapeutic, High therapeutic and Overdose ranges respectively (Figure 2)($n=489$). In 3 patients undergoing VKA initiation, ARG was discontinued at INR values of 1.70, 2.39 and 3.75. After DS treatment, corrected INR values were 1.13, 1.49, and 2.01 respectively-well below therapeutic VKA targets.

Conclusion : Activated charcoal-based compounds effectively remove ARG-related analytical interferences in vitro, improving the reliability of coagulation testing, particularly during ARG-VKA transition. This approach may help prevent misinterpretation and supports safer anticoagulation management in high-risk patients.

Argatroban related plasmatic interference

Plasmatic Argatroban concentration ranges ($\mu\text{g/mL}$)	Δ PT (%) (mean $\pm$ SD)	Δ FII (%) (mean $\pm$ SD)	Δ FV (%) (mean $\pm$ SD)	Δ FVII (%) (mean $\pm$ SD)
Prophylactic $\geq 0.05 - 0.39$	-23 $\pm$ 7	-14 $\pm$ 11	-29 $\pm$ 11	-9 $\pm$ 8
Standard therapeutic $0.40 - 0.99$	-37 $\pm$ 7	-36 $\pm$ 12	-38 $\pm$ 8	-26 $\pm$ 11
High therapeutic $1 - < 1.50$	-57 $\pm$ 11	-63 $\pm$ 12	-63 $\pm$ 9	-42 $\pm$ 19
Overdose ≥ 1.50	-63 $\pm$ 6	-80 $\pm$ 8	-94 $\pm$ 20	-60 $\pm$ 24

Argatroban-related plasmatic interferences expressed as the difference (Δ) between values before and after argatroban removal using activated charcoal-based compounds ($n=31$)

Posters commentés – Prix SFTH
Mercredi 30 septembre 2026
Hémorragie

00059 - Morbidité et mortalité chez les séniors atteints d'hémophilie modérée ou sévère en France (SENIORHEMO et FranceCoag).

M. Postzich¹, N.A.T. Nguyen¹, N. Giraud², Y. Collé²,
 A. Beltran Anzola¹, P. Auquier¹, R. D'oiron³, C. Tabele⁴,
 H. Chambost⁵, S. Susen⁶, C. Biron-Andreani⁷, A. Lienhart⁸, V. Gay⁹,
 N. Resseguier¹, & Seniorhemo Study Group¹⁰

¹Department of Epidemiology and Health Economics, La Timone Hospital / UR 3279 Ceress (Health Service Research and Quality of Life Center), Aix-Marseille University, Marseille, France ;

²French Patients Association for People with Haemophilia (AFH), Paris, France ;

³AP-HP, Haemophilia Treatment Centre, Hospital Bicêtre, Paris, France ;

⁴Department of Epidemiology and Health Economics, La Timone Hospital / UR 3279 Ceress (Health Service Research and Quality of Life Center), Aix-Marseille University, Marseille, France, Paris, France ;

⁵AP-HM, Haemophilia Treatment Centre, Children Hospital La Timone ; Francecoag Network, Marseille, France ;

⁶University Regional Hospital of Lille, Haemophilia Treatment Centre, Lille, France ;

⁷University Hospital of Montpellier, Haemophilia Treatment Centre, Montpellier, France ;

⁸University Hospital of Lyon, Haemophilia Treatment Centre, Hospital Edouard Herriot, Lyon, France ;

⁹Hospital of Chambéry, Haemophilia Treatment Centre, Chambéry, France,

¹⁰Francecoag Network, Marseille, France.

Introduction : Les séniors atteints d'hémophilie grave (SaHG ; > 60ans ; hémophilie modérée ou sévère), ont des comorbidités majeures liées aux conséquences de l'hémophilie. De plus, les comorbidités liées à l'âge s'ajoutent. Ces maladies peuvent interagir avec les complications dues à l'hémophilie et compliquer la prise en charge clinique. Par ailleurs, la génération actuelle des SaHG souffrent également de maladies virales liées à l'affaire du sang contaminé. L'objectif de cette étude est de décrire la morbidité et la mortalité des SaHG comparativement à la population générale française, de décrire les causes de mortalité, et d'évaluer les facteurs associés à la morbidité et mortalité.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude multicentrique qui incluent deux sous-études, une sur la morbidité et une sur la mortalité. La morbidité (≥ 1 comorbidité liée à l'âge) a été évaluée via un auto-questionnaire et des données issues du registre national FranceCoag. Les données de l'étude ont été comparées à des données de prévalence de l'enquête nationale CARE en utilisant des ratios standardisés de morbidité (SMorBR). Les facteurs associés à la morbidité ont été identifiés avec un modèle logistique multivariable. La mortalité a été évaluée sur la période 1994-2023 à partir des données du registre FranceCoag avec des ratios standardisés de mortalité (SMorTR) en utilisant des données de référence de mortalité de la population générale française. Les facteurs associés à la mortalité ont été évalués à l'aide d'un modèle de régression de Cox au temps transformé.

Résultats : Dans l'étude de morbidité (N = 278), 226 (81.3%) personnes souffraient d'au moins une comorbidité liée à l'âge, ce qui était comparable au niveau dans la population générale française sans qu'un excès de morbidité ait été observé. En analyse multivariable, un nombre élevé de complications de la maladie (OR [95% CI] : 1.91 [1.22 ; 3.04]) et une vie en couple (2.18 [1.07 ; 4.45]) étaient associées à la morbidité. Dans l'étude de mortalité (N = 701), la mortalité était supérieure à la population générale (SMorTR [95%CI] : 1.97 [1.74 ; 2.21]). Les causes de décès les plus fréquentes étaient le cancer (N [%] : 85 [34.7%]), l'hémorragie (68 [27.8%]), et les maladies hépatiques (48 [19.6%]). L'analyse multivariable a révélé les infections non résolues d'hépatite C (HR [95% CI] : 3.83 [2.54 ; 5.77]) et les infections au VIH (1.49 [1.06 ; 2.08]) comme facteurs associés.

Conclusion : Les SaHG nécessitent une prise en charge adaptée à leur âge qui prend en compte le risque de comorbidités liées à l'âge, les séquelles des hémorragies, et le suivi des infections virales. Des soins multidisciplinaires sont nécessaires, en intégrant à la fois des hématologues, mais aussi des programmes d'éducation thérapeutique. D'autres études sont nécessaires pour explorer le rôle de certains facteurs explicatifs, comme le rôle du partenaire et pour suivre le phénomène de morbidité chez les générations de SaHG à venir.

00064 - Succès de deux grossesses chez une patiente atteinte d'afibrinogénémie congénitale.

A. Le Pors¹, G. Morelle¹, M. De Menthon², P. David², A. Vello³,
 C. Galeotti¹, C. Szmulewicz⁴, M. Rullaude⁴, V. Jouffroy⁵, C. Becquart⁶,
 S. Jaouen⁷, A. Blandinières⁷, C. Lavenue-Bombled⁷, R. D'oiron¹,
 H. Maynadié¹

¹Centre de Référence de l'hémophilie et des Maladies Hémorragiques Rares, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France ;

²Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France ;

³Pharmacie à Usage Intérieur, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France ;

⁴Service de Gynécologie et Obstétrique, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France ;

⁵Service d'anesthésie et de Réanimation Chirurgicale, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France ;

⁶Service de Médecine de la Reproduction et Préservation-Hôpital Bécélère-APHP, Clamart, France ;

⁷Service d'hématologie Biologique, CRC Mhemo, CHU Bicêtre, AP-HP, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France.

Introduction : L'afibrinogénémie congénitale (AC) est une maladie hémorragique rare associée à un risque accru de complications obstétricales incluant fausse couche spontanée, décollement placentaire et hémorragie du post-partum. Un traitement substitutif par fibrinogène (Fg) suffisant est essentiel pour mener à bien les grossesses. Les taux résiduels recommandés diffèrent selon les experts et sont parfois difficiles à obtenir dû à l'augmentation de la consommation du Fg durant la grossesse. Nous rapportons deux grossesses non compliquées chez une patiente atteinte d'AC, en comparant les consommations de Fg et les taux résiduels obtenus en fonction du terme.

Matériels et Méthodes : Chaque grossesse a été obtenue par fécondation in vitro du fait d'une hypofertilité masculine, sous couvert de substitution en Fg pour la ponction ovocytaire. La prophylaxie habituelle de 46 mg/kg de Fg tous les 21 jours fut intensifiée à 69 mg/kg 2 fois par semaine dès le transfert d'embryon avec augmentation graduelle de la posologie en fonction des taux résiduels de Fg jusqu'en post-partum. Selon l'évolution des recommandations, les cibles étaient plus élevées pour la 2ème grossesse avec un taux de Fg ≥ 1 g/L dès le 1er trimestre et $\geq 1,5$ g/L pour l'accouchement et le post-partum.

Résultats : La 1ère grossesse a été obtenue à 36 ans. La patiente a accouché par césarienne en urgence pour rupture des membranes et présentation en siège à 38 SA+6 jours. La 2ème a été obtenue à 41 ans. Une césarienne fut programmée à 38 SA+1 jour pour utérus cicatriciel (table 1). La consommation de Fg a augmenté à chaque trimestre avec respectivement 76, 97 et 123 mg/kg/semaine pour la 1ère grossesse et 131, 136 et 152 mg/kg/semaine pour la 2ème grossesse (fig 2). Les taux résiduels moyens de Fg étaient respectivement de 0,84 g/L et 0,93 g/L pour la 1ère et la 2ème grossesse et sont restés $\geq 0,6$ g/L et $\geq 0,7$ g/L (fig 1). Les taux de Fg lors des deux accouchements étaient $\geq 2,0$ g/L permettant une

anesthésie péridurale et furent maintenus $\geq 1,3$ g/L jusqu'à 6 jours post-partum. Dans les deux cas, il n'y a eu aucune complication materno-fœtale pendant la grossesse, le travail et le post-partum avec des pertes sanguines de 200cc à l'accouchement. La patiente n'a pas reçu de thromboprophylaxie.

Conclusion : Le traitement substitutif par Fg instauré dès la conception et poursuivi jusqu'en post-partum a permis l'absence de complication hémorragique avec des taux de Fg plus bas que ceux des recommandations françaises actuelles. Au 3ème trimestre, pour des taux résiduels de Fg équivalents, la consommation de Fg fut plus importante pour la 2ème grossesse. Ceci pourrait être en rapport avec l'âge maternel, les autres paramètres n'étant pas significativement différents entre les deux grossesses notamment les poids néonataux et maternels. Ceci montre l'importance d'un suivi biologique régulier des patientes atteintes d'AC à chaque grossesse afin d'adapter au mieux la prophylaxie et ainsi éviter les complications.

Figure 1

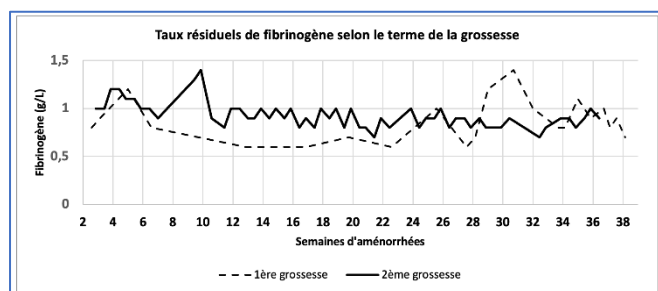


Figure 2

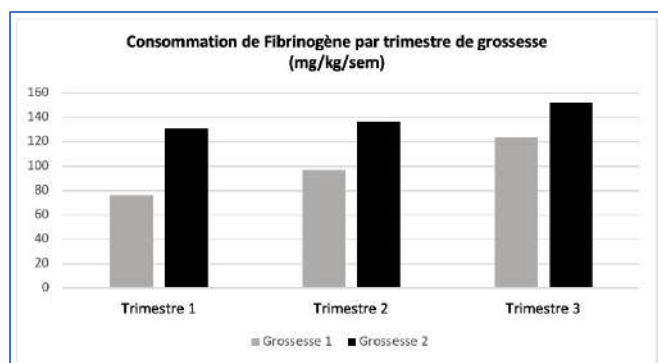


Table 1

Table 1 : Caractéristiques bio-cliniques des deux grossesses		
Grossesse	1 ^{re}	2 ^e
Age (années)	36	42
Taille (cm)	172	172
Poids (kg) avant la grossesse	66	65
Poids (kg) à l'accouchement	85	84
Terme	38 SA + 6	38 SA + 1
Complication maternelle	Aucune	Aucune
Complication néonatale	Aucune	Aucune
Pertes sanguines à l'accouchement (cc)	200	200
Poids néonatal (g)	3370	3220
Taux de fibrinogène à l'accouchement (g/L)	2,0	2,2
Consommation de fibrinogène par trimestre (mg/kg/sem)	1 ^{er} : 76 2 ^e : 97 3 ^e : 123	1 ^{er} : 131 2 ^e : 136 3 ^e : 152
Taux résiduels moyens de fibrinogène par trimestre (g/L)	1 ^{er} : 0,92 2 ^e : 0,70 3 ^e : 0,92	1 ^{er} : 1,04 2 ^e : 0,89 3 ^e : 0,85
Taux résiduels moyens de fibrinogène (g/L)	0,84	0,93

00068 - Sutacimig Prophylaxis in Glanzmann Thrombasthenia: Results from a Phase 2 Study with Long-Term Extension.

P. Saultier¹, R. D'oirion², L. Frenzel³, Q. Van Thillo⁴, P. Verhamme⁴, F. Xavier⁵, A. Artoni⁶, R. Schutgens⁷, K. Gomez⁸, G. Lowe⁹, J. Tarrant¹⁰, R. Pruthi¹¹, J. Zhou¹², M. Janbain¹³, U. Lorch¹⁴, A. Gosnell¹⁵, S. Sunkaraneni¹⁵, A. Qiuling He¹⁵, M. Kelly¹⁵, S. Sivapalaratnam¹⁶

¹APHM Hospital de La Timone, Marseille, France ;

²APHP Bicêtre University Hospital, Le Kremlin-Bicêtre, France ;

³Necker Hospital, Paris, France ;

⁴Ku Leuven, Leuven, Belgique ;

⁵University of Pittsburgh, Pittsburgh, États-Unis ;

⁶Fondazione Irccs Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italie ;

⁷University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Pays-Bas ;

⁸Royal Free London Nhs Foundation Trust, London, Royaume-Uni ;

⁹University Hospitals Birmingham Nhs Foundation Trust, Birmingham, Royaume-Uni ;

¹⁰St James's University Hospital, Leeds, Royaume-Uni ;

¹¹Mayo Comprehensive Hemophilia Center, Rochester, États-Unis ;

¹²University of California, San Diego, Rochester, États-Unis ;

¹³Tulane School of Medicine, New Orleans, États-Unis ;

¹⁴Richmond Pharmacology, London, Royaume-Uni ;

¹⁵Hemab Therapeutics, Cambridge, États-Unis ;

¹⁶Barts Health Nhs Trust, London, Royaume-Uni.

Introduction : Glanzmann thrombasthenia (GT) is a severe platelet disorder, resulting in impaired platelet aggregation. Sutacimig is a novel bispecific antibody designed to bind endogenous factor VIIa (FVIIa) and localize it to activated platelets via TLT-1, thereby increasing thrombin generation at sites of vascular injury. This study evaluates sutacimig as prophylactic therapy for GT.

Matériels et Méthodes : This open-label study enrolled adults with GT. Following a 6-week run-in with prospective bleeding event documentation, participants received subcutaneous sutacimig prophylaxis for 12 weeks with option to continue in long-term extension. Four dosing cohorts evaluated: 0.3 mg/kg Q2W (n=11); 0.6 mg/kg Q2W (n=13); 0.9 mg/kg Q2W (n=5); 0.3 mg/kg Q1W (n=5). Primary endpoint was safe; secondary endpoints included PK, PD, and preliminary efficacy measured by annualized treated bleeding event (ATBR) reduction. As of October 14, 2025, 34 participants completed the treatment period; 28 continuing in extension. Median age 40.5 years, baseline ATBR 42.0 (95% CI: 23.8, 74.3), median exposure 6.9 months (range 1.9-15.9). Adverse events (AEs) occurred in 94% of participants, predominantly mild to moderate, most common ($\geq 20\%$) included headache (24%), fibrin D-dimer increased (24%), and nasopharyngitis (21%). Three treatment-related thromboembolic events occurred (all grade 2, with concurrent VTE risk factors): proximal DVT (at highest dose level), IDVT, and SSPE (both less severe TE events which may be managed with serial imaging or anticoagulation). PK and PD analyzes demonstrated dose-proportional increases in exposure and accumulation of total FVII(a) and FVIIa with a strong correlation between PK and FVIIa or total FVII(a) levels. Three participants underwent procedures: 2 invasive surgeries (Mohs surgery and partial mastectomy) and 1 dental procedure, all with successful hemostatic outcomes requiring minimal to no intervention; 1 required post-procedure hemostatic management with low-dose rFVIIa. Interim efficacy showed 47% (95% CI: 24%, 63%) reduction in ATBR, with clinical activity across dose levels including 87% (95% CI: 80%, 91%) reduction in weekly dosing cohort (n=4), bleed location and cause, and with extended treatment beyond 12 weeks. Seven participants achieved 100% ATBR reduction.

Conclusion : Safety and clinical activity results continue to support potential of sutacimig as the first prophylactic therapeutic option in GT and will inform optimal dose selection and study design for Phase 3 development.

00071 - 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.

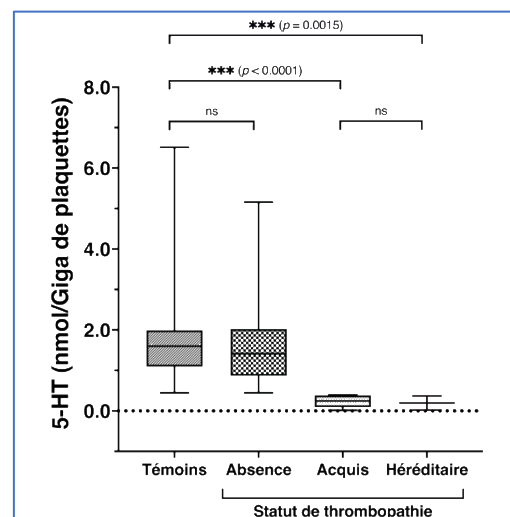
Introduction : L'ISTH recommande l'évaluation de la sécrétion granulaire dense dans le diagnostic des thrombopathies [1]. Bien que l'ATP soit le marqueur le plus couramment utilisé, la sérotonine (5HT) semble plus spécifique des plaquettes [2]. L'objectif de ce travail est de développer et évaluer de façon préliminaire le dosage de la sécrétion plaquettaire de 5HT par HPLC-MS/MS en comparaison au dosage de la sécrétion plaquettaire d'ATP par lumi-agrégométrie.

Matériels et Méthodes : Une population témoin (n=50, femmes=23, hommes=27, âge médian=27,5 ans) et une cohorte de patients adressés pour suspicion de thrombopathie (n=87, femmes=71, hommes=16, âge médian=37 ans) ont été établies. Des plasmas riches en plaquettes (PRP) ont été activés par une association de collagène et TRAP-6. L'ATP a été mesuré sur PRP activé par lumi-agrégométrie sur Chronolog-700 (Mast Diagnostic). La 5HT a été dosée par HPLC-MS/MS triple quadrupole 6495C (Agilent) sur plasma pauvre en plaquettes issu d'un PRP activé (PPP_a). Les valeurs de référence ont été établies aux 2,5^{ème} et 97,5^{ème} percentiles. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel GraphPad Prism v8.0.2, une p-value < 0,05 étant considérée significative.

Résultats : Dans la population témoin, les taux de 5HT avant et après activation plaquettaire sont significativement différents (Student, $p < 0,0001$), confirmant la provenance plaquettaire de la 5HT mesurée. Avant congélation, les PPP_a semblent stables 4 heures (n=9, $p = 0,0742$, Wilcoxon). Après 1 cycle de congélation-décongélation puis recongélation à -20°C pendant 1 an, les PPP_a semblent stables (n=19, Wilcoxon, $p = 0,3124$). Les valeurs de référence établies sont 0,487-6,186 nmol/Giga. Dans la cohorte patients, le seuil à 0,487 nmol/Giga a montré des taux similaires aux témoins chez les patients sans diagnostic avéré de thrombopathie (Mann Whitney, $p = 0,0758$; figure 1). Les taux étaient significativement abaissés chez les patients atteints de thrombopathie héréditaire ou acquises (Mann Whitney, $p = 0,0015$ et $p < 0,0001$ respectivement ; figure 1). Deux patients sans diagnostic avéré de thrombopathie présentaient des taux de 5HT légèrement en dessous du seuil. La comparaison des techniques ATP et 5HT montre une faible corrélation (n=86, Spearman $\rho = 0,177$, $p = 0,039$) et une faible concordance (Kappa de Cohen, $\kappa = 0,252$).

Conclusion : Le dosage de la sécrétion de 5HT par HPLC-MS/MS à partir d'un PPP_a semble efficace pour diagnostiquer les thrombopathies héréditaires et acquises. Contrairement à l'ATP, la congélation des PPP_a offre la possibilité de différer l'analyse et réaliser des dosages en séries, tout en s'intégrant dans un cadre qualité en bénéficiant de contrôles qualité et d'évaluations externes de la qualité. Toutefois, la 5HT est plus sensible aux interférences médicamenteuses, rappelant l'importance des renseignements thérapeutiques et expliquant la faible concordance avec l'ATP. La principale limite de l'étude est la faible effectivité de thrombopathies héréditaires, d'où la nécessité d'une étude multicentrique.

Figure 1 : Résultats globaux du dosage de 5HT chez les témoins et patients



Bibliographie

- ¹ Gressle 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. 8-storage pool disease : an underestimated cause of unexplained bleeding. *Hématologie* 2017 ; 23:243-254.

00086 - Gestion d'une double antiagrégation plaquettaire chez un hémophile A modéré sous efanesoctocog alfa (ALTUVOCT®) après angioplastie coronaire avec pose de stent actif.

M.C. Laroque¹, T. Lauvray², S. Lagarde², S. Girault³, P. Birot⁴, M. Donnard⁴, J. Feuillard⁴

¹Hématologie - Limoges (France), Limoges, France ;

²Pédiatrie, Limoges, France ;

³Hématologie, Limoges, France ;

⁴Biologie, Limoges, France.

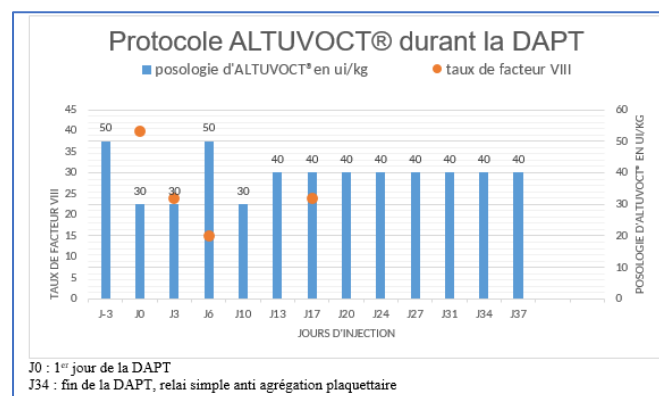
Introduction : Le vieillissement de la population hémophile s'accompagne d'une prévalence croissante des pathologies cardiovasculaires. La gestion de la double antiagrégation plaquettaire (DAPT), indispensable après la pose de stents actifs, représente un défi clinique majeur. Le risque hémorragique est en effet majoré par la synergie entre le déficit constitutionnel en facteur de coagulation et l'inhibition plaquettaire. L'étude française COCHE (Guillet et al., *Thromb Haemost* 2021) a démontré que le risque de saignement sous antithrombotiques est corrélé au taux de facteur basal. Pour sécuriser la DAPT, un taux résiduel de FVIII d'au moins 20 % est recommandé. L'efanesoctocog alfa (ALTUVOCT®), FVIII à demi-vie ultra-longue, offre de nouvelles perspectives pour maintenir ces taux cibles de manière stable et simplifiée.

Matériels et Méthodes : Nous rapportons le cas d'un patient de 69 ans, atteint d'hémophilie A modérée (FVIII basal à 2 %), présentant des lésions tritronculaires serrées nécessitant une angioplastie avec pose de stents actifs. La stratégie thérapeutique a consisté en l'instauration d'une DAPT pendant 30 jours. Afin de maintenir un taux résiduel > 20 % tout en limitant la contrainte des injections, une prophylaxie par efanesoctocog alfa deux injections par semaine a été mise en place. Les dosages biologiques ont été réalisés par technique chromogénique (réactif bovin) spécifique pour l'efanesoctocog alfa (calibrant ALTUVOCT®).

Résultats : Sous un régime de 40 UI/kg deux fois par semaine pendant la période critique de la DAPT, les taux de FVIII résiduels ont été maintenus de façon constante aux alentours de 20 %. Aucun

événement hémorragique majeur ni saignement occulte (notamment digestif, point de vigilance de l'étude COCHE) n'a été déploré. Sur le plan cardiovasculaire, aucune complication thrombotique ni resténose de stent n'a été observée. La simplification du schéma posologique (2 injections/semaine contre 3 à 4 avec les facteurs standards ou à demi-vie prolongée classiques pour de tels taux résiduels) a permis une excellente observance et une amélioration de la qualité de vie perçue par le patient.

Conclusion : Ce cas clinique met en évidence la place des facteur VIII à demi-vie ultra longue dans la stratégie thérapeutique des patients hémophiles A sous DAPT. Le maintien d'un taux de facteur VIII supérieur à 20%, seuil de sécurité identifié par les données du registre français, constitue un levier essentiel pour sécuriser la prise en charge de cette population vieillissante présentant des comorbidités cardiovasculaires.



00102 - Etude des granules plaquettaires par cytométrie en flux : mise au point et détermination d'intervalles de référence quantitatifs.

M. Charles, M. Saydoulaev, M. Vasbien, C. Philippart, J-M. Huberty, L. Alabiso, M. Rollin, L. Luyten, V. Tomme, J-M. Minon

Service de Biologie Clinique, Centre Hospitalier Régional de la Citadelle, Liège (Belgique)

Introduction : La lumi-agrégométrie est actuellement la méthode la plus utilisée pour étudier les granules plaquettaires¹ mais elle nécessite de grands volumes d'échantillon et manque de sensibilité en cas de thrombopénie^{2,3}. La cytométrie en flux est une solution prometteuse face à ces limites^{1,2,3} mais la Société Internationale de Thrombose et d'Hémostase (ISTH) déplore l'absence de standardisation et d'études cliniques permettant le déploiement de son usage². Les objectifs de ce travail étaient (1) la mise au point, en cytométrie en flux, de la détection de CD63 et CD62P après activation par le Thrombin Receptor Activator Peptide (TRAP) en suivant les recommandations de standardisation de l'ISTH^{1,2}, (2) la détermination d'intervalles de références quantitatifs locaux pour la cytométrie en flux, (3) la détermination d'intervalles de références locaux pour la lumi-agrégométrie avec le TRAP.

Matériels et Méthodes : Sur un effectif de 23 individus sains, ont été réalisées les mesures suivantes : (1) l'agrégation plaquettaire sur plasma riche en plaquettes (PRP) après activation par le TRAP à 10 μ M et 25 μ M sur l'agrégomètre TA-8V® (Mettler Toledo®), (2) le test luciférine-luciférase sur PRP après activation par le TRAP à 25 μ M sur le lumi-agrégomètre Chrono-log®, (3) l'expression de CD63 et CD62P sur sang total avant et après activation par le TRAP à 25 μ M sur le cytomètre en flux FACSLytic® (BD®) (immunomarquage indirect à la fluorescéine (FITC) et usage de billes de calibration quantitative en nombre de sites par plaquette (Antibody Bound per Cell, ABC) (Biocytex®))^{3,4,5}.

Résultats : Les intervalles de référence déterminés localement sont (1) pour l'agrégométrie : 70,28–101,57% (TRAP 10 μ M) et 69,25–97,52% (TRAP 25 μ M), (2) pour la luminescence : 0,48–2,74 nmol/L d'ATP, (3) pour la cytométrie en flux (GeoMean (ABC) et CV (ABC)) : 669–1401 et 47–196 (CD63), 1580–5526 et 70–146 (CD63 activé), 524–2256 et 88–192 (CD62P) et 5513–14493 et 53–117 (CD62P activé). En cytométrie en flux, les intervalles de référence étaient statistiquement différents avant et après activation (p-valeur < 0,001) ce qui permet de mettre en évidence la dégranulation plaquettaire chez un individu sain. Les intervalles de référence, déterminés sur un échantillon de petite taille, présentent plusieurs limites statistiques⁶. La méthode alternative recommandée par le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) pour les effectifs réduits, consistant à comparer des valeurs mesurées localement à des valeurs de référence de la littérature, est impossible étant donné l'absence d'intervalles quantitatifs faisant consensus⁶.

Conclusion : L'étude des granules plaquettaires par cytométrie en flux est prometteuse et nécessite des études standardisées de plus grande ampleur permettant la détermination de valeurs de référence quantitatives robustes et l'évaluation de son utilité clinique pour prédire le risque hémorragique dans le cadre des troubles des granules plaquettaires.

00120 - Syndrome de Willebrand acquis et thrombocythémie essentielle : intérêt de l'activité vWF:GPIbM et de la liaison au collagène.

M. Schaller¹, L. Cailly², S. Moyrand³, F. Grand³, L. Macchi⁴, E. Cayssials⁵, J. Carré⁴

¹Service d'hématologie Biologique, CHU de Poitiers ; Université de Poitiers, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Poitiers, France ;

²Service d'hématologie Clinique, CHU de Poitiers, Poitiers, France ;

³Service d'hématologie Biologique, CHU de Poitiers, Poitiers, France ;

⁴Service d'hématologie Biologique, CHU de Poitiers ; Irmetist, Inserm U1313, Poitiers, France ;

⁵Service d'hématologie Clinique, CHU de Poitiers ; Irmetist, Inserm U1313, Poitiers, France.

Introduction : Le syndrome de Willebrand acquis (SWA) est un déficit acquis en facteur von Willebrand (vWF). Il complique les néoplasies myéloprolifératives sans chromosome Philadelphie (NMP Phi-) en augmentant le risque hémorragique. Dans la thrombocythémie essentielle (TE), un déficit en multimères de haut poids moléculaire (MHPM) du vWF a été identifié par électrophorèse, méthode chronophage et spécialisée. L'étude de la liaison du vWF au collagène (vWF:CB) reflète la multimérisation du vWF mais reste peu évaluée de ce contexte, tout comme l'activité GPIbM (vWF:GPIbM) dont l'utilisation est répandue. Notre étude compare les performances diagnostiques de ces deux tests au CHU de Poitiers dans le SWA associé à la TE, afin de guider de façon pertinente la pratique clinique.

Matériels et Méthodes : Cette étude rétrospective monocentrique compare le vWF:CB (Asserachrom®, Stago) et vWF:GPIbM (Innovance®, Siemens) chez des patients atteints de NMP Phi- (majoritairement TE Jak2 V617F muté), de maladie de Willebrand (vWD) constitutionnelle, et des témoins (numération plaquettaire (NP) normale, sans hémopathie, vWD exclue). Le vWF:Ag (STA-LIATEST®, Stago), le profil multimérique du vWF et la NP sont également recueillis. Le vWF:CB a été dosé de manière prospective pour les NMP Phi- et témoins. Les tests statistiques utilisés comprennent le test de Mann-Whitney, la régression linéaire et l'analyse de Bland-Altman.

Résultats : Chez les patients vWD (n=24) présentant une diminution des MHPM, le vWF:CB est significativement plus bas par rapport aux patients vWD avec un profil multimérique normal (médiane 12,5%, n=15 vs. 49%, n=9, respectivement ; p<0.0001).

Chez les patients vWD et témoins pour lesquels vWF:GPIbM et vWF:CB sont disponibles (n=11), celles-ci sont corrélées de façon linéaire ($r^2=0.62$), avec des valeurs de vWF:CB légèrement inférieures aux valeurs de vWF:GPIbM. Chez les patients NMP Phi- pour lesquels le vWF:CB est dosé (n=6), le ratio vWF:CB/vWF:Ag diminue lorsque la NP augmente selon une relation linéaire ($r^2=0.87$, range NP [232 – 1631] G/L). Chez les patients TE mutés Jak2 au diagnostic (NP médiane 810 G/L, range [590 – 1055]), le ratio vWF:GPIbM/vWF:Ag est significativement plus bas que chez les témoins (médiane 0.75, n=8 vs. 1.03, n=10, respectivement ; $p<0.05$).

Conclusion : Ces résultats issus de petits effectifs confirment que le vWF:CB reflète le profil multimérique du vWF chez les patients vWD, et que vWF:GPIbM et vWF:CB sont corrélées entre elles. Le ratio vWF:CB/vWF:Ag diminue avec l'augmentation de la NP dans les NMP Phi- et le ratio vWF:GPIbM/vWF:Ag est significativement diminué chez les patients TE mutés Jak2 au diagnostic. Nos résultats suggèrent que les performances des activités vWF:CB et vWF:GPIbM connues dans la vWD sont transposables à la TE et que ces tests sont adaptés au diagnostic du SWA dans la TE. L'étude des patients, le dosage du vWF:CB chez les patients NMP Phi- et le recueil des éventuels événements hémorragiques sont toujours en cours.

00121 - Analyse cinétique des courbes de coagulation en échec sur automate à détection optique : étude des profils de TP et de TCA.

N. Ben Saad, E. Bouchoucha, S. Makhoulouf, R. Hadj Taieb, H. Baccouche, A. Chakroun, S. Mahjoub

Hopital La Rabta, Tunis, Tunisie

Introduction : En hémostase de routine, la mesure des temps de coagulation par l'analyseur ACL TOP 550 se fonde sur la détection de la fibrinofomation par variation d'absorbance optique. Tout échec de détection dans la fenêtre temporelle standard génère un résultat « Échec », suivi d'un passage automatique en mode étendu. Ces courbes d'échec sont rarement exploitées au-delà du rejet ou de la repasse. Pourtant, leur morphologie contient une information étiologique qui serait exploitable. L'objectif de cette étude était d'analyser et de classer les différents profils des courbes en échec.

Matériels et Méthodes : Etude descriptive rétrospective menée sur un mois (18 février – 18 mars 2026) au sein d'un laboratoire d'hématologie de 3ème ligne. L'ensemble des résultats de TP et de TCA présentant un échec en mode standard et/ou en mode étendu ont été recensés sur l'ACL TOP 550. Pour chaque cas, la morphologie de la courbe (brute et dérivée), la qualité pré-analytique du prélèvement, le contexte clinique, les traitements anticoagulants, les indices HIL ainsi que les bilans complémentaires disponibles ont été colligés.

Résultats : Sur 5 277 échantillons analysés, 102 courbes en échec ont été recensées (1,93 %). Les services les plus représentés étaient les urgences (23,5 %), la cardiologie (23,5 %), la chirurgie générale (12,7 %) et la chirurgie cardio-vasculaire (11,8 %). La répartition des échecs était : TCA isolé (n=56 ; 54,9 %), association TP+TCA (n=24 ; 23,5 %) et TP isolé (n=22 ; 21,6 %). L'analyse morphologique des courbes, confrontée au contexte clinico-biologique, a permis d'identifier six catégories étiologiques : les erreurs pré-analytiques (n=38 ; 37,3 %), suivies de l'héparinothérapie (n=27 ; 26,5 %), du surdosage en AVK (n=14 ; 13,7 %), des interférences HIL sévères (n=3 ; 2,9 %), de l'hypofibrinogénémie (n=2 ; 2,0 %) et de la CIVD (n=2 ; 2,0 %). Les courbes restées inexplicées après analyse contextuelle représentaient 16 cas (15,7%). L'analyse cinétique des

courbes d'échec (CWA) a objectivé 5 profils morphologiques distincts : allongement de la phase de latence avec une dérivée première élargie et de hauteur réduite sur courbes TCA (héparine) ; plateau tardif avec première dérivée de hauteur réduite sur courbes TP (AVK) ; effondrement de l'amplitude optique (ΔH) à dérivée inexploitable (hypofibrinogénémie sévère) ; ascension linéaire sans sigmoïde identifiable (CIVD décompensée) ; et un groupe hétérogène regroupant des profils plats, des ascensions précoces avec absence de baseline, des courbes descendantes et des profils tronqués (causes pré-analytiques).

Conclusion : Bien que rares (1,93 %), les échecs cinétiques sont particulièrement chronophages en routine. L'analyse visuelle des courbes d'échec, couplée à l'interprétation du mode étendu, est un outil diagnostique sous-exploité qui, intégré dans un algorithme décisionnel, permettrait d'éviter les repasses inutiles, de réduire le délai de rendu des résultats et d'améliorer l'orientation clinique.

00139 - Thrombopénie familiale dans un contexte obstétrical: et si c'était une maladie de Willebrand type 2B ?

N. Bentounes¹, I. Martin Toutain¹, A. Launois¹, A. Vincenot², D. Frimagacci¹, D. Badoiu¹, E. De Raucourt¹, C. Flaujac¹

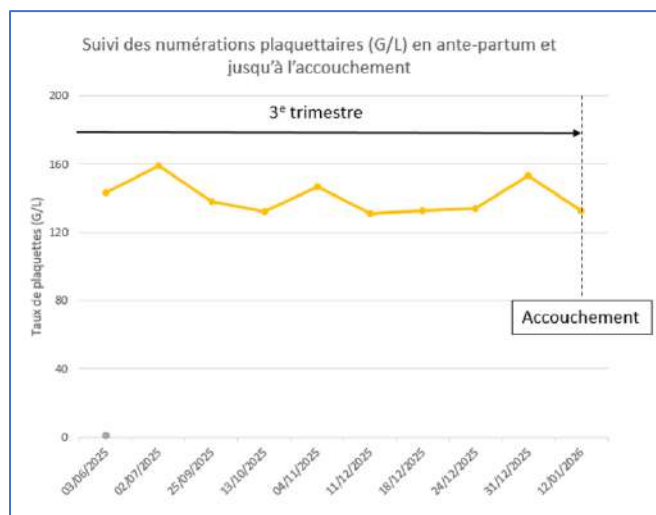
¹André Mignot, Paris, France ;

²Robert Debré, Paris, France.

Introduction : La maladie de Willebrand (MW) de type 2B est un sous-type rare de MW au phénotype hétérogène, caractérisée par une mutation gain de fonction augmentant l'affinité du facteur von Willebrand (vWF) pour son récepteur plaquettaire GPIb, pouvant donc entraîner une thrombopénie. Son diagnostic est complexe, notamment en cas de présentation atypique avec un bilan Willebrand normal.

Résultats : Une patiente de 36 ans, G2P2 est adressée au troisième trimestre pour exploration d'une thrombopénie isolée à 132 G/L, avec chronicité et notion familiale (chez sa sœur et sa mère) A la fin de sa première grossesse en 2016, une thrombopénie à 72 G/L avait nécessité une corticothérapie avec une réponse partielle, permettant un accouchement par voie basse avec une anesthésie loco-régionale (ALR). Les antécédents étaient également marqués par une hémorragie sévère du post-partum traitée par NALADOR® et tamponnement intra-utérin, sans transfusion. Aucun autre antécédent hémorragique personnel n'est rapporté. Le bilan d'hémostase initial réalisé à 27SA retrouvait des tests globaux normaux (dont fibrinogène 3.2g/L), un temps d'occlusion plaquettaire normal avec les deux cartouches, ainsi que des taux de vWF activité GPIbM (86 %) et antigène (98 %), avec un facteur VIII à 110 % ainsi que des ratios normaux. Le bilan Willebrand était subnormal, pour le terme de la grossesse par rapport aux bilans habituellement observés. Devant cette possible thrombopénie constitutionnelle, une analyse génétique par séquençage haut débit a été réalisée, mettant en évidence un variant du gène VWF : c.3802C>A, p.(His1268Asn), déjà décrit comme variant pathogène chez les patients avec une MW de type 2B (1). A noter que certains variants de MW de type 2B sont connus pour avoir une thrombopathie associée. Devant les antécédents personnels rassurants, et la première grossesse avec ALR, la prise en charge obstétricale a reposé sur une surveillance rapprochée de la numération plaquettaire (objectif avec taux > 80 G/L) pour autoriser l'ALR (fig1). Une prophylaxie par acide tranexamique en post-partum a été administrée de manière systématique et poursuivie 5 jours et l'injection de vWF recombinant n'a été envisagée qu'en cas d'hémorragie sans cause obstétricale retrouvée. L'accouchement s'est déroulé à terme avec un volume de pertes sanguines estimé à 100 mL. Le nouveau-né ne présentait pas de thrombopénie à la naissance (355 G/L sur sang de cordon).

Conclusion : Ce cas illustre une présentation atypique de MW de type 2B, révélée par une thrombopénie familiale sans dissociation du bilan Willebrand, y compris en cours de grossesse. Il souligne l'intérêt du séquençage génétique dans l'exploration des thrombopénies inexpliquées permettant ainsi d'établir le diagnostic et d'adapter la prise en charge en anticipant au mieux le risque hémorragique maternel. La caractérisation phénotypique (test d'agrégation, RIPA) sera réalisée à la prochaine consultation au CRC-MHC.



00145 - Evaluation biologique des anti-TFPI chez un hémophile B sévère avec inhibiteur : utilité du test de génération de thrombine.

O. Brunner¹, G. Poitevin², A. Butelet¹, A. Dericquebourg³, S. Guillou¹, J. Szymezak¹, C. Tournois⁴, J. Boulanger⁴, B. Aubriot⁵, P. Nguyen², V. Proulle⁴

¹Service d'hématologie, CHU de Reims, Reims, France ;

²Université de Reims Champagne-Ardenne, Reims, France ;

³Service d'hématologie, CHU de Lyon Est, Université de Lyon Est, Lyon, France ;

⁴Service d'hématologie, CHU de Reims, Université de Reims Champagne-Ardenne, Reims, France ;

⁵Service de Médecine Interne, CHU de Reims, Reims, France.

Introduction : Les anticorps monoclonaux dirigés contre l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (anti-TFPI-MoAb) ont modifié la prise en charge des patients atteints d'hémophilie B sévère avec inhibiteurs (sHBwl). Cependant, aucun test biologique fiable n'est actuellement disponible pour surveiller ces thérapies de rééquilibrage. Le test de génération de thrombine (TGT) apparaît comme un outil prometteur pour évaluer à la fois l'efficacité hémostatique et le risque thrombotique, en particulier chez les patients présentant des comorbidités. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'utilité du TGT pour le suivi biologique d'un patient sHBwl avec facteurs de risque cardiovasculaire, traité successivement par deux anti-TFPI-MoAb.

Matériels et Méthodes : Un patient de 37 ans sHBwl (titre d'inhibiteur 1–185 UB), obèse (IMC 34 kg/m²) et hypertendu (non traité) a reçu du befovacimab (150 mg/semaine) pendant 7 mois (M), puis du concizumab (0,2 mg/kg puis 0,15 mg/kg) pendant 19 M. Le taux annuel de saignements (TSA) initial était de 3. Le TGT a été réalisé de manière séquentielle (M0–M6/M19) par thrombographie automatisée calibrée (CAT), conformément aux recommandations du fabricant (réactifs PRP-, PPP- et PPP-Low, STAGO).

Résultats : De M1 à M6/19, le profil hypocoagulable initial a été corrigé sous les deux traitements (Tableaux 1–2) (PPP-Low M0 : pic

= 8 nM et potentiel endogène de thrombine (ETP) = 212 nM·min versus valeurs normales 124 ± 57 et 1329 ± 324 nM, respectivement). Aucun paramètre n'a dépassé les valeurs normales, suggérant l'absence de tendance prothrombotique induite par le traitement. À M1, le pic et l'ETP se normalisaient sous befovacimab (79 nM / 965 nM·min) et concizumab (50 nM / 730 nM·min), et restaient stables jusqu'à M6 et M19, respectivement. Le temps au pic se normalisait sous befovacimab mais pas sous concizumab, quel que soit le dosage. Cliniquement, le TSA diminuait à 1,1 sous concizumab, avec deux hémarthroses gérées uniquement par glaçage et repos. Les D-dimères restaient élevés mais stables. Aucun événement thrombotique n'a été observé.

Conclusion : Ce cas illustre l'intérêt du TGT pour le suivi biologique des patients sHBwl recevant des anti-TFPI-MoAb, en particulier en présence de comorbidités. L'amélioration clinique et l'absence d'événements thrombotiques suggèrent un profil de sécurité favorable. Ces résultats renforcent le potentiel du TGT pour évaluer l'efficacité, la stabilité et la sécurité des thérapies non substitutives.

Paramètres biologiques sous Concizumab

	Contrôles Moyenne (Ecart-type)	M0	M1	M3	M8	M10	M13	M16	M19
PPP Low – FT1									
Lagtime (min)	7 (1)	8	5	5	6	6	5	6	7
ETP (nM·min)	1329 (324)	84	730	1306	885	895	1162	1299	1841
Peak (nM)	124 (57)	4	50	101	60	73	77	83	96
Time to peak (min)	13 (2)	20	16	13	18	16	17	8	25
Velindex (nM/min)	22 (17)	0	5	13	5	7	6	7	5
PPP – FT5									
Lagtime (min)	4 (1)	4	3	3	3	3	3	3	4
ETP (nM·min)	1625 (247)	601	1081	1262	1183	1723	1443	1564	1943
Peak (nM)	216 (45)	42	125	197	195	300	243	234	235
Time to peak (min)	8 (1)	10	9	7	6	7	6	7	9
Velindex (nM/min)	50 (18)	8	24	54	59	91	73	60	48
PRP									
Lagtime (min)	8 (1)	9							6
ETP (nM·min)	1604 (325)	131							1670
Peak (nM)	105 (28)	5							126
Time to peak (min)	20 (3)	25							18
Velindex (nM/min)	9 (4)	0							11

Légendes :
 Temps de latence : Lagtime, min
 Potentiel Endogène de Thrombine : ETP, nM·min
 Pic : Peak, nM
 Temps au pic : Time to peak, min
 Vitesse : Velindex, nM/min
 Réactifs pour le TGT en Plasma Pauvre en Plaquettes : PPP Low FT1 / FT5, Stago
 Réactifs pour le TGT en Plasma Riche en Plaquettes : PRP, Stago
 M : mois

Paramètres biologiques sous Befovacimab

	Contrôles Moyenne (écart-type)	M0	M1	M3	M6	M1 Stop
PPP Low - FT1						
Lagtime (min)	7 (1)	9	5	5	4	10
ETP (nM.min)	1329 (324)	212	965	1002	1264	97
Peak (nM)	124 (57)	8	79	69	94	3
Time to peak (min)	13 (2)	27	12	14	13	30
VelIndex (nM/min)	22 (17)	0	10	7	11	0
PPP - FT5						
Lagtime (min)	4 (1)	4	3	3	3	4
ETP (nM.min)	1625 (247)	1303	1102	1172	1052	1377
Peak (nM)	216 (45)	104	212	198	216	98
Time to peak (min)	8 (1)	10	6	6	6	11
VelIndex (nM/min)	50 (18)	16	66	60	75	15
Légendes: Temps de latence : Lagtime, min Potentiel Endogène de Thrombine : ETP, nM.min Pic : Peak, nM Temps au pic : Time to peak, min Vélacité : VelIndex, nM/min Réactifs pour le TGT en Plasma Pauvre en Plaquettes : PPP low FT1 / FT5, Stago M : mois						

Posters affichés

Mercredi 30 septembre au Vendredi 2 octobre 2026

Hémostase et hémorragie

00005 - Switch vers un facteur VIII à demi vie ultra prolongé, donnée pharmacocinétique : expérience monocentrique.L. Sattler¹, A. Herb¹, L. Pierre², M. Dolt¹, J. Wimmer¹, O. Feugeas¹, D. Desprez²¹Laboratoire d'Hématologie Secteur Hémostase Hopitaux Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France ;²CRC MHR, Strasbourg, France.

Introduction : L'éfanesoctocog alfa (EFA ; Altuvect/Altuviii®) constitue une avancée majeure dans le traitement prophylactique de l'hémophilie A, grâce à une demi-vie ultra-prolongée répondant à des besoins médicaux non satisfaits. Bien que les études cliniques XTEND aient montré une faible variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques (PK), l'évaluation en vie réelle demeure essentielle afin de caractériser précisément le profil pharmacocinétique dans différents sous-groupes de patients.

Matériels et Méthodes : Cette étude monocentrique a inclus des patients adultes et pédiatriques (âgés de plus de 6 ans) atteints d'hémophilie A sévère au CHU de Strasbourg, ayant bénéficié d'un switch d'un concentré de FVIII antérieur vers l'EFA. Une étude pharmacocinétique simplifiée a été réalisée une à deux fois par patient, après perfusion d'EFA à la dose de 50 UI/kg. L'activité du facteur VIII (FVIII) a été mesurée par dosage chromométrique avec CKprest, avant l'infusion, puis à 3 heures, 24 heures, 96 heures et 7 jours après l'administration. Une réévaluation a été effectuée après un suivi minimal de 6 semaines (correspondant à l'état d'équilibre), avant la perfusion suivante.

Résultats : Dans la population adulte, la demi-vie moyenne (intervalle) de l'EFA était de 52 heures (35–62). La récupération incrémentale moyenne (intervalle) à 3 heures était de 2,98 UI/dL par UI/kg (1,85–3,82). Les taux résiduels moyens (intervalle) de FVIII étaient de 17 UI/dL (5–27) au moment du switch et de 19 UI/dL (10–27) à l'état d'équilibre. Une variabilité interindividuelle marquée des paramètres PK a été observée. En particulier, la demi-vie de l'EFA était significativement corrélée au taux de vWF:Ag ($r = 0,63$; $p < 0,05$) ainsi qu'au poids corporel ($r = -0,62$; $p < 0,05$). Dans la cohorte pédiatrique, la demi-vie moyenne (intervalle) était de 53 heures (48–59). La récupération moyenne (intervalle) était de 2,05 UI/dL par UI/kg (1,86–2,26). Les taux résiduels moyens (intervalle) de FVIII étaient de 13 UI/dL (10–17) au moment du switch et de 14 UI/dL (8–17) à l'état d'équilibre.

Conclusion : Dans cette cohorte monocentrique, les profils pharmacocinétiques observés étaient comparables, voire supérieurs, à ceux rapportés dans les études XTEND, avec une demi-vie légèrement plus longue et des taux résiduels de FVIII plus élevés. La variabilité interindividuelle notable souligne l'intérêt de réaliser des évaluations pharmacocinétiques, y compris avec des FVIII à demi-vie ultra-prolongée, afin d'optimiser la prise en charge individualisée des patients.

00007 - Trouble congénital de la glycosylation par déficit en B4GALT1 : atteinte hémostatique complexe révélant une diminution inédite du facteur von Willebrand.C. Auditeau¹, F. Adam², A. Bruneel³, F. Fenaille⁴, C. Repérant², H. Raslova⁵, D. Lasne¹, C. Bally⁶, P. De Lonlay⁷, A. Harroche⁶, D. Borgel¹, A. Kauskot²¹Laboratoire d'hématologie Générale, Hôpital Necker, Inserm UMRS 1176, Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France ;²Université Paris Saclay, Inserm UMRS 1176, Le Kremlin-Bicêtre, France ;³Inserm, UMR1193, Faculté de Pharmacie, Université Paris-Saclay, AP-HP, Biochimie Métabolique et Cellulaire, Hôpital Bichat, Paris, France ;⁴Pharmacologie et d'immunoanalyse, Laboratoire d'étude du Métabolisme des Médicaments Metabohub, EA, Inra, Université Paris Saclay, Gif-Sur-Yvette, France ;⁵Inserm UMR1287, Gustave Roussy, Université Paris Saclay, Villejuif, France ;⁶Centre de Traitement de l'hémophilie, AP-HP, Hôpital Necker, Paris, France ;⁷Centre de Référence des Maladies Héritaires du Métabolisme, Mamea, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France.

Introduction : Les troubles congénitaux de la glycosylation (CDG) sont des maladies rares pouvant s'accompagner d'anomalies de l'hémostase. Le déficit en β 4-galactosyltransférase I (B4GALT1-CDG) altère la galactosylation des N-glycanes, mais les mécanismes du phénotype hémorragique restent mal compris.

Matériels et Méthodes : L'exploration a combiné des analyses de coagulation, l'étude de la fonction plaquettaire (PFA-100 et plaquettes isolées), l'analyse génétique et l'évaluation de la réponse à la desmopressine. Les glycoprotéines ont été analysées par Western blot. La glycosylation a été étudiée par focalisation isoélectrique de la transferrine, analyses protéiques (Western blot, gel 2D) et spectrométrie de masse MALDI-TOF. La différenciation mégacaryocytaire et la formation de proplaquettes ont été évaluées à partir de cellules CD34+ cultivées.

Résultats : Le patient, issu de parents consanguins, présentait des épisodes de saignements muco-cutanés associés à une thrombopénie modérée et à des déficits combinés en FVIII, FXI et du VWF (~35 %). L'analyse des multimères du VWF et l'interaction FVIII-VWF étaient normales, et aucune mutation n'a été identifiée dans les gènes du VWF et du F8. L'analyse ultérieure a révélé un déficit en antithrombine (AT) et Protéine S (~35 %), des caractéristiques de CDG. Les analyses glycomiques ont mis en évidence une diminution des résidus galactose et acide sialique. Le séquençage génétique a identifié un variant homozygote de B4GALT1, responsable d'une troncation du domaine catalytique et de la perte d'activité. L'étude de la différenciation mégacaryocytaire a montré une maturation et une formation de proplaquettes normales. Le VWF plaquettaire, la protéine S et l'antithrombine ainsi que plusieurs récepteurs plaquettaires, présentaient un décalage de poids moléculaire compatible avec une hypogalactosylation. Malgré ces altérations, l'agrégation plaquettaire était augmentée et l'activation de l'intégrine α IIb β 3 majorée, indiquant un phénotype plaquettaire hyperréactif. L'analyse fonctionnelle du VWF montre des temps d'occlusion au PFA-100 prolongés. Afin de comprendre la diminution du VWF, le test à la desmopressine a montré une mobilisation du VWF mais une chute rapide (70%), suggérant une clairance accélérée.

Conclusion : Cette étude élargit le spectre du β 4GALT1-CDG en révélant une atteinte hémostatique complexe associant diminution du VWF, du FVIII et du FXI à des déficits en antithrombine et protéine S, suggérant un rebalancing hémostatique modulant le phénotype clinique. La thrombopénie ne semble pas liée à un défaut de mégacaryopoïèse, contrairement à certains modèles murins B4GALT1. Enfin, nos résultats suggèrent pour la première fois chez l'homme que la clairance du VWF pourrait dépendre non seulement de la désialylation mais aussi de l'exposition de résidus galactose.

00009 - Histoire naturelle des anticorps anti-plaquettaires chez les patients atteints de thrombasthénie de Glanzmann : étude prospective multicentrique française.

D. Desprez¹, R. D'oirion², S. Voisin³, C. Falaise⁴, P. Saultier⁴, G. Lavigne⁵, Y. Huguenin⁶, M. Fiore⁷

¹CHU de Strasbourg, Strasbourg, France ;

²CHU de Bicêtre, Bicêtre, France ;

³CHU de Toulouse, Toulouse, France ;

⁴CHU de Marseille, Marseille, France ;

⁵CHU de Nîmes, Nîmes, France ;

⁶CHU de Bordeaux, Bordeaux, France ;

⁷CHU de Bordeaux, Pessac, France.

Introduction : La thrombasthénie de Glanzmann (TG) est une pathologie rare de la fonction plaquettaire d'origine génétique, liée à des anomalies des gènes ITGA2B ou ITGB3 codant pour l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$. Les transfusions plaquettaires répétées peuvent entraîner une immunisation contre l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ et/ou les antigènes HLA, compromettant l'efficacité transfusionnelle. L'objectif de cette étude était de caractériser prospectivement le développement et l'évolution des anticorps anti- $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ et anti-HLA dans une large cohorte de patients français atteints de TG, et d'évaluer leurs effets fonctionnels potentiels sur l'activité plaquettaire.

Matériels et Méthodes : Cette étude prospective multicentrique a inclus 55 patients atteints de TG, suivis entre 2018 et 2025. Les anticorps anti- $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ ont été détectés à l'aide de tests MAIPA, et les anticorps anti-HLA ont été recherchés par des méthodes standards type Luminex. Les analyses fonctionnelles comprenaient l'étude de la fixation du fibrinogène (Fg), l'expression de CD62P et la fixation du complément à la surface des plaquettes provenant de donneurs.

Résultats : Des anticorps anti- $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ ont été détectés chez 36 % des patients, soit à l'inclusion, soit au cours de leur suivi. La majorité des patients immunisés présentaient une TG de type I avec absence complète d'expression d' $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ et avaient des variants nuls bialléliques—en particulier la mutation fondatrice c.1544+1G>A dans ITGA2B, fréquente dans la population Manouche. Le développement des anticorps anti- $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ apparaissait dans les 4 premières semaines suivant une transfusion et étaient transitoires dans la plupart des cas, disparaissant en moins de 18 mois. Les anticorps anti-HLA étaient présents chez 25 à 30 % des patients et avaient tendance à persister plus longtemps. Les tests fonctionnels ont montré que les sérums avec des anticorps anti- $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ réduisaient significativement la fixation du fibrinogène, mais n'induisait ni l'expression de CD62P, ni l'activation plaquettaire médiée par le complément.

Conclusion : L'immunisation anti-plaquettaire est fréquente dans la TG, en particulier chez les patients dépourvus d'expression d' $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$. Ces résultats soulignent l'influence du génotype sur le risque d'immunisation et l'importance d'un suivi prospectif des anticorps.

00010 - Exploration des expériences de traitement par dénécimig chez les adultes et les adolescents atteints d'hémophilie A participant à l'essai FRONTIER2 – Une étude qualitative basée sur des entretiens réalisés pendant l'essai clinique.

R. Klamroth¹, A.K.C. Chan², K. Koh³, K. Decker², A. Pie⁴, K. Wilson⁵, H. Egeberg Hother⁶, V. Meha⁶, K. Elberg Dengsoe⁶, S. Lentz⁵, N. Béranger⁷

¹Département de Médecine Interne, Centre de Traitement de l'hémophilie, Vivantes Klinikum Im Friedrichshain, Berlin, Allemagne ;

²Hôpital pour Enfants McMaster, Université McMaster, Hamilton, Canada ;

³Département d'hématologie/oncologie, Centre Médical pour Enfants de Saitama, Saitama, Japon ;

⁴Centre d'hémophilie et Unité de Thrombose Katharine Dormandy, Royal Free Hospital, Londres, Royaume-Uni ;

⁵Département de Médecine Interne, Université de l'Iowa, Iowa City, États-Unis ;

⁶Novo Nordisk, Søborg, Danemark ;

⁷Novo Nordisk, Puteaux, France.

Introduction : Les patients hémophiles A (HA) peuvent voir leur quotidien restreint par la maladie et le fardeau du traitement. Dénécimig (Mim8) est un anticorps entièrement humain de nouvelle génération, mimétique du facteur VIII (FVIII) activé, en développement clinique pour la prophylaxie (PPX) sous-cutanée de l'HA avec ou sans inhibiteurs. Dans l'essai de phase 3 FRONTIER2 (NCT05053139), la PPX par dénécimig une fois par semaine/mois s'est révélée supérieure dans la réduction du taux annuel de saignements traités par rapport à un traitement à la demande et à une PPX antérieure par FVIII. Cette étude qualitative explore les expériences des participants avec la PPX par dénécimig sur les changements perçus dans leur quotidien après 26 semaines de traitement.

Matériels et Méthodes : Des entretiens semi-structurés en tête-à-tête ont été menés avec des participants âgés de 12 ans ou plus issus de FRONTIER2 et provenant de pays sélectionnés par le promoteur (Canada, Allemagne, Japon, Pologne, Royaume-Uni, États-Unis). Le guide d'entretien a été élaboré avec la contribution du promoteur de l'étude et comprenait des questions semi-structurées et ouvertes explorant des sujets tels que les expériences avec la PPX par dénécimig. L'étude a été approuvée par tous les comités d'éthique indépendants concernés. Les entretiens ont été menés dans les langues locales par des modérateurs formés. Les données ont été analysées à l'aide de techniques de codage inductif et déductif.

Résultats : Quarante participants provenant de 17 sites ont été interrogés dans les 12 ± 6 jours (moyenne, écart-type) suivant la semaine 26 de l'étude FRONTIER2 (figure 1) ; tous les participants avaient précédemment reçu une PPX par FVIII. Cinq thèmes ont été identifiés (tableau 1) : a) Passant de l'incertitude à une confiance croissante, les participants ont décrit leur expérience globale comme positive, malgré leur scepticisme initial quant à leur participation à l'essai. b) Autonomisation et libération – redéfinir les limites et accepter la normalité, les participants ont fait état d'une confiance accrue dans les activités physiques et sociales grâce à une réduction des saignements et des douleurs articulaires. c) Liberté sociale et facilité de déplacement, les participants ont apprécié le sentiment accru de liberté sociale et la facilité de déplacement avec dénécimig par rapport aux traitements précédents. d) Naviguer plus facilement dans l'aspect pratique du traitement, les participants ont apprécié la préparation, l'administration sous-cutanée et la fréquence de dénécimig. e) Souhaits pour l'avenir, les participants ont exprimé leur espoir de voir progresser les traitements contre l'HA, notamment en ce qui concerne les méthodes d'administration.

Conclusion : La plupart des participants ont signalé une réduction du fardeau de la maladie/du traitement grâce à la PPX dénécimig, permettant une amélioration de la vie quotidienne qui correspond davantage au concept d'un état d'esprit « sans hémophilie ».

Thèmes identifiés avec exemples de réponses

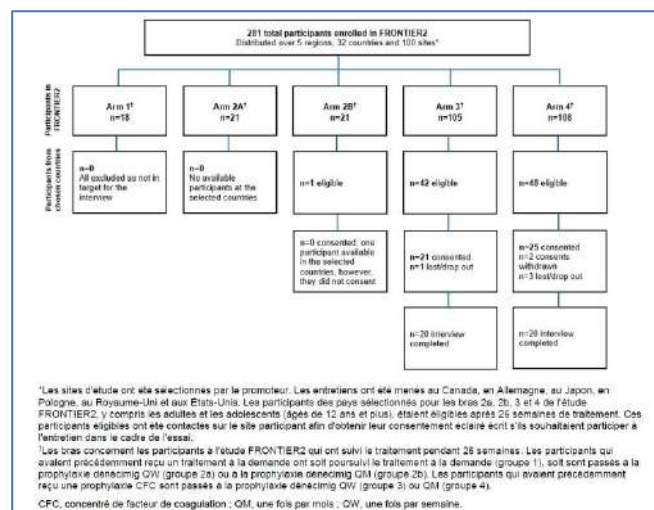
Thème*	Exemples tirés des entretiens avec les participants †
De l'incertitude à une confiance croissante	« Au début, je ne pouvais pas croire qu'une différence aussi positive [avec dénécimig] pouvait encore me protéger, et cela me mettait mal à l'aise, mais maintenant, je suis tout simplement ravi. » « J'avais surtout peur d'avoir une réaction allergique, mais après ça, tout s'est bien passé. »
Autonomisation et libération : redéfinir les limites et accepter la normalité	« Je peux être plus actif physiquement, je ressens moins de douleurs qu'avant et j'ai moins d'injections à faire qu'auparavant. J'ai l'impression d'être mieux protégé contre ma maladie. Il semble que l'effet dure plus longtemps. » « Je sens que je peux marcher davantage ou faire d'autres activités similaires. Par exemple, j'ai commencé à aller aux soirées dansantes à l'école, car nous avons un club sympa, et parfois à la salle de sport, car je me sens protégé contre les blessures liées à l'hémophilie, alors qu'avant, j'aurais eu un peu peur. »
Liberté sociale et facilité de voyager	« [...] C'est peut-être grâce aux voyages, aux voyages à l'étranger, car je n'ai plus besoin d'emporter un réfrigérateur rempli de médicaments, juste 2 ou 3 doses d'urgence au cas où, donc c'est plus facile à préparer et les douaniers sont moins susceptibles de me fouiller à la frontière, comme lorsqu'ils voient 20 aiguilles et de la poudre blanche dans mon bagage à main. » « [...] et j'ai plus de possibilités pour administrer le médicament, par exemple à l'extérieur de la maison. Je peux m'éloigner davantage de chez moi, par exemple, sans avoir à m'inquiéter de ne pas pouvoir m'administrer le médicament, car je peux le faire n'importe où. »
Une gestion plus facile des aspects pratiques du traitement	« Les principaux avantages sont le fait que je ne dois l'administrer qu'une fois par mois et que je ne rate jamais l'administration. Il s'agit d'une injection sous-cutanée [...] qui me facilite grandement la tâche. En bien, comme la fréquence d'administration est moindre, je trouve cela assez incroyable [...] J'oublie parfois que je souffre de cette maladie. » « Je préfère l'injection sous-cutanée, car je n'ai pas besoin de localiser une veine. C'est beaucoup plus rapide. Il arrive parfois que l'on rate la veine et qu'il faille recommencer ou utiliser une nouvelle aiguille. »
Souhaits pour l'avenir‡	« Je sais que ce n'est probablement pas réaliste, mais j'aimerais un traitement oral. Je pense que ce serait plus facile à prendre si cela pouvait se faire avec un médicament oral [...] Ce serait bien si je pouvais mener une vie plus normale. » « Si vous êtes loin de chez vous pendant une longue période, par exemple dans un hôtel ou un endroit similaire, [...] vous devez toujours vous assurer d'avoir un endroit où conserver [Dénécimig] au frais. »

*Les données ont été analysées par analyse thématique à l'aide de techniques de codage inductives et déductives. Les thèmes fournissent un aperçu des expériences des participants pendant FRONTIER2 plutôt qu'une comparaison directe avant et après la prophylaxie par dénécimig.
† Les ellipses entre crochets indiquent que cette partie de la transcription originale de l'entretien a été omise par souci de concision.
‡ Au cours de l'étude FRONTIER2, les participants ont administré dénécimig à l'aide d'une aiguille et d'une seringue ; dénécimig sera administré à l'aide d'un stylo injecteur lors de son lancement, qui sera stable à température ambiante (30 °C) pendant 5 semaines.

Diagramme de flux des participants aux entretiens

Thème*	Exemples tirés des entretiens avec les participants †
De l'incertitude à une confiance croissante	« Au début, je ne pouvais pas croire qu'une différence aussi positive [avec dénécimig] pouvait encore me protéger, et cela me mettait mal à l'aise, mais maintenant, je suis tout simplement ravi. » « J'avais surtout peur d'avoir une réaction allergique, mais après ça, tout s'est bien passé. »
Autonomisation et libération : redéfinir les limites et accepter la normalité	« Je peux être plus actif physiquement, je ressens moins de douleurs qu'avant et j'ai moins d'injections à faire qu'auparavant. J'ai l'impression d'être mieux protégé contre ma maladie. Il semble que l'effet dure plus longtemps. » « Je sens que je peux marcher davantage ou faire d'autres activités similaires. Par exemple, j'ai commencé à aller aux soirées dansantes à l'école, car nous avons un club sympa, et parfois à la salle de sport, car je me sens protégé contre les blessures liées à l'hémophilie, alors qu'avant, j'aurais eu un peu peur. »
Liberté sociale et facilité de voyager	« [...] C'est peut-être grâce aux voyages, aux voyages à l'étranger, car je n'ai plus besoin d'emporter un réfrigérateur rempli de médicaments, juste 2 ou 3 doses d'urgence au cas où, donc c'est plus facile à préparer et les douaniers sont moins susceptibles de me fouiller à la frontière, comme lorsqu'ils voient 20 aiguilles et de la poudre blanche dans mon bagage à main. » « [...] et j'ai plus de possibilités pour administrer le médicament, par exemple à l'extérieur de la maison. Je peux m'éloigner davantage de chez moi, par exemple, sans avoir à m'inquiéter de ne pas pouvoir m'administrer le médicament, car je peux le faire n'importe où. »
Une gestion plus facile des aspects pratiques du traitement	« Les principaux avantages sont le fait que je ne dois l'administrer qu'une fois par mois et que je ne rate jamais l'administration. Il s'agit d'une injection sous-cutanée [...] qui me facilite grandement la tâche. En bien, comme la fréquence d'administration est moindre, je trouve cela assez incroyable [...] J'oublie parfois que je souffre de cette maladie. » « Je préfère l'injection sous-cutanée, car je n'ai pas besoin de localiser une veine. C'est beaucoup plus rapide. Il arrive parfois que l'on rate la veine et qu'il faille recommencer ou utiliser une nouvelle aiguille. »
Souhaits pour l'avenir‡	« Je sais que ce n'est probablement pas réaliste, mais j'aimerais un traitement oral. Je pense que ce serait plus facile à prendre si cela pouvait se faire avec un médicament oral [...] Ce serait bien si je pouvais mener une vie plus normale. » « Si vous êtes loin de chez vous pendant une longue période, par exemple dans un hôtel ou un endroit similaire, [...] vous devez toujours vous assurer d'avoir un endroit où conserver [Dénécimig] au frais. »

*Les données ont été analysées par analyse thématique à l'aide de techniques de codage inductives et déductives. Les thèmes fournissent un aperçu des expériences des participants pendant FRONTIER2 plutôt qu'une comparaison directe avant et après la prophylaxie par dénécimig.
† Les ellipses entre crochets indiquent que cette partie de la transcription originale de l'entretien a été omise par souci de concision.
‡ Au cours de l'étude FRONTIER2, les participants ont administré dénécimig à l'aide d'une aiguille et d'une seringue ; dénécimig sera administré à l'aide d'un stylo injecteur lors de son lancement, qui sera stable à température ambiante (30 °C) pendant 5 semaines.



00011 - Aperçu de l'activité physique et de l'expérience thérapeutique avec Dénécimig : cas de patients issus des essais FRONTIER.

F.J. López-Jaime¹, L. Graf², V. Jiménez-Yuste³, P. Kjollerström⁴,
M. Schiavulli⁵, J. Sun⁶, S. Susen⁷, N. Béranger⁸

¹Hôpital Universitaire Régional de Malaga, Malaga, Espagne ;

²Hôpital Cantonal de Saint-Gall, Saint-Gall, Suisse ;

³Hôpital Universitaire La Paz, Université Autonome de Madrid, Madrid, Espagne ;

⁴Service d'hématologie Pédiatrique, Hôpital Dona Estefânia, Uls São José, Lisbonne, Portugal ;

⁵Centre de Traitement de L'hémophilie Pédiatrique, Santobono-Pausilipon, Hôpital Pédiatrique A.o.r.n., Naples, Italie ;

⁶Département d'hématologie, Hôpital Nanfang, Université Médicale Du Sud, Guangzhou, Chine ;

⁷Département d'hémostase et de Transfusion, Université de Lille, Hôpital Universitaire de Lille, Lille, France ;

⁸Novo Nordisk, Puteaux, France.

Introduction : Malgré les progrès réalisés dans le traitement de l'hémophilie A (HA), certains patients limitent leur activité physique en raison du risque d'hémorragies. Dénécimig (Mim8) est un anticorps mimétique du facteur VIII activé humain de nouvelle génération, en développement clinique pour la prophylaxie (PPX) sous-cutanée (SC) de l'HA avec ou sans inhibiteurs. Dans plusieurs essais de phase 3 FRONTIER, dénécimig a démontré des améliorations de la fonction physique, évaluées à l'aide des échelles Pediatric Quality Of Life Inventory et Patient Global Impression. Nous présentons ici des cas rapportés par les investigateurs des essais FRONTIER afin de décrire l'impact de dénécimig sur l'activité physique et l'expérience de traitement.

Matériels et Méthodes : Les investigateurs ont sélectionné des cas représentatifs de patients ayant montré une amélioration de leur activité physique grâce à la PPX SC par dénécimig. Les patients de tout âge atteints d'HA issus des essais de phase 3 FRONTIER ont été évalués pour cette étude. Les récits ont été compilés à partir des dossiers des essais et des examens rétrospectifs des investigateurs conformément aux directives CARE

Résultats : Huit patients ont été sélectionnés ; la moitié étaient âgés de 18 ans ou moins, la plupart (n = 7) souffraient d'une HA sévère (tableau 1) et aucun n'avait d'inhibiteurs. Avant dénécimig, les patients recevaient une PPX par FVIII, un traitement à la demande ou une PPX par emicizumab, et signalaient généralement des restrictions dans leur activité physique en raison de saignements articulaires, de douleurs ou de la crainte de saignements liés à l'activité. Après avoir commencé la PPX par dénécimig, les patients ont signalé une augmentation de leur

activité physique, notamment le cyclisme sur de longues distances, la fréquentation d'une salle de sport, le basket-ball ou le ski (tableau 1). Parmi les autres améliorations observées, une participation accrue à la vie sociale, une plus grande confiance en soi ou une amélioration de l'assiduité au travail ont été rapportées. Certains patients ont déclaré être très satisfaits de l'administration de dénécimig, avoir une meilleure observance et une meilleure expérience du traitement par rapport à leur traitement précédent, citant une meilleure facilité d'administration, une réduction de la douleur et du stress associés à l'administration, et une perturbation minimale de leur quotidien.

Conclusion : Les patients décrits ont connu des changements positifs dans leurs niveaux d'activité après le début de la PPX par dénécimig, reflétant les améliorations de fonctionnement physique rapportées dans les essais FRONTIER. L'administration SC de dénécimig a été associée à une meilleure observance et à une réduction du fardeau du traitement. Ces résultats complètent les résultats rapportés précédemment lors des essais FRONTIER et démontrent le potentiel de dénécimig pour améliorer la qualité de vie et l'expérience des patients atteints d'HA.

Présentation des patients

Numéro de patient	Sévérité de l'HA	Traitements antérieurs	Facteurs antérieurs	Niveau d'activité antérieur	Durée du traitement par dénécimig	Niveau d'activité après la début du traitement par dénécimig	Résultats non cliniques après le début du traitement par dénécimig	Événements indésirables avec le dénécimig
1	Moderée	SC	Prophylaxie par FVIII à dose standard	très altérée (pas d'activité physique)	2 à 3 ans	Augmentation de l'activité physique (sauter, courir, etc.)	Amélioration de la qualité de vie (moins de douleur, plus de confiance en soi)	Grande satisfaction à l'égard du style de vie amélioré, plus de confiance en soi, moins de douleur, moins de stress, moins de perturbation du quotidien
2	Sévère	SC	Prophylaxie par FVIII à dose standard	très altérée (pas d'activité physique)	4 à 5 ans	Augmentation de l'activité physique (sauter, courir, etc.)	Amélioration de la qualité de vie (moins de douleur, plus de confiance en soi)	Amélioration de la qualité de vie (moins de douleur, plus de confiance en soi)
3	Sévère	SC	Prophylaxie par FVIII à dose standard	très altérée (pas d'activité physique)	4 à 5 ans	Augmentation de l'activité physique (sauter, courir, etc.)	Amélioration de la qualité de vie (moins de douleur, plus de confiance en soi)	Amélioration de la qualité de vie (moins de douleur, plus de confiance en soi)
4	Sévère	SC	Prophylaxie par FVIII à dose standard	très altérée (pas d'activité physique)	1 à 2 ans	Augmentation de l'activité physique (sauter, courir, etc.)	Amélioration de la qualité de vie (moins de douleur, plus de confiance en soi)	Amélioration de la qualité de vie (moins de douleur, plus de confiance en soi)
5	Sévère	SC	Prophylaxie par FVIII à dose standard	très altérée (pas d'activité physique)	1 à 2 ans	Augmentation de l'activité physique (sauter, courir, etc.)	Amélioration de la qualité de vie (moins de douleur, plus de confiance en soi)	Amélioration de la qualité de vie (moins de douleur, plus de confiance en soi)
6	Sévère	SC	Prophylaxie par FVIII à dose standard	très altérée (pas d'activité physique)	1 à 2 ans	Augmentation de l'activité physique (sauter, courir, etc.)	Amélioration de la qualité de vie (moins de douleur, plus de confiance en soi)	Amélioration de la qualité de vie (moins de douleur, plus de confiance en soi)
7	Sévère	SC	Prophylaxie par FVIII à dose standard	très altérée (pas d'activité physique)	1 à 2 ans	Augmentation de l'activité physique (sauter, courir, etc.)	Amélioration de la qualité de vie (moins de douleur, plus de confiance en soi)	Amélioration de la qualité de vie (moins de douleur, plus de confiance en soi)
8	Sévère	SC	Prophylaxie par FVIII à dose standard	très altérée (pas d'activité physique)	1 à 2 ans	Augmentation de l'activité physique (sauter, courir, etc.)	Amélioration de la qualité de vie (moins de douleur, plus de confiance en soi)	Amélioration de la qualité de vie (moins de douleur, plus de confiance en soi)

00012 - Le dénécimig (Mim8) restaure un niveau normal de génération de thrombine chez les personnes atteintes d'hémophilie A : analyse post hoc des études de phase 3 FRONTIER2 et FRONTIER5.

G. Young¹, F. Peyvandi², Y. Dargaud³, D. Matino⁴, K. Nogami⁵, W.H.O. Clausen⁶, M. Ezban⁶, J. Lund⁶, C. Ay⁷, N. Béranger⁸

¹Institut 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 ;

²Fondazione Ircc Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Centre Angelo Bianchi Bonomi pour l'hémophilie et la Thrombose, Milan, Italie ;

³Centre National de Référence pour l'hémophilie, Hôpital Louis Pradel, Lyon, France ;

⁴Département de Médecine, Université McMaster, Hamilton, Canada ;

⁵Département de Pédiatrie, Université Médicale de Nara, Nara, Japon ;

⁶Novo Nordisk, Søborg, Danemark ;

⁷Division d'hématologie et d'hémostase, Département de Médecine I, Université de Médecine de Vienne, Vienne, Autriche ;

⁸Novo Nordisk, Puteaux, France.

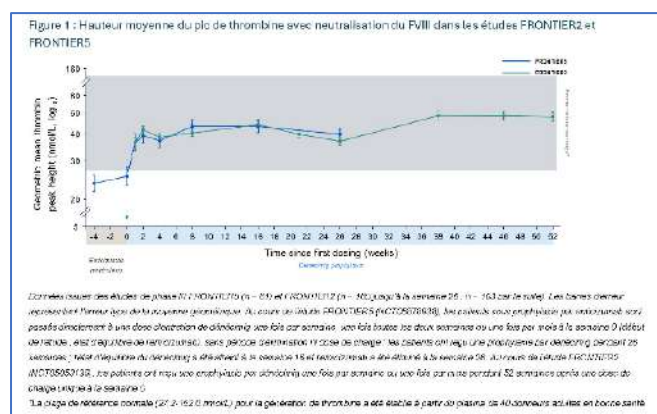
Introduction : Le denecimig (Mim8) est un anticorps bispécifique mimétique du facteur VIII (FVIII) activé de nouvelle génération, administré par voie sous-cutanée, conçu pour restaurer la génération de thrombine (TG) et prévenir les saignements chez les patients atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs du FVIII (HAWI/HA). Des analyses ex vivo et in vitro antérieures ont démontré une augmentation d'environ 15 fois de la puissance de la TG avec le denecimig par rapport à l'emicizumab. Ce travail évalue la capacité de TG avec la prophylaxie par denecimig au cours des études de phase 3 FRONTIER, et évaluer la TG en tant que marqueur du potentiel hémostatique du denecimig.

Matériels et Méthodes : Cette analyse post hoc incluait des adolescents/adultes (≥ 12 ans) atteints d'HA (toute sévérité). Les patients pour lesquels des données TG étaient disponibles et traités par dénécimig pendant les essais FRONTIER2 (NCT05053139 ; étude de 52 semaines) ou FRONTIER5 (NCT05878938 ; étude de 26 semaines sur le passage direct de l'emicizumab au dénécimig) ont été inclus. Les échantillons ont été analysés à l'aide d'un test TG avec neutralisation du FVIII, réalisé avec un thrombogramme automatisé calibré, avec du plasma pauvre en plaquettes déclenché par 1 pM de facteur tissulaire (PPP-Reagent LOW[®], Diagnostica Stago).

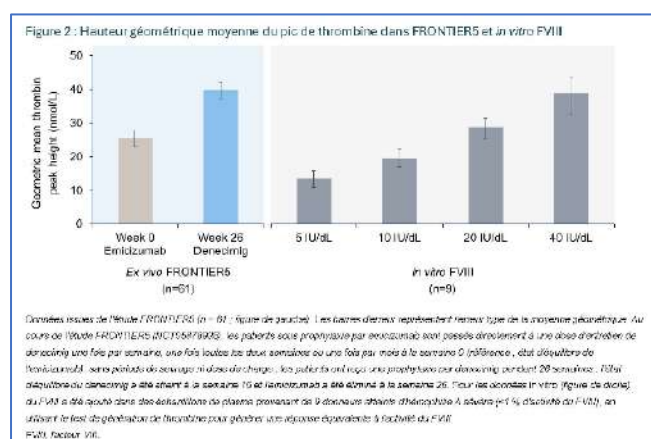
Résultats : Les données TG étaient disponibles pour 185 et 61 patients des essais FRONTIER2 et FRONTIER5, respectivement. La plupart étaient âgés de ≥ 18 ans (74,1 % et 83,6 %), sans inhibiteurs (89,2 % et 90,2 %) et présentaient une HA sévère (84,9 % et 93,4 %). Dans l'étude FRONTIER5, la moyenne géométrique de la hauteur maximale du pic de thrombine était de 25,5 nmol/L à la semaine 0 (valeur initiale ; après la dernière dose d'emicizumab, avant le début du traitement par denecimig) et de 39,8 nmol/L après 26 semaines de prophylaxie par denecimig (Figure 1). Sur la base des données individuelles des patients, le pourcentage moyen de variation entre le début de l'étude et la semaine 26 était de 78,8 %. La hauteur maximale du pic de thrombine avec la prophylaxie par dénécimig dans l'essai FRONTIER5 montre une augmentation soutenue dans les valeurs normales, ce qui correspond aux résultats de l'essai FRONTIER2. Les résultats des potentiels endogènes de thrombine dans les deux études étaient comparables à ce qui étaient observés avec les hauteurs maximales de pic de thrombine. La hauteur maximale moyenne du pic de thrombine avec la prophylaxie par dénécimig dans l'essai FRONTIER5 était comparable à celle obtenue avec une activité du FVIII d'environ 40 UI/dL (Figure 2).

Conclusion : Au cours des essais de phase 3, le dénécimig a augmenté la TG dans les valeurs normales par rapport à l'emicizumab, sans réponse excessive. Ces résultats confirment que le dénécimig est un mimétique ultra-puissant du FVIII activé, comme le confirment les résultats d'efficacité démontrés dans les études cliniques de phase III chez les personnes atteintes d'HA/HA.

Hauteur moyenne du pic de thrombine



Pic de thrombine dans FRONTIER5 et in vitro FVIII



00013 - Le schéma posologique par intervalles de poids et de fréquence de dénécimig (Mim8) permet d'obtenir une exposition constante et un contrôle des saignements dans les études de phase 3 FRONTIER.

W.H.O. Clausen¹, J. Bovet², M. Kreilgaard¹, N. Béranger²

¹Novo Nordisk, Søborg, Danemark ;
²Novo Nordisk. Puteaux. France.

Introduction : Denecimig (Mim8) est un anticorps bispécifique mimétique du facteur VIII (FVIII) activé de nouvelle génération, en cours de développement comme traitement prophylactique pour les patients atteints d'hémophilie A (HA) avec ou sans inhibiteurs du FVIII. Denecimig est administré par voie sous-cutanée selon une posologie déterminée en fonction de l'intervalle de poids et de la fréquence d'administration choisie (une fois par mois, une fois toutes les deux semaines, une fois par semaine).

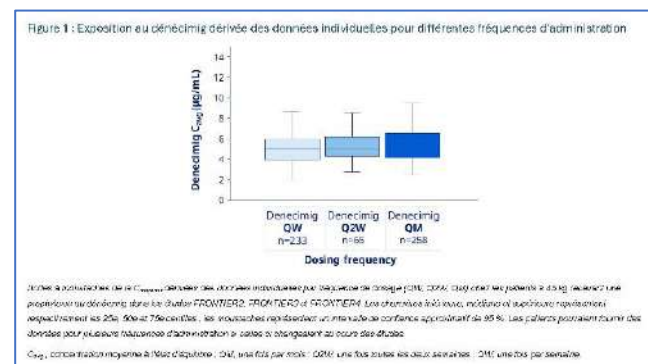
Matériels et Méthodes : Cette analyse post hoc a inclus des patients pesant ≥ 45 kg qui ont été recrutés dans les études FRONTIER2 (NCT05053139), FRONTIER3 (NCT05306418) et l'étude d'extension FRONTIER4 (NCT05685238). Toutes les études incluait des patients atteints d'HA (quelle que soit la sévérité), avec ou sans inhibiteurs du FVIII. Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée pour les concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre dérivées du modèle ($C_{moyenne}$) en fonction de la fréquence d'administration. Les taux de saignement annualisés individuels (ABR) pour les saignements traités ont été dérivés, et les dépendances des ABR par catégorie de poids corporel et $C_{moyenne}$ du dénécimig ont été explorées.

Résultats : Dans les études FRONTIER2, 3 et 4, la Cmoyenne dérivée du modèle pour le dénécimig chez les patients pesant ≥ 45

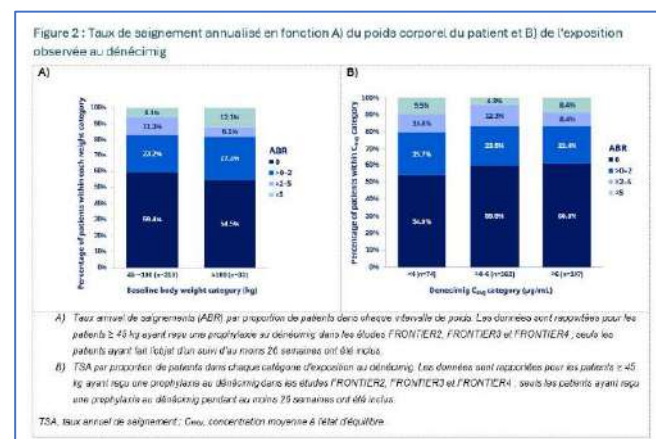
kg (n = 343) était comparable quelle que soit la fréquence d'administration (Figure 1). Pour les poids corporels compris entre 45 et 147 kg, la plage d'exposition au dénécimig comparable était de 2,0 à 10,5 µg/mL et restait inférieure au niveau sans effet indésirable observé dérivé en préclinique (106 µg/mL). Une distribution similaire des ABR a été observée en fonction du poids corporel des patients et de la C_{mo} de dénécimig dans les études FRONTIER2, 3 et 4 (Figure 2) ; la majorité des patients (58,9 %) n'ont présenté aucun saignement (durée médiane d'exposition de 1 an) et peu de patients (6,7 %) ont signalé un ABR ≥ 5 parmi les patients exposés pendant ≥ 26 semaines. Aucune tendance systématique n'a été observée dans l'ABR en fonction de l'exposition au dénécimig ou du poids corporel.

Conclusion : Dans les études de phase 3 FRONTIER, l'administration de dénécimig à des doses échelonnées a entraîné une exposition à l'état d'équilibre constante, quelle que soit la fréquence d'administration. La protection contre les saignements a été maintenue indépendamment du poids corporel et du niveau d'exposition au dénécimig.

Exposition au dénécimig selon la fréquence



ABR en fonction de l'exposition



00014 - Prophylaxie par dénécimig chez les adultes et les adolescents atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs : résultats intermédiaires de l'étude FRONTIER4 sur la sécurité et l'efficacité à long terme.

J. Windyga¹, L.M. García Fernández², J. Oldenburg³,
M.E. Mancuso⁴, D. Matino⁵, I. Rakhmatullin⁶, T. Matsushita⁷,
N. Béranger⁸

¹Département des Troubles de l'hémostase et de Médecine Interne, Laboratoire d'hémostase et des Maladies Métaboliques, Institut d'hématologie et de Médecine Transfusionnelle, Varsovie, Pologne ;
²Novo Nordisk, Madrid, Espagne ;
³Clinique Universitaire de Bonn, Bonn, Allemagne ;
⁴Hôpital de Recherche IRCCS Humanitas, Milan, Italie ;

⁵Université McMaster, Hamilton, Canada ;⁶Novo Nordisk, Søborg, Danemark ;⁷Hôpital Universitaire de Nagoya, Nagoya, Japon ;⁸Novo Nordisk, Puteaux, France.

Introduction : Dénécimig (Mim8) est un FVIIIa mimétique de nouvelle génération destiné à la prophylaxie (PPX) sous-cutanée de l'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs du FVIII (HAWI/HA). Les études FRONTIER précédentes ont montré que dénécimig était efficace, bien toléré et sans problèmes de sécurité. L'objectif est d'étudier la sécurité et l'efficacité à long terme de différentes fréquences d'administration de dénécimig chez les adolescents et les adultes atteints d'HAWI/HA.

Matériels et Méthodes : L'étude d'extension FRONTIER4 (NCT05685238) en cours a recruté des participants ayant terminé les études de phase 2 et 3 de dénécimig. Les participants âgés de 12 ans ou plus ont reçu du dénécimig une fois par semaine (QW), une fois toutes les deux semaines (Q2W) ou une fois par mois (QM). Le critère d'évaluation principal était le nombre d'événements indésirables (EI). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient les réactions au site d'injection (RSI), les anticorps anti-dénécimig et les épisodes hémorragiques traités. Les hémorragies ont été analysées à l'aide d'un modèle de régression binomiale négative. L'étude a été approuvée par les comités d'éthique locaux, les participants ont donné leur consentement éclairé écrit.

Résultats : Sur les 365 participants, 24,4 % étaient âgés de 12 à 17 ans, 11 % présentaient un HAWI et 87,1 % une hémophilie sévère. L'âge moyen (écart-type) était de 33 (16) ans et 98,6 % étaient des hommes. Les participants ont intégré l'étude FRONTIER4 avec un ABR médian de 0,58 sur 12 mois et une durée d'exposition moyenne (écart-type) au dénécimig de 1,17 (0,30) an. Au cours d'une période d'analyse du traitement moyenne (écart-type) de 0,57 an, aucun événement thromboembolique n'a été signalé (tableau 1). Parmi les EI graves, un décès était peu susceptible d'être lié au Mim8. Sur 6 138 injections, 1,8 % ont entraîné des réactions au site d'injection et 0,4 % des douleurs et/ou des brûlures. Toutes les RSI étaient mineures et transitoires. L'incidence des anticorps anti-Mim8 était de 4,7 %, sans signe clinique d'effet neutralisant. Pour les schémas QW, Q2W et QM, les ABR moyens estimés (IC à 95 %) étaient respectivement de 0,91 (0,66-1,27), 0,55 (0,34-0,87) et 0,74 (0,54-1,02), respectivement, et la proportion de participants sans saignement traité (IC à 95 %) était de 70,4 % (61,9-77,9), 80,8 % (71,7-88,0) et 70,9 % (63,5-77,5), respectivement. Les ABR pour tous les sous-types de saignements étaient faibles, et la plupart des participants n'ont présenté aucun saignement traité (Figure 1). Les ABR (IC à 95 %) pour les participants HA et HAWI étaient respectivement de 0,88 (0,71-1,08) et 0,15 (0,05-0,45) pour toutes les fréquences d'administration.

Conclusion : Les analyses intermédiaires de FRONTIER4 confirment la sécurité et l'efficacité à long terme de la PPX par dénécimig chez les adultes et les adolescents, avec des taux de saignement annualisés systématiquement faibles, toutes fréquences et tous statuts d'inhibiteurs confondus.

Effets indésirables chez les adultes/adolescents

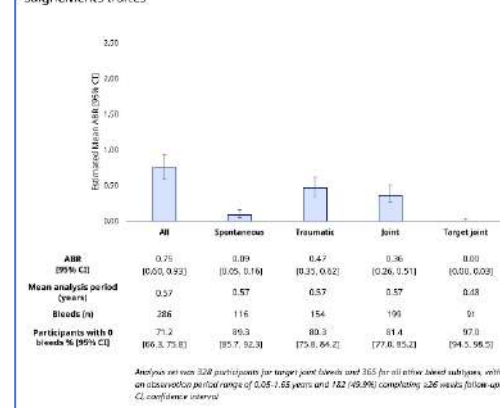
Tableau 1. Effets indésirables chez les adultes/adolescents^a

	Total (n = 365) Participants n (%)	Événements n [taux annualisé]
Total des événements indésirables	188 (51,5)	588 [2,82]
Événements indésirables graves ^b	17 (4,7)	29 [0,14]
Effets indésirables probablement/peut-être liés au dénécimig	36 (9,9)	127 [0,61]
Effets indésirables graves probablement/peut-être liés au Dénécimig ^c	1 (0,3)	1 [0,00]
Effets indésirables par gravité		
Graves	13 (3,6)	23 [0,11]
Modérés	56 (15,3)	96 [0,46]
Léger	168 (46,0)	469 [2,25]
Effets indésirables ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement ^d	1 (0,3)	1 [0,00]
Événements thromboemboliques ^d	0	0
Réactions au site d'injection	23 (6,3)	108 [0,52]
Réactions d'hypersensibilité ^e	1 (0,3)	1 [0,00]
Erreur médicamenteuse/mauvaise utilisation/abus ^f	1 (0,3)	1 [0,00]

^a Les catégories ne s'excluent pas mutuellement. ^b Un décès dû à une perforation d'ulcère gastrique chez un participant âgé de 70 ans, probablement sans rapport avec le produit. ^c Un effet indésirable grave, à savoir une élévation des enzymes hépatiques, indiquait une lésion, probablement liée au produit à l'étude. Le traitement par dénécimig a été interrompu et le participant s'est rétabli. ^d Défini comme une coagulation intravasculaire disséminée, une microangiopathie thrombotique, une thrombose artérielle et veineuse, un infarctus du myocarde, une embolie pulmonaire, un accident vasculaire cérébral et une thrombose veineuse profonde, entre autres. ^e Cas unique de prurit non grave. ^f Un seul cas d'administration d'une dose incorrecte. EI, événement indésirable (tous les événements indésirables dans FRONTIER sont considérés comme survenus pendant le traitement).

ABR pour les saignements traités

Figure. Taux annuels moyens estimés de saignements (ABR) pour les saignements traités.



00019 - Efficacité d'un schéma simplifié de Rituximab (2 injections) dans les rechutes d'hémophilie A acquise à faible titre d'inhibiteur.

M.C. Laroque¹, S. Girault¹, T. Lauvray¹, S. Besnard², B. Guillelts²

¹CHU Limoges, Limoges, France ;

²CHU Rennes, Rennes, France.

Introduction : L'hémophilie A acquise (HAA) est une pathologie auto-immune rare et sévère, caractérisée par l'apparition d'auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII (FVIII). Le traitement repose sur le contrôle du saignement et l'éradication de l'inhibiteur pour obtenir une rémission complète (RC). Si le Rituximab (RTX) à dose standard (375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines) est une option de première ligne validée en association aux corticoïdes, il expose à un risque d'immunodépression prolongée. Des données récentes, notamment l'essai chinois de Liu et al. (AJH 2024, doi:10.1002/ajh.27128), suggèrent l'efficacité de schémas simplifiés (dose unique) en association aux corticoïdes. Nous rapportons 3 cas de rechute d'HAA traités avec succès par seulement deux injections hebdomadaires de RTX, illustrant la possibilité de réduire l'exposition aux anti-CD20 en cas de faible titre d'inhibiteur.

Matériels et Méthodes : Étude descriptive de 3 patients suivis pour rechute d'HAA. Le critère de jugement était la RC, définie par un taux de FVIII >50 % et un inhibiteur indétectable (<0,6 BU). Le

protocole simplifié consistait en 2 injections de RTX (375 mg/m²) à J1 et J8.

Résultats : -Cas 1: homme de 76 ans, HAA en RC par corticothérapie seule mais rechute précoce 1 mois après l'arrêt du traitement avec titre d'inhibiteur à 1.93 BU et FVIII à 13 %. Le patient a reçu alors deux perfusions de RTX (375 mg/m²) à 7 jours d'intervalle associée à une cure courte de corticoïdes. Une RC a été obtenue en quelques semaines et reste maintenue à 18 mois.
-Cas 2: femme de 74 ans, HAA en RC par cyclophosphamide et corticoïdes mais rechute tardive à 3 ans avec titre d'inhibiteur à 2.27 BU et FVIII à 12%. La patiente a reçu alors 2 injections de RTX à 7 jours d'intervalle associée à une cure courte de corticoïdes. La RC a été obtenue en 3 semaines et reste maintenue à 3 mois.
-Cas 3: homme de 80 ans, HAA en RC par corticothérapie seule mais rechute 6 mois après l'arrêt du traitement avec titre d'inhibiteur à 2 BU et FVIII à 20%. Le patient a reçu 2 perfusions de RTX (375 mg/m²) à 7 jours d'intervalle associée à une cure courte de corticoïdes. La RC a été obtenue en quelques semaines et reste maintenue avec un recul de 3 mois. Aucune complication infectieuse n'a été documentée chez ces 3 patients sous ce schéma réduit.

Conclusion : Ces 3 observations renforcent l'hypothèse qu'un schéma de Rituximab "ultra-court" (2 doses) est suffisant pour éradiquer l'inhibiteur lors d'une rechute d'HAA, au moins quand le titre initial de la rechute est faible (< 5 BU). Cette stratégie, inspirée des recommandations françaises d'autres pathologies auto immunes permet de limiter le risque d'immunodépression iatrogène. Un rationnel devra être évalué par une prochaine étude pour fixer un seuil d'inhibiteur anti-FVIII en dessous duquel une désescalade thérapeutique du Rituximab pourrait être proposée en routine, afin d'optimiser le rapport bénéfice/risque infectieux, particulièrement chez le sujet âgé.

00020 - Suivi biologique du facteur VIII porcin recombinant (dosage et titrage) chez des patients sous emicizumab pour hémophilie acquise A : deux cas.

S. Jaouen¹, A. Le Pors^{1,2}, R. Albessard¹, A. Blandinières¹, A. Perrier-Cornet³, D. Faille³, H. Maynadie², R. d'Oiron², C. Lavenue-Bombled¹

¹Service d'Hématologie Biologique, CRC MHEMO, CHU Bicêtre, AP-HP, Université Paris Saclay - Le Kremlin-Bicêtre, France ;

²Centre de Référence de l'Hémophilie et des Maladies Hémostatiques Rares, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Université Paris Saclay, et INSERM Hémostase inflammation thrombose HITH U1176, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France ;

³Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Bichat, AP-HP, Université Paris Cité – Paris, France.

Introduction : L'hémophilie A acquise (HAA) est une pathologie hémorragique rare et grave. Depuis peu, un cadre de prescription compassionnelle permet l'usage de l'emicizumab (Hemlibra®, Roche) en prévention secondaire des saignements, le susoctogog alfa (facteur VIII [FVIII] recombinant porcin, rpFVIII Obizur®, Takeda) est l'une des options en curatif. La recherche d'inhibiteur anti-rpFVIII à l'initiation et le suivi du titrage et des taux de FVIII pour l'adaptation du traitement imposent des contraintes techniques opposées en présence d'emicizumab. En effet, l'emicizumab requiert un dosage chromogénique bovin du FVIII car il entraîne une surestimation en chromométrie; à l'inverse le taux de rpFVIII est sous-estimé en chromogénie. Le suivi biologique nécessite donc des adaptations techniques pour le titrage d'inhibiteur et le suivi des taux.

Matériels et Méthodes : Deux patients (A et B) atteints d'HAA avec un taux de FVIII initial <1% (chromométrie, CK Prest Stago) ont reçu de façon séquentielle du FVII activé recombinant (Novonordisk), de

l'emicizumab, puis du rpFVIII devant une récurrence ou une persistance d'un saignement sévère. Le suivi du rpFVIII a été réalisé au pic (30min post-perfusion) et en résiduel par technique chromogénique bovine (FVIII chromogenic, Siemens). Un pool de référence "porcin" a été constitué par dilutions de rpFVIII dans un plasma déficient en FVIII (taux ajusté à 100% et validé en chromométrie). La recherche d'anti-rpFVIII a été effectuée avant traitement et à J5 de l'initiation du rpFVIII par technique de Nijmegen modifiée. Nous avons appliqué le tamponnement imidazole, chauffage à 58°C et l'incubation habituels. Le témoin a été dosé en fin d'incubation en chromométrie pour valider sa stabilité, puis en chromogénie bovin afin d'établir une référence cohérente avec les échantillons des patients contenant de l'emicizumab.

Résultats : Les interférences attendues entraînent une sous-estimation du rpFVIII d'environ 35% en chromogénie. Les patients présentaient au diagnostic un inhibiteur anti-FVIII humain de 7 et 68 UB. Aucun inhibiteur anti-porcine n'a été détecté avant traitement (<0,4 UB) ni à J5 après initiation. Le détail d'une des séquences techniques de titrage est détaillée dans la Figure 1. Sous rpFVIII les taux médians (chromogénie bovin) étaient respectivement pour A et B de 188% et 96% au pic, et de 98% et 41% en résiduel [Figure 2]. À J5, l'absence d'inhibiteur anti-rpFVIII a été confirmée. L'efficacité clinico-biologique s'est maintenue sur la période de traitement.

Conclusion : Le suivi du rpFVIII sous emicizumab nécessite l'usage de réactifs chromogéniques bovins. Cette technique sous-estime l'activité hémostatique du rpFVIII (Turecek et al. 2016), et nécessite une évaluation locale. Une interprétation prudente est indispensable pour évaluer les besoins thérapeutiques et prévenir le risque thrombotique. Cette expérience valide notre protocole de titrage et de dosage facilité par la mise à disposition de standards de rpFVIII.

Résultats titrages rpFVIII J5

	Patient A			Patient B		
	FVIII chromométrique (%)	FVIII chromogénique bovin (%)	FVIII résiduel corrigé (%)	FVIII chromométrique (%)	FVIII chromogénique bovin (%)	FVIII résiduel corrigé (%)
Taux de rpFVIII de l'ampoule reconstituée	55	33	-	52	31	-
Témoin*	50	30	-	54	32	-
Patient Pur*	-	30	100	-	29	89
Patient 1/2*	-	31	103	-	33	97
Patient 1/4*	-	29	96	-	34	104
Patient 1/8*	-	31	102	-	-	-

* après incubation 2h à 37°C

Figure 1 : Exemple des résultats obtenus pour le titrage d'anticorps anti-facteur VIII porcin (rpFVIII) pour les patients A et B à J5.

Titrages et des dosages de facteur VIII

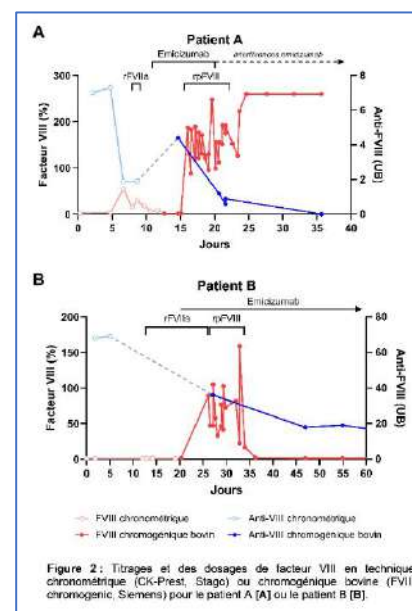


Figure 2 : Titrages et des dosages de facteur VIII en technique chromométrique (CK-Prest, Stago) ou chromogénique bovine (FVIII chromogénique, Siemens) pour le patient A (A) ou le patient B (B).

00021 - Prophylaxie par Denecimig (Mim8) chez les enfants atteints d'hémophilie A : résultats rapportés par les soignants après 52 semaines dans le cadre de l'étude FRONTIER3.

K. Fijnvandraat¹, R. Berruero², M. Luciani³, A. Paramo Florencio⁴, J.J. Thaug Zaw⁴, P. Kjollerström⁵, F. Dupard⁶

¹Département d'hématologie Pédiatrique, Hôpital pour Enfants Emma, Amsterdam UMC, Université d'Amsterdam, Amsterdam, Pays-Bas ;

²Département d'hématologie Pédiatrique, Hôpital Sant Joan de Déu, Université de Barcelone, Barcelone, Espagne ;

³Onco-Hématologie, Thérapie Cellulaire et Génique et Clinique de Greffe de Moelle Osseuse, Hôpital pour Enfants Bambino Gesù, Rome, Italie ;

⁴Novo Nordisk A/s, Søborg, Danemark ;

⁵Unité d'hématologie Pédiatrique, Hôpital Dona Estefânia, Uls São José, Lisbonne, Portugal ;

⁶Novo Nordisk A/s, Puteaux, France.

Introduction : Denecimig (Mim8) est un anticorps bispécifique mimétique du facteur VIII de nouvelle génération en cours de développement pour la prophylaxie (PPX) sous-cutanée (SC) de l'hémophilie A (HA), avec (HAWI) ou sans inhibiteurs. Dans la partie 1 de l'étude pédiatrique ouverte de phase 3 FRONTIER3 (NCT05306418), 98 % des soignants ont préféré Denecimig au traitement antérieur, quel que soit le type de traitement. Nous évaluons le fardeau du traitement et la qualité de vie (QoL) après 52 semaines à l'aide des résultats rapportés par les soignants.

Matériels et Méthodes : FRONTIER3 a recruté des patients âgés de 1 à 11 ans atteints d'HA de toute sévérité. Dans la partie 1 (26 semaines), les patients ont reçu Denecimig par voie SC une fois par semaine (QW). Dans la partie 2 (26 semaines), les patients/soignants ont choisi de rester sous QW ou de passer à une fois par mois (QM). Les analyses comprennent les réponses au questionnaire à l'inclusion et à la semaine 52. Le fardeau du traitement et le changement de la QoL liée à la santé rapportés par les soignants ont été évalués à l'aide du Child Hemophilia Treatment Experience Measure Measure (Child Hemo-TEM) (1-11 ans ; score faible = fardeau faible) et du Pediatric QoL Inventory (PedsQL) (5-11 ans ; score élevé = meilleure QoL), respectivement.

Résultats : Sur les 70 patients ayant terminé la partie 1, 32 (45,7 %) sont passés au traitement QM dans la partie 2. La majorité (85,7 %) présentaient une HA sévère ; 14 (20 %) présentaient une HAWI. Avant l'inclusion dans l'étude, 40 patients (57,1 %) recevaient une PPX par concentré de facteur, 25 (35,7 %) étaient traités à la demande (OD) et 5 (7,1 %) n'avaient jamais été traités ou avaient bénéficié d'une induction de tolérance immunitaire. A l'inclusion, les scores moyens PedsQL étaient plus élevés chez les patients ayant précédemment reçu un traitement par PPX que chez ceux ayant reçu un traitement OD, tandis que les scores moyens Child Hemo-TEM étaient comparables. Le score Hemo-TEM moyen était de 30,9 (n = 53) à l'inclusion et a diminué à 13,6 à la fin de la partie 2, soit une réduction de 55,9 %. En fonction de la fréquence d'administration, les scores étaient de 15,1 (n = 30) pour QW et de 11,6 (n = 23) pour QM à la semaine 52, avec des réductions moyennes de 51,1 % et 62,5 %, respectivement. Le score moyen du domaine du fonctionnement physique (PedsQL) était de 78,8 (n = 31) à l'inclusion et a augmenté à 89,2 à la fin de la partie 2, soit une augmentation de 13,2 %. Les scores moyens des domaines du fonctionnement total, émotionnel, scolaire et social se sont également améliorés entre l'inclusion et la semaine 52, avec des augmentations moyennes comprises entre 18,2 et 24,2 %.

Conclusion : Après 52 semaines, les résultats rapportés par les soignants suggèrent que la PPX par Denecimig a le potentiel de réduire le fardeau du traitement et d'améliorer le fonctionnement physique chez les enfants atteints d'HA, quelle que soit la fréquence d'administration.

00022 - Prophylaxie par Denecimig (Mim8) chez les enfants atteints d'hémophilie A : résultats d'efficacité et de sécurité à 52 semaines issus de l'étude FRONTIER3.

G. Kenet¹, M. Carcao², N. Radhakrishnan³, R. Wu⁴, A. Paramo Florencio⁵, J.J. Thaug Zaw⁵, J. Mahlangu⁶, F. Dupard⁷

¹Centre National d'hémophilie, Centre Médical Sheba, Tel Hashomer, Israël ;

²Division d'hématologie/oncologie, Hôpital pour Enfants Malades, Université de Toronto, Toronto, Canada ;

³Département d'hématologie et d'oncologie Pédiatriques, Institut Supérieur de Santé Infantile, Noida, Inde ;

⁴Département d'hématologie, Institut d'hématologie et de Maladies du Sang, Académie Chinoise des Sciences Médicales et Collège Médical de l'Union de Pékin, Tianjin, Chine ;

⁵Novo Nordisk A/s, Søborg, Danemark ;

⁶Département de Médecine Moléculaire et d'hématologie, Université du Witwatersrand et Service National de Laboratoire de Santé, Johannesburg, Afrique du Sud ;

⁷Novo Nordisk A/s, Puteaux, France.

Introduction : Denecimig (Mim8) est un anticorps bispécifique mimétique du facteur VIII de nouvelle génération en cours de développement pour la prophylaxie sous-cutanée (SC) de l'hémophilie A (HA) avec (HAWI) ou sans inhibiteurs. Sont présentés les résultats de l'étude pédiatrique de phase 3 FRONTIER3 (NCT05306418), en ouvert, à la fin de la partie 2.

Matériels et Méthodes : FRONTIER3 a recruté des patients âgés de 1 à 11 ans atteints d'HA (quelle que soit la sévérité). Dans la partie 1 (26 semaines), les patients ont reçu Denecimig par voie SC une fois par semaine (QW). Dans la partie 2 (26 semaines), les patients/soignants ont choisi de rester sous QW ou de passer à une fois par mois (QM). Le critère d'évaluation principal était le nombre d'événements indésirables (EI). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient les saignements traités, les sous-types de saignements, les anticorps anti-médicaments (ADA) et les réactions au site d'injection (RSI).

Résultats : Sur les 70 patients ayant terminé la partie 1, 32 (45,7 %) sont passés à une administration mensuelle (QM) dans la partie 2 (38 [54,3 %] ont continué à recevoir une administration hebdomadaire (QW)). La plupart (60/70, 85,7 %) présentaient une HA sévère ; quelques-uns (14/70, 20,0 %) présentaient une HAWI (7 sous QW ; 7 sous QM dans la partie 2). Sur une période de 52 semaines, 184 EI ont été rapportés chez 54 patients (77,1 %) sous QW (durée totale d'exposition [DTE] : 54,6 ans) et 47 EI chez 20 patients (62,5 %) sous QM (DTE : 16,1 ans). Aucun n'était grave ; aucun événement thromboembolique ni aucune réaction d'hypersensibilité ne se sont produits. Des RSI sont survenues chez 7 (10,0 %) patients sous QW (26/2885 injections ; 0,9 %) et 1 (3,1 %) patient sous QM (5/194 injections ; 2,6 %). Sur les 5 (7,1 %) patients présentant des anticorps anti-Denecimig, aucun n'a montré de signe clinique d'ADA neutralisants. L'ABR moyen estimé (IC à 95 %) pour les saignements traités avec QW était de 0,53 (0,30 ; 0,94) dans la partie 1 ; 74,3 % des patients n'ont présenté aucun saignement traité. Dans la partie 2, l'ABR moyen estimé était de 0,42 (0,18 ; 1,00) avec QW et de 0,25 (0,09 ; 0,66) avec QM ; 81,6 % des patients sous QW et 87,5 % des patients sous QM n'ont présenté aucun saignement traité. L'ABR moyen estimé pour tous les patients sous QW pendant les parties 1 et 2 était de 0,50 (0,30 ; 0,85). Au cours des 52 semaines, aucun patient HAWI n'a présenté de saignements traités. Sur les 39 saignements traités, 6 étaient spontanés (4 dans la partie 1 QW, 1 dans la partie 2 QW, 1 dans la partie 2 QM). Les 10 articulations cibles chez 8 patients (11,4 %) au départ ont été résolues à la semaine 52.

Conclusion : Sur une période de 52 semaines, Denecimig QW et QM ont été bien tolérés et ont fourni une protection efficace contre les saignements chez les enfants atteints d'HA. Tous les participants ayant terminé l'étude FRONTIER3 ont choisi de poursuivre dans l'étude d'extension, en ouvert, FRONTIER4 (NCT05685238).

00024 - Prophylaxie par Denecimig (Mim8) chez les enfants atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs : résultats intermédiaires sur la sécurité et l'efficacité issus de l'étude de prolongation à long terme FRONTIER4.

M. Carcao¹, M. Chitlur², K. Fijnvandraat³, I. Frandsen⁴, G. Kenet⁵, R. Wu⁶, J.J. thaung Zaw⁴, C. Escuriola Ettingshausen⁷, F. Dupard⁸

¹The Hospital for Sick Children, Canada, Toronto, Canada ;

²Children's Hospital of Michigan, Central Michigan University, Wayne, États-Unis ;

³Université d'Amsterdam, Amsterdam, Pays-Bas ;

⁴Novo Nordisk, Søborg, Danemark ;

⁵Université de Tel Aviv, Tel Aviv, Israël ;

⁶Capital Medical University, Beijing, Chine ;

⁷Hämophilie Zentrum Rhein Main (HZRM), Mörfelden-Walldorf, Allemagne ;

⁸Novo Nordisk, Puteaux, France.

Introduction : Denecimig (Mim8) est un anticorps bispécifique mimétique du facteur VIII de nouvelle génération destiné à la prophylaxie sous-cutanée de l'hémophilie A avec (HAWI) ou sans inhibiteurs (HA). L'étude de phase III FRONTIER3 (NCT05306418) a montré que denecimig était efficace, bien toléré et sans problème de sécurité chez les enfants âgés de 1 à 11 ans atteints d'HAWI/HA. Sont présentés les résultats de suivi de la sécurité et de l'efficacité de denecimig administré une fois par semaine (QW)/une fois par mois (QM) ainsi que l'évaluation de la fréquence de denecimig une fois toutes les deux semaines (Q2W) chez les enfants poursuivant dans l'étude de prolongation à long terme FRONTIER4 (NCT05685238).

Matériels et Méthodes : L'étude FRONTIER4 actuellement en cours a recruté des participants, y compris des enfants ayant terminé l'étude FRONTIER3 et ayant choisi de poursuivre le traitement par denecimig QW/QM ou de débiter le schéma Q2W. Le critère d'évaluation principal : le nombre d'événements indésirables (EI) et les critères d'évaluation secondaires, notamment les réactions au site d'injection (RSI), les anticorps anti-denecimig et les saignements traités ont été évalués. L'étude a été approuvée par les comités d'éthique locaux compétents et un consentement éclairé écrit approprié a été obtenu.

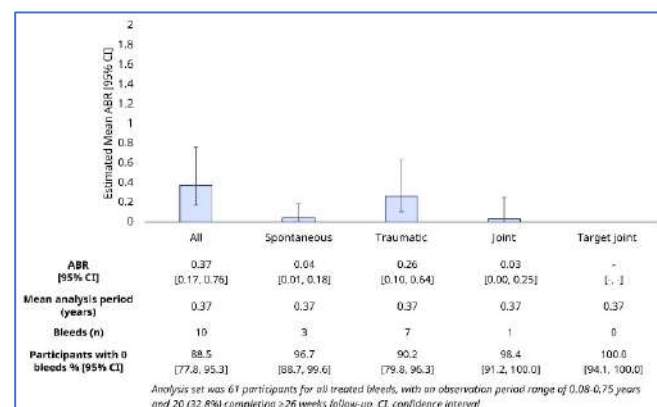
Résultats : Parmi les 61 garçons inclus, 77 % présentaient une HA, 90 % avaient une HA sévère et l'âge moyen (écart-type) était de 6 (3) ans. Les participants ont été recrutés avec un taux de saignement annualisé (ABR) médian sur 12 mois de 0 et une durée d'exposition moyenne (écart-type) au denecimig de 1,01 (0,03) an. Aucune réaction thromboembolique ni d'hypersensibilité n'a été observée (Figure 1). Sur 839 injections, 2,0 % ont entraîné des RSI et 0,8 % ont provoqué une douleur et/ou une sensation de brûlure. Toutes les RSI étaient légères et transitoires. Aucun signe clinique évocateur de la présence d'anticorps neutralisants anti-denecimig n'a été observé. Les ABR moyens estimés (IC à 95 %) étaient de 0,50 (0,21-1,22) et 0,37 (0,10-1,34) pour les schémas QW et QM, respectivement, tandis qu'aucun saignement traité n'a été observé pour le schéma Q2W. Pour QW, Q2W et QM, respectivement, 85,2 % (66,3-95,8), 100,0 % (66,4-100,0) et 88,5 % (69,8-97,6) des enfants (IC à 95 %) n'ont présenté aucun saignement traité au cours de la période d'observation de 0,37 an. Toutes fréquences confondues, l'ABR estimé (IC à 95 %) et l'ABR médian pour les hémorragies traitées étaient respectivement de 0,37 (0,17-0,76) et 0, avec des ABR systématiquement faibles pour tous les sous-types d'hémorragies (Figure 2). Les ABR estimés (IC à 95 %) chez les participants HA et HAWI étaient respectivement de 0,42 (0,16-1,09) et 0,20 (0,02-1,72).

Conclusion : Ces résultats intermédiaires confirment la sécurité et l'efficacité de la PPX par denecimig chez les enfants ayant poursuivi dans l'étude de prolongation à long terme, indépendamment du statut inhibiteur et de la fréquence d'administration.

Effets indésirables

	Total (n = 61) Participants n (%)	Événements n (taux annualisé) n [taux annualisé]
Total des effets indésirables	29 (47,5)	58 [2,60]
Événements indésirables graves ^a	1 (1,6)	1 [0,04]
Effets indésirables probablement/peut-être liés au produit à l'étude	10 (16,4)	21 [0,94]
Effets indésirables par gravité		
Graves	0	0
Modérés	1 (1,6)	1 [0,04]
Léger	29 (47,5)	57 [2,55]
Effets indésirables ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement	0	0
Événements thromboemboliques ^b	0	0
Réactions au site d'injection	7 (11,5)	17 [0,76]
Réactions d'hypersensibilité ^c	0	0
Erreur médicamenteuse/mauvaise utilisation/abus ^d	0	0

ABR pour les saignements traités



00026 - Confrontation Inter Laboratoire VWF:FVIII B : le taux de Willebrand antigène conditionne la diagnostic.

E. Jeanpierre¹, B. Bulabois², H. Galinat³, E.A. Guery⁴, B. Joly⁵, C. Lavenue⁶, V. Le Cam Duchez⁷, F. Nedelec Gac⁸, C. Nougier⁹, V.E. Brett¹⁰, S. Voisin¹¹

¹Laboratoire d'hémostase, Institut d'hématologie Transfusion, CHU de Lille, Lille, France ;

²CHU Grenoble Alpes, Laboratoire d'hématologie Hémostase, 38043 Grenoble, France ;

³CHU Brest, Laboratoire d'hématologie, F-29200, Brest, France ;

⁴Laboratoire Hémostase, CHU Trousseau, Tours, France ;

⁵Service d'hématologie Biologique, Hôpital Lariboisière, AP-HP.Nord, Université Paris Cité, Paris, France ;

⁶Service Hématologie Biologique CRC Mhemo, Hôpital Bicêtre ; Université Paris-Saclay, Inserm, Hith, UMR_S1176, 94276, Le Kremlin-Bicêtre, France ;

⁷CHU Rouen, Department of Biological Hematology, 76000, Rouen, France ;

⁸CHU Rennes, Laboratoire d'hématologie-Hémostase, 35000, Rennes, France ;

⁹Service d'hématologie Biologique et d'hémostase Clinique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France ;

¹⁰Laboratoire d'hémostase, CHU Bordeaux, Bordeaux, France ;

¹¹Laboratoire d'hématologie, Centre Reference Pathologies Plaquettaires, Centre Hospitalier de Toulouse, Toulouse, France.

Introduction : Le test évaluant la capacité du facteur Willebrand (VWF) à se lier au Facteur VIII (FVIII), le VWF :FVIII B, est le seul test phénotypique permettant de faire un diagnostic différentiel entre une maladie de Willebrand de type 2N et une hémophilie mineure ou modérée. Il n'existe à l'heure actuelle pas d'Évaluation Externe de Qualité (EEQ) pour ce test. Une Confrontation Inter Laboratoire (CIL) annuelle a donc été mise en place par le groupe BIMHO, groupe de travail de la SFTH regroupant des biologistes spécialisés dans le domaine des maladies hémorragiques.

Matériels et Méthodes : Chaque année, un laboratoire différent prépare des aliquots à tester. L'analyse des résultats est réalisée

par le laboratoire d'Hémostase de Lille. En 2024, deux plasmas identifiés MAUL et DROP préparés par Toulouse ont été envoyés à 11 laboratoires (Bicêtre, Bordeaux, Brest, Grenoble, Lariboisière, Lille, Lyon, Rennes, Rouen, Toulouse, Tours) identifiés de manière aléatoire 1 à 11. Le laboratoire organisateur transmet les résultats de VWF Antigène et FVIII de chaque échantillon aux participants. Trois laboratoires utilisent une méthode manuelle, selon une référence publiée (1) Huit laboratoires utilisent une méthode commerciale, Asserachrom® VWF : FVIII Stago Les données d'identification n'étaient pas précisées aux participants. Seuls les taux de VWF et FVIII étaient transmis. Tableau 1

Résultats : Les résultats du pourcentage de fixation sont présentés dans le Tableau 2 Le laboratoire 4 a probablement inversé les 2 échantillons (résultats non pris en compte pour le calcul de la moyenne attendue). Interprétation : Les résultats sont présentés dans le Tableau 3 Concernant l'échantillon DROP, les trois laboratoires utilisant la méthode « home-made » ont rendu la réponse attendue « normale » alors que 6 des 8 laboratoires utilisant la technique Asserachrom® ont rendu « modérément diminuée » ce qui conduit à un diagnostic erroné. Ceci est probablement en lien avec le taux de Willebrand antigène (VWF:Ag) fourni par le laboratoire ayant préparé les échantillons. Le laboratoire 4 avait vérifié le VWF:Ag avant la réalisation du test et retrouvé un taux plus faible (63% vs 103%). La technique « home-made » utilise plusieurs points de dilution alors que la technique Asserachrom® est en point final. Cette dernière peut donc être mise en défaut en cas de mauvaise dilution initiale liée à un taux de Willebrand antigène erroné. Diagnostic : Une mauvaise interprétation conduit à un diagnostic erroné. La plupart des laboratoires utilisant la technique commerciale a rendu un diagnostic de Willebrand 2N hétérozygote pour le patient hémophile.

Conclusion : Cette CIL a permis de confirmer qu'il est indispensable d'avoir un taux de VWF:Ag exact avant de réaliser l'analyse VWF:FVIII. Si la technique "home-made" est moins impactée par une mauvaise dilution initiale de l'échantillon, le dosage est indispensable avant la technique Asserachrom® VWF : FVIII Stago.

Identification des échantillons

Echantillon	Identification	Données		
		FVIII (%)	VWF : Ag (%)	Ratio FVIII/VWF :Ag
MAUL	VWD 2N (2N/3)	42	94	0.45
DROP	Hémophilie A mineur	35	103	0.34

Moyenne des pourcentages de fixation par technique

Asserachrom (n=6)		Pourcentage de fixation			
	Moyenne	ET	CV	Range	
MAUL	12,21	3,05	24,89	9-18	
DROP	61,07	6,34	10,38	53-71	
Home made (n=3)		Pourcentage de fixation			
	Moyenne	ET	CV	Range	
MAUL	11	5,29	48,09%	7-17	
DROP	94,33	9,29	9,85%	88-105	
Toutes techniques (n=9)		Pourcentage de fixation			
	Moyenne	ET	CV	Range	
MAUL	11,83	3,61	30,52	7-18	
DROP	71,05	17,44	24,55	53-105	

Interprétation des résultats

Diagnostic		Méthode : home-made			
Laboratoire	FVIII (%)	VWF:Ag (%)	Méthode : commerciale		Méthode : commerciale
			1	2	
MAUL	42	94	42	94	42
DROP	35	103	35	103	35
MAUL	42	94	42	94	42
DROP	35	103	35	103	35
MAUL	42	94	42	94	42
DROP	35	103	35	103	35
MAUL	42	94	42	94	42
DROP	35	103	35	103	35
MAUL	42	94	42	94	42
DROP	35	103	35	103	35

00027 - Le facteur VIII à demi-vie très prolongée (efanesoctocog alfa) améliore le phénotype osseux des souris FVIII-/- mâles.

A. Babuty^{1,2,3}, J. Muñoz-Garcia^{2,3}, L. Fradet², M. Taupin⁴, D. Cochonneau³, E. Ollivier³, M.-F. Heymann^{2,3,4}, D. Heymann^{2,3,5}

¹Hémostase Clinique, CHU de Nantes, France ;

²Nantes Université, CNRS, UMR6286, US2B, Nantes, France ;

³Institut de Cancérologie de l'Ouest, Laboratoire Hétérogénéité Tumorale et Médecine de Précision, Saint-Herblain, France ;

⁴Institut de Cancérologie de l'Ouest, Plateforme de Recherche en Pathologie, Saint-Herblain, France ;

⁵University of Sheffield, School of Medicine and Population Health, Sheffield, UK.

Introduction : Les souris invalides pour le facteur VIII (FVIII) (FVIII-/-), reproduisent le lien entre le déficit complet en FVIII et ostéoporose, observée chez les personnes atteintes d'hémophilie A (HA). L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet du traitement par facteur VIII à demi-vie très prolongée (ALTUVOCT®, efanesoctocog alfa, SOBI) sur le phénotype osseux de souris FVIII-/- mâles.

Matériels et Méthodes : Les analyses ont été réalisées sur des souris juvéniles. Le traitement a consisté en une injection intraveineuse par semaine de 200 UI/kg d'efanesoctocog alfa), pendant 6 semaines. Les paramètres morphométriques osseux ont été analysés par tomodynamométrie à rayons X. Les précurseurs osseux ont été marqués par la phosphatase acide tartrate-résistante pour les ostéoclastes, et par RUNX2 et Osterix pour les ostéoblastes.

Résultats : Les souris FVIII-/- présentaient une diminution significative du volume osseux trabéculaire et du nombre de trabécules par rapport aux souris sauvage (WT), notamment lié à une réduction significative des populations ostéoclastiques et ostéoblastiques. Le traitement par facteur VIII à demi-vie très prolongée a permis d'améliorer significativement le phénotype osseux des souris FVIII-/- en augmentant le nombre et l'épaisseur des trabécules osseux et in fine le volume osseux total ainsi que la densité minérale osseuse. Sur le plan cellulaire, on observait une augmentation des populations ostéoblastiques et une diminution des populations ostéoclastiques au niveau de l'os trabéculaire.

Conclusion : L'ostéopénie observée chez les personnes atteintes d'hémophilie A a longtemps été attribuée à un mode de vie sédentaire et aux infections par le VIH et le VHC. Des données récentes suggèrent que le facteur VIII pourrait jouer un rôle spécifique dans le métabolisme osseux et il a été plus particulièrement démontré un effet bénéfique du FVIII pégylé et du FVIII lié à un fragment Fc sur le métabolisme osseux. Les résultats de ce travail confirment ces données et montrent que l'effet du facteur VIII est indépendant de la liaison entre le FVIII et le facteur

Willebrand, renforçant l'hypothèse d'un rôle propre du FVIII dans la régulation du métabolisme osseux.

00028 - Déterminants biologiques du phénotype hémorragique dans le déficit héréditaire en facteur XIII.

B. Munir¹, H. Qureshi¹, R. Marchi², A. Casini², V. Schroeder³

¹Service d'hématologie, Karachi, Pakistan ;

²Service d'angiologie et Hémostase, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Suisse ;

³Department for Biomedical Research (DBMR), University of Bern, Bernwe, Suisse.

Introduction : Le déficit héréditaire en facteur XIII (FXIII) est une maladie hémorragique ultra-rare caractérisée par une variabilité clinique importante, dont les déterminants biologiques restent mal définis. Dans les pays à haut revenu, la prophylaxie systématique limite l'étude du phénotype biologique des patients avec un déficit sévère en FXIII.

Matériels et Méthodes : Une étude prospective cas-témoins a été menée à Karachi (Pakistan) afin d'analyser les paramètres de coagulation, de fibrinolyse et les propriétés du caillot de fibrine en relation avec le phénotype hémorragique chez des patients atteints de déficit en FXIII. La sévérité hémorragique a été évaluée par le score ISTH-BAT. Les analyses incluaient les tests de coagulation standards, le dosage des protéines de coagulation et de fibrinolyse, ainsi que l'étude des propriétés du caillot de fibrine (turbidimétrie, perméabilité, microscopie électronique) et la génération de plasmine.

Résultats : Soixante patients avec déficit en FXIII et 54 témoins sains ont été inclus. Le score ISTH-BAT était inversement corrélé à l'activité du FXIII. Comparés aux témoins, les patients présentaient un profil pro-fibrinolytique, avec une augmentation du tPA et une diminution du PAI-1, sans différence dans les taux de fibrinogène. Les paramètres de formation et de structure du caillot n'étaient pas significativement modifiés. En revanche, la génération de plasmine était significativement accélérée chez les patients. Les patients avec FXIII sous-unité A <10 % présentaient les anomalies les plus marquées, incluant une augmentation du tPA, une diminution du PAI-1, une génération de plasmine plus rapide et une perméabilité accrue du caillot comparativement aux patients avec des taux de FXIII plus élevés et les contrôles, suggérant une altération fonctionnelle de la stabilité du réseau de fibrine. De manière notable, certains témoins asymptomatiques présentaient des taux de FXIII inférieurs aux valeurs habituellement rapportées.

Conclusion : Nos résultats suggèrent que les complications hémorragiques sont principalement associées au niveau de FXIII et à la conséquente diminution de la stabilité du caillot. Les formes sévères de déficit en FXIII sont associées à une augmentation de la perméabilité du caillot et à une susceptibilité accrue à la fibrinolyse, soulignant le rôle central du FXIII dans la protection du réseau de fibrine contre une lyse prématurée et renforçant la pertinence d'une substitution en FXIII.

00029 - De l'efficacité à l'expérience : résultats rapportés par les patients après 52 semaines sous prophylaxie par Denecimig (Mim8) chez des adolescents et des adultes atteints d'hémophilie A, avec ou sans inhibiteurs (FRONTIER2).

C. Hermans¹, S. Ahuja², H. Alzahrani³, C. Ay⁴, P. Kampmann⁵, S. Obaji⁶, S. Susen⁷, C. Ionut Tomuleasa⁸, L. Van Vulpen⁹, A. Rhode Høgh Nielsen¹⁰, I. Rakhmatullin¹⁰,

C. Escuriola-Ettingshausen¹¹, F. Dupard¹²

¹Division of Hematology, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique ;

²Department of Pediatric Hematology and Oncology, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, États-Unis ;

³Department of Hematology, King Faisal Specialist Hospital and Research Centre, Riyadh, Saudi Arabia ;

⁴Department of Medicine I, Division of Hematology and Hemostaseology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria ;

⁵Department of Hematology, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark ;

⁶Department of Haematology, Cardiff and Vale University Health Board, Cardiff, United Kingdom ;

⁷Hemostasis and Transfusion Department, University of Lille, Lille University Hospital, Lille, France ;

⁸Department of Hematology, "Ion Chiricuta" Institute of Oncology, Cluj-Napoca, Romania ;

⁹Center for Benign Haematology, Van Creveldkliniek, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands ;

¹⁰Novo Nordisk A/S, Søborg, Denmark ;

¹¹Haemophilia Centre Rhein Main (HZRM), Frankfurt, Germany ;

¹²Novo Nordisk A/S, , Denmark, Puteaux, France.

Introduction : Denecimig (Mim8) est un anticorps bispécifique de nouvelle génération, mimétique du facteur VIII, développé pour la prophylaxie (PPX) sous-cutanée de l'hémophilie A (HA) avec ou sans inhibiteurs. L'étude de phase 3 FRONTIER2 (NCT05053139) a montré une amélioration des résultats rapportés par les patients (PROs) après 26 semaines avec une administration hebdomadaire (QW) ou mensuelle (QM). Ce résumé présente les résultats des PROs après 52 semaines de PPX par denecimig.

Matériels et Méthodes : FRONTIER2 a inclus des patients HA ≥12 ans. Les patients traités à la demande (OD) avant inclusion ont été randomisés soit vers denecimig QW (bras 2a) ou QM (bras 2b) pour 52 semaines (principale + extension), soit ont poursuivi le traitement OD (bras 1) pendant 26 semaines (principale) puis ont basculé vers denecimig QW ou QM pour 26 semaines (extension). Les patients précédemment en PPX par concentrés de facteur de coagulation ont été randomisés vers denecimig QW (bras 3) ou QM (bras 4) pour 52 semaines (principale + extension). Les PROs ont été évaluées à l'inclusion, à la semaine 26 et à la semaine 52 avec : l'échelle Hemophilia Treatment Experience Measure (Hemo-TEM ; intervalle 0–100 ; les scores les plus bas indiquant un fardeau moindre), le score de fonctionnement physique Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL ; échelle de 0 à 100 ; les scores les plus élevés indiquant un meilleur fonctionnement) et le score Joint Pain Rating Scale (JPRS ; échelle de 0 à 10 ; les scores les plus bas indiquant une douleur moindre). De plus, l'impression globale du patient sur le changement (PGI-C) de la douleur, de la fonction physique et le questionnaire sur les préférences des patients hémophiles (HPPQ) ont été évalués à la semaine 26 et à la semaine 52. Les changements ont été calculés à partir du début de la PPX par denecimig (semaine 0 pour les bras 2a/2b/3/4 ; semaine 26 pour le bras 1).

Résultats : Des résultats comparables des PROs ont été observés entre QW et QM ; par conséquent, les résultats ont été regroupés par traitement antérieur (bras 1, bras 2a/2b, bras 3/4). À la semaine 52, les variations moyennes des scores totaux Hemo-TEM ont atteint une amélioration cliniquement significative chez 62 % (bras 1), 55 % (bras 2a/2b) et 46 % (bras 3/4). Une préférence assez forte ou très forte pour denecimig par rapport au traitement précédent a été rapportée par 88-98 % des participants selon HPPQ. Les variations moyennes du score PedsQL étaient de +13,0 (bras 1), +17,6 (bras 2a/2b) et +4,0 (bras 3/4). Une amélioration de la fonction physique selon le PGI-C a été rapportée par 100 % (bras 1), 90 % (bras 2a/2b) et 72 % (bras 3/4). Les variations moyennes du score JPRS étaient de –1,8 (bras 1), –1,5 (bras 2a/2b) et –0,4 (bras 3/4). Une amélioration de l'intensité de la douleur selon le PGI-C a été rapportée par 88 % (bras 1), 95 % (bras 2a/2b) et 60 % (bras 3/4).

Conclusion : La PPX par denecimig a été associée à des améliorations pour tous les résultats de PROs.

00030 - Prophylaxie par Denecimig (Mim8) chez les adultes et les adolescents atteints d'hémophilie A : résultats d'efficacité et de sécurité à 52 semaines issus de l'étude de phase III FRONTIER2.

S. Lentz¹, A. Abraham², C. Ay³, A.K. Chan⁴, V. Jiménez-Yuste⁵, J. Oldenburg⁶, M.E. Mancuso⁷, J. Mahlangu⁸, T. Matsushita⁹, L. Van Vulpén¹⁰, R. Yang¹¹, A. rhode Høgh Nielsen¹², I. Rakhmatullin¹², P. Chowdary¹³, F. Dupard¹⁴

¹Department of Internal Medicine, University of Iowa, Iowa City, Ia, Iowa City, États-Unis ;

²Department of Clinical Haematology, Christian Medical College, Vellore, Tamil Nadu, Inde ;

³Department of Medicine I, Division of Hematology and Hemostaseology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria ;

⁴McMaster Children's Hospital, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada ;

⁵Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain ;

⁶Institute of Experimental Hematology and Transfusion Medicine, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany ;

⁷Center for Thrombosis and Hemorrhagic Diseases, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy ; ⁸Humanitas University, Pieve Emanuele, Milan, Italy ;

⁹Department of Molecular Medicine and Haematology, Faculty of Health Science, University of The Witwatersrand, Johannesburg, South Africa ;

¹⁰Department of Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan ;

¹¹Center for Benign Haematology, Van Creveldkliniek, University Medical Center Utrecht, University Utrecht, Utrecht, Netherlands ;

¹²Thrombosis and Hemostasis Center, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin, China ;

¹³Novo Nordisk, Søborg, Denmark ;

¹⁴Katharine Dormandy Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Free Hospital, Department Of Haematology, University College London, London, UK ;

¹⁵Novo Nordisk, Puteaux, France.

Introduction : Denecimig (Mim8) est un anticorps bispécifique de nouvelle génération, mimétique du facteur VIII, développé pour la prophylaxie (PPX) sous-cutanée de l'hémophilie A (HA) avec ou sans inhibiteurs. La phase principale de 26 semaines de l'étude de phase 3 FRONTIER2 (NCT05053139) a démontré la supériorité de la PPX par denecimig administrée une fois par semaine (QW) ou une fois par mois (QM) par la réduction des taux annualisés de saignements (ABR) traités, comparé au traitement à la demande (OD) ou à la PPX préalable par concentré de facteur de coagulation (CFC). Sont présentés les résultats d'efficacité et de tolérance de la PPX par denecimig à 52 semaines.

Matériels et Méthodes : Durant la phase principale de 26 semaines, les participants ont été randomisés pour recevoir denecimig QW ou QM, ou pour poursuivre leur traitement OD. Lors de la phase d'extension de 26 semaines, tous les participants sous traitement OD ont basculé vers la PPX denecimig (QW ou QM), tandis que les autres ont poursuivi le régime attribué. Le critère d'évaluation principal était le nombre de saignements traités ; les critères secondaires incluaient les réactions au site d'injection (RSI) et les anticorps anti-denecimig.

Résultats : 281 participants ont été randomisés, 61 préalablement OD et 220 préalablement PPX par CFC. Parmi les participants ayant poursuivi le traitement OD durant la phase principale (n=18) ; 88 % (Denecimig QW) et 70 % (Denecimig QM) n'ont présenté aucun saignement traité durant la phase d'extension. Les ABR estimés étaient de 0,67 (0.13;3.61) et 0,79 (0.19;3.33), respectivement. Pour les participants précédemment traités OD puis randomisés sous denecimig, 91 % (QW) et 86 % (QM) n'ont présenté aucun saignement traité durant la phase d'extension, avec des ABR moyens estimés (IC à 95 %) de 0,45 (0,19 ; 1,08) et 0,25 (0,08 ; 0,77), respectivement. Chez les participants précédemment sous PPX CFC et randomisés sous denecimig, 70 % (QW) et 69 % (QM) n'ont présenté aucun saignement traité durant la phase d'extension, avec des ABR moyens estimés (IC à 95 %) de 1,28 (0,78 ; 2,08) et

1,54 (0,92 ; 2,59) respectivement. Au cours des 52 semaines, l'ABR médian était de 0 dans tous les groupes traités par denecimig. Des événements indésirables (EI) ont été signalés chez 74 % (QW) et 71 % (QM). La plupart des EI étaient légers : 84 % (399/475) (QW) et 82 % (321/390) (QM). Dans l'ensemble, des RSI ont été rapportées pour 1,81 % (QW) et 1,34 % (QM) des injections de denecimig. Des anticorps anti-denecimig ont été détectés chez 21 participants (7%) sans signe clinique d'activité neutralisante. Aucun événement thromboembolique, aucune réaction d'hypersensibilité n'ont été observés.

Conclusion : Après 52 semaines, la PPX par denecimig QW et QM a assuré une protection durable contre les saignements chez les adultes et les adolescents atteints HA, avec ou sans inhibiteurs, avec un profil de tolérance favorable, soutenant une utilisation de la PPX par denecimig à long terme.

00031 - Place du Romiplostim dans la prise en charge du Purpura Thrombopénique Immunologique : expérience de notre unité d'hématologie EPH SKIKDA.

Y. Benhamidcha

Skikda, Algérie

Introduction : Le mécanisme physiopathologique du PTI ne repose pas uniquement sur une destruction périphérique accrue des plaquettes par les macrophages du système réticulo-endothélial hépatosplénique par le biais d'auto-anticorps. Il est établi qu'il existe également une production médullaire plaquettaire insuffisante et inadaptée. Ce qui confère aux agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (ARTPO) tels que le Romiplostim (N-Plate®) une place de choix dans la prise en charge des patients présentant un PTI nouvellement diagnostiqué résistant au traitement de première ligne ou chronique, avec une efficacité de l'ordre de 80% et un délai de réponse relativement rapide de 1 à 3 semaines.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude prospective menée auprès d'une cohorte de 9 patients parmi les cas de PTI répertoriés à notre niveau et recevant du Romiplostim soit en deuxième ou en troisième intention après échec de la splénectomie sur une durée totale de 52 mois. Les paramètres étudiés reposent sur les données clinico-biologiques, thérapeutiques et évolutives.

Résultats : L'âge moyen de notre cohorte est de 50 ans avec des extrêmes de 27 et 68 ans. Le sexe ratio est de 2F/1H. Il s'agit de 9 patients atteints de PTI chez qui un traitement par Romiplostim a été proposé en deuxième ligne chez 8 patient (dont 4 présentaient un PTI persistant soit cortico-dépendant ou cortico-résistant et 4 présentaient un PTI chronique) et en troisième ligne chez une patiente ayant bénéficié d'une splénectomie en deuxième ligne de traitement. Le traitement de première intention chez tous nos patients reposait sur des corticoïdes et des immunoglobulines chez deux d'entre eux en raison d'un syndrome hémorragique sévère. Le score hémorragique moyen avant d'entamer le traitement est de 9 avec un taux de plaquettes moyen de 10 G/L (0 -28). Le traitement est débuté à la dose initiale de 1 µg/kg avec une augmentation de 1 µg/kg/semaine. La dose minimale ayant permis d'obtenir une réponse est de 2 µg/kg avec un délai de réponse moyen de 5 semaines et une réponse rapide dès la première semaine chez 3 de nos patients. Une réponse complète a pu être obtenue chez 2 patients, avec une abstention thérapeutique d'une durée respective de de 32 et 48 mois, 6 patients sont toujours sous traitement avec un taux de plaquettes supérieur à 100 G/L. On rapporte un échec thérapeutique avec un arrêt du traitement au bout de trois mois à la dose de 10 µg/kg. La tolérance à court terme semble être satisfaisante avec peu d'effets secondaires

Conclusion : Le Romiplostim occupe aujourd'hui une place importante dans la prise en charge du purpura thrombopénique immunologique (PTI) chronique. Son utilisation a montré une réduction du risque hémorragique, une diminution du recours aux traitements de secours et une amélioration de la qualité de vie des patients.

00032 - Cytométrie en flux plaquettaire: enquête nationale sur les pratiques actuelles françaises.

M. Fiore¹, G. Jourdi², F. Mullier³, A. Stepanian⁴, M. Roussel⁵, S. Voisin⁶, D. Lasne⁷

¹CHU de Bordeaux, Pessac, France ;

²Hôpital Lariboisière, Ap-Hp. Nord, Inserm U1144, Université Paris Cité, Paris, France ;

³Université Catholique de Louvain, CHU UCL Namur, NTHC, Namur, Belgique ;

⁴CHU de Montpellier, Montpellier, France ;

⁵CHU de Rennes, Rennes, France ;

⁶CHU de Toulouse, Toulouse, France ;

⁷CHU de Necker, AP-HP, Paris, France.

Introduction : La cytométrie en flux (CMF) est une méthode de plus en plus utilisée pour explorer les fonctions plaquettaires dans un contexte de diagnostic de thrombopathie. Afin d'homogénéiser les pratiques, plusieurs sociétés savantes ont publié des recommandations et/ou des propositions. La CMF présente de nombreuses spécificités dont il faut tenir compte pour leur accréditation selon la norme NF EN ISO 15189. En 2025, le Groupe « Accréditation en Hémostase » de la Société Française de Thrombose et Hémostase (SFTH) a mené une enquête concernant l'utilisation de la CMF pour l'exploration des fonctions plaquettaires en France et en Belgique.

Matériels et Méthodes : Nous avons adressé un questionnaire (sondage en ligne) aux biologistes des laboratoires de biologie médicale (LBM) figurant sur la liste de diffusion de la SFTH. Une seule réponse par LBM était requise. Ce questionnaire incluait 51 questions dont 70% en lien avec la phase pré-analytique, 20% analytique et 10% post-analytique.

Résultats : Quarante et un LBM ont répondu à l'enquête, parmi lesquels 85% (n=35) étudient les fonctions plaquettaires par CMF. La grande majorité des LBM sont situés dans des CHU (91%) ; 6% des LBM sont dans des CHG et 3% sont des LBM privés. Au moment de l'enquête, 31% des LBM avaient déjà accrédité des examens utilisant la CMF plaquettaire. La réalisation de l'examen est précédée d'une revue de prescription systématique dans 45% des cas et dans 38% des cas pour les prescripteurs non spécialisés. Les informations recueillies au moment du prélèvement concernent majoritairement la prise d'anti-plaquettaires (96%) ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (86%). L'anticoagulant utilisé de préférence pour le prélèvement est le citrate dans 99% des cas (109 ou 129 mM), et plus rarement l'EDTA (17%). Un délai inférieur à 2 heures entre le prélèvement et le traitement pré-analytique est jugé acceptable par 48% des LBM et jusqu'à 4 heures entre le prélèvement et l'analyse par 76% des LBM. L'expression des glycoprotéines GPIIb-IIIa et GPIb-IX à l'état basal est explorée par 100% des laboratoires. La cible la plus étudiée, après activation plaquettaire est le CD62P (100%), suivie de la GPIIb-IIIa (80%) et de CD63 (70%). L'absence de contrôle de qualité interne (CIQ) commercialisé est un point d'écueil, pour lequel 55% des LBM utilisent des échantillons de témoins sains ; 96% des laboratoires ne disposent pas de contrôle de qualité externe (EEQ).

Conclusion : Certaines pratiques apparaissent relativement homogènes, notamment concernant le contenant et les cibles

plaquettaires étudiées. Toutefois, l'accréditation de ces examens reste encore limitée, en raison de l'absence de programme d'EEQ et des variations importantes des pratiques qui persistent dans les étapes pré-analytiques. Ces résultats confirment la nécessité d'élaborer des recommandations et propositions pour guider l'accréditation des examens plaquettaires utilisant la CMF.

00033 - Évaluation des performances analytiques du temps de céphaline avec activateur Triniclot aPTT S sur sthemO 301.

M. Desvages, N. Lagache, L. Delepine, M. Liagre, A. Bauters, A. Dupont, E. Jeanpierre

Service d'hémostase - Transfusion Institut d'hématologie -Transfusion, CHU de Lille, Lille, France

Introduction : Suite à l'arrêt de la commercialisation de la céphaline le Triniclot aPTT HS (Stago), une évaluation de plusieurs céphalines sur STA R Max2 (Stago) a été réalisée par notre centre. Au regard de ses bonnes performances analytiques et conditions d'utilisation (réactif prêt à l'emploi et stable plusieurs jours), comparables à celles de notre céphaline historique, la céphaline Triniclot aPTT S a été mise en production dans notre centre pour la mesure du temps de céphaline avec activateur (TCA). Cette étude a pour objectif d'évaluer les performances analytiques de l'adaptation de la céphaline Triniclot aPTT S pour le TCA sur l'automate sthemO 301 (Stago).

Matériels et Méthodes : La méthodologie du TCA utilisant le réactif Triniclot aPTT S initialement validée sur STA R Max2 a été transposée sur le sthemO 301. La fidélité du TCA Triniclot aPTT S sur sthemO 301 a été évaluée à l'aide des contrôles sthemO Daily QC 1 et 2 (Stago) par des études de répétabilité (n=30) et de reproductibilité (n=40). La stabilité du réactif a été réalisée pendant 9 jours via l'analyse de ces contrôles. Une évaluation de contamination inter-échantillons a été réalisée en mesurant le TCA d'un plasma témoin, puis successivement 3 fois le TCA d'un plasma surdosé en héparine (activité anti-Xa=1,2UI/mL), puis 3 fois le TCA du plasma témoin, puis d'un plasma d'un patient hémophilie A traité par emicizumab (61µg/mL) et à nouveau le plasma témoin. Enfin une comparaison de méthode par rapport au système analytique de référence (Triniclot aPTT S sur STA R Max2) a été effectuée par mesure en parallèle du TCA de 55 plasmas couvrant l'ensemble du domaine de mesure.

Résultats : Les performances analytiques sont satisfaisantes pour la répétabilité (tableau I) et la reproductibilité (tableau II). L'étude de stabilité valide l'utilisation d'un même jeu de réactifs Triniclot aPTT S sur une période de 9 jours, avec des coefficients de variation (CV) de 1,1% pour le QC 1 et de 2,1% pour le QC 2 et sans dérive des résultats au cours du temps. Aucune contamination inter-échantillons n'a été observée, que ce soit pour l'allongement du TCA induit par l'héparine ou son raccourcissement lié à l'emicizumab. La comparaison de méthode avec notre système analytique de référence met en évidence une excellente corrélation entre les automates, avec un coefficient de corrélation à 0,998 et un biais moyen à 3,58 pour le TCA en secondes (s). Le Bland-Altman retrouve 2 déviants pour des valeurs supérieures à 60s (Figure 1).

Conclusion : Les CV de la répétabilité et de la reproductibilité mettent en évidence de très bonnes performances analytiques de l'adaptation du Triniclot aPTT S sur sthemO 301. L'excellente corrélation obtenue lors de comparaison de méthode sur STA R Max 2 et sthemO 301, permet d'envisager sa mise en production future. La stabilité de 9 jours à bord du sthemO 301, pour ce réactif prêt à l'emploi, est également un avantage important de ce réactif pour une utilisation en routine.

Tableau I

	Moyenne (s)	CV (%)	CV maximum acceptable* (%)
QC 1	26,1	0,7	3,7
QC 2	55,5	1,1	4,0

* = Normes d'acceptabilité de la reproductibilité du GEHT x0,75

Tableau II

	Moyenne (s)	CV (%)	CV maximum acceptable GEHT 2014 (%)
QC 1	25,7	1,1	4,9
QC 2	55,8	2,3	5,3

Figure 1

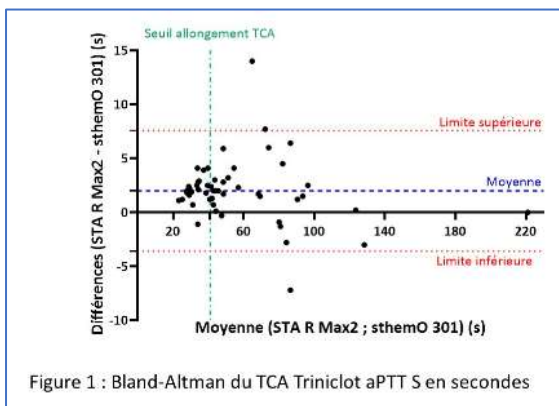


Figure 1 : Bland-Altman du TCA Trinicot aPTT S en secondes

00034 - Tube de prélèvement prêt à l'emploi neutralisant l'interférence des AOD sur les tests d'hémostase de routine: preuve de concept.

M. Ghaloussi¹, K. Chemmama¹, M. Le Guyader¹, V. Siguret², P. Huber³, A. Voyer¹, M. Diouf¹, A. Galmiche¹, T. Boyer¹, L. Garçon¹, G. Jourdi², J. Demagny¹

¹CHU Amiens Picardie, Amiens, France ;

²Hopital Lariboisière, Paris, France ;

³UMRS-1144, Paris, France

Introduction : Les anticoagulants oraux directs (AOD) interfèrent avec de nombreux tests de coagulation. Le traitement au laboratoire du plasma par du charbon activé permet de lever cette interférence, mais son utilisation reste principalement cantonnée aux laboratoires d'hémostase spécialisés pour des examens réalisés « par série ». Plusieurs limites empêchent la mise en place de cette stratégie 24h/24, 7j/7 : surcoût des analyses, procédure chronophage et risque d'identitovigilance lié aux étapes de décantation/transvasement. Afin de lever ces freins, nous avons ajouté du charbon activé directement dans des tubes de prélèvement citratés et évalué l'impact de cette approche sur les tests de coagulation.

Matériels et Méthodes : Des prélèvements de sang total provenant de patients traités par AOD et de patients non anticoagulés, mis en contact avec du charbon activé pendant 10 minutes ou 4 heures, ont été analysés. Les paramètres évalués étaient : concentrations plasmatiques d'AOD, tests de coagulation de routine (TP, TCA, fibrinogène, facteur V) et spécialisés (antithrombine, protéines C et S, DRVVT).

Résultats : Les AOD sont devenus indétectables dans 118/122 échantillons de patients après 10 minutes de contact du sang total avec le charbon activé (Fig.1A-C). Les résultats du TP et du TCA sont corrigés pour 118/122 des échantillons ; le fibrinogène et le facteur

V sont restés inchangés (Fig.2A-D). La prolongation du temps de contact à 4 heures a induit, chez les patients non anticoagulés, un léger allongement du TP (11,64 vs 11,42 sec, $p=0,016$) et du TCA (25,26 vs 24,63 sec, $p=0,010$) ainsi qu'une faible diminution du fibrinogène (3,94 vs 4,10 g/L, $p=0,004$), sans pertinence clinique (Fig.3A-C). En revanche, après 4 heures de contact, les inhibiteurs physiologiques de la coagulation étaient significativement diminués (antithrombine : 114,9 vs 118,2 %, $p=0,005$, PC : 107,3 vs 119,5 %, $p=0,001$, PS : 81,0 vs 92,7 %, $p=0,001$, Fig.3D-F). Les ratios des DRVVT dépistage et confirmation sont diminués sans modifier le ratio normalisé (1,03 vs 1,10, $p=0,07$) (Fig.3G-I). Après 4 heures de contact avec le charbon, 69/73 résultats de TP et de TCA sont corrigés chez des patients traités par AOD.

Conclusion : Le traitement du sang total par du charbon activé corrige rapidement l'interférence des AOD sur les tests de coagulation de routine, avec un impact minimal voire nul sur les résultats des patients non anticoagulés. Pour les tests de coagulation spécialisés, l'adsorption des AOD en sang total s'accompagne d'altérations biologiques susceptibles de biaiser les résultats. Cette étude constitue une preuve de concept soutenant l'utilité de développer des tubes de prélèvement citratés préremplis de charbon activé pour la réalisation des tests de coagulation de routine chez les patients traités par AOD. Leur utilisation permettrait d'accélérer et simplifier la neutralisation des AOD et ainsi obtenir des résultats fiables pour mieux guider la prise en charge diagnostique des patients.

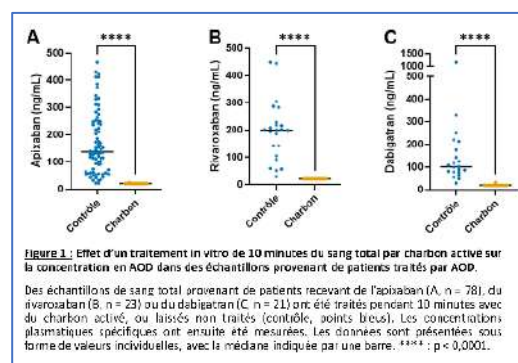


Figure 1 : Effet d'un traitement in vitro de 10 minutes du sang total par charbon activé sur la concentration en AOD dans des échantillons provenant de patients traités par AOD.

Des échantillons de sang total provenant de patients recevant de l'apixaban (A, n = 78), du rivaroxaban (B, n = 23) ou du dabigatran (C, n = 21) ont été traités pendant 10 minutes avec du charbon activé, ou laissés non traités (contrôle, points bleus). Les concentrations plasmatiques spécifiques ont ensuite été mesurées. Les données sont présentées sous forme de valeurs individuelles, avec la médiane indiquée par une barre. **** : $p < 0,0001$.

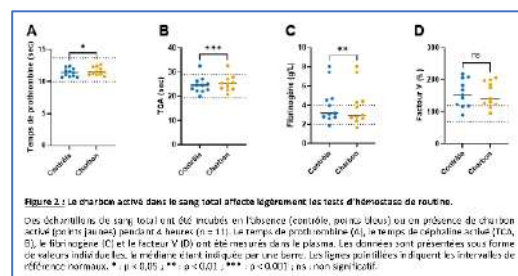


Figure 2 : Le charbon activé dans le sang total affecte légèrement les tests d'hémostase de routine.

Des échantillons de sang total ont été incubés en l'absence (contrôle, points bleus) ou en présence de charbon activé (points jaunes) pendant 10 minutes. Les temps de prothrombine (A), le temps de coagulation (TCA, B), le fibrinogène (C) et le facteur V (D) ont été mesurés de 10 à 120 secondes. Les données sont présentées sous forme de valeurs individuelles, la médiane étant indiquée par une barre. Les lignes pointillées indiquent les intervalles de référence normale. * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$; ns : non significatif.

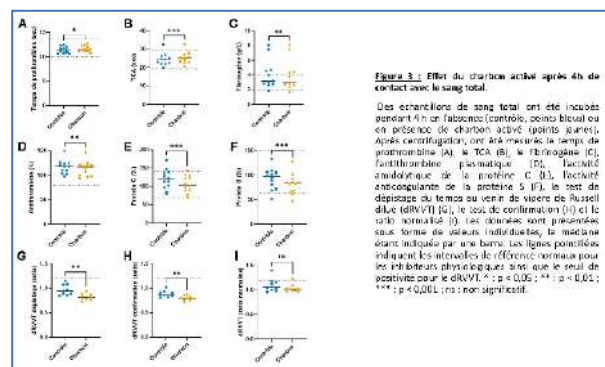


Figure 3 : Effet du charbon activé après 4h de contact avec le sang total.

Des échantillons de sang total ont été incubés pendant 4h en l'absence (contrôle, points bleus) ou en présence de charbon activé (points jaunes). Après centrifugation, ont été mesurés le temps de prothrombine (A), le TCA (B), le fibrinogène (C), l'antithrombine plasmatique (D), l'activité antithrombotique de la protéine C (E), l'activité anticoagulante de la protéine S (F), le test de dépistage du temps de venin de vicière de Russell dilué (DRVVT) (G), le test de confirmation (H) et le ratio normalisé (I). Les données sont présentées sous forme de valeurs individuelles, la médiane étant indiquée par une barre. Les lignes pointillées indiquent les intervalles de référence normale pour les inhibiteurs physiologiques. **** : $p < 0,0001$; *** : $p < 0,001$; ** : $p < 0,01$; * : $p < 0,05$; ns : non significatif.

00037 - Première expérience française en vie réelle de la thérapie génique par etranacogene dezaparvovec : résultats à 2 ans.

N. Drillaud¹, B. Pan-Petes², L. Frenzel³, M. Trossaert¹, C. Ternisien¹, M. Fouassier¹, M. Khaldi⁴, V. Laurent⁵, A. Babuty¹, B. Frotscher⁶

¹CRMW, CRC-MHR, CHU de Nantes

²CRC-MHR, CHU de Brest

³CRH, CRC-MHR, APHP Necker

⁴Hépatogastro-entérologie, CHU de Nantes

⁵Pharmacie, CHU de Nantes

⁶CRC-MHR, CHU de Nancy

Introduction : L'étranacogène dezaparvovec (ED) a été approuvé dans l'Union européenne en 2023 et a été disponible en France pendant 1 an, pour les patients atteints d'hémophilie B (HB) (FIX $\leq$ 2 %) dans le cadre de l'accès direct.

Matériels et Méthodes : Décrire la première expérience française en vie réelle avec l'ED depuis son autorisation et sa mise à disposition en France.

Résultats : Dans le cadre de l'accès direct, 3 patients HB sévères ont reçu une perfusion d'ED en juillet/août 2024. Les consultations psychologiques, prévues de façon systématique, ont révélé que leur motivation était principalement de se libérer du fardeau des injections intraveineuses. Chez tous les patients, les résultats des tests biologiques hépatiques et de l'échographie hépatique étaient dans les limites de la normale. Les résultats du FibroScan étaient entre 4.3 et 7.6 kPa. Les titres d'anticorps neutralisants anti-AAV5 (réalisés dans les 3 mois précédant la perfusion d'ED) étaient $\leq$ 271,6. Chaque indication a été validée en RCP nationale thérapie génique. Cette même RCP était mobilisable en cas d'effets indésirables liés à l'ED. Les patients ont arrêté de consommer de l'alcool une semaine avant et pendant six mois après la perfusion. Une contraception mécanique a été recommandée pendant un an après la perfusion. Tous les patients ont reçu 2×10^{13} cg/kg d'ED (perfusion d'une heure), aucune prémédication n'a été nécessaire et aucun effet secondaire n'a été enregistré pendant la perfusion. Après la perfusion, 2 patients ont été hospitalisés pendant 24 heures et l'autre est rentré chez lui le jour même. Deux patients ont signalé des symptômes pseudo-grippaux apparaissant soit au premier soit au septième jour après ED et durant 4 à 5 jours. Chez 2 patients, la prophylaxie par FIX a été arrêtée immédiatement après la perfusion d'ED et après un mois chez le 3ème. Actuellement, les taux de FIX:C sont de 21, 33 et 57 %. Aucun patient n'a reçu de corticostéroïdes. Aucune perfusion supplémentaire de FIX n'a été nécessaire pour des accidents hémorragiques. Aucun effet indésirable hépatique n'a été rapporté. Un patient (facteur IX à 21%) a eu une FOGD avec une injection de rFIX-FP, une chirurgie d'hallux valgus avec seulement 4 injections de rFIX-FP et une infiltration de l'épaule sans traitement hémostatique supplémentaire.

Conclusion : L'ED semble être sûre et réalisable dans la vie réelle. Tous les patients traités ont déclaré préférer l'ED à la prophylaxie FIX et ne pas regretter leur choix. Un suivi à très long terme reste indispensable pour ne pas méconnaître d'éventuelles complications (notamment hépatique) liées à la thérapie génique.

00038 - La Cyber-Clinique : Une plateforme d'e-learning innovante et interactive pour la formation continue des maladies hémorragiques rares.

A. Petit¹, A. Babuty², C. Falaise¹, Y. Repessé³, C. Passe⁴, R. D'Oiron⁵, C. Négrier⁶

¹AP-HM, CRC Maladies Hémorragiques Rares, CHU de La Timone Enfant & Aix-Marseille University, Marseille, France ;

²CRC Maladies Hémorragiques Rares, CHU Nancy, Nancy, France ;

³Laboratoire et Hémostase Clinique, CHU de Caen, Caen, France ;

⁴Ardihem, Association pour la Recherche, le Développement, l'information et l'éducation sur les Maladies Hémorragiques, Clermont Ferrand, France ;

⁵Centre de Référence MHR, Hôpital Bicêtre, APHP, Le Kremlin-Bicêtre, France ;

⁶Université Claude Bernard Lyon1, Lyon, France.

Introduction : L'enseignement des maladies hémorragiques rares exige une corrélation étroite entre théorie biologique et pratique clinique complexe. La Cyber-Clinique, plateforme d'e-learning permettant une formation continue a été conçue pour répondre à ce défi en proposant une immersion dans des situations cliniques réalistes. L'objectif de ce travail est de présenter l'activité de cette plateforme et d'évaluer son impact pédagogique, notamment auprès des plus jeunes praticiens en quête d'auto-évaluation.

Matériels et Méthodes : La plateforme propose 38 cas clinico-biologiques segmentés en 115 quiz avec différents niveaux de difficulté. Les thématiques couvrent les différents champs de la spécialité (déficit en facteurs de la coagulation, maladie de Willebrand, pathologie plaquettaire) et portent sur des patients adultes et pédiatriques. Chaque cas est structuré de manière évolutive et interactive, simulant une prise en charge réelle (imagerie, biologie, choix thérapeutiques) à travers plusieurs phases. À l'issue de chaque étape, une correction argumentée basée sur les données récentes de la littérature scientifique est fournie. Un rythme de publication soutenu assure l'actualisation des contenus, avec 6 nouveaux cas mis en ligne pour l'année 2025. Ces modules permettent d'intégrer l'actualité thérapeutique la plus récente lors de mise en situations cliniques susceptibles d'être rencontrées par les praticiens. La plateforme est accessible à tout professionnel de santé en contact avec des patients après inscription. Les apprenants sont informés en temps réel de la parution d'un nouveau cas clinique pour stimuler la participation. Le comité éditorial est composé d'experts cliniciens et biologistes issus de multiples CHU français.

Résultats : En 2026, la plateforme compte 213 professionnels de santé inscrits, dont une part significative de jeunes praticiens : 30 % d'internes et 62 % de médecins. L'engagement des utilisateurs est marqué par une trajectoire solide : 1 699 quiz complétés sur les cinq dernières années. En moyenne chaque cas est retravaillé 2,68 fois par les apprenants soulignant le caractère ludique et stimulant de l'outil. L'évaluation réalisée de façon anonyme par les participants révèle un succès majeur : 100 % des répondants jugent les cas utiles pour leur pratique et plus de 95 % expriment une satisfaction globale élevée quant à l'intérêt des thématiques.

Conclusion : La Cyber-Clinique s'impose comme un outil pédagogique novateur et nécessaire en hémostase. Sa structure interactive et évolutive favorise un apprentissage actif, particulièrement adapté aux internes et jeunes médecins. En combinant réalisme clinique et flexibilité numérique, elle sécurise le transfert de compétences dans le domaine des maladies hémorragiques.

00044 - Thrombopénies fœtales et néonatales : indications du bilan d'immunologie plaquettaire – avis d'experts au nom du groupe de travail "Thrombopénies fœtales et néonatales d'origine immunologique" de la SFTH.

P. Maurice^{1,2}, R. Petermann^{3,4}, N. Winer^{5,6}, S. Guillet⁷, O. Souchaud-Debouverie⁸, E. Jolivet⁹, L. Croisille¹⁰, V. Matiello¹¹, M. Rimbart¹², E. Maisonneuve¹³, G. Bertrand¹⁴, L. Macchi^{15,16}

¹Fetal Medicine Department, Armand Trousseau Hospital, Sorbonne University, AP-HP, Paris, France ;

²National Reference Center for Perinatal Hemobiology (CNRHP), Clinic Unit, Sorbonne University, AP-HP, Paris, France ;

³Hospital Saint-Antoine, National Reference Center for Perinatal Hemobiology, Paris, France ;

⁴INSERM, UMR_S1134, Paris, France ;

⁵Gynaecology and Obstetrics Department, Nantes University Hospital, France ;

⁶NUN University INRAE, UMR 1280, PHAN, Nantes, France ;

⁷Department of internal medicine, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Henri Mondor, Service de Santé Publique, Créteil, France ;

⁸Department of internal medicine, CHU Poitiers, Poitiers, France ;

⁹Department of Fetal Medicine, Sorbonne University, AP-HP, Armand Trousseau Hospital, DMU ORIGYNE, National Reference Center for Rare Diseases: Spin@, Paris, France ;

¹⁰Laboratoire HLA-ILP, EFS Ile de France, 94000 Créteil, France ;

¹¹Pediatric Hematology and Oncology Unit, Department of Pediatrics, Gynecology and Obstetrics, Geneva University Hospital, University of Geneva, Geneva, Switzerland ;

¹²Laboratoire d'Immunologie, CHU de Nantes, Nantes, France ;

¹³UniversitätsSpital Zürich, Klinik für Geburtshilfe, Zurich, Switzerland ;

¹⁴Laboratoire LBMR d'Immunologie Plaquettaire. EFS Bretagne, site de Rennes ;

¹⁵Hematology department, CHU de Poitiers, Poitiers, France ;

¹⁶INSERM 1313 Ischemia reperfusion, Metabolism, aseptic Inflammation in Transplantation (IRMETIST), Université de Poitiers, Poitiers, France.

Introduction : Les thrombopénies fœtales et néonatales d'origine immune, en particulier liées à une allo-immunisation fœto-maternelle, exposent à un risque hémorragique sévère, notamment intracrânien. Le diagnostic repose sur des examens spécialisés d'immunologie plaquettaire, dont les indications et modalités restent hétérogènes en pratique. L'objectif de ce travail est d'harmoniser les indications et les modalités du bilan d'immunologie plaquettaire dans les contextes de thrombopénie fœtale, néonatale et de grossesse à risque.

Matériels et Méthodes : Un groupe multidisciplinaire de 14 experts*, au nom de la Société Française de Thrombose et d'Hémostase, a été constitué afin d'émettre des recommandations selon une démarche de consensus à partir des situations cliniques les plus fréquemment rencontrées. Les propositions ont été discutées lors de réunions plénières et validées par accord unanime, en s'appuyant sur la littérature et l'expertise clinique. * Cinq biologistes spécialisés en immunologie plaquettaire et/ou hémostase (Dr Gérald Bertrand, Dr Laure Croisille, Pr Laurent Macchi, Dr Rachel Petermann et Dr Marie Rimbart), 3 obstétriciens (Dr Emeline Maisonneuve, Dr Paul Maurice et Pr Norbert Winer), 2 médecins internistes (Dr Stéphanie Guillet et Dr Odile Souchaud – Debouverie), 3 pédiatres (Dr Anne Frondas, Dr Emmanuelle Levine et Dr Vénéranda Mattiello) et une foetopathologiste (Dr Eugénie Jolivet)

Résultats : Quatre situations cliniques ont été définies : 1) suspicion de thrombopénie fœtale, 2) thrombopénie néonatale, 3) futures grossesses avec antécédent d'incompatibilité plaquettaire, et 4) thrombopénies maternelles. Pour chacune des situations cliniques il a été défini les indications formelles et les absences d'indications du bilan d'immunologie plaquettaire. Six réunions d'experts ont eu lieu permettant de valider les indications.

Conclusion : Ce travail constitue un avis d'experts sur les indications des bilans d'immunologie plaquettaire suivant les contextes cliniques. Il vise à améliorer la pertinence diagnostique, éviter les examens non justifiés et optimiser la prise en charge des patientes et des nouveau-nés.

00046 - Efficacité et sécurité d'emploi du concizumab chez les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs dans le cadre du programme d'accès précoce en France : données de vie réelle.

A. Butelet¹, C. Biron-Andréani², V. Chamouard^{3,4}, C. Chatelanaz⁵, V. Cussac⁵, R. D'Oiron^{6,7}, Y. Dargaud^{3,4}, S. Desage⁴, H. Gatti⁸, A. Rauch⁹, S. Susen⁹, C. Galeotti⁶

¹Centre de Ressources et de Compétences - Maladies Hémorragiques Rares, Centre hospitalier universitaire de Reims, Reims, France ;

²Centre de Ressources et de Compétences - Maladies Hémorragiques Rares, Hôpital universitaire, Montpellier, France ;

³Département d'hémostase et de thrombose, Université Lyon 1, Lyon, France ;

⁴Centre de Référence Hémophilie et autres déficits rares en protéines de la coagulation – Site Coordonnateur, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France ;

⁵Novo Nordisk, Paris, France ;

⁶Centre de Référence Hémophilie et autres déficits rares en protéines de la coagulation – Site Constitutif, Hôpital Bicêtre AP-HP Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France ;

⁷INSERM Hémostase Inflammation Thrombose HITH U1176, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France ;

⁸Centre hospitalier de Polynésie Française, département de pédiatrie, Papeete, Tahiti ;

⁹Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Rares, Université de Lille, Centre hospitalier universitaire de Lille, Lille, France ;

Introduction : Concizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, approuvé en Europe pour la prophylaxie sous cutanée quotidienne pour les hémophiles A/B avec ou sans inhibiteurs. En France, concizumab est disponible depuis septembre 2023 dans le cadre d'un programme d'accès précoce (AP) en tant que dernière option thérapeutique pour les patients atteints d'hémophilie A/B avec inhibiteurs (HAWI/HBWI). L'AP français assure aux patients un accès rapide aux médicaments innovants avant leur autorisation de mise sur le marché. Les premiers résultats de l'AP concizumab ont déjà été rapportés (septembre 2023-avril 2024). Nous présentons ici les résultats d'avril 2024 à mai 2025, ainsi que les résultats cumulés.

Matériels et Méthodes : Les patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'HAWI/HBWI nécessitant concizumab comme dernière option thérapeutique étaient éligibles à l'AP. Les patients recevant du concizumab pour la première fois ont reçu une dose de charge de 1,0 mg/kg le jour 1, suivie d'une dose quotidienne de 0,20 mg/kg, avec un ajustement possible de la dose à 0,15 ou 0,25 mg/kg en fonction de la concentration plasmatique de concizumab mesurée après la quatrième semaine. Les résultats descriptifs concernant l'efficacité et la sécurité sont présentés.

Résultats : Entre avril 2024 et mai 2025, trois nouveaux patients ont été inclus dans le programme d'AP, portant le nombre total de patients à huit depuis le début du programme. Deux des patients précédemment inclus avaient reçu du concizumab dans le cadre d'un usage compassionnel (dose d'entretien : 0,20 et 0,25 mg/kg, respectivement). Les 8 patients étaient tous des hommes atteints d'HBWI sévère (âge médian : 22,5 ans ; suivi médian : 9,15 mois). Entre avril 2024 et mai 2025, 1 des 3 nouveaux patients a présenté un saignement articulaire spontané non traité au cours du premier mois. Au total, 6 des 8 patients (75 %) ont présenté un total de 12 saignements légers/modérés, dont 4 étaient spontanés (2 traités). Huit des 12 saignements étaient traumatiques, dont 7 sont survenus chez 5 patients et ont été traités par facteur VII recombinant activé à raison de 4 mg (n = 2), 5 mg (n = 2) ou 7 mg (n = 1) ; le nombre d'injections était de 1 (n = 1), 2 (n = 2), 4 (n = 1) ou 7 (n = 1). Parmi les 8 patients, le taux annuel moyen de saignements spontanés et traumatiques traités était de 1,5 (écart-type, 1,5), avec une médiane de 1 épisode par patient (intervalle interquartile, 0,0-2,5) (exposition cumulative, 65,7 mois). Le traitement n'a été interrompu chez aucun patient et aucun événement indésirable n'a été signalé.

Conclusion : Les résultats en vie réelle issus de l'AP concizumab en France entre septembre 2023 et mai 2025 fournissent des informations précieuses sur l'utilisation du concizumab dans la pratique clinique courante et sont concordants avec les résultats d'efficacité et de sécurité observés du concizumab dans les essais cliniques.

00050 - WILLSCREEN : déterminants du retard diagnostique dans la maladie de Willebrand – étude mixte patients et professionnels.

M. Daniel¹, C. Biron-Andreani², C. Falaise³, B. Guillet⁴, Y. Huguenin⁵, R. D'Oiron⁶, C. Oudot-Challard⁷, C. Paris⁸, Y. Repesse⁹, C. Ternisien¹⁰, S. Susen¹

¹Institut Hématologie-Transfusion, CHU de Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011-Egid, Lille, France ;

²CRC-MHR, CHU Montpellier, Montpellier, France ;

³CRC-MHR, APHM, Marseille, France ;

⁴CRC-MHR, CHU Rennes, Rennes, France ;

⁵CRC-MHR, CHU Bordeaux, Bordeaux, France ;

⁶CRC-MHR, APHP, Kremlin Bicêtre, France ;

⁷CRC-MHR, CHU Toulouse, Toulouse, France ;

⁸Institut Hématologie-Transfusion, CHU de Lille, Lille, France ;

⁹CRC-MHR, CHU Caen, Caen, France ;

¹⁰CRC-MHR, CHU Nantes, Nantes, France.

Introduction : La maladie de Willebrand (MW) est caractérisée par une grande variabilité phénotypique pouvant retarder son diagnostic et exposer à des complications hémorragiques évitables. Les déterminants de ce retard restent insuffisamment caractérisés. L'étude WILLSCREEN vise à analyser ces facteurs à partir de données issues des patients et des professionnels de santé.

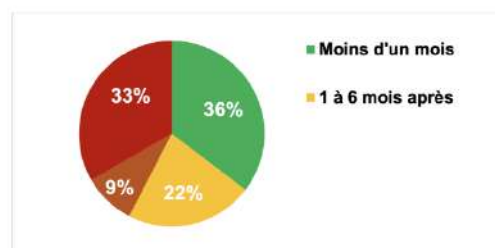
Matériels et Méthodes : Étude descriptive mixte combinant : (i) un questionnaire anonyme auprès de 148 patients ayant une MW, et (ii) des entretiens auprès de 22 professionnels de santé (10 spécialistes de l'hémostase et 12 de première ligne). Les données portaient sur les manifestations initiales, les délais entre symptômes, première consultation et diagnostic, ainsi que les modalités d'orientation vers les centres spécialisés (CRC-MHR).

Résultats : Les circonstances de découverte incluaient des manifestations hémorragiques (40%), un dépistage familial (36%) et des découvertes fortuites (24%). Les symptômes initiaux, notamment gynécologiques, étaient souvent sous-estimés. Un délai de consultation > 6 mois était rapporté chez 64% des patients, dont 33% > 1 an (Figure 1). Les femmes présentaient des délais plus longs que les hommes (43% vs 16% > 1 an ; 26% vs 53% < 1 mois) (Figure 2). Le parcours impliquait plusieurs intervenants, avec un premier recours majoritairement au médecin généraliste (41%). Les délais variaient selon le premier interlocuteur, avec des délais prolongés après une consultation initiale en médecine générale (1 patient sur 2 > 1 an) et en gynécologie (70% des patientes > 1 an). Avant le diagnostic, les patients rapportaient des événements hémorragiques répétés, plus fréquents chez les femmes (≥ 3 événements : 81% vs 50%, p=0,035). Un délai ≥ 1 an était associé à une accumulation d'événements (100% ≥ 2 événements) (Figure 3). Le dépistage familial apparaissait globalement efficace mais hétérogène. En cas de risque connu avant la naissance, deux tiers des patients étaient diagnostiqués dans les 6 premiers mois. Toutefois, une proportion significative présentait des délais prolongés ou mal définis. Lorsque le risque était identifié secondairement, des retards importants persistaient, pouvant dépasser 10 ans. Par ailleurs, le déclenchement précoce des explorations biologiques (< 1 mois) était plus fréquent chez les femmes (80% vs 38%). Enfin, 43% des explorations biologiques étaient réalisées hors centres spécialisés, pouvant retarder l'orientation et contribuer à une perte d'information.

Conclusion : Le retard diagnostique dans la MW est associé à une exposition prolongée aux manifestations hémorragiques. Il apparaît largement lié à des facteurs organisationnels du parcours de soins, en particulier en première ligne et dans l'orientation vers les centres spécialisés. L'optimisation du dépistage familial et des stratégies de repérage précoce constitue un levier essentiel pour réduire ces délais et leurs conséquences.

Figure 1

Figure 1 : Délai entre 1^{er} symptômes et 1^{ère} consultation

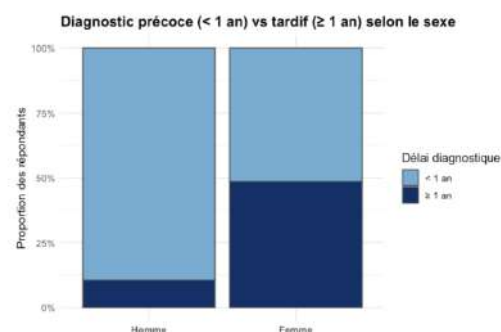


Délai entre l'apparition des premiers symptômes et la première consultation médicale (n=148)

Répartition des délais de consultation après apparition des symptômes hémorragiques. Une majorité de patients consulte tardivement, avec 64% après plus de 6 mois, dont 33% après plus d'un an.

Figure 2

Figure 2 : Délai entre 1^{er} symptômes et 1^{ère} consultation selon le sexe

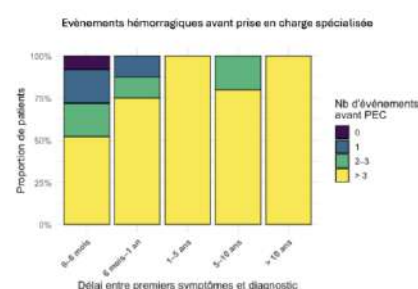


Délai entre les premiers symptômes et la première consultation selon le sexe

Comparaison des délais de consultation entre femmes et hommes. Les femmes présentent des délais significativement plus longs, avec une proportion plus élevée de consultations tardives (>1 an : 43% vs 16%) et une proportion plus faible de consultations précoces (<1 mois : 26% vs 53%).

Figure 3

Figure 3 : Nombre d'événements hémorragiques en fonction du délai diagnostique



Distribution du nombre d'événements hémorragiques avant diagnostic selon la durée du délai diagnostique. Un allongement du délai est associé à une accumulation d'événements, avec 100% des patients présentant au moins deux événements en cas de délai ≥ 1 an.

00052 - Rituximab, neutropénie et cinétique des inhibiteurs du FVIII dans l'hémophilie A acquise. A propos de 2 cas.

C. Bougeard¹, I. Martin-Toutain², J. Lambert³, A. Launois¹, E. de Raucourt², C. Flaujac¹

¹Laboratoire de biologie médicale, secteur hémostase, CH de Versailles André Mignot, Le Chesnay-Rocquencourt

²Centre de ressources et compétences maladies hémostatiques rares, CH de Versailles André Mignot, Le Chesnay-Rocquencourt

³Service d'hématologie clinique, CH de Versailles André Mignot, Le Chesnay-Rocquencourt

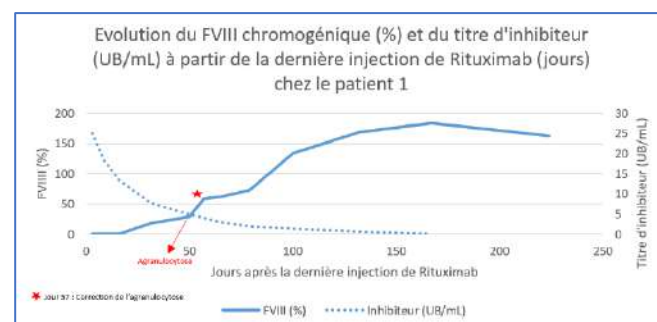
Introduction : L'hémophilie A acquise (HAA) est une coagulopathie rare liée à la production d'auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII (FVIII). L'emicizumab (EMI), un anticorps monoclonal bispécifique mimant l'activité du FVIIIa via le pontage du FIXa et du FX, constitue une option thérapeutique permettant de restaurer en partie l'hémostase. En parallèle, un traitement immunosuppresseur, notamment le rituximab (RITUX), est fréquemment utilisé, avec pour effet indésirable reconnu la survenue de neutropénies retardées. Nous rapportons 2 cas d'HAA traités par l'association EMI-RITUX, chez lesquels une neutropénie tardive a été associée à une modification des cinétiques du FVIII et du titre d'inhibiteur.

Matériels et Méthodes : Une analyse rétrospective des données cliniques et biologiques de deux patients a été réalisée à partir des dossiers hospitaliers informatisés. Les taux de FVIII (dosage chromogénique, réactif SIEMENS), les titres d'inhibiteur (méthode de Bethesda) et les numérations des polynucléaires neutrophiles (PNN) ont été étudiés et représentés graphiquement (figures 1/ 2). Une revue de la littérature a exploré les interactions potentielles entre la neutropénie et la réponse immunologique dans l'HAA, complication décrite jusqu'à 17% des cas, avec une médiane de 55 jours (Y. El Maamar et al).

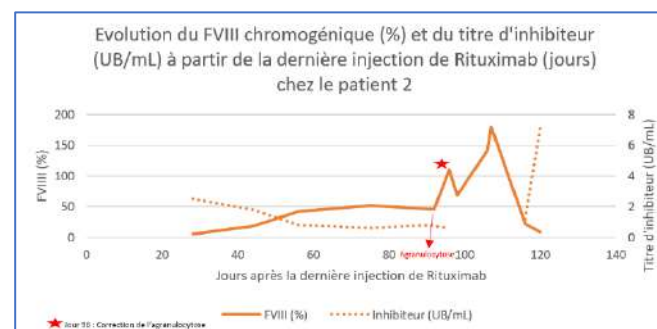
Résultats : Nous rapportons les cas de 2 patients (femme de 79 ans, homme de 72 ans) présentant une HAA idiopathique. Dans le premier cas, après contrôle initial du syndrome hémorragique par Novoseven®, un traitement par EMI puis RITUX a été instauré. Une agranulocytose (0,01 G/L) est survenue 50 jours après la dernière administration de RITUX, associée à un ralentissement de la re-ascension du FVIII et à une diminution modérée du titre d'inhibiteur. Dans le second cas, traité d'emblée par EMI-RITUX, une agranulocytose (0,01 G/L) est apparue 91 jours après la dernière perfusion de RITUX, associée à une stagnation du FVIII et de l'inhibiteur. Chez les 2 patients, l'agranulocytose asymptomatique, a été découverte fortuitement. Le G-CSF a permis une correction de la neutropénie en 5 et 7 jours, suivie d'une amélioration biologique avec augmentation du FVIII et diminution du titre d'inhibiteur. L'évolution ultérieure de l'HAA a été divergente, avec une rémission durable dans un cas et une rechute précoce dans l'autre. Ces observations suggèrent une interaction entre la neutropénie et la dynamique immunologique. Les PNN contribuent à la clairance des complexes immuns via les récepteurs Fcγ, notamment les IgG (Y. Wang et al). Ainsi, leur diminution réduirait la clairance des auto-anticorps anti-FVIII et limiterait l'évolution favorable.

Conclusion : La neutropénie retardée induite par le RITUX pourrait être associée à un ralentissement de la réponse biologique dans l'HAA, avec une stagnation du FVIII et des inhibiteurs. Une surveillance hématologique étroite est donc nécessaire chez les patients traités par EMI et RITUX afin d'optimiser la prise en charge.

Evolution biologique de la patiente 1



Evolution biologique du patient 2



00053 - Hémarthrose du genou atypique chez un hémophile A modéré : apport de l'imagerie et attitude thérapeutique.

M.C. Laroque¹, T. Loupret², M. Pugibet², T. Lauvray³, S. Girault⁴, P. Vergne-Salle²

¹Hématologie, Limoges, France ;

²Rhumatologue, Limoges, France ;

³Pédiatre, Limoges, France ;

⁴Hématologue, Limoges, France.

Introduction : L'hémarthrose est une manifestation redoutée de l'hémophilie car la répétition de ces épisodes et l'accumulation d'hémosidérite entretiennent un processus inflammatoire menant à l'arthropathie hémophilique. Classiquement bruyante, elle associe douleur aiguë, tuméfaction rapide et impotence fonctionnelle. Nous rapportons le cas d'un patient présentant des hémarthroses récidivantes au tableau clinique atypique car indolores, expliquées par la localisation du saignement.

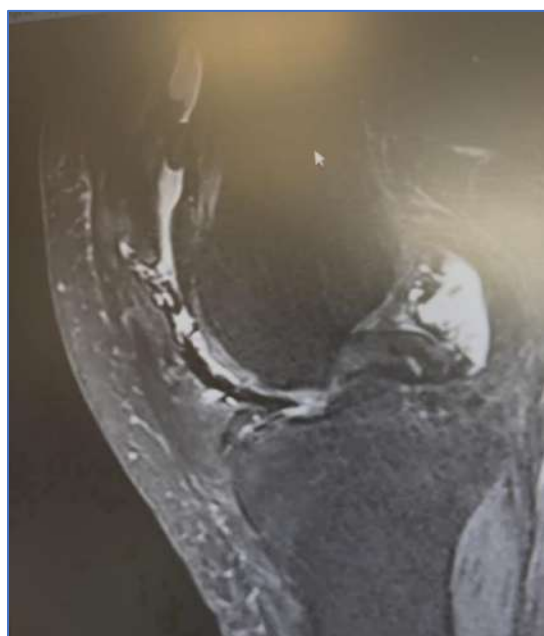
Matériels et Méthodes : Un homme de 68 ans, hémophile A modéré (FVIII basal : 2 %), présente une hémiparésie droite séquelle d'un hématome cérébral infantile. Cette atteinte motrice impose une sollicitation mécanique majeure de son genou gauche lors des transferts. Longtemps stable sur le plan hémorragique sans prophylaxie, il a présenté trois épisodes d'hémarthrose du genou gauche en 2 mois. La présentation était atypique : genou tendu mais strictement indolore, sans limitation des amplitudes articulaires. À chaque épisode, le diagnostic d'hémarthrose a été confirmé par une ponction évacuatrice ramenant du sang franc. L'examen échographique retrouve un le score HEAD-US du genou gauche S2, C3, B2 (score total 14) avec une hypertrophie synoviale sans prise de signal doppler. L'imagerie par IRM a révélé un épanchement siégeant préférentiellement dans le récessus supra-patellaire et à un moindre degré dans les récessus para-patellaires et rétrocondyliques, des dépôts d'hémosidérite confirmant la chronicité des micro-saignements et une synovite active particulièrement au niveau des récessus para-patellaires. Initialement mis sous traitement par emicizumab (HEMLIBRA®), il a été provisoirement switché par l'efanesoctocog alfa (ALTUVOC®).

et une infiltration par d'hexacétone de triamcinolone (HEXATRIONE®) a été réalisée.

Résultats : Cette présentation souligne qu'une hémarthrose peut être cliniquement trompeuse. Ici, l'atypie semble liée à la localisation du saignement peu sensible et non bloquante pour la mécanique articulaire. Les saignements avérés et l'apparition d'une synovite hypertrophique ont imposé une intensification thérapeutique. Conformément aux consensus Britanniques (Laffan et al., 2023), le traitement a été optimisé afin d'obtenir des taux de FVIII protecteurs face aux contraintes de transfert. Une infiltration de corticoïdes a complété la prise en charge pour traiter la composante inflammatoire.

Conclusion : L'apparition d'une tuméfaction articulaire, même indolore et sans limitation motrice, doit faire suspecter une hémarthrose chez le patient hémophile. Ce cas souligne la nécessité de s'appuyer sur la ponction articulaire et l'IRM pour faire la part des choses entre l'épanchement et la synovite, et justifie le recours à une prophylaxie renforcée pour stopper la progression de l'arthropathie hémophilique.

irm T2 fat-sat sagit.hemarthrose supra patella



00054 - Utilisation prophylactique du rIX-FP chez les patients pédiatriques hémophiles B : résultats de l'étude ORPHEE.

A. Hassoun¹, A. Rauch², Y. Dargaud³, C. Biron-Andreani⁴, C. Berger⁵, R. d'Oiron⁶, F. Volot⁷, C. Oudot⁸, M. Pondrom⁹, A. Fournel¹⁰, B. Frotscher¹¹, B. Gillet¹², D. Bracquart¹³, C. Choroa¹³, C. Martin¹³, A. Harroche¹⁴

¹CT-MHR, Hôpital Simone Veil, GH Eaubonne-Montmorency, Eaubonne, France ;

²CRC-MHR, CRMW, CHU de Lille, Lille, France ;

³CRH, CRC-MHR, Unité d'hémostase Clinique-Hôpital Louis Pradel; Ur 4609 Hémostase et Thrombose, Université Claude Bernard, Lyon, France ;

⁴CRC-MHR, CHU de Montpellier, Montpellier, France ;

⁵CRC-MHR, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne; Inserm, U 1059, Sainbiose - Saint-Etienne, France ;

⁶CRH, CRC-MHR, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Université Paris-Saclay; Hith, UMR_S1176, Inserm, Université Paris-Saclay - Le Kremlin-Bicêtre, France ;

⁷CRC-MHR, CHU Dijon Bourgogne-Hôpital François Mitterrand, Dijon, France ;

⁸CRC-MHR, CHU de Toulouse, Toulouse, France ;

⁹CT-MHR, CHU de Nice, Nice, France ;

¹⁰CRC-MHR, Hôpital Jean Minjoz, Besançon, France ;

¹¹CRC-MHR, CHRU de Nancy – Hôpital Brabois, Nancy, France ;

¹²Hématologie Biologique et CRC-MHR, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Caen, France ;

¹³CSL Behring, Paris, France ;

¹⁴CRC-MHR, Département d'hématologie-Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, 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 2026 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 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 pédiatriques (< 12 ans) en prophylaxie avec rIX-FP à la dernière visite de suivi.

Résultats : Au total, 220 patients ont été inclus, dont 122 traités en prophylaxie par rIX-FP. Parmi ces patients, lors de la dernière visite de suivi, 12 étaient sortis prématurément de l'étude (dont 10 [8%] pour « manque d'efficacité » et 2 pour cause de décès non-imputés à rIX-FP) et 110 étaient toujours traités en prophylaxie par rIX-FP. Parmi ces derniers, 29 patients étaient pédiatriques, dont 25 (86%) étaient des HB sévères, incluant une fille. A la dernière visite de suivi complétée sous rIX-FP, l'intervalle entre les injections était de $9,4 \pm 3,2$ jours. La consommation hebdomadaire de rIX-FP était de $52,5 \pm 22,1$ UI/kg. Les TAH, TAHs et TAHa étaient respectivement de $1,3 \pm 1,4$, $0,3 \pm 0,7$ et $0,5 \pm 0,8$ (n=29) après $35,9 \pm 10,2$ mois de suivi. L'efficacité de la prophylaxie par rIX-FP a été jugée « excellente » ou « bonne » chez 28/29 (97 %) patients et la tolérance jugée « bonne » chez tous les patients (n=29). Pour les 15 patients précédemment traités par rFIX-Fc, l'intervalle entre les injections prophylactiques est passé de $8,1 \pm 2,5$ jours avec rFIX-Fc à $9,1 \pm 3,2$ jours avec rIX-FP, et la consommation hebdomadaire de $58,4 \pm 17,5$ avec rFIX-Fc à $57,4 \pm 23,6$ UI/kg avec rIX-F, avec notamment 9 (60%) patients qui ont réduit leur consommation. Les patients en prophylaxie ont conservé une bonne protection contre les saignements avec rFIX-Fc vs rIX-FP: TAH = $1,5 \pm 1,5$ vs $1,2 \pm 1,2$; TAHs = $0,2 \pm 0,4$ vs $0,2 \pm 0,3$; et TAHa = $0,3 \pm 0,6$ vs $0,5 \pm 0,4$; respectivement ; n=14-15) au cours d'une période de suivi de $37,4 \pm 9,9$ 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 pédiatriques (< 12 ans). Les données ont également montré que certains enfants qui sont passés à rIX-FP ont pu réduire leur consommation de FIX tout en maintenant une protection efficace contre les saignements.

00056 - Utilisation prophylactique du rIX-FP chez les patients ado-adultes hémophiles B : résultats de l'étude ORPHEe.

A. Fournel¹, B. Frotscher², S. Castet³, B. Tardy⁴, B. Guillet⁵, R. D'oiron⁶, B. Gillet⁷, D. Desprez⁸, Y. Dargaud⁹, A. Rauch¹⁰, A. Harroche¹¹, C. Berger¹², B. Pan-Petesht¹³, P. Chamouni¹⁴, A. Butelet¹⁵, A. Hassoun¹

¹CRC-MHR, Hôpital Jean Minjoz, Besançon, France ;

²CRC-MHR, CHRU de Nancy, Nancy, France ;

³CRC-MHR, CHU Bordeaux-Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France ;

⁴CRC-MHR, CHU Saint-Etienne – Hôpital Nord – Laboratoire d'hématologie ; Inserm CIC 1408, CHU Saint-Etienne, Saint-Etienne, France ;

⁵CRC-MHR, CHU de Rennes-Hôpital De Pontchaillou ; Université de Rennes, CHU de Rennes, Inserm, Ehesp, IRSET-UMR_S 1085, Rennes, France ;

⁶CRH, CRC-MHR, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Université Paris-Saclay; Hith, UMR_S1176, Inserm, Université Paris-Saclay, Kremlin-Bicêtre, France ;

⁷Hématologie Biologique et CRC-MHR, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Caen, France ;

⁸CRC-MHR, CHU de Strasbourg – Hôpital De Hautepierre, Strasbourg, France ;

⁹CRH, CRC-MHR, Unité d'hémostase Clinique-Hôpital Louis Pradel, Lyon; UR 4609 Hémostase et Thrombose, Université Claude Bernard, Lyon, France ;

¹⁰CRC-MHR, CRMW, CHU de Lille, Lille, France ;

¹¹CRC-MHR, Département d'hématologie-Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France ;

¹²CRC-MHR, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne; Inserm, U 1059, Sainbiose, Saint-Etienne, France ;

¹³CRC-MHR, CHRU Brest Morvan, Brest, France ;

¹⁴CRC-MHR, Service d'hématologie Biologique – Chu Charles Nicolle, Rouen, France ;

¹⁵CRC-MHR, CHU de Reims, Reims, 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 2026 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 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 adolescents-adultes (≥ 12 ans) en prophylaxie avec rIX-FP à la dernière visite de suivi.

Résultats : Au total, 220 patients ont été inclus, dont 122 traités en prophylaxie par rIX-FP. Parmi ces patients, lors de la dernière visite de suivi, 12 étaient sortis prématurément de l'étude (dont 10 [8%] pour « manque d'efficacité » et 2 pour cause de décès non-imputés à rIX-FP) et 110 étaient toujours traités en prophylaxie par rIX-FP. Parmi ces derniers, 81 avaient ≥ 12 ans, dont 63 (78%) étaient des HB sévères. A la dernière visite de suivi complétée, l'intervalle entre deux injections de rIX-FP était de $11,3 \pm 4,6$ jours. La consommation hebdomadaire moyenne de rIX-FP était de $46,0 \pm 15,7$ UI/kg. Les TAH, TAHs et Taha étaient respectivement de $0,9 \pm 1,3$, $0,4 \pm 0,9$ et $0,4 \pm 0,7$ (n=74) après $32,3 \pm 10,3$ mois de suivi. L'efficacité de la prophylaxie par rIX-FP a été jugée « excellente » ou « bonne » chez 78/81 (96 %) patients et la tolérance jugée « bonne » chez tous les patients (n=81). Pour les 45 patients précédemment traités en prophylaxie par rFIX-Fc, l'intervalle entre les injections est passé de $8,8 \pm 5,3$ jours avec rFIX-Fc à $10,8 \pm 4,2$ jours avec rIX-FP ($p<0,01$), et la consommation hebdomadaire a diminué de façon significative, passant de $62,3 \pm 25,4$ avec rFIX-Fc à $47,5 \pm 15,8$ UI/kg avec rIX-FP ($p<0,001$). Les patients en prophylaxie ont conservé une bonne protection contre les saignements avec rFIX-Fc vs rIX-FP: TAH = $1,7 \pm 2,2$ vs $1,2 \pm 1,4$; TAHs = $1,0 \pm 1,8$ vs $0,5 \pm 1,1$; Taha = $0,9 \pm 1,6$ vs $0,4 \pm 0,7$ respectivement ; n=41-43) au cours d'une période de suivi de $34,3 \pm 10,6$ mois sous rIX-FP vs 12 mois 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.

00057 - Accompagnement infirmier du suivi post-opératoire des patients atteints de maladie hémorragique au CRH de Rennes.

O. Rouault, S. Saget, S. Bayart, F. Nedelec Gac, A. Pontis, B. Guillet

CRH de Rennes - Centre de Référence Hémophilie

Introduction : Après des gestes invasifs ou accouchements, quelques patients avec maladie hémorragique chronique (MHC) peuvent présenter des saignements non traités ou trop tardivement pris en charge. Malgré un protocole hématologique pré-opératoire et des consignes claires, ils n'avertissent pas leur Centre de Référence Hémophilie (CRH) référent. Pour certains, ces saignements s'arrêtent spontanément mais peuvent occasionner des séquelles (ex. carence martiale chronique). Pour d'autres, ils entraînent une prise en charge médicale retardée, plus complexe avec traitement anti-hémorragique plus lourd voire une hospitalisation. Face à l'incompréhension de notre équipe, les patients indiquent ne pas oser nous contacter par crainte de déranger, ou tendent à banaliser le saignement. Une procédure d'appels téléphoniques post-opératoires réalisés par les infirmières du CRH de Rennes a donc été mise en place en octobre 2024.

Matériels et Méthodes : Etude descriptive et monocentrique du dispositif d'appels systématiques post-opératoires du CRH de Rennes. Un fichier de suivi des appels post-opératoires a été mis en place et revu en staff multidisciplinaire hebdomadaire du CRH pour concertation. La décision de l'appel et de son délai après le geste repose sur plusieurs critères : type/sévérité de la MHC, type de geste invasif et ses risques hémorragiques, durée de l'hospitalisation et profil du patient (niveau estimé d'anxiété, d'adhésion aux consignes/traitements ou d'autonomie...). Lors de l'appel, le point est fait avec le patient sur le déroulement per- et post-opératoire immédiat, l'évolution à domicile (saignement, douleur...), et l'adhésion aux traitements antihémorragiques post opératoires prévus.

Résultats : En 2025, 172/393 (44%) gestes invasifs ou accouchements ont conduit à un appel post-opératoire, concernant des patients avec hémophilie (54.6%), maladie de Willebrand (30.8%) ou pathologie plaquettaire (11%). Le délai entre le geste et l'appel était de 3 à 5 jours. Sur un total de 172 appels, 42 (24%) ont mis en évidence des difficultés voire des complications que notre équipe ignorait (saignements, problème de traitement, gestion de soins infirmiers...). Une intervention directe du CRH a pu régler la situation: 12/42 par les IDE seules (collaboration IDEL/pharmacie, conseils en soins infirmiers, accompagnement dans le traitement...) et 30/42 par un médecin (ordonnances, réajustement de traitement, orientation/consultation...). Tous les patients sont satisfaits par cet appel qui les rassure et leur permet, peut-être, de s'autoriser à nous appeler plus facilement en cas de nouveau problème.

Conclusion : La mise en place de ces appels dans le suivi post-opératoire des patients a permis de mettre en lumière des situations qui auraient pu se complexifier davantage sans une réévaluation et un réajustement de traitement précoces. Cette évaluation de suivi post opératoire, à plus d'un an, nous conforte à poursuivre cette pratique dans l'accompagnement des patients.

00060 - Prise en charge périopératoire de l'hémophilie A acquise sous emicizumab : expérience multicentrique.

B. Frotscher¹, A. Fournel², L. Pierre³, L. Sattler³, A. Mourey², R. Benoit¹, A. Herb³, J. Wimmer³, O. Feugeas³, D. Desprez³

¹CRC MHR, Nancy, France,

²CRC MHR, Besançon, France,
³CRC MHR, Strasbourg, France

Introduction : L'hémophilie A acquise est une pathologie hémorragique rare liée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII (FVIII). La prise en charge périopératoire constitue un défi majeur en raison du risque hémorragique élevé et du recours aux agents by-passants. L'emicizumab, anticorps bispécifique mimant l'activité du FVIII, est de plus en plus utilisé dans cette indication, mais les données concernant sa gestion en contexte chirurgical restent limitées.

Matériels et Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique incluant trois patients atteints d'une hémophilie A acquise traités par emicizumab et ayant nécessité une intervention chirurgicale. Les caractéristiques cliniques, les titres d'inhibiteur, les stratégies hémostatiques périopératoires ainsi que les complications hémorragiques et thrombotiques ont été analysés.

Résultats : Trois patients ont bénéficié de trois interventions chirurgicales, incluant deux chirurgies majeures (prothèse de hanche et évacuation d'un hématome du psoas surinfecté) et une procédure mineure (biopsie d'un nodule pulmonaire), alors qu'ils recevaient un traitement par emicizumab depuis 7, 44 et 138 jours respectivement. L'emicizumab a été instauré chez eux en raison de la sévérité du syndrome hémorragique et du contexte de comorbidités associées majorant le risque de complications. Pour deux patients, le protocole a été administré selon les données japonaises (6 mg/kg à J1, 3 mg/kg à J2 puis 1,5 mg/kg les semaines suivantes), tandis que pour l'autre patient, le protocole classique comme pour les patients hémophiles sévères a été utilisé (3mg/kg/sem pendant 4 semaines, puis 1.5mg/kg/sem). Parallèlement, ils bénéficiaient tous d'une immunosuppression associant corticoïdes et Rituximab®. Ils étaient âgés respectivement de 75, 78 et 87 ans. Les taux de FVIII préopératoire étaient de 4 ;10 et 24%, avec des titres d'inhibiteur à 2, 4 et 320 UB. L'emicizumab a été poursuivi en période périopératoire chez l'ensemble des patients. Une couverture hémostatique complémentaire a été administrée par facteur VII activé recombinant (rFVIIa), avec une dose totale de 260, 1250 et 1310 µg/kg. La durée de substitution était d'1, 5 et 8 jours. Le contrôle hémostatique a été jugé bon à excellent pour les 3 procédures. Aucune complication thrombotique n'a été rapportée. L'évolution globale a été favorable chez les trois patients. Un hématome de cuisse est survenu à J5 chez une patiente ayant bénéficié d'une prothèse de hanche, malgré un taux de FVIII mesuré à 39 % et un traitement par emicizumab.

Conclusion : L'administration d'emicizumab en période périopératoire, associé au rFVIIa, a permis un contrôle hémostatique satisfaisant chez les patients atteints d'hémophilie A acquise. Ces résultats suggèrent que la durée de substitution par du FVIIa en post-opératoire peut être fortement raccourci sous traitement par emicizumab bien que la survenue d'évènements hémorragiques tardifs reste possible.

00062 - Évaluation de la combinaison mépacrine-CD63 en cytométrie en flux pour l'exploration des anomalies des granules denses plaquettaires.

K. Guenounou-Ghemmour, I. Frigaa

Centre Hospitalo-Universitaire Mustapha, Alger, Algérie

Introduction : Les anomalies des granules denses font partie des pathologies plaquettaires les plus fréquentes. Elles sont classées en deux types : le déficit du contenu intragranulaire et le déficit sécrétoire. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'efficacité de la

combinaison de l'expression du CD63 et du test à la mépacrine pour la détection des anomalies des granules denses.

Matériels et Méthodes : Cette étude a inclus 18 patients, sélectionnés sur la base de la présence d'une anomalie du test à la mépacrine et/ou de l'expression du CD63. Ces patients ont été adressés pour l'exploration d'un syndrome hémorragique. Ils ont bénéficié, en plus du test à la mépacrine et de l'étude du CD63, d'un score hémorragique ISTH-BAT et d'une exploration de l'hémostase comprenant : une numération formule sanguine, un taux de prothrombine, un temps de céphaline activée, ainsi qu'une étude de la fonction plaquettaire par agrégométrie utilisant cinq agonistes (ADP, collagène, épinéphrine, acide arachidonique et ristocétine) à différentes concentrations.

Résultats : La moyenne du score hémorragique ISTH-BAT était de $5,94 \pm 3,33$. La thrombopénie était présente chez 12/18 patients (66,7 %). Deux patients sur 18 avaient une fonction plaquettaire normale. Les 16 autres présentaient une anomalie d'agrégation avec un ou plusieurs agonistes, à l'exception de la ristocétine. Les patients ont été subdivisés en deux groupes en fonction des résultats du test à la mépacrine associé à l'expression du CD63. Le premier groupe (12/18, 66,7 %) correspondait aux anomalies du contenu intragranulaire. Il présentait une anomalie de fixation de la mépacrine (ratio de fixation à la mépacrine $3,4 \mu\text{M}$ et $1,7 \mu\text{M}$ respectivement : $4,49 \pm 1,27$ vs $8,16 \pm 1,27$ chez les témoins, $p < 0,05$; et $3,52 \pm 1,05$ vs $6,65 \pm 1,05$ chez les témoins, $p < 0,05$), associée à une anomalie du ratio de sécrétion de la mépacrine (ratio de sécrétion à la mépacrine $3,4 \mu\text{M}$ et $1,7 \mu\text{M}$ respectivement : $1,49 \pm 0,30$ vs $2,24 \pm 0,40$ chez les témoins, $p < 0,05$; et $1,30 \pm 0,31$ vs $2,27 \pm 0,39$ chez les témoins, $p < 0,05$), ainsi qu'à une diminution de l'expression du CD63. Le second groupe (5/18, 27,8 %) présentait un déficit sécrétoire isolé, caractérisé par une diminution du CD63 (moyenne $17,7 \% \pm 18,6 \%$; valeur normale $> 60 \%$), associée à une diminution du ratio de sécrétion de la mépacrine, avec un ratio de fixation normal. Ces patients ont été classés dans le groupe des déficits sécrétoires. Un patient (1/18, 5,6 %) présentait un ratio de fixation normal, mais un ratio de sécrétion dans les limites basses (1,57), associé à une diminution du CD63, soulignant les limites du test à la mépacrine seul et l'intérêt de sa combinaison avec la mesure du CD63.

Conclusion : Le test à la mépacrine, associé à la mesure du CD63, permet de distinguer les anomalies sécrétoires des anomalies du contenu intragranulaire. Cette approche constitue une aide diagnostique particulièrement utile en pédiatrie et chez les patients présentant une thrombopénie.

00067 - Quelle limite inférieure de quantification des inhibiteurs anti-facteur VIII ? Étape 1 : détermination de la limite de blanc.

P. Parpaillon¹, D. Lasne², M. Tuffigo³, E-A. Guéry⁴, E. Curis⁵, C. Pouplard⁴

¹Laboratoire d'hématologie, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers, France ;

²Laboratoire d'hématologie biologique, AP-HP, Hôpital Necker Enfants Malades, Groupe BIMHO (Biologie des Maladies Hémorragiques) de la Société Française de Thrombose et d'Hémostase, Paris, France ;

³Laboratoire d'hématologie, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Groupe BIMHO (Biologie des Maladies Hémorragiques) de la Société Française de Thrombose et d'Hémostase, Angers, France ;

⁴Service d'hématologie-hémostase, Centre Hospitalier Universitaire de Tours, Groupe BIMHO (Biologie des Maladies Hémorragiques) de la Société Française de Thrombose et d'Hémostase, Tours, France ;

⁵UR7537 « Biostm », Faculté de pharmacie de Paris, Université Paris Cité, Service d'hématologie biologique, AP-HP, Hôpital Lariboisière, Paris, France.

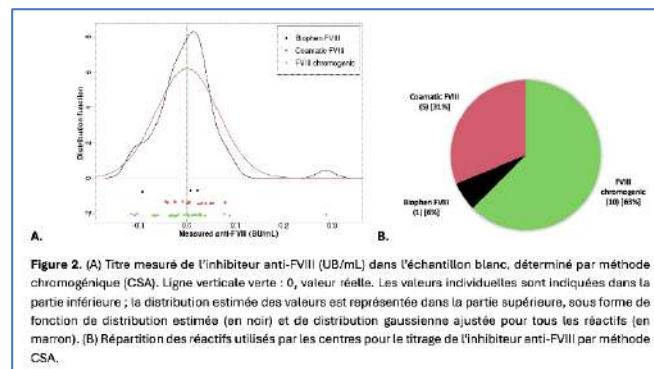
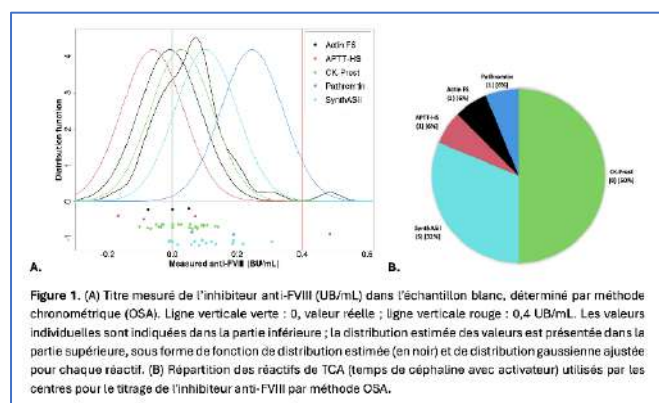
Introduction : Une mesure fiable des inhibiteurs anti-facteur VIII (FVIII) est essentielle pour le suivi des patients atteints

d'hémophilie A. Le Comité scientifique et de normalisation de l'ISTH définit un seuil de positivité pour le titrage de ces inhibiteurs à 0,6 UB/mL par méthode Bethesda-Nijmegen modifiée et un échantillon de patient non dilué présentant un FVIII résiduel > 75% doit être rendu < 0,4 UB/mL. Les valeurs comprises entre 0,4 et 0,6 UB/mL se situent dans une zone grise et le groupe BIMHO a cherché à déterminer la limite inférieure de quantification d'un anti-FVIII. L'évaluation de la limite de blanc (LoB) a été le premier objectif de ce travail.

Matériels et Méthodes : Seize laboratoires d'hémostase issus du groupe BIMHO ont participé à l'étude, incluant les centres d'Angers, Bordeaux, Lille, Lyon, Nancy, Nantes, Reims, Rennes, Rouen, Saint-Étienne, Strasbourg, Toulouse, Tours, Versailles et Paris (hôpitaux de Cochin et Necker). Les échantillons ont été préparés au CHU de Tours à partir d'un plasma commercial déficient en FVIII et exempt d'inhibiteur. Chaque centre a reçu 2 jeux de 3 aliquotes et a déterminé le titre d'inhibiteur par méthodes chromométrique (one-stage assay – OSA) et chromogénique (chromogenic substrate assay – CSA) selon la méthode Bethesda-Nijmegen, sur 3 jours distincts, en appliquant sa procédure locale. Les résultats ont été modélisés à l'aide d'un modèle linéaire à effets mixtes, le réactif étant considéré comme un effet fixe et le centre comme un effet aléatoire. La LoB a été définie comme la limite supérieure de l'intervalle de prédiction unilatéral à 95 % des résultats, sur la base des résultats de ce modèle.

Résultats : Les résultats obtenus par méthode OSA présentaient des différences significatives entre les réactifs ($p = 0,01$; test du rapport de vraisemblance), les valeurs les plus élevées ayant été obtenues avec le Pathromtin. Aucune autre variabilité significative n'a été observée entre les centres (Figure 1). La LoB était située autour de 0,15 UB/mL pour APTT-HS, 0,20 pour CK-Prest et Actin FS, 0,28 pour SynthASil et 0,46 pour Pathromtin. À l'inverse, la méthode CSA n'a révélé aucune différence significative, ni entre les réactifs ($p = 0,58$), ni entre les centres (Figure 2). La LoB était d'environ 0,11 UB/mL.

Conclusion : La LoB est plus faible en CSA qu'en OSA. Dans l'ensemble, les valeurs de LoB sont compatibles avec le seuil de 0,4 UB/mL fixé par l'ISTH, à l'exception de la méthode OSA utilisant le Pathromtin. Ce résultat reste à nuancer car un seul centre a utilisé ce réactif. Pour les autres réactifs, un titre > 0,2 UB/mL pourrait être considéré comme indicatif de la présence d'un inhibiteur anti-FVIII. La prochaine étape de l'étude consistera à déterminer les limites de détection et de quantification. Ce travail permettra une évaluation préliminaire des performances du test dans les zones de faibles titres et contribuera à apprécier la pertinence des seuils cliniquement établis pour le suivi des patients.



00070 - Dynamique des protéines ribosomales RPS dans la mégacaryopoïèse : focus sur RPS6.

J. Suffit, C. Brillon, T. Pigaglio, J. Maurizio, P. Saultier, P.E. Morange, M. Ibrahim-Kosta, M. Poggi

C2vn Centre de Recherche en Cardiovasculaire et Nutrition, Inserm 1263, Marseille, France

Introduction : Les variants du gène ETV6, à l'origine de thrombopénies constitutionnelles, perturbent la maturation des mégacaryocytes (MK) et la production plaquettaire. L'analyse transcriptomique de MK porteurs de ces variants, différenciés in vitro, révèle une activation de la traduction associée à une surexpression des gènes des sous-unités ribosomiques (RPS, RPL). Ce projet vise à étudier le rôle de la traduction, notamment de RPS6, dans la mégacaryopoïèse, en caractérisant la cinétique d'expression des protéines ribosomales et l'impact de la modulation de RPS6 sur la maturation des MK.

Matériels et Méthodes : L'expression des protéines RPS/RPL a été étudiée dans 4 lignées hématopoïétiques (Meg-01, HEL, K562 et CMK-86) capables de se différencier en MK sous stimulation PMA (5–10 nM) ainsi que dans des MK primaires dérivés de CD34+ circulants par cytométrie en flux, Western blot et qPCR. L'impact de l'inhibition de RPS6 par shRNA ciblé sur la différenciation et la prolifération des cellules Meg-01 a été analysé.

Résultats : La stimulation des lignées pendant 4 jours induit leur différenciation: augmentation de la taille, de la granularité (SSC: $\times 1,2$ à $\times 2,76$ selon les lignées) et apparition de marqueurs de surface spécifiques: GPIIIa ($\times 6$ à $\times 26$), GPIX ($\times 1,10$ à $\times 5$) et GPVI ($\times 1,8$ à $\times 17$). Les marqueurs d'immaturité (CD45 et CD151) diminuent simultanément. Dans les Meg-01, ces observations sont confirmées par une augmentation des ARNm de GPIX et GPVI ($\times 8,55 \pm 3,87$ et $\times 3,34 \pm 0,14$ entre J0 et J4; $n = 2$). L'expression des protéines ribosomales diminue au cours de la différenciation (J0–J4): RPS6 (ARNm: $-69 \pm 5\%$; protéine: $-31 \pm 12\%$), RPS26 (ARNm: $-35,5 \pm 4\%$; protéine: $-59 \pm 4\%$), RPS14 (ARNm: -70% ; protéine: -77%), RPL5 (ARNm: -73%) et RPS10 (protéine: $-62 \pm 0,15\%$). Dans les autres lignées, le PMA n'entraîne pas de diminution significative de RPS6 en cytométrie suggérant que la cinétique d'expression des protéines ribosomales dépend du stade de différenciation et du modèle cellulaire. L'analyse en scRNA-seq de MK dérivés de CD34+ de 4 témoins confirme la diminution progressive de RPS6 du stade cellule souche au stade MK (Figure). Dans les Meg-01, l'inhibition de RPS6 réduit fortement son expression (-98% , -95% et -84% à J4, J7 et J10 post-transduction), bloque la prolifération tout en favorisant la différenciation spontanée en MK avec une augmentation des ARNm de GPIIb, GPIX et GPVI ($\times 2,11 \pm 0,55$; $\times 7,02 \pm 3$; $\times 4,66 \pm 1,53$), de la granularité (SSC: $+21 \pm 10\%$ à J10) et de la polyploïdisation ($> 4N$: 16% vs 9% chez les contrôles).

Conclusion : Cette caractérisation des lignées hématopoïétiques identifiera le modèle le plus adapté à l'étude de la mégacaryopoïèse et révèle des différences fonctionnelles. L'expression des protéines ribosomales RPS/RPL varie selon le stade de différenciation. Ce travail suggère pour la première fois que la diminution des protéines RPS est nécessaire à la maturation des MK et met en évidence un rôle central de RPS6.

00074 - Anomalies du facteur Willebrand 48 heures après l'initiation de l'ECMO : vers un biomarqueur prédictif du risque hémorragique.

A. Dupont¹, A. Rauch¹, M. Rosa¹, M. Desvages², E. Jeanpierre¹, R. Vacik Diaz¹, M. Daniel¹, M. Moussa³, J. Lanoiselee⁴, A. Vincentelli⁵, B. Staels¹, F. Vincent¹, C. Casari⁶, P.J. Lenting⁶, E. Van Belle¹, O. Merc¹

¹Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011-Egid, Lille, France ;

²Service d'hémostase et transfusion, CHU de Lille, Lille, France ;

³Service d'anesthésie Réanimation, CHU de Lille, Lille, France ;

⁴Chu St Etienne, Dysfonction Vasculaire et Hémostase, Inserm, U1059, Saint Etienne, France ;

⁵Service de Chirurgie Cardiaque, CHU de Lille, Lille, France ;

⁶Hémostase Inflammation Thrombose U1176, Inserm, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France ;

⁷Service de Chirurgie Thoracique et Transplantation Coeur Poumons, Université Paris-Saclay, Hôpital Marie-Lannelongue, Le Plessis Robinson, France ;

⁸Département de Biostatistiques, CHU de Lille, Lille, France.

Introduction : Le saignement est une complication grave et fréquente chez les patients sous ECMO (extracorporel membrane oxygenation). Actuellement, aucun biomarqueur fiable ne permet d'identifier les patients à risque de saignement. L'ECMO induit des modifications paradoxales du facteur Willebrand (FW), associant une augmentation des taux circulants du FW liée à l'activation endothéliale dans un contexte inflammatoire et une perte des multimères de haut poids moléculaire (MHPM-FW) due aux forces de cisaillement élevées de la pompe. Cette étude a pour objectifs de décrire la fréquence et la sévérité des événements hémorragiques chez les patients sous ECMO et d'évaluer la valeur prédictive des paramètres du FW dans la survenue de ces complications.

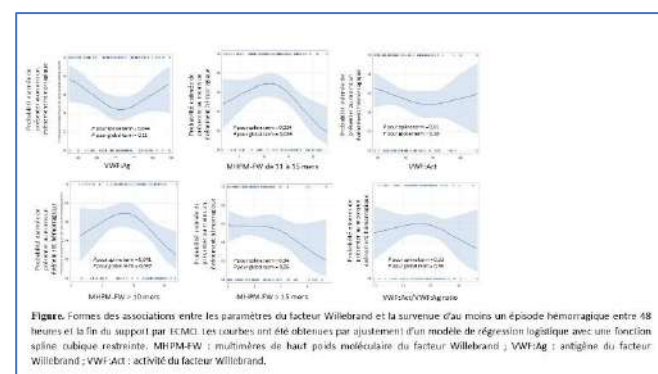
Matériels et Méthodes : Cette étude prospective multicentrique (NCT03070912) a inclus des patients adultes sous ECMO. Des prélèvements sanguins ont été réalisés 48 heures après initiation de l'ECMO. Les taux circulants du FW (VWF:Ag) et son activité (VWF:Act) ont été mesurés par immunoturbidimétrie et l'analyse des multimères a été effectuée par électrophorèse sur gel. Les événements hémorragiques ont été classés selon la définition universelle des saignements périopératoires (UDPB).

Résultats : Parmi les 336 patients inclus, 268 étaient encore en vie 48 heures après initiation de l'ECMO et pour 118 d'entre eux, un échantillon sanguin était disponible (âge médian : 55 ans [44–65], 74,6% d'hommes, ECMO veino-artérielle : 86,1%, durée médiane sous ECMO : 7 jours [4–12]), sous-groupe représentatif de l'ensemble de la cohorte. Entre 48 heures après l'initiation de l'ECMO et son explantation, 65 patients (55%) ont présenté au moins un épisode hémorragique, totalisant 112 événements. Les paramètres VWF:Ag et VWF:Act et le ratio VWF:Act/VWF:Ag ne différaient pas entre les patients avec ou sans saignement. En revanche, les patients présentant un saignement avaient tendance à avoir une proportion plus faible de MHPM-FW >10 mers (11,7 % [1,9–22,8] vs 14,5 % [1,6–21,8], $p = 0,06$). Des résultats similaires ont été observés pour les MHPM-FW de 11 à 15 mers (9,7% [1,3–16,9] vs 12,3% [1,6–16,7], $p=0,07$). De plus, les modèles de régression logistique mettent en évidence des relations non linéaires entre l'apparition d'un saignement et le VWF:Ag et les

MHPM-FW (Figure), avec des seuils significatifs < 263 % pour le VWF:Ag (odds ratio (OR) 3,68 ; IC95% : 1,26–10,72), <15% pour les MHPM-FW >10 mers (OR, 2,95 ; IC95%, 1,35–6,44) ; et <12% pour les MHPM-FW de 11 à 15 mers (OR, 3,16 ; IC95%, 1,46–6,85) (Tableau).

Conclusion : Malgré le caractère multifactoriel des saignements sous ECMO, une diminution des multimères de haut poids moléculaire du VWF, associée à des niveaux plus faibles de VWF:Ag mesurés 48 heures après initiation de l'ECMO, permet d'identifier les patients à haut risque hémorragique. Ces paramètres constituent des biomarqueurs prometteurs pour améliorer la stratification du risque de saignement chez les patients sous ECMO.

Figure



Tableau

Table. Sensibilité, spécificité et odds ratio associés aux valeurs seuils indiquées pour les paramètres du facteur Willebrand (FW)

Paramètre du FW	Valeur seuil*	Sensibilité n/n total (%)	Spécificité, % n/n total (%)	Odd ratio (IC95%)	p-Value
VWF:Ag	≤263%	18/65 (27.7)	48/53 (90.6)	3.68 (1.26 to 10.72)	0.017
MHPM-FW					
>10 mers	≤14.9%	49/65 (75.4)	26/53 (49.1)	2.95 (1.35 to 6.44)	0.007
11-15 mers	≤11.9%	48/65 (73.9)	28/53 (52.8)	3.16 (1.46 to 6.85)	0.004

* déterminée comme valeur seuil optimale selon l'indice de Youden

00080 - Parcours de soins multidisciplinaire chez une fille présentant deux maladies liées à l'X : une hémophilie B sévère révélant un syndrome de Turner.

S. Vanderbecken, T. Bintner, C. Stoven, F. Payet, N. Chane-Pine, R. Dine

CHU La Réunion, Saint Denis, Réunion

Introduction : Contexte : L'hémophilie B sévère est une maladie récessive liée à l'X qui se manifeste rarement chez les femmes. Lorsqu'elle est présente, elle est généralement liée à une inactivation biaisée du chromosome X ou à des anomalies chromosomiques. Le syndrome de Turner (45,X) peut révéler des maladies liées à l'X et pose des défis diagnostiques et thérapeutiques spécifiques. Nous rapportons un cas rare d'hémophilie B sévère chez un nourrisson de sexe féminin révélant un syndrome de Turner, et exposons les implications pour le diagnostic et la prise en charge multidisciplinaire.

Matériels et Méthodes : Nous rapportons les données clinique, biologique, d'imagerie et génétique d'un nourrisson née d'une mère conductrice connue d'hémophilie B sévère. Des tests de coagulation, des examens d'imagerie, une analyse moléculaire du gène F9, des études d'inactivation du chromosome X et des analyses cytogénétiques ont été réalisés.

Résultats : Cette petite fille est née à terme avec un retard staturo-pondéral pour l'âge gestationnel. Les manifestations

hémorragiques précoces comprenaient un saignement prolongé après une ponction néonatale du talon et des hématomes sous-cutanés traumatiques récurrents. À l'âge de 9 mois, elle a été hospitalisée pour un "oedème" douloureux du membre supérieur droit. Les examens biologiques ont révélé une anémie microcytaire (hémoglobine 8,9 g/dL ; volume globulaire moyen 53 fL) et un temps de céphaline activée fortement allongé (ratio 2,64). L'activité du facteur IX était inférieure à 1 %, sans inhibiteur détectable, confirmant une hémophilie B sévère. L'échographie a identifié un hématome entre l'omoplate droite et la cage thoracique. Un traitement par éfrénonacog alfa intraveineux a été instauré, suivi d'une prophylaxie secondaire. L'analyse génétique a identifié la mutation familiale du gène F9 avec une large délétion génique. Les études d'inactivation du chromosome X étant non concluantes, des investigations cytogénétiques ont été réalisées. Le caryotype conventionnel a montré une monosomie X. L'hybridation in situ en fluorescence a confirmé la présence d'un seul chromosome X, établissant le diagnostic de syndrome de Turner.

Conclusion : Ce cas illustre comment le syndrome de Turner peut transformer un statut de conductrice d'hémophilie B en un phénotype sévère chez les femmes. Une reconnaissance précoce et une prise en charge multidisciplinaire coordonnée impliquant l'hématologie pédiatrique, l'endocrinologie, la cardiologie et des centres spécialisés dans l'hémophilie sont essentielles pour optimiser le pronostic à long terme. La charge cumulée des comorbidités et des traitements prolongés peut avoir un impact significatif sur la qualité de vie et l'estime de soi, soulignant la nécessité d'un suivi global et continu.

00083 - Déficit acquis en facteur V associé aux antibiotiques : dissociation clinico-biologique et évolution favorable sans traitement.

C. Paul¹, S. Vanderbecken², T. Deltombe³, J. Rieunier¹

¹Laboratoire d'hématologie, CHU La Réunion - Saint-Denis, La Réunion, France ;

²CRC-MHC-OI, CHU La Réunion - Saint-Denis, La Réunion, France ;

³Service de Réanimation Polyvalente, CHU La Réunion - Saint-Denis, La Réunion, France.

Introduction : Les anticorps anti-facteur V acquis constituent une cause exceptionnelle de trouble de l'hémostase. Leur survenue est décrite dans des contextes variés (auto-immun, infectieux, néoplasique, post-chirurgical, médicamenteux ou idiopathiques). La clinique hémorragique est hétérogène, d'asymptomatique à sévère avec possible mise en jeu du pronostic vital, mais sans corrélation clinico-biologique obligatoire.

Matériels et Méthodes : Une patiente de 66 ans, aux antécédents cardiovasculaires et métaboliques, est admise en réanimation pour détresse respiratoire aiguë sur pneumopathie nosocomiale, dans un contexte de reprise chirurgicale d'un pontage aorto-fémoral infecté. Elle reçoit une antibiothérapie par bêtalactamines (piperacilline-tazobactam puis méropénem), associée à de la daptomycine. À J18, une chute brutale du TP (18 %) et du FV (1 %) est observée, sans anomalie hépatique ni argument pour une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Les autres facteurs de coagulation sont normaux. La recherche d'un anticorps anti-facteur V par méthode de Bethesda est positive à 2,6 UB/ml. Sur le plan clinique, seule une épistaxis de faible abondance est observée, sans autre manifestation hémorragique.

Résultats : Les principales étiologies (CIVD, insuffisance hépatique, déficit constitutionnel) ont été éliminées. L'absence d'utilisation de colle biologique et la chronologie d'apparition orientent vers une origine médicamenteuse, probablement liée aux bêtalactamines (Tazocilline). Malgré un taux de facteur V extrêmement bas (1 %),

la présentation clinique est très peu hémorragique, illustrant l'absence de corrélation stricte entre le niveau de facteur V et le risque de saignement. L'arrêt de la Tazocilline a permis une normalisation rapide du facteur V (83 % en 8 jours), sans intervention thérapeutique, notamment sans traitement immunosuppresseur.

Conclusion : Ce cas illustre un déficit acquis en facteur V probablement induit par une antibiothérapie, caractérisé par une dissociation marquée entre sévérité biologique et expression clinique. Il souligne qu'il convient de penser à la présence d'un inhibiteur anti-facteur V devant une chute de TP sans insuffisance hépatocellulaire ou CIVD, même sans syndrome hémorragique. La prise en charge thérapeutique par corticothérapie, immunoglobulines IV ou rituximab est habituellement discutée afin d'éliminer l'anticorps. Ici, l'évolution spontanément favorable après arrêt du facteur déclenchant, sans recours à un traitement spécifique, suggère qu'une attitude non interventionnelle peut être appropriée en l'absence de saignement significatif. Ainsi, tous les déficits acquis en facteur V ne sont pas hémorragiques et ne justifient pas systématiquement un traitement, soulignant l'importance d'une prise en charge individualisée.

00084 - Prophylaxie par denecimig chez les adultes, les adolescents et les enfants atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs : résultats intermédiaires rapportés par les patients dans le cadre de l'étude d'extension à long terme (FRONTIER4).

C. Vussac¹², C. Ay¹, S. Ahuja², P. Chowdary³, M. Chitlur^{4,5}, L.M. García Fernández⁶, K. Kavakli⁷, I. Rakhmatullin⁸, C. Shanmukhaiah⁹, J. Windyga¹⁰, S. Obaji¹¹

¹Université de médecine de Vienne, Autriche ;

²Centre d'hémophilie et de thrombose de l'Indiana, États-Unis ;

³University College London, Royaume-Uni ;

⁴Université centrale du Michigan, Université Wayne State, États-Unis ;

⁵Hôpital pour enfants du Michigan, États-Unis ;

⁶Novo Nordisk, Madrid, Espagne ;

⁷Université Ege, Turquie ;

⁸Novo Nordisk, Søborg, Danemark ;

⁹Hôpital King Edward Memorial et Faculté de médecine Seth Gordhandas Sunder-das, Inde ;

¹⁰Département des troubles hémostatiques et de médecine interne, Laboratoire d'hémostase et des maladies métaboliques, Institut d'hématologie et de médecine transfusionnelle, Pologne ;

¹¹Hôpital universitaire du Pays de Galles, Royaume-Uni ;

¹²Novo Nordisk, Puteaux, France.

Introduction : Denecimig (MIM8) est un anticorps bispécifique mimétique du facteur VIII (FVIII) activé de nouvelle génération, destiné à la prophylaxie sous-cutanée de l'hémophilie A (HA) avec ou sans inhibiteurs. Dans l'étude FRONTIER2 de phase 3 (NCT05053139), denecimig a réduit les douleurs articulaires (échelle d'évaluation des douleurs articulaires JPRS) et la charge thérapeutique (mesure de l'expérience du traitement de l'hémophilie Hemo-TEM) chez les adultes et les adolescents, plus de 90 % d'entre eux le préférant au traitement précédent selon le questionnaire sur les préférences des patients hémophiles. Dans l'étude FRONTIER3 de phase 3 (NCT05306418) menée chez des enfants âgés de 1 à 11 ans, denecimig a réduit la charge thérapeutique selon le questionnaire child-Hemo-TEM. Les améliorations de ces résultats rapportés par les patients (PRO) étaient indépendantes de la fréquence d'administration, une fois par semaine ou une fois par mois.

Matériels et Méthodes : L'étude en cours d'extension FRONTIER4 (NCT05685238) recrute notamment des enfants (âgés de 1 à 11 ans), des adolescents (âgés de 12 à 17 ans) et des adultes (âgés de 18 ans et plus) ayant terminé les études de phase 3 de denecimig. Les participants ont reçu denecimig une fois par semaine (QW), une

fois toutes les deux semaines (Q2W) ou une fois par mois (QM). Les PRO JPRS, child-Hemo-TEM et Hemo-TEM ont été évalués au début de l'étude (référence) et à la semaine 26. Les performances du stylo injecteur ont été évaluées par l'outil d'évaluation des dispositifs pour l'hémophilie (HDAT) à la semaine 26. L'étude des données à long terme issues des PRO pour tous les âges et toutes les fréquences d'administration de denecimig a été approuvée par les comités d'éthique locaux compétents et un consentement éclairé écrit approprié a été obtenu.

Résultats : Parmi les participants, 178 adultes/adolescents et 19 enfants ont fourni des données PRO à la semaine 26. Dans l'ensemble, 98,5 % étaient des hommes, l'âge médian était de 30 ans (intervalle 3-72 ans) et 85,8 % souffraient d'hémophilie sévère. Les participants ont intégré l'étude FRONTIER4 avec une réduction déjà constatée des douleurs articulaires (JPRS) et du fardeau thérapeutique (Hemo-TEM) (Tableau 1). Grâce à la poursuite du traitement prophylactique par denecimig, la plupart des adultes/adolescents ont signalé une amélioration durable des douleurs articulaires (JPRS) et la plupart des participants ont continué à signaler une réduction de la charge thérapeutique (Hemo-TEM). Les scores JPRS et Hemo-TEM faibles ont été maintenus de manière comparable quelle que soit la fréquence d'administration. Sur les 185 participants utilisant le stylo injecteur, 94,1 % l'ont trouvé facile ou très facile à utiliser, tandis que 89,7 % ont trouvé qu'il était rapide ou très rapide à préparer et à injecter (Figure 1).

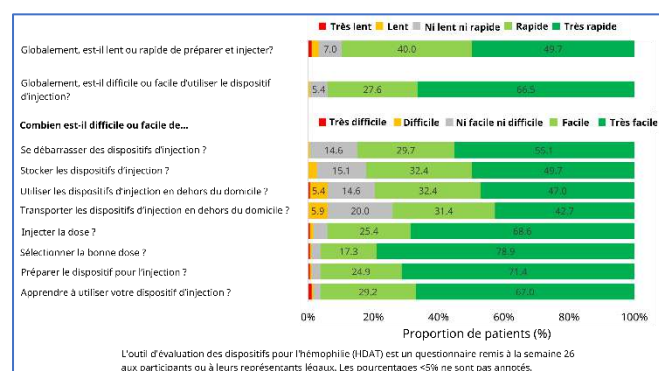
Conclusion : Ces analyses intermédiaires confirment une amélioration durable des PRO à tous les âges, quelle que soit la fréquence d'administration de Mim8.

Tableau 1 Résultats rapportés par les patients PRO

Tableau 1. Résultats rapportés par les patients (PRO) chez les adultes, les adolescents et les enfants dans le cadre d'un suivi à long terme avec des données PRO complètes				
	Mim8 QW	Mim8 Q2W	Mim8 QM	Total
Échelle d'évaluation des douleurs articulaires JPRS^a				
N	68	7	78	153
Référence ^b , moyenne (SD)	2,6 (2,7)	2,9 (3,3)	2,4 (2,5)	2,5 (2,6)
Semaine 26, moyenne (SD)	2,4 (2,5)	3,1 (3,7)	2,3 (2,4)	2,3 (2,5)
Variation, moyenne (SD)	-0,2 (1,9)	0,3 (3,2)	-0,2 (2,2)	-0,2 (2,1)
Hemo-TEM (≥ 12 ans)^c				
N	67	7	79	153
Référence ^b , moyenne (SD)	7,2 (8,7)	4,4 (2,7)	5,0 (6,2)	5,9 (7,4)
Semaine 26, moyenne (SD)	6,0 (7,5)	5,8 (4,6)	5,2 (6,8)	5,5 (7,0)
Variation, moyenne (SD)	-1,2 (8,5)	1,4 (5,5)	0,2 (6,3)	-0,4 (7,3)
Enfant Hemo-TEM (≤ 11 ans)^d				
N	11	0	2	13
Référence ^b , moyenne (SD)	13,6 (12,7)	-	16,1 (7,6)	14,0 (11,8)
Semaine 26, moyenne (SD)	16,6 (13,3)	-	12,5 (12,6)	15,9 (12,8)
Variation, moyenne (SD)	2,9 (8,7)	-	-3,6 (5,1)	1,9 (8,5)

^a L'échelle d'évaluation de la douleur articulaire (JPRS) a été réalisée chez des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus (note comprise entre 0 [douleur minimale] et 10 [douleur maximale]). À titre de référence, les participants recevant un traitement à la demande à leur entrée dans l'étude FRONTIER2 précédente avaient une moyenne (écart-type) JPRS de base de 3,4 (2,7). ^b Fait référence à la base de référence de l'étude FRONTIER4, les participants ayant déjà été exposés au denecimig dans l'étude précédente. ^c Hemo-TEM et Hemo-TEM enfant, mesure de l'expérience du traitement de l'hémophilie, (score de 0 [fardeau le plus faible] à 100 [fardeau le plus élevé]). ^d SD, écart-type; QW, une fois par semaine; Q2W, une fois toutes les deux semaines; QM, une fois par mois

Figure 1 Réponses à l'outil HDAT à la semaine 26



00087- Évaluation de la stabilité des taux de facteur Willebrand antigène et activité après 6 mois de conservation à -80 °C.

E. Jeanpierre¹, M. Desvages¹, C. Delassasseigne², E. Boissier³, C. Desconclois⁴, C. Flaujac⁵

¹Laboratoire d'hémostase, CHU de Lille, Lille, France ;

²Laboratoire d'hématologie, Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux, Bordeaux, France ;

³Service d'hématologie Biologique, CHU de Nantes, Nantes, France ;

⁴Service d'hématologie Biologique, CHU Antoine Bécélère, AP-HP. Paris Saclay, Clamart, France ;

⁵Laboratoire de Biologie Médicale, Secteur Hémostase, Centre Hospitalier de Versailles (André Mignot), Le Chesnay-Rocquencourt, France.

Introduction : Le diagnostic biologique de la maladie de Willebrand (MW) repose sur le dosage de l'activité du facteur Willebrand (VWF:Act), de son antigène (VWF:Ag) et du facteur VIII. Le ratio VWF:Act/VWF:Ag (seuil de 0,7) oriente vers une anomalie quantitative ou qualitative. En pratique, les tests sont souvent réalisés en série, après conservation du plasma à -20°C ou -80°C. Cependant, la stabilité de ces paramètres en plasma congelé est peu documentée : les données font défaut au-delà de 7 jours pour le VWF:Act ($\leq -20^\circ\text{C}$ ou $\leq -70^\circ\text{C}$), et au-delà de 12 mois ($\leq -20^\circ\text{C}$) ou 24 mois ($\leq -70^\circ\text{C}$) pour le VWF:Ag. (1-2) Cette étude visait à évaluer les taux de VWF:Ag et VWF:Act après 6 mois de conservation à -80°C, dans 4 centres français (CHU Bordeaux, CHU Lille, CHU Antoine Bécélère, CH Versailles).

Matériels et Méthodes : Chaque centre a utilisé un couple réactif/automate différent (Tableau 1) et sélectionné des échantillons sur l'ensemble de la gamme de mesure. Conformément aux recommandations du Groupe d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose, les échantillons (n=86) ont subi une double décantation dans les 4 heures suivant le prélèvement. Les échantillons ont été dosés à T0 (plasma frais ou congelé) et après 6 mois (T6M) à -80°C. Le seuil de biais acceptable entre les valeurs à T0 et T6M a été défini par 2,8 $\times$ CV des techniques. Le CV le plus élevé des 4 centres a été retenu (VWF:Ag : 4,5 % et 6,8 % ; VWF:Act : 7,0 % et 6,2 % pour les niveaux normaux et pathologiques). Le groupe « VWF:Ag ≤ 40 % » (n=24) a été individualisé, ce seuil étant l'un des critères d'inclusion au Centre de Référence Maladie de Willebrand (CRMW).

Résultats : Sur l'ensemble de la cohorte, la moyenne des biais est de 0 % pour le VWF:Ag [gamme de 8 à 392 %] et de -4,5 % pour VWF:Act [gamme de 2 à 400 %]. Pour le VWF:Ag, 7 échantillons (8 %) ont un biais supérieur au seuil acceptable, contre 13 (15 %) pour le VWF:Act (Tableau 2). Pour le groupe « VWF:Ag ≤ 40 % », la moyenne des biais est de -5,3 % pour le VWF:Ag et -9,3 % pour VWF:Act. Respectivement 6 (25 %) et 9 (38 %) échantillons dépassent le seuil d'acceptabilité. Sur l'ensemble de la cohorte, seuls 5 échantillons ont des ratios modifiés (valeurs T0/T6M : 0,78/0,63 – 0,85/0,68 – 0,70/0,66 – 0,71/0,65 – 0,69/0,83) dont 2 cas imputables à la variabilité analytique.

Conclusion : Aucune dérive systématique n'a été observée après 6 mois à -80°C. Les biais significatifs concernent majoritairement les taux de VWF:Ag $\leq 40\%$, sans modifier la prise en charge clinique. La conservation jusqu'à 6 mois à -80°C est donc acceptable. Tout résultat pathologique doit cependant être confirmé sur un nouveau prélèvement et, si besoin, adressé au CRMW pour caractérisation complète. Une étude de stabilité au-delà de 6 mois reste nécessaire. Références: 1. Woodhams B et al, Blood Coagul Fibrinolysis 2001;12:229-236 2. Favaloro EJ et al, Haemophilia 2017;23:e436-e443

Systèmes analytiques des 4 Centres

	VWF:Ag		VWF:Act	
	Réactif	Automate	Réactif	Automate
BDX	Werfen VWF Antigen	ACL TOP 750	Werfen VWF RCo activity	Acustar
CHV	VWF:Ag Liatest STAGO	STA R Max	Innovance VWF:Ac Siemens	STA R Max
LILLE	Liaphen VWF Hyphen	CS 2400	Innovance VWF:Ac Siemens	CS 2400
ABC	SthemO VWF:Ag	SthemO 301	Innovance VWF:Ac Siemens	SthemO 301

CHU Bordeaux : BDX ; Centre Hospitalier Versailles : CHV ; CHU Lille : LILLE ; CHU Antoine Béchère : ABC.

Nombre d'échantillons avec biais non conforme

Taux	VWF:Ag		VWF:Act	
	8 à 386%	< 40 %	2 à 400%	< 40 %
Nombre total d'échantillons	86	24	86	24
Nombre d'échantillons > biais (%)	7 (8 %)	6 (25 %)	13 (15 %)	9 (38 %)

Nombre d'échantillons avec biais non conforme ($> 2,8 \times$ coefficient de variation de la technique) entre T0 et T6M.

Facteur Willebrand antigène : VWF:Ag ; facteur Willebrand activité : VWF:Act.

00088 - Thrombasthénie de Glanzmann : caractérisation épidémiologique dans la cohorte nationale FranceCoag.

C. Falaise¹, A. Petit², D. Desprez³, C. Tabele¹, C. Paris⁴, S. Voisin⁵, Y. Repesse⁶, B. Pan-Petesht⁷, B. Guillet⁸, Y. Huguenin⁹, C. Galeotti¹⁰, J.B. Valentin¹¹, R. D'Oiron¹², M. Fiore⁹, P. Saultier²

¹Hôpital de La Timone, AP-HM, Marseille, France ;

²Hôpital de La Timone Enfants, AP-HM, Marseille, France ;

³CHU de Strasbourg, Strasbourg France ;

⁴Institut Hématologie-Transfusion, CHU de Lille, Lille, France ;

⁵CHU de Toulouse, Toulouse, France ;

⁶CHU de Caen, Caen, France ;

⁷CHU de Brest, Brest, France ;

⁸CHU de Rennes, Rennes, France ;

⁹CHU de Bordeaux, Bordeaux, France ;

¹⁰Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France ;

¹¹CHU de Tours, Tours, France.

Introduction : La thrombasthénie de Glanzmann (TG), pathologie plaquettaire constitutionnelle rare, de transmission autosomique récessive, se manifeste par des hémorragies cutanéomuqueuses sévères. Le nombre de patients atteints de TG en France est estimé entre 350 et 400. Les pathologies plaquettaires constitutionnelles ont été intégrées au dispositif national FranceCoag en 2025. Cette intégration permettra de décrire les caractéristiques cliniques, génétiques et thérapeutiques des patients atteints de TG en France. Nous présentons des données préliminaires, issues d'une phase de montée en charge des inclusions.

Matériels et Méthodes : Les données étudiées concernent les patients atteints de TG type 1 ou 2 (Glanzmann-like exclu) inclus jusqu'en juillet 2025. Les variables étudiées comprennent les caractéristiques démographiques, les données génétiques, les antécédents familiaux, le score de Charlson (indice synthétique des comorbidités associées) ainsi que les modalités de traitement.

Résultats : Parmi les 248 patients inclus pour une pathologie plaquettaire constitutionnelle, 152 (60%) présentaient une TG, dont 82 femmes (54%). La répartition par classe d'âge retrouvait 37 patients pédiatriques (<18 ans), 92 adultes (18-60 ans) et 18 patients séniors (>60 ans). Le sous-type de TG était renseigné dans 48% des cas, avec 85% de type 1 (n=62) et 15% de type 2 (n=11). La variation génétique était rapportée chez 34% des patients (n=50),

et concernait ITGA2B chez 39 patients (78%) et le gène ITGB3 chez 12 patients (24%). Une notion de consanguinité était rapportée dans 61% des cas (n=91 ; donnée manquante pour 3 patients). Dans 54% des cas (n=86), les patients avaient au moins un apparenté atteint de TG. L'âge médian au diagnostic était de 0,48 an (n=119 ; IQR 0-3,4). Parmi les 152 patients, 95% (n=144) avaient reçu un traitement au moment de l'analyse : transfusion plaquettaire dans 74% des cas (n=110), rFVIIa dans 71% (n=105), et les deux traitements dans 59 % (n=87). Une immunisation plaquettaire était retrouvée dans 43% des cas (n=56), parmi les 131 patients pour lesquels cette donnée était renseignée. Le score de Charlson, renseigné chez 124 patients, était nul chez 82% d'entre eux (n=104), égal à 1 chez 6% (n=7) et supérieur ou égal à 2 chez 10% (n=13).

Conclusion : Dans cette population tous âges confondus atteinte de TG, la répartition hommes/femmes est globalement équilibrée. La consanguinité et des antécédents familiaux de TG sont fréquents et constituent un élément d'orientation diagnostique important. Le diagnostic était le plus souvent porté au cours de la première année de vie témoignant de la sévérité des manifestations hémorragiques de cette pathologie de l'hémostase et justifiant un parcours de soins spécifique et adapté. La poursuite des inclusions, l'intégration future de données auto-rapportées, et des analyses épidémiologiques de la TG dans FranceCoag permettront d'améliorer la prise en charge diagnostique, thérapeutique et le suivi des patients.

00096 - Essai de l'automate cobas t 511 (Roche) au CHU de Bordeaux.

C. Delassasseigne¹, M. Bourlon², K. Guitard²

¹Hôpital Haut Lévêque CHU Bordeaux, Pessac, France ;

²Hôpital Pellegrin CHU Bordeaux, Pessac, France.

Introduction : L'automate cobas t 511 a été évalué au sein du Laboratoire de Pellegrin au CHU de Bordeaux et comparé aux ACL TOP750 de Werfen entre décembre 2025 et mars 2026. Cet automate est commercialisé par la société Roche (depuis 2018 dans le monde et fin 2021 en France). Non connecté au système informatique, l'essai avait pour but une prise en main par le personnel technique de l'automate et de ses nouveautés, et la réalisation de tests pertinents et adaptés quant aux problématiques de notre CHU : le dosage du fibrinogène au taux « critique » de 1.5g/L, le suivi de patients sous HNF avec l'analyse TCA et la capacité à détecter les interférences type Hémolyse/ictère ou Lactescence.

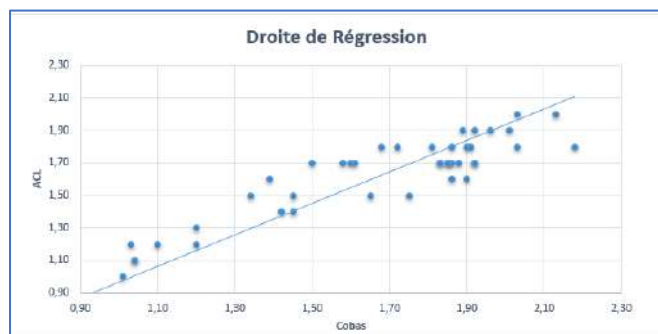
Matériels et Méthodes : Les tests ont été réalisés avec les réactifs Roche, STAGO et Werfen figurant dans le Tableau 1. Une plasmathèque adaptée a été constitué afin de pouvoir travailler en série sur l'automate. Pour cela les échantillons ont été congelés à -20°C dans les 2H suivant le dosage de routine, selon les recommandations du GFHT. Pour comparer les résultats nous nous sommes basés, pour le fibrinogène, sur la droite de régression, le Bland et Altman et l'aire sous la courbe ; pour le suivi des patients sous HNF, sur les droites de régressions des réactifs de TCA tous annoncés avec des sensibilités différentes. Pour la détection des aspects particuliers, nous avons fait une analyse des messages automate sur ACL TOP, sur cobas et sur Architect. Pour conclure l'évaluation, nous avons demandé à des techniciens formés (7 utilisateurs) de remplir un questionnaire sur leur ressenti vis-à-vis de l'automate et colligé les notes (de 1 à 5).

Résultats : Les résultats montrent une concordance non linéaire entre les 2 automates sur le test fibrinogène (Figure 1-2-3), avec une différence selon que les résultats sont < ou >1.5g/L. Tous les

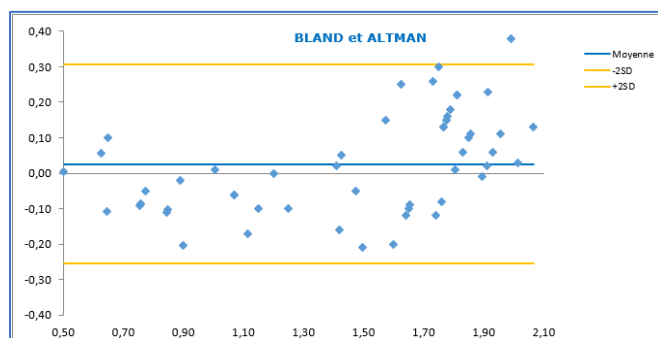
réactifs de TCA testés montrent une mauvaise concordance avec l'activité anti-Xa HNF, tout fournisseur confondu (Figure 4). La détection des plasmas d'aspect particulier est meilleure sur le cobas t 511 que sur l'ACL avec une exhaustivité plus importante des alarmes au regard de ce qui était rendu sur l'automate de biochimie (Tableau 2). Le ressenti des techniciens quant à la praticabilité de l'automate est bon, avec des notes allant de 2,6 à 4,7 (Tableau 3). Toutefois l'évaluation a été faite sans Middleware associé, ce qui peut biaiser légèrement l'appréciation du cobas.

Conclusion : Le taux de 1.5g/L de Fibrinogène est un seuil important en chirurgie cardiaque (transfusion). Le cobas ayant une linéarité entre 0.6 et 9g/L avec une dilution alternative déclenchée en dessous de 1.8g/L, cela lui confère un avantage de sensibilité. On notera aussi une bonne détection des interférences, certainement expliquée par les cassettes HIL capable d'apprécier de manière quantitative la présence d'hémoglobine ou de bilirubine ou d'intralipide. Ces résultats sont très satisfaisants et permettent de faire figurer Roche parmi les candidats légitimes à tout appel d'offre.

Droite de régression comparaison Fibrinogène



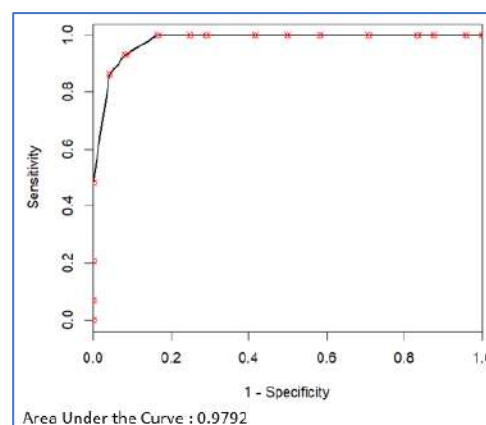
Bland et Altman comparaison Fibrinogène



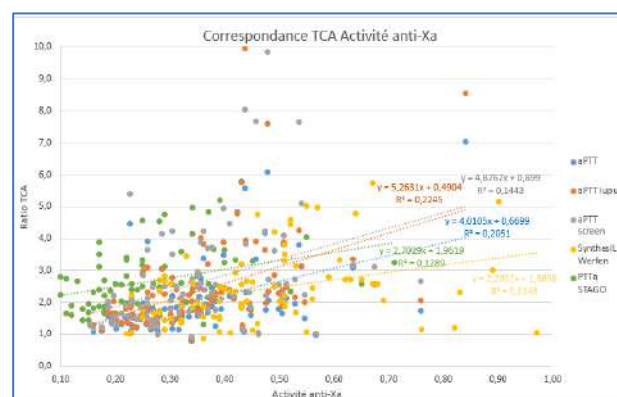
Liste des réactifs utilisés

Réactifs	TP	Fibrinogène Clauss	Activité anti-Xa HNF	TCA	TCA	TCA
Roche	PT Rec	FIBRINOGEN (Thrombin 100NIH)	ANTIXA (avec Dextran)	aPTT	aPTT Lupus	aPTT Screen
Werfen	Recombiplastin	QFA (Thrombin 100NIH)	Liquid antiXa (avec Dextran)		Synthasil	
STAGO			Anti-Xa M (sans Dextran)		PTT A	

Aire sous la courbe Fibrinogène au seuil de 1.5g/L



Correspondance TCA/Activité anti-Xa



Alarmes automatées sur plasmas d'aspect particulier

cobas			ACL	Architect
H	I	L		
94	<5	<5	Hémolysé	Très hémolysé + ictérique
<5	35	<5	Ictérique	Très ictérique
<5	27	<5	Ictérique	Très ictérique
<5	38	<5	Ictérique	Très ictérique
10	<5	<5	Hémolysé	NR
<5	34	<5	Ictérique	Très ictérique
12	<5	<5	Hémolysé	Hémolysé
19	<5	<5	Hémolysé	NR
13	<5	<5	Hémolysé	Un peu hémolysé
18	<5	<5	Hémolysé	Un peu hémolysé
<5	28	<5	Ictérique	Très ictérique
11	<5	<5	Hémolysé	Un peu hémolysé
18	<5	<5	Hémolysé	Un peu hémolysé
17	<5	<5	Hémolysé	Un peu hémolysé
8	<5	<5	Hémolysé	Hémolysé
<5	23	<5		Très ictérique + un peu hémolysé
<5	25	<5	Ictérique	Très ictérique
<5	15	15	Ictérique	Très ictérique
<5	42	<5	Ictérique	Très ictérique + un peu hémolysé
<5	27	<5	Ictérique	Très ictérique
12	<5	24	Lipémique	Lactescent et hémolysé
30	<5	<5	Hémolysé	Ictérique + opalescent + un peu hémolysé
10	<5	<5	Hémolysé	Très hémolysé + très ictérique
21	<5	<5	Hémolysé	Un peu hémolysé
<5	41	<5	Hémolysé	Très hémolysé
<5	15	8	Hémolysé	Hémolysé
<5	37	<5	Hémolysé	NR
<5	<5	<5	Hémolysé	NR
<5	42	<5	Hémolysé	Hémolysé + opalescent
<5	16	9	Hémolysé	Très hémolysé
5	<5	<5	Ictérique	Très ictérique
<5	42	<5	Hémolysé	Très hémolysé
<5	46	<5	Ictérique	Très ictérique + un peu hémolysé
12	<5	<5	Hémolysé	NR
31	<5	<5	Hémolysé	Très hémolysé
12	<5	<5	Ictérique	Très ictérique
43	31	15	Hémolysé	Ictérique + opalescent + un peu hémolysé
19	<5	<5		Ictérique
<5	40	<5		Ictérique + opalescent + un peu hémolysé
52	<5	<5	Hémolysé	Ictérique + un peu opalescent
46	<5	<5	Ictérique	Très ictérique
<5	<5	7	Ictérique	Très ictérique + un peu hémolysé
10	10	<5	Ictérique	Très ictérique + un peu hémolysé
<5	40	<5	Ictérique	Très ictérique

Grille de satisfaction cobas T511

Moyenne	☒	☒	☒	☒	☒
Le trouvez-vous ergonomique ?				3.4	
Le logiciel vous semble-t-il instinctif ?		2.6			
Le trouvez-vous silencieux ?					4.4
Le chargement des échantillons vous paraît-il facile ?					4.7
Le chargement des réactifs vous paraît-il simple ?				4.1	
Est-ce rapide de retrouver un résultat ?				3.2	

00098 - Evaluation de la santé sexuelle chez les patients atteints de maladies hémorragiques.

J. Wild-Papuchon¹, D. Tabaux¹, B. Pan-Petesht², B. Gillet³, M. Trossaert⁴, N. Drillaud⁴, J. Rose⁵, V. Cussac⁵, J. Denis Le Seve⁶, L. Civi², Y. Repesse³, A. Babuty⁴, M. Fouassier⁴, J.B. Valentin¹, L. Ardillon¹

¹CHU Tours, Tours, France ;

²CHU Brest, Brest, France ;

³CHU Caen, Caen, France ;

⁴CHU Nantes, Nantes, France ;

⁵CH Le Mans, Le Mans, France ;

⁶CHU Angers, Angers, France.

Introduction : La santé sexuelle est peu ou pas abordée en consultation spécialisée auprès des patients atteints de pathologies hémorragiques. Néanmoins une prise en charge à ce sujet pourrait être pertinente.

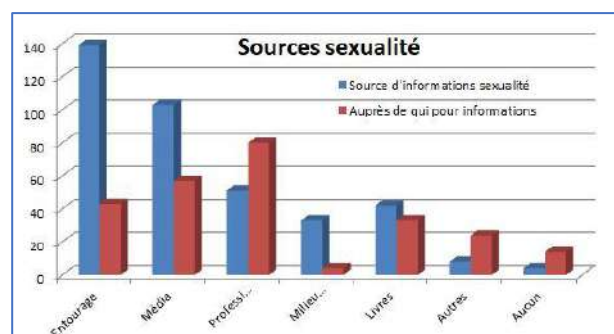
Matériels et Méthodes : Le projet SanteSex-Hemo est une étude multicentrique du réseau Berhlingo (8 centres de l'inter-région Ouest) basée sur l'analyse d'un questionnaire de qualité de vie de santé sexuelle comportant 20 questions (inspiré du modèle SF-36). Celui-ci ainsi qu'une note d'information (élaborés par le centre de Tours), ont été remis par les médecins aux patients lors d'une consultation de suivi. 186 hommes et femmes de plus de 18 ans atteints d'hémophilie A et B toutes sévérités et de maladie de Willebrand ont été inclus dans cette étude. Les questionnaires ont été centralisés à Tours pour la collecte des données. Les questionnaires recueillis concernent 87% d'hommes et 23% de femme de 18 à 80 ans dont 122 patients hémophiles A, 24 hémophiles B et 40 atteints d'une maladie de Willebrand.

Résultats : Les patients sont globalement satisfaits de leur sexualité mais 26 % font part de difficultés sexuelles dont 40% considèrent un lien avec leur maladie. 32% n'ont pas souhaité répondre. Dans ce recueil 23% des patients sont célibataires et 25% d'entre eux rencontrent des difficultés sexuelles jugées pour moitié liées à leur pathologie. Les patients célibataires révèlent donc présenter plus de difficultés vis-à-vis de leur sexualité et soulèvent alors une interrogation d'un lien de causalité entre célibat et difficultés sexuelles. Les patients ont pu émettre leur souhait d'obtenir des informations relatives à la sexualité (en contexte ou non de maladie hémorragique) par un professionnel, notamment le médecin généraliste et l'hématologue (figures 1 et 2). 69% des patients préfèrent ou préféreraient que ce sujet soit abordé en milieu hospitalier.

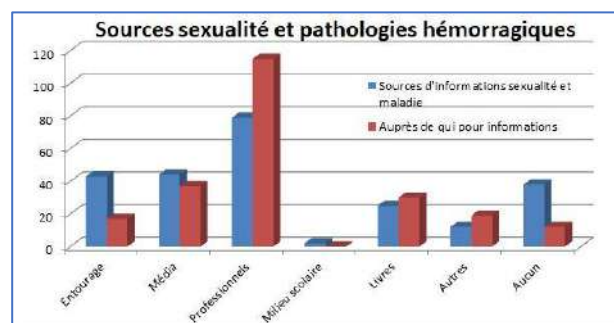
Conclusion : Ce questionnaire a permis d'identifier l'existence d'un besoin actuel dans le domaine de la santé sexuelle chez les patients atteints de pathologies hémorragiques ayant un suivi régulier, et d'envisager une prise en charge spécifique complémentaire. Ces résultats incitent donc les médecins à donner la possibilité aux patients d'aborder ce sujet et à poser les questions orientées sur la

vie sexuelle, levant ainsi les tabous. Il pourrait être intéressant de mettre à disposition des sources d'information adéquates pour ces patients, (brochures sur la gestion des douleurs, saignements, effets secondaires traitements, IST). En outre, un QR code permettant aux patients de faire part de leurs questions pourrait être intéressant. Néanmoins, la diminution du VIH, de l'hépatite B et C dans cette population, ainsi que l'amélioration de la prise en charge, pourraient remettre en question cet intérêt pour les générations à venir. Une étude à plus grande échelle serait intéressante pour confirmer ces résultats en adaptant les questionnaires et la prise en charge spécifique à la pathologie et sa sévérité.

Sources sexualité



Sources sexualité et pathologies hémorragiques



00099 - A von Willebrand disease type 2A murine model with increased VWF degradation.

G. McCluskey¹, R. Hamze¹, C. Chabaud¹, D. Arnone², T. Kokten³, S. Susen⁴, O. Christophe¹, C. Denis¹, P. Lenting¹, C. Casari¹

¹Université Paris-Saclay, Inserm, Hémostase Inflammation Thrombose Hith U1176, Le Kremlin-Bicêtre, France ;

²Université de Lorraine, Inserm U1256 Ngere, Infinity Institute, Nancy, France ;

³Université de Lorraine, Inserm U1256 Ngere, Nancy, France ;

⁴Université de Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011-Egid, Lille, France.

Introduction : Von Willebrand Disease (VWD) is a heterogeneous bleeding disorder characterized by quantitative/qualitative defects of von Willebrand factor (VWF), a multimeric protein essential to maintain hemostasis. Patients with subtypes associated with increased VWF degradation and reduced VWF high-molecular-weight multimers (HMWMs) often experience severe, recurrent, life-threatening gastrointestinal bleeding due to angiodysplasia (GIAD). Aiming to study these arteriovenous malformations in the context of VWD, we developed an original model of VWD-type 2A. These humanized mice (hVWD2A) express human-VWF carrying the p.R1597W genetic variant, known to enhance ADAMTS13-mediated VWF degradation, and human-glycoprotein Ib-alpha at the platelet surface.

Matériels et Méthodes : Mouse characterization includes quantification of VWF- and FVIII levels, multimer profiles, and assessment of bleeding phenotypes using classic in vivo assays. Survival rates were calculated, and endoscopy evaluations are ongoing.

Résultats : hVWD2A mice express very low VWF antigen ($3 \pm 0.8\%$) and FVIII chromogenic activity ($7 \pm 1\%$) levels. The multimer profiles are profoundly altered, with only few bands visible, consistent with low-molecular-weight multimers and VWF fragments. HMWMs are completely absent. Despite some variability, the hVWD2A mice exhibit severe defects in all the in vivo bleeding models tested. The amount of blood collected upon tail-vein-transection (TVT) and tail-clip was consistently elevated in hVWD2A mice compared to wildtype control mice (TVT: 662 ± 171 ml versus 36 ± 22 ml; tail-clip: 630.5 ± 314.4 ml versus 18.24 ± 36.77 ml; hVWD2A versus control mice). Consistently, occlusive clots were occasionally formed in hVWD2A mice in the TVT model but never in the tail-clip and saphenous-vein pinch assays. Although spontaneous overt bleeding is not detectable, hVWD2A mice display reduced survival compared to control mice. Preliminary endoscopic evaluations showed red spots reminiscent of angiodysplastic lesions in hVWD2A but not in control mice.

Conclusion : We have developed an innovative VWD-type 2A(p.1597W) murine model exhibiting abnormal VWF degradation and severe bleeding phenotypes. The presence of vascular abnormalities is under investigation, and confirmatory endoscopic evaluations are ongoing. This study was supported by an SFTH grant.

00104 - Évolution du nombre de diagnostics prénataux pour l'hémophilie réalisés en France.

M. Fretigny¹, P. Boisseau², C. Burin Des Roziers³, Y. Jourdy¹, M.P. Moizard⁴, C. Zawadzki⁵, C. Vinciguerra¹

¹Hospices Civils de Lyon, Lyon, France ;

²CHU Nantes, Nantes, France ;

³APHP, Paris, France ;

⁴CHU Tours, Tours, France ;

⁵CHU Lille, Lille, France.

Introduction : En France, le diagnostic prénatal (DPN) est autorisé en cas de maladie d'une particulière gravité et incurable. Il est autorisé dans les cas d'hémophilie A (HA) ou B (HB) phénotypiquement ou cliniquement sévères. Leur transmission est récessive liée à l'X. Le variant délétère se situe dans les gènes F8 (HA) ou F9 (HB). Lors du DPN, l'identification du variant causale est effectuée sur l'ADN fœtal extrait d'un prélèvement des villosités chorales ou de liquide amniotique (prélèvement natif ou après culture). Ces procédures invasives sont associées à un risque non négligeable de perte fœtale.

Matériels et Méthodes : Nous avons collecté le nombre de DPN réalisés pour hémophilie en France sur les 20 dernières années. Les données ont été extraites des rapports d'activité de l'Agence française de biomédecine pour les années 2006 à 2023 (<https://rams.agence-biomedecine.fr/archives-1>) et des données des centres réalisant ces DPN pour les années 2024 et 2025.

Résultats : Nous avons observé une diminution du nombre de DPN réalisés au cours des 20 dernières années. Entre les années 2006 et 2018, il y a eu une moyenne de 33,4 DPN par an (27-46) représentant 1,24 % des DPN réalisés en France. Entre 2019 et 2025, cette moyenne a diminué à 18,4 par an (16-21) représentant 0,71 % des DPN nationaux. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette évolution: 1) Une meilleure prise en charge des complications obstétricales potentielles pendant la grossesse et pendant

l'accouchement des enfants atteints. 2) L'amélioration de la qualité de l'espérance de vie avec l'introduction de nouveaux traitements tels que les concentrés de facteur VIII et IX avec une demi-vie prolongée, l'émicizumab et la thérapie génique. Le diagnostic génétique préimplantatoire est autorisé mais ne concerne qu'un petit nombre de grossesses (données non disponibles).

Conclusion : Malgré l'amélioration des performances des tests génétiques moléculaires permettant de réaliser un DPN chez un plus grand nombre de famille, nous observons une diminution significative des examens prénataux réalisés entre 2006 et 2025. Mais, à court terme, le développement et l'accès aux tests prénataux non invasifs pourraient modifier cette évolution.

00107 - Évaluation des valeurs témoins des glycoprotéines membranaires plaquettaires en cytométrie en flux.

A. Dericquebourg, L. Azzag, C. Nougier

Service d'hématologie Biologique et d'hémostase Clinique, Centre de Biologie et Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

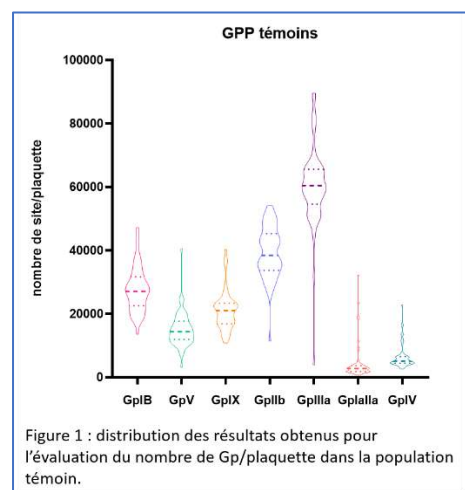
Introduction : Le diagnostic biologique des thrombopathies constitutionnelles repose sur différentes méthodes d'évaluation des plaquettes, dont la cytométrie en flux (CMF) pour le diagnostic et la caractérisation des défauts quantitatifs des glycoprotéines membranaires (Gp) plaquettaires. La CMF, en plus de sa sensibilité, présente l'avantage considérable de ne nécessiter qu'un faible volume de sang et d'être réalisable même en cas de thrombopénie, contrairement aux tests d'agrégation plaquettaire. En revanche, cette technique manque de standardisation, et il n'existe pas de valeurs normales internationales. De ce fait, les résultats obtenus en CMF pour un patient sont comparés à un témoin prélevé à chaque série. L'objectif de ce travail est de déterminer les valeurs normales des Gp plaquettaires (GPP) à partir des résultats obtenus pour les témoins.

Matériels et Méthodes : Une étude rétrospective a été menée à partir d'une population témoin prélevée au CRC-MHC des HCL pour chaque demande d'analyse de CMF (n=58 prélèvements). Les analyses des glycoprotéines membranaires plaquettaires ont été réalisées par cytométrie en flux sur automate FACS Cantoll (BD) entre le 1er janvier 2022 et le 31 janvier 2026. Les glycoprotéines étudiées étaient : GPIb, GPV, GPIX, GPIIb, GPIIIa, GPIIIa et GPIV. Les résultats ont été analysés à l'aide du logiciel Prism8 (GraphPad Software).

Résultats : La distribution des valeurs obtenues ne suivant pas une loi normale, les valeurs normales ont été déterminées par l'intervalle de confiance à 95% de la médiane : - GPIb : [25464 – 28618] Gp/plaquette - GPV : [12796 – 15820] Gp/plaquette - GPIX : [18568 – 22463] Gp/plaquette - GPIIb : [35925 – 42368] Gp/plaquette - GPIIIa : [57820 – 62917] Gp/plaquette - GPIIIa : [2290 – 3039] Gp/plaquette - GPIV : [4608 – 6038] Gp/plaquette On observe pour l'ensemble des GPP une distribution non homogène dans la population (figure 1).

Conclusion : Cette étude met en évidence une forte variabilité interindividuelle de l'expression des glycoprotéines plaquettaires chez les témoins sains. L'évaluation de valeurs normales basées sur l'intervalle de confiance à 95% de la médiane dans cette population permet néanmoins de proposer des intervalles de référence utiles en pratique courante. Cependant, nous ne disposons pas d'information concernant les témoins prélevés, il est donc possible que certains prélèvements analysés correspondent à un même témoin. Ces valeurs devront donc être confirmées lors d'une étude prospective sur témoins indépendants. Ces résultats constituent une première étape vers la standardisation de l'analyse des

glycoprotéines plaquettaires en cytométrie en flux afin d'améliorer l'interprétation diagnostique des thrombopathies et de permettre la mise en conformité avec la réglementation.



00108 - Mise en place des bilans annuels dédiés aux AJA réunionnais.

R. Dine¹, N. Chane Pine², C. Stoven³, S. Vanderbecken⁴

¹Hématologue CRC, Saint-Pierre, Réunion ;

²IDE Coordination CRC, Saint-Pierre, Réunion ;

³Pédiatre CRC, Saint-Pierre, Réunion ;

⁴Responsable CRC, Saint-Pierre, Réunion.

Introduction : La transition enfant-adulte est un passage complexe dans le parcours de soins des patients porteurs de maladies chroniques, notamment les maladies hémorragiques constitutionnelles (MHC). Les Adolescents Jeunes Adultes (AJA), patients de 15 à 25 ans, représentent une population spécifique au sein d'une période singulière qui peut avoir un impact sur la suite de leur prise en charge, avec un risque d'arrêt de suivi bien décrit à l'âge adulte. L'équipe du CRC de la Réunion souhaitait proposer à ces patients un suivi adapté à leurs attentes afin de ne pas perdre le lien tissé depuis la pédiatrie en accompagnant au mieux ce passage à la vie adulte selon une organisation dédiée.

Matériels et Méthodes : Depuis 2024, le CRC a mis en place des bilans annuels en Hôpital De Jour (HDJ) au sein du service d'hématologie adulte qui sont destinés aux AJA avec la présence d'une équipe pluri-disciplinaire. L'équipe se compose de professionnels du service d'hématologie avec la kinésithérapeute qui réalise les bilans articulaires, l'infirmière référente des MHC qui réalise le bilan sanguin et un entretien personnalisé, la psychologue qui anime un atelier collectif axé sur différentes thématiques avant un déjeuner commun, ainsi que le médecin et l'infirmière de coordination (IDEC) qui réalisent la consultation de suivi. La participation à cet HDJ est proposée par notre IDEC sur le critère d'âge. Les patients qui sont suivis annuellement ne viennent qu'une fois à cette occasion au CHU, ceux nécessitant un suivi plus régulier bénéficient de consultations plus "classiques" au fil de l'année.

Résultats : Ayant pour but d'inclure les différentes MHC, les effectifs se sont étoffés au fil des années avec 5 patients âgés de 18 à 25 ans en 2024 qui étaient 5 hémophiles et 7 patients en 2025 avec 6 hémophiles et 1 maladie de Willebrand de type 1. 22 patients ont participé en 2026 avec 15 hémophiles, 6 maladies de Willebrand et un déficit sévère en VII. Cette 3ème année a permis l'intégration des patients âgés de 15 à 18 ans et de l'équipe de pédiatrie. L'objectif reste de permettre aux AJA de se rencontrer, d'échanger sur des temps dédiés ou informels, et de rassurer les plus jeunes sur leur passage à l'âge adulte en leur présentant ce

nouveau service. Un débriefing est réalisé suite à cet HDJ avec l'équipe étant intervenue afin de pouvoir proposer d'éventuels ajustements de prise en charge si nécessaire.

Conclusion : Le retour a été très positif de la part de nos patients depuis l'initiation de ces HDJ AJA en 2024. Les familles sont également rassurées par cette organisation qui permet d'assurer la continuité avec le service adulte. De plus, le taux de participation de 100% reflète l'intérêt que nos patients ont pour ce bilan annuel avec des modalités que nous avons essayé d'adapter à leurs attentes et besoins. Notre objectif est donc de pérenniser ce bilan annuel à l'avenir pour permettre à nos AJA de vivre au mieux leurs pathologies tout en s'autonomisant progressivement.

00109 - Données préliminaires d'un centre sur la mise en place d'efanesoctocog alfa vis-à-vis de l'adhésion médicamenteuse.

A. Lamamra¹, A. Haussemont¹, T. Novais², S. Meunier¹, Y. Dargaud¹, S. Desage¹, V. Chamouard³

¹Centre de Référence Hémophilie, Service d'hématologie Biologique et d'hémostase Clinique - GHE, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France ;

²Service Pharmaceutique, Hôpital des Charpennes, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France ;

³Centre de Référence Hémophilie, Service Pharmaceutique, GHE, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.

Introduction : Efanesoctocog alfa, est venu compléter l'arsenal thérapeutique des patients porteurs d'une Hémophilie A (HA). Il s'agit d'un nouveau facteur VIII (FVIII) recombinant dont la modification structurale a permis une augmentation significative de la $\frac{1}{2}$ vie. La posologie recommandée et validée lors de l'autorisation de mise sur le marché prévoit une injection intraveineuse (IV) hebdomadaire tout en garantissant une efficacité hémostatique avec un FVIII résiduel supérieur à 5%. A chaque nouvelle innovation thérapeutique se pose la question de son impact vis-à-vis de l'adhésion médicamenteuse (AM). Les objectifs sont de décrire le profil des patients ayant bénéficié d'un switch par efanesoctocog alfa et d'évaluer l'AM lors de ce changement de prophylaxie, qu'ils aient été préalablement sous FVIII ou emicizumab.

Matériels et Méthodes : Une étude pilote, monocentrique est menée sur la cohorte des HA ayant bénéficié d'un switch par efanesoctocog alfa. Un recueil de données anthropométriques et de du traitement préalable est réalisé. La mesure de l'AM est effectuée à l'aide de deux outils : 1) « Medication Possession Ratio » (MPR) calculé pour tous les patients traités par FVIII ou emicizumab à partir des dispensations mensuelles recueillies à l'aide de logiciels de rétrocession pendant une période de 6 mois avant et après le switch. Un MPR > 0,8 signifie une bonne AM ; 2) Auto-questionnaire Veritas Pro[®] pour les patients par FVIII, cet outil étant développé et validé uniquement pour les patients et proches aidants traités en prophylaxie par facteur de coagulation administré par voie IV. Ce questionnaire permet d'évaluer le score global d'AM à M0 au moment du switch et 6 mois après. L'obtention d'un seuil ≤ 57 atteste d'une bonne AM.

Résultats : Parmi les 15 patients masculins inclus (âge médian de 23 ans, [3–63 ans] ; poids moyen 63,03 ± 33,02 kg), 11 étaient traités préalablement par FVIII et 4 par emicizumab. Un patient présentait une forme modérée et quatorze une forme sévère d'HA. Le schéma thérapeutique antérieur était de 2 injections hebdomadaires IV pour les 11 patients en traitement substitutif et de 2 injections sous cutanées mensuelles pour ceux sous emicizumab. Avant le switch thérapeutique, 10/15 patients avaient une bonne AM (MPR > 0,8). Parmi les patients ayant une AM plus faible selon le MPR, la majorité d'entre eux (80%) étaient sous FVIII. Le score Veritas-Pro[®],

évalué au moment du switch pour les patients initialement sous FVIII, était ≤ 57 chez tous les patients suggérant une bonne AM (score moyen à $39,78 \pm 10,59$).

Conclusion : L'AM apparaît satisfaisante dans cette population préalablement traitée par FVIII ou emicizumab, malgré des divergences des résultats obtenus entre outils d'évaluation. Cela s'applique aux patients sous FVIII, soulignant ainsi les limites méthodologiques des outils. Le suivi à 6 mois et des études multicentriques seront essentiels pour confirmer ces résultats obtenus et évaluer l'impact du switch vers efanesoctocog alfa sur l'AM.

00111 - Impact environnemental d'emicizumab : Analyse du schéma de double dispensation et du parcours de soins de l'hémophilie en France.

L. Fraticelli¹, V. Chamouard², M. Arnold³, R. Ajjour⁴, A. Hizem⁵, H. Leleu⁵, Q. Berkovitch⁵

¹Santé, Systémique, Process, UR 4129 Research Unit, Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, Lyon, France ;

²Centre de Traitement de l'hémophilie et Centre de Référence Français sur l'hémophilie, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Bron, France - Unité Pharmaceutique, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Bron, France - Groupe Permedes, Société Française de Pharmacie Clinique, Bron, France ;

³Roche, Basel, Switzerland, Basel, France ;

⁴Roche, Boulogne-Billancourt, France ;

⁵Cencora, Paris, France.

Introduction : L'hémophilie A est une maladie chronique caractérisée par des événements hémorragiques qui représentent un fardeau sociétal conséquent tout au long du parcours de soins. Emicizumab est un traitement prophylactique introduit en France depuis 2018 en pharmacie hospitalière et disponible en pharmacie de ville depuis 2021 qui a démontré des bénéfices cliniques par la réduction des épisodes hémorragiques, la diminution de consommation des ressources hospitalières et la réduction des dépenses associées, par rapport à l'absence de prophylaxie. A partir d'un modèle précédemment développé pour quantifier cet impact, cette étude vise à élargir les résultats en évaluant l'impact environnemental de la double dispensation prophylactique d'emicizumab sur le parcours de soins.

Matériels et Méthodes : L'analyse environnementale s'est appuyée sur le cadre méthodologique élaboré par le Shift Project et a combiné des approches « top-down » et « bottom-up » pour estimer les émissions carbone des éléments inclus dans le parcours de soins comme les hospitalisations, le transport patient pour dispensation de traitements et l'empreinte carbone des traitements. Les données d'activité et les facteurs d'émissions ont été dérivés de rapports institutionnels, industriels, et du Shift Project. Deux scénarios comparent les émissions engendrées avec et sans l'introduction progressive d'emicizumab, à travers deux horizons temporels : un bilan entre 2018 et 2025 et une projection entre 2026 et 2030.

Résultats : Entre 2018 et 2025, pour une population cible de 2 270 patients, l'introduction d'emicizumab a réduit l'empreinte carbone sur l'ensemble du parcours de soins de l'hémophilie de 38%, soit un total de 3 843 tCO₂e, représentant plus de 91 000 journées d'hospitalisation ou plus de 400 000 transports patients. Les principales réductions d'émissions sont observées pour les transports patients pour la dispensation (-30%) et pour l'empreinte carbone spécifique aux traitements anti-hémorragiques (-50%) et pour les hospitalisations liées aux complications (-37%). A échelle d'un patient, la diminution de l'empreinte carbone est égale à 1,7 tCO₂e. Les projections d'émissions de 2026 à 2030 montrent une

baisse de 68% de l'empreinte carbone totale avec une réduction de 1,7 tCO₂e par patient équivalent à 40 journées d'hospitalisations.

Conclusion : Au-delà de son impact sociétal précédemment évalué, l'introduction de la prophylaxie par emicizumab bénéficiant d'un double circuit de dispensation a réduit significativement l'empreinte environnemental du parcours de soins de l'hémophilie en France, portée principalement par la diminution des émissions liées aux traitements et aux transports. Ces résultats soulignent l'importance d'adopter des indicateurs écologiques dans l'évaluation des thérapies innovantes et de démontrer que ces thérapies peuvent à la fois améliorer les dimensions cliniques, mais également sociétales et environnementales dans les parcours de soins.

00113 - Impact des progrès thérapeutiques dans les maladies hémorragiques rares sur la consommation médicamenteuse : données françaises.

A.Vello^{1,2}, H.Palisson³, V.Cahoreau^{1,4}, F. Danieau^{1,5}, L. Deville^{1,6}, J. Jouglan^{1,7}, E. Leroy^{1,8}, E. Pelus^{1,9}, E. Toguyeni^{1,10}, V. Chamouard^{1,11}

¹Groupe de Travail Permedes (Société Française de Pharmacie Clinique)

²Centre de Référence de l'hémophilie et des Maladies Hémorragiques Rares, CHU Bicêtre AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France ;

³Centre de Ressource et de Compétence de l'hémophilie et des Maladies Hémorragiques Rares, CHU Cochin, AP-HP, Paris, France ;

⁴Centre de Ressource et de Compétence de l'hémophilie et des Maladies Hémorragiques Rares, Bordeaux, France ;

⁵Pharmacie à Usage Intérieur, Troyes, France ;

⁶Pharmacie à Usage Intérieur CHU St Louis AP-HP, Paris, France ;

⁷Centre de Ressource et de Compétence de l'hémophilie et des Maladies Hémorragiques Rares, Toulouse, France ;

⁸Centre de Ressource et de Compétence de l'hémophilie et des Maladies Hémorragiques Rares, Nantes, France ;

⁹Pharmacie à Usage Intérieur, Colmar, France ;

¹⁰Centre de Ressource et de Compétence de l'hémophilie et des Maladies Hémorragiques Rares, Lille, France ;

¹¹Centre de Référence de l'hémophilie et des Maladies Hémorragiques Rares, Lyon, France.

Introduction : Les progrès thérapeutiques dans les maladies hémorragiques rares (MHR), notamment les facteurs VIII (FVIII) et IX (FIX) à demi-vie prolongée et l'avènement des traitements non substitutifs comme emicizumab, ont transformé la prise en charge des patients. Ces innovations modifient les schémas de prescription et les consommations de ces traitements. Cette étude vise à décrire et analyser l'évolution des consommations dans différents centres spécialisés en MHR lors de l'utilisation intra-hospitalière et ambulatoire en rétrocession entre 2021 et 2025.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude multicentrique (n=13), rétrospective s'appuyant sur les données collectées par les pharmaciens hospitaliers extraites des logiciels pharmaceutiques de gestion et facturation entre 2021 et 2025. Les médicaments étudiés étaient les spécialités pharmaceutiques de FVIII et FIX standards et à demi-vie prolongée, ainsi qu'emicizumab. Les consommations étaient exprimées en unités internationales (UI) pour les facteurs et en milligrammes (mg) pour emicizumab. L'analyse porte sur les consommations exprimées annuellement selon le mode de dispensation : intra-hospitalier vs rétrocession.

Résultats : Les données recueillies représentent un quart des consommations nationales, tant pour le FVIII que pour le FIX avec une stabilité de cette proportion au cours du temps. La consommation totale en FVIII a diminué de 43% entre 2021 et 2025 (94 MUI vs 53 MUI). Les FVIII plasmatiques représentent aujourd'hui 2,7% contre 8,5% en 2021. La consommation hospitalière totale est restée stable avec un remplacement progressif des FVIII plasmatiques et recombinaux standards par les FVIII à longue et très longue durée d'action (62% en 2025 contre 30% en 2021). La rétrocession représente 87% en 2025 contre 92%

en 2021. La consommation en rétrocession d'emicizumab reste stable sur 5 ans mais est hétérogène entre les différents centres. La consommation totale en FIX reste stable avec une augmentation de la part des FIX recombinants à longue durée d'action (94% en 2025 vs 78% en 2021). Les FIX utilisés sont hétérogènes entre les centres.

Conclusion : Les innovations thérapeutiques modifient les pratiques de soins malgré le maintien d'une hétérogénéité des prescriptions de spécialités pharmaceutiques selon les centres. On constate néanmoins une évolution commune : diminution de l'utilisation du FVIII au profit d'emicizumab, utilisation des FVIII à demi-vie allongée et ultra allongée, et la quasi disparition des FVIII plasmatiques. Le constat en faveur des FIX à demi allongée est identique. La consommation en FIX est restée stable pendant la période étudiée. Le choix d'une spécialité pharmaceutique est multifactoriel. La disponibilité en pharmacie d'officine d'emicizumab a eu un impact sur la baisse de l'activité de rétrocession en améliorant l'accessibilité à ce médicament. Ainsi, le suivi des consommations médicamenteuses permet d'évaluer l'impact à venir des évolutions thérapeutiques.

Figure 1

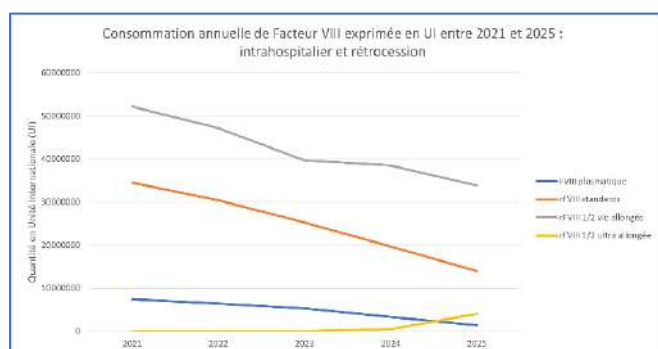


Figure 2

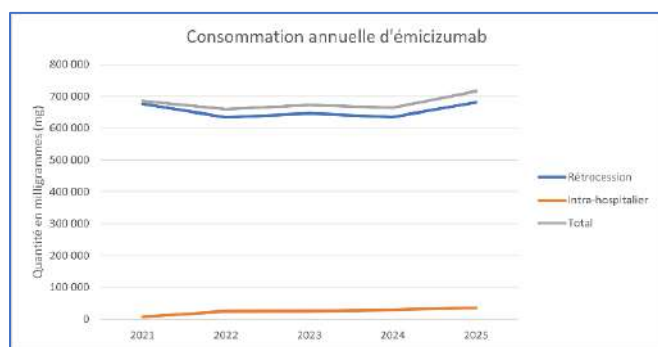
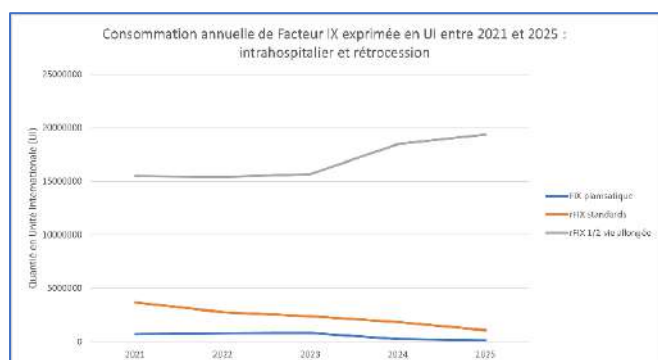


Figure 3



00115 - Syndrome de von Willebrand acquis de type 2B associé à une gammopathie monoclonale.

K. Guenounou-Ghemmour, I. Frigaa

Centre Hospitalo-Universitaire Mustapha, Alger, Algérie

Introduction : Le syndrome de von Willebrand acquis est une pathologie hémorragique rare survenant dans des circonstances particulières. Il peut mimer une maladie de von Willebrand de type 1 ou 2A, mais très peu de cas sont rapportés dans la littérature concernant un phénotype mimant une forme de type 2B. L'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques biologiques d'un syndrome de von Willebrand acquis de type 2B.

Matériels et Méthodes : Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 89 ans, hypertendu et suivi pour une gammopathie monoclonale de signification indéterminée, adressé pour l'exploration d'un syndrome hémorragique remontant à deux ans, caractérisé par des ecchymoses et des épistaxis de grande abondance ayant nécessité une hospitalisation et une transfusion. Le patient ne présentait pas d'antécédents hémorragiques personnels, et plusieurs interventions antérieures avaient été réalisées sans incidents hémorragiques. Il est père de sept enfants, aucun n'ayant présenté d'antécédents hémorragiques. Un bilan d'hémostase complet a été réalisé, incluant un bilan de coagulation (TP et TCA), une exploration de la fonction plaquettaire et une étude du facteur von Willebrand.

Résultats : Le bilan d'hémostase a retrouvé un TP normal et un TCA allongé à 45 secondes (témoin : 30 secondes). Le dosage des facteurs de la voie endogène retrouvait un déficit isolé en facteur VIII à 45 %. L'exploration de la maladie de von Willebrand était en faveur d'un sous-type 2A ou 2B (VWF:RCO 13 %, VWF:Ag 45 %, VWF:CB 9 %). La fonction plaquettaire a révélé une agrégation positive à 0,5 mg/mL de ristocétine. Les tests de RIPA croisée n'ont montré ni hyperaggrégabilité des plaquettes du patient en présence d'un plasma témoin à faible concentration de ristocétine, ni hyperaggrégabilité des plaquettes témoins en présence du plasma du patient à faible concentration de ristocétine. La recherche d'anticorps anti-von Willebrand était faiblement positive avec le test VWF:CB (titre à 0,71 UB/mL). L'absence d'antécédents familiaux et personnels, la présence d'un faible titre d'anticorps anti-VWF et l'aggrégation positive à faible concentration de ristocétine ont permis d'orienter vers un syndrome de von Willebrand acquis de type 2B.

Conclusion : Le diagnostic biologique du syndrome de von Willebrand acquis de type 2B est complexe, mais il demeure indispensable pour le distinguer des autres formes. Cette distinction est essentielle pour la prise en charge thérapeutique, car la desmopressine est contre-indiquée dans cette forme.

00117 - Impact des acc anti-viii sur les parametres pharmacocinetique du fviii dans le traitement prophylactique de l'hémophilie a severe.

C.H.E.K.K. Chekkal, N. Bennaoum

Faculté de Médecine. Université Oran1, Oran, Algérie

Introduction : Le développement des Anti Coagulants Circulants (ACC) anti VIII est la principale complication du traitement de l'hémophilie A sévère. Les concentrés en facteur VIII conventionnels ont une demi-vie courte avec une moyenne d'environ 12h chez l'adulte avec un grand intervalle de variation individuelle de 6 à 25h. Par conséquent une prophylaxie efficace passe impérativement par des injections intraveineuses fréquentes

généralement : 2 fois par semaines, 3 fois par semaine ou toutes les 48 heures. Notre objectif a été de déterminer l'impact du développement d'ACC sur la demi-vie du facteur VIII et sur la durée de protection (DDP).

Matériels et Méthodes : Nous avons sélectionné 31 enfants atteints d'hémophilie A sévère dont l'âge varie de 2 à 14 ans. Tous les patients sont au régime de prophylaxie au Kogenate® (concentré de FVIII recombinant) à raison de 50UI/Kg 2 fois par semaine. Pour chaque patient nous avons calculé la demi-vie et la durée de protection (durée avec un taux de FVIII >1%). La demi-vie a été calculée après dosage du facteur VIII (réactif et instrument de la gamme Stago®. France) à 1 heure, 3 heures, 6 heures, 24 heures et à 48 heures d'intervalles d'une injection de 50 UI/Kg de concentré de Facteur VIII. Puis nous avons recherché une corrélation entre la demi-vie et la durée de protection avec les ACC anti VIII titrés par méthode Bêthesda. Nous avons exclu les cas avec un titre d'ACC anti VIII >à 5 Unités Bethesda (UB). Cette expérience nous permettra d'évaluer l'efficacité biologique du régime de 2 fois / semaine choisi pour nos malades et de définir quelle stratégie thérapeutique adopter chez eux avec l'intérêt d'une prise en charge individualisée en prenant en considération les variations de la demi vie et des autres paramètres pharmacocinétique.

Résultats : Nous constatons que la demi-vie moyenne chez nos patients est de 8,1 heures alors que la durée de protection moyenne passée avec un taux de FVIII > 1% est de 53,2 heures. Nous avons observé aussi une bonne corrélation négative entre ces 2 paramètres pharmacocinétique et le titre des ACC anti VIII avec des coefficients de corrélation respectifs de 0,71 et 0,74 avec la demi-vie et la DDP. Nous constatons aussi que 32,3 % des patients ont développé des ACC anti VIII à un titre faible et que les 3 patients avec titre d'ACC anti VIII les plus élevés ont les demies vies et durée de protections les plus courtes.

Conclusion : Les ACC anti VIII diminuent la demi-vie du facteur VIII injecté et la durée de protection chez nos patients. Il existe de grandes différences dans la durée de protection variant de 37 à 74 heures accentuant l'intérêt d'un traitement ciblé selon les paramètres pharmacocinétiques. Le régime de 2 fois par semaine utilisé dans notre centre est insuffisant chez certains patients. Il convient ainsi de modifier le régime de prophylaxie chez nos patients en fonction des paramètres pharmacocinétiques et passer à 3 injections par semaine selon les cas.

00126 - Profils des courbes de coagulation de TCA dans les déficits en facteurs et les traitements par héparine.

S. Makhlof, O. Ghedira, E. Bouchoucha, M. Sayadi, R. Hadj Taieb, H. Baccouche, A. Chakroun, S. Mahjoub

Laboratoire d'hématologie, Hôpital La Rabta

Introduction : Le temps de céphaline activée (TCA) est un test de routine permettant d'explorer la voie intrinsèque de la coagulation. Au-delà du temps de coagulation, l'analyse des courbes de coagulation « clot waveform analysis » (CWA) fournit des informations dynamiques sur la formation du caillot. L'objectif de cette étude était d'étudier les paramètres du CWA entre des patients présentant un déficit en facteurs de coagulation et des patients sous héparine.

Matériels et Méthodes : Il s'agissait d'une étude descriptive réalisée au sein du laboratoire d'hématologie de 3ème ligne, portant sur 10 patients sous héparine (groupe 1 (G1)), sept patients ayant un ou plusieurs déficits en facteurs (groupe 2 (G2)) et 10 patients ayant un TCA normal (groupe 3 (G3)). Les échantillons ont été analysés sur automate ACL TOP 550. Les paramètres étudiés

étaient Tmax1, Tmax2 (pics de la 1ère et 2ème dérivées), les temps pour atteindre Tmax1 et Tmax2 et l'aspect des courbes. L'analyse statistique a été réalisée par SPSS 25.0.

Résultats : Le TCA médian était de 1,26, 1,53 et 0,935 dans G1, G2 et G3 respectivement. Concernant le G2, deux patients présentaient un déficit de la voie intrinsèque (facteurs VIII et IX), deux patients avaient un déficit en facteur V, deux patients avaient un déficit du complexe prothrombinique et un patient avait un déficit en facteur II et X. Les Tmax1 moyens étaient de 246,72 ± 167,25, 164,53 ± 109,01 et 396,8 ± 215,5 dans les groupes G1, G2 et G3 respectivement (p=0,034). Les Tmax 2 moyen étaient de 541,42 ± 404,75, 513,50 ± 437,37 et 1423,56 ± 781,03 respectivement (p=0,003). Les temps moyens pour atteindre Tmax1 pour G1, G2 et G3 étaient respectivement de 56,35 ± 16,03, 43,18 ± 10,71 et 31,85 ± 3,06 (p < 0,001) et le temps pour atteindre Tmax2 était respectivement de 40,18 ± 10,67, 52,15 ± 15,03 et 28,35 ± 3,06 (p<0,001). Pour les deux patients ayant un déficit en facteur V, on a noté un aspect biphasique de la 2ème dérivée.

Conclusion : Le CWA a montré des profils cinétiques différents selon les trois groupes, avec des différences statistiquement significatives pour l'ensemble des paramètres étudiés. Il constitue ainsi un outil complémentaire pertinent au TCA dans l'exploration des anomalies de l'hémostase, avec des profils spécifiques pouvant orienter le diagnostic.

00127 - Caractérisation Phénotypique et Génotypique du syndrome de Bernard Soulier.

L. Chikhi¹, K. Djenouhat², K. Guenounou¹, A. Vincenot³, I. Frigaa¹

¹CHTS Mustapha Alger, Alger, Algérie ;

²EPH Rouiba Alger, Alger, Algérie ;

³APHP Robert Debré Paris, Paris, France.

Introduction : Le syndrome de Bernard Soulier (BSS) est une thrombopathie constitutionnelle très rare à transmission autosomique récessive, 100 cas ont été rapportés dans la littérature principalement dans la population d'Europe, d'Amérique du nord et du Japon. La prévalence a été estimée à moins de 1/1000000 mais probablement plus élevée en raison d'erreurs de diagnostic et des sous déclarations. Le diagnostic biologique repose sur l'exploration de l'hémostase primaire dont la cytométrie plaquettaire reste un outil incontournable complété par une étude moléculaire.

Matériels et Méthodes : Etude rétrospective et prospective de 34 patients appartenant à 18 familles Algérienne adressés au laboratoire du CHTS Mustapha pour exploration d'une macrothrombopénie avec ou sans syndrome hémorragique. La démarche diagnostique repose sur les explorations biologiques suivantes : FNS, frottis sanguin, TP, TCK, dosage : du fibrinogène, du FVIII, du Facteur de Von Willebrand (Antigène et cofacteur de la ristocétine), de l'étude des fonctions plaquettaires, de l'étude des glycoprotéines plaquettaires par cytométrie en flux (CMF) avec un Panel d'anticorps pour détecter l'expression des glycoprotéines GPIb-, GPIIb, GMP140 « Trousse PLT Gp/ReceptorsBioCytex ». L'étude moléculaire a été réalisée au laboratoire d'hématobiologie de l'APHP Robert Debré.

Résultats : Les résultats de la CMF, 19 homozygotes, provenant de 11 familles non apparentées, 15 hétérozygotes provenant de 7 familles non apparentées. 15 patients atteints de BSS monoallélique, entité rarement rapportée dans la littérature. La caractérisation moléculaire vient confronter le diagnostic de BSS et nous a permis de mettre en évidence deux nouvelles mutations jamais décrites dans la littérature.

Conclusion : Notre travail, constitue la première étude faite en Algérie sur une maladie rare en l'occurrence le BSS classique biallélique et non classique monoallélique. Il décrit les caractéristiques cliniques et biologiques des patients BSS bialléliques et monoalléliques ce qui contribue à enrichir l'éventail des connaissances pour cette maladie rare.

00128 - Dosage du fer sérique et de la ferritine chez des hémophiles en Côte d'Ivoire.

A.E. Adjambri¹, A.R. N'guessan-Blao¹, M.L. Adjé², Y.M. Yayo-Ayé¹, E. Donou-N'draman¹, A. Tia³, H. Kassi-Kabla¹, M. Sangaré-Bamba¹, D. Sawadogo¹

¹Unité Pédagogique d'hématologie et Biologie Générale de l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologique, Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan, Abidjan, Côte d'Ivoire ;

²Institut Pasteur de Côte D'Ivoire, Abidjan, Côte d'Ivoire ;

³Institut National de Santé Publique d'Adjamé, Abidjan, Côte d'Ivoire.

Introduction : La maladie hémophile est caractérisée sur le plan clinique par la récurrence de l'hémorragie et du syndrome inflammatoire. L'hémorragie constitue l'un des facteurs de risques de la carence en fer et de l'anémie ferriprive. Cependant la présence constante de l'inflammation chronique peut conduire à une anémie de type inflammatoire. Dans l'optique de comprendre l'étiologie de l'anémie chez le sujet hémophile, nous avons dosé le fer sérique et la ferritine pour une prise en charge efficiente du sujet hémophile atteint d'anémie.

Matériels et Méthodes : Cette étude de type transversale a concerné 45 sujets hémophiles de sexe masculin, consentants et dont le déficit FVIII ou FIX en facteur a été confirmé par la biologie. Les échantillons de sang recueillis ont servi au dosage des facteurs VIII, IX et des paramètres du métabolisme du fer (fer sérique et ferritine).

Résultats : Sur le plan socio-démographique et clinique. L'hémophilie A était présente chez 40 sujets. Les formes sévères ont été retrouvées chez 36 d'entre eux soit 80%. L'hémarthrose était présente chez 17 sujets hémophiles. Au plan biologique l'anémie a été retrouvée chez 33 sujets de type hypochrome microcytaire. L'hyposidérémie était présente chez 86% des patients et une hypoferritinémie chez 17,8%. Le dosage du fer sérique et de la ferritine ainsi que les données érythrocytaires a mis en évidence une fréquence élevée des anémies inflammatoires 53,3%, suivies des anémies ferriprives. Dans notre étude les patients hémophiles ayant reçu un traitement à base de fer au cours de leurs suivis ont majoritairement une anémie inflammatoire.

Conclusion : Les manifestations hémorragiques répétées ainsi que l'inflammation chronique chez le sujet hémophile exposent celui-ci à une anémie par carence martiale ou à une anémie inflammatoire dont l'exploration par les paramètres du métabolisme du fer contribuera à une prise en charge efficace de l'anémie chez l'hémophile.

00129 - ROTEM® Delta versus ClotPro® in Adult Cardiac Surgery.

R. Lopes, J. Varandas, A. Machado, S. Fevereiro

ULSLO-Hospital de Santa Cruz, Carnaxide, Portugal

Introduction : Viscoelastic testing (VET) underpins modern patient blood management in cardiac surgery, where guideline-directed, goal-oriented algorithms are recommended to reduce bleeding and transfusions.

Matériels et Méthodes : We performed a structured synthesis of paired-device studies comparing ROTEM® delta (EXTEM/INTEM/FIBTEM/HEPTEM/APTEM) with ClotPro® (EX-/IN-/FIB-/HI-/AP-tests) in adult patients undergoing cardiopulmonary bypass (CPB). Primary outcomes were analytical agreement for clot strength (A5/A10/MCF) and clotting time (CT); secondary outcomes included reproducibility and the ability of ClotPro® to emulate ROTEM-derived thresholds. Assay mapping followed manufacturer descriptions.

Résultats : Across CPB cohorts, MCF showed very strong correlation between platforms, while CT correlations were only moderate. Interchangeability analyses indicated acceptable percentage error for EX/EXTEM- and IN/INTEM-derived MCF, but not for FIB/FIBTEM MCF or for CT, arguing against cross-platform CT cut-offs. Independent cardiac-surgery data showed excellent parameter correlations with notable absolute differences—particularly in CT—reinforcing the need for analyzer-specific algorithms. In critically ill cohorts, several A5/A10/MCF metrics correlated strongly across devices, but intrinsic-pathway CT diverged and absolute values differed, again emphasizing non-interchangeability of cut-offs.

Conclusion : For adult cardiac surgery, ROTEM® delta and ClotPro® yield closely aligned clot strength metrics that are suitable to guide fibrinogen and platelet-targeted therapy; however, intrinsic/extrinsic CT and fibrinogen-specific assays are not numerically interchangeable, and cross-platform thresholds should be avoided. Clinicians should implement analyzer-specific algorithms and locally validated cut-offs—an approach consistent with contemporary PBM guidelines—when integrating VET into hemostasis management pathways.

00132 - Résultats cliniques à long terme d'efanesoctocog alfa chez des patients atteints d'hémophilie A sévère : résultats européens de la troisième analyse intermédiaire de l'étude XTEND-ed.

S. Susen¹, M. Albisetti², K. Fijnvandraat³, E. Santagostino⁴, M. Georget⁵, M. Foster⁶, P. Chowdary⁷

¹Institut d'hématologie-Transfusion, CHU de Lille, Université de Lille, Lille, France ;

²University Children's Hospital, Zurich, Suisse ;

³Emma Kinderziekenhuis/amc, University of Amsterdam, Amsterdam, Pays-Bas ;

⁴Sobi, Bâle, Suisse ;

⁵Sobi, Stockholm, Suède ;

⁶Sanofi, Cambridge, Massachusetts, États-Unis ;

⁷Katharine Dormandy Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Free Hospital, Londres, Royaume-Uni.

Introduction : Efanesoctocog alfa est un traitement substitutif du facteur VIII (FVIII) first-in-class, à durée d'action prolongée-soutenue dans le temps (ou FVIII à demi-vie ultra-longue), conçu pour dépasser la limite de demi-vie imposée par le facteur von Willebrand. Les études de phase 3 XTEND-1 (NCT04161495; patients ≥ 12 ans) et XTEND-Kids (NCT04759131; patients <12 ans) ont montré qu'une injection hebdomadaire d'efanesoctocog alfa était hautement efficace, bien tolérée et permettait une prévention et un traitement efficaces des saignements chez des patients atteints d'hémophilie A sévère. Les patients ayant terminé ces études ont pu poursuivre une prophylaxie à raison de 50 UI/kg une fois par semaine dans l'étude d'extension XTEND-ed (NCT04644575).

Matériels et Méthodes : Nous présentons ici les données d'un sous-groupe européen atteint d'hémophilie A sévère issues de la troisième analyse intermédiaire de XTEND-ed (Date de gel des données : 21 février 2025). Le critère d'évaluation principal était

l'incidence du développement d'inhibiteurs ; les critères d'évaluation secondaires comprenaient les taux annualisés de saignements (ABR), l'efficacité du traitement des saignements et la sécurité.

Résultats : Au total, 109 patients issus de 14 pays européens ayant participé aux études XTEND-1 (n=76) et XTEND-Kids (n=33) ont été intégrés dans XTEND-ed. À l'inclusion (Bras A), 24 patients avaient <12 ans, 19 avaient 12–17 ans, 63 avaient 18–64 ans et 3 avaient ≥ 65 ans. La durée médiane (min;max) du traitement au cours de l'étude XTEND-ed pour les patients issus des études XTEND-1 et XTEND-Kids était respectivement de 173,1 (22,9–192,7) semaines et de 120,7 (76,1–152,6) semaines. Dans l'ensemble, la dose hebdomadaire médiane (min;max) d'efanesoctocog alfa était de 51,4 (24,0–58,6) UI/kg. Les ABR moyens (écart-type) observés (saignements traités) pour les patients provenant des études XTEND-1 et XTEND-Kids étaient respectivement de 0,59 (1,03) et 0,62 (0,73) ; les ABR moyens pour les saignements spontanés/traumatiques traités chez les patients issus des études XTEND-1 et XTEND-Kids étaient respectivement de 0,23 (0,49)/0,21 (0,34) et 0,05 (0,14)/0,40 (0,51). Sur les 181 épisodes hémorragiques traités au total, 168 (92,8 %) ont été résolus par une seule injection d'efanesoctocog alfa. Aucun développement d'inhibiteurs n'a été signalé. Au total, 101 patients (92,7 %) ont présenté au moins un événement indésirable émergent au cours du traitement (TEAE) ; un patient a présenté au moins un TEAE lié au traitement (baisse des taux de FVIII). Vingt-et-un patients (19,3 %) ont présenté au moins un TEAE grave ; aucun TEAE grave lié au traitement n'a été observé.

Conclusion : Efanesoctocog alfa administré une fois par semaine a continué de fournir une protection hautement efficace contre les saignements et est resté bien toléré chez les adultes, les adolescents et les enfants européens, en cohérence avec les résultats obtenus dans la population générale.

00134 - Traitement des épisodes hémorragiques par efanesoctocog alfa chez les adultes, adolescents et enfants atteints d'hémophilie A sévère : troisième analyse intermédiaire de l'étude d'extension à long terme XTEND-ed.

J. Oldenburg¹, M. Carcao², S. Meunier³, N. Suzuki⁴, M.T. Alvarez Roman⁵, G. Neill⁶, S. Gunawardena⁷, L. Abad Franch⁸, M. Foster⁹, L. Bystricka⁸, A. Weyand¹⁰

¹Institut d'hématologie Expérimentale et de Médecine Transfusionnelle, Université de Bonn, Bonn, Allemagne ;

²Division d'hématologie/oncologie, Département de Pédiatrie, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada ;

³Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Est, Unité d'hémostase Clinique, Bron, France ;

⁴Hôpital Universitaire de Nagoya, Département de Médecine Transfusionnelle, Nagoya, Japon ;

⁵Hôpital Universitaire La Paz, Madrid, Espagne ;

⁶Sanofi, Reading, Royaume-Uni ;

⁷Sanofi, Morristown, États-Unis ;

⁸Sobi, Bâle, Suisse ;

⁹Sanofi, Cambridge, États-Unis ;

¹⁰Division d'hématologie/oncologie, Département de Pédiatrie, Université du Michigan, Ann Arbor, États-Unis.

Introduction : Efanesoctocog alfa est un traitement substitutif du facteur VIII (FVIII) first-in-class, à action prolongée et soutenue dans le temps (ou FVIII à demi-vie ultra-longue), conçu pour dépasser la limite de demi-vie imposée par le facteur von Willebrand. Les études XTEND-1 (NCT04161495), XTEND-Kids (NCT04759131) et l'étude d'extension XTEND-ed (NCT04644575 ; analyses intermédiaires) ont montré qu'une administration hebdomadaire d'efanesoctocog alfa était bien tolérée et assurait une protection hautement efficace contre les saignements chez des patients préalablement traités atteints d'hémophilie A sévère. Nous présentons ici de nouvelles données de suivi sur le traitement des

saignements avec efanesoctocog alfa après une durée médiane de 3 ans dans XTEND-ed.

Matériels et Méthodes : Les patients ayant terminé XTEND-1 ou XTEND-Kids pouvaient poursuivre une prophylaxie hebdomadaire par efanesoctocog alfa (50 UI/kg) dans XTEND-ed. Les saignements étaient traités par une injection unique de 50 UI/kg, complétée par des doses supplémentaires (30 ou 50 UI/kg) si nécessaire, tous les 2 à 3 jours. Les taux annualisés de saignements (ABR) ont été calculés à partir d'un modèle binomial négatif des saignements traités. Les résultats comprenaient la localisation du saignement, le nombre d'injections et la dose totale nécessaire pour résoudre un épisode hémorragique, ainsi que la réponse au traitement évaluée par le patient 72 h après la première injection. Date de gel des données : 21 février 2025.

Résultats : Au total, 217 patients ont intégré l'étude XTEND-ed (âge : < 6 ans, n = 35 ; 6–12 ans, n = 36 ; ≥ 12 ans, n = 146). À la date de collecte des données, 16 patients étaient sortis de l'étude, 55 l'avaient menée à terme et 146 y participaient toujours. La durée moyenne (écart-type) du traitement dans XTEND-ed était de 139,1 (43,3) semaines. La période d'efficacité médiane (min;max) était de 154,6 (8,1–192,7) semaines. Les ABR moyens (IC à 95 %) de l'étude XTEND-ed étaient les suivants : tous saignements 0,61 (0,50 ; 0,74) ; spontanés 0,17 (0,13 ; 0,22) ; traumatiques 0,33 (0,27 ; 0,42) ; articulaires : 0,38 (0,30 ; 0,48) . Au total, 341 épisodes de saignements ont été traités pendant la période de suivi, le plus souvent au niveau des articulations (41,5 % ; 90/217), des muscles (16,1 % ; 35/217) et de la peau/muqueuse (13,4 % ; 29/217). Une seule injection d'efanesoctocog alfa a permis de résoudre 93,3 % (318/341) des saignements. La dose totale médiane (Q1, Q3) d'efanesoctocog alfa nécessaire à la résolution était de 50,8 (45,5, 52,4) UI/kg. Les réponses ont été jugées excellentes ou bonnes pour 89,4 % des saignements.

Conclusion : Les données à long terme de l'étude XTEND-ed montrent que, chez des patients préalablement traités atteints d'hémophilie A sévère, les ABRs restent bas et qu'une dose unique de 50 UI/kg d'efanesoctocog alfa continue d'assurer un traitement hautement efficace des épisodes hémorragiques, quel que soit leur type ou leur localisation.

00135 - Distribution extravasculaire du facteur IX : preuves et implication pour le traitement substitutif dans l'hémophilie B.

C. Hermans¹, C. Ecuriola Ettingshausen², M. Laffan³, D. Matino⁴, N. O'Connell⁵, R. Sidonio⁶, R. Ljung⁷

¹Division d'hématologie, Hôpital Universitaire Saint Luc, Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique ;

²Centre de l'hémophilie Rhein Main (HZRM), Francfort, Allemagne ;

³Centre d'hématologie, Imperial College London, Londres, Royaume-Uni ;

⁴Université McMaster, Hamilton, Canada ;

⁵Centre National de La Coagulation, Hôpital St James's, Dublin, Irlande ;

⁶Université Emory et Hog Center for Bleeding and Clotting Disorders, Atlanta, États-Unis ;

⁷Université de Lund, Département des Sciences Cliniques – Pédiatrie, Lund, Suède.

Introduction : Contexte : Il est bien établi que le facteur VIII réside dans l'espace intravasculaire, où il se lie au facteur von Willebrand endogène. En revanche, le facteur IX (FIX) se répartit entre les compartiments intra et extravasculaires, ce qui pourrait être pertinent dans le contexte du traitement substitutif de l'hémophilie B. Objectifs : Examiner et évaluer de manière critique les données expérimentales et cliniques publiées concernant la distribution extravasculaire (EVD) du FIX et ses implications.

Matériels et Méthodes : Une interrogation des bases de données MEDLINE et Embase, utilisant des termes de recherche préalablement définis, a identifié 472 articles publiés entre 1957 et octobre 2024. Après examen des titres et résumés, 96 des 472 publications ont été jugées pertinentes pour fournir des informations sur la distribution extravasculaire du FIX. Les informations issues des articles sélectionnés ont été compilées et interprétées de manière critique par sept évaluateurs issus de sept pays différents, possédant une expertise scientifique et clinique en hémophilie B.

Résultats : Neuf énoncés ont été formulés afin de présenter une description narrative de la distribution extravasculaire du FIX, ainsi que les implications cliniques et thérapeutiques pertinentes qui pourraient logiquement découler des faits établis, mais qui restent encore à confirmer (Figure 1). Les données issues de modèles animaux soutiennent l'importance du FIX extravasculaire. Cependant, il n'est pas possible de mesurer directement le passage extravasculaire (on ne peut obtenir qu'une appréciation indirecte basée sur les données pharmacocinétiques), ni la liaison in vivo au collagène. Les produits FIX à demi-vie prolongée obtenus via différentes technologies présentent des volumes de distribution variables, ce qui pourrait avoir des implications cliniques, même si les données disponibles ne permettent pas encore de les déterminer clairement.

Conclusion : Les preuves expérimentales et cliniques suggèrent que le FIX exerce un rôle au-delà de l'hémostase intravasculaire. De futures études pourraient contribuer à combler les lacunes dans les connaissances, permettant potentiellement d'optimiser davantage la prise en charge des personnes atteintes d'hémophilie B.

Distribution extravasculaire du FIX : 9 énoncés

Enoncés	Nature des preuves
1. Le FIX, contrairement au FVIII, se distribue rapidement à partir du compartiment plasmatique vers l'espace extravasculaire.	Études humaines/clinique ¹⁻¹⁰
2. Le FIX endogène présente un volume de distribution élevé (V _d) et est en équilibre dynamique entre le plasma et le compartiment extravasculaire.	Études humaines/clinique ^{2, 10-15}
3. Le FIX se colocalise et se lie au collagène de type IV.	Études in vitro ¹⁶⁻²⁰
4. Environ deux tiers du FIX total se présente sous forme liée de manière réversible au collagène de type IV dans la paroi vasculaire et dans l'espace extravasculaire.	Études animales ^{1, 21}
5. La liaison du facteur IX au collagène de type IV pourrait constituer un réservoir extravasculaire de facteur IX, élargissant ainsi le rôle hémostatique de ce dernier dans le plasma.	Études animales ^{1, 21-26}
6. L'activité plasmatique du FIX seule pourrait ne pas refléter pleinement le potentiel hémostatique du traitement prophylactique par FIX.	Études humaines/clinique ^{16, 17, 24, 27-32}
7. Les FIX à demi-vie prolongée (EHL), lorsqu'ils sont utilisés en traitement prophylactique, permettent d'obtenir des taux de saignements similaires, malgré des taux résiduels plasmatiques variés.	Études humaines/clinique ^{33, 34}
8. Le FIX est présent dans des tissus en dehors du compartiment plasmatique, avec un FIX fonctionnel détecté dans le liquide synovial.	Études humaines/clinique et études animales ¹⁵⁻³⁷
9. Le FIX extravasculaire pourrait être pertinent pour le contrôle et la prévention des saignements cliniques et infracliniques.	Étude animale avec implications cliniques potentielles ³⁸

¹ McNamara PJ and Legges M. Drug distribution. In: Hacker M, eds. Pharmacology: Principles and Practice. 2009; ² Bernier P and Björkman S. Haemophilia. 2003;9:353-9; ³ Jorio A, et al. Thromb Haemost. 2017;117:1023-30; ⁴ Mann DM, et al. Haemophilia. 2021;27:332-9; ⁵ Manon-Jensen T, et al. J Thromb Haemost. 2016;14:438-48; ⁶ Farndale RW, et al. J Thromb Haemost. 2004;2:561-73; ⁷ Wang M, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018;38:e90-5; ⁸ Morfini M. J Clin Med. 2017;6:35; ⁹ Dialo L, et al. Clin Pharmacokinet. 2014;53:467-77; ¹⁰ EMA. BeneFIX® Summary of Product Characteristics; ¹¹ Fang D, et al. J Thromb Haemost. 2013;11:2176-8; ¹² EMA. Aprox® Summary of Product Characteristics; ¹³ EMA. Idelvion® Summary of Product Characteristics; ¹⁴ EMA. Refix® Summary of Product Characteristics; ¹⁵ Nazeef M and Sheehan JP. J Blood Med. 2016;7:27-38; ¹⁶ Stern DM, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1983;80:4119-23; ¹⁷ Heimark RL and Schwartz SM. Biochem Biophys Res Commun. 1983;111:723-31; ¹⁸ Toomey JR, et al. Biochemistry. 1992;31:1806-8; ¹⁹ Cheung WF, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1996;93:11068-73; ²⁰ Wolberg AS, et al. J Biol Chem. 1997;272:16717-20; ²¹ Cooley B, et al. Blood. 2016;128:286-292; ²² Chu B, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2023;7:98; ²³ Stern DM, et al. Br J Haematol. 1987;66:227-32; ²⁴ Morrow GB, et al. ISH 2020, Poster P0304; ²⁵ Gui T, et al. J Thromb Haemost. 2009;7:1843-51; ²⁶ Gui T, et al. Blood. 2002;100:153-8; ²⁷ Malec LM, et al. Haemophilia. 2020;26:e128-9; ²⁸ Malec LM, et al. ASH 2019, Poster 2407; ²⁹ Kieboer B, et al. Haemophilia. 2020;26:e23-5; ³⁰ Aspinwall J, et al. J Blood Med. 2021;12:613-21; ³¹ Stanford D. Thromb J. 2016;14:35; ³² CSL Behring. Idelvion® Prescribing Information; ³³ Mancuso ME, et al. J Blood Med. 2023;14:427-34; ³⁴ Guillet B, et al. Adv Ther. 2024;41:e549-58; ³⁵ van der Flier A, et al. Blood Coagul Fibrinolysis. 2023;34:353-63; ³⁶ Cheng P, et al. Am J Hematol. 1995;50:79-83; ³⁷ Engholm N, et al. Haemophilia. 2023;29(Suppl. 1):36; ³⁸ Leuci A, et al. J Thromb Haemost. 2024;22:700-8. EHL, extended half-life; FIX, facteur IX; FVIII, facteur VIII; VD, volume de distribution

00137 - Isolated moderate factor VIII deficiency : is it really a mild hemophilia ?

J. Simar

Clinique Saint-Pierre Ottignies, Belgique, Ottignies, Belgique

Introduction : An isolated moderate factor VIII (FVIII) deficiency typically suggests mild hemophilia A. However, in some cases, it may reveal type 2N von Willebrand disease (VWD), a rare disorder characterized by impaired binding of FVIII to von Willebrand factor (VWF). This entity may mimic mild hemophilia A biologically, leading to potential misdiagnosis and inappropriate management.

Matériels et Méthodes : Case report: We report the case of a 34-year-old patient who presented with two episodes of postoperative hematoma following pseudarthrosis repair and forearm osteosynthesis material removal. Initial hemostasis workup showed an isolated moderate FVIII deficiency (38% by one-stage assay, 31% by chromogenic assay), suggesting mild hemophilia A. Activated partial thromboplastin time was within the normal range, and VWF activity was normal. Given a FVIII:C/VWF:Ag ratio of 0.38 (<0.5), a FVIII-VWF binding assay was performed and demonstrated markedly reduced binding, consistent with type 2N VWD. Genetic analysis of the VWF gene is ongoing to confirm the diagnosis and will be completed by FVIII gene analysis to formally exclude mild hemophilia A. In case of bleeding or invasive procedures, a treatment strategy combining tranexamic acid, FVIII/VWF concentrates (1:1 ratio), and desmopressin depending on therapeutic response is proposed. In elective surgical settings, efanesoctocog alfa (extended half-life recombinant FVIII) may represent a relevant option. Phase 3 trials (XTEND-1 and XTEND-Kids)1,2 demonstrated superior hemostatic efficacy compared with standard-care therapies in severe hemophilia A, including perioperative management. A phase 1 study in type 2N and type 3 VWD 3 showed high sustained FVIII activity after a single 25 IU/kg dose. The safety profile appears favorable, with no factor VIII inhibitor development reported.

Conclusion : An isolated moderate FVIII deficiency should not automatically lead to a diagnosis of mild hemophilia A. Type 2N VWD must be systematically considered. FVIII-VWF binding assays and genetic analyses of both VWF and FVIII genes are essential for accurate diagnosis. This distinction has major implications for therapeutic management, perioperative strategy, and genetic counseling. Emerging therapies such as efanesoctocog alfa may offer new opportunities to optimize hemostatic control, particularly in surgical settings.

00138 - WIL-PKPOP-CHIR : Validation des prédictions du modèle pharmacocinétique de population de WILFACTIN® en situation périopératoire.

M. Daniel¹, Y. Repessé², A. Harroche³, M.H. Andre-Bonnet⁴, K. Pinachyan⁴, M. De Sousa⁵, E. Jeanpierre⁶, S. Susen¹, X. Delavenne⁷

¹Département Hématologie et Transfusion, Université de Lille, Inserm, CHU Lille, Lille, France ;

²Service d'hématologie Biologique, CRMW, CHU Caen Normandie, Caen, France ;

³Centre de Traitement de l'hémophilie, AP-HP, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France ;

⁴Département de Développement Clinique et Affaires Médicales, Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB), Les Ulis, France ;

⁵Affaires Médicales France, Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB), Les Ulis, France ;

⁶Département Hématologie et Transfusion, Université de Lille, CHU Lille, Lille, France ;

⁷Pharmacologie, Université Jean Monnet, Saint Etienne, France.

Introduction : En situation chirurgicale, l'administration de concentrés de facteurs Willebrand (VWF) chez des patients avec maladie de Willebrand (MW) nécessite un suivi étroit des taux de VWF et facteur VIII (FVIII) pour contrôler les saignements et maintenir les taux cibles de VWF antigène (VWF:Ag) et activité (VWF:Act) et de FVIII (FVIII:C). Cette prise en charge est compliquée par une variabilité liée à la MW et la pharmacocinétique (PK) des concentrés de VWF. Un modèle PK de population (PKPop) décrivant

à la fois la cinétique du VWF et du FVIII a été développé pour WILFACTIN® à partir de données rétrospectives monocentriques. Les covariables significatives influençant la variabilité de la PK du VWF entre individus comprenaient le poids, le type de MW, le groupe sanguin, le propeptide VWF et l'âge [Daniel MY, Blood Adv. 2026].

Matériels et Méthodes : WIL-PKPOP-CHIR est une étude prospective, non interventionnelle, multicentrique chez des patients avec MW, de tout âge (poids >12 kg), subissant une intervention chirurgicale et nécessitant au moins 2 injections périopératoires de WILFACTIN®. Le traitement (dose et fréquence), le suivi biologique (mesures de VWF:Ag, VWF:Act et FVIII:C) et clinique sera réalisé conformément à la pratique courante de chaque centre, à la discrétion de l'investigateur. Le modèle PKPop permettra de comparer le schéma posologique et les paramètres biologiques observés durant l'étude aux données prédictives du modèle. Les critères secondaires incluront l'évaluation de l'influence de l'état inflammatoire du patient sur le modèle, l'exploration de l'efficacité périopératoire et la tolérance du traitement substitutif.

Résultats : Environ 60 patients de tous types de MW seront inclus dans une vingtaine de centres en France. Au moins 3 mesures périopératoires de VWF:Act, VWF:Ag et FVIII :C sont attendues par patient, pour obtenir un total de 200 mesures (Figure 1). Une première analyse sera réalisée après les 25 premiers patients évaluable (100 mesures de VWF:Act) avec une erreur quadratique moyenne (RMSE) attendue $\leq 0,30$ entre les valeurs observées et prédites. Si ce critère est rempli, le modèle sera validé sur l'ensemble des données des 50 patients (200 mesures). Si la RMSE $> 0,30$, le modèle sera réajusté à partir des données des 25 premiers patients avant d'être réévalué chez les patients suivants. Le modèle sera considéré comme validé si la RMSE finale est $< 0,20$ (Figure 2).

Conclusion : L'étude WIL-PKPOP-CHIR fournira un ensemble important de données périopératoires prospectives pour valider l'utilité clinique du modèle PKPop de WILFACTIN® afin de proposer une stratégie de traitement par VWF personnalisée pour tous types de patients avec MW ayant recours à une chirurgie. Ce modèle utilisé en soin courant permettrait de réduire le risque de sous- ou surdosage lors de la chirurgie, guider un schéma posologique individualisé et améliorer la prévention des saignements. Il pourrait aussi aider à réduire la durée d'hospitalisation des patients.

Figure 1: Calendrier des visites

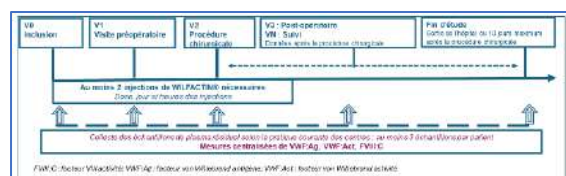
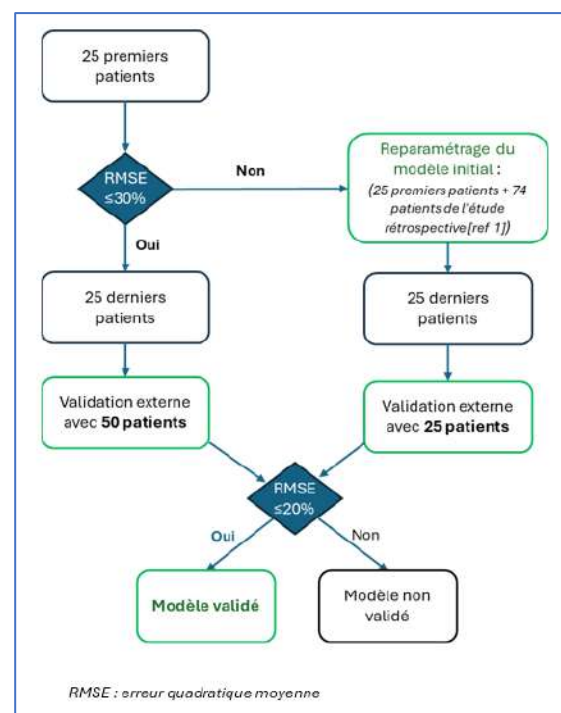


Figure 2: Schéma de validation du modèle de PKPop



00140 - Intérêt de l'outil CUSUM en approche bayésienne pour la gestion des résultats de CIQ : un cas pratique d'analyse de tendance.

F. Sobas, E. Donnier, P. Chabrol, E. Jousselme, C. Nougier

Hémostase Biologique, Bron, France

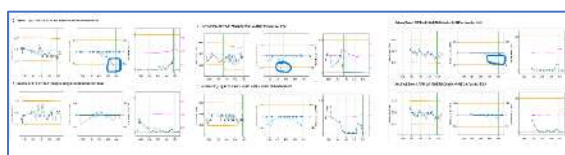
Introduction : La maîtrise statistique des procédés en mode **CONTROLE** et **MONITORING** pour la gestion des résultats de CIQ a deux objectifs : identifier d'une part les sauts ponctuels brutaux impactant de façon immédiate la prise en charge des patients et d'autre part les tendances insidieuses persistantes qui peuvent conduire à terme à un impact patient. Le triplet bayésien de Hemohub® (sté Werfen) répond à ces deux objectifs avec pour le **MONITORING** un outil dédié à la détection des décentrages (Loc PRC) et un outil dédié à la détection des accroissements de variance (Scale PRC). Sur un cas concret survenu au laboratoire, il est fait la démonstration de la pertinence de l'outil Loc PRC pour identifier et diagnostiquer un insidieux impact analytique, encore sans impact clinique, lié à un environnement de travail ne répondant pas précisément aux spécifications du fournisseur (sté Werfen).

Matériels et Méthodes : La mesure du TP et des facteurs du TP a été réalisée sur ACL TOP 770 (Werfen) avec les réactifs Werfen dédiés (Recombiplastine 2G et plasmas déficients en II, V, VII et X de la gamme HemosIL). La surveillance de la température ambiante a été réalisée avec le logiciel MYSIRIUS® (sté JRI). La gestion des résultats de CIQ a été réalisée avec le triplet bayésien de Hemohub® (1,2). (1) Sobas F, Jousset E, Cheli E, Dericquebourg A, Nougier C. Déploiement d'une gestion automatisée au long cours des résultats de CIQ en approche bayésienne : retours d'expérience du Laboratoire d'hémostase aux Hospices Civils de Lyon. Ann Biol Clin (Paris). 2023 May 16;81(2):181-188. French. doi: 10.1684/abc.2023.1800. PMID: 37144779. (2) Bourazas K, Sobas F, Tsiamyrtzis P. Predictive Ratio CUSUM : a bayesian approach in online change point detection of short runs. Journal of Quality Technology 2023 55(4) :1-13 doi : 10.1080/00224065.2022.2161434

Résultats : A partir du 31 Janvier 2026 est observée une tendance à l'affaïssement des résultats de CIQ normal en TP +/- les facteurs du TP sur les différents automates avec alarme Loc PRC au bout de plus ou moins 8 jours (figure 1). Une concomitance est observée avec l'évolution en température du laboratoire à partir du 31 Janvier 2026 (figure 2). L'analyse de cause écarte un souci métrologique sur les réactifs mais identifie qu'en Novembre 2025 la calibration en TP et facteurs du TP a été réalisée à une température non conforme (28°C).

Conclusion : La préconisation 15-25°C pour l'utilisation des réactifs n'est pas usurpée. La possibilité de travail entre 15 et 32°C des ACL prête à discussion. L'approche bayésienne du CUSUM assure une détection précoce des tendances avant tout impact sur les spécifications / d'ordre clinique en biologie médicale. C'est cette particularité qui a été récompensée par l'American Society for Quality d'un Brumbaugh award en 2024 (2).

Résultats de CIQ sur le logiciel Hemohub



Enregistrement de la température ambiante



00142 - Évaluation de la génération de thrombine dans les déficits constitutionnels en facteur VII.

K. Guenounou-Ghemmour, I. Frigaa

Centre Hospitalo-Universitaire Mustapha, Alger, Algérie

Introduction : Le déficit constitutionnel en facteur VII est une maladie hémorragique rare, caractérisée par une faible corrélation entre le taux du facteur VII et la symptomatologie hémorragique. L'objectif de cette étude était d'analyser les paramètres du test de génération de thrombine (TGT) chez des patients avec déficit en facteur VII et de les comparer selon le taux du facteur VII et la symptomatologie hémorragique.

Matériels et Méthodes : Cette étude a inclus 45 patients. La symptomatologie hémorragique a été évaluée à l'aide du score ISTH-BAT. Le TP, le TCA et le dosage des facteurs de coagulation ont été réalisés avec les réactifs STA-Neoplastine Recombinante, STA-CK Prest et STA-Déficient (Diagnostica Stago) sur automate STA R Max 3. Les TGT ont été effectués par Calibrated Automated Thrombography en utilisant le réactif PPP-Reagent Low. Les paramètres analysés comprenaient le temps de latence, la hauteur du pic, le temps au pic, le potentiel thrombinique endogène (ETP), et la vélocité. Les patients ont été classés selon la présence d'une symptomatologie hémorragique significative (score ISTH-BAT supérieur au seuil défini selon l'âge et le sexe) et selon le taux de facteur VII en trois groupes : groupe 1 (< 10 %), groupe 2 (10-20 %) et groupe 3 (> 20 %).

Résultats : La moyenne du score ISTH-BAT était de $1,33 \pm 2,21$. La symptomatologie hémorragique était absente chez 24/45 patients. Parmi les 21/45 patients présentant un saignement, celui-ci était significatif chez 4/45 patients et non significatif chez 17/45 patients. Le dosage du facteur VII a permis de classer 14 patients (31,1 %) dans le groupe 1, 6 patients (13,3 %) dans le groupe 2 et 25 patients (55,6 %) dans le groupe 3. L'analyse des paramètres de génération de thrombine a mis en évidence une différence significative entre les patients et les témoins pour le temps de latence ($8,71 \pm 2,29$ min vs $7,16 \pm 1,99$ min ; $p = 0,02$), l'ETP ($1101,71 \pm 278,83$ nM.min vs $1298,01 \pm 304,73$ nM.min ; $p < 0,001$) et le temps au pic ($12,2 \pm 2,56$ min vs $11,3 \pm 2,54$ min ; $p = 0,024$). Les autres paramètres du TGT n'ont pas montré de différence significative. L'analyse des paramètres de génération de thrombine entre les groupes 1, 2 et 3 a montré une différence significative pour le temps de latence ($p = 0,009$), l'ETP ($p = 0,042$) et le temps au pic ($p = 0,014$). Cette différence était observée entre le groupe 1 et les deux autres groupes. Le groupe 1 présentait des temps de latence et des temps au pic plus allongés ainsi que des ETP plus bas. L'analyse des paramètres de génération de thrombine entre les groupes symptomatiques et asymptomatiques, indépendamment du taux du facteur VII, n'a pas mis en évidence de différence significative pour les paramètres du TGT étudiés.

Conclusion : Cette étude, bien que limitée à 45 patients, suggère que la génération de thrombine pourrait constituer un outil utile pour l'évaluation de la sévérité biologique du déficit en facteur VII, sans toutefois permettre de prédire le risque hémorragique.

00147 - Charge mentale associée à l'hémophilie A sévère : une étude qualitative auprès de patients et de leur famille.

B. Guillet¹, C. Galeotti², J.B. Valentin³, M. Mangez⁴, R. Hurel⁵, Y. Collé⁵

¹CHU Rennes, Rennes, France ;

²APHP, Paris, France ;

³CHU Tours, Tours, France ;

⁴Agence Unknowns, Paris, France ;

⁵Association Française des Hémophiles, Paris, France.

Introduction : La charge mentale désigne l'ensemble des tâches cognitives liées à la planification et à l'anticipation d'activités dans le cadre d'une maladie chronique. Bien que l'impact psychosocial de l'hémophilie soit documenté, la charge mentale spécifique reste sous-explorée. Cette étude vise à caractériser la charge mentale associée à l'hémophilie A sévère chez les patients et leur famille (mère, père, enfants).

Matériels et Méthodes : Étude qualitative menée dans 4 centres français auprès de binômes constitués chacun d'un patient hémophile A sévère et au moins d'un membre de sa famille. Pour les patients, 3 groupes d'âge ont été définis : groupe 1 : enfants (6-11 ans), groupe 2 : adolescents (12-18 ans), groupe 3 : adultes (>18 ans). Des entretiens semi-directifs ont été conduits par une anthropologue et une psychologue sur la base d'un guide d'entretien validé par un comité scientifique, enregistrés, retranscrits et analysés selon une méthode inductive (théorie ancrée).

Résultats : 24 participants ont été inclus : 11 patients hémophiles A sévères (groupe 1 : n=5 ; groupe 2 : n=2 ; groupe 3 : n=4) et 13 membres de familles de patients hémophiles A sévères (8 mères, 3 pères, 2 enfants). Les participants rapportent un allègement de la charge mentale depuis l'introduction de nouveaux traitements prophylactiques au cours des dernières années (surtout FVIII à demi-vie très prolongée et anticorps monoclonaux mimétiques du FVIII). Néanmoins, ils décrivent une charge mentale persistante à deux dimensions : 1) charge organisationnelle : anticiper le risque

hémorragique, gérer les éventuelles arthropathies et les problèmes de mobilité associés, gérer la prise en charge ; 2) charge émotionnelle : gérer l'anxiété liée au risque hémorragique, vivre des difficultés à se projeter dans l'avenir, anticiper et gérer les émotions générées par le regard d'autrui. Les patients et leur famille décrivent une charge mentale se déployant dans différentes temporalités (au quotidien, à moyen terme, à long terme) et différents lieux (domicile, domicile des proches, lieu de travail, hôpital, lieux de voyage). Des différences intergénérationnelles dans le vécu de cette charge sont observées.

Conclusion : Cette recherche exploratoire contribue à la compréhension du vécu de la maladie par les patients mais aussi par leur entourage, en mobilisant un concept (la charge mentale) encore peu appliqué dans l'étude des maladies chroniques. Les résultats mettent en évidence les dimensions multiples de la charge mentale associée à l'hémophilie A sévère et son impact sur la qualité de vie des patients et de leur famille. L'intégration d'une évaluation de la charge mentale dans le suivi clinique pourrait ainsi améliorer la prise en charge holistique. Des études complémentaires incluant les conjoints et des échantillons plus larges permettraient de confirmer les différences générationnelles suggérées par ces premiers résultats, et d'identifier d'autres dimensions de cette charge.

00150 - Un nouveau médicament dérivé du sang, le plasma lyophilisé : évaluation des besoins dans les établissements de santé.

I. Vincent¹, V. Cahoreau², C. Chevallier³, F. Danieau⁴, L. Deville⁵, J. Jouglen⁶, E. Leroy⁷, I. Lopez⁸, E. Pelus⁹, A. Vello¹⁰, R. Varin¹¹, V. Chamouard¹²

¹CH des Pays de Morlaix et Permedes, Morlaix, France ;

²CHU de Bordeaux et Permedes, Bordeaux, France ;

³CHU de Grenoble et Permedes, Grenoble, France ;

⁴CH de Troyes et Permedes, Troyes, France ;

⁵Hôpital Saint Louis APHP et Permedes, Paris, France ;

⁶CHU de Toulouse et Permedes, Toulouse, France ;

⁷CHU de Nantes et Permedes, Nantes, France ;

⁸Permedes, Paris, France ;

⁹CH de Colmar et Permedes, Colmar, France ;

¹⁰Hôpital de Bicêtre APHP et Permedes, Paris, France ;

¹¹CHU de Rouen et Permedes, Rouen, France ;

¹²Hospices Civils de Lyon et Permedes, Lyon, France.

Introduction : Un nouveau plasma thérapeutique lyophilisé au statut de médicament dérivé du sang (MDS) a été mis sur le marché en France qui disposait déjà du PLYO® produit sanguin labile (PSL). La lyophilisation permet de résoudre les problèmes logistiques inhérents à l'utilisation du plasma congelé. Les avantages sont la conservation à température ambiante, la reconstitution sans temps de décongélation, la compatibilité ABO sans mise à disposition exclusive d'un plasma AB donneur universel. Cela en fait un produit de santé adapté aux situations hémorragiques urgentes.

Matériels et Méthodes : Une enquête a été menée auprès de pharmaciens hospitaliers afin d'évaluer les besoins en plasma lyophilisé MDS au regard des activités cliniques des établissements de santé (ES) et de la présence ou non d'un site EFS ou d'un dépôt de sang à proximité et la stratégie de référencement retenue. Un questionnaire sous format électronique a été diffusé de novembre 2024 à mars 2025. Les réponses ont été analysées à l'aide du logiciel Excel.

Résultats : Sur les 34 pharmaciens ayant répondu, 22 ont reçu des demandes de référencement de ce MDS, dans les contextes d'hémorragie du post partum (27%), d'utilisation préhospitalière (27%), de coagulopathie en traumatologie (19%), de chirurgie hémorragique (12%) ou en prévision des Jeux Olympiques de Paris 2024 (5%). Certaines demandes sont liées aux difficultés à obtenir

ou conserver du plasma PSL telles que l'absence de site EFS ou le souhait de remplacer le plasma PSL des dépôts de sang. La réflexion a associé anesthésistes, urgentistes, gynécologues, biologistes, hémovigilants, en s'appuyant sur les commissions hospitalières du médicament. Le plasma lyophilisé MDS est positionné dans les situations d'urgence en attente de la décongélation des plasmas PSL, en remplacement du PLYO® ou en remplacement de la totalité du plasma PSL, respectivement dans 65%, 22% et 13% des cas. Ce MDS peut être implanté sous la forme d'une dotation pour besoins urgents dans les services (pratique non autorisée pour les PSL). Cette mise à disposition a été faite par tous les établissements à raison de 2 à 6 flacons par dotation. Tous les ES sauf un, ont organisé des formations à la reconstitution de ce MDS. 16 établissements n'ont pas de projet de référencement pour absence de besoin ou besoin déjà couvert par les plasmas PSL, prix excessif ou délai de reconstitution jugé trop long.

Conclusion : La mise sur le marché du plasma lyophilisé MDS offre une opportunité thérapeutique complémentaire dont le référencement doit se baser sur les échanges pluridisciplinaires. L'utilisation en préhospitalier se trouve simplifiée comme la prise en charge des situations hémorragiques urgentes. Il sera intéressant de réaliser des évaluations en condition de vie réelle.

00154 - Test de génération de thrombine : enquête de pratique en France (SFTH-BIMHO)

H. Rezigue¹, E.A. Guéry², V. Proulle³, C. Nougier¹

¹Service d'hématologie Biologique et d'hémostase Clinique, HCL, Lyon, France ;

²Laboratoire d'hématologie Hémostase, CHU Trousseau Tours, Tours, France ;

³Laboratoire d'hématologie Reims, Reims, France.

Introduction : Le test de génération de thrombine (TGT) est un test de coagulation global qui a démontré sa capacité à évaluer le potentiel de coagulation dans différentes situations cliniques. Cependant, ce test présente une variabilité interlaboratoire élevée et un manque de standardisation malgré les recommandations de l'ISTH.

Matériels et Méthodes : Le groupe BIMHO (SFTH) a réalisé une enquête de pratique dans les laboratoires français pour connaître les indications de ce test, les conditions pré-analytiques, analytiques et l'interprétation des résultats. Un questionnaire en ligne a été envoyé aux participants du groupe avec une période de réponse de juillet à septembre 2025.

Résultats : Trente-cinq réponses ont été recueillies. Vingt-deux centres ont déclaré réaliser le TGT. Dans 95% des cas, le prélèvement est réalisé sur tubes citratés et dans 16 % sur tubes CTI. Les prélèvements sont acheminés au laboratoire soit à pied, soit par système de transport pneumatique (50/50 %). Pour obtenir du plasma pauvre en plaquettes, tous les laboratoires utilisent une double centrifugation à 2 500 g, mais certains utilisent une durée de 15 minutes sans freinage (52 %), tandis que d'autres utilisent un freinage (31 %). Seuls 59 % des centres réalisent l'analyse sur plasma riche en plaquettes (PRP), dont 8 centres qui ajustent la concentration de PRP à 150 g/L avant le test. La plupart des laboratoires (95 %) utilisent le réactif CAT avec les réactifs PPP reagent low (84 %) et/ou PPP reagent (38 %) et des réactifs Flucakit (90 %) (Stago). Les tests sont généralement réalisés en double ou en triplicate (53 % contre 32 % respectivement). Dans 26 % des cas, les résultats pathologiques sont vérifiés. Seuls 21 % des laboratoires déclarent utiliser un plasma de référence pour chaque série. 68 % des laboratoires utilisent des contrôles de qualité internes et seulement 53 % d'entre eux participent à un programme d'évaluation externe de la qualité. Seuls 53 % des centres réalisant

le test rendent un compte-rendu avec une interprétation des résultats ; les autres centres réalisant l'analyse uniquement dans le cadre de protocoles de recherche ou pour en discuter avec les cliniciens sans fournir de rapport. 90 % des centres réalisant le TGT le font pour explorer les troubles hémorragiques et 42 % pour explorer les troubles thrombotiques. Les paramètres analysés sont : aire sous la courbe (100 %), pic maximal (100 %), temps de latence (84 %), temps d'atteinte du pic (47 %) et vitesse (37 %). 80 % des laboratoires calculent à partir d'une population témoin leurs propres valeurs de référence, en fonction des activateurs utilisés (22 %) ou du sexe (6 %). 6 % utilisent les valeurs de référence d'un fournisseur. 17 % n'utilisent aucune valeur de référence.

Conclusion : Il subsiste des pratiques hétérogènes dans les laboratoires français pour la réalisation du TGT. Le groupe BIMHO publiera des recommandations nationales et des outils d'interprétation afin d'harmoniser les pratiques.

Posters affichés

Mercredi 30 septembre au Vendredi 2 octobre 2026
Hémostase et thrombose

00006 - Clinico-serological positivity preceding laboratory functional conversion in heparin-induced thrombocytopenia: a case series.

M.P. Gossin, L. Hayenga, E. Matthey Guirao, F.J. Gomez, L. Alberio, M.G. Zermatten, A. Aliotta

Service et Laboratoire Central D'hématologie, Lausanne, Suisse

Introduction : Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a rare but potentially life-threatening complication of heparin exposure, diagnosed through a combination of clinical assessment and laboratory testing. Functional assays such as heparin-induced platelet activation (HIPA), PF4-enhanced HIPA (PIPA), and serotonin release assay (SRA) are considered diagnostic gold standards. However, because of their limited availability and long turnaround times, initial management decisions are based on 4T score and rapid immunoassays (IA). Moreover, functional assays may lack sensitivity, and delayed functional conversion has been described. A recently developed flow cytometry-based functional test, the HIT antibody-induced procoagulant platelets (HIT-PCP) assay, aims to improve the rapidity and sensitivity of functional HIT diagnostics. We report four cases of delayed functional conversion and examine the temporal relationship between functional conversion and HIT-PCP results.

Matériels et Méthodes : Four cases of delayed in vitro functional conversion compared to clinico-serological HIT positivity were identified at our center between March 2021 and September 2025. Diagnostic work-up followed the Lausanne algorithm. Functional assays (HIPA/PIPA) were performed at Greifswald's reference laboratory. Stored plasma samples were additionally analyzed with the HIT-PCP assay, which quantifies procoagulant platelet generation after incubation of donor platelets with patient plasma in the presence of vehicle, low and high heparin concentrations, enabling detection of heparin-dependent and independent platelet-activating anti-PF4/heparin antibodies.

Résultats : During the study period, 4 of 109 HIT cases (3.7%) showed delayed functional conversion despite clinico-serological positivity (Table 1). At presentation, 4T scores were low (n=1), intermediate (n=2), or high (n=1), and quantitative rapid IA predicted HIT in all cases. All patients had a clinical course compatible with HIT. Initial functional testing was negative in all four cases. Repeat testing after 3 to 10 days demonstrated functional conversion, confirming the presence of platelet-activating anti-PF4/heparin antibodies. HIT-PCP was negative at initial clinico-serological evaluation and became positive only when HIPA and/or PIPA converted, showing a parallel emergence of in vitro detectable platelet-activating capacity.

Conclusion : These cases illustrate that functional HIT assays may miss early immune-mediated HIT due to delayed in vitro functional conversion. HIT-PCP can be performed on the day of diagnostic workup. However, in these four cases, HIT-PCP also failed to identify HIT at the time of its clinico-serological recognition by the Lausanne Algorithm. Therefore, despite initial negative functional results, in cases of strong clinical and serological suspicion of HIT, alternative anticoagulation should be maintained, and heparin discontinued, until repeat functional testing is performed.

Table 1

Patient	Sex	Age	Clinical context	Patient score 4T	Rapid IgG	Hemoglobin	4T score	Algorithme sérologique HIT (diagnostique)						Algorithme diagnostique		
								CLAP	PIPA	IA	ELISA	HIPa	PIPA	HIT-PCP	HIPa	PIPA
1	F	35	Myélodysplasie induisant une thrombocytopenie	0	+	Stable	4	2.83	NB	1.17	Strongly positive	Negative	Negative	Negative	Negative	Positive
2	F	24	Préval, ostéonécrose post-traumatique	0	+	Stable	3	2.76	NB	4.18	Strongly positive	Negative	Negative	Negative	Positive	NB
3	M	53	COVID-19 avec coagulation anormale	0	+	Stable	3	0.82	NB	1.01	Positive	Negative	NB	Negative	Positive	Positive
4	M	45	COVID-19 anormale	1	+	Augmenté	5	0.81	+	NB	Weak positive	Negative	NB	Negative	Positive	NB

00016 - Profil épidémiologique et étiologique des thromboses veineuses dans un service de dermatologie.

M. El Amraoui, S. Baraz, W. Boudi, R. Frikh, N. Hjira Dermatologie

Hôpital Militaire D'instruction Mohammed V, Rabat, Maroc

Introduction : Les thromboses veineuses (TV) sont des complications redoutables en médecine et dont les étiologies sont multiples et variées. En dermatologie, les causes sont particulières et méritent un focus particulier. L'objectif de notre travail était de dresser le profil épidémiologique et étiologique des thromboses veineuses dans notre pratique quotidienne dermatologique.

Matériels et Méthodes : Etude rétrospective, exploratoire, descriptive, menée dans notre formation, sur une durée de 5 ans (2021-2025), selon une fiche d'exploitation préétablie comportant notamment l'âge, le sexe, le terrain, la dermatose associée, la topographie des thromboses veineuses et la notion des récides. Seulement les malades hospitalisés ont été inclus dans l'étude.

Résultats : 31 cas ont été enregistrés dont 21 femmes (68%) et 10 hommes (32%), l'âge des patients variait entre 32 et 78 ans avec une moyenne de 45,4 ans. Les dermatoses associées aux thromboses veineuses étaient : insuffisance veineuse chronique : 10 cas (lymphœdème : 4 cas, ulcère de jambe : 5 cas et syndrome des ongles jaunes : 1 cas), dermo- hypodermes infectieuses : 8 cas (érysipèle : 6 cas et fasciite nécrosante : 2 cas), Dermatoses bulleuses auto-immunes : 4 cas (pemphigus vulgaire : 3 cas et pemphigus paranéoplasique : 1 cas), connectivites : 4 cas (lupus érythémateux systémique : 3 cas et syndrome des anti phospholipides : 1 cas), vascularites : 3 cas (maladie de Behcet : 2 cas et péri artérite noueuse : 1 cas, Infections : 2 cas (VIH : 1 cas et leishmaniose cutanée : 1 cas). 90% des thromboses siégeaient sur les membres inférieurs et 16% des patients avaient présenté des récides.

Conclusion : Notre étude montrait trois profils des thromboses veineuses en dermatologie, un profil infectieux dominé par les infections cutanées (dermo- hypodermes et autres), un profil vasculaire dominé par l'insuffisance veineuse chronique, les vascularites et les connectivites à tropisme vasculaire et un profil de dénutrition dominé par les dermatoses bulleuses et les troubles trophiques avec des hypo protidémies et des hypo albuminémies.

00035 - Evaluation de l'impact de la numération plaquettaire sur la mesure de la génération de thrombine sur l'automate ST Genesia.

B. Hechler¹, S. Gress¹, P. Laeuffer¹, C. Bourdon¹, J-M. Mouveroux², P. Ohlmann²

¹INSERM UMR_S1255, EFS Grand Est, Strasbourg ;

²Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine.

Introduction : La mesure de la génération de thrombine (GT) permet d'évaluer le potentiel hémostatique chez des individus présentant des troubles de la coagulation. Le ST Genesia permet d'évaluer des risques thrombotiques et hémorragiques chez les patients par une mesure de GT entièrement automatisée, standardisée et validée sur plasma pauvre en plaquettes (PPP). Dans cette étude, nous avons évalué la possibilité d'utiliser le plasma riche en plaquettes (PRP) sur ST Genesia et l'impact de la numération plaquettaire en comparaison avec le système de référence CAT sur la GT.

Matériels et Méthodes : Les tests de GT ont été réalisés sur les PRP préparés à partir de prélèvements sanguins sur tube citraté (0,109 M) issus de donneurs sains (n=10). Les PRP présentant des numérations croissantes en plaquettes (25 G/L à 400 G/L) ont été réalisés en utilisant les PPP autologues et préparés extemporanément après les prélèvements. Les PRP ont été testés avec le PRP-Reagent sur les deux instruments. La contamination plaquettaire sur ST Genesia a été évaluée sur des PPP testés avec le PPP-Reagent, en début et en fin de série de PRP. Les résultats ont été analysés avec le test de Student apparié.

Résultats : Avec le PRP-Reagent, sur ST Genesia et avec des PRP contenant entre 150 et 400 G/L de plaquettes, les valeurs de TTP (Time To Peak) et de LT (Lag Time) diminuent à mesure que la numération plaquettaire augmente. Les valeurs de PH (Peak Height) et VI (Velocity Index) augmentent avec une numération plaquettaire croissante. Toutes ces différences sont significatives. Par contre, l'ETP (Endogenous Thrombin Potential) n'est significativement pas modifié. Les mêmes résultats sont observés sur CAT. Les mesures de GT sont possibles sur ST Genesia à partir d'une numération de 150 G/L. Aucune contamination n'a été observée sur ST Genesia entre les différentes séries.

Conclusion : Cette étude permet de déterminer un seuil plaquettaire minimum de 150 G/L permettant de rendre des mesures de GT fiables sur ST Genesia avec le PRP-Reagent. Il conviendra néanmoins, selon la fourchette de numération plaquettaire ciblée, d'établir les valeurs de référence propre au laboratoire. L'utilisation de ce réactif comme activateur de la GT permet de mieux caractériser la participation des plaquettes comme support et l'amplification de la GT conduisant à la coagulation. Le test de GT sur PRP réalisé sur ST Genesia avec le PRP-Reagent pourrait permettre d'évaluer les fonctions plaquettaires dans les thrombopathies acquises et congénitales.

00040 - Etude CAT-HEMO : Cancer Associated Thrombosis and Hemophilia.

P. Chamouni¹, C. Biron-Andreani², B. Guillet³, S. Desage⁴, B. Wibaut⁵, V. Ernest⁶, J. Denis Le Seve⁷, N. Drillaud⁸, L. Ardillon⁹, B. Frotscher¹⁰, B. Tardy¹¹, D. Desprez¹², S.M. Castet¹³, A. Fournel¹⁴, V. Barbay¹, G. Mourey¹

¹CRC-MHR, CHU de Rouen, Rouen, France ;

²CRC-MHR, CHU de Montpellier, Montpellier, France ;

³CRC-MHR, CHU de Rennes, Université de Rennes, Rennes, France ;

⁴CRC-MHR, CHU de Lyon, Lyon, France ;

⁵CRC-MHR, CRMW, CHU de Lille, Lille, France ;

⁶CRC-MHR, CHU de Marseille, Marseille, France ;

⁷CT-MHR, CHU de Angers, Angers, France ;

⁸CRC-MHR, CHU de Nantes, Nantes, France ;

⁹CRC-MHR, CHU de Tours, Tours, France ;

¹⁰CRC-MHR, CHU de Nancy, Nancy, France ;

¹¹CRC-MHR, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France ;

¹²CRC-MHR, CHU de Strasbourg, Strasbourg, France ;

¹³CRC-MHR, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France ;

¹⁴CRC-MHR, CHU de Besançon, Besançon, France.

Introduction : Avec l'amélioration significative de l'espérance de vie des patients avec hémophilie (PAH), l'incidence des comorbidités liées à l'âge tend à rejoindre celle observée dans la population générale. De nombreuses interrogations persistent à ce jour sur l'épidémiologie des cancers et leur prise en charge hématologique chez les PAH. Les données démographiques préliminaires de l'étude CAT-HEMO après clôture des inclusions sont présentées ici.

Matériels et Méthodes : CAT-HEMO est une étude descriptive, rétrospective, non interventionnelle et multicentrique évaluant la prise en charge hématologique des PAH (facteur <40%), hommes ou femmes, de tout âge, ayant présenté un cancer sur une période de 10 ans en France. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la fréquence de la thromboprophylaxie chez les PAH ayant présenté un cancer. Les données d'intérêt à l'étude ont été collectées sur un cahier d'observation électronique ad hoc, à partir des dossiers médicaux sur la période 01/10/2011–30/09/2021 avec recueil des dernières nouvelles des patients jusqu'au 01/01/2024. Elles comprenaient des données sociodémographiques, des caractéristiques liées à l'hémophilie, des éléments détaillés concernant le cancer (type, stade, récurrences, prise en charge carcinologique et hématologique), d'éventuels événements thromboemboliques veineux et/ou hémorragiques, ainsi que l'évolution clinique du patient.

Résultats : Au total, 230 patients ont été inclus par 24 Centres de traitement des maladies hémorragiques rares (CR-MHR, CRC-MHR et CT-MHR) en France, dont les premiers résultats démographiques portent sur 200 patients. La sélection des patients a été majoritairement faite à partir du registre interne à chaque centre (76,5%) devant les autres sources de données (mémoire des soignants 22,5%, données issues des entrepôts de santé 6% et PMSI 4,5%). Environ quatre patients sur cinq étaient atteints d'hémophilie A (HA: 78,1% ; hommes: 74,1%, femmes: 4%) vs 21% pour l'hémophilie B (HB: hommes: 19,4%, femmes: 2,5%), correspondant à la proportion HA/HB connue. L'âge moyen, tout sexe confondu, au diagnostic de cancer était de 60,6 ans (3-88), avec une médiane de 63 ans. Le sexe ratio hommes/femmes était de 14,3. Parmi les catégories socioprofessionnelles, les retraités étaient les plus représentés (36,8%), suivis des employés (19,8%), tandis que les agriculteurs exploitants représentaient la proportion la plus faible (3,3 %). Un peu moins d'un patient sur deux résidait en milieu urbain (42,8%), contre 33,8% en zone semi-urbaine et 23,4% en zone rurale. Le nombre moyen de cancers par patient était de 1,30 (1-4), avec une médiane de 1.

Conclusion : A ce jour, l'étude CAT-HEMO représente la plus grande cohorte étudiée de PAH présentant un cancer. La clôture de la base est en cours et l'analyse des données permettra, vu la pertinence et la taille de la cohorte validée sur les éléments démographiques présentés ici, d'apporter des éléments de réponse sur l'objectif principal de l'étude.

00042 - Risque de faux diagnostic de PTT par interférence des fluoroquinolones sur le dosage de l'ADAMTS13 par méthode FRET.

N. Sillamy, E. Archer, E.A. Guéry, C. Vayne, J. Rollin, C. Pouplard

Service d'hématologie-Hémostase, CHU Tours, Chambray-Lès-Tours, France

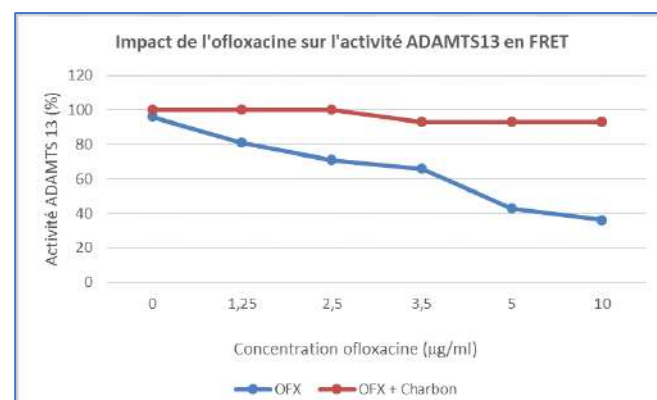
Introduction : Le Purpura Thrombotique Thrombocytopénique (PTT) est une microangiopathie thrombotique (MAT) associant une anémie hémolytique avec la présence de schizocytes et une thrombopénie sévère. Il peut être associé à des troubles neurologiques, une insuffisance rénale modérée, des troubles digestifs, un purpura. Le diagnostic est posé devant une activité ADAMTS13 < 10 %. Plusieurs techniques de dosage existent, mais la référence est celle utilisant la fluorescence resonance energy transfer (FRET). Nous rapportons le cas d'un patient de 71 ans (Mr L.) admis en réanimation pour une insuffisance rénale aiguë avec asthénie, douleurs abdominales, fièvre et confusion évoluant depuis 6 jours. Les cliniciens évoquent une MAT devant l'apparition d'une légère anémie à 127 g/L avec schizocytes à 1% et thrombopénie à 26 G/L. Un dosage de l'ADAMTS13 par technique FRET est réalisé, mettant en évidence une activité proche de 10 %. Cependant, au vu des données brutes de fluorescence inhabituellement élevées et du contexte clinique peu évocateur d'un PTT, ce résultat est mis en doute par le biologiste. Après une revue de la littérature, retrouvant la description d'un cas d'activité ADAMTS13 faussement diminuée en raison d'un traitement par fluoroquinolone (Nixon et al., 2019), une analyse des traitements reçus par le patient a été effectuée, retrouvant la prise récente d'ofloxacin (OFX).

Matériels et Méthodes : La technique FRET-VWF73 réalisée au laboratoire est celle décrite par Kokame et al. avec lecture de la plaque sur Infinite 200 PRO et interprétation des résultats avec le logiciel Magellan (TECAN). Le dosage de l'ADAMTS13 a été de nouveau réalisé sur le plasma citraté du patient après traitement par charbon (DOAC-Remove) afin de neutraliser l'OFX. Nous avons également réalisé des tests de surcharge de pool de plasma normal (réactif CRYOcheck) avec de l'OFX afin d'évaluer son impact sur le dosage de l'ADAMTS13.

Résultats : Après neutralisation de l'OFX par charbon, l'activité ADAMTS13 de Mr L. est partiellement corrigée à 40% écartant ainsi un diagnostic de PTT. Parallèlement, la surcharge d'un pool de plasma normal avec de l'OFX induit une diminution de l'activité ADAMTS13 concentration-dépendante (Figure 1) qui est totalement normalisée après traitement par charbon. Le dosage de l'OFX a été réalisé sur le plasma de Mr L. retrouvant une concentration de 2,5 mg/ml.

Conclusion : Nous montrons ainsi que l'OFX peut impacter la mesure de l'activité ADAMTS13 par technique FRET en raison de son groupement fluoré comme cela a été montré par Nixon et al.. Le traitement par charbon permet la neutralisation du médicament et devra être utilisé en cas de doute afin de rendre un résultat fiable au clinicien. Il est important de souligner que de nombreux médicaments contiennent des groupements fluores qui permettent aux molécules thérapeutiques de résister à l'acidité de l'estomac une fois ingérées et également de pénétrer les membranes cellulaires pour atteindre leur cible.

Figure 1



00049 - Place du test de mélange pour confirmer le diagnostic de PTT immun en l'absence d'Ac anti-ADAMTS13 détectables par technique ELISA.

P. Monniez¹, F. Provot², M. Daniel³, J. Rollin⁴, S. Susen³, A. Dupont³, A. Bauters¹

¹Service d'hémostase et Transfusion, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Lille, France ;

²Service de Néphrologie, Hôpital Huriez, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Lille, France

³Université de Lille, Inserm, Service d'hémostase et Transfusion, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Institut Pasteur de Lille, Unité 1011-EuroGenomic Institute for Diabetes, Lille, France

⁴Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Unité Mixte de Recherche 1327 Ischemia, Université de Tours, Tours, France; Service d'hématologie-Hémostase, Centre Hospitalier Universitaire de Tours, Tours, France.

Introduction : Le purpura thrombotique thrombocytopénique immun (PTTi) est une microangiopathie thrombotique liée à un déficit sévère en ADAMTS13 associé à des autoanticorps (Ac) anti-ADAMTS13. Ces Ac sont responsables d'une inhibition de l'activité ou d'une accélération de la clairance de l'ADAMTS13. Le diagnostic de PTTi repose sur la détection des Ac anti-ADAMTS13 par technique ELISA, indépendamment de leur effet inhibiteur. Cet effet inhibiteur est identifié par un test d'inhibition selon la méthode Bethesda. Dans une étude japonnaise de 195 PTTi, 6% des diagnostics sont associés à un test d'inhibition positif sans Ac par technique ELISA. Les objectifs de cette étude sont d'évaluer, dans la cohorte lilloise, la prévalence des PTTi sans Ac par technique ELISA mais associés à un test d'inhibition positif et de décrire les caractéristiques clinico-biologiques de ces PTTi afin d'évaluer l'intérêt du test d'inhibition dans le diagnostic de PTTi.

Matériels et Méthodes : Depuis 2011 le traitement de première intention des PTTi associe plasmaphérèse, corticoïdes et rituximab. Une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte a été accordée en 2018 pour le caplacizumab. Nous avons recueilli les données clinico-biologiques des patients diagnostiqués PTTi dans notre centre à partir de 2011. Le diagnostic reposait sur une activité ADAMTS13 < 10% (Technozym ADAMTS13 activité, Technoclone) associée à la détection d'Ac anti-ADAMTS13 par ELISA (≥ 25 U/ml) (Technozym ADAMTS13-INH, Technoclone) ou à un test d'inhibition positif. Le test d'inhibition consiste à incuber 1 heure à 37 °C le plasma du patient, préalablement chauffé 30 min à 56°C, avec un plasma témoin. Une inhibition supérieure à 40% de l'activité ADAMTS13 du plasma témoin est positive.

Résultats : Entre 2011 et 2025, 66 PTTi ont été diagnostiqués. Pour 15 patients (23%), la recherche d'Ac anti-ADAMTS13 en ELISA était négative et le test d'inhibition était positif, confirmant le diagnostic de PTTi. Les 51 autres patients présentaient des Ac anti-ADAMTS13 détectables par ELISA. Aucune différence clinico-biologique n'a été

identifiée entre les deux groupes de patients lors de l'épisode initial (tableau 1). La fréquence des rechutes était comparable entre les 2 groupes : 5 patients dans le groupe ELISA négatif versus 19 patients dans le groupe ELISA positif ($p = 0.56$). Enfin, les patients sans Ac détectés par technique ELISA au diagnostic rechutaient selon le même profil biologique (test ELISA négatif et test d'inhibition positif)

Conclusion : Cette étude confirme l'intérêt du test d'inhibition pour le diagnostic de PTTi chez les patients présentant une activité ADAMST13 effondrée en l'absence d'anticorps détectables par ELISA. Les caractéristiques cliniques et biologiques au diagnostic ne diffèrent pas entre les patients ELISA positif et négatif. Compte tenu du profil biologique similaire, en cas de rechute, le suivi biologique de ces patients devrait inclure systématiquement le test d'inhibition.

Données démographiques des patients PTTi

	ELISA négatif n=15	ELISA positif n=51	p
Au diagnostic			
Femmes	11 (73)	37 (71)	0.9
Âge (années)	43 (12)	39,4 (14)	0.4
Plaquettes (G/L)	22 (21)	15 (13)	0.2
Hémoglobine (g/dL)	8,5 (1,5)	8,3 (2,2)	0.7
Troubles neurologiques	13 (87)	33 (66)	0.1
Troubles cardiaques	4 (27)	18 (34)	0.5
Manifestations hémorragiques	10 (67)	36 (72)	0.9
Insuffisance rénale	6 (40)	21 (40)	0.8
Maladies auto-immunes	3 (20)	6 (12)	0.4
Cancer	0	0	-
Sepsis	2 (13)	4 (8)	0.5
Infection par le VIH	0	4 (8)	0.2
Grossesse	0	1 (3)	0.5
Transplantation	0	0	-
Suivi			
Traitement par caplacizumab	9 (60)	38 (75)	0.3
Jours sous caplacizumab	26 (17)	33 (26)	0.2
Echanges plasmatiques	11 (73)	49 (96)	0.1
Echanges plasmatiques	3,8 (2,3)	6,1 (5,5)	0.15
Durée de l'hospitalisation (jours)	18 (20)	14 (10)	0.8
Délai de normalisation de l'activité ADAMT13 (jours)	49 (58)	41 (44)	0.9
Exacerbations	2	5	0.45
Durée de suivi (années)	5,3 (4,7)	6 (3,5)	0.5
Rechutes	5 (33)	19 (37)	0.56
Décès	1	1	0.4

Les variables continues sont exprimées en moyenne (écart-type) et les variables catégorielles sont présentées en effectif (pourcentage).

00065 - Profil d'hypercoagulabilité chez les béta-thalassémiques majeurs : Étude des fonctions plaquettaires.

N. Torkhani, H. Baccouche, E. Chakroun, S. Mahjoub

Service d'hématologie CHU La Rabta Tunis

Introduction : La béta-thalassémie est une hémoglobinopathie constitutionnelle associée aux complications thromboemboliques et HTAP. L'implication de l'activation chronique des plaquettes dans cet état a été évoquée. Cette étude avait pour objectif de déterminer le profil d'hypercoagulabilité chez les patients béta-thalassémiques majeurs à travers l'étude des fonctions plaquettaires.

Matériels et Méthodes : Notre étude a porté sur les patients adultes β -thalassémiques majeurs suivis au service d'hématologie du CHU La Rabta comparativement à un groupe de témoins. Les données clinico-biologiques ont été relevées des dossiers. Une agrégation plaquettaire et une étude de l'expression du CD62P (marqueur d'activation plaquettaire) par CMF ont été réalisées.

Résultats : Quarante patients et 40 témoins ont été inclus dans cette étude. L'âge moyen des patients était de $27,4 \pm 5,5$ ans. Le sexe ratio était de 0,82. Les profils hématologiques et biochimiques étaient en accord avec les données internationales confirmant l'anémie, l'hyperleucocytose, la thrombocytose, l'hémolyse et la surcharge en fer. L'agrégation plaquettaire a objectivé une agrégation spontanée augmentée chez les patients ([2 (1-5)] versus [1 (0-1)] ; $p=0.008$). Avec l'ADP à faible dose d'ADP (2,5 μ M) l'aire sous la courbe (AUC) (380 ± 189) et l'agrégation maximale (MA)

($73,9\% \pm 34,3$) étaient significativement plus augmentées chez les patients que les témoins ($p=0,005$, $p=0,03$) respectivement. La MFI du CD62P a été significativement augmentée chez les patients par rapport aux témoins à l'état spontané (1498 (1397-1793) vs 890 (690-1050) ; $p<0,001$), après stimulation par l'ADP à 2,5 μ M (1785 (1492-2217) vs 1035 (873-1200) ; $p<0,001$) et avec l'ADP à 5 μ M (1756 (1571-2133) vs 1150 (960-1490) ; $p<0,001$). Une corrélation significativement négative entre l'hémoglobine et l'expression du CD62P à 2,5 μ M d'ADP ($r = -0,419$; $p = 0,008$) et à 5 μ M d'ADP ($r = -0,401$; $p=0,011$) a été notée. Une corrélation positive entre l'expression spontanée du CD62P et les signes en faveur de HTAP ($r=0,3$; $p=0,034$) a été objectivée.

Conclusion : L'activation plaquettaire chronique chez les malades béta-thalassémiques joue un rôle majeur dans l'état d'hypercoagulabilité. Le CD62P est un marqueur sensible et performant qui permet d'évaluer la présence d'un terrain d'hypercoagulabilité. Son expression est aussi corrélée à la présence de HTAP.

00066 - Lupus anticoagulant testing in Tunisian laboratories.

N. Torkhani, H. Baccouche, E. Chakroun, S. Mahjoub

Service d'hématologie CHU La Rabta Tunis

Introduction : The most recent guidelines on lupus anticoagulant (LA) detection have contributed to more uniformity in the performance and interpretation of LA testing. However, many points remain to reconsider as there are many differences between laboratories in the selection of LA tests, reagents, methodological detail, and results interpretation. Our work aimed to study the variability in LA detection practice in Tunisian laboratories for pre, post and analytical aspects of LA detection.

Matériels et Méthodes : A survey questionnaire was formulated according to the ISTH SSC 2019 international survey and covered the same aspects of LA detection in laboratories. The survey was sent to LA test's performers in Tunisian laboratories and respondents were requested to provide their practice and opinions on LA testing.

Résultats : The survey was sent to 13 Tunisian laboratories that perform LA testing, 9 laboratories responded to the survey. Among the answers there was an agreement on several practices mostly in the preanalytical aspects related to the blood sample and the test principle. Also, there was not an important variability in test/reagent choice. However, a variability was noted in relation to test timing after thrombotic event as 3 practitioners indicated they had no restriction of timing after a thrombotic event, 3 decided depending on the clinical situation and 2 deferred for at least 12 weeks. For the timing in relation to pregnancy 5 agreed on testing at least 6 weeks post pregnancy and 2 indicated they have no restriction, yet 2 were uncertain about this point. For anticoagulant treatment there was generally an agreement on choices of test timing for patients on vitamine K antagonists or heparin ; however for direct oral anticoagulants (DOAs) 4 indicated that they didn't accept patients on DOAs and the other answers were variable, 2 accepted a treatment interruption for 48 hours before testing, 1 suggested the pre-treatment of the sample with an antidote and 1 indicated the test may be performed only with an adapted method. There was also a difference and an uncertainty among respondents on the definition of cut-off values and interpretation of results in some clinical contexts. For the normalization of clotting times 4 answers indicated that it should be derived using a geometric mean of healthy donors, 4 used an in house pooled normal plasma (PNP) in the same run as patient tests and 1 used an arithmetic mean of

healthy. As recommended in answers to our survey, in-house cut-off values should be determined from the value above 99th percentile on at least 120 normal samples.

Conclusion : The results of our study show the interest of practitioners in the standardisation of LA diagnosis practices and illustrate the points of divergence between laboratories. These results will allow the discussion and generation of standardized guidelines and more uniformity and efficiency in LA testing.

00078 - Bleeding and Thrombosis in Patients Treated with Danaparoid for Suspected HIT: A Retrospective Single-Center Study.

N. Gendron¹, C. Rial¹, C. Le Beller¹, A. Sarthou¹, A. Schmeltz¹, S. Sable², L. Mauge¹, A. Philippe¹, L. Khider¹, M. Laney¹, R. Nili¹, A. Godier¹, J.L. Diehl¹, P. Gaussem¹, E. Florens¹, O. Sanchez¹, R. Chocro¹

¹Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France,

²Hôpital Robert Debré, Paris, France

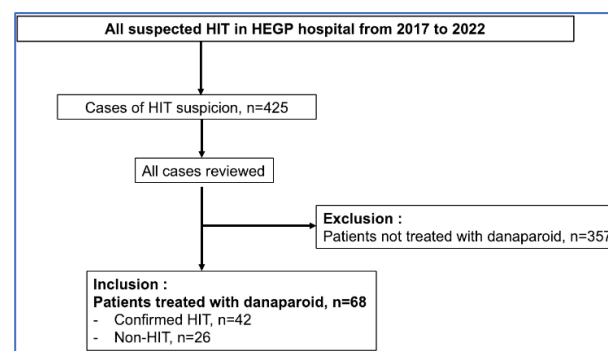
Introduction : Suspicion of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) requires immediate discontinuation of heparin and initiation of an alternative anticoagulant. This study aimed evaluate the risk of bleeding, thrombosis and death in patients treated with danaparoid for HIT suspicion

Matériels et Méthodes : This monocentric retrospective study included all consecutive patients with HIT suspicion referred to our hospital and treated with danaparoid between 2017 and 2022. HIT diagnosis was supported by clinical and laboratory data including anti-platelet factor 4/heparin antibody testing and platelet functional assay. Study outcome was major bleeding or non-major but clinically relevant bleeding (CRNMB), thrombotic events occurring during danaparoid treatment and mortality 30 days after danaparoid initiation.

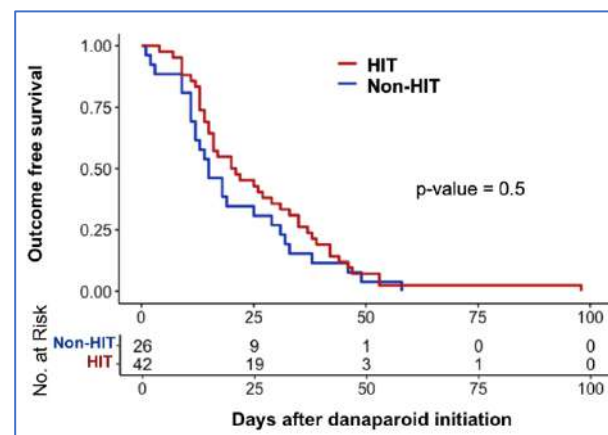
Résultats : Between January 1, 2017 and December 31 2022, a total of 425 patients with suspected HIT were enrolled in the study (Figure 1). Demography and HIT characteristics of the suspected HIT patients are described in Supplemental S1 and S2. Among them, 68 (17%) patients were treated with danaparoid and included in the study, with 42 (62%) with confirmed HIT. Among them, we observed 8 (12%) patients with thrombosis, 7 (10%) with major bleeding or CRNMB, and 8 (12%) patients died during the study period. No difference in the occurrence of any outcome was noticed according to HIT confirmation or not (Figure 2). A higher duration of danaparoid treatment and a lower first anti-Xa activity (0.3 U/mL IQR 0.3–0.5 vs 0.5 IQR 0.4–0.7) were risk factors for thrombosis. Furthermore, male sex, higher duration of danaparoid treatment, longer time to normalize platelet count, and a higher leucocyte count were risk factors for major bleeding or CRNMB.

Conclusion : During danaparoid treatment for suspected HIT, anti-Xa levels are not associated with bleeding risk. However, lower anti-Xa levels emerged as a warning sign of increased thrombotic risk.

Flow chart of the patient's selection



Kaplan Meyer of thrombosis or major bleeding or CR



00090 - Evaluation du Data Manager sthemE Manager® dans la vraie vie : impact sur la validation technique.

P. Birot, D. Bienvenu, H. Aydogan, G. Boulesteix, A. Ferreira, M. Jeannot, J. Feuillard, M. Donnard

CHU de Limoges, Limoges, France

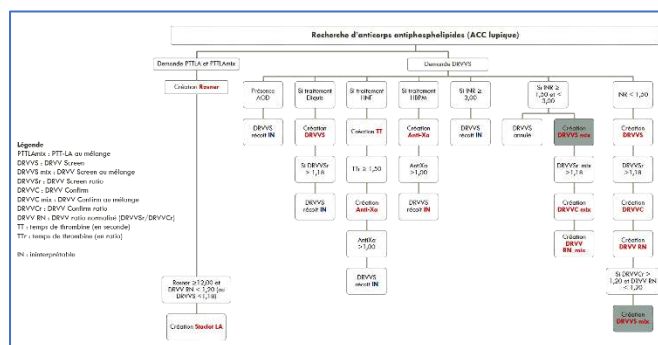
Introduction : En hémostase, la société Stago® a développé un nouveau logiciel métier, sthemE Manager®, pour faciliter la validation technique. Il offre à l'utilisateur la possibilité de mettre en place des règles d'expertise en fonction des besoins locaux et des recommandations des sociétés savantes. Ces règles permettent de déclencher automatiquement des tests complémentaires selon les résultats déjà obtenus. Au laboratoire d'hématologie du CHU de Limoges, à l'occasion de l'installation des sthemO 301®, nous avons complètement repensé la stratégie de validation technique pour exploiter au mieux le potentiel de sthemE Manager®. Afin d'évaluer son apport dans notre quotidien, nous avons comparé la validation technique sur STAR MAX2® avec un middleware sans ajout automatique de tests (middleware A) à la validation sur sthemO 301® avec sthemE Manager® dans des conditions de vie réelle.

Matériels et Méthodes : La définition des règles d'expertise dans sthemE s'est faite sur les pratiques du laboratoire et les recommandations des sociétés savantes (ISTH). L'étude a comparé 85 dossiers sur sthemE Manager® et 79 sur le middleware A, incluant à la fois des bilans de routine et spécialisés sur une période de 4 mois. Pour chaque dossier, nous avons relevé les différents temps clés depuis de l'acheminement du tube à la validation finale. Les délais de validation technique ont été comparés entre les 2 systèmes. Nous avons également extrait à partir de sthemE Manager® les informations relatives au déclenchement éventuel de tests complémentaires grâce aux règles d'expertise. Les différents résultats obtenus ont été soumis à des analyses statistiques.

Résultats : Pour notre analyse nous avons différencié les dossiers en 2 catégories : bilans de routine ou spécialisés. Pour les bilans de routine, ont été analysés 70 dossiers pour sthemE Manager® et 64 pour le middleware A. L'ajout de tests complémentaires par sthemE a été automatique pour 25/70 dossiers (36%, Chi2 p=1,3.10-8). La validation technique par rapport au rendu de l'automate de ces 25 dossiers a été réalisée en 25+/-16,9 min contre 39,6+/-30,5 min pour les dossiers du middleware A avec ajout manuel (t-test, p=0,092). Pour les recherches d'ACC lupique, la différence entre les 2 systèmes a été davantage marquée. En effet, 100% des dossiers ont profité des ajouts automatiques par sthemE et les délais de validation technique étaient de 77+/-68 min pour sthemE Manager® versus 160+/-128 min pour le middleware A (t-test, p=0,038).

Conclusion : sthemE Manager® permet de réduire significativement les temps de validation technique notamment pour les arbres décisionnels complexes comme dans le cas de la recherche des anticoagulants circulants de type lupique. De plus, l'automatisation de l'ajout d'analyses selon des règles définies par les biologistes libère du temps technicien et fiabilise le rendu global du dossier patient. Le paramétrage de sthemE Manager peut encore être amélioré afin de fluidifier la validation technique.

Algorithme pour la recherche d'ACC lupique

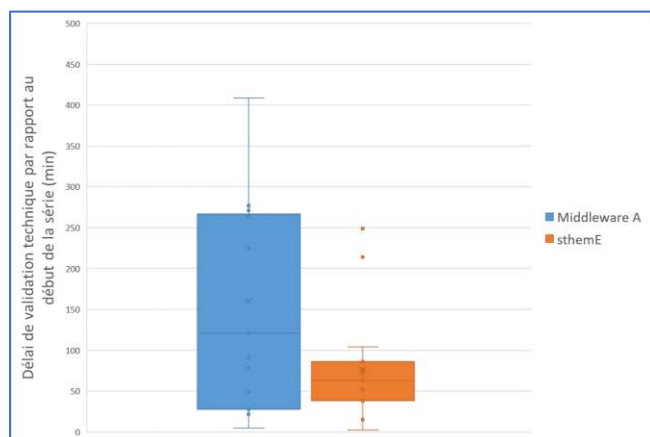


Délai de validation technique

Délai de validation technique (en min)	sthEm Manager	Middleware A	
Dossiers de routine *	34 +/- 30,0 (n = 70)	28 +/- 25,9 (n = 64)	p = 0,161
Dossiers avec ajout de tests (uniquement avec ajout automatique pour sthEm) *	254 +/- 16,9 (n=25)	39,6 +/- 30,5 (n = 29)	p = 0,423
Dossiers avec recherche de lupus anticoagulant **	77 +/- 68,39 (n = 15)	160 +/- 128,09 (n = 15)	p = 0,038

* Délai de validation technique du dernier résultat (par rapport au rendu du 1^{er} test par l'automate)
 ** Délai de validation technique (par rapport au début de série)

Délai de validation technique des ACC lupiques



00091 - Evaluation de la concordance interlaboratoire dans la recherche des lupus anticoagulants.

Y. Kalboussi¹, A. Jabri¹, H. Baccouche², N. Yousfi¹, R. Hadj Taieb²,
S. Mahjoub², N. Ben Salah¹

¹Laboratoire de Biologie Clinique, Hôpital Universitaire de Ben Arous – Ben Arous, Tunisie

²Laboratoire d'Hématologie, Hôpital La Rabta, Tunis, Tunisie.

Introduction : La recherche des lupus anticoagulants (LA) représente un défi au laboratoire surtout en cas de non disponibilité de contrôles de qualité externes. Ceci est liée notamment à l'hétérogénéité des tests diagnostiques et à la disparité des seuils utilisés. Garantir la fiabilité des résultats demeure un challenge pour le biologiste. Notre objectif était d'évaluer la concordance des résultats entre deux laboratoires à partir d'échantillons analysés en double aveugle.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude transversale comparative ayant inclus 23 échantillons. La recherche de LA a été réalisée en double aveugle dans deux laboratoires (L1 et L2) utilisant le même automate (ACL TOP 350CM) et le même système analytique. Elle comprend le temps de venin de vipère de Russell dilué (dRVVT) et le temps de coagulation activé à la silice (SCT) : screen, confirm avec un calcul du ratio normalisé. Le ratio normalisé était déterminé à partir d'un pool de plasma normal analysé à chaque série dans L1 et à partir d'une moyenne géométrique établie à partir de 40 sujets sains dans L2. L'interprétation des résultats reposait sur les seuils du fabricant dans les deux laboratoires. Nous avons évalué la concordance des résultats et calculé le coefficient Kappa de Cohen.

Résultats : La concordance globale pour la recherche du LA était de 91 % avec un coefficient Kappa de 0,75 ($p < 0,001$), indiquant un accord substantiel. Les résultats concordants ($n=21$) concernaient 16 résultats retenus négatifs avec les deux tests, 3 positifs au dRVVT, 1 positif au SCT seul et 1 positif par les deux tests. Le SCT montrait une concordance totale entre les deux laboratoires. Deux discordances ont été constatées chez deux patients sous antivitamines K. Elles concernaient le dRVVT : positifs dans L1 et négatifs dans L2 (un dépistage positif et un ratio normalisé négatif).

Conclusion : La variabilité inter-laboratoire déjà rapportée dans la littérature, souligne la complexité du diagnostic du LA et soulève l'intérêt de la standardisation des pratiques en tenant compte des ressources disponibles.

00092 - Diagnostic des lupus anticoagulants : Entre pratiques et recommandations.

E. Ammar¹, A. Jabri¹, H. Baccouche², N. Yousfi¹, N. Ben Salah¹

¹Laboratoire de Biologie Clinique, Hôpital Universitaire de Ben Arous – Ben Arous, Tunisie :

²Laboratoire d'Hématologie, Hôpital La Rabta, Tunis, Tunisie.

Introduction : Le diagnostic des lupus anticoagulants (LA) repose sur des tests fonctionnels complexes nécessitant l'application de recommandations internationales. Leur mise en œuvre en conditions réelles, notamment dans les pays à ressources limitées, peut être restreinte et impacter la fiabilité diagnostique. Cette étude vise à évaluer la conformité des pratiques de notre laboratoire aux recommandations SSC-ISTH 2024 et à identifier des axes d'optimisation adaptés à notre contexte.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective (mai 2022–décembre 2024) incluant tous les échantillons reçus pour la recherche de LA. Les données clinico-biologiques ont été

recueillies. Les pratiques pré-analytiques, analytiques et post-analytiques ont été évaluées et comparées aux recommandations de l'ISTH-SSC 2024.

Résultats : Au total, 419 échantillons correspondant à 394 patients ont été analysés. En phase pré-analytique, aucune restriction de prescription n'a été observée. Un tiers des demandes n'étaient pas renseignées. Parmi les indications disponibles, les thromboses représentaient le principal motif, dominées par les thromboses veineuses (74%), sans précision du délai par rapport à la phase aigue. La prise d'un traitement anticoagulant n'était mentionnée que dans moins de 1% des cas. Les conditions pré-analytiques étaient globalement respectées. La congélation était à -20°C ; toutefois, un dépassement du délai de conservation recommandé (>2 semaines) était observé dans 10% des cas. Sur le plan analytique, les tests d'hémostase standards étaient réalisés systématiquement. L'épreuve de mélange sur temps de céphaline avec activateur (TCA) n'était réalisée que dans 52% des cas de TCA allongé. L'activité anti-Xa n'était pas systématiquement mesurée. La recherche du LA a été effectuée dans tous les cas en utilisant deux tests : le temps de venin de vipère de Russell dilué "dRVVT" et le temps de coagulation à la silice "Silica Clotting Time, SCT", avec la réalisation concomitante des tests de dépistage et de confirmation, sans recours aux tests de mélange. L'interprétation a été réalisée en utilisant les seuils du fabricant. Le calcul d'un ratio normalisé a été basé sur un pool de plasma normal (PNP) préparé à partir de 20 à 30 sujets sains et testé à chaque série. Les résultats positifs ont été observés dans 38% des cas. Un contrôle à 12 semaines a été effectué chez 36% des patients positifs.

Conclusion : Notre étude révèle certains écarts par rapport aux recommandations. Malgré les contraintes liées aux ressources matérielles et humaines, une amélioration des pratiques s'impose. Elle s'appuie sur le renforcement du dialogue entre clinicien et biologiste et sur l'ajustement des pratiques.

00100 - Néoplasies myéloprolifératives Philadelphie-négatives et risque thrombotique : expérience monocentrique marocaine.

S. Belkadi, I. El Boutahiri, O. Hari, W. Amer, S. Regragui

Service d'Hématologie Clinique, CHU Mohammed VI, Tanger, Maroc.

Introduction : Les néoplasies myéloprolifératives Philadelphie-négatives (NMP Ph-) sont associées à un risque élevé de thromboses, qui représentent la principale cause de morbi-mortalité chez ces patients. Elles regroupent la polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocythémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive ou secondaire (MF). Cette prédisposition thrombotique est liée aux mutations JAK2V617F, CALR et MPL, qui activent la voie JAK-STAT.

Matériels et Méthodes : Évaluer l'incidence des thromboses chez les patients NMP Philadelphie-négatifs et la corrélation du score r-IPSET avec le risque thrombotique chez les patients présentant une thrombocythémie essentielle.

Résultats : Un total de 29 patients ont été inclus, avec une médiane d'âge de 64 ans (34-86 ans) et un sex-ratio de 1,9 avec prédominance masculine. La PV domine (55%, n=16) suivie de la TE (31%, n=9) et de la myélofibrose secondaire (14%, n=4). Sur le plan moléculaire, JAK2V617F prédomine (72,4%), JAK2 exon12 10,3%, CALR 10,3%, triples négatifs 7%. Les complications thrombotiques ont touché 12 patients (41,4%) : 9 au diagnostic, 3 au suivi (PV n=6, TE n=5, MF n=1). Les événements veineux prédominent (n=5, 42%), notamment du système porte et des membres inférieurs, suivis des événements artériels (n=4, 33%) principalement cérébraux,

splanchniques et des membres inférieurs, et d'événements artérioveineux (n=3, 25%). Chez les patients TE (n=9), la stratification rétrospective du risque thrombotique a révélé 4 patients de faible risque, 4 de haut risque et 1 de risque intermédiaire. L'analyse croisée montre que 1/4 patients de faible risque ont thrombosé, alors que tous les patients haut risque (4/4) ont thrombosé et aucun patient de risque intermédiaire (0/1) n'a présenté de thrombose. L'anticoagulation administrée était : HBPM (n=8), apixaban (n=2), rivaroxaban (n=2) avec évolution favorable pour l'ensemble des cas.

Conclusion : Les complications thrombotiques sont fréquentes dans notre cohorte, touchant 41,4% des patients, avec une prédominance des événements veineux. Le score r-IPSET montre une excellente prédictivité, comparable aux validations internationales.

00110 - Whole gene sequencing to characterize PROC complex rearrangement in protein C deficiency.

L. Mauge¹, D. Helley¹, S. Gandrille², C. Desconclois³, Y. Jourdy⁴, P. De Mazancourt⁵

¹Service d'hématologie Biologique, APHP, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France ; Université Paris Cité, Inserm, PARCC, Paris, France ; French Clinical Research Infrastructure Network-Investigation Network On Venous Thrombo-Embolic (F-Crin Innovote Network), Saint-Étienne, France., Paris, France,

²Service d'hématologie Biologique, APHP, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France ; Université Paris Cité, Inserm, U1140, Paris, France ;

³Service d'hématologie Biologique, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Hôpital Antoine-Béclère, Université Paris Saclay, Clamart, France ;

⁴Service d'hématologie Biologique, Centre de Biologie et Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France ; UR 4609 Hémostase et Thrombose, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France ;

⁵Service d'hématologie Biologique, APHP, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France ; Laboratoire de Biologie Moléculaire, APHP, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, France ; UMR1179, Inserm, Université Versailles St-Quentin, Montigny Le Bretonneux, France.

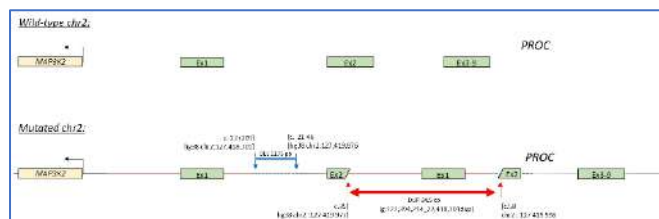
Introduction : Current molecular diagnosis of protein C deficiencies (PCD) relies on the sequencing of coding and flanking regions and the detection of large deletion/duplication using multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). Depending on the method used, genomic rearrangements can be missed. Whole PROC gene sequencing was applied to characterize a complex rearrangement identified in a patient presenting type I PCD.

Matériels et Méthodes : Whole PROC gene (NM_000312) (Chr2:127417823_127429242; 10.815 bp; GRCh38/hg38) was sequenced using a capture-based NGS method. Breakpoints were confirmed using PCR and copy number variations (CNV) with MLPA.

Résultats : Whole PROC gene sequencing revealed the presence of an insertion in exon 2. Depth coverage analysis suggested exon 1 duplication followed by a large deletion in intron 1. Another apparent 20 pb deletion was observed in exon 2. Thanks to the analysis of soft-clipped read sequences at the 4 identified breakpoints (c.-22+209; c.-21-46; c.35 and c.58), the rearrangement mechanism implying DNA-replication based mechanism presented in figure 1 was proposed. Breakpoints in PROC exon 2 revealed the presence of a 24.5 kb insertion (chr2:127394214-127418701) corresponding to a duplicated sequence beginning far upstream of PROC gene and ending in PROC IVS1, leading to exon 1 duplication and deletions at the end of the duplication (c.-22+210_-21+47del, 1175pb) and at the insertion site (c.36_57del). All breakpoints were confirmed by PCR and exon 1 duplication by MLPA. Resolution of this complex rearrangement showed that exon 1 duplication was associated with PROC gene disruption, which explains the PC quantitative deficiency.

Conclusion : Using capture-based short-read sequencing, we report a complex rearrangement of PROC disrupting PROC gene. Unlike conventional techniques that could only detect exon 1 duplication, visualization and analysis of breakpoints allowed to localize the insertion of the duplication and better predict its impact on PROC gene integrity.

PROC complex rearrangement representation



00116 - Dosage d'anticorps anti-PF4/Héparine par le test HemosIL AcuStar HIT-IgG chez les patients dialysés : étude rétrospective.

A.S.A. Bognini¹, A. Zalila¹, A. Nejari², F. Chantrel², I. Harzallah¹, E. Hammami¹

¹Laboratoire d'hématologie, Groupe Hospitalier Régional Mulhouse Sud Alsace, Mulhouse, France ;

²Service de Néphrologie, Groupe Hospitalier Régional Mulhouse Sud Alsace, Mulhouse, France.

Introduction : La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une complication immunologique rare et grave associée à un risque accru de thrombose. Elle est médiée par des anticorps dirigés contre les complexes PF4-Héparine (Ac anti-PF4/H), entraînant une activation plaquettaire anormale. A la différence des techniques conventionnelles, les tests immunologiques semi-quantitatifs offrent une alternative plus rapide, avec un rendu de résultat d'environ une heure. Chez les patients dialysés, fréquemment exposés à l'héparine, le diagnostic de TIH représente un enjeu diagnostique particulier en raison de la fréquence des thrombopénies et des comorbidités associées. L'objectif de cette étude est d'évaluer le test HemosIL AcuStar HIT-IgG chez les patients dialysés, en confrontant les résultats obtenus aux données clinico-biologiques.

Matériels et Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective de janvier 2021 à mars 2026. Ont été inclus les patients dialysés chez qui une TIH avait été suspectée. Le dosage des Ac anti-PF4/H a été réalisé par technique chimiluminescence CLIA HemosIL AcuStar HIT-IgG (Werfen). En cas de positivité (seuil>1UI/mL), le test d'activation plaquettaire par agrégométrie (test fonctionnel) a été réalisé. Nous avons collecté les scores de probabilité clinique (score 4Ts) et la survenue de thrombose chez les patients ayant une recherche d'Ac anti-PF4/H positive.

Résultats : Au total, 374 dosages d'Ac anti-PF4/H ont été réalisés durant la période de l'étude. Parmi ceux-ci, 75 ont été effectués chez 59 patients dialysés. La recherche d'Ac anti-PF4/H était positive chez 10 patients soit une prévalence de 16,9%. La probabilité clinique de TIH (score 4Ts) était élevée chez 5 patients, intermédiaire chez 4 patients et faible chez 1 patient. Le test fonctionnel était positif dans 70% des cas (7/10). Sa positivité était observée chez 100% des patients avec un score de probabilité élevé, 50% avec un score intermédiaire et aucun cas positif pour les scores faibles. Les 3 patients ayant un test fonctionnel négatif avaient des Ac anti-PF4/H faiblement positifs (tableau I). Le diagnostic de TIH était porté plus fréquemment chez des patients traités par héparine non fractionnée (n=6/7). Des manifestations thrombotiques à type de nécrose cutanée des extrémités ont été observées chez 2 patients. Leurs taux d'Ac anti-PF4/H respectifs

étaient de 8,8UI/mL et de 10,3UI/mL avec un test fonctionnel positif.

Conclusion : Notre étude retrouve une prévalence d'Ac anti-PF4/H positifs concordante avec celle rapportée dans la littérature avec la technique ELISA chez les patients dialysés. Nos résultats confirment ainsi la fiabilité du dosage des Ac anti PF4/H par CLIA dans cette population à risque. Le rendu rapide du résultat de ce test a permis d'éviter une exposition inutile à des anticoagulants non hépariniques chez ces patients polypathologiques. D'autres études sont nécessaires afin d'évaluer la valeur seuil optimale du test HemosIL AcuStar HIT-IgG dans cette population.

Tableau I : Caractéristiques clinico-biologiques des patients dialysés avec recherche d'Ac anti-PF4/H positive

Numéro patient	Sexe	Age (ans)	ACPF4 (UI/mL)	Score 4Ts	Test d'activation plaquettaire	Thromboses	Type d'héparine
1	M	61	8,8	6	Positif	Nécrose distale des orteils	HNF
2	M	59	29,2	7	Positif	Absence	HNF
3	M	74	1,9	5	Négatif	Absence	Calciparine
4	M	63	4,0	6	Positif	Absence	HBPM
5	M	63	10,3	6	Positif	Nécrose des pieds et des extrémités mains	HNF
6	F	73	3,0	5	Positif	Absence	HNF+HBPM
7	F	74	1,2	4	Négatif	Absence	Calciparine
8	M	60	17,6	5	Positif	Absence	HNF
9	F	72	1,7	6	Positif	Absence	HNF
10	M	76	1,5	3	Négatif	Absence	HNF

Abbreviations : HNF : héparine non fractionnée ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; ACPF4 : anticorps anti-PF4/héparine ;

00119 - Les anomalies de l'hémostase prédisposant aux thromboses chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale en attente de greffe.

M. Chekkal, N. Bennaoum

Faculté de Médecine. Université Oran, Oran, Algérie

Introduction : L'insuffisance rénale est une pathologie qui augmente le risque de maladies thromboemboliques. Les complications thrombotiques sont particulièrement craintes dans la greffe rénale et peuvent être à l'origine de la perte précoce du greffon. De ce fait, l'identification du facteur de risque de thrombose fait l'objet des stratégies préventives chez ces patients.

Matériels et Méthodes : L'insuffisance rénale est une pathologie qui augmente le risque de maladies thromboemboliques. Les complications thrombotiques sont particulièrement craintes dans la greffe rénale et peuvent être à l'origine de la perte précoce du greffon. De ce fait, l'identification du facteur de risque de thrombose fait l'objet des stratégies préventives chez ces patients.

Résultats : Dans notre série l'âge moyen chez les patients et les témoins était respectivement : 37.25 ans vs 47 ans (P=0.855), le sexe ratio de 1.08 vs 0.64 (P=0.717). Concernant les inhibiteurs physiologiques de la coagulation, les taux de protéine S (PS) et d'antithrombine (AT) n'ont pas été significativement différents entre les malades et les témoins, lorsque le test de Student a été appliqué avec des valeurs P respectives de 1.000 et de 0.355 seul le taux de protéine C (PC) a été significativement plus bas chez les malades (P=0.000). Le déficit en AT a été présent chez 8,33% des malades Vs 1,92% des témoins, celui de la PC chez 3,79% des malades VS 00% des témoins et celui de la protéine S chez 4,54% des malades Vs 4,22% des témoins et en appliquant le test de Chi-2 et le test exact e Fischer, aucune relation statistique n'a été retrouvée entre le déficit en inhibiteurs de la coagulation (AT-PC-PS) et l'IRct avec des valeurs P respectives de 0.085, de 0.114, et de 0.937. La résistance à la protéine C activée (RPCA) dont l'équivalent moléculaire est la mutation V Leiden a été présente chez 5% des

malades et 5,95% des témoins et n'a pas eu de relation statistique non plus avec l'IRCT ($P=1.000$). 25% des malades atteints d'IRCT avaient des anticorps antiphospholipides (APL) de type lupique vs 1,19% seulement des témoins traduit par une relation statistique significative de leur présence avec l'IRCT ($P=0.000$).

Conclusion : Nous n'avons pas retrouvé de risque surajouté de déficit en inhibiteurs physiologiques de la coagulation dans l'IRCT ni de RPCA. Les APL de type lupique ont représenté l'anomalie de l'hémostase la plus associée à l'IRCT et méritent tout notre intérêt pour des études ultérieures sur son lien avec l'hémodialyse et l'occlusion de fistule.

00124 - Déficit acquis en protéine S : à propos d'une patiente.

F. Berdous¹, V. Barbay², M. Fresel², S. Brunel², P. Treguier³, D. Lasne⁴, V. Le Cam Duchez²

¹CH Gonesse (Biologiste)

²Laboratoire d'hématologie CHU Rouen (Biologistes)

³Service de pédiatrie CHU Rouen (Pédiatre)

⁴Laboratoire d'hématologie CHU Necker (Biologiste)

Introduction : La protéine S est un inhibiteur physiologique de la coagulation. Elle agit comme cofacteur de la protéine C activée (PCa) en favorisant l'inactivation par protéolyse des facteurs Va et VIIIa. Les déficits acquis en protéine S s'observent dans les cas suivants : insuffisance hépatocellulaire, déficits en vitamine K, certains syndromes inflammatoires, anticorps anti-protéine S, au décours de la varicelle ou du lupus érythémateux systémique. Traitements par anti-vitamines K, L-asparaginase, oestroprogestatifs.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une adolescente admise aux urgences du CHU de Rouen pour douleurs abdominales ; les examens d'imagerie montrent une thrombose hépatique et des examens de biologie sont demandés ; bilan d'hémostase de routine, sérologies virales, bilan de thrombophilie autres explorations d'imagerie, dopplers. Quelques jours après elle refait deux autres thromboses dans d'autres sites à l'interrogatoire la mère précise que la fille a eu une varicelle quelques mois auparavant.

Résultats : Le bilan d'hémostase de routine est normal. Les sérologies montrent la présence d'une infection à chlamydia (patiente ayant des rapports non protégés à l'insu des parents). Le bilan de thrombophilie est normal hormis un taux effondré de protéine S activée, nous avons pensé à une consommation liée à la phase aigüe de thrombose et nous avons bilanté les parents qui avaient des taux normaux ; quelques jours après la première thrombose ; le taux de protéine S remonte à 64% ; nous avons donc exclu l'hypothèse d'un déficit constitutionnel. Lors des autres thromboses, le taux de protéine S chute à nouveau et la patiente est mise sous anticoagulant ; nous avons donc pensé à chercher les causes de déficits acquis en protéine S : la patiente ne prenait pas de médicaments pouvant expliquer cette chute, n'avait pas de problèmes hépatiques sous-jacents, nous avons donc pensé à un anticorps anti-PS fréquent après une varicelle ; le dosage et la recherche de cet Ac par technique Elisa ont été envoyés à l'hôpital Necker et sont revenus positifs confortant alors l'hypothèse d'un déficit acquis en PS dû à la présence d'un auto-Ac.

Conclusion : Les déficits en protéine S d'origine acquise comme ceux d'origine constitutionnelle exposent à un risque thrombotique. Les déficits acquis, en lien avec la présence d'un auto-anticorps spécifique dirigé contre la protéine S, sont susceptibles d'entraîner des déficits sévères. Ils peuvent être responsables de thromboses, mais aussi d'une symptomatologie

clinique particulière de type purpura nécrotique extensif, qui constitue une urgence diagnostique et thérapeutique, souvent associée à d'autres thromboses profondes et à CIVD - La prise en charge thérapeutique est aussi urgente. Une anticoagulation efficace doit être instaurée le plus rapidement possible, associée à des transfusions de PFC pour corriger la consommation. Les échanges plasmatiques et les Ig intraveineuses permettent ensuite d'éradiquer l'auto-anticorps.

00152 - Dosage de l'activité ADAMTS13 par chimiluminescence dans le purpura thrombotique thrombopénique : intérêt et pièges interprétatifs en vie réelle.

A. Zalila¹, A.S.A. Bognini¹, T. Lefebvre¹, O. Hinschberger², E. Hammami¹, I. Harzallah¹

¹Laboratoire d'hématologie, Groupe Hospitalier Régional Mulhouse Sud Alsace, Mulhouse, France ;

²Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique Hôpitaux Civils de Colmar, Colmar, France.

Introduction : Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est une microangiopathie thrombotique grave due à un déficit sévère en ADAMTS13. La méthode FRETS-VWF73 demeure la méthode de référence pour le dosage de l'activité ADAMTS13. Le test d'activité HemosIL® AcuStar ADAMTS13 activity assay est un test automatisé par chimiluminescence permettant une évaluation rapide de l'activité ADAMTS13. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'intérêt clinique en vie réelle du test HemosIL® AcuStar ADAMTS13 lors du diagnostic et du suivi des patients atteints de PTT, après 4 ans d'implémentation dans notre centre.

Matériels et Méthodes : Notre étude rétrospective d'avril 2022 à mars 2026, incluait l'ensemble des dosages de l'activité ADAMTS13 par chimiluminescence avec le test HemosIL® AcuStar ADAMTS13 Activity. Les résultats pathologiques ont été classés selon l'indication (diagnostic/suivi) et selon des seuils d'activité reconnus comme cliniquement pertinents (figure1). Une confrontation clinico-biologique a été réalisée.

Résultats : Notre étude incluait 233 échantillons provenant de 90 patients : 11 suivis pour un PTT et 79 explorés pour une suspicion diagnostique de PTT. Dans le cadre du diagnostic, 3 patients avaient une activité ADAMTS13 < 10% dont un PTTa avec une activité ADAMTS13 < 0,5% et 2 résultats faussement positifs : 8,5% chez un patient ayant un FRENCH score (FS) à 0, un néoplasme et un sepsis (tableau I) ; 8,9% chez un patient ayant un FS à 1 et un sepsis. Trois patients avaient une activité entre 10 et 20% : un patient avec des résultats discordants avec ELISA et FRETS dus à une interférence décelée après dilution (Werfen) et 2 patients dont la clinique n'était pas compatible avec un PTT. Dans le cadre du suivi, 3 patients avaient une activité ADAMTS13 < 10% dont un PTTc (0,4%) et 2 rechutes cliniques de PTTa (1,4% et 1,7%). Quatre rechutes biologiques ont été détectées précocement devant une activité ADAMTS13 entre 10 et 30%. Les patients ont été traités par rituximab évitant une rechute clinique. Un des quatre patients a présenté 3 rechutes biologiques (17,3%, 10,9% au cours de la grossesse et 21% en post-partum) pour lesquelles il a eu un traitement préemptif par anti-CD20. Sur 16 échantillons issus de 7 patients, une concordance entre la technique chimiluminescence et les méthodes de référence (FRETS, ELISA) était observée dans 81,2% des cas (13/16) (tableau I).

Conclusion : La technique de chimiluminescence permet un rendu rapide du dosage de l'activité ADAMTS13 permettant une prise en charge adaptée et évitant des traitements lourds et coûteux. Elle permet également la détection précoce des rechutes biologiques, anticipant la survenue de rechutes cliniques. L'interprétation des

résultats doit néanmoins tenir compte du contexte clinique (FS, sepsis ou néoplasie). La survenue de faux positifs à des valeurs proches du seuil de 10% souligne les limites de cette méthode et suggère la nécessité de réévaluer le seuil de positivité spécifique à la chimiluminescence.

Figure 1 : Flowchart de l'étude



Tableau 1 : Résultats discordants d'activité ADAMTS13 : HemosIL AcuStar vs autres méthodes (FRETS, ELISA)

Activité ADAMTS13		
ACUSTAR	FRETS	ELISA
8,5%	37%	-
10,9%	77%	81%
12,9%	33%	-

Posters affichés

Mercredi 30 septembre au Vendredi 2 octobre 2026
Biologie vasculaire, immunothrombose et inflammation

00023 - Profil épidémiologique et étiologique des nécroses cutanées dans un service de dermatologie.

M. El Amraoui, S. Baraz, W. Boudi, R. Frikh, N. Hjira Dermatologie

Hôpital Militaire D'instruction Mohammed V, Rabat, Maroc

Introduction : Les nécroses cutanées sont des zones de mort tissulaire secondaires à un défaut d'irrigation vasculaire cutanée. Elles se manifestent par des plaques escarotiques noirâtres douloureuses et constituent des urgences diagnostiques et thérapeutiques. Les étiologies sont multiples et variées. L'objectif de ce travail était de s'arrêter sur le profil épidémiologique et étiologique des nécroses cutanées dans notre contexte dermatologique.

Matériels et Méthodes : Etude rétrospective, exploratoire, descriptive, réalisée dans notre formation sur une durée de cinq ans (2021-2025). L'étude a été réalisée selon une fiche d'exploitation comportant l'âge, le sexe, les tares, le siège, la taille et le nombre des nécroses, l'aspect humide ou sèche et l'étiologie retenue.

Résultats : 118 cas ont été colligés dont 68 hommes (58%) et 50 femmes (42%), l'âge des patients variait entre 22 et 81 ans avec une moyenne de 51,5 ans. Les tares associées étaient (facteurs de risque cardiovasculaires : 42 cas (35%), maladies auto-immunes : 10 cas (8%), maladies de systèmes : 4 cas (3%) et néoplasies : 2 cas (2%)). 68% des nécroses siègeaient sur les membres inférieurs. La taille des lésions variait entre 0,5 cm et 15 cm avec une moyenne de 3,2 cm. 60 % des patients avaient une seule nécrose. 63% des lésions étaient sèches. Les étiologies retrouvées étaient : Escarres : 21 cas, maux perforants plantaires : 20 cas, dermohypodermes et fasciite nécrosantes : 12 cas, vascularites : 10 cas, Brulures : 8 cas, piqures et morsures : 6 cas, angiodermite nécrotique : 5 cas, pyoderma gangrenosum : 4 cas, ecthyma gangrenosum : 4 cas, hémopathies : 3 cas, purpura fulminans : 2 cas, hémoglobinopathies : 2 cas, syndrome des anti phospholipides : 2 cas, Radiodermes : 2 cas, pathomimie : 2 cas, calciphylaxie : 1 cas et causes non identifiées : 14 cas.

Conclusion : Notre étude montre l'âge relativement avancé des nécroses cutanées dans notre contexte, la fréquence des tares associées surtout les facteurs de risque cardio-vasculaires, le caractère souvent isolé et solitaire, la taille relativement réduite, le caractère sèche et la prédilection pour les membres inférieurs. 4 groupes étiologiques peuvent être distingués : les troubles trophiques dont les escarres et les maux perforants plantaires, les infections cutanées dont les dermo hypodermes nécrosantes, les maladies inflammatoires et à tropisme vasculaire et les causes traumatiques, iatrogènes, toxiques et factices.

00094 - Thrombopénie induite par l'héparine : retour d'expérience d'un centre à très haut volume de prise en charge cardiovasculaire.

A. Karkulowski¹, T. Lecompte^{1,2}, E. Lesteven¹, F. Guillotin¹

¹Laboratoire d'hémostase – Hôpital Pitié-Salpêtrière – APHP – Sorbonne Université

²Université de Lorraine U2L

Introduction : En chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (CEC) ou lors d'une oxygénation extracorporelle par

membrane (ECMO), l'incidence de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est de 1 à 5 %. Dans ce contexte, le diagnostic est complexe et une collaboration clinico-Hémostase est nécessaire afin d'aboutir à un diagnostic rapide et d'optimiser la prise en charge. Un nombre important de diagnostics de TIH concerne l'Institut de cardiologie de la Pitié-Salpêtrière (AP-HP), centre à haut volume de CEC/ECMO. Les procédures interventionnelles qui y sont effectuées évoluent rapidement. Afin d'optimiser la prise en charge, il est primordial, dans un tel centre, de répondre rapidement et efficacement lors de suspicions de TIH. Dans ce contexte, l'équipe d'Hémostase a mis en place depuis janvier 2025 une démarche diagnostique structurée pour répondre à ces besoins de manière systématisée. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'évolution des performances du laboratoire depuis la mise en place de cette démarche et de décrire les caractéristiques actuelles de la TIH en contexte de CEC/ECMO dans notre centre.

Matériels et Méthodes : Etude rétrospective monocentrique des suspicions de TIH chez des patients adultes ayant bénéficié d'une CEC et/ou d'une ECMO au sein de l'Institut de Cardiologie. Un recueil exhaustif des données cliniques et de laboratoire des patients de janvier 2023 à juin 2025 a été réalisé. Le diagnostic final de TIH a été adjudiqué par un groupe d'experts du site sur la base de critères clinico-biologiques, comprenant notamment des tests immunologiques et d'activation plaquettaire. La démarche diagnostique mise en place depuis janvier 2025 est présentée en figure 1.

Résultats : Sur la période de janvier 2023 à juin 2025, 165 suspicions TIH ont été recensées (CEC n=72 ; ECMO n=61 ; CEC+ECMO n= 32). Dans le groupe CEC, 34 diagnostics ont été retenus. L'analyse multivariée a mis en évidence qu'un profil temporel biphasique de la numération plaquettaire et un intervalle > 5 jours entre la CEC et la demande sont significativement associés au diagnostic de TIH (Fig2). Dans le groupe ECMO, 11 diagnostics ont été retenus. Un profil temporel de la numération plaquettaire évocateur (biphasique, thrombopénie > 5 jours ou diminution > 50 % en moins de 24 heures) ainsi qu'un intervalle > 5 jours entre l'implantation de l'ECMO et la suspicion de TIH sont significativement associés au diagnostic de TIH (Fig3). Le temps médian de libération des résultats de l'ensemble des tests a diminué significativement depuis janvier 2025, avec davantage de résultats, y compris d'activation plaquettaire, rendus en moins de 48 heures pour les cas adjudiqués TIH (Fig4).

Conclusion : Une démarche diagnostique structurée associée à une collaboration clinico-Hémostase améliore la rapidité diagnostique et la prise en charge de la TIH. L'analyse d'un centre à haut volume a permis de confirmer des déterminants pertinents pour orienter le diagnostic en contexte de CEC/ECMO.

Standardisation démarche diagnostique 2025

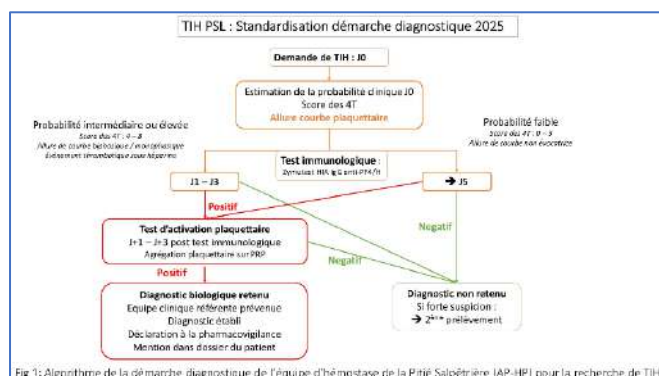


Fig 1: Algorithme de la démarche diagnostique de l'équipe d'hémostase de la Pitié-Salpêtrière (AP-HP) pour la recherche de TIH

Facteurs prédictifs de la TIH après CEC

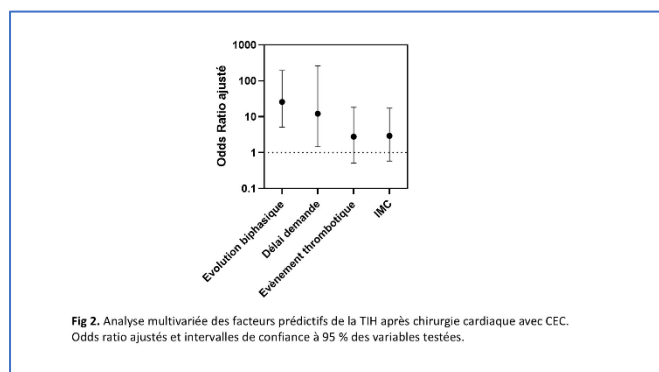
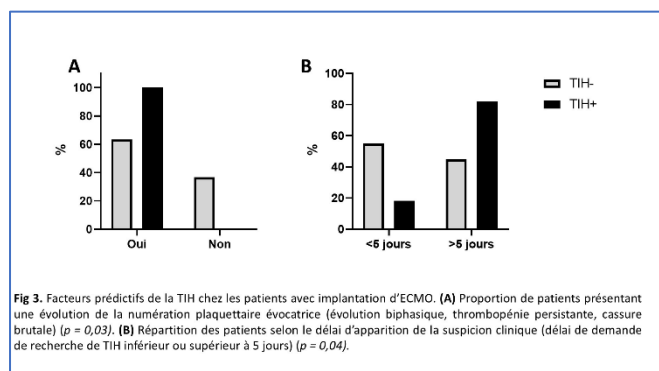
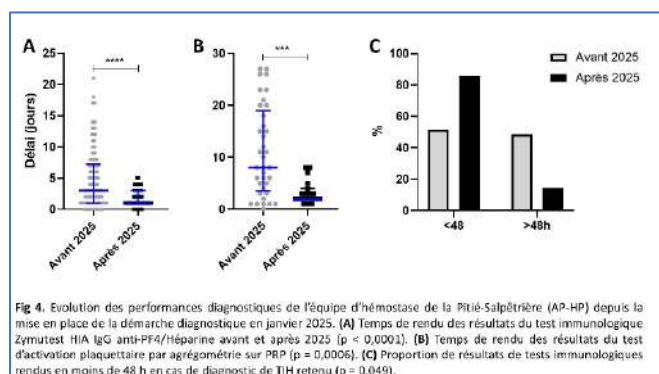


Fig 2. Analyse multivariée des facteurs prédictifs de la TIH après chirurgie cardiaque avec CEC. Odds ratio ajustés et intervalles de confiance à 95 % des variables testées.

Facteurs prédictifs de la TIH sous ECMO

Fig 3. Facteurs prédictifs de la TIH chez les patients avec implantation d'ECMO. (A) Proportion de patients présentant une évolution de la numération plaquettaire évocatrice (évolution biphase, thrombopénie persistante, cassure brutale) ($p = 0,03$). (B) Répartition des patients selon le délai d'apparition de la suspicion clinique (délai de demande de recherche de TIH inférieur ou supérieur à 5 jours) ($p = 0,04$).

Evolution des performances diagnostiques de la PSL :

Fig 4. Evolution des performances diagnostiques de l'équipe d'hémostase de la Pitié-Salpêtrière (AP-HP) depuis la mise en place de la démarche diagnostique en janvier 2025. (A) Temps de rendu des résultats du test immunologique Zymustest HIA IgG anti-PP4/héparine avant et après 2025 ($p < 0,0001$). (B) Temps de rendu des résultats du test d'activation plaquettaire par agrégométrie sur PRP ($p = 0,0006$). (C) Proportion de résultats de tests immunologiques rendus en moins de 48 h en cas de diagnostic de TIH retenu ($p = 0,049$).

00122 - "Humoral complementomic" approach in antiphospholipid syndrome.

H. Hamidi¹, R. Philip², C. Yelnik³, M. Frimat⁴, L. Darnige⁵, M.A. Dragon-Durey¹

¹Hôpital Européen Georges Pompidou, Service d'immunologie Biologique, Paris, France ;

²Service de Médecine Interne, Centre Hospitalo Universitaire Caen Normandie, Caen, France ;

³Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Inserm, Umr 1167, Lille, France,

⁴Nephrology Department, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Lille, France ;

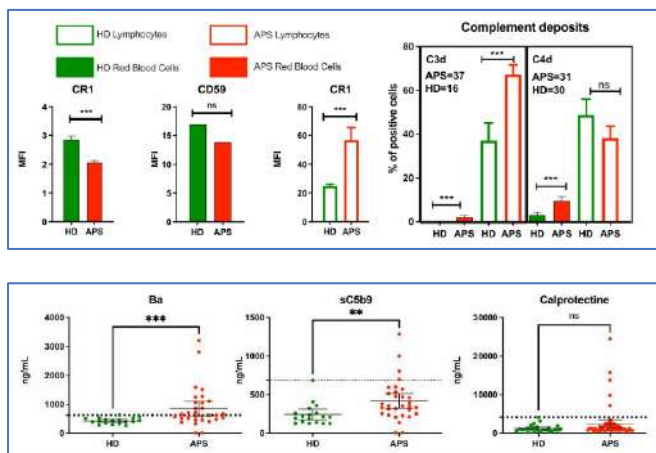
⁵Hôpital Européen Georges Pompidou, Service d'hématologie Biologique, Paris, France.

Introduction : Antiphospholipid syndrome (APS) is a thrombotic autoimmune disease in which autoantibodies target membrane phospholipids or proteins. The complement system plays a role in the disease's pathophysiology, due to its interactions with the coagulation system, its role as the "sword arm" of autoantibodies and the presence of autoantibodies targeting complement proteins. The objective of this work was to characterize complement activation in APS patients by a humoral complementomic approach.

Matériels et Méthodes : APS patients (85% with a primary form) were included from 3 French centers (Caen, Lille, Paris). Anti-complement autoantibodies (IgG, IgA, IgM) were searched against FH, FB, C3 and C4bp, by an in-house ALBIA. The expression of the complement regulators CD59 and CD35 and the deposits of C3d and C4d were measured by flow cytometry on blood cells. Calprotectin and complement activation fragments (C4a, C4d, C3a, C5a, Bb, Ba et sC5b9) were measured using a Multiplex (QuidelOrtho™) or monoplex (SVAR) ELISAs in patients' plasma samples. Number of FHR3 alleles was determined by MLPA and ELISA (Hycult). Induction of complement activation by APS patients IgG was studied in fluid phase and on endothelial cell surface by measuring the production of activation fragments and by measuring C3b/iC3b and C5b-9 deposition on HMEC-1 cells by IF.

Résultats : Anti-complement autoantibodies, targeting at least one of the 4 tested proteins were detected in 70% of APS patients' plasma (132/184). C3d and C4d deposits were observed (i) on erythrocytes in respectively 11/37 and 6/31 patients' samples and (ii) C3d deposits on B cells in 11/31 samples. CR1 expression was significantly decreased on erythrocytes surface in 50% of the patients but increased on B lymphocytes in 58.8% of them ($n=18$) (Figure 1). Increased levels of Calprotectin, Ba and sC5b9 were observed in APS patients compared to healthy donors (Figure 2). Increased C4d was observed in 3/25 patients, in samples collected at the time of acute thrombosis. The frequency of CFHR1/3 deleted allele was higher in our APS population ($n=91$) compared to published frequency (32.42% vs 6-25% in Caucasian population). In vitro complement activation fragments induced by APS patients IgG were detected in 12/18 tested patients. APS patients' serum induced C3b/iC3b (5/7) and C5b9 (2/7) deposition on HMEC-1 cells and a significant increase of complement fragments was observed in supernatants after a 3-hour incubation (7/7).

Conclusion : These results show a high prevalence of anti-complement autoantibodies and the evidence of complement activation in vivo in APS patients and in vitro induced by APS IgG. These data are essential to understand the pathophysiological mechanisms implicated in APS disease and to identify relevant biomarkers that will allow establishing the place of the newly available complement-targeting molecules in the APS therapeutic approach.



00141 - Les anticorps anti-phospholipides à la phase aiguë de la COVID-19 ne sont pas associés avec le risque de développer un COVID long : une étude de cohorte rétrospective.

R. Arcani^{1,2}, A. Brodovitch³, X. Heim^{2,3}, J-L. Mège^{3,4}, N. Bardin^{2,3}

¹Internal Medicine and Therapeutics department, CHU La Timone, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Marseille, France ;

²Center for Cardiovascular and Nutrition research (C2VN), INRA 1260, INSERM UMR S 1263, Aix-Marseille University, Marseille, France ;

³Service d'Immunologie, Pôle de Biologie, Biogénopôle, Hôpital de la Timone, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM), France ;

⁴Aix-Marseille Université, CNRS, ADES, Marseille, France.

Introduction : Le COVID long constitue un enjeu de santé publique avec une physiopathologie complexe, impliquant potentiellement des mécanismes immuno-inflammatoires et prothrombotiques. Des anticorps antiphospholipides (aPL) ont été observés au cours de la COVID-19 aiguë et il a été suspecté qu'ils contribuaient au développement du COVID long. Notre objectif était de déterminer si la présence d'aPL était associée à l'évolution vers un COVID long.

Matériels et Méthodes : Nous avons analysé rétrospectivement tous les patients adultes dépistés pour les aPL (anti-bêta2GPI, anti-cardiolipines et anticoagulant circulant de type lupique) lors d'une COVID-19 aiguë (confirmée par RT-PCR nasopharyngée) au sein de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (France) entre avril 2020 et avril 2022. Les analyses ont été faites à partir des dossiers médicaux informatisés des patients. Seuls les patients disposant d'un suivi clinique d'au moins 3 mois après l'infection ont été inclus. Le diagnostic de COVID long devait être posé à partir des critères de définition de l'OMS.

Résultats : Parmi 114 patients inclus pour lesquels il y a eu un dosage des anticorps antiphospholipides au cours de la phase aiguë de la COVID-19 (âge médian 64,0 ans, 44,7 % de femmes), 75 patients (65,8%) ont été testés positifs pour au moins un anticorps antiphospholipides à la phase aiguë de la COVID-19 et 19 (16,7 %) ont développé un COVID long lors du suivi. Les patients présentant un COVID long étaient plus jeunes et plus fréquemment hospitalisés et admis en soins intensifs que ceux ayant récupéré. Cependant, la positivité des aPL ne différait pas significativement entre les patients avec et sans COVID long (63,2 % vs 66,3 %, $p = 0,79$). Les anticorps antiphospholipides ont été redosés à 12 semaines chez 55 patients (dont 23 qui avaient développé un COVID long). La positivité des antiphospholipides à 12 semaines était de 30,4% parmi les COVID longs contre 37,5% chez les patients qui avaient récupéré ($p=0,59$). Parmi les patients positifs aux antiphospholipides à la phase aiguë de la COVID-19, 45 ont bénéficié d'un nouveau dosage à 12 semaines. La positivité des antiphospholipides à 12 semaines était de 38,5% parmi les COVID longs contre 37,5% chez les patients qui avaient récupéré ($p=0,59$).

Conclusion : Nos résultats suggèrent l'absence d'association entre les aPL et le développement d'un COVID long. Les associations précédemment rapportées pourraient refléter des facteurs de confusion, tels que l'admission en soins intensifs et la gravité initiale de l'état.

00148 - L'interaction CD146/HIF-1α régule l'angiogenèse dans la fibrose pulmonaire de la sclérodémie systémique.

C. Reyti^{1,2}, J. Bermudez³, Q. Gomes de Pinho^{2,4}, X. Heim^{1,2}, A. Joshkon⁵, M. Zoaiter², I. Firoaguer², A. Leroyer², M. Blot-Chabaud^{2,5}, N. Bardin^{1,2,5}

¹Aix Marseille Univ, APHM, INSERM, INRAE, C2VN, Timone Hospital, Biogénopôle, Department of Immunology, Marseille, France ;

²Aix-Marseille Univ, INSERM1263, INRAE1260, C2VN, Marseille, France ;

³Aix Marseille Univ, APHM, INSERM, INRAE, C2VN, North Hospital, Department of Respiratory Medicine, Marseille, France ;

⁴Aix Marseille Univ, APHM, INSERM, INRAE, C2VN, North Hospital, Department of Internal Medicine, Marseille, France ;

⁵Massalia Therapeutics, Marseille, France.

Introduction : La dysfonction endothéliale est centrale dans le développement de la fibrose pulmonaire de la SSc. Une hypoxie persistante conduit à une angiogenèse inefficace avec stimulation dérégulée de facteurs pro-fibrotique. Notre hypothèse est que l'interaction entre CD146 et HIF-1α participe à l'intégrité endothéliale.

Matériels et Méthodes : Un modèle murin de fibrose pulmonaire a été induit par administration intratrachéale de bléomycine et la fibrose analysée par un score histologique comparée entre souris KO et WT CD146. Les souris ont été traitées par un anticorps thérapeutique anti-CD146 soluble administré. L'expression de CD146 et HIF-1α a été évaluée dans le poumon par Western Blot. Des biopsies pulmonaires humaines de patients SSc ont été analysées pour CD146 et la densité vasculaire

Résultats : Chez l'homme, nous observons une diminution de CD146 associée à une raréfaction vasculaire dans les poumons de patients SSc par rapport aux contrôles. Dans un modèle murin de fibrose pulmonaire de SSc, nous montrons que l'absence de CD146 dans le poumon ou le traitement par un anticorps thérapeutique anti-CD146s diminue la fibrose. L'analyse par Western Blot des lysats pulmonaires montrent que la diminution de CD146 est associée à une augmentation de HIF-1α suite au traitement par bléomycine.

Conclusion : L'absence de CD146 favoriserait une activation prolongée de HIF-1α, contribuant l'angiogenèse aberrante dans la SSc. CD146 apparaît comme un régulateur clé de HIF-1α et de l'homéostasie endothéliale.

HORIBA

Donnez de l'ampleur
à votre projet...
grâce aux solutions
de nouvelle génération !

HÉMATOLOGIE - HÉMOSTASE - CHIMIE CLINIQUE - POCT

Au-delà des attentes dans les
analyses de routine en laboratoire

Yumizen
Advanced Diagnostic Line



www.horiba.com/fra/healthcare/

CONGRÈS

DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE THROMBOSE
ET D'HÉMOSTASE

du 22 au 24

SEPTEMBRE 2027

Palais des Congrès

BREST

