

BOOK DES ABSTRACTS

CONGRÈS FRANÇAIS d'HÉMOSTASE



Lille



11-13
SEPT.
2024



BRUXELLES

LILLE

GRAND PALAIS

congres-hemostase.com

EXPLOREZ LA SCIENCE

DERRIÈRE LA THÉRAPIE GÉNIQUE



HaemEvolution

Les traitements de l'hémophilie sont sans cesse en évolution pour améliorer la qualité de vie des patients et de leurs aidants.

Ce site vous permettra d'en savoir plus sur l'hémophilie, les traitements actuels et de vous informer sur la thérapie génique.

FDA-ENV-0104 - Mars 2023 Macmillan



Flashez ce code pour vous
connecter au nouveau site
HaemEvolution.fr

SOMMAIRE

Communications orales

Jeudi 12 septembre 2024 – 08h30 à 10h30

- Communications orales – Hémorragie Page 04
- Communications orales – Thrombose Page 10

Jeudi 12 septembre 2024 – 14h00 à 15h30

- Communications orales – Prix CFH Page 15

Vendredi 13 septembre 2024 – 08h30 à 10h00

- Communications orales – Hot topics multidisciplinaires Page 19
- Communications orales – Les miscellanées du Nord Page 22

Posters Affichés – Prix SFTH

Mercredi 11 et jeudi 12 septembre

- Hémostase et hémorragie Page 26
- Hémostase et thrombose Page 34
- Hémostase et soins critiques Page 40
- Hémostase et stéatose hépatique d'origine métabolique Page 42

Posters Affichés

Mercredi 11 septembre

- Hémostase et hémorragie Page 43
- Hémostase et thrombose Page 60
- Hémostase et soins critiques Page 66

Jeudi 12 septembre

- Hémostase et hémorragie Page 69
- Hémostase et thrombose Page 85
- Hémostase et soins critiques Page 93

Posters Non-affichés

Page 97

Jeudi 12 septembre 2024 – 08h30 à 10h30
Communications orales – Hémorragie

00161 - Modèle pharmacocinétique du facteur von Willebrand : données chirurgicales de vie réelle de l'étude WILL-PK

M. Daniel¹, C. Paris¹, E. Jeanpierre¹, B. Pradines², A. Rauch¹, J. Goudemand², P. Lenting³, S. Susen¹, X. Delavenne⁴

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

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

³Umr_s1176 Inserm - Le Kremlin-Bicêtre (France),

⁴Université Jean Monnet Saint-Etienne, Chu Saint-Etienne, Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie, Inserm, Sainbiose U1059 - Saint-Etienne (France)

Introduction : Les patients avec maladie de Willebrand (MW) peuvent pour des chirurgies nécessiter un traitement par concentrés de facteur von Willebrand (VWF) combiné ou non à du facteur VIII (FVIII). Des études ont évalué le lien entre pharmacocinétiques du VWF et du FVIII après traitement par concentrés de VWF contenant du FVIII. Malgré l'utilisation fréquente de traitements substitutifs par VWF, il existe peu de données sur la variabilité de pharmacocinétique (PK) et de pharmacodynamie (PD) des concentrés de VWF dérivés du plasma (pdVWF) purs, soit sans FVIII, tel que le Wilfactin® (LFB, France) en contexte péri-opératoire.

Le but de cette étude était de caractériser le lien PK/PD ainsi que la variabilité du concentré de VWF pur chez les patients avec MW en contexte de chirurgie afin de proposer un modèle thérapeutique adapté au type et à la sévérité de la MW.

Matériels et Méthodes : Entre 2016 et 2018, les patients avec MW traités en péri-opératoire par du pdVWF pur étaient inclus dans cette étude rétrospective. Les caractéristiques démographiques, le poids, le groupe sanguin, le type de maladie de Willebrand ainsi que sévérité de la chirurgie et les thérapeutiques hémostatiques mises en place étaient colligées. Les dosages de VWF antigène (VWF :Ag), activité (VWF :Act) et propeptide (VWF :pp) étaient recueillies ainsi que les dosages d'activité du FVIII (FVIII :C). Les données étaient analysées selon un modèle PK/PD de population. Les données étaient analysées à l'aide du logiciel de modélisation non-linéaire à effets mixtes Monolix. Le modèle comportait 2 compartiments : le VWF :Ag et le FVIII :C plasmatique. Un modèle de PK indirecte était utilisé pour représenter le lien entre VWF :Ag et FVIII :C. Une relation linéaire était utilisée pour le lien entre VWF :Ag et VWF :Act. Les covariables intégrées dans le modèle sont décrites dans le Tableau 1.

Résultats : Nous avons inclus 74 patients pour un nombre total de 99 chirurgies réalisées sous pdVWF, leurs caractéristiques sont résumées dans le Tableau 1. Les paramètres biologiques comprenaient 359 dosages de VWF :Ag et de VWF :Act et 351 dosages de FVIII :C. Les taux de VWF (moyennes) de base, clairance et volume de distribution étaient de 0.75 UI.mL-1 (MW de type 2N en référence), 66 mL.h-1 et 4507 mL respectivement. Les taux de FVIII :C (moyennes) de base, clairance et volume de distribution étaient de 0.58 UI.mL-1 (MW de type 2N en référence), 601 mL.h-1 et 4179 mL respectivement. Le taux de VWF :Ag capable d'inhiber de 50% la clairance du FVIII était de 1.12 UI.mL-1. Les covariables influant significativement sur la PK/PD du VWF et FVIII étaient le poids, le type de MW, le groupe sanguin, le VWF:pp et l'âge. La variabilité interindividuelle des paramètres de PK allait de 25.3 à 73.8%.

Conclusion : Nous avons identifié une grande variabilité de PK du VWF/FVIII après injection de concentrés de VWF purs. Cependant, plusieurs covariables ont été identifiées comme significativement

liées à la variabilité interindividuelle de la PK. En tenant compte de ces variables, nous pourrions optimiser le traitement des patients avec MW en contexte chirurgical.

Tableau 1 : caractéristiques de la cohorte WILL-PK

Démographie	Médiane (range) ou n (%)	Nombre de patients*
Patients (n)	74	
Sexe, homme (%)	25 (34)	74
Age, an	40 (2-86)	74
Poids, kg	65 (10-108)	74
Taux de base de FVIII level, UI/dl	31 (2-100)	74
Taux de base de VWF:Act level, UI/dl	12 (0-146)	67
Taux de base de VWF:Ag level, UI/dl	21 (0-121)	74
Taux de base de VWF:pp level, UI/dl	46 (0-136)	
Groupe sanguin O	50 (49)	
Type de MW		
Type 1	10 (14)	
Type 2A	10 (14)	
Type 2B	16 (22)	
Type 2C	1 (1)	
Type 2M	25 (34)	
Type 2N	6 (8)	
Type 3	7 (9)	
Informations sur les chirurgies		
Nombre de chirurgies, occasions	99	
Nombre de patients avec		
1 chirurgie	53 (72)	
2 chirurgies	18 (24)	
3 chirurgies	2 (3)	
4 chirurgies	1 (1)	
Durée des chirurgies, min	44 (7-752)	
Sévérité des chirurgies		
Faible	42 (42)	
Modérée	55 (55)	
Majeure	2 (2)	
Informations sur les traitements		
Dose du bolus de FVIII, UI/kg	31.1 (18.2-50.0)	15 (20)
Dose totale de pdVWF, UI/kg	170 (38.9-635.7)	74 (100)
pdVWF Nombre de doses par chirurgie	4 (1-12)	74 (100)
Acide tranexamique peropératoire	36 (36)	
Héparine peropératoire	13 (72)	
Antiagrégant plaquettaire peropératoire	11 (11)	
AOD peropératoire	1 (1)	

00057 - Femmes conductrices de l'hémophilie : vers l'établissement d'un consensus d'experts pour la prise en charge du post-partum tardif

T. Bourgeteau¹, R. Béranger², B. Guillet³, H. Groupe Multidisciplinaire de Consensus Hémosupp⁴

¹Ecole de Sages-Femmes de Rennes, CHU Rennes, Université de Rennes - Rennes (France),

²Univ Rennes, CHU Rennes, Ecole de Sages-Femmes de Rennes, Inserm, Ehesp, Irset (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail)-Umr_s 1085 - Rennes (France),

³Centre de Référence de l'hémophilie et autres Déficiences en Facteurs de la Coagulation (CRH), Centre de Ressource et de Compétence de la Maladie de Willebrand et des Pathologies Plaquettaires Héritaires, CHU de Rennes, Université de Rennes - Rennes (France),

⁴National - Rennes (France)

Introduction : Bien qu'il existe des protocoles pour le suivi de la grossesse, la prise en charge de l'accouchement et celle du post-partum immédiat chez les femmes conductrices de l'hémophilie A ou B (1-3), très peu de recommandations ont été produites sur le suivi et la prise en charge pour le post-partum à distance de l'accouchement. Cependant, la littérature suggère qu'après le retour à domicile, certaines patientes ont des saignements importants de façon différée par rapport à l'accouchement, parfois jusqu'au retour de couches, voire au-delà (4-6). Afin de limiter

l'apparition d'hémorragies secondaires du post-partum ou d'anémie, susceptibles d'induire une morbidité et un moins bon vécu sur cette période, notre objectif était d'établir des recommandations pratiques pour le suivi des femmes conductrices du retour à domicile au retour de couches.

Matériels et Méthodes : L'étude a été conduite selon la méthode Delphi pour obtenir un consensus d'experts concernant une liste de propositions allant de la période anténatale (permettant de préparer la prise en charge post-natale) au post-partum tardif. Ces propositions ont été soumises par un questionnaire informatisé à un panel de 43 participants, constitué d'hématologues (n : 10), hémato-pédiatres (n : 2), gynécologues-obstétricien(ne)s (n : 7), sages-femmes (n : 6), infirmières coordinatrices (n : 12) et patientes-expertes (n : 6). Deux tours de cotation ont été réalisées à la recherche d'un consensus au sein du panel, défini par un accord de plus de 80% des experts.

Résultats : Lors du premier tour, 36 experts ont coté 128 propositions. Au second tour, qui a été enrichi selon les suggestions des participants au premier tour, 37 experts ont coté 135 propositions. Le consensus a été atteint pour 45 propositions dont 16 en anténatal (consultations avec un hématologue, rythme des bilans biologiques, traitements...) et 29 en post-natal (suivi clinique, paraclinique et thérapeutique). Ces propositions sont présentées en figures 2 et 3.

Conclusion : Le suivi des saignements en post-partum, ainsi que l'importance de l'éducation thérapeutique des patientes, sont ressortis de cette étude avec un consensus fort. Un troisième et dernier tour est en cours afin de préciser les modalités du suivi en post-partum (durée et rythme, intervenants). A l'issue de ce dernier tour, des recommandations seront mises en place au sein du centre de référence de l'hémophilie et de la filière MHEMO.

Bibliographie :

1. Centre de référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation. Haute Autorité de Santé. 2023 [cité 16 sept 2023]. Protocole national de diagnostic et de soins - Hémophilie. Disponible sur: https://has-sante.fr/jcms/p_3447771/fr/hemophilie
2. Leebeek FWG, Duvekot J, Kruij MJHA. How I manage pregnancy in carriers of hemophilia and patients with von Willebrand disease. Blood. 5 nov 2020;136(19):2143-50.
3. Chi C, Kadir RA. Management of women with inherited bleeding disorders in pregnancy. Obstet Gynaecol. 2007;9(1):27-33.
4. Peyvandi F, Menegatti M, Siboni SM. Post-partum hemorrhage in women with rare bleeding disorders. Thromb Res. 1 févr 2011;127:S116-9.
5. Marchant S, Alexander J, Garcia J. Postnatal vaginal bleeding problems and General Practice. Midwifery. 1 mars 2002;18(1):21-4.
6. Nau A, Gillet B, Guillet B, Beaurrier P, Ardillon L, Cussac V, et al. Bleeding complications during pregnancy and delivery in haemophilia carriers and their neonates in Western France: An observational study. Haemophilia. 2020;26(6):1046-55.

Eléments validés par consensus Delphi (1/2)

Détail des propositions	
Concernant la période anténatale :	
Consultation hématologique	En période pré-conceptionnelle quel que soit le type d'hémophilie et le taux basal Au cours du 1 ^{er} trimestre de grossesse, si aucune consultation en période pré-conceptionnelle. Au 8 ^{ème} mois ou début du 9 ^{ème} mois de grossesse si taux basal bas (<40 %)
Contrôle taux d'hémoglobine	Systématique au 6 ^{ème} mois de grossesse et au 8 ^{ème} mois de grossesse Et si saignements anormaux ou si signes fonctionnels d'anémie
Contrôle de la ferritinémie	Seulement si signes fonctionnels d'anémie et/ou si saignements anormaux
Contrôle du taux de FVIII / FIX	Avant tout geste invasif prévu (ex : amniocentèse) Au 8 ^{ème} mois de grossesse, si taux bas à l'état basal ou pendant grossesse Si saignements anormaux
Traitement de l'anémie par carence martiale	Traitement curatif selon le taux d'hémoglobine et la ferritinémie (PO ou IV selon la sévérité de l'anémie, en fonction des recommandations) Conseils d'alimentation pour la prévention de l'anémie dès le début de la grossesse (associés ou non à une supplémentation en fer)
Concernant les modalités de surveillance en période post-natale :	
Suivi téléphonique par les infirmières de coordination des CRH (évaluation des saignements avec redirection vers l'hématologue si besoin)	Point téléphonique nécessaire mais modalités non validées Possibilité pour la patiente d'appeler le centre référent si besoin, en plus d'appels prévus Possibilité d'échanger autour de l'enfant si celui-ci a été diagnostiqué d'une hémophilie ou qu'une hémophilie est suspectée
Consultation avec hématologue	En cas d'accouchement associé à une hémorragie du post-partum En cas de saignements persistants Systématique si taux basal bas
Consultation médecin généraliste	Non systématique, à la demande de la patiente ou en relai d'un autre PDS
Concernant la surveillance clinique en période post-natale :	
Evaluation des saignements	Evaluation de l'abondance des saignements (lochies en post-partum et retour de couches) par un formulaire remis à la patiente, par exemple lors d'une consultation hématologique prénatale avec les items suivants : - Saignements ce jour : oui / non - Si oui, remplir une grille de quantification visuelle permettant d'évaluer l'abondance des saignements ainsi que leur couleur (rouge, brun, séreux)
Type de grille d'évaluation	De quantification visuelle similaire à celles utilisées pour les saignements menstruels (type PBAC : pictorial blood assessment chart)
Surveillance des signes fonctionnels d'anémie (pâleur, fatigue, essoufflement, palpitations, vertiges...)	A chaque consultation. Education thérapeutique des patientes à reconnaître ces signes Conseil de demander un avis médical (sage-femme, médecin traitant...) si doute, certains signes pouvant être normaux en post-partum jusqu'à un certain point (fatigue, vertiges...) avec éventuel bilan complémentaire

Eléments validés par consensus Delphi (2/2)

Concernant la surveillance paraclinique en période post-natale :	
Modalités de réalisation NS / ferritinémie	Contrôle systématique juste avant la sortie de maternité
Concernant les traitements en période post-natale :	
Acide tranexamique per os (Exacy®)	A la demande si saignements après le premier mois de post-partum A la demande au retour de couches si saignements abondants
Traitement IV par concentré de facteur au-delà de 3 jours (AVB) ou 5 jours (césarienne)	Peut être indiquée au-delà de ces 3 à 5 jours : - En cas de saignement anormal avec un taux basal connu de FVIII/FIX bas (< 40 %) ou très bas (< 20 %) - Possible également au retour de couches si saignement anormalement abondant avec un taux basal connu de FVIII/FIX bas (< 40 %) ou très bas (< 20 %)
Traitement de l'anémie par carence martiale	Systématique pendant le premier mois si complication hémorragique de l'accouchement ou du post-partum immédiat
Contraception	Choix de la patiente avec information éclairée sur les différents moyens de contraception avec les avantages/désavantages de chacun en regard de la symptomatologie de l'hémophilie / taux de facteur
Allaitement	Recommandation de l'allaitement comme en population générale, selon souhait de la patiente
Thromboprophylaxie	Si indiquée selon les critères validés en population générale, elle peut être réalisée chez une conductrice de l'hémophilie à taux basal de FVIII/FIX est ≥20-40 % (pas de consensus sur ces taux, mais majorité de réponses).
Education thérapeutique des patientes concernant le post-partum	
Points à aborder	Les saignements normaux en post-partum Le retour de couches La quantification des saignements à l'aide d'une grille (formulaire) et/ou des recommandations comme en population générale, si doute Les signes d'anémie et la prévention de l'anémie par carence martiale (alimentation) En cas de doute, contacter le centre référent de l'hémophilie Contacter rapidement le centre référent de l'hémophilie si saignements très importants chez une patiente hémophile (taux basal < 40 %)
Moment pour transmettre ces informations	En période pré-natale (concertation CRH/CRC-MHC, SF libérale, équipe de maternité) avec reprise de certains éléments (calendrier du suivi, saignements, signes d'anémie...) pendant le séjour en maternité

00160 - Expanded clinical, genetic, and biological spectrum of flaminopathies with hematological involvement

C. Brillon¹, M. Poggi², M. Ibrahim-Kosta³, V. Sbarra², N. Hézard³, A. Vincenot⁴, A. Bauters⁵, C. Falaise⁶, G. Mourey⁷, F. Nedelec⁸, M. Fiore⁹, M.C. Alessi³, P. Saultier¹

¹Department of Pediatric Hematology, Immunology and Oncology, Aix Marseille Univ, Aphm, Inserm, Inrae, C2vn, La Timone Children's Hospital, Marseille (France),

²Aix Marseille Univ, Inserm, Inrae, C2vn, Marseille (France),

³Hematology Laboratory, Reference Center for Inherited Platelet Disorders, Aix-Marseille Univ, Aphm, Inserm, Inrae, C2vn, Marseille (France),

⁴Hematology Laboratory, Reference Center for Inherited Platelet Disorders, Aphp, Robert Debré Hospital, Paris (France),

⁵Hemostasis-Transfusion Department, Institute of Hematology, Center for Biology, Pathology, and Genetics, Professor Jules Leclercq Boulevard, Lille University Hospital, Lille (France),

⁶Reference Center of Platelet Disorders, Department of Pediatric Hematology, Immunology and Oncology, Aphm, Marseille (France),

⁷Hemophilia Treatment Centre, Hemostasis Laboratory, Besançon University Hospital, Efs, Besançon (France),

⁸Department of Hemostasis, University Hospital of Rennes, Rennes (France),

⁹Department of Hematology, Reference Center for Inherited Platelet Disorders, University of Bordeaux, Bordeaux University Hospital, Inserm, U1034, Pessac (France)

Introduction : Variants in the *FLNA* gene have been found in female patients with macrothrombocytopenia, a characteristic feature of filaminopathies. This syndrome is characterized by periventricular nodular heterotopia (PNH), intestinal obstruction, and Ehlers-Danlos-like defects. However, milder forms of filaminopathies make it challenging to determine the pathogenicity of some new *FLNA* variants in patients with macrothrombocytopenia.

Matériels et Méthodes : In this multicenter study, clinical and biological data were retrospectively collected from patients referred to the French reference center for inherited platelet disorders (CRPP) who were found to have an *FLNA* variant. Flow cytometry (FCM) and immunofluorescence (IF) were centrally performed to assess intraplatelet FLNA.

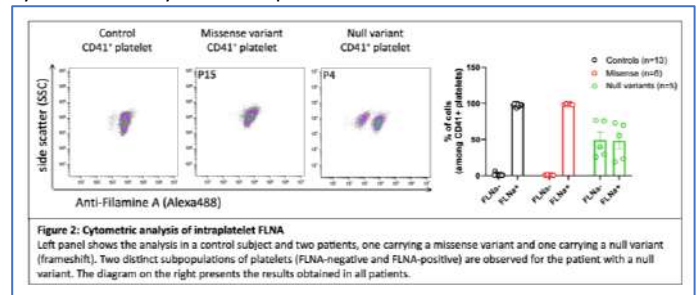
Résultats : Sixteen patients with 14 distinct *FLNA* variants were enrolled. Eight of the variants were null variants (10 patients). Among these variants, one was a large duplication, two were nonsense, four were frameshift, and one was a splicing variant. All variants were classified as pathogenic or likely pathogenic according to the American College of Medical Genetics (ACMG) guidelines, except for the splicing variant, which was strongly predicted to impact splicing. Clinical features (Figure 1) included mild mucocutaneous and provoked bleeding (n=7/10), cardiac or vascular malformations (n=7/10), gastrointestinal (n=3/10) or pulmonary disorders (n=2/10), and hyperlaxity (n=2/10). All patients who underwent brain MRI showed PNH (n=8/8), and seven patients experienced epilepsy. Patients typically presented with mild to moderate thrombocytopenia (50-150 x10⁹/L) and platelet macrocytosis. FCM showed a FLNA-negative subpopulation of platelets in all patients (~50% of the total platelet population) (Figure 2). IF yielded consistent results. The remaining 6 *FLNA* variants were missense (6 patients). These variants were predicted to be harmful using multiple prediction tools and were rarely reported in GnomAD. The clinical picture was more challenging to delineate, with the most prevalent features including a bleeding tendency (n=4/6), cardiac malformations (n=2/6), pulmonary disorders (n=2/6), hyperlaxity, tooth abnormalities, and autoimmune manifestations. No seizures or PNH were observed. Platelet counts ranged from 20 to 50 x10⁹/L. FCM and IF did not reveal any FLNA-negative platelet population.

Conclusion : This study reports the clinical, genetic, and biological characteristics of the largest cohort of filaminopathies with hematological involvement. It highlights the importance of considering the type of *FLNA* variant and its association with specific clinical features. PNH is a strong indicator of filaminopathies, along with the presence of FLNA-negative platelets, which could serve as an effective screening method for diagnosis. Further research is needed to better understand the contribution of missense variants to *FLNA*-related thrombocytopenia.

Clinical and biological features of the patients

Figure 1: Clinical and biological features of the patients. Patients P1 to patient P10 have null *FLNA*-variants, while patients P11 to P16 have missense *FLNA* variants. P1 and P16 are male patients so they could not present with miscarriages. NPVh = nodular periventricular heterotopia / NI = no information

Cytometric analysis of intraplatelet FLNA



00082 - Modulation du phénotype des monocytes et de leur polarisation en macrophages par l'émicizumab via l'activation des récepteurs Fc gamma RI

A. Dupont ¹, M. Rosa ¹, B. Landeira ¹, T. Bigot ¹, K. Ben Hadj Ali ¹, M. Daniel ¹, C. Vayne ², Y. Gruel ², B. Staels ¹, A. Rauch ¹, J. Rollin ², S. Susen ¹

¹Université. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011-Egid - Lille (France),

²Centre Hospitalier Universitaire Régional de Tours, Service d'Hémostase, Tours, France ; Université de Tours, Ea4245, T2i - Tours (France)

Introduction : L'émicizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 indiqué en prophylaxie des hémorragies chez les patients hémophiles A (HA) sévères ou modérés avec un phénotype hémorragique sévère. En réduisant les saignements articulaires, ce traitement prévient l'inflammation de la membrane synoviale et l'arthropathie hémophilique. Les macrophages dérivés des monocytes jouent un rôle crucial dans l'inflammation. Les monocytes sanguins se répartissent en 3 sous-populations selon l'expression membranaire de CD14 et CD16: les monocytes classiques, intermédiaires et non-classiques. Les macrophages présentent également un phénotype hétérogène. On distingue les macrophages M1 au phénotype proinflammatoire des macrophages M2 impliqués dans le remodelage de la matrice extracellulaire. Des travaux antérieurs ont montré que les IgG4 peuvent se lier aux récepteurs Fc gamma de type I (FcγRI) présents à la surface des monocytes/macrophages. Notre hypothèse est que l'émicizumab modulerait le phénotype des monocytes/macrophages en activant ces récepteurs. Les objectifs de cette étude sont d'analyser la capacité de l'émicizumab à se lier aux monocytes, de décrire ses effets sur le phénotype des monocytes/macrophages humains et d'identifier les récepteurs et voies de signalisation impliqués.

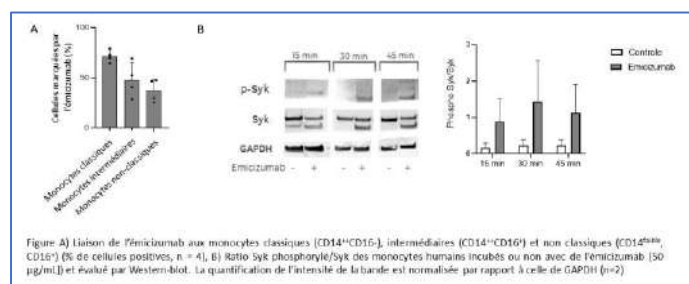
Matériels et Méthodes : Cette étude a été réalisée dans une cohorte de patients HA sévères traités par émicizumab ou concentrés de facteur VIII (FVIII). La distribution des sous-populations de monocytes sanguins a été analysée par cytométrie en flux (CMF). La capacité de l'émicizumab à se lier aux monocytes a été évaluée par CMF et immunofluorescence après couplage à un

fluorochrome. Le phénotype des macrophages dérivés des monocytes a été déterminé par RT-PCR quantitative et la phosphorylation de Syk par Western blot.

Résultats : Chez les patients HA sévères, aucune différence de répartition des sous-populations de monocytes n'a été observée selon le traitement prophylactique (concentrés de FVIII : n=12 ; émicizumab : n=7). Par contre, l'émicizumab (50 µg/mL) se lie in vitro aux 3 sous-populations de monocytes circulants en proportion significative (Fig.A) et l'utilisation de bloqueurs des récepteurs FcγRI, FcγRII et FcγRIII a révélé que l'émicizumab se lie aux monocytes via les récepteurs FcγRI. Nous avons également observé in vitro que l'émicizumab (50 µg/mL) induit la phosphorylation de Syk dans les monocytes (Fig.B) et augmente significativement l'expression de marqueurs de macrophages M1 (interleukine-1β et -6) et M2 (récepteur du mannose, CD200R) dans les macrophages dérivés des monocytes.

Conclusion : Cette étude démontre que l'émicizumab se lie au récepteur FcγRI des monocytes, active la voie de signalisation de Syk et induit une différenciation des monocytes en macrophages de phénotype intermédiaire M1/M2. Nous complétons actuellement ce travail par une analyse en single cell des monocytes circulants de patients HA traités ou non par émicizumab pour préciser l'effet de ce traitement sur le phénotype de ces cellules.

Figure



00044 - FLI1 et GATA1 régulent la transcription de TLN1 : apport de nouvelles connaissances sur les troubles plaquettaires liés à FLI1

E. Gabinaud¹, M. Veneziano Broccia¹, L. Hannouche¹, T. Bigot¹, E. Andersen¹, J. Suffit¹, M. Kosta¹, P. Saultier¹, A. Bauters², A. Vincenot³, M.C. Alessi³, M. Poggi¹

¹C2VN - Marseille (France),
²CHU Lille - Lille (France),
³CHU Paris Robert Debré - Paris (France)

Introduction : Le facteur de transcription FLI1 joue un rôle fondamental dans la mégacaryopoïèse. Des variations germinales de FLI1 ont été associées à des saignements, à des anomalies granulaires et à des défauts de l'agrégation plaquettaire. Cependant, les mécanismes sous-jacents à ces anomalies ne sont pas entièrement compris. Notre objectif est de comprendre les conséquences des variants de FLI1 sur la physiologie de la protéine FLI1, des mégacaryocytes (MK), et des plaquettes.

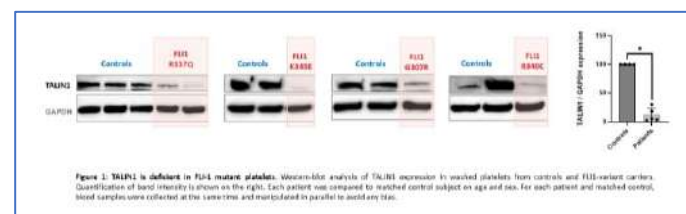
Matériels et Méthodes : Quatre variants de FLI1 ont été étudiés (Arg337Gln, Lys345Asp déjà décrits et Gly307Arg et Arg340Cys, jamais rapportés). L'analyse des profils transcriptomiques, évalués par single-cell RNAseq, des MK dérivés de cellules circulantes CD34⁺ a permis d'identifier les gènes différemment exprimés et les voies dérégulées par les variants de FLI1. Les données transcriptomiques ont été validées en utilisant des lignées cellulaires (Meg01 et HEL), des plaquettes de patients et des systèmes rapporteurs du gène de la luciférase.

Résultats : Trois variants présentent un défaut de localisation nucléaire (Arg337Gln, Lys345Asp, Arg340Cys), deux ont une stabilité protéique altérée (Lys345Asp, Gly307Arg) et tous ont un défaut d'activité transcriptionnelle. Nous avons détecté 626 gènes différemment exprimés dans les MK issus d'un patient muté pour FLI1 (Arg337Gln), comprenant la diminution de l'expression de gènes liés aux voies de « l'activation plaquettaire ». Un gène clé, *TLN1* codant la protéine TALINE1 qui est impliquée dans l'activation des intégrines αIIbβ3 et α2β1, figurait parmi les gènes les plus dérégulés de cette voie. Nous avons mis en évidence une réduction significative des niveaux de TALINE1 dans les plaquettes des patients porteurs de 4 variants différents de FLI1 par rapport aux contrôles (diminution de 88%, n=5 patients vs 9 témoins, p<0.001) et l'utilisation de siRNA dirigés contre FLI1 a diminué les niveaux de TALINE1 de 72% dans la lignée cellulaire Meg01. Des données de ChIP-Seq réalisé dans des mégacaryocytes humains [1] indiquent 4 régions génomiques liées par FLI1, situées dans le promoteur et dans le premier intron de *TLN1*. In vitro, le système rapporteur luciférase a permis de montrer que FLI1 régule l'activité transcriptionnelle via une séquence de l'intron 1 de *TLN1*, en coopération avec le facteur de transcription GATA1. Tous les variants FLI1, à l'exception d'un (Lys345Asp) réduisent cette activité transcriptionnelle.

[1] Tijssen MR, Cvejic A, Joshi A, Hannah RL, Ferreira R, Forrai A, Bellissimo DC, Oram SH, Smethurst PA, Wilson NK, Wang X, Ottersbach K, Stemple DL, Green AR, Ouwehand WH, Göttgens B. Genome-wide analysis of simultaneous GATA1/2, RUNX1, FLI1, and SCL binding in megakaryocytes identifies hematopoietic regulators. Dev Cell 2011; 20:597–609.

Conclusion : Ce travail décrit trois mécanismes contribuant au défaut d'activité transcriptionnelle des variants FLI1, incluant deux nouveaux mécanismes : une stabilité protéique réduite de FLI1 et une altération de la coopération entre FLI1 et GATA1. Cette altération de la coopération peut expliquer la déficience en TALINE1 dans les plaquettes des patients porteurs de variants FLI1, contribuant ainsi à la dysfonction plaquettaire. TALINE1 est un potentiel biomarqueur pour classifier la pathogénicité des variants FLI1.

TALINE déficiente dans les plaquettes des patients



00065 - Mise en évidence de la désialylation des plaquettes au cours de leur vieillissement physiologique

C. Angénieux¹, T. Nipoti², F. Adam², B. Maître¹, A. Kauskot²

¹Inserm U1255 - Strasbourg (France),
²Inserm U1176 - Le Kremlin-Bicêtre (France)

Introduction : La glycosylation est une modification post-traductionnelle des protéines. Différents « sucres » forment les chaînes branchées qui se terminent par un b-galactose, puis un acide sialique. Le mécanisme de perte d'acide sialique, se traduit par l'exposition du sucre sous-jacent, le β-galactose. Ces résidus exposés forment des antigènes de senescence qui entraînent la clairance des plaquettes. Bien que des études aient montré que l'exposition du b-galactose induite artificiellement ou par la température était responsable de la clairance des plaquettes, son

rôle dans le vieillissement physiologique des plaquettes reste à prouver.

Matériels et Méthodes :

Cytométrie en flux : L'exposition du β -galactose est mesurée en utilisant la lectine RCA. La différenciation entre plaquettes jeunes et âgées se fait par deux marqueurs : le thiazol orange (TO) ou le niveau d'expression des molécules du CMH de classe I. La taille des plaquettes par le FSC.

Modèles de génération de plaquettes jeunes : Trois modèles murins ont été développés pour étudier le vieillissement des plaquettes : un modèle de thrombopénie induite par des anticorps anti-GPIb (R300), un modèle de stimulation de la moelle osseuse avec un analogue de la TPO (Romiplostim) et un modèle PF4-cre/iDTR permettant suite à l'injection répétée de toxine diphtérique de synchroniser en âge les plaquettes.

Résultats : Par cytométrie en flux, nous avons distingué les plaquettes humaines âgées, intermédiaires et jeunes grâce au TO et à l'anticorps W6/32 pan-HLA-I. Les niveaux de β -galactose étaient plus élevés sur les plaquettes âgées que sur les jeunes donnant une corrélation inverse entre le ratio RCA/FSC et le log de la MFI TO ou HLA-I (TO : $R^2=0,7138$, $p<0,001$; HLA-I : $R^2=0,6605$, $p<0,001$). Ces résultats indiquent que l'exposition du β -galactose augmente avec l'âge des plaquettes humaines.

Les trois modèles murins permettant d'obtenir des plaquettes jeunes ont révélé une diminution du ratio RCA/FSC, de 96 % pour le modèle R300 ($p<0,01$), de 56 % pour le modèle Romiplostim, ($p<0,001$) et de 53 % dans le modèle iDTR ($p<0,01$) par rapport à leurs témoins respectifs. Ces données montrent qu'il y a moins de β -galactose exposé à la surface des plaquettes jeunes murines.

Enfin, nous avons mesuré l'évolution du marquage RCA au cours du temps en utilisant le modèle iDTR. Quatre jours après la fin des injections de toxine diphtérique (J8), le rebond de production de plaquettes est caractérisé par un pourcentage très élevé de plaquettes circulantes jeunes (96% de plaquettes TObright) suivi d'une thrombocytose dans les jours suivants avec une diminution progressive du % de plaquettes jeunes. L'analyse du marquage RCA réalisée chaque jour révèle une augmentation du ratio RCA/FSC. Ce résultat démontre que des résidus β -galactose sont de plus en plus exposés au cours du vieillissement physiologique des plaquettes.

Conclusion : Nous montrons pour la première fois que le vieillissement physiologique des plaquettes est corrélé à l'exposition du β -galactose.

Bibliographie : (1) Time-Dependent Decay of mRNA and Ribosomal RNA during Platelet Aging and Its Correlation with Translation Activity. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148064>

00159 - Prise en charge initiale de l'hémophilie sévère chez l'enfant : une enquête des pratiques au niveau national

O. Pineau¹, A. Theron^{1,2}, S. Bayart³, C. Oudot⁴, S. Meunier⁵

¹Centre de Traitement des Maladies Hémostatiques, Université de Montpellier, CHU de Montpellier - Montpellier (France),

²Service d'oncologie et Hématologie Pédiatrique, Université de Montpellier, CHU de Montpellier - Montpellier (France),

³Centre de Traitement des Maladies Hémostatiques, CHU de Rennes - Rennes (France),

⁴Centre de Traitement des Maladies Hémostatiques, CHU de Toulouse - Toulouse (France),

⁵Unité d'hémostase Clinique, Hospices Civils de Lyon - Lyon (France)

Introduction : La prise en charge actuelle de l'hémophilie est en pleine mutation du fait de l'arrivée de nouveaux traitements comme les facteurs anti-hémophiliques à longue durée d'action et les traitements non substitutifs. La mise en place de la prophylaxie

chez les enfants porteurs d'une hémophilie sévère est source de multiples questions du fait de ces nouveaux traitements.

Matériels et Méthodes : Le club des pédiatres de la SFTH avec le Centre de référence de l'Hémophilie a réalisé une enquête en ligne nationale auprès des médecins prenant en charge des enfants hémophiles sévères dans les centres de traitement de l'hémophilie dont l'objectif était de réaliser une évaluation des pratiques.

Résultats : Analyse intermédiaire : 38 médecins ont répondu à notre questionnaire : 15 pédiatres, 18 médecins biologistes et 5 médecins d'adultes. 78% des médecins débutent la prophylaxie avant tout épisode hémorragique. La prophylaxie est initiée avant l'âge de 1 an dans 75% des cas et l'âge est un critère d'initiation pour 39.5% des répondants. Dans les autres cas la prophylaxie est débutée en raison de : marche à 4 pattes (52%), premier accident hémorragique (52%), entrée en garde collective (21%), et risque accru d'inhibiteur (23%).

Pour l'hémophilie A, 26% des praticiens débutent par un facteur anti-hémophilique, et dans la moitié des cas il s'agit d'un produit d'origine plasmatisque ; 61% débutent par de l'emicizumab seul et 13% par une association des deux traitements. Concernant l'hémophilie B, 93% des praticiens débutent avec un facteur recombinant à demi-vie allongée.

Conclusion : Cette évaluation des habitudes des praticiens en France est une première étape pour la mise en place de nouvelles recommandations de bonnes pratiques dans l'initiation du traitement prophylactique chez les enfants hémophiles sévères.

00110 - Observatoire des Traitements dans les Maladies Hémostatiques Rares : faciliter l'accès aux innovations thérapeutiques

L. Tourvieille¹, V. Chamouard², C. Paris³, P. Saultier⁴, N. Giraud⁵, M.C. Alessi⁴, Y. Dargaud², S. Susen⁶

¹Filière de Santé Maladies Rares Mhemo, Maladies Hémostatiques Rares, CHU de Lille, Groupe Interfilière des Observatoires des Traitements (griot) - Lyon (France),

²Centre de Référence Hémophilie, Filière Mhemo, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon - Lyon (France),

³Centre de Référence Maladie de Willebrand, Filière Mhemo, CHU de Lille - Lille (France),

⁴Centre de Référence Pathologies Plaquettaires Constitutionnelles, Filière Mhemo, Hôpital de La Timone, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille - Marseille (France),

⁵Association Française des Hémophiles, Paris - Paris (France),

⁶Filière de Santé Maladies Rares Mhemo, Maladies Hémostatiques Rares, CHU de Lille, Centre de Référence Maladie de Willebrand - Lille (France)

Introduction : L'observatoire des traitements (OT) de la filière MHEMO, instauré dans le cadre du Plan National Maladies Rares 3, vise à favoriser un accès rapide des patients aux innovations thérapeutiques. Les missions principales consistent en l'identification des médicaments et dispositifs médicaux utilisés hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans les maladies hémostatiques rares, la participation à l'élaboration d'accès dérogatoire en lien avec les instances de santé et la mise en place des recueils de données de vie réelle.

Matériels et Méthodes : L'Observatoire des Traitements a ainsi contribué à plusieurs demandes d'accès dérogatoires, notamment : 1) Accès précoce post-AMM d'emicizumab dans l'hémophilie A modérée avec un phénotype hémorragique sévère (juin 2023-janvier 2024) ayant permis à environ 25 patients de bénéficier du traitement dans l'attente de sa mise à disposition dans le droit commun en France ; 2) Accès précoce pré-AMM pour concizumab depuis septembre 2023 permettant aux hémophiles A ou B avec inhibiteurs de bénéficier du traitement en dernier recours. Plusieurs patients en impasse thérapeutique ont pu ainsi être

inclus. 3) Encadrement d'une pratique hors AMM avec le signalement à l'ANSM en avril 2023 en vue d'établir un Cadre de Prescription Compassionnelle concernant emicizumab utilisé dans l'hémophilie A acquise. L'ensemble de ces dispositifs incluent la mise en place d'un recueil de données de vie réelle, élaboré par les professionnels de la filière en concertation avec les industriels, permettant d'améliorer les connaissances de l'efficacité et de la sécurité de ces usages.

Résultats : Des enquêtes ont également été menées auprès des prescripteurs de la filière afin d'illustrer les usages hors AMM antérieurs à la mise en place de l'OT. Ainsi, nous avons pu identifier 23 patients traités par vonicog alfa en prophylaxie au long cours depuis 2019. Ces informations apportent une connaissance sur l'usage « en vie réelle » permettant d'enrichir les dossiers de demandes d'extension d'indication auprès des tutelles. Par ailleurs, les tensions d'approvisionnement en immunoglobulines polyvalentes intraveineuses utilisées hors AMM dans le syndrome de Willebrand acquis soulignent l'importance de bien identifier ces usages afin de pouvoir justifier leur intérêt notamment lors de la réflexion sur la hiérarchisation des indications dans le but de préserver l'accès à ces traitements en cas de pénurie. Enfin, les Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins sont un outil essentiel pour refléter le consensus des experts nationaux sur l'importance clinique d'un médicament hors AMM.

Conclusion : Ainsi, les actions entreprises par l'OT ont permis d'élargir le champ des options thérapeutiques à des patients confrontés à des besoins médicaux non couverts dans une démarche institutionnelle collective incluant les professionnels de santé des Centres de Référence et de la Filière MHEMO avec la contribution des patients.

Jeudi 12 septembre 2024 – 08h30 à 10h30
Communications orales – Thrombose

00048 - Protein S enhances the phagocytosis of phosphatidylserine-positive procoagulant erythrocyte ghosts in sickle cell disease

C. Auditeau¹, A. Fricot², R. Gauthier³, Z. Cacan³, A. Brisson⁴, C. Gounou⁴, L. Joseph⁵, S. Manceau⁶, M. Khamari⁷, S. Moog⁸, P. Buffet⁹, D. Borgel¹, F. Saller⁷, C. Roussel¹⁰

¹Laboratoire d'hématologie Biologique, Ap-Hp, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France. Hémostase, Inflammation, Thrombose (HITH), Umr-S1176, Inserm, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France. - Paris (France).

²Université Paris Cité and Université des Antilles, Inserm, Biologie Tissulaire du Globule Rouge, Paris, France. Laboratoire d'excellence Gr-Ex, Paris, France. - Paris (France).

³Université Paris Cité and Université des Antilles, Inserm, Biologie Tissulaire du Globule Rouge, Paris, France. - Paris (France).

⁴Umr-Cbm, CNRS-Université de Bordeaux-Ipb, 33600 Pessac, France. - Bordeaux (France).

⁵Department of Biotherapy, French National Sickle Cell Disease Referral Center, Hôpital Necker, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France. Laboratoire d'excellence Gr-Ex, Paris, France. - Paris (France).

⁶Department of Biotherapy, French National Sickle Cell Disease Referral Center, Hôpital Necker, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France. Laboratoire d'excellence Gr-Ex, Paris, France. - Paris (France).

⁷Hémostase, Inflammation, Thrombose (HITH), Umr-S1176, Inserm, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France. - Kremlin-Bicêtre (France).

⁸Hémostase, Inflammation, Thrombose (HITH), Umr-S1176, Inserm, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France. Inovarian 251 Rue Saint Jacques 75005 Paris - Kremlin-Bicêtre (France).

⁹Université Paris Cité and Université des Antilles, Inserm, Biologie Tissulaire du Globule Rouge, Paris, France. Laboratoire d'excellence Gr-Ex, Paris, France. Université Paris Cité, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades, Assistance Publique-Hôpital - Paris (France).

¹⁰Université Paris Cité and Université des Antilles, Inserm, Biologie Tissulaire du Globule Rouge, Paris, France. Laboratoire d'excellence Gr-Ex, Paris, France. Service d'hématologie Biologique, Hôpital Necker Enfants Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (Ap-Hp), Paris, France. - Paris (France)

Introduction : Protein S (ProS) enhances the phagocytosis of apoptotic cells exposing phosphatidylserine (PdSer), by activating MerTK on macrophages (1). Red blood cells (RBC) of sickle cell disease (SCD) patients expose more PdSer than control RBC (2), especially erythrocyte ghosts (eryghosts) which are RBC lacking their hemoglobin content (3). Moreover, ProS was detected on the surface of SCD RBC (2,4). We aimed to investigate the role of ProS in the phagocytosis of PdSer-exposing RBC in SCD.

Matériels et Méthodes : Control RBC treated with ionomycin (to induce PdSer exposure), intact SCD RBC, and SCD eryghosts (isolated from plasma) were fluorescently labeled. They were added to THP-1-derived macrophages in the presence or absence of ProS and a MerTK inhibitor. Eryghosts were quantified by flow cytometry in plasma of controls (n=8) and SCD patients (n=53), and in whole peripheral blood and splenic blood of SCD patients that underwent splenectomy (n=3). Their procoagulant properties were assessed by thrombin and fibrin generation assays. Results are expressed as mean ± standard error of mean.

Résultats : A high proportion of ionomycin-treated RBC expressed PdSer (76.4 ± 21.7%, n=41) and ProS enhanced their phagocytosis from 20.8 ± 9.6 to 30.0 ± 9.67 % (n=21, p<0.01). In contrast, PdSer expression was low in SCD RBC (1.2 ± 1.9%, n=18), and their phagocytosis was not modified by ProS (5.9 ± 4.3 vs 5.4 ± 3.6%, n=10, p>0.99). The plasma concentration of eryghosts was 28.7-fold higher in SCD patients (n=53) than in controls (n=8). In SCD patients, a higher proportion of eryghosts was detected in splenic blood than in peripheral blood (8.3 ± 3.1 vs 0.033 ± 0.0067 % total erythrocytes), suggesting their accumulation in the spleen. Most eryghosts exposed PdSer (76.4 ± 22.8%, n=18) and dose-dependently increased thrombin generation and fibrin formation (Figure 1). ProS significantly increased their phagocytosis from 3.8

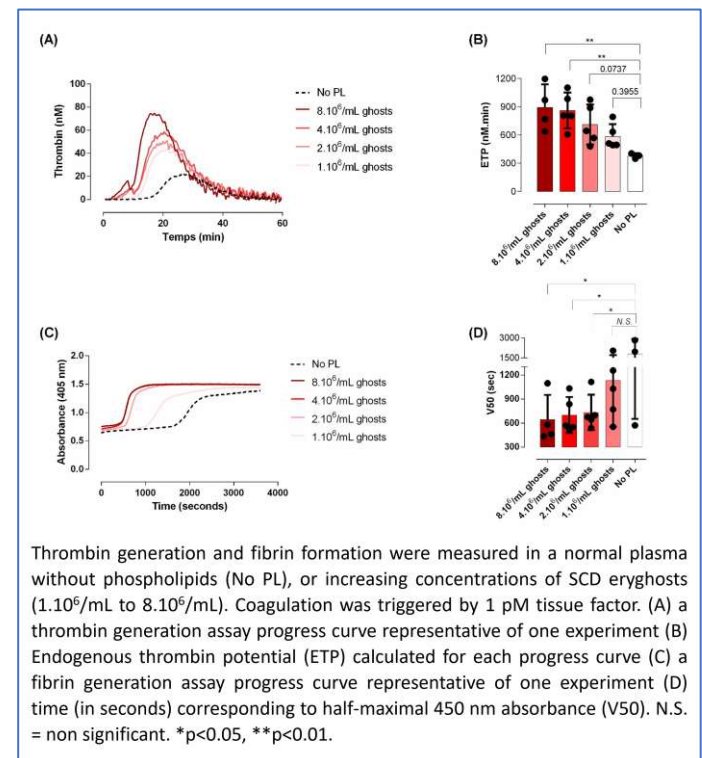
± 1.0% to 10.5 ± 3.0% (n=7 p<0.05), which was blocked by a MerTK inhibitor (Figure 2).

Conclusion : As for nucleated cells, ProS enhances phagocytosis of PdSer-exposing RBC by activating MerTK. We could not confirm an increased PdSer-exposure on intact SCD RBC but found that a significant population of procoagulant PdSer-exposing eryghosts circulates in SCD patients, and accumulates in the spleen. ProS enhances their phagocytosis while sparing intact SCD RBC.

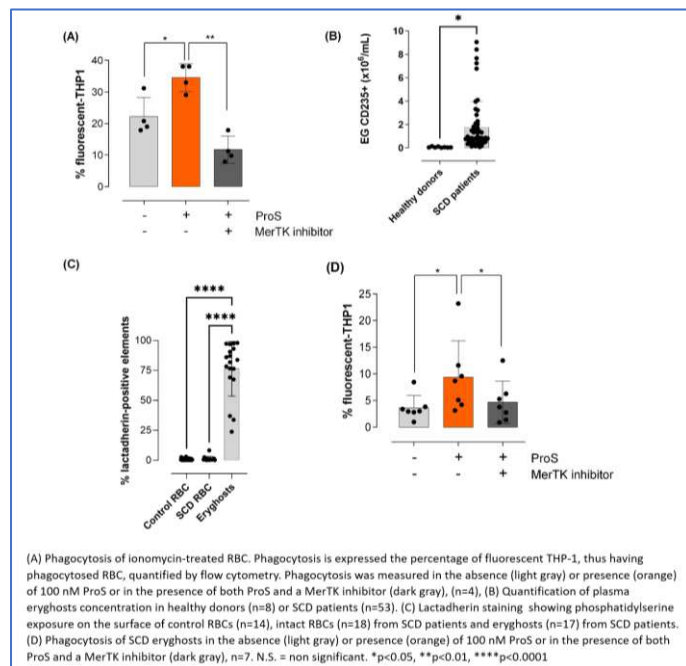
References :

1. Anderson HA, Maylock CA, Williams JA, Paweletz CP, Shu H, Shacter E. Serum-derived protein S binds to phosphatidylserine and stimulates the phagocytosis of apoptotic cells. *Nat Immunol. janv 2003;4(1):87-91.*
2. Whelihan MF, Lim MY, Mooberry MJ, Piegore MG, Ilich A, Wogu A, et al. Thrombin generation and cell-dependent hypercoagulability in sickle cell disease. *J Thromb Haemost. oct 2016;14(10):1941-52.*
3. Özpolat T, Chang TC, Wu X, St John AE, Konkle BA, Chen J, et al. Phenotypic analysis of erythrocytes in sickle cell disease using imaging flow cytometry. *Cytometry A. mai 2022;101(5):448-57.*
4. Lane PA, O'Connell JL, Marlara RA. Erythrocyte membrane vesicles and irreversibly sickled cells bind protein S. *Am J Hematol. déc 1994;47(4):295-300.*

SCD eryghosts are procoagulant



ProS prophagocytic effect on PdSer-exposing RBCs



00029 - Le collagène augmente la thrombogénicité des plaques d'athérosclérose d'aorte en comparaison de la carotide et de la fémorale

M. Feng¹, A. Thevenot¹, C. Schellenberg¹, L. Charle¹, C. Liu¹, A. Hovasse², C. Schaeffer², S. Kunze³, N. Chakfé³, J. Cosemans⁴, P.H. Mangin¹

¹Université de Strasbourg, Inserm, EFS Grand-Est, Umr-S1255, Fmts - Strasbourg (France),
²Laboratoire de Spectrométrie de Masse Bioorganique (Ismbo), Iphc, University of Strasbourg, CNRS, Umr_s7178 - Strasbourg (France),
³Département de Chirurgie Vasculaire, Nouvel Hôpital Civil-Université de Strasbourg - Strasbourg (France),
⁴Department of Human Biology, Carim, University of Maastricht - Netherlands

Introduction : Les plaquettes sanguines jouent un rôle majeur en thrombose artérielle. Cette pathologie survient dans une artère malade suite à la rupture d'une plaque d'athérosclérose qui expose un matériel fortement thrombogène, induisant l'adhérence, l'activation et l'agrégation des plaquettes. Le thrombus formé peut devenir occlusif et entraîner des pathologies ischémiques graves comme l'accident vasculaire cérébral et l'infarctus du myocarde. Si les déterminants de l'athéromatose sont bien connus, la thrombogénicité relative de plaques de différents territoires vasculaires n'a jamais été étudiée. L'objectif de l'étude présentée ici, consiste à comparer la thrombogénicité des plaques d'athérosclérose de la carotide, de la fémorale et de l'aorte.

Matériels et Méthodes : Nous avons collecté des plaques d'athérosclérose humaines provenant de trois territoires vasculaires distincts chez des patients ayant subi une endartériectomie. Le contenu de la plaque a été caractérisé par des approches histologiques et le stade de l'athérosclérose a été identifié. 21 homogénats de plaques d'athérosclérose provenant de 6 aortes, 8 carotides et 7 fémorales ont été préparés, et nous avons évalué leur capacité à favoriser : i) l'activation des plaquettes par cytométrie de flux ; ii) l'agrégation des plaquettes dans un agrégomètre de type born ; iii) l'adhérence et l'agrégation des plaquettes dans des chambres microfluidiques; et iv) la génération de thrombine dans un thrombogramme. La teneur en collagène des plaques a été déterminée à l'aide d'un test ELISA, et une approche

protéomique différentielle a été utilisée pour obtenir une vision globale du contenu pro-thrombotique des plaques.

Résultats : Nous avons observé que toutes les plaques entraînent une sécrétion de granules, une activation de l'intégrine αIIbβ3 et une agrégation de plaquettes humaines lavées en suspension. Cependant, les plaques d'aorte sont beaucoup plus thrombogènes que les plaques de carotide et de fémorale, qui ne présentent aucune différence d'activation entre elles. De plus, dans des conditions de flux de cisaillement élevé, l'adhérence plaquettaire et la formation d'agrégats sont observées uniquement sur la surface. D'autre part, si toutes les plaques ont favorisé l'exposition de la phosphatidylsérine (PS) pro-coagulante sur les plaquettes et la génération de thrombine, l'aorte est plus réactive que la carotide et la fémorale. Une analyse par ELISA et par protéomique a permis de montrer que les plaques d'aorte contiennent plus de collagène que celle des carotides et des fémorales, suggérant que la composition différentielle en collagène est un facteur déterminant de la thrombogénicité des plaques.

Conclusion : La plaque d'athérosclérose d'aorte active plus fortement les plaquettes que celles de la carotide et de la fémorale, probablement en raison de sa composition en collagène.

00153 - Elevated NETosis markers in myeloproliferative neoplasms patients with high thrombotic risk: a multicentric study from the French Intergroup of Myeloproliferative Neoplasms (FIM)

A. Guy¹, O. Mansier¹, A. Catherineau², G. Garcia³, S. Colomer¹, V. Landrieu¹, M.L. Bats⁴, F. Boyer⁵, J.C. Ianotto⁶, L. Roy⁷, V. Ugo⁸, R. Thiébaud², C. James¹

¹Laboratoire d'hématologie, CHU de Bordeaux - Bordeaux (France),
²Service d'information Médicale, CHU de Bordeaux - Bordeaux (France),
³Université de Bordeaux, Inserm Umr1034, Biologie des Maladies Cardio-Vasculaires - Pessac (France),
⁴Laboratoire de Biochimie, CHU de Bordeaux - Bordeaux (France),
⁵Service des Maladies du Sang, CHU d'Angers - Angers (France),
⁶Service d'hématologie Clinique, CHU de Brest - Brest (France),
⁷Service d'hématologie Clinique, CHU Henri Mondor, Aphp et Université Paris Est Créteil (UPEC) - Créteil (France),
⁸Laboratoire d'hématologie, CHU d'Angers - Angers (France)

Introduction : Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms (MPNs) include polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), and primary myelofibrosis (PMF). Their most frequent complication is thrombosis. Assessing thrombotic risk in MPN patients is particularly important as it drives the indication of cytoreductive drugs. Neutrophils from MPN patients exhibit a predisposition to form neutrophil extracellular traps (NET), which were shown to be implicated in the pathogenesis of MPN-associated thrombosis in mouse models. This suggests that NETosis markers could potentially serve as biomarkers for thrombosis risk assessment in MPN patients. We thus conducted the MPN-Bioclot study embedded in the multicentric, prospective FIMBANK cohort to investigate the correlation between NETosis markers and currently available thrombotic risk scores.

Matériels et Méthodes : Patients newly diagnosed with PV and ET, excluding those receiving cytoreductive therapy across 21 hospital centers in France from 2018 to 2022 were enrolled in the FIMBANK cohort. In addition to the comprehensive clinical data collected in the FIMBANK cohort, quantification of NETosis markers have been performed for the MPN-Bioclot study: citrullinated histone 3 (cH3), DNA-cH3 complex, myeloperoxidase (MPO)-DNA complex and calprotectin (also named S100A8/S100A9). The International Prognosis Score of Thrombosis in Essential Thrombocythemia (IPSET-Thrombosis) (defined according to JAK2V617F mutation, age, cardiovascular risk factors and history of thrombosis) was

calculated for ET patients. The classical risk score (defined according to age and history of thrombosis) and the Venous Thrombosis score (defined according to JAK2V617F allele burden and history of venous thrombosis) was calculated for all patients.

Résultats : A total of 394 MPN patients were included in the study (270 ET and 124 PV), and 318 were JAK2V617F positive (81.5%). Forty three patients (10.9%) had an history of venous thrombosis and 71 (18.0%) an history of arterial thrombosis. We observed a statistically significant correlation between cH3 and calprotectin levels and the IPSET-Thrombosis score in ET patients ($r = 0,19$ and $0,15$, respectively), suggesting that ET patients at high risk of thrombosis have an increased neutrophil activation and NETosis. We also observed increased concentrations of cH3 and calprotectin in patients at high risk of thrombosis according to the classical risk score of thrombosis (all patients and ET patients). Interestingly, patients with intermediate/high venous thrombosis score also had increased concentrations of calprotectin. Finally, JAK2V617F allele burden correlated with NETosis markers (cH3 and calprotectin).

Conclusion : This study is the first large-scale analysis demonstrating the association of markers of NETosis with thrombosis risk in MPN patients. Future research should aim to integrate these markers into clinico-biological scores to better refine thrombosis risk assessments in MPN patients.

00084 - High risk of long-term recurrence after a first episode of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum.

M. Ibrahim-Kosta¹, S. El Harake², C. De Mari², J.F. Secondi², E. Paoletti², P. Suchon¹, D. Brunet¹, M.C. Barthet¹, M. Bruzelius³, G. Munsch⁴, D.A. Tregouet⁴, P.E. Morange¹, L. Goumidi¹, G. Sarlon-Bartoli²

¹Aix Marseille Univ, Inserm 1263, Inrae 1260, C2vn, Aphm, National Reference Center On Constitutional Platelet Disorders (crpp), Marseille, France - Marseille (France),

²Unité d'exploration et de Médecine Vasculaires, Faculté de Médecine de Marseille, Aix-Marseille Université, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille-Hôpital de La Timone, Marseille, France - Marseille (France),

³Department of Medicine Solna, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. Department of Hematology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden - Stockholm (Sweden),

⁴Univ Bordeaux, U1219, Inserm, Bordeaux Health Research Center, U1219 - Bordeaux (France)

Introduction : The long term-recurrence risk following a pregnancy associated venous thromboembolism (VTE) is sparsely assessed. The aim of this study is to determine the rate of recurrence after a pregnancy associated VTE, and identify associated risk factors.

Matériels et Méthodes : Five hundred and eighty-seven women with a history of first VTE occurring during pregnancy or until 3 months after delivery were referred to La Timone Hospital, Marseille in France. Women were consecutively included in the study between 2000 and 2015. VTE characteristics and biological parameters (thrombophilia, ABO blood groups) were collected at inclusion. During the 2016-2019 period, patients were recontacted to gather information on post-inclusion VTE events. A weighted Cox model adapted to the study's ambispective design was used to analyse both pre- and post-inclusion VTE recurrences.

Résultats : After quality controls, 583 women (221 recurrences) were analyzed. The incidence of recurrent VTE following a first event during pregnancy is 2.4% person-years. Cumulative risk of VTE recurrence was 38% (n=221), for a median follow-up of 31 years (95% CI [27-35]); 6%, 13%, 17%, 30% at 2, 5, 10 and 30 years respectively. VTE recurrence was unprovoked for 46% (n=103). Patients with pulmonary embolism (PE) at first event presented with a 2-fold increased risk of PE at recurrence compared with

those with isolated deep venous thrombosis (DVT) at first event (Hazard Ratio (HR)=2.63, 95% CI [1.44-4.82]). Risk factors significantly associated with recurrence were: interrupted pregnancies (HR=1.85, 95% CI [1.18-2.90]; lower limb DVT (HR=2.95, 95% CI [1.16-7.49]) and AB blood group (AB vs O blood group: HR=1.71, 95% CI [1.06-2.77]).

Conclusion : Even if the recurrence risk is low within the first 10 years after a pregnancy associated VTE, women remain at risk with one third experiencing a new event over a 30 years period. Interrupted pregnancies, lower limb DVT, and AB blood group were associated with a higher risk of recurrence.

00033 - Whole PROC gene sequencing to explain genetically unresolved protein C deficiency

L. Mauge¹, C. Rial², P. De Mazancourt³, D. Helley², I. Presot⁴, C. Billon⁵, S. Labrousse-Colomer⁶, A. Venisse⁵, Y. Dargaud⁷, K. Auribault⁵, S. Bertil⁴, C. Vinciguerra⁸, S. Gandrille⁹, Y. Jourdy⁸

¹Service d'hématologie Biologique, Ap Hp, Hôpital Européen Georges Pompidou; université Paris Cité, Inserm, Parcc; université Claude Bernard Lyon 1, Ur 4609 Hémostase et Thrombose, Lyon - Paris (France),

²Service d'hématologie Biologique, Ap Hp, Hôpital Européen Georges Pompidou; université Paris Cité, Inserm, Parcc - Paris (France),

³Service d'hématologie Biologique, Ap Hp, Hôpital Européen Georges Pompidou; université Paris Saclay, Inserm, Umr 1179 - Paris (France),

⁴Service d'hématologie Biologique, Ap Hp, Hôpital Européen Georges Pompidou - Paris (France),

⁵Plateforme de Biologie Moléculaire, Ap Hp, Hôpital Européen Georges Pompidou - Paris (France),

⁶Laboratoire d'hémostase Moléculaire, Groupe Hospitalier Pellegrin - Bordeaux (France),

⁷Université Claude Bernard Lyon 1, Ur 4609 Hémostase et Thrombose - Lyon (France),

⁸Service d'hématologie Biologique, Centre de Biologie et Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon; université Claude Bernard Lyon 1, Ur 4609 Hémostase et Thrombose - Lyon (France),

⁹Service d'hématologie Biologique, Ap Hp, Hôpital Européen Georges Pompidou; université Paris Cité, Inserm, U1140 - Paris (France)

Introduction : With current molecular diagnosis, about 10% of protein C deficiencies remain genetically unresolved. In these cases, deep intronic variation or structural variation could be causal. The aim of this study was to identify the causal variation in unrelated patients presenting a protein C deficiency in whom no genetic variation was found using conventional genetic exon-focused approaches.

Matériels et Méthodes : The whole PROC (NM_000312) was sequenced using Next Generation Sequencing capture method. All candidate variations were confirmed using Sanger sequencing. Breakpoint junctions of structural variants were characterized after specific polymerase chain reactions. Variant pathogenicity was determined using the American College of Medical Genetics and Genomics guidelines. The putative splicing impact of intronic variants of undetermined significance was studied using in silico analysis (MaxEntScan and Splice AI) and minigene assay.

Résultats : Among the 2248 cases of confirmed decreased protein C clot activity explored in our centers since 2000, 38 remained unexplained after conventional genetic exploration. Next generation sequencing data revealed 9 candidate variants in 11 patients (29%): seven deep intronic substitutions and two structural variants. No variant was found in the other 27 patients. The structural variants were a 1 298-kb inversion with a breakpoint in intron 8 of PROC identified in two patients, and a 541-bp deletion (c.797-382_955del). Both variants disrupted PROC and are classified as pathogenic. Among the seven deep intronic substitutions, four (c.237+75G>A, c.535+936C>T (n=2), c.536-95G>A and c.796+49C>T) showed an aberrant pattern of splicing with a retention of 43-93 bp intronic regions in the transcripts observed using minigene assay. These variants were thus classified as likely pathogenic. No impact on the splicing was observed in vitro

for the three other intronic substitutions. Finally, variants causing protein C deficiency were identified in 8/38 patients (21%).

Conclusion : This study highlights the usefulness of whole PROC gene sequencing to improve the diagnosis of unexplained protein C deficiency.

00085 - The clearance receptor CLEC4M regulates plasma factor V levels through factor V binding and internalization

A. Mohapatra ¹, P.E. Morange ¹, E. Castoldi ², F. Peiretti ¹

¹C2vn, Inrae, Inserm Aix-Marseille University - Marseille (France),

²Biochemistry, Cardiovascular Research Institute Maastricht (carim), Maastricht University - Maastricht (Netherlands)

Introduction : Coagulation Factor V (FV) has pro- and anticoagulant properties, and plasma FV levels are associated with both venous thrombosis and bleeding. A genome-wide association study in 4373 participants of European origin identified a significant association between the *CLEC4M* gene (lead SNP rs594793, $p=2.22 \times 10^{-8}$) and FV levels (Trégouët et al. ISTH 2022). *CLEC4M* is a pathogen-recognition receptor known to bind and internalize von Willebrand factor and factor VIII. Therefore, we hypothesized that *CLEC4M* may also clear FV and contribute to inter-individual variation of plasma FV- levels.

Our objective was to investigate if *CLEC4M* binds FV and mediates its internalization by cells.

Matériels et Méthodes : The interaction between FV and *CLEC4M* was probed by antigen-based solid-phase assays. HEK293 cells stably expressing *CLEC4M* were generated and cultured in the presence or absence of FV. FV binding to the cell surface and FV internalization were studied by flow-cytometry and immunoblot, respectively. FV endocytosis and degradation were investigated using inhibitors of clathrin-mediated endocytosis and lysosomal activity, respectively, followed by FV immunoblot and ELISA on cell lysates. HEK293 cells not transfected with *CLEC4M* served as a control.

Résultats : FV bound to immobilized *CLEC4M* in a calcium- and concentration-dependent manner with a K_d of 1.4 nM. Activated FV (FVa), lacking the heavily glycosylated B-domain, also bound to *CLEC4M*, but with lower affinity than FV. *CLEC4M*-expressing HEK293 cells bound and internalized more FV than *CLEC4M*-negative cells. Inhibitors of clathrin-mediated endocytosis decreased FV detection in cell lysates, while lysosome inhibitors increased it, suggesting that FV is internalized through clathrin-coated pits and then degraded in the lysosomes.

Conclusion : FV binds to *CLEC4M* at physiological plasma concentration. *CLEC4M* expression in HEK293 cells enhances the binding and internalization of FV, which is trafficked through clathrin-coated pits and degraded by lysosomes. These findings support a role of *CLEC4M* in the clearance of FV. Currently, we are investigating the association between the genetic variants of *CLEC4M* and FV levels. Specifically we are exploring the association between FV levels and a polymorphic 23-amino-acid repeat in the neck region of *CLEC4M* that may modulate the efficiency of FV clearance.

00067 - Identification de nouveaux acteurs moléculaires de la régulation de JAK2 par une approche de protéomique plasmatisque

D-A. Tregouët ¹, G. Munsch ¹, O. Soukarieh ², O. Mansier ³, P.E. Morange ⁴, C. James ²

¹Inserm U1219, Bordeaux Population Health Research Center - Bordeaux (France),

²Inserm U1034, CHU De Bordeaux - Pessac (France),

³Inserm U1034 - Pessac (France),

⁴Ap-Hm, Inserm C2vn, U1263 - Marseille (France)

Introduction : La protéine JAK2 est une tyrosine kinase jouant un rôle central dans la signalisation de nombreux récepteurs aux cytokines. Une augmentation de l'activité de JAK2 (et donc de la signalisation des récepteurs) est impliquée dans plusieurs pathologies, notamment les néoplasies myéloprolifératives (NMP) et leurs complications thrombotiques. Au sein des NMP, des différences d'intensité de signalisation JAK2 sont associées à des différences de phénotype hématologique et de risque thrombotique. Cependant, les mécanismes responsables de ces différences d'intensité de signalisation JAK2 ne sont que partiellement expliqués.

Matériels et Méthodes : Les grandes études d'associations de protéomique plasmatisque permettent désormais d'identifier les déterminants génétiques d'un grand nombre de protéines, dont JAK2. Émettant l'hypothèse que les polymorphismes génétiques associés à la variabilité plasmatisque des taux de JAK2 seraient aussi associés à des variations du taux de JAK2 intracellulaire, et afin d'identifier de nouveaux loci pouvant participer à la régulation de JAK2, nous avons réalisé une méta-analyse de 2 études d'association pangénomiques (GWAS) sur les taux plasmatisques de JAK2 mesurées par la technologie Somascan dans les études Fenland et Decode. En parallèle, nous avons recherché d'autres partenaires moléculaires impliqués dans la régulation de JAK2 en utilisant une stratégie de Randomisation Mendélienne (RM) appliquée aux données de plasma protéomique de l'étude UK Biobank.

Résultats : La méta-analyse des 2 études GWAS totalisant 46267 sujets a identifié 4 loci indépendants statistiquement ($p < 5 \times 10^{-8}$) associés aux taux plasmatisques de JAK2. Le signal statistique le plus fort ($p = 5.7 \times 10^{-10}$) est observé pour le variant synonyme p.Ser337Ser (rs9971407) de *SYVN1* codant pour la Synoviolin 1. Ce variant est prédit par 3 logiciels dédiés à l'analyse des mécanismes d'épissage (QUEPASA, HEXplorer et HAL) pour être à l'origine d'une perte de fonction suite à un saut d'exon suivi par un décalage du cadre de lecture. Les 3 autres loci ($p \sim 10^{-8}$) sont ARHGEF3, PIK3CG et TLN1, tous les 3 connus pour coder pour des protéines impliquées dans les fonctions plaquettaires. De manière intéressante, les polymorphismes identifiés au sein des loci *SYVN1*, ARHGEF3 et PIK3CG sont associés aux taux plasmatisques des mêmes protéines dans l'étude UK Biobank, à savoir les protéines codées par les gènes OPHN1, CERT1, PKP2, CAMK2B et CAMK2D. En outre, l'analyse RM suggère que les variants génétiques qui modulent les taux de JAK2 régulent également les taux plasmatisques de la protéine Relaxin 1 ($p=2.96 \times 10^{-6}$), hormone ovarienne intervenant dans le développement placentaire.

Conclusion : En utilisant des outils modernes de génomique humaine, nous identifions de nouveaux acteurs moléculaires impliqués dans la régulation du taux de JAK2. Le rôle de ces nouveaux acteurs dans la physiopathologie des NMP et de leurs complications reste désormais à élucider.

00151 - Les taux de PC ou PS n'influencent pas le risque de récurrence de thrombose : résultats de la cohorte LIVAct

M. Daniel ¹, C. Rousselin ², E. Rouja ², A. Bauters ³, C. Zawadzki ³, M. Desvages ³, A. Dupont ¹, S. Susen ¹, N. Trillot ³, T. Quemeneur ²

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

²Service de Néphrologie, de Médecine Interne et Vasculaire, Centre Hospitalier de Valenciennes - Valenciennes (France),

³Institut Hématologie-Transfusion, CHU Lille - Lille (France)

Introduction : La protéine C (PC) et son cofacteur la protéine S (PS) jouent un rôle majeur dans la régulation des processus thrombotiques. La prévalence en population générale serait de 0,2 % pour le déficit en PC et de 0,03 à 0,13% pour le déficit en PS. Les sujets porteurs d'un déficit en PC ou PS voient leur risque de thrombose veineuse augmenté. Le risque de récurrence thrombotique chez les patients atteints de déficit en PC ou PS serait également multiplié par 2 à 3. L'impact de la sévérité du déficit a été étudié ; le risque de premier événement thrombotique veineux semble dépendant des taux de PC et de PS. Le lien entre le risque de récurrence et la sévérité des déficits en PC et PS n'est pas connu. Nous avons souhaité évaluer le lien entre les taux de PC ou PS et le risque de récurrence chez des patients porteurs d'un déficit.

Matériels et Méthodes : Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective monocentrique de sujets porteurs d'un déficit en PC (PC activité anticoagulante < 70%) ou d'un déficit en PS (PS activité < 70 % chez l'homme et la femme ménopausée et < 60 % avant la ménopause). Les patients avaient tous présenté au moins 1 événement thrombotique veineux ayant justifié d'un traitement anticoagulant. Les patients dont le suivi était inférieur à 1 an étaient exclus s'ils n'avaient pas présenté de récurrence thrombotique. L'analyse de la survie sans récurrence était réalisée selon les taux de PC (activité amidolytique ≤45%, 45-60% et > 60%) et de PS (protéine S libre antigène ≤33%).

Résultats : A partir d'une cohorte d'individus ayant un antécédent d'évènement thrombotique veineux et un suivi de plus d'un an, 156 patients présentant un déficit en PC et 115 patients avec un déficit en PS ont été inclus. Les caractéristiques de ces patients sont détaillées dans le Tableau 1.

Les 156 patients avec un déficit en PC étaient des hommes dans 43% des cas, âgés de 31 [23-45] ans au moment de l'évènement initial. La PC était <45% chez 38 patients (24%), entre 45 et 60% chez 86 patients (55%) et >60% chez 32 patients (21%). La durée médiane de l'anticoagulation était de 6 [3-12] mois. Au cours d'un suivi de 4 [0-11] ans, 69 récurrences (44%) de MTEV étaient rapportées.

Parmi les 115 patients avec un déficit en PS, 40% étaient des hommes, âgés de 35 [24-45] ans au moment de l'évènement initial. La PS était <33% chez 35 patients (30%). La durée médiane de l'anticoagulation était de 4 [3-6] mois. Au cours d'un suivi de 3 [0-10] ans, 63 récurrences (55%) de MTEV étaient rapportées.

Il n'est pas mis en évidence d'association entre les taux de PC et la récurrence (OR 0,49 ; IC (0,22-1,10), p=0,09 et OR 1.42 ; IC (0,64-3,24), p=0,43 pour un seuil d'activité anticoagulante à 45 et 60% respectivement) (Figure n°1) ou entre les taux de PS et la récurrence (OR 1,54 ; IC (0,66-3,58), p=0,41) (Figure n°2).

Conclusion : Dans notre cohorte de patients avec un déficit en PC ou en PS, le nombre de récurrence d'évènements thrombotiques veineux est élevé. Cependant la sévérité du déficit ne semble pas influencer le risque de récurrence. Des facteurs confondants tels que l'âge, le sexe, le caractère provoqué de la maladie thromboembolique veineuse devront être pris en compte afin de confirmer ces résultats dans des travaux ultérieurs.

Tableau 1 : caractéristiques de la cohorte

	Déficit en PC			Déficit en PS			
	Total	≤45%	45<PC≤60%	>60%	Total	≤33%	>33%
1ère MTEV, n (%)	156	38 (24)	86 (55)	32 (21)	115	35 (30)	80 (70)
Age à la 1ère MTEV	31 [23-45]	27 [22-37]	33 [24-45]	31 [21-49]	35 [24-45]	31 [21-41]	36 [25-48]
Sexe, homme n (%)	68 (43)	7 (18)	46 (53)	15 (47)	46 (40)	12 (34)	34 (43)
Taux d'inhibiteur	52 [46-59]	38 [35-43]	52 [49-56]	65 [62-70]	47 [29-65]	24 [21-27]	55 [44-70]
Type 1 ^{ère} MTEV, n (%)							
EP	48 (31)	18 (47)	24 (28)	6 (19)	18 (24)	7 (20)	11 (26)
TVP	18 (12)	6 (18)	8 (9)	4 (13)	12 (19)	7 (20)	15 (19)
TVD	27 (17)	5 (13)	15 (17)	7 (22)	21 (18)	6 (17)	15 (19)
Autres	62 (40)	9 (24)	39 (45)	14 (44)	42 (37)	13 (37)	29 (36)
Non provoquée	61 (40)	11 (29)	37 (43)	13 (42)	44 (38)	14 (40)	30 (38)
Durée AC (mois)	6 [3-12]	6 [3-12]	6 [3-8]	6 [3-15]	4 [3-6]	4 [3-7]	5 [3-6]
2 ^e MTEV, n (%)	69 (44)	12 (32)	45 (52)	12 (38)	63 (55)	22 (63)	41 (51)
Délai entre 1 ^{er} et 2 ^{ème} MTEV (mois)	70 [24-126]	112 [48-163]	68 [22-113]	66 [11-131]	82 [29-176]	72 [35-141]	84 [28-176]
Type 2 ^{ème} MTEV, n (%)							
EP	17 (25)	1 (8)	11 (24)	5 (42)	7 (11)	3 (14)	4 (10)
TVP	5 (7)	2 (17)	3 (7)	0 (0)	9 (14)	5 (14)	6 (15)
TVD	12 (17)	3 (25)	7 (16)	2 (16)	12 (19)	3 (14)	9 (22)
Autres	36 (52)	6 (50)	24 (53)	6 (50)	29 (46)	10 (45)	19 (46)
Non provoquée	44 (64)	9 (75)	27 (60)	8 (67)	36 (57)	13 (59)	23 (56)

PC : protéine C ; PS : protéine S ; MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; EP : embolie pulmonaire ; TVP : thrombose veineuse profonde ; TVD : thrombose veineuse distale ; AC : anticoagulant
 Résultats exprimés en nombre (n) ou médiane [écart interquartile]

Figure 1 : survie sans récurrence de thrombose selon le taux de PC

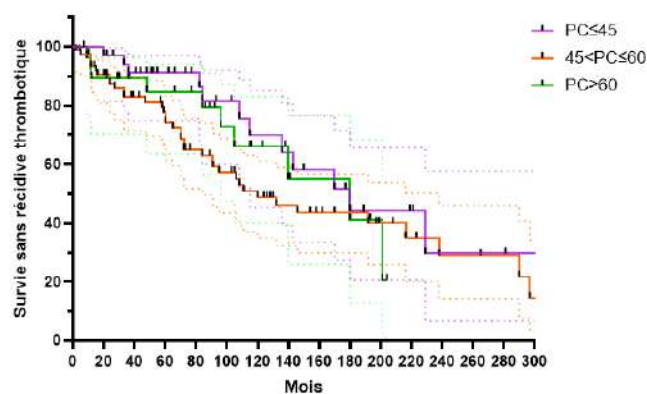
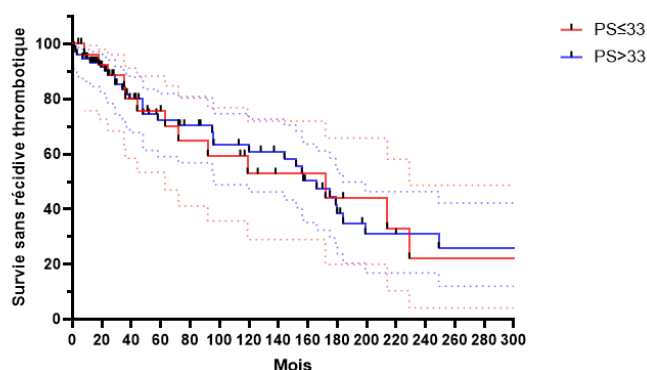


Figure 2 : survie sans récurrence de thrombose selon le taux de PS



Jeudi 12 septembre 2024 – 14h00 à 15h30
Communications orales – Prix CFH

00126 - Impact du groupe sanguin ABO sur la propriété anticoagulante de l'endothélium

C. Bernard ^{1,2}, A. Pin ³, C. Roze ³, P.E. Morange ², F. Peiretti ³

¹Aix-Marseille Université ; Département d'hématologie, CHU Timone - Marseille (France),

²Département d'hématologie, CHU Timone - Marseille (France)

³Aix-Marseille Université - Marseille (France),

Introduction : Le groupe sanguin ABO est déterminé par le locus ABO qui code pour les glycotransférases A, B ou O (GT). Pour constituer le phénotype, la fucosyltransférase (Fut) transfère un fucose à une chaîne polysaccharidique portée par un lipide ou une protéine, ce qui génère l'antigène H. La GTA ajoute ensuite un GalNAc pour former l'antigène A. La GTB ajoute un Gal pour former l'antigène B. La GTO étant inactive, seul l'antigène H est présent. Le groupe sanguin est le second facteur de risque génétique identifié dans la maladie thromboembolique veineuse. Cependant, la relation entre ABO et les pathologies thrombotiques n'est pas encore totalement comprise. L'objectif de ce travail est d'identifier si, et par quels mécanismes, le groupe sanguin ABO modifie la propriété anticoagulante de l'endothélium.

Matériels et Méthodes : Les antigènes ABH ne sont plus exprimés par les cellules endothéliales en culture. Des lignées cellulaires endothéliales (HUVEC-tert2) spécifiques pour chaque groupe sanguin ont alors été créées avec le système Piggy Bac qui utilise une transposase pour augmenter la probabilité d'intégration de séquences d'intérêt dans des positions spécifiques du génome. Les séquences intégrées codent pour des ARNm bicistroniques constitués des séquences de Fut et GT (Fut1+GTO, Fut1+GTA ou Fut1+GTB) séparées par un peptide T2A qui permet un saut du ribosome et l'expression conjointe des deux enzymes. Nous avons évalué les capacités des HUVEC ABH, stimulées ou non par le TNF α , à déclencher la fibrinogenèse d'un plasma humain recalcifié et à soutenir l'activation de la Protéine C (PC). L'expression (ARNm et protéines) de certains acteurs de la coagulation a été analysée par qPCR, cytométrie en flux et western blot.

Résultats : L'expression des antigènes ABH par les HUVEC a été vérifiée. À l'état basal, les HUVEC de phénotype non-O permettent une polymérisation de fibrine plus rapide et une moindre activation de la PC que les HUVEC de type O. Quel que soit le phénotype ABO des HUVEC, la stimulation par le TNF α , accélère la polymérisation de fibrine et réduit l'activation de la PC.

À l'état basal, la quantité de thrombomoduline est identique à la surface des HUVEC en fonction du phénotype ABO. Le récepteur à la PC (EPCR) est moins présent à la surface des HUVEC de type non-O.

Conclusion : À l'état basal, les HUVEC de phénotype O induisent une polymérisation de fibrine plus lente et une activation de la PC plus importante que les HUVEC de phénotype non-O. La différence d'efficacité du système régulateur PC pourrait s'expliquer par une plus grande quantité d'EPCR à la surface des HUVEC de type O. Ces résultats suggèrent que l'endothélium de phénotype non-O présente une propriété anticoagulante réduite. Nous poursuivrons l'identification des acteurs moléculaires impliqués dans les effets des antigènes ABH sur la fonction endothéliale en étudiant en particulier l'impact de ces antigènes sur le transcriptome des cellules.

00024 - Une nouvelle approche thérapeutique ciblée pour traiter la maladie veineuse thromboembolique

K. Jouffroy ¹, C. Fauth ¹, C. Mouriaux ¹, A. Thévenot ¹, M. Heestermans ², F. Cognasse ², P. Mangin ¹

¹Université de Strasbourg, Inserm, EFS Grand-Est, Umr-S1255, FMTS - Strasbourg (France),

²Établissement Français du Sang (EFS) Auvergne Rhône Alpes, F-42270 Saint-Etienne, France et Inserm, U1059, Sainbiose, Université Jean Monnet - Saint Etienne (France),

Introduction : La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) est la troisième maladie cardiovasculaire la plus fréquente derrière l'AVC ischémique et l'infarctus du myocarde. C'est une pathologie liée à des troubles de la coagulation qui englobe la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire. Les traitements actuels sont essentiellement des anticoagulants, mais ils favorisent le risque de saignement.

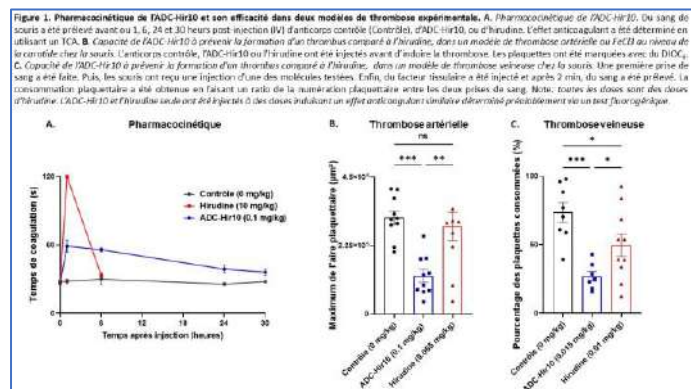
Nous avons développé une approche thérapeutique innovante d'anticoagulation ciblée, basée sur des Antibody-Drug-Conjugates (ADC), combinant un anticorps hautement spécifique de la fibrine à un inhibiteur direct de thrombine, une hirudine recombinante. Comme la molécule s'accumule au niveau d'un thrombus riche en fibrine, une faible concentration systémique suffit pour induire un effet anticoagulant suffisant, ce qui limiterait le risque de saignement.

Matériels et Méthodes : Nous avons généré 5 ADCs, dont un ADC dit "anticorps contrôle", n'étant pas lié à de l'hirudine. Leur effet anticoagulant et leur activité enzymatique ont été testés via un temps de céphaline activée (TCA) et un test fluorogénique. La capacité de l'ADC à cibler la fibrine a été évaluée *in vitro* en microfluidie et *in vivo* dans un modèle de thrombose au FeCl₃ au niveau de la carotide chez la souris. L'effet antithrombotique d'un des ADCs a été comparé à l'hirudine seule dans des modèles expérimentaux de thrombose artérielle, le modèle de thrombose au FeCl₃ au niveau de la carotide, et veineuse avec le modèle de thromboembolisme via injection de facteur tissulaire IV. La pharmacocinétique a été étudiée chez la souris en soumettant le plasma du sang prélevé avant injection d'ADC-Hir, et 1, 6, 24 ou 30h post-injection à un TCA. L'impact de l'ADC sur l'hémostase a été évalué via un temps de saignement au niveau de la queue chez la souris.

Résultats : Parmi les ADCs, l'ADC-Hir10 présente une activité anticoagulante efficace lors du TCA. Son activité inhibitrice de la thrombine atteint 65% comparé à celle de l'hirudine. L'ADC couplé à un fluorophore, marquait bien la fibrine dans un modèle de microfluidie et dans un modèle de thrombose artérielle basé sur une lésion vasculaire au FeCl₃ localisée au niveau de la carotide chez la souris. Concernant sa pharmacocinétique, une dose de 0.1 mg/kg d'hirudine liée à l'ADC-Hir10 présente un effet anticoagulant pendant au moins 30h, alors que l'hirudine seule à 10 mg/kg a un effet anticoagulant de moins de 6h (Fig.1). L'ADC-Hir10 présente une capacité plus importante à prévenir la formation d'un thrombus dans les deux modèles de thrombose veineuse et artérielle, comparé à une dose équivalente d'hirudine (Fig. 1). Enfin, l'ADC-Hir10 ne prolonge pas le temps de saignement à des doses efficaces utilisées dans le modèle de thrombose veineuse.

Conclusion : Nous avons développé une stratégie thérapeutique ciblée innovante qui prévient la formation d'une thrombose expérimentale, sans impact sur l'hémostase à des doses efficaces dans un modèle de thrombose veineuse.

Pharmacocinétique de l'ADC-Hir10 et son efficacité



00035 - A consistent in vivo factor VIII-equivalence is unlikely to exist for non-factor therapies

H. Maynadie¹, T. Sefiane¹, G. Mc Cluskey¹, M. Clavel², I. Peyron¹, F. Saller¹, M. Khamari¹, C.V. Denis¹, O.D. Christophe¹, C. Casari¹, P.J. Lenting¹

¹Université Paris-Saclay, Inserm, Hémostase Inflammation Thrombose U1176 - Kremlin Bicêtre (France), ²Inovation - Paris (France)

Introduction : Non-factor therapies are changing the treatment paradigm in hemophilia A, which was previously dominated by replacement-therapy using factor VIII (FVIII)-concentrates. Their FVIII-equivalence has remained unclear since in vitro assays generate variable responses. Here, we explored in vivo testing of two non-factor molecules, emicizumab and a sequence-identical analogue of marstacimab (SIA-marstacimab) in order to evaluate whether or not an absolute FVIII-equivalence exists for these agents.

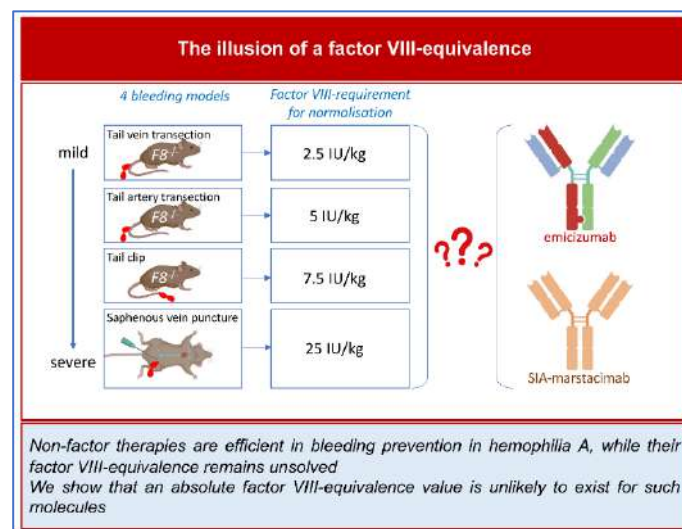
Matériels et Méthodes : We used four different bleeding models, tail vein transection (TVT)-model, tail artery transection (TAT)-model, tail clip-model and saphenous vein puncture (SVP)-model. Both molecules were compared to different dosages of recombinant FVIII for their capacity to correct bleeding in FVIII-deficient mice. Emicizumab and SIA-marstacimab were used at therapeutic doses of 55 microgram/ml and 16 microgram/ml, respectively.

Résultats : The severity of these bleeding models was different, with different doses of FVIII needed to reduce blood loss to levels of wild-type (wt)-mice. For instance, a dose of 2.5 IU/kg FVIII was needed for full correction in the TVT-model, whereas 25 IU/kg was needed in the SVP-model. Intermediate doses were required in the TAT-model (5 IU/kg) and tail clip-model (7.5 IU/kg). Importantly, FVIII treatment produced stable clots, without spontaneous rebleeds being observed. Both emicizumab and SIA-marstacimab displayed a variable, model-dependent FVIII-equivalence. For example, emicizumab compared to 5 IU/kg FVIII in the tail clip-model, while corresponding to 10 IU/kg in the SVP-model. For SIA-marstacimab, blood loss was similar to wt-mice in the TVT-, TAT- and tail-clip-models, while corresponding to 10 IU/kg in the SVP-model. Strikingly, both emicizumab- and SIA-marstacimab-treatment was associated with spontaneous rebleeds in the TVT-, TAT- and tail-clip-models, distinguishing them from FVIII-treatment.

Conclusion : Our data suggest that a single FVIII-equivalence is unlikely to exist for emicizumab, SIA-marstacimab and similar molecules, and that we should probably consider a range of FVIII-activity to which non-factor molecules may compare. It also pointed out that each molecule seems to behave differently

depending on local conditions and the type of injury, making it difficult to predict their efficiency when comparing them to FVIII.

The illusion of a Factor VIII equivalence.



00105 - Identification de biomarqueurs plasmatiques impliqués dans la régulation des taux de Neutrophil Extracellular Traps

G. Munsch¹, J. Emmerich², P.E. Morange³, C. James⁴, D.M. Smadja⁵, D.A. Tréguët¹

¹Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Umr 1219 - Bordeaux (France), ²Department of Vascular Medicine, Paris Saint-Joseph Hospital Group, University Paris Cité, Umr1153, Inserm, Cress - Paris (France), ³Cardiovascular and Nutrition Research Center (c2vn), Inserm, Inrae, Aix-Marseille University - Marseille (France), ⁴umr1034, Inserm, Biology of Cardiovascular Diseases, University of Bordeaux, Pessac, France. Laboratoire D'hématologie, Chu de Bordeaux - Pessac (France), ⁵Innovative Therapies in Hemostasis, Université de Paris, Inserm - Paris (France)

Introduction : Les Neutrophil Extracellular Traps (NETs) sont des biomarqueurs d'immuno-thrombose émergents étudiés dans de nombreuses pathologies comme l'Alzheimer, les maladies inflammatoires, métaboliques et cardiovasculaires dont la thrombose veineuse. A ce jour les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la variabilité interindividuelle des taux de NETs n'ont pas encore complètement été élucidés. Récemment [PMID:37388819], nous avons conduit une étude d'association génome-entier (GWAS) sur les taux plasmatiques de NETs dans un échantillon de 657 participants de l'étude FARIVE, ce qui nous a permis d'identifier des polymorphismes génétiques (SNP) situés au sein du mir-155 (proche du locus APP) modulant les taux de NETs. L'objectif du travail actuel est de poursuivre notre recherche de biomarqueurs moléculaires impliqués dans la régulation des NETs en confrontant les résultats de notre GWAS avec les résultats d'études de protéogénomique plasmatique.

Matériels et Méthodes : Dans ce travail, nous utilisons les résultats de 2 grandes études de protéogénomique plasmatique : 1/ l'étude UK Biobank où 2 940 protéines ont été mesurées avec la technologie Olink dans le plasma de 34 557 participants et 2/ l'étude Decode dans laquelle 4 907 protéines ont été mesurées avec la technologie Somascan dans le plasma de 35 559 individus. A partir de ces résultats et de ceux de notre propre GWAS sur les NETs, nous identifions des protéines plasmatiques présentant des déterminants génétiques partagés avec les NETs via une approche de Randomisation Mendélienne (RM).

Résultats : Comme attendu, les SNPs modulant les taux de la protéine *APP* (*Amyloid-beta precursor*) dans UK Biobank sont significativement ($p=7 \times 10^{-4}$) associés à une diminution des taux de NETs. De manière plus intéressante, les SNPs qui influencent les taux plasmatiques des protéines *PPBP* (*platelet basic protein*) et *PF4* (*platelet factor 4*) sont associés à une diminution des taux de NETs ($p=6 \times 10^{-5}$ et $p=1 \times 10^{-3}$, respectivement). Les déterminants génétiques de ces 2 protéines étant partagés à 98%. Ces résultats sont en accord avec de nombreux travaux mettant en évidence le rôle de *PF4* dans la production des NETs. A noter également que les déterminants génétiques de 2 protéines impliquées dans des mécanismes thrombotiques, *Kininogen-1* (*KNG1*), $p=6 \times 10^{-4}$ dans Decode, et *Protease nexin-1* (*SERPINE2*), $p=5 \times 10^{-4}$ dans UK Biobank, étaient associés aux taux de NETs.

Inversement, l'approche de RM a permis de montrer que les SNPs modulant les taux de NETs influençaient les taux plasmatiques de la protéine *Hepatitis A virus cellular receptor 1* (*HAVCR1*), $p=5 \times 10^{-4}$ dans Decode. Cette protéine, aussi connue sous le nom de *TIM-1*, est un récepteur membranaire dont le rôle dans les processus immuno-inflammatoires [PMID:24703780, PMID:36142146] et le risque d'AVC [PMID:32460577] a été récemment proposé.

Conclusion : A partir d'une stratégie de RM, ce travail apporte non seulement de nouveaux arguments en faveur du rôle de *PF4* dans la régulation des NETs mais suggère également un rôle pour de nouveaux acteurs des mécanismes d'immunothrombose associés aux NETs.

00088 - Poor FcRn recycling accounts for the limited increase of Fc-fused Factor VIII half-life

A. Reyes-Ruiz¹, S. Delignat¹, A. Bhale², V. Daventure¹, R.V. Lacombe¹, L. Dourthe¹, O. Christophe³, S. Justesen⁴, K. Venkataraman², J.D. Dimitrov¹, S. Lacroix-Desmazes¹

¹Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Centre de Recherche des Cordeliers, CNRS, Sorbonne Université, Université de Paris - Paris (France),

²Center for Bio-Separation Technology (CBST), Vellore Institute of Technology (vit) - Tamil Nadu (India),

³Laboratory for Hemostasis, Inflammation & Thrombosis, Unité Mixte de Recherche 1176, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Université Paris-Saclay - Le Kremlin-Bicêtre (France),

⁴Immunitrack Aps, Lersøe Park Alle 42, 2100 - Copenhagen East (Denmark)

Introduction : Fc-fused FVIII (rFVIII) is used to correct bleeding in hemophilia A patients. The 1.5-fold increase in half-life achieved upon fusing FVIII to the Fc fragment is disappointing as compared to the gain obtained for rFIX (3-fold). Such a limited increase in half-life is explained by the binding of the FVIII moiety to its chaperon, von Willebrand factor (VWF), which favors the catabolism of the FVIII/VWF complex by VWF-specific receptors. The recycling of Fc-fused proteins involves the binding, following endocytosis, of their Fc fragment to the neonatal Fc receptor (FcRn) at acidic pH. The protein is thus rescued from lysosomal degradation, recycled at the cell surface and release from FcRn at neutral pH. Interestingly, positive charges in the variable regions of human monoclonal IgG were shown to affect the recycling of the IgG by favoring interaction with the FcRn at neutral pH, thus preventing extracellular release and fostering lysosomal degradation. Because the FVIII C1 and C2 domains contain positively charged residues, we hypothesized that, in addition to endogenous VWF mediated catabolism, binding of FVIII to the FcRn may play a role in its poor recycling and hence short half-life.

Matériels et Méthodes : Binding to the human (h) and mouse (m) FcRn was studied by surface plasmon resonance at pH6 and 7.4 using a Biacore and ELISA. Electrostatic potential of molecules were calculated using the Coulomb method. Modeling of the rFVIII mutant was performed using I-TASSER. Half-lives were evaluated in VWF and FVIII-KO mice.

Résultats : At pH6, the binding affinities of rFVIII, rFIX and the two IgGs m66.6 and VRC01 were similar both for mFcRn and for hFcRn. At pH7.4, rFVIII and m66.6 -positively charged in the variable region- bound both mFcRn and hFcRn, while rFIX and VRC01 did not. Ion strength ELISA demonstrated the implication of positively charged residues in the binding of rFVIII and m66.6 to FcRn at neutral pH. Masking the C1 or C2 domains of FVIII using F(ab')₂ fragments from specific monoclonal IgG reduced the binding of rFVIII to FcRn at neutral pH. Anti-A2 F(ab')₂ fragments had no effect. A rFVIII^{C1C2} mutant, with reduced positive electrostatic potential in the C1 and C2 domains bound normally to FcRn at pH6 and marginally at pH7.4. Accordingly, FVIII^{C1C2} showed a longer half-life than rFVIII in VWF-KO mice, but not in FVIII-KO mice.

Conclusion : Binding to FcRn of the C1 and C2 domains of Fc-fused FVIII at neutral pH favours rFVIII routing towards lysosomes: mutations in C1 and C2 prevented rFVIII binding to FcRn at neutral pH, decreased its intracellular degradation and increased its half-life in vivo. We hypothesize that binding to endogenous VWF is not the only reason for a poor gain in half-life of therapeutic rFVIII.

00042 - Mise en évidence dans un modèle murin d'un risque prothrombotique associé à une mutation de la tubuline β1

T. Viellard¹, C. Repérant¹, J. Solarz¹, J.C. Bordet², C. Denis¹, A. Kauskot¹, D. Borgel¹, F. Adam¹

¹Inserm U1176 - Le Kremlin Bicêtre (France),

²Laboratoire d'hémostase, Centre de Biologie Est, Hospices Civils de Lyon, Bron - Bron (France)

Introduction : Les microtubules MTs, constitués de tubuline α et β, jouent un rôle crucial dans la biogenèse des plaquettes et leur morphologie. Alors que des mutations de la tubuline β1 (TUBB1) étaient jusqu'à présent associées à une macrothrombopénie et sans rôle très clair dans la fonction plaquettaire, nos travaux¹ ont mis en évidence une nouvelle mutation (homozygote) de TUBB1 (p.P160L) associée à des macroplaquettes sans thrombopénie, une hyperactivation plaquettaire et une dysgénésie thyroïdienne. Notre objectif est de caractériser le phénotype hémostatique d'un modèle murin porteur de la mutation TUBB1 p.P160L et de déterminer le(s) mécanisme(s) moléculaire(s) mis en jeu pouvant expliquer le phénotype des patients.

Matériels et Méthodes : Un modèle murin « knock-in » hétérozygote (HET) et homozygote (KI) pour la mutation p.P160L a été généré par CRISPR-Cas9. Les fonctions plaquettaires et l'organisation des MTs ont été étudiées *in vitro* et *in vivo* et comparées aux souris contrôles (WT).

Résultats :

Défaut morphologique : le compte plaquettaire des souris HET et KI est normal, mais une augmentation du volume plaquettaire moyen est observée (WT: 5,05 ; HET: 5,22 ; KI: 5,37 μm³; $p<0,001$). L'analyse par microscopie électronique confirme la présence de macroplaquettes associée à une désorganisation des MTs dans la bande marginale. L'expression de TUBB1 est significativement ($p<0,01$) diminuée, respectivement, dans les plaquettes HET et KI de 22,6 ± 4,5% et 42,6 ± 5,4%, par rapport aux WT. Ces résultats suggèrent un impact de la mutation sur l'organisation des MTs et la morphologie plaquettaire.

Activation augmentée de l'intégrine α_{IIb}β₃ : une augmentation significative ($p<0,001$) de l'activation de l'intégrine α_{IIb}β₃ est observée par cytométrie de flux pour HET (41 ± 12%) et KI (126 ± 22%) par rapport aux plaquettes WT après activation par la convulxine, alors que les réponses sont normales à l'ADP et à la

thrombine. Par ailleurs, l'inhibition des voies d'amplification (ADP et thromboxane A₂) restaure une activation normale de l'intégrine. Ces résultats suggèrent que l'hyperactivation de $\alpha_{IIb}\beta_3$ est spécifique de la voie glycoprotéine (GP) VI et est dépendante de l'amplification.

Profil prothrombotique: lorsque le sang est perfusé sur matrice de collagène à des taux de cisaillement artériolaire, les *thrombi* formés ont une taille significativement augmentée de $108 \pm 45\%$ pour HET et $104 \pm 39\%$ pour KI par rapport à WT ($p < 0,05$). Par ailleurs, dans un modèle de thrombose *in vivo* (lésion au FeCl₃), le temps d'occlusion est réduit dans les artérioles des souris HET et KI (WT: 33 ± 4 min ; HET: 25 ± 2 min ; KI: 22 ± 2 min ; $p < 0,05$). Ces résultats suggèrent que la mutation est associée à un profil prothrombotique.

Conclusion : Le modèle murin reproduit le phénotype observé chez les patients. Pour la première fois nous mettons en évidence qu'une mutation de TUBB1 peut être associée à un risque prothrombotique dépendant de la voie GPVI et des voies d'amplification par l'ADP/ thromboxane A₂.

¹ Stoupa A et al. *TUBB1 mutations cause thyroid dysgenesis associated with abnormal platelet physiology*. EMBO Mol Med. 2018;10:e9569.

Vendredi 13 septembre 2024 – 08h30 à 10h00
Communications orales – Hot topics multidisciplinaires

00037 - Laboratory response to unfractionated heparin at low antithrombin levels: an in-vitro study

P. Gueret ¹, A. Pontis ², A. Mansour ³, M. Gallin ¹, L. Maucorps ¹, F. Nedelec-Gac ¹, T. Lecompte ¹, J. Gouin-Thibault ⁴

¹Laboratoire d'hématologie, CHU Pontchaillou - Rennes (France),
²Efs, CHU Pontchaillou, Irset-Inserm-1085, Université de Rennes - Rennes (France),
³Service d'anesthésie Réanimation, CHU Pontchaillou, Irset-Inserm-1085, Université de Rennes - Rennes (France),
⁴Laboratoire d'hématologie, CHU Pontchaillou, Irset-Inserm-1085, Université de Rennes - Rennes (France)

Introduction : Unfractionated heparin (UFH) use is nowadays mainly limited to critically ill and fragile patients, who often encounter acquired antithrombin (AT) deficiency. The high inter-individual variability in response to UFH associated with the acquired AT deficiency have often been presented as a “resistance” or “reduced response” to UFH, leading to empirical AT administration. However, the relationship between AT plasma levels and anticoagulant effects of UFH, is not well established. Whether there is a minimum level of AT to achieve therapeutic anticoagulation (threshold) is often assumed but not supported by solid data.

The aim of this *in-vitro* study was to determine the relationship between AT plasma levels and anticoagulant effects of UFH.

Matériels et Méthodes : Increasing amounts of purified AT (Aclotine® - from 0 to 110 IU/dL, final concentration checked with STA®-Stachrom ATIII, Stago), and UFH (Héparine Choay® - from 0 to 0.85 IU/mL) were spiked into AT immuno-depleted plasma (Cryopep®).

Effects of increasing concentrations of UFH spiked into CRYOcheck® Pooled Normal Plasma (PNP, Cryopep®), were also studied.

Anticoagulant effects of UFH were assessed by measuring anti-Xa levels and aPTT assay, as well as thrombin generation test using: STA®-Liquid Anti-Xa (Stago, no dextran), BIOPHEN™ Heparin LRT (Hyphen Biophen, with dextran), STA-PTT Automate® (Stago), Actin® FS Activated PTT (Siemens) on a STAR MAX® 3 analyzer; “Calibrated Automated Thrombogram” (CAT) using PPP-reagent HIGH® (Stago).

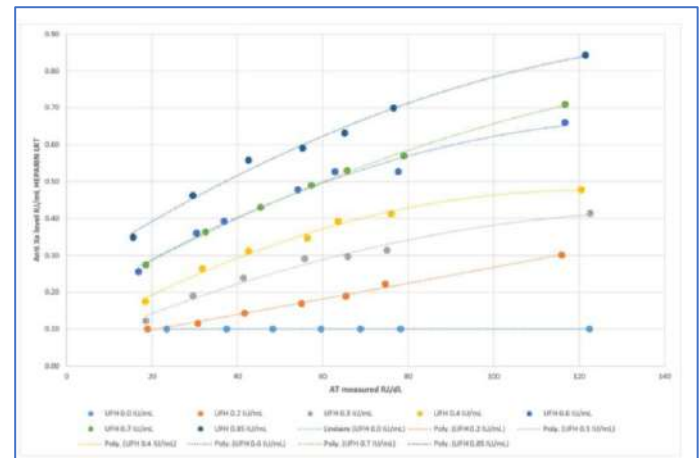
Résultats : The two anti-Xa assays displayed differences in the sensitivity to UFH. However, there was a strong positive relationship between anti-Xa with both reagents, and AT values without threshold.

Anti-Xa levels were detectable (> 0.1 IU/mL) and within the therapeutic range (> 0.3 IU/mL) with the lowest AT levels in presence of the highest UFH concentrations (Figure 1). Similar results were found with both APTT reagents.

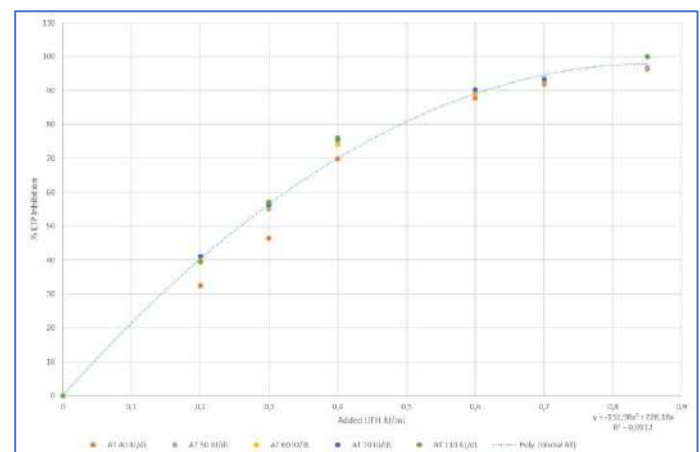
Regarding CAT, inhibition of Endogenous Thrombin Potential (ETP) (Figure 2) and of Peak Height was always found, with increasing UFH concentrations, irrespective of AT levels. However the lower the AT, the greater thrombin generation.

Conclusion : The results of this in-vitro study, suggest that in case of a reduced response to heparin in patients with low AT, increasing doses of UFH could overcome acquired AT deficiency in most patients, without AT administration.

Anti-Xa levels with increasing AT and UFH conc.



ETP inhibition with increasing AT and UFH conc.



00030 - Quand prescrire et comment interpréter les tests biologiques permettant le diagnostic de thrombopénie à l'héparine ?

C. Pouplard ¹, C. Vayne ¹, E. De Maistre ², A. Bauters ³, C. Mouton ⁴, O. Feugeas ⁵, B. Tardy ⁶, Y. Gruel ¹, N. Ajzenberg ⁷, D. Faille ⁷

¹Service Hématologie Hémostase, CHU de Tours - Tours (France),
²Service Hématologie Biologique, CHU Dijon Bourgogne - Dijon (France),
³Laboratoire d'hémostase Centre de Biologie Pathologie - Lille (France),
⁴Service d'hématologie Biologique, CHU de Bordeaux - Bordeaux (France),
⁵Lbm Trenz Bio67 - Strasbourg (France),
⁶Laboratoire d'hémostase, CHU de Saint Etienne - Saint Etienne (France),
⁷Laboratoire d'hématologie, Hôpital Bichat Aphp - Paris (France)

Introduction : Les thrombopénies induites par l'héparine (TIH) sont rares mais graves et leur diagnostic repose sur des critères cliniques et biologiques. Il existe une grande diversité de tests biologiques dont les sensibilités et spécificités sont différentes. L'objectif de ce travail a été de proposer des recommandations pour la prescription et l'interprétation de ces tests.

Matériels et Méthodes : Un groupe d' «experts» a rédigé, après analyse de la littérature, des propositions sur l'interprétation des tests biologiques en fonction de la probabilité clinique pré test (PC) de TIH. Nous présentons ici uniquement les propositions (hors CEC ou ECMO) ayant reçu un accord professionnel fort (> 70%) auprès 32 biologistes, 2 cliniciens et 10 cliniciens-biologistes de la SFTH.

Résultats : 1-La PC de TIH doit être évaluée avec le score des 4T avant la prescription de tests biologiques. Une vigilance particulière est recommandée pour les patients de réanimation car les performances du 4T sont moins bonnes.

2-Un score 4T faible permet d'exclure la TIH avec une VPN de 99,8% et rend inutile les tests biologiques. A l'inverse, un 4T intermédiaire ou élevé est en faveur d'une TIH possible voire probable et des tests biologiques sont nécessaires.

3-Les tests rapides immunologiques (TRI) (Stic, HemosIL, Accustar) peuvent être utilisés pour exclure une TIH uniquement chez les patients dont la PC de TIH est intermédiaire.

4-En cas de PC élevée le diagnostic ne peut pas être exclu si le test immunologique est négatif. L'héparine doit être remplacée par un anticoagulant non héparinique sans attendre et un autre test immunologique semi-quantitatif (TISQ) (HemosIL, Accustar ou ELISA) avec un test fonctionnel (TF) doivent être réalisés.

5-Si la PC est intermédiaire et le TRI réalisé vite (délai<24h) est négatif, l'héparine est poursuivie et le diagnostic de TIH est exclu. Si le TRI n'est pas réalisable rapidement, ou s'il est positif, l'héparine est remplacée par un autre anticoagulant et un TISQ avec un test fonctionnel doivent être réalisés.

7-La positivité d'un TISQ et d'un test fonctionnel permet de confirmer le diagnostic de TIH.

8-Si seul le TISQ est positif, l'interprétation prendra en compte le résultat quantitatif (valeur proche du seuil : TIH peu probable ; DO entre 1 et 2 ou CLIA entre 1 et 10 UA : TIH possible mais non confirmée ; DO > 2 ou CLIA > 10 UA : TIH très probable).

9-Si seul le test fonctionnel est positif, une TIH ne peut pas être éliminée et un centre expert doit être contacté.

Conclusion : Ces recommandations soulignent la difficulté d'interpréter les tests biologiques de diagnostic d'une TIH et la nécessité de prendre en compte la PC pour une prise en charge optimale du patient. Un centre expert doit être contacté cas de situation complexe.

00154 - Deciphering Hepatosteatosis and Coagulation Defects: Insights from Single-Cell RNA Sequencing

T. Bigot¹, J. Haas¹, B. Staels¹, A. Rauch¹, A. Dupont¹, M. Rosa¹, S. Susen¹

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

Introduction : The liver synthesizes most coagulation factors (CF), fibrinolytic proteins, and thrombopoietin. Chronic liver diseases (CLD) deeply affect CF synthesis and the hemostatic system, however the mechanisms and impacts on CLD progression remain unclear. Studies show anticoagulants can slow CLD progression and limit fibrosis by reducing microthrombi formation in the liver. However, these drugs expose patients to an increased bleeding risk. Understanding molecular mechanisms leading to these hemostatic defects in CLD would represent a major step forward in the standards of care and the development of novel therapies. We aim to decipher these mechanisms using single-cell RNA sequencing in a mouse model of diet-induced metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH).

Matériels et Méthodes : Mouse Model. Wild-type male C57BL/6J mice (8 weeks old) were purchased from Charles River Laboratories (France) and kept in a pathogen-free environment (12:12 hr light/dark cycle, 21°C-24°C) with ad libitum water and food. Littermates were randomized by body weight before starting the diet. Mice were fed either a control diet (CD, standard chow, 5% kcal fat) or a MASH diet (MD, 45% kcal fat, 40% kcal carbohydrate, 15% kcal protein with 1% cholesterol; SAFE diets, Augy, France) for 24 weeks.

Single-cell sequencing. Whole liver cells from 6 CD mice and 12 MD mice were isolated and assessed for concentration and viability. Cells from each mouse were labeled with distinct hashtag oligos (TotalSeq, Biolegend) and pooled. Single-cell isolation used 10x Genomics Technology with the Chromium Next GEM Single Cell 5' Kit v2 (ref 1000263). Single-cell cDNA synthesis and sequencing libraries were prepared with a single-cell 5' Library and Gel Bead kit (10x Genomics Technology). Libraries were sequenced with paired-end reads (Bgi). Preprocessing used Cellranger (v6), and downstream analyses were conducted with Seurat (v4.4.0) in R (v4.3.0) in a Docker (v26.1.3 build b72abbb) container.

Résultats : After preprocessing and integration, a Seurat object with all mice data was obtained (88816 cells with 23578 features after quality controls). Cell types were annotated using SCINA (v1.2.0) with a list of cell type-specific genes, identifying twenty-one cell types. Cell proportions were conserved between conditions (CD vs MD). We focused on hepatocytes and liver sinusoidal endothelial cells (LSECs), essential for CF production and activities. Pathway deregulation (Gene Ontology) in LSECs from MD mice showed the "regulation of coagulation" pathway (GO:0050818) upregulated (Top5, log₁₀[P] = -5.01) in the MD condition. These results suggest MASH onset as a pro-thrombotic event in the liver, partially implicating LSECs.

Conclusion : Mice developing liver steatosis show transcriptionally reduced liver hemostatic capacity. Single-cell RNAseq partially attributes this defect to LSECs. Deeper exploration of LSEC transcriptome and deregulated pathways will enhance understanding of the liver hemostatic impairments and may provide new diagnostic or therapeutic opportunities.

00027 - Influence réciproque entre les plaquettes sanguines et le tissu hépatique en contexte de maladies métaboliques

M. Borret¹, M. Bellio¹, A. Vauclard¹, M. Miquel¹, E. Lefrançais², L. Payrastré³, P. Valet⁴, A. Abot⁵, C. Knauf⁵, F. Briand⁶, T. Sulpice⁶, H. Guillou³, J.P. Pradere⁴, B. Payrastré¹, S. Severin¹

¹Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Inserm Umr 1297, Université Paul Sabatier - Toulouse (France),

²Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (IPBS), CNRS Umr 5089, Université Paul Sabatier - Toulouse (France),

³Toxalim, Inrae, Envnt, Inp-Purpan, Université Paul Sabatier - Toulouse (France),

⁴Institut Restore, Inserm Umr 1301, CNRS Umr 5070, Université Paul Sabatier - Toulouse (France),

⁵Enterosys Sa - Labège (France),

⁶Physiogenex - Escalquens (France)

Introduction : Les maladies hépatiques métaboliques (MASLD) sont des désordres métaboliques du foie qui constituent un problème majeur de santé publique mondiale. Les MASLD s'accompagnent d'une morbidité et d'une mortalité cardiovasculaires considérables. Du fait de leur origine multifactorielle, l'étiologie et les conséquences cardiovasculaires de ces hépatopathies métaboliques demeurent encore mal caractérisées, compliquant ainsi leur prévention et prise en charge. Diverses études dans des modèles murins et chez l'Homme ont montré qu'une thérapie anti-plaquettaire atténue les conséquences hépatiques délétères des stades tardifs et irréversibles de MASLD. Cependant, la contribution des plaquettes, que ce soit au niveau hépatique ou dans le risque cardiovasculaire, reste encore mal caractérisée, en particulier dans les phases précoces et réversibles de MASLD, la stéatose hépatique et la stéatohépatite.

Matériels et Méthodes : Des modèles murins nutritionnels de stéatose et de stéatohépatite ont permis d'analyser l'impact de ces maladies sur l'activation plaquettaire et la thrombose in vitro par des techniques classiques et in vivo par microscopie biphotonique. Dans ces modèles murins, la modulation pharmacologique de

l'activation ou du compte plaquettaire a permis d'analyser l'impact des plaquettes sur le métabolisme hépatique par des approches intégrées in vivo et des expériences in vitro sur des cellules hépatiques primaires fraîchement isolées, en utilisant des techniques histologiques, lipidomiques, métabolomiques, transcriptomiques, d'imagerie et de cytométrie de flux spectrale.

Résultats : Les phases précoces et réversibles de MASLD, la stéatose hépatique ou la stéatohépatite, sont responsables d'un recrutement plaquettaire et de la formation de microthrombi dans la microvasculature hépatique sans modifications majeures à l'échelle systémique du phénotype d'activation plaquettaire en réponse à divers agonistes et en condition de flux. Ces plaquettes recrutées au niveau local régulent le métabolisme gluco-lipidique hépatique en améliorant la tolérance au glucose par une diminution de sa production hépatique, en protégeant de l'accumulation de lipides et de l'inflammation hépatique, et en augmentant la perméabilité vasculaire hépatique. Les plaquettes influencent le métabolisme hépatique via leur sécrétome en agissant directement sur le phénotype des cellules endothéliales des microvaisseaux hépatiques et sur l'activité métabolique des hépatocytes.

Conclusion : Ces résultats mettent en lumière que dans des stades précoces de maladies métaboliques hépatiques, les plaquettes ne sont pas impliquées dans le risque cardiovasculaire associé à ces maladies mais protègent le foie des perturbations métaboliques et de l'installation des maladies métaboliques hépatiques. Ces résultats prometteurs fournissent de nouvelles perspectives thérapeutiques ciblant les acteurs plaquettaires dans le développement de MASLD.

Vendredi 13 septembre 2024 – 08h30 à 10h00
Communications orales – Les miscellanées du Nord

00072 - La recherche d'anticorps anti-emicizumab en pratique clinique

C. Auditeau ^{1,2}, C. Valsecchi ³, K. Bentounes ¹, A. Le Goff ¹, A. Harroche ⁴, C. Bally ⁴, D. Borgel ^{1,2}, F. Peyvandi ³, D. Lasne ¹

¹Laboratoire d'hématologie Biologique, Ap-Hp, Hôpital Necker Enfants Malades - Paris (France).

²Hith, Umr_s 1176, Inserm, Univ. Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France - Paris (France)

³Fondazione Irccs Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center - Milan (Italy).

⁴Centre de Traitement de L'hémophilie, Ap-Hp, Hôpital Necker Enfants Malades - Paris (France).

Introduction : L'emicizumab est un anticorps qui mime la fonction du facteur VIII, et dont l'utilisation a été approuvée pour le traitement prophylactique des patients hémophiles A sévères ou modérée avec phénotype hémorragique sévère. Dans de très rares cas, les patients peuvent développer des anticorps anti-emicizumab (anti drug antibody, ADA) entraînant la perte de l'efficacité du traitement. L'objectif de ce travail est de rechercher ces anticorps chez des patients pour lesquels cet effet indésirable est suspecté, puis de décrire les caractéristiques cliniques et biologiques des patients pour qui la recherche est positive comparées aux patients pour qui la recherche est négative.

Matériels et Méthodes : Nous avons collecté les données clinico-biologiques de l'ensemble des patients pour lesquels un ADA était suspecté dans notre centre. Ces patients saignaient ou avaient un TCK allongé, avec une concentration d'emicizumab très faible ou indétectable. Les tests qui ont été réalisés pour rechercher un ADA sont ceux décrits par Valsecchi et al. (JTH 2021). Les immunoglobulines totales des patients ont été purifiées, puis une technique Western Blot a été utilisée pour rechercher un potentiel ADA qui était révélé par sa liaison à de l'emicizumab biotinylé. Un ELISA sandwich dont le principe repose sur la capacité des ADAs à se lier à la fois à de l'emicizumab fixé au fond de la plaque et à de l'emicizumab biotinylé a été réalisé en complément.

Résultats : La concentration d'emicizumab était indétectable (<1µg/mL) pour 4 patients, à 1 µg/mL pour 1 patient, et plus élevée pour 2 patients (13 and 15µg/mL). Le TCK était allongé pour les patients dont la concentration en emicizumab était ≤1µg/mL (table). Six patients ont présenté un saignement, soit spontané (2/6), soit traumatique (4/6). Un ADA a été détecté chez deux patients avec les deux techniques utilisées, le western Blot et l'ELISA (figure). Ces deux patients sont ceux ayant présenté des saignements spontanés. L'initiation de l'emicizumab était plus récente chez ces deux patients par rapport aux six patients pour lesquels les tests étaient négatifs (6,5 ± 0,6 et 34,5 ± 22,0 mois, respectivement). Chez les patients pour lesquels un ADA a été retrouvé (ADA-positive patients), l'emicizumab a été stoppé et une tolérance immunitaire a été débutée car ces patients avaient également un inhibiteur anti-VIII. Chez les patients pour lesquels les résultats sont négatifs (ADA-negative patients), un défaut d'observance ou une mauvaise administration ont été mis en évidence, et les concentrations d'emicizumab mesurées au cours du suivi se sont progressivement normalisées.

Conclusion : les patients dont la recherche d'ADA était positive présentaient des saignements spontanés et leur concentration d'emicizumab était effondrée de manière persistente. Nous proposons de rechercher un ADA chez les patients présentant des saignements avec une concentration effondrée d'emicizumab

et/ou un TCA allongé. Les ADAs peuvent être recherchés par les méthodes décrites par Valsecchi et al.

References :

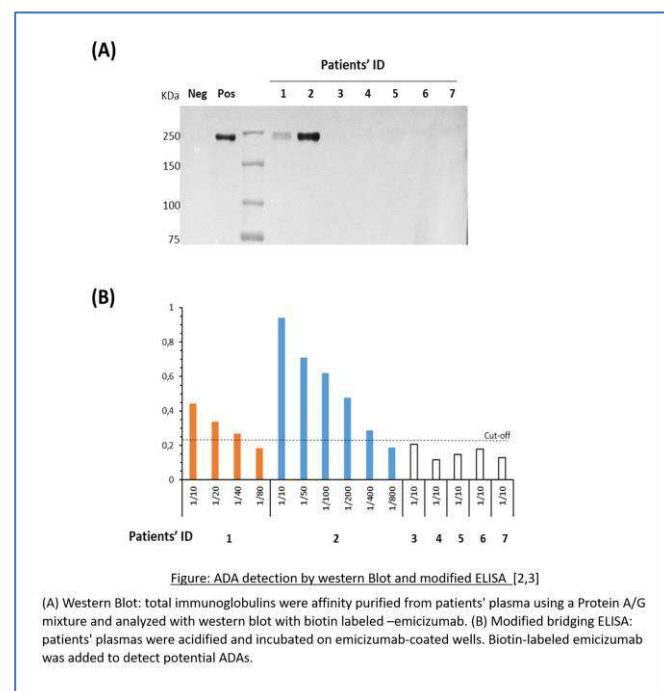
1. Harroche A, Sefiane T, Desvages M, Borgel D, Lasne D, Casari C, et al. Non-inhibitory antibodies inducing increased emicizumab clearance in a severe haemophilia A inhibitor patient. *Haematologica*. 1 août 2021;106(8):2287-90.
2. Valsecchi C, Gobbi M, Beeg M, Adams T, Castaman G, Schiavone L, et al. Characterization of the neutralizing anti-emicizumab antibody in a patient with hemophilia A and inhibitor. *J Thromb Haemost*. mars 2021;19(3):711-8.
3. Inc MG. Development and clinical utility of anti-emicizumab antibody... by Dr. Sara Arcudi [Internet]. [cité 16 janv 2024]. Disponible sur: <https://academy.isth.org/isth/2023/isth-2023-congress/381743/sara.arcudi.development.and.clinical.utility.of.anti-emicizumab.antibody.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3DPB0667>

Table : Données clinico-biologiques

Patient ID	ADA-positive patients			ADA-negative patients			
	1*	2	3	4	5	6	7
Age (years)	2	5	11	23	16	5	20
Anti-FVIII	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No
Emi. dosage	3 mg/kg /2 weeks	3 mg/kg /2 weeks	3 mg/kg /2 weeks	1.5 mg/kg/week	3 mg/kg /2 weeks	3 mg/kg /2 weeks	1.5 mg/kg/week
Time from Emi. initiation (months)	6.1	6.9	19.2	73.2	29.4	24.2	26.3
Emi. concentration	<1 µg/mL	<1 µg/mL	<1 µg/mL	15 µg/mL	13 µg/mL	<1 µg/mL	1 µg/mL
APTT ratio (patient/control)	2.19	2.57	1.43	0.87	0.84	1.62	1.36
Bleeding	Spontaneous ankle hemarthrosis	Spontaneous gum bleeding	Traumatic elbow hemarthrosis	Traumatic knee hemarthrosis	Traumatic ankle hemarthrosis	No bleeding event	No bleeding event
Emi. Concentration follow up	<1µg/mL (3 months later)	<1µg/mL (3 months later)	8.3 µg/mL (3 months later)	50 µg/mL (3 months later)	19 µg/mL (11 months later)	30µg/mL (11 months later)	27µg/mL (6 months later)
Emi. Stopped /continued	Stopped at 9.1 months from initiation	Stopped at 9.9 months from initiation	Continued	Continued	Continued	Continued	Continued
New treatment	Successful ITI	Ongoing ITI	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

Table : clinical and laboratory features of ADA-positive and ADA-negative patients in Necker Hospital's cohort
 APTT : activated partial thromboplastin time (N <1.2), Emi. : emicizumab, anti-FVIII : presence of anti-FVIII inhibitor, ITI : induced immune tolerance, N.A. : not applicable. * case report published [1]

Figure: Détection des ADA par Western Blot et ELISA sandwich



00071 - Propositions de standardisation des tests fonctionnels pour le diagnostic des thrombopénies induites par l'héparine

D. Faille¹, C. Vayne², E. De Maistre³, A. Bauters⁴, C. Mouton⁵, O. Feugeas⁶, B. Tardy⁷, Y. Gruel², N. Ajzenberg¹, C. Pouplard²

¹CHU Bichat - Paris (France),

²CHU Tours - Tours (France),

³CHU Dijon - Dijon (France),

⁴CHRU Lille - Lille (France),

⁵CHU Bordeaux - Bordeaux (France),

⁶CHRU Strasbourg - Strasbourg (France),

⁷CHU Saint-Etienne - Saint-Etienne (France)

Introduction : Le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est complexe. Il repose sur l'évaluation de la probabilité clinique (PC) pré-test de TIH et sur la détection, par des tests fonctionnels (TF), d'anticorps anti-facteur 4 plaquettaire/héparine (APF4) activant les plaquettes. Le rôle du biologiste est majeur dans le choix des tests et leur interprétation, pour un diagnostic et un traitement adapté. Cependant, les TF sont nombreux, ont des performances variables et manquent de standardisation. Un des objectifs de ce travail est de proposer des recommandations claires pour la réalisation et l'interprétation des TF.

Matériels et Méthodes : Après analyse de la littérature et discussions, un groupe de 10 « experts » a rédigé 81 propositions portant sur le diagnostic biologique de la TIH dont 31 sur les TF. 25 membres de la SFTH réalisant des TF dans leur laboratoire ont voté ces propositions. 27 propositions ont reçu un accord professionnel fort (≥ 70%).

Résultats :

- 1- Le prélèvement du patient doit être réalisé le plus tôt possible après la suspicion de TIH en raison d'une diminution rapide de la pathogénicité des APF4.
- 2- Les TF peuvent être réalisés sur plasma ou sérum. Le nombre de cycles de congélation/décongélation doit être limité en raison du risque de formation d'agrégats d'IgG à l'origine d'une activation non spécifique des plaquettes.
- 3- L'échantillon doit être pré-chauffé ≥ 30 min à 56°C pour minimiser le risque d'activation plaquettaire non spécifique.
- 4- Afin de vérifier la bonne réponse des plaquettes du donneur aux APF4, un échantillon de patient TIH ou l'anticorps monoclonal 5B9 doit être testé systématiquement comme contrôle positif, dans les mêmes conditions que l'échantillon du patient.
- 5- Les TF doivent être réalisés dans un délai de 4h après le prélèvement du donneur de plaquettes.
- 6- Deux concentrations faibles d'héparine (≤ 1 UI/mL) et une forte (≥ 10 UI/mL) doivent être testées systématiquement.
- 7- Une activation plaquettaire sans héparine peut témoigner d'une plus forte pathogénicité des APF4, en lien avec un tableau clinique plus sévère.
- 8- Il est recommandé de considérer un TF positif si une activation est observée sur les plaquettes de ≥ 2 donneurs. Une activation plaquettaire objectivée avec un seul donneur peut suffire à confirmer le diagnostic de TIH sous réserve de la validation des contrôles et d'un test immunologique semi-quantitatif (TISQ) positif.
- 9- En cas de PC élevée et/ou de titre élevé d'APF4 détecté par un TISQ, il est recommandé de tester l'échantillon sur ≥ 3 donneurs différents avant de conclure que le TF est négatif. Une réévaluation de la PC ou un TF sur un autre prélèvement peuvent être proposés.

Conclusion : Les TF de diagnostic de TIH doivent répondre à des exigences strictes de qualité. Une confrontation clinico-biologique est toujours nécessaire pour décider de leur réalisation et pour les interpréter.

00129 - La base de données "GEHT" des variants humains du fibrinogène : un recul de 24 ans

M. Hanss¹, Z. Sovova², P. De Mazancourt³

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

²Laboratoire d'hématologie - Prague (Czech Republic),

³Laboratoire de Biologie Moléculaire, Hôpital A. Paré, Ghu Aphp Paris-Saclay - Boulogne-Billancourt (France)

Introduction : Les variations constitutionnelles du fibrinogène sont des maladies rares regroupant afib-, hypofib-, hypodysfib- et dysfibrinogénémies. Hormis pour quelques cas spécifiques, si la caractérisation biologique est aisée, la traduction clinique est variable : les dysfibrinogénémies par exemple peuvent être asymptomatiques ou s'accompagner d'hémorragies, thromboses, amyloses, manifestations parfois très sévères, et justifiant de traitements antithétiques. Le recensement des observations publiées permet d'identifier facilement des variations structurales similaires ou proches ou d'intérêt pour la prise en charge.

Matériels et Méthodes : Les variants du fibrinogène sont inclus dans la base mise en ligne en 2000 sur le site du GEHT (<https://site.geht.org/base-de-donnees-fibrinogene/>) initialement lorsqu'une description de variation des protéines Aalpha, Bbêta ou gamma ou des gènes FGA, FGB, FGG a été publiée. La recherche est effectuée par PubMed essentiellement. Les variations sont classées en fonction de la position de la protéine mature (données disponibles dans les premières publications), mais toutes les données géniques et protéiques fournies par les auteurs sont incluses, en respectant la nomenclature utilisée. Les tables des gènes FGA et FGB ont été mises à jour 54 fois, FGG 53 fois.

Résultats : En avril 2024, 486 variations géniques ou protéiques originales ont été répertoriées, correspondant à 1944 cas (apparentés inclus). Elles indiquent une localisation sur FGA pour 39%, FGB 26%, et FGG 35%, et sont composites dans 6% des cas.

En suivant les définitions attribuées par les auteurs, les dysfibrinogénémies représentent 50% des cas, les hypofib- 19%, les afib- 15%, les amyloses FGA 9%, les hypodysfib- 5%, les maladies de surcharge hépatiques 2%.

Les deux sites de variation prédominante (« hot-spot ») sont l'arginine 35 de la chaîne Aalpha native (16 de la protéine mature ; n=320), et l'arginine 301 de la chaîne gamma (275 de la protéine mature ; n=198*).

Devant la publication de grandes séries, la possibilité de redondance, la justification de critères de classement en accord avec les pratiques et la nomenclature actuelle, une évolution de la base est nécessaire et engagée.

Conclusion : Afin de permettre un accès aisé aux cas décrits et rechercher une ségrégation avec une éventuelle expression clinique, comme pour les dysfibrinogénémies à haut risque thrombotique, le recensement des cas publiés a été initié dans une base bâtie à partir de l'année 2000, hébergée initialement sur le site du GEHT. L'amélioration et la diffusion des techniques d'identification de variants aboutit à la publication de séries de patient importantes. Une évolution de cette base a été engagée qui devrait permettre de répondre à ces objectifs en améliorant les inclusions, en élargissant la nature des données collectées et en autorisant une présentation des données répondant à des critères de nomenclature optimaux.

* Chiffre à corriger après la mât de la table FGG.

Hanss M, Biot F. A database for human fibrinogen variants. *Ann N Y Acad Sci* 2001

Casini A, Undas A, Palla R, Thachil J, de Moerloose P. *Diagnosis and classification of congenital fibrinogen disorders: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost* 2018

00052 - Evaluation prospective d'une nouvelle méthode automatisée de mesure de l'activité d'ADAMTS13 sur l'automate CEVERON® S100

B. Joly¹, H. Deniau¹, C. Doinel¹, A. Delton¹, V. Siguret¹, P. Coppo², A. Veyradier¹

¹Service d'hématologie Biologique, Laboratoire National Adamts13, Hôpital Lariboisière, Ap-Hp.nord, Université Paris Cité - Paris (France),
²Service d'hématologie, Hôpital Saint-Antoine, Ap-Hp.sorbonne Université (Ap-Hp.6) - Paris (France)

Introduction : Le purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) est une forme de microangiopathie thrombotique (MAT) dont la physiopathologie repose sur un déficit fonctionnel sévère en ADAMTS13. La mesure de l'activité d'ADAMTS13 est indiquée pour la confirmation diagnostique de PTT (activité <10 UI/dL), le monitoring d'un traitement par caplacizumab ou par ADAMTS13 recombinante, et le suivi des patients atteints de PTT afin de détecter une rechute biologique ADAMTS13 (activité <20 UI/dL). Le nouveau test Technofluor ADAMTS13 activity® permet de mesurer rapidement l'activité d'ADAMTS13 par fluorimétrie sur l'automate CEVERON® S100. L'objectif de ce travail est d'évaluer les performances analytiques et diagnostique de ce nouveau test en conditions de vie réelle.

Matériels et Méthodes : L'activité d'ADAMTS13 a été mesurée par 2 méthodes fluorimétriques, le nouveau test Technofluor ADAMTS13 activity® sur l'automate CEVERON® S100 (Technoclone, Autriche) et la méthode de référence FRET-VWF73, dans des échantillons de plasma citraté en conditions de vie réelle (12/01-04/04/2024) et dans des échantillons sélectionnés rétrospectivement dans la biobanque du CNR-MAT afin d'évaluer plus spécifiquement la robustesse de ce nouveau test dans la zone critique 0-20 UI/dL. Les performances diagnostique et analytique du nouveau test ont été évaluées.

Résultats : Quatre cents prélèvements ont été testés en condition de vie réelle et 100 prélèvements ont été testés rétrospectivement. Les échantillons ont été prélevés dans le cadre des soins à la phase aiguë du PTT (diagnostic puis monitoring de l'activité d'ADAMTS13), au cours du suivi du PTT (rémission, rechute biologique ADAMTS13 +/- rechute clinique), et aussi pour documenter d'autres MAT. Ces prélèvements couvrent l'ensemble du domaine de mesure de l'activité d'ADAMTS13 compris entre <10 et 150 UI/dL (Tableau 1).

Les performances analytiques du test Technofluor ADAMTS13 activity® sur CEVERON® S100 pour la mesure de l'activité d'ADAMTS13 sont très satisfaisantes, avec une limite de détection de 0,1 UI/dL, des CV de répétabilité et de reproductibilité <10% (CV moyen de répétabilité : 8,1%, CV de reproductibilité de 6,1% pour le niveau haut [89 UI/dL], et de 7,5% pour le niveau bas [41 UI/dL]). Ces résultats confirment la robustesse de ce test dans l'intervalle critique 0-20 UI/dL. La comparaison avec la méthode FRET-VWF73 est satisfaisante (R2 : 0,873, p<0,0001, figure 1), tout comme ses performances pour le diagnostic et le suivi des patients atteints de PTT (spécificité : 99%, sensibilité : 91%, VPP : 94% et VPV : 99%). Cette évaluation n'a pas mis en évidence d'interférence analytique avec ce nouveau test.

Conclusion : Le test Technofluor ADAMTS13 activity® sur l'automate Ceveron® S100 est une technique rapide, fiable et bien adaptée pour la mesure de l'activité d'ADAMTS13 au diagnostic et dans le suivi des patients atteints de PTT. La validation de la matrice sérum est en cours.

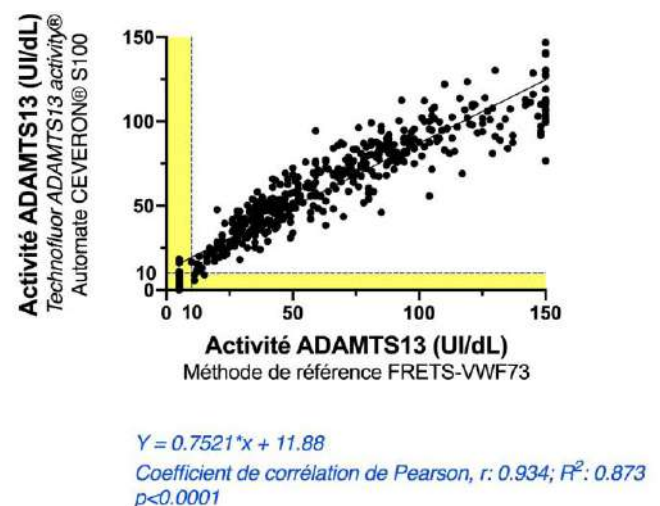
Echantillons testés (plasma citraté)

Tableau 1 : Échantillons testés (plasma citraté).

Activité d'ADAMTS13 (FRETS-VWF73, UI/dL)	Nombre d'échantillons testés (plasma citraté)
<10	53
[10-20[23
[20-50[156
[50-100[177
≥100	91
TOTAL	500

Comparaison des mesures d'activité d'ADAMTS13

Figure 1. Comparaison des mesures de l'activité d'ADAMTS13



00074 - Fitusiran-treatment modulates the ratio between alpha- and beta-antithrombin isoforms

G. Mccluskey¹, H. Maynadié², C. Casari¹, D. Borgel³, L. Frenzel⁴, E. Bianchini¹, O.D. Christophe¹, C.V. Denis¹, P.J. Lenting¹

¹Université Paris-Saclay, Inserm U1176 - Le Kremlin Bicêtre (France),
²Université Paris-Saclay, Inserm U1176, et Centre de Référence de l'hémophilie et des Maladies Hémostatiques Constitutionnelles Rares, Hôpital Bicêtre Ap-Hp - Le Kremlin Bicêtre (France),
³Université Paris-Saclay, Inserm U1176, et Service d'hématologie Biologique, Hôpital Necker Enfants Malades Ap-Hp, Paris, France - Le Kremlin Bicêtre (France),
⁴Service d'hématologie Biologique, Hôpital Necker Enfants Malades Ap-Hp, Paris, France, et Service d'hématologie Adulte, Hôpital Necker Enfants Malades Ap-Hp, Paris, France - Paris (France)

Introduction : Fitusiran, an investigational siRNA therapeutic lowers antithrombin (AT) expression to restore thrombin generation in patients with hemophilia A or B, regardless of inhibitor status. Residual AT activity is 15-35% in fitusiran-treated patients, which associates with a significant decrease in bleeding rates. AT activity depends on two distinct isoforms: 1) the alpha isoform, which carries 4 glycosylation sites and represents 90% of circulating AT; and 2) the beta isoform, which carries 3 glycosylation sites and represents 10% of circulating AT. The beta isoform has a 10-fold higher affinity for heparin than the alpha isoform, and is 2-fold more active under physiological conditions. The aim of the study was to explore if fitusiran treatment modulates the distribution of alpha and beta isoforms in the circulation.

Matériels et Méthodes : Plasma from patients under fitusiran treatment (n=8) was compared to that of healthy controls (n=8). Factor VIII (FVIII)-KO mice received 2x10 mg/kg fitusiran at one-

week interval. For human and mouse, AT antigen levels were measured using ELISA and AT activity was measured in low (0.15 M) and high (1.1 M) NaCl, to decipher between the total and beta AT activities respectively. Primary hepatocytes were treated with fitusiran (1000ng-50ng).

Résultats : AT antigen levels in fitusiran-treated patients were significantly reduced compared to healthy controls (11±2% vs 93±6%, p<0.0001), as was total AT activity in low NaCl conditions (17±3% vs 108±7%, p<0.0001). Unexpectedly, the activity/antigen ratio was higher in patients compared to controls (1.5±0.1 vs 1.2±0.1, p=0.0002), indicating more potent AT activity in patients. AT activity was also measured in high NaCl conditions in order to specifically measure beta isoform activity. We observed a significant increase in the high/low NaCl activity ratio in fitusiran-treated patients compared to controls (2.5±0.5 vs 1.1±0.1, p<0.0001), indicating that beta-AT levels are elevated upon fitusiran treatment. This pattern was also observed in fitusiran-treated FVIII-KO mice. Total AT activity was 18±3% in treated mice vs 121±21% in controls (p<0.0001). The high/low NaCl activity ratio was significantly increased 5-6-fold in fitusiran-treated FVIII-KO mice (4±1 vs 0.7±0.1; p<0.0001).

Increased levels of beta-AT were confirmed in immunoprecipitation experiments using both human and murine samples. Interestingly, no changes in alpha-AT and beta-AT bands were observed when analyzing supernatants of control and fitusiran-treated hepatocytes, suggesting that changes in ratio of both isoforms occur after secretion in the circulation.

Conclusion : Transcriptional silencing with fitusiran causes a shift in the isoform distribution of AT, resulting in a relative increase of the more active beta-AT isoform. Our data provide a rationale to measure AT activity rather than antigen in fitusiran-treated patients.

00078 - Intérêt d'une calibration spécifique pour la surveillance biologique des traitements par Facteur IX à demi-vie prolongée

C. Nougier ¹, F. Grand ², F. Blanc-Jouvan ³

¹Hospices Civils de Lyon - Bron (France),

²CHU Poitiers - Poitiers (France),

³CH Annecy - Annecy (France)

Introduction : La surveillance biologique des patients hémophiles B traités par FIX à demi-vie prolongée (IXEHL) repose sur la mesure d'activité du FIX (FIX:C). La littérature décrit de nombreuses discordances en fonction des réactifs utilisés pour le FIX :C chromométrique, conduisant parfois pour le suivi biologique à proscrire certains kits pourtant utilisés en routine. Les laboratoires doivent donc disposer de plusieurs méthodologies (réactifs, calibrations) à adapter en fonction du traitement en IXEHL. **CALSPE9** est une étude multicentrique réalisée par le groupe **BIMHO** dont l'objectif est d'évaluer l'intérêt d'une calibration spécifique avec différents réactifs pour le dosage chromométrique du FIX :C au cours de la surveillance des patients traités par IXEHL.

Matériels et Méthodes : Des calibrants en IXEHL et échantillons ont été préparés au laboratoire central (Lyon) à l'aide d'une solution de rIX-RP (Idelvion® 250 UI), de rIX-Fc (Alprolix® 500 UI) ou de rIX (Benefix® 250 UI), diluée en plasmas déficients en FIX (Cryopep). Les échantillons contenaient 3 niveaux (proche de 100,50 et 10%) de rIX-FP (E1 à E3), de rIX-Fc (E4 à E6), ou de rIX (E7 à E9). La cible de chaque échantillon a été déterminée à l'aide des réactifs utilisés pour titrer le médicament (Pathromtin LS, Actin FS, aPTTa respectivement). Ces calibrants et échantillons ont été envoyés aux 20 laboratoires participants (Annecy, Lille, Dijon, Tours, Besançon,

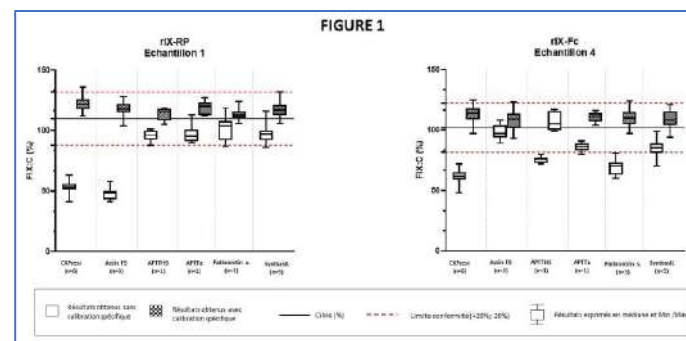
Limoge, Paris Bicêtre et Necker, St-Etienne, Versailles, Lyon, Montpellier, Rouen, Toulouse, Strasbourg, Caen, Bordeaux, Nancy, Poitiers, Marseille). Le FIX:C a été mesuré par technique chromométrique par chaque centre en triplicata sur 3 séries indépendantes, en utilisant le réactif de routine. Le dosage employait une calibration spécifique r-IX-FP (échantillons E1 à E3), une calibration spécifique rIX-Fc (E4 à E6), ou la calibration habituelle (E1 à E9). Les résultats obtenus étaient exprimés en % par rapport à la cible(%C). Un % supérieur à ± 20% était jugé non conforme (en rouge Tableau 1).

Résultats : En utilisant la calibration habituelle, les FIX:C étaient significativement différents en fonction des réactifs utilisés (figure 1). Les réactifs CK Prest et Actin FS sous-estimaient de plus de 40% le FIX:C sous rIX-RP. Pour les échantillons contenant du rIX-Fc, le CK Prest, l'APTT HS et le Pathromtin SL sous-estimaient le FIX:C de 39 à 22% (tableau 1). Quatre des six réactifs testés étaient jugés non conformes pour le suivi biologique des IXEHL (tableau 1).

Lorsque la calibration spécifique était utilisée, pour les 3 niveaux de IXEHL, tous les réactifs étaient jugés conformes [% C= 91 à 120%] (tableau 1). Les résultats obtenus pour les 3 niveaux n'étaient pas significativement différents entre les laboratoires (figure 2) avec une variabilité inter laboratoire inférieure à celle retrouvée pour le dosage de rIX. Les calibrations spécifiques étaient stables sur les 3 séries indépendantes (CV < 10%) pour tous les laboratoires participants.

Conclusion : L'étude **CALSPE9** démontre l'intérêt de disposer de calibrant spécifique (rIX-RP et rIX-Fc) pour une meilleure justesse et précision des dosages de FIX:C utilisés pour la surveillance biologique des patients traités par IXEHL. Dans cette configuration tous les réactifs pourraient être utilisés évitant la multiplication de référence et technique au sein du laboratoire.

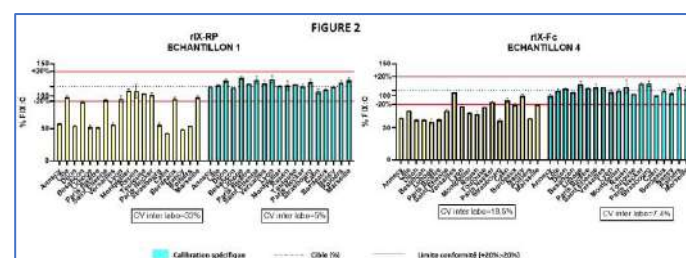
Résultats FIX:C selon les réactifs et calibrations



FIX (%Cible) selon les réactifs et calibrations

Echantillons	Cible (%)	Absence de calibration spécifique						En utilisant une calibration spécifique					
		CKPrest	ActinFS	APTT HS	APTT Pathromtin	Pathromtin SL	Synthasil	CKPrest	ActinFS	APTT HS	APTT Pathromtin	Pathromtin SL	Synthasil
E1 (rIX-RP)	110%	96%	43%	52%	97%	91%	98%	100%	104%	109%	103%	104%	100%
E2 (rIX-RP)	98%	46%	40%	91%	90%	94%	87%	112%	91%	107%	110%	109%	101%
E3 (rIX-RP)	7.8%	52%	41%	98%	98%	100%	81%	104%	111%	106%	110%	109%	97%
E4 (rIX-Fc)	102%	91%	90%	75%	84%	95%	82%	100%	103%	100%	100%	102%	100%
E5 (rIX-Fc)	94%	91%	97%	79%	80%	97%	82%	112%	100%	104%	103%	107%	102%
E6 (rIX-Fc)	6.8%	92%	91%	95%	100%	100%	81%	104%	111%	106%	110%	109%	97%
E7 (rIX)	94%	99%	99%	100%	100%	100%	94%	105%	94%	107%	110%	111%	104%
SB (rIX)	82%	100%	100%	100%	100%	100%	90%	105%	94%	107%	110%	111%	104%
SB (rIX)	7%	95%	99%	100%	100%	100%	97%	105%	94%	107%	110%	111%	104%

Résultats FIX (échantillons 1 et 4) par centres



Posters affichés – Prix SFTH
Mercredi 11 et jeudi 12 septembre
Hémostase et Hémorragie

00001 - Thérapeutique ciblée par sotorasib et Willebrand acquis : à propos d'un cas

D. Desprez¹, M. Julien², L. Pierre³, J. Wimmer⁴, A. Herb⁵, L. Sattler⁵, A.C. Gerout², O. Feugeas³, E. Jeanpierre⁶

¹Centre de Ressources et Compétences : Maladies Hémorragiques Constitutionnelles, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Strasbourg (France) - Strasbourg (France),

²Service de Pharmacie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Strasbourg (France),

³Centre de Ressources et Compétences : Maladies Hémorragiques Constitutionnelles, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Strasbourg (France),

⁴Laboratoire d'hématologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Strasbourg (France),

⁵Laboratoire d'hématologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg - Strasbourg (France),

⁶Laboratoire d'hématologie, Hôpitaux Universitaires de Lille - Lille (France)

Introduction : le syndrome de Willebrand acquis (SWA) est une maladie hémorragique rare dont le tableau clinico-biologique est similaire à la maladie de Willebrand constitutionnelle. Probablement sous-estimée, son incidence reste faible. Les pathologies responsables du SWA sont variées et vont des syndromes lymphoprolifératifs aux maladies auto-immunes. La stratégie thérapeutique consiste à identifier la pathologie sous-jacente afin de proposer le traitement de l'affection causale.

Matériels et Méthodes : nous rapportons le cas d'un patient de 79 ans atteint d'un SWA diagnostiqué en 1991 dans un contexte d'hémorragies digestives répétées. La caractérisation phénotypique était évocatrice d'une VWD de type 2 avec des taux de facteur VIII, d'antigène de Willebrand (vWF:Ag) et d'activité cofacteur de la ristocétine (vWF:RCo) respectivement à 40 %, 20 % et <10%, associés à une perte des multimères de haut poids moléculaire (HMWM). L'étiologie acquise a été évoquée face à cette maladie de Willebrand qualitative, devant l'absence d'antécédent hémorragique personnel et familial. Un ratio entre le propeptide du vWF et vWF:Ag de 3,95 a conforté cette hypothèse. Un bilan clinico-biologique complet a permis de diagnostiquer une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) à IgM kappa associée à un rétrécissement aortique calcifié. Le patient est revu 2 fois par an pour surveillance clinique et hématologique. Le pic d'immunoglobuline monoclonale est resté stable et de faible abondance. L'évolution clinique a été marquée par de nombreux épisodes de mélénas et d'épistaxis traités par des injections de FVW plasmatique, un traitement par immunoglobuline IV s'étant montré inefficace. En 2022, un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) est diagnostiqué. Une cure de chimiothérapie est administrée puis arrêtée pour toxicité. Deux mois après, un traitement par sotorasib est initié, permettant une non-progression tumorale initiale.

Résultats : un an après l'instauration du sotorasib, les épisodes hémorragiques s'amendent, le bilan d'hémostase primaire se normalise avec une activité du vWF (vWF:GPIbM) par technique turbidimétrique à 125% (taux superposable au vWF:RCo). L'analyse des multimères montre une restauration des HMWM, l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) ne retrouve plus le pic monoclonal. Malheureusement, le patient décède dans un tableau de pleurésie carcinomateuse 18 mois après le diagnostic carcinologique alors que paradoxalement il ne saigne plus.

Conclusion : le sotorasib est un inhibiteur de tyrosine kinase ayant l'AMM en monothérapie dans le traitement des adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant la mutation G12C de la protéine

KRAS. Cette dernière a par ailleurs été décrite par une équipe coréenne (Yoggoog Kim and all) au sein de cellules plasmocytaires. Aussi l'hypothèse de la guérison du SWA de notre patient par le sotorasib et de la normalisation de l'EPS reposerait sur le portage de cette mutation par les cellules clonales lymphocytaires.

00032 - Emicizumab et insuffisance rénale chronique sévère : à propos d'un cas strasbourgeois

M. Julien¹, L. Pierre¹, J. Wimmer², A. Herb², L. Sattler², A.C. Gerout³, O. Feugeas¹, D. Desprez¹

¹Centre de Ressources et de Compétences-Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - Strasbourg (France),

²Laboratoire D'hématologie, Hôpitaux Universitaires De Strasbourg - Strasbourg (France),

³Service de Pharmacie, Hôpitaux Universitaires D Strasbourg - Strasbourg (France)

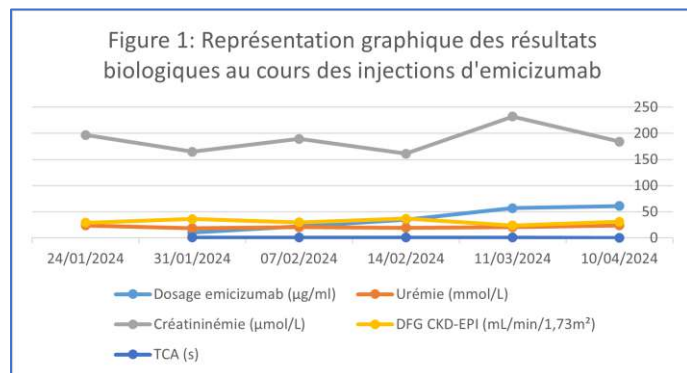
Introduction : Emicizumab (Hemlibra®) est un anticorps monoclonal humanisé bispécifique qui mime la fonction du FVIIIa en se liant au FIXa et au FX, restaurant partiellement une hémostase efficace chez les patients atteints d'hémophilie A (HA). Ce traitement s'administre par voie sous-cutanée et représente une avancée thérapeutique majeure dans la prise en charge des patients. Depuis mars 2020, date de l'extension d'AMM pour les patients avec hémophilie A modérée, on observe une augmentation exponentielle des prescriptions ; ces dernières peuvent également concerner des patients avec des comorbidités. Bien que l'insuffisance rénale aiguë et chronique soit plus fréquente dans la population hémophile que dans la population générale, il n'existe que peu de données concernant l'utilisation d'Hemlibra® chez les patients atteints de maladie rénale chronique sévère.

Matériels et Méthodes : Nous rapportons le cas d'un patient HA sévère de 70 ans présentant de nombreuses comorbidités (hypertension artérielle, hépatite C sans cryoglobulinémie et VIH+ non répliquatif dans un contexte polytransfusionnel) en prophylaxie tertiaire par rFVIIIc. Une maladie de Berger a été diagnostiquée chez lui il y a 15 ans. Malgré le respect des règles hygiéno-diététiques, sa fonction rénale s'est dégradée progressivement. Récemment, le débit de filtration glomérulaire (DFG) est retrouvé à 24 ml/min/1,73 m². En parallèle, devant une recrudescence d'hémarthroses malgré une prophylaxie bien conduite, un traitement par emicizumab est initié à la posologie standard de 3mg/kg/semaine pendant 4 semaines, puis 1,5mg/kg/semaine.

Résultats : L'efficacité clinique est rapidement bonne. Une surveillance biologique avec mesure du DFG et de la concentration d'emicizumab hebdomadaire puis mensuelle par méthode chromatométrique est instaurée (cf. Figure1). A l'équilibre, la concentration est à 61 µg/ml pour une créatininémie à 184 µmol/l (VN 88-150 µmol/l).

Conclusion : Conformément aux données modestes de la littérature et de l'AMM, nous n'avons pas observé d'accumulation d'emicizumab chez notre patient atteint d'insuffisance rénale sévère.

Résultats biologiques et dosages d'emicizumab



Résultats biologiques et dosages d'emicizumab

	J0	J7	J14	J21	J56	J86
Dates injection emicizumab	24/01/2024	31/01/2024	07/02/2024	14/02/2024	11/03/2024	10/04/2024
Doses injectées	300 mg/7j	300 mg/7j	300 mg/7j	300 mg/7j	150 mg/7j	150 mg/7j
Dosage emicizumab (µg/ml)		10	22	35	57	61
Urémie (mmol/L)	23,8	18,6	20,7	19,6	20,7	24
Créatininémie (µmol/L)	196,8	164,9	189,2	161,2	232	184
DFG CKD-EPI (mL/min/1,73m²)	29	36	30	37	24	31
TCA (s)		0,9	0,8	0,8	0,77	0,6

Tableau 1: Résultats des dosages biologiques au cours des injections d'emicizumab

00068 - Impact médico-économique et changement des pratiques avant/après l'implantation du ROTEM®sigma au Centre hospitalier de Versailles dans la prise en charge des hémorragies sévères du post-partum

L. Goubeau¹, D. Badoiu², D. Frimigacci³, I. Aubenas³, F. Marquion², Z. Hatem², C. Raullet Bussian¹, B. Bellik^{1,4}, A. Launois¹, C. Flaujac¹

¹ Service de Biologie Médicale, Secteur Hémostase, Centre Hospitalier de Versailles André Mignot, - Le Chesnay-Rocquencourt (France),
²Service d'anesthésie, Centre Hospitalier de Versailles André Mignot - Le Chesnay-Rocquencourt (France),
³Service de Gynécologie-Obstétrique, Centre Hospitalier de Versailles André Mignot - le Chesnay-Rocquencourt (France),
⁴Hémovigilance, Centre Hospitalier de Versailles André Mignot - Le Chesnay-Rocquencourt (France)

Introduction : En France les hémorragies du post-partum (HPP), sont définies par des pertes sanguines ≥500mL, ou sévères si >1.0L, représentant alors 2% des accouchements. Etant une des principales causes de morbi-mortalité maternelle en France, il est essentiel d'en optimiser la prise en charge^(1,2). La détection précoce d'une coagulopathie est cruciale, bien qu'elle ne soit associée qu'à 20% des HPP>2.5L⁽³⁾. En cas d'HPP significative, il est recommandé une évaluation rapide des taux d'hémoglobine et de l'hémostase sous forme de circuits courts et/ou de biologie délocalisée, associée à des algorithmes thérapeutiques décisionnels (Grade C)⁽³⁾. En raison des contraintes intra-hospitalières et du délai de rendu des analyses d'hémostase, la transfusion de produits hémostatiques est souvent déclenchée à l'aveugle, ce qui expose à des transfusions injustifiées de produits sanguins labiles (PSL), à des risques transfusionnels ainsi qu'à des coûts de santé supplémentaires. La thromboélastographie permet un diagnostic précoce de la coagulopathie sur sang total. L'appréciation des différents paramètres notamment A5EXTEM, A5FIBTEM permettent la détection rapide d'une hypofibrinogénémie ou une anomalie de coagulation nécessitant une administration de PSL (Culots globulaires CG, Concentrés de plaquettes CP, Plasma Frais congelé PFC ou fibrinogène FIB).

Matériels et Méthodes : Nous avons mené une étude monocentrique comparative prospective pour évaluer l'impact médico-économique et le changement des pratiques avant/après l'implantation du ROTEM®sigma au laboratoire, avec écrans déportés dans les blocs dans la prise en charge des HPP sévères.

Entre janvier et juillet 2024, les patientes seront incluses consécutivement pour toute HPP≥1.0L. L'algorithme de prise en charge a été validé conjointement par les équipes d'anesthésie et d'hémostase. L'urgence de la transfusion est faite sur l'appréciation de l'A5EXTEM<35mm, A5FIBTEM<12mm. Cette population est comparée aux femmes enceintes ayant accouchées entre mai et novembre 2022 (avant mise en place du ROTEM®sigma).

Résultats : Entre mai et novembre 2022, 1801 grossesses ont eu lieu avec 48/205 (2.7%) d'HPP≥1.0L. Deux patientes ont reçu du FIB, 2 autres du PFC et 1 patiente a reçu à la fois du PFC et du FIB. Une seule avait un taux de fibrinogène <2g/L (1.58g/L) ainsi que des tests d'hémostase perturbés (Tableau 1). Depuis janvier 2024, 1677 accouchements ont été inclus dans notre étude, avec 192 HPP dont 41 sévères (2.4%) et seulement 3 patientes avaient un taux de FIB <2g/L et/ou un ROTEM®sigma anormal ont été transfusées. Une patiente a été transfusé par non-respect du protocole (ROTEM®sigma normal) (patiente 3, Tableau 2). Les premières valeurs de la thromboélastographie sont disponibles en 17 minutes en moyenne après le prélèvement.

Conclusion : Nos résultats confirment l'importance de circuits optimisés pour améliorer la prise en charge des HPP sévères. Dans notre étude, le ROTEM®sigma semble être une aide pour limiter l'usage de PSL, mais cela reste à confirmer.

Références :

- Deneux-Tharaux C, Bonnet MP, Tort J. [Epidemiology of post-partum haemorrhage]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). déc 2014;43(10):936-50.
- Les morts maternelles en France : mieux comprendre pour mieux prévenir. 7e rapport de l'Enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles (ENCMM), 2016-2018 [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/les-morts-maternelles-en-france-mieux-comprendre-pour-mieux-prevenir-7e-rapport-de-l-enquete-nationale-confidentielle-sur-les-morts-maternelles>
- Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Gestion du capital sanguin en pré, per et post opératoire et en obstétrique. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3193968/fr/gestion-du-capital-sanguin-en-pre-per-et-post-operatoire-et-en-obstetrique

Tableau 1 : atientes transfusées entre mai et novembre 2022 (avant ROTEM®sigma)

HPP : hémorragie du post-partum, TP : taux de prothrombine, rTCK : ratio de Temps de Céphaline avec Activateur Kaolin, FIB : Fibrinogène, PFC : plasma frais congelé								
	Volume HPP mL	TP %	rTCK	FIB g/L	Hémoglobine g/dL	Concentrés de FIB	PFC mL	Coût €
1	1 700	86	0.98	3.96	11	3g		1356
2	2 100	95	1.05	3.4	10.9		570	196
3	1 500	110	1.05	4.58	9.9		548	196
4	1 600	41	1.7	1.58	6.2	3g	880	1650
5	1 300	107	1.10	3.81	11.8	3g		1356

Tableau 2 : Patientes transfusées depuis janvier 2024 (début du ROTEM®sigma)

HPP : hémorragie du post-partum, TP : taux de prothrombine, rTCK : ratio de Temps de Céphaline avec Activateur Kaolin, FIB : Fibrinogène, PFC : plasma frais congelé									
	Volume HPP mL	TP %	rTCK	FIB g/L	Hémoglobine g/dL	Concentrés de FIB	PFC mL	ROTEM®sigma	Coût €
1	1500	100	1.04	2.77	10.3	3g	0	A5EXTEM 41 mm A5FIBTEM 7 mm	1140
2	1500	69	1.03	1.56	8.5	3g	0	A5EXTEM 31 mm A5FIBTEM 5 mm	1140
		75	0.96	2.24	8.5	3g	0	A5EXTEM 34 mm A5FIBTEM 6 mm	1140
3	2350	75	0.94	3.42	10.3	3g	0	A5EXTEM 51 mm A5FIBTEM 20 mm	1140
4	1400	90	1.01	3.35	11.4	2g		A5EXTEM 36 mm A5FIBTEM 9 mm	760

00073 - Hypoprothrombinémie acquise de l'enfant : différence entre les formes post-infectieuses et auto-immunes

H. Zighed¹, Y. Huguenin², L. Blanc³, J.B. Valentin⁴, A. Poinard⁵, A. Babuty⁶, V. Cussac⁷, S. Heritier⁸, C. Biron-Andreani⁹, E. Jeziorski¹, L. Moulis¹⁰, A. Harroche¹¹, A. Theron¹²

¹Service de Pédiatrie Urgence et Post Urgence - Montpellier (France),
²CRTH - Bordeaux (France),
³Service d'oncologie et Hématologie Pédiatrique - Poitiers (France),
⁴CRTH - Tours (France),
⁵Laboratoire d'hématologie - Metz (France),
⁶Laboratoire d'hématologie - Nantes (France),
⁷Laboratoire d'hématologie - Le Mans (France),
⁸Service d'oncologie et Hématologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau - Paris (France),
⁹CRTH - Montpellier (France),
¹⁰Département de Santé Publique, Unité de Recherche Clinique et Épidémiologie - Montpellier (France),
¹¹CRTH, Hôpital Necker - Paris (France),
¹²Service d'oncologie et Hématologie Pédiatrique - Montpellier (France)

Introduction : L'hypoprothrombinémie acquise de l'enfant est une maladie rare pouvant survenir en contexte post-infectieux (PI) ou de maladie autoimmune (MAI) comme le lupus érythémateux disséminé. Notre objectif principal est d'étudier les différences en termes de présentation clinique, biologique et devenir en fonction du contexte d'apparition.

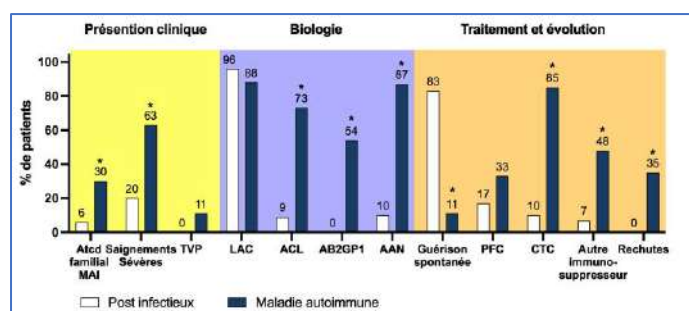
Matériels et Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique des cas dans 10 hôpitaux français et une revue systématique des cas rapportés dans la littérature.

Résultats : Nous avons inclus 84 patients, 17 issus de la cohorte française, 67 issus de la revue systématique de la littérature. 95% des patients présentaient une symptomatologie hémorragique, dont 47% un saignement sévère. 35% des cas étaient PI, 55% associés à une MAI et 10% sans cause retrouvée. 61% de l'ensemble des patients ont reçu un traitement immunosuppresseur, majoritairement des corticoïdes (54%) et 19% des patients ont rechutés.

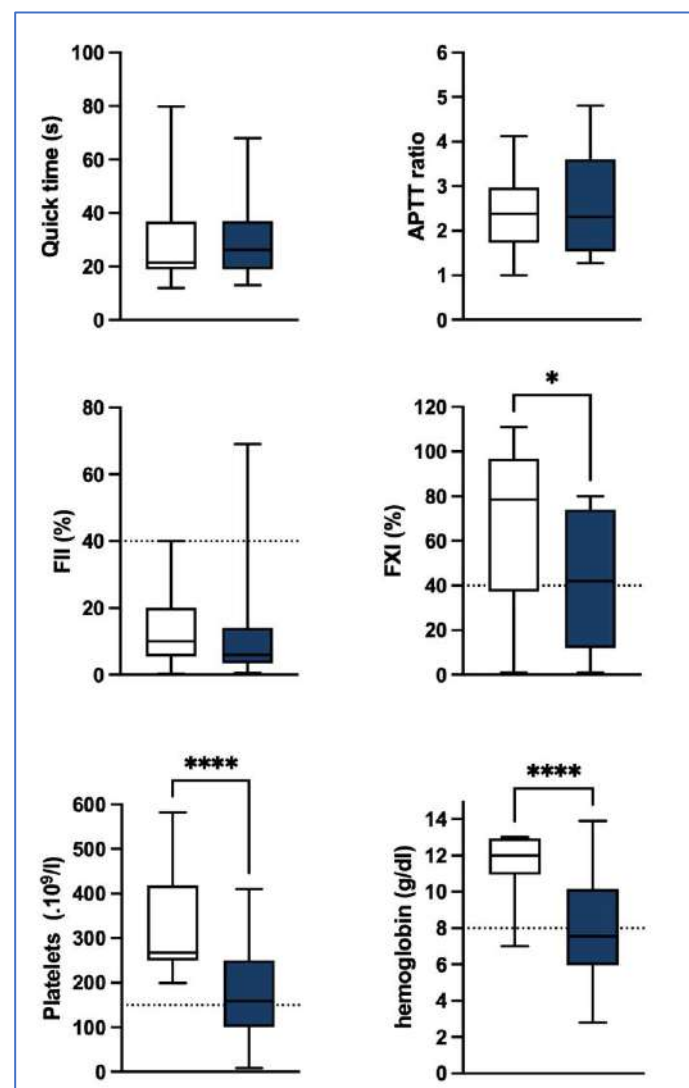
Les formes associées à une MAI concernait des enfants plus âgés (11,5 vs 3 ans, $p < 0.01$), présentant plus de saignements sévères (63% vs 21% $p < 0.01$) et de complications thrombotiques (11% vs 0% $p = 0.02$). 83% des formes PI guérissaient sans traitement immunosuppresseur contre 11% des formes associées à une MAI. On n'observe aucune rechute dans le groupe post-infectieux contre 35% dans le groupe MAI.

Conclusion : L'hypoprothrombinémie acquise de l'enfant présente deux formes distinctes, PI et MAI. Bien que la physiopathologie semble similaire, la présentation clinico-biologique et le devenir des patients diffèrent. Mieux différencier ces deux formes de façon précoce pourrait permettre une meilleure prise en charge des patients.

Différences clinico-biologiques



Données d'hémostase et numération sanguine



00080 - La centrifugation en hémostase : quel frein maximum utiliser ?

E. Joussemme ¹, B. Gallet ¹, F. Zekal ¹, M.C. Rusu ¹, E. Comte ¹, E. Cheli ¹, H. Rezigue ¹, C. Nougier ¹

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

Introduction : Dans le cadre du renouvellement de son plateau technique, le laboratoire d'Hémostase des Hospices Civils de Lyon (HCL) a été équipé de centrifugeuses p471® associées au système pré-analytique p612® de Roche. Avant connexion et utilisation du système, un nouveau protocole de centrifugation a été testé pour les tubes en hémostase de routine La Société Française de Thrombose et d'Hémostase (SFTH) recommande une simple ou double centrifugation, sans frein, de 10 ou 15 minutes (min) respectivement à une vitesse de 2000 à 2500g ou 1500 à 2000g, dans le but d'obtenir un plasma pauvre en plaquettes (PPP) (<10 G/L). Initialement, le laboratoire était équipé de centrifugeuses Rotina 7000® (Hettich) avec un programme de centrifugation validé de 10 minutes à 2250g en frein médium, ayant démontré l'absence d'impact sur les paramètres d'hémostase par rapport à l'absence de frein (travail présenté au Congrès Français d'Hémostase en 2018). Il a été envisagé, l'utilisation d'un frein maximum sur les nouvelles centrifugeuses sans modification de durée ou de vitesse. L'objectif de l'étude est de valider l'utilisation de ce nouveau protocole sur p471® pour les analyses d'hémostase de routine.

Matériels et Méthodes : Deux tubes citrates prélevés chez trente témoins ont été centrifugés en parallèle selon un programme 1 (P1) sur Rotina 7000® (10 min, 2250g, frein 5/9) et un programme 2 (P2) sur p471® (10 min, 2250g, frein 9/9). Les examens suivants ont été mesurés sur les deux plasmas PPP obtenus après centrifugation : taux de prothrombine (TP), temps de céphaline avec activateur (TCA), fibrinogène, D-Dimères (DDi), antithrombine, facteurs II et V. La mesure a été faite sur le même analyseur, avec les mêmes réactifs et de manière concomitante (ACL TOP 750®, Werfen). La numération plaquettaire (NP) en PPP a également été déterminée par fluorescence (XN-9000®, Sysmex). Une analyse des résultats a été réalisée avec évaluation des impacts statistique (p-values par t-test, Bland et Altman), analytique (différence par rapport à 2.8 fois l'écart-type de fidélité intermédiaire) et clinique (coefficient Kappa).

Résultats : Les p-values (risque alpha fixé à 0.05) déterminées à l'aide de t-tests appariés sont statistiquement non différentes sauf pour le TP (p = 0.002) et la NP (p < 0.0001) (14 G/L (P1) vs 7 G/L (P2)). L'impact statistique n'est pas retrouvé en Bland et Altman pour ces deux paramètres. Sur Bland et Altman, nous retenons un impact analytique pour le TCA (n=2) et les DDi (n=2). Cependant, le coefficient Kappa de Cohen égal à 1 permet de valider l'absence d'impact clinique.

Conclusion : Cette étude permet de valider l'utilisation du programme de centrifugation 10 minutes à 2250g, frein maximal 9/9 sur p471® pour les analyses de routine du laboratoire d'hémostase des HCL. Cette étude s'étant intéressée à des échantillons issus de patients sains, il sera utile de la compléter avec des données issues de plasmas « pathologiques » (patients sous traitements ou avec une maladie de l'hémostase).

00112 - Validation psychométrique du questionnaire d'évaluation de la capacité fonctionnelle en hémophilie (Hemo-FAST)

M. Zidi ¹, V. Barbay ², R. D'oiron ³, Y. Repesse ⁴, D. Desprez ⁵, N. Drillaud ⁶, B. Frotscher ⁷, A. Lienhart ⁸, C. Négrier ¹, M.L. Piel-Julian ⁹, S. Castet ¹⁰, C. Gandossi ¹, S. Carlsson ¹¹, N. Kragh ¹¹, E. Bednar ¹¹, A. Lebreton ¹²

- ¹SOBI - Puteaux (France),
- ²CHU Rouen - Rouen (France),
- ³CHU Bicêtre - Rouen (France),
- ⁴CHU Caen - Caen (France),
- ⁵CHU Strasbourg - Strasbourg (France),
- ⁶CHU Nantes - Nantes (France),
- ⁷CHU Nancy - Nancy (France),
- ⁸CHU Lyon - Lyon (France),
- ⁹CHU Toulouse - Toulouse (France),
- ¹⁰CHU Bordeaux - Toulouse (France),
- ¹¹SOBI - Stockholm (Sweden),
- ¹²CHU De Clermont Ferrand - Clermont Ferrand (France)

Introduction : Le questionnaire d'évaluation de la capacité fonctionnelle en hémophilie (Hemo-FAST), composé d'un questionnaire auto-administré par le patient (PRO) et d'un questionnaire complété par le médecin (ClinRO), a été développé afin de procurer un système d'évaluation fonctionnelle simple et rapide pour la pratique clinique.^{1,2} Après des tests bêta et des entretiens cognitifs,^{1,2} cette étude (NCT04731701) était destinée à évaluer les propriétés psychométriques d'Hemo-FAST.

Matériels et Méthodes : La validation a été effectuée conformément aux normes réglementaires relatives aux questionnaires de résultats rapportés par les patients,³ en utilisant les évaluations suivantes : fiabilité (fiabilité test-retest du PRO ; cohérence interne ; fiabilité inter-évaluateurs pour ClinRO), validité de structure (corrélations avec le score de santé articulaire chez les hémophiles [HJHS] et la version courte [36] de l'enquête de santé

[SF-36] ; validité de groupes connus) et validité de structure (effet plancher et plafond ; acceptabilité et exhaustivité des données).

Résultats : L'étude a recruté et analysé 180 patients âgés de ≥ 18 ans atteints d'hémophilie A ou B dans 14 centres en France (Tableau 1). Les propriétés psychométriques du questionnaire Hemo-FAST initial ont été évaluées et redéfinies pour aboutir à 24 items (15 PRO et 9 ClinRO). Le score total moyen (écart type) du questionnaire (n = 179) était de 25,1 (23,0) ; échelle de score de 0 à 100. Tous les items PRO ont montré une bonne fiabilité test-retest ; le coefficient de corrélation intra-classe était compris entre 0,76 et 0,97. Les 24 items avaient une cohérence interne élevée ; le coefficient alpha de Cronbach était de 0,97. La variabilité inter-évaluateurs pour ClinRO était faible. Hemo-FAST a montré une validité de structure convergente avec le score HJHS et avec la composante physique du SF-36 et une validité de structure discriminante avec la composante mentale du SF-36. Les scores Hemo-FAST ont été discriminants entre les sous-groupes de patients avec une différence attendue de l'état de santé articulaire (Figure 1). Aucun effet plancher ou plafond n'a été observé. Le temps médian de remplissage du questionnaire Hemo-FAST PRO initial (n = 146) était de 4 minutes.

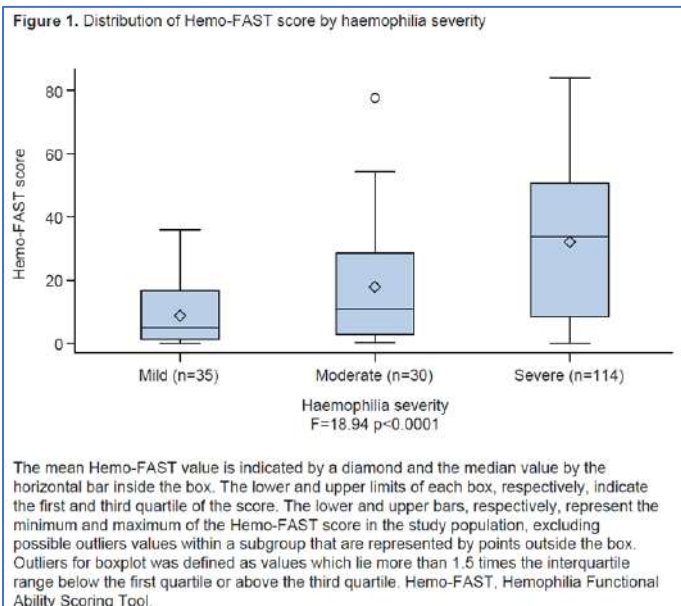
Conclusion : Le questionnaire Hemo-FAST a été validé, il s'est révélé fiable et peut être mis en œuvre en tant qu'outil rapide et facile à utiliser dans la pratique clinique pour évaluer l'état des articulations et s'efforcer de détecter un dysfonctionnement précoce des articulations. NCT04731701 a été financé par Sobi.

Références :

1. Négrier C, et al. A simple functional mobility assessment tool for use in clinical practice or real-life studies with hemophilia patients: Step 1, development of the questionnaire (French version). Haemophilia. 2019;25(S1):69
2. Barbay V, et al. Ongoing validation of a new disease-specific instrument assessing functional abilities in patients with haemophilia: the hemophilia functional ability scoring tool (Hemo-FAST). Haemophilia. 2021;27(S2):101
3. Food and Drug Administration, 2009. Mesures des résultats rapportés par les patients : utilisation dans le développement des produits de santé pour étayer les revendications des mentions légales. Disponible sur : <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims> [Consulté en avril 2023]

Caractéristique	Population d'analyse, N = 180*
Hommes/Femmes, n (%)	179 (99,4)/1 (0,6)
Âge, médiane (intervalle)	38,0 (18,0-78,0)
IMC (kg/m ²), médiane (intervalle)	24,7 (15,4-41,8)†
Hémophilie A/Hémophilie B, n (%)	149 (82,8)/31 (17,2)
Sévérité de l'hémophilie, n (%)	
Sévère (taux basal de facteur VIII ou IX < 1 %)	115 (63,9)
Modérée (taux basal de facteur VIII ou IX compris entre 1 % et 5 %)	30 (16,7)
Légère (taux basal de facteur VIII ou IX compris entre > 5 % et < 40 %)	35 (19,4)
Protocole thérapeutique actuel, n (%)	
Prophylaxie	111 (61,7)
Traitement à la demande	69 (38,3)
Type de prophylaxie, n (%)‡	
Primaire	11 (9,9)
Secondaire	68 (61,3)
Tertiaire	30 (27,0)
Non connu	2 (1,8)
Nombre de saignements articulaires au cours des 12 mois précédant le recrutement, n (%)	
Pas de saignement	107 (59,4)
1 à 5 saignement(s)	52 (28,9)
≥ 6 saignement(s)	6 (3,3)
Non connu	15 (8,3)
Patients avec au moins une comorbidité (maladie hépatique, maladie rénale, MCV, maladie respiratoire ou MGI), n (%)	57 (31,7)
Patients ayant fait l'objet d'au moins une intervention chirurgicale au niveau des chevilles, coudes, genoux, épaules ou hanches, n (%)	69 (38,3)
Inhibiteurs, n (%)	
Inhibiteurs au moment de l'étude	9 (5,0)
Antécédent d'inhibiteurs	11 (6,1)
Pas d'inhibiteurs et pas d'antécédent d'inhibiteurs	159 (88,3)
Non connu	1 (0,6)

*Un patient n'a pas fourni de réponse suffisante et a été exclu de la validation. †n = 161. ‡n = 111. IMC, indice de masse corporelle ; MCV, maladie cardiovasculaire ; MGI, maladie gastro-intestinale.



00113 - Efficacité et utilisation en vie réelle du facteur IX Fc recombinant (rFIXFc) : analyse secondaire de la population pédiatrique de l'étude française prospective non interventionnelle de 24 mois (B-SURE)

M. Zidi¹, H. Chambost², C. Oudot³, F. Volot⁴, B. Wibaut⁴, C. Biron-Andreani⁵, R. D'oiron⁶, S. Bayart⁷, P. Chamouni⁸, A. Harroche⁹, S. Vanderbecken⁹, S. Lauer¹⁰, H. Palmborg¹⁰

¹SObi - Puteaux (France),

²CHU De Marseille - Marseille (France),

³CHU Toulouse - Toulouse (France),

⁴CHU Dijon - Dijon (France),

⁵CHU Montpellier - Montpellier (France),

⁶CHU Bicetre - Kremlin-Bicêtre (France),

⁷CHU Rennes - Rennes (France),

⁸CHU Rouen - Rouen (France),

⁹APHP - Paris (France), ¹⁰Sobi - Stockholm (Sweden)

Introduction : B-SURE (NCT03655340) a évalué les résultats en vie réelle du facteur IX Fc recombinant (rFIXFc ; Alprolix®) chez des patients atteints d'hémophilie B (PwHB).

Matériels et Méthodes : Les données finales de B-SURE chez les PwHB âgés de < 18 ans sous prophylaxie (PPX) par rFIXFc ont été analysées, incluant le taux de saignement annualisé (ABR), la fréquence d'injection (IF) et la consommation de facteur (FC). Pour les patients ayant reçu une PPX antérieure, les données rétrospectives sur 6 mois relatives au FIX ont été recueillies pour comparaison.

Résultats : Cette analyse a inclus 30 PwHB âgés de < 12 (n = 16), 12 à < 18 (n = 14) ans, dont l'âge médian (intervalle) était respectivement de 8,4 (3,6–11,95), 14,8 (12,2–17,8) ans. Tous les patients âgés de 12 à < 18 ans sauf 1 avaient une hémophilie sévère. Au cours des 6 mois précédant l'administration de rFIXFc, 13 PwHB âgés de < 12 ans étaient sous PPX, tandis qu'1 patient prenait un traitement à la demande et 2 patients recevaient les deux protocoles ; tous les PwHB âgés de 12 à < 18 ans étaient sous PPX. Tous les patients âgés de 12 à < 18 ans sauf 1 avaient débuté le rFIXFc avant le recrutement. La PPX par rFIXFc avait le plus souvent été débutée pour réduire l'IF tout en maintenant la protection contre les saignements chez les PwHB âgés de < 12 (n = 9/16)/12 à < 18 (n = 8/14) ans.

Avant l'initiation du rFIXFc, l'ABR médian (EIQ) était de 0,0 (0,0–2,0)/2,0 (0,0–2,0) chez les PwHB âgés respectivement de < 12 ans (n = 14), 12 à < 18 ans (n = 13) ; l'IF et la FC annualisées étaient respectivement de 99,3 (56,2–104,4 ; n = 14), 86,0 (54,5–108,2 ; n

= 11) injections et 2 579,1 (2 337,1–4 390,0 ; n = 14), 2 848,7 (2 655,6–4 013,7 ; n = 11) UI/kg. Après l'initiation du rFIXFc, l'ABR médian (EIQ) était de 0,6 (0,3–2,2), 0,8 (0,0–2,3) chez les PwHB âgés respectivement de < 12 ans (n = 14), 12 à < 18 ans (n = 13) ; l'IF et la FC annualisées étaient respectivement de 53,7 (50,1–55,4 ; n = 14), 51,2 (36,1–57,0 ; n = 11) injections et 2 631,5 (2 422,6–3 058,5 ; n = 14), 2 538,0 (2 315,8–3 736,5 ; n = 11) UI/kg.

La variation (pré- versus post-permutation) de l'ABR médian (EIQ) était de +0,2 (-1,6–+0,7)/0,0 (-1,5–+0,3) chez les PwHB âgés respectivement de < 12 (n = 14)/12 à < 18 ans (n = 13) ; la variation de l'IF et de la FC annualisées était respectivement de -46,0 (-49,8–-1,7 ; n = 14)/-39,0 (-50,0– 9,9 ; n = 11) injections et +50,1 (-1 832,5–+370,2 ; n = 14)/-171,6 (-1 763,5–+289,2 ; n = 11) UI/kg.

La majorité des médecins (patients < 12 ans : n = 10/13 ; patients de 12 à < 18 ans : n = 12/14) et des PwHB/aidants (patients < 12 ans : n = 15/15 ; patients de 12 à < 18 ans : n = 10/12) étaient satisfaits ou très satisfaits de la PPX par rFIXFc lors de la dernière évaluation. Les événements indésirables rapportés étaient globalement cohérents avec ceux attendus chez les PwHB.

Conclusion : Les données en vie réelle de B-SURE chez les PwHB pédiatriques ont montré que la prophylaxie par rFIXFc maintenait une protection contre les saignements efficace tout en réduisant la fréquence d'injection et en réduisant/maintenant la consommation de facteur.

L'étude B-SURE a été financée par Sobi.

00115 - Interventions pharmaceutiques au cours de la mise en place et du suivi d'un traitement par emicizumab, l'expérience d'un CRC-MHR

C. Duval¹, S. Desage¹, A. Lienhart¹, S. Meunier¹, Y. Dargaud¹, V. Chamouard¹

¹Centre de Référence de l'hémophilie et autres Déficiences Constitutionnelles en Protéines de la Coagulation (CRH), Hospices Civils de Lyon - Lyon (France)

Introduction : Lors de l'instauration d'un traitement par emicizumab, un parcours patient spécifique a été élaboré au CRH de Lyon. A l'occasion de séances d'hôpitaux de jour organisés une fois par semaine pendant les cinq premières semaines de traitement, le patient rencontre plusieurs professionnels de santé, dont le pharmacien. Les interventions pharmaceutiques (IP) permettent d'évoquer les notions relatives au médicament et à l'adhésion médicamenteuse (AM) avec les patients et leurs aidants. L'accès au traitement en officine ou en rétrocession, laissé au choix du patient, est également abordé. Enfin, un an après l'initiation du traitement, une IP est réalisée à distance.

L'objectif de ce travail est de décrire et de quantifier les IP effectuées lors de la mise en place et lors du suivi d'un traitement par emicizumab.

Matériels et Méthodes : Tous les patients traités par emicizumab entre septembre 2018 et avril 2024 suivis dans notre centre ont été inclus dans cette étude. Une description des différents types d'IP et une estimation du temps consacré à cette activité ont été réalisés.

Résultats : Au total, 94 patients ont bénéficié d'une IP à l'occasion de l'instauration d'un traitement par emicizumab lors d'un switch d'un FVIII ou d'un agent by-passant (89,4%), ou à l'occasion de la sortie d'un essai clinique (10,6%), 65% ont bénéficié d'un IP à distance de l'introduction d'emicizumab. Ces dernières ont une durée moyenne de 20 minutes, représentant un temps total de 59 heures pour l'ensemble de la cohorte. La dispensation en pharmacie d'officine concerne 67% des patients et nécessite la mise en place d'un lien hôpital-ville comprenant un appel téléphonique au pharmacien d'officine. Cet appel suivi d'un mail ont pour objectif d'inciter notamment à la réalisation de la

formation institutionnelle HEMOPHAR PLUS. Suite à la validation de celle-ci, un second mail, comportant une fiche récapitulatif des coordonnées des professionnels de santé impliqués et une fiche de liaison reprenant les informations relatives à la commande et à la dispensation d'emicizumab, est envoyé. Ces documents sont intégrés dans le dossier médical du patient. Le temps moyen consacré à cette activité est estimé à 30 minutes par patient, soit un total de 31 heures. Des modifications de la prescription telles qu'une modification de posologie due à la variation du poids (69,4%) ou de l'intervalle inter-dose (30,6%), ont été recensées à 36 reprises. Une nouvelle fiche de liaison est alors systématiquement adressée au pharmacien. L'AM des patients sous emicizumab est évaluée comme excellente, elle est estimée à 92,7% correspondant au pourcentage de couverture médicamenteuse sur l'année 2023 sur l'ensemble de la cohorte.

Conclusion : L'implantation d'une innovation thérapeutique impose une implication de chaque professionnel de santé dans le cadre d'un parcours de patient organisé. Celle-ci est la garantie d'une bonne AM et une illustration de l'impact positif d'une collaboration multidisciplinaire dont le pharmacien peut être un des acteurs clé.

00117 - Performances analytiques de l'analyseur de coagulation sthemO 301 pour la détermination des déficiences en FII, FV et FX

S. Lamoine¹, M. Tillier¹, S. Senectaire¹, A. Trapani¹, A. Trayaud¹, A. Lebreton¹

¹Service d'hématologie Biologique, Chu Estaing - Clermont-Ferrand (France)

Introduction : Les facteurs II, V et X jouent un rôle clé dans la voie commune de la coagulation. Un déficit de chacun de ces facteurs, héréditaire ou acquis, peut être responsable d'un trouble hémorragique. D'autres pathologies telles que les maladies hépatiques, une coagulation intravasculaire disséminée, une carence en vitamine K peuvent être responsables d'un déficit combiné de ces facteurs. Par conséquent, leur mesure fait partie des tests de laboratoire de routine. De nouveaux réactifs déficients : sthemO II, sthemO V et sthemO X, ont été conçus pour la mesure du facteur correspondant sur un nouvel analyseur de coagulation de Stago, le sthemO 301. Le but de cette étude est de valider leur performance par comparaison de méthode avec les réactifs de référence sur l'analyseur STA R Max[®].

Matériels et Méthodes : Pour la comparaison de méthodes, 105, 115 et 114 échantillons s'étalant sur l'ensemble du domaine de mesure (3 – 200% pour les facteurs II et X ; 2-200% pour le FV) ont été testés. Les réactifs ont été comparés au réactif de référence en utilisant l'analyse de régression de Passing-Bablok. Les contrôles de qualité ont été mesurés avant et après chaque série.

Résultats : Tous les contrôles qualités étaient dans les intervalles de valeurs attendues et ont un CV compris entre 2.8% et 5.7%. L'analyse de Passing-Bablok a donné une pente et un intercept de 1,00 et -4% pour sthemO II, 1,04 et -3% pour sthemO V et 0,95 et -1% pour sthemO X (Tableau 1). Toutes les pentes et les intercepts sont dans les valeurs d'acceptation respectivement de $1,00 \pm 0,1$ et $0 \pm 5\%$ pour chaque paramètre, démontrant l'équivalence des tests entre STA R Max[®] et sthemO 301. Le biais moyen à 70% est de -5.7%, 0.3% et -6.7% pour les sthemO II/V/X, respectivement, et sont inférieurs à la limite des critères du protocole ($0 \pm 12,4\%$, $0 \pm 17,7\%$ et $0 \pm 11,7\%$ respectivement).

Conclusion : Les sthemO II, sthemO V et sthemO X sur sthemO 301 sont équivalents aux réactifs de référence STA déficient II, V et X sur STA R max[®] et sont validés pour leur utilisation attendue.

	Working range	Number of subjects	Slope (a) [0,90 – 1,10]	Intercept (b) 0 ± 5%	Pearson > 0,950	Expected Bias	Bias at 70%
sthemOII	3 - 200 %	115	1,00	-4%	0,994	[relative bias] + 12,4%	-5,7%
sthemOV	2 - 200 %	105	1,04	-3%	0,990	[relative bias] + 17,7%	0,3%
sthemOX	3 - 200 %	114	0,95	-1%	0,993	[relative bias] ± 11,7%	-6,7%

00118 - Comparaison du fibrinogène mesuré par une nouvelle méthode de biologie délocalisée qLabs[®] FIB au fibrinogène Clauss sur ACL top

A. Babbou¹, S. Diabaté¹, S. Zia-Chahabi¹, T. Pascreau¹, M. Vasse¹

¹Laboratoire de Biologie Clinique, Hôpital Foch - Suresnes (France)

Introduction : La baisse du fibrinogène est un marqueur précoce de coagulopathie observée dans différentes situations hémorragiques comme la coagulopathie aigue du traumatisé ou l'hémorragie du post partum. Le diagnostic précoce d'hypofibrinogénémie permet une adaptation de prise en charge transfusionnelle.

La mesure du fibrinogène Clauss au laboratoire nécessite des étapes pré-analytiques pouvant allonger le temps de rendu du résultat. Un nouvel outil de biologie délocalisée, le qLabs[®] FIB, permet de mesurer une concentration de fibrinogène en quelques minutes à partir d'une goutte de sang total citraté.

Nous avons comparé les concentrations de fibrinogène obtenues avec le qLabs[®] FIB au fibrinogène Clauss et fibrinogène dérivé mesurés sur ACL top 750.

Matériels et Méthodes : Pour chaque prélèvement, nous avons mesuré en parallèle le fibrinogène sur le qLabs[®] FIB, le fibrinogène Clauss (HemosIL[®] Fibrinogen-C) et le fibrinogène dérivé (RecombiPlasTin 2G) sur l'ACL TOP 750. Une héparinémie > 2 UI/mL, une concentration plaquettaire >700 G/L ou une hémoglobine < 6 g/dL peuvent entraîner une interférence sur le qLabs[®] FIB.

Une comparaison de méthode à l'aide d'une régression de Passing-Bablok et d'un diagramme de Bland-Altman a été réalisée. Pour l'analyse, nous avons considéré les valeurs de fibrinogène qLabs[®] FIB > 4 g/L et < 1 g/L comme étant égales respectivement à 4 g/L et à 1 g/L.

Résultats : Après exclusion d'un échantillon dont l'activité anti-Xa mesurée était supérieure à 2 UI/mL, nous avons analysé 17 échantillons provenant de 10 patients ayant subi des échanges plasmatiques.

La concentration de fibrinogène mesurée au laboratoire variait de 0,74 à 3,66 g/L, la concentration d'hémoglobine de 6,9 à 14,0 g/dL et les plaquettes de 137 à 338 G/L.

On observe une très bonne corrélation entre le qLabs[®] FIB et le fibrinogène Clauss ($r=0,96$) (Figure 1a) mais aussi entre le qLabs[®] FIB et le fibrinogène dérivé ($r=0,95$) (Figure 1b).

La méthode de Bland-Altman montre également une très bonne concordance entre le qLabs[®] FIB et le fibrinogène Clauss (moyenne des différences : 0,11 g/L) (Figure 2a). Comme attendu, le fibrinogène dérivé montre des valeurs systématiquement plus élevées que le qLabs[®] FIB (moyenne des différences : -0,65 g/L) (Figure 2b). Nous n'avons observé aucun déviant en dehors des limites inférieure et supérieure ce qui prouve que les valeurs de fibrinogène obtenues par le qLabs[®] FIB sont concordantes avec la méthode de référence.

Conclusion : Notre travail montre une très bonne corrélation du qLabs[®] FIB avec le fibrinogène Clauss mesurée sur ACL Top et que les deux systèmes sont concordants. L'introduction de ce dispositif en pratique clinique permettrait de détecter rapidement les hypofibrinogénémies nécessitant une prise en charge urgente comme les hémorragies du post-partum et les complications hémorragiques chirurgicales.

00136 - Allo-anticorps combiné (anti-FvW et anti-FVIII) dans la maladie de von Willebrand de type 3 : données clinico-biologiques : à propos de 3 cas dans le Sud tunisien

F. Megdiche ¹, R. Mallek ², I. Krichen ¹, F. Kallel ², I. Frikha ², Y. Fakhfakh ², M. Charfi ², O. Kassar ², S. Hdiji ², M. Elloumi ², C. Kallel ¹

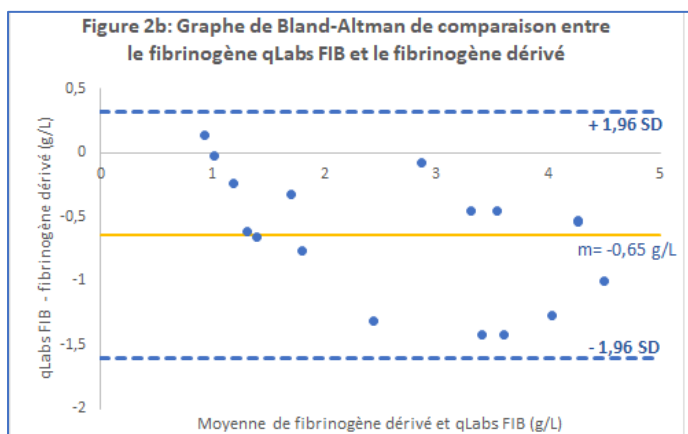
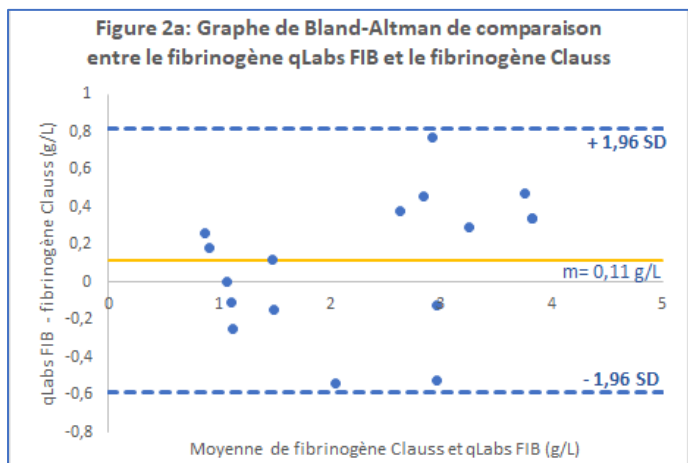
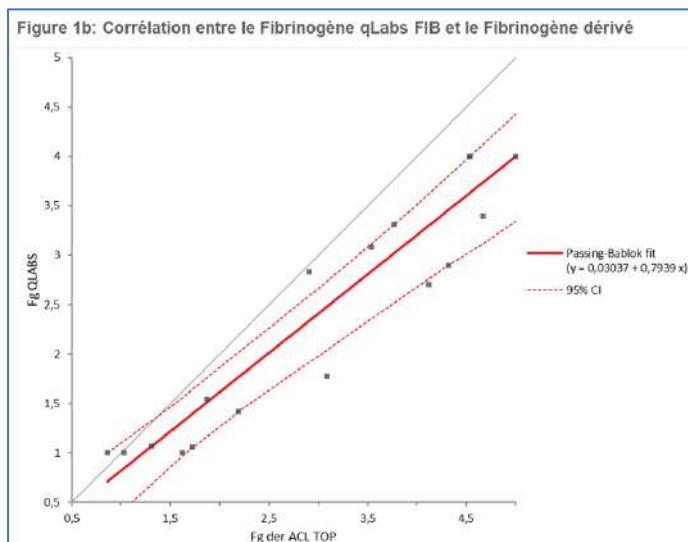
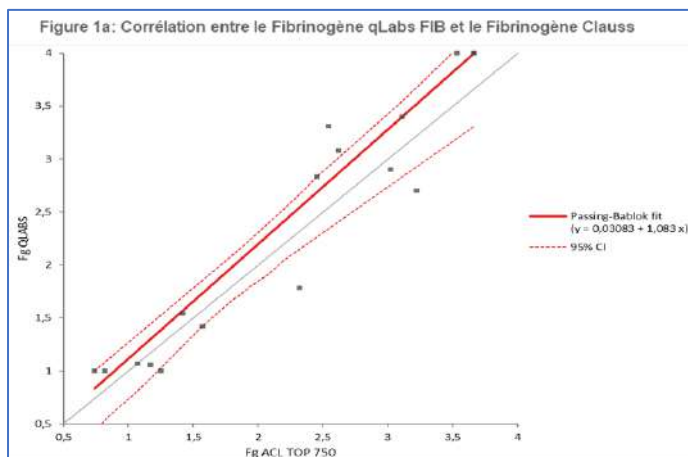
¹Laboratoire d'hématologie du CHU Habib Bourguiba - Sfax (Tunisia),
²Service d'hématologie clinique du CHU Hédi Chaker - Sfax (Tunisia)

Introduction : Le développement d'alloanticorps anti-facteur von Willebrand (anti-FvW) est une complication rare, touchant entre 5 et 10 % des patients atteints de la maladie de von Willebrand de type 3 (MvW3). Ces inhibiteurs sont responsables de l'inefficacité du traitement substitutif et peuvent entraîner des réactions anaphylactiques. Ils peuvent également s'associer à des alloanticorps anti-facteur VIII (anti-FVIII), créant ainsi un défi significatif dans la prise en charge des patients atteints de MvW3.

Matériels et Méthodes : Notre étude vise à rapporter le cas de trois patients atteints de la MvW3 chez qui des anti-FvW et anti-FVIII combinés ont été suspectés et diagnostiqués.

Résultats : Une femme de 33 ans a été diagnostiquée avec la maladie de von Willebrand (MvW3) à l'âge de douze ans. Elle a souffert d'épistaxis, de gingivorragies et de ménométrorragies depuis son enfance. Elle a été traitée avec des concentrés plasmatiques (FVIII/FvW) (Immunate®) sur demande. En 2021, elle s'est plainte de l'apparition de douleurs pelviennes révélant un hémopéritoine d'abondance importante suite à la rupture d'un kyste ovarien qui a persisté même après la réception d'Immunate®, témoignant de l'inefficacité du traitement. De manière synchronique, son frère de 25 ans, également atteint de MvW3 et diagnostiqué depuis l'âge de deux ans, avait été hospitalisé pour des saignements gastro-intestinaux, et la fibroscopie avait confirmé un ulcère gastrique. La thérapie substitutive n'était pas efficace. Des inhibiteurs ont alors été suspectés. Les tests de dépistage étaient positifs pour les deux frères et sœurs (en utilisant la méthode de Bethesda Nijmegen) pour les anti-FvW et anti-FVIII avec une absence d'anticoagulant lupique (LA). L'anti-FvW était respectivement d'environ 29,1 unités de Bethesda (UB) et 30,2 UB pour le frère et la sœur. De plus, l'anti-FVIII était respectivement d'environ 1,8 UB et 4 UB pour les deux patients. Un test de récupération de concentrés plasmatiques injectés (20 UI/kg FvW et 40 UI/kg FVIII) a été réalisé pour les deux cas révélant une absence totale de récupération pour le FvW. Ainsi, ils ont reçu l'agent bypassant FVII recombinant (rFVIIa) à une dose de 5 mg (trois doses) pour traiter les épisodes de saignement et un immunosuppresseur (Azathioprine-Imurel®) pour éradiquer les inhibiteurs. Les résultats cliniques étaient satisfaisants pour le frère et la sœur. La troisième patiente a révélé ces inhibiteurs suite à une réaction allergique à la thérapie substitutive avec un titre d'anti-FvW égal à 8UB et celui d'anti-FVIII à 3UB. Ainsi, elle a reçu une corticothérapie pour éradiquer les anticorps. Malheureusement, les corticoïdes ont entraîné des saignements gastro-intestinaux sévères qui ont été résolus avec le rFVIIa remplacé par du FVIII recombinant. A ce moment-là, le titre d'anti-FvW était de 1,8 UB avec une disparition de l'anti-FVIII. Deux ans plus tard, à la suite d'un bilan de contrôle, la patiente a présenté un titre d'anti-FvW à 22UB avec un anti-FVIII toujours absent.

Conclusion : Les réactions d'intolérance au traitement substitutif constituent un signe d'alerte pour un dépistage rapide d'alloanticorps. Le protocole diagnostique pour ces patients reste à définir, et la recherche de certaines mutations génétiques pourrait être intéressante pour expliquer la prédisposition au développement d'allo-anticorps combinés dans la MvW3.



00140 - Prophylaxie par anti-TFPI dans l'hémophilie B sévère avec inhibiteur anaphylactique et comorbidités cardiovasculaires : à propos d'un cas

A. Butelet¹, G. Poitevin², A. Dericquebourg³, V. Proulle⁴, P. Nguyen¹

¹Service d'hématologie Biologique, Pôle de Biologie Territoriale, CHU de Reims (France)-Unité Hervi Ea 3801, Université de Reims Champagne Ardenne (France) - Reims (France),

²Unité Hervi Ea 3801, Université de Reims Champagne Ardenne (France) - Reims (France),

³Service d'hématologie Biologique, Groupement Hospitalier Est, CHU de Lyon (France) - Lyon (France),

⁴Service Hématologie Biologique et Uf Hémostase Clinique-Hôpital Cochin - Paris (France)

Introduction : Le traitement prophylactique des hémophiles avec inhibiteurs a été bouleversé par l'arrivée de traitements innovants. Si l'émicizumab a révolutionné la prise en charge des patients avec hémophilie A, la situation reste complexe pour les patients avec Hémophilie B ayant développé des inhibiteurs, notamment anaphylactiques (HBinhiba). Dans ce cadre, le concizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le domaine Kunitz-2 du « tissu factor pathway inhibitor » ou TFPI administré par voie sous cutanée quotidiennement, tient une place à part. Son efficacité et ses potentiels risques thrombotiques ont été évalués au cours des études cliniques EXPLORER 1-8. Nous rapportons le cas d'un homme HBinhiba avec facteurs de risque à type d'obésité et d'hypertension artérielle (HTA), traité par concizumab depuis 6 mois (Alhemo® en accès précoce) Nous décrivons les paramètres biologiques et l'évolution clinique, sous concizumab, en comparaison avec la période de traitement par befovacimab, dans le cadre de l'étude HABI-2.

Matériels et Méthodes : Patient avec HBinhiba : Hémophilie sévère (F9 exon 1 : g.114_123del, hémizygote), titre historique : 185 UB, actuellement 1 UB. Facteurs de risque thrombotique : sédentarité extrême, obésité (IMC=34 kg/m²), HTA modérée non traitée (systolique 140/150 mmHg), polyarthropathie hémophilique multiple invalidante. Matériel et méthodes : D-Dimères (ELIFA, Werfen), Test de génération de thrombine (CAT®, STAGO), dosage de TFPI total plasmatique (Quantikine® ELISA, R&D System), concentration du concizumab (ELISA, RANDOX-RCLS).

Résultats : Nous collectons les données cliniques et biologiques sous concizumab et les comparons aux données recueillies après 6 mois de traitement par befovacimab. La tolérance est bonne pour les deux traitements. Cliniquement, aucun évènement hémorragique n'a nécessité à ce jour l'utilisation d'agents hémostatiques type eptacog alpha activé (rhFVIIa, Novoseven®). Le patient n'a présenté aucune complication thrombotique. Les doses de concizumab ont été adaptées selon les recommandations : diminution de 0.2 mg/kg à 0.15 mg/kg, en raison d'une concentration de concizumab >4000 ng/mL. La correction de la génération de thrombine et les marqueurs d'activation de la coagulation sont actuellement conformes à ceux observés dans les études EXPLORER 7 et seront ré-analysés à 6 mois de traitement, puis comparés aux données historiques obtenues après 6 mois de traitement de befovacimab.

Conclusion : Notre observation illustre le bénéfice du concizumab en prophylaxie pour les patients HBinhiba. La gestion du risque thrombotique reste un enjeu majeur, notamment chez les patients avec risques thrombotiques. La mesure de la génération de thrombine sous concizumab reflète l'effet hémostatique du traitement, mais les données actuelles ne permettent pas encore de l'utiliser comme outil prédictif du risque thrombotique.

00145 - Résultats de la cohorte européenne de l'étude XTEND-1 : Prophylaxie par efanesoctocog alfa

O. Mahdout¹, S. Susen², J. Oldenburg³, C. Königs⁴, F. Peyvandi⁵, U. Khan⁶, L. Bystrická⁷, E. Santagostino⁸, L. Abad-Franch⁸, P. Chowdary⁹

¹Sobi - Puteaux (France),

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

³Institut d'hématologie Expérimentale et de Médecine Transfusionnelle, Hôpital Universitaire de Bonn - Bonn (Germany),

⁴Hôpital Universitaire de Francfort - Francfort (Germany),

⁵Fondazione Irccs Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan - Milan (Italy),

⁶Sanofi - Cambridge (United States),

⁷Sobi - Stockholm (Sweden),

⁸Sobi - Bâle (Switzerland),

⁹Royal Free Hospital - Londres (United Kingdom)

Introduction : La prophylaxie par efanesoctocog alfa à dose fixe une fois par semaine a permis aux patients de l'étude XTEND-1 d'obtenir des niveaux d'activité moyens du facteur VIII (FVIII) situés dans l'intervalle des valeurs pour les personnes non hémophiles (> 40 %) pendant la majeure partie de la semaine ainsi qu'une protection supérieure contre les saignements par rapport à leur prophylaxie par FVIII pendant la période pré-étude. Nous présentons ici une sous-analyse des résultats de la prophylaxie chez les patients européens de XTEND-1.

Matériels et Méthodes : XTEND-1 (NCT04161495) était une étude internationale de phase III en ouvert évaluant la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de l'efanesoctocog alfa (50 UI/kg) chez des patients âgés de ≥ 12 ans atteints d'hémophilie A sévère (< 1 %) préalablement traités. Les données sont présentées pour les patients européens recrutés dans le Bras A en Allemagne, Belgique, Bulgarie, Espagne, France, Grèce, Hongrie, Italie, Pays-Bas et Royaume-Uni. Dans le Bras A, les patients ont reçu une prophylaxie par efanesoctocog alfa une fois par semaine pendant 52 semaines. Un sous-groupe de patients avait été inclus dans une étude observationnelle antérieure. Le critère d'évaluation principal dans le Bras A était le taux de saignements annualisé (ABR). Les critères d'évaluation secondaires étaient le traitement des saignements, la qualité de vie (score au domaine de santé physique du Haem-A-QoL, T-score d'intensité de la douleur au moyen du PROMIS Pain Intensity 3a), santé articulaire (score total de santé articulaire chez les hémophiles), consommation de facteur, sécurité et comparaison intra-participant des ABR pendant l'étude antérieure versus pendant cette étude.

Résultats : Au total, 67 patients européens (âge moyen 34 ans) ont reçu une prophylaxie dans le Bras A. L'ABR moyen basé sur un modèle (IC à 95 %) était de 0,56 (0,35 ; 0,89). L'ABR médian (EIQ) était de 0,0 (0,0 ; 1,0). Quarante-sept patients (70 %) n'ont présenté aucun saignement. La majorité des épisodes hémorragiques (32/34 [94 %]) se sont résolus après une injection unique d'efanesoctocog alfa. Des améliorations de la santé physique (variation moyenne [SD] : -3,04 [14,94], n = 51), de la douleur (-1,99 [8,14], n = 60) et de la santé articulaire (-1,1 [5,8], n = 53) ont été observées entre l'inclusion et la semaine 52. Chez 42 patients avec un suivi ≥ 6 mois à la fois dans l'étude antérieure et dans XTEND-1, la permutation de la prophylaxie par FVIII reçue pendant l'étude antérieure à la prophylaxie par efanesoctocog alfa a diminué l'ABR moyen basé sur un modèle de 3,11 à 0,52 (rapport des taux [IC à 95 %] : 0,17 [0,10 ; 0,30], p < 0,0001). La consommation de facteur hebdomadaire moyenne (SD) au cours de l'étude a été de 50,7 (2,5) UI/kg (n = 42). L'efanesoctocog alfa a été bien toléré et il n'a pas été détecté de développement d'inhibiteur.

Conclusion : Chez les patients européens, l'efanesoctocog alfa a amélioré la protection contre les saignements comparativement à la prophylaxie au cours de l'étude antérieure. Les résultats ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale de XTEND-1.

Posters affichés – Prix SFTH
Mercredi 11 et jeudi 12 septembre
Hémostase et Thrombose

00006 - Les facteurs de risque de concentrations plasmatiques élevées chez les patients sous AOD

S. Bounaas¹, H. Brouk⁴, A. El Khazradji³, Z. Bouhedadja^{1,4}

¹Université Ferhat Abbas. Faculté de Médecine. Laboratoire Central. CHU de Sétif. Algérie.

²Centre d'hémiologie et transfusion sanguine CHTS. CHU d'Annaba. Université Badji Mokhtar. Algérie.

³Laboratoire de pharmacogénomique et pharmacogénétiq. Université Mohamed V, Rabat. Maroc.

⁴Laboratoire de recherche en maladies cardiovasculaires, génétiques et nutritionnelles. Université Ferhat Abbas de Sétif UFAS1. Algérie.

Introduction : Depuis leur mise sur le marché, les anticoagulants oraux directs (AOD) n'ont cessé de susciter l'intérêt de la communauté scientifique. Cette nouvelle classe était au moins aussi efficace que les traitements de référence (AVK et HBPM) et présente un certain nombre d'avantages. Néanmoins ces anticoagulants ne sont pas dénués d'inconvénients à savoir le risque majeur d'hémorragie. Ce dernier est lié à leur mode d'action pharmacocinétique qui peut être majoré par certains facteurs. L'objectif de notre étude est de déterminer les facteurs de risque d'augmentation de la concentration plasmatique en AOD.

Matériels et Méthodes : Notre étude s'est étalée sur une période de 14 mois, concernait les patients sous AOD, chez qui nous avons réalisé un bilan d'hémostase de routine et mesure chromogéniques de l'activité anti-Xa (AXA).

Résultats : notre cohorte a porté sur 141 patients dont l'âge moyen est 69 ans, avec prédominance féminine (68.8%), majoritairement sous Rivaroxaban (82.4%) et le reste sous Apixaban. Nos résultats ont révélé que la fonction rénale réduite était un facteur majeur entraînant l'accumulation des AOD traduite par une AXAcroix plus élevée chez les patients avec DFG < 50ml/min/1.72m² (39 vs 53 ng/ml, p=0.007). L'AXAcroix était augmentée de façon statistiquement significative chez les âgés ≥ 65 ans (p=0.001). De même, les taux étaient plus élevés chez les femmes que les hommes aussi bien au pic qu'au creux mais la différence n'était significative qu'avec les taux résiduels (p=0.034). Concernant le poids, notre analyse a montré que les taux au pic sont plus élevées chez les sujets de poids normal que les sujets obèses (IMC ≥ 30 Kg/m²) (p=0.013). Les résultats de notre étude concordent avec les données des essais cliniques ainsi que de nombreuses études en vie réelles.

Conclusion : Notre étude a montré l'influence de certains facteurs clinico-biologiques sur les concentrations plasmatiques d'AOD mais des recherches supplémentaires pour affiner les résultats sur une population plus importante sont recommandées. Important également à étudier l'association entre les concentrations plasmatiques et les événements cliniques.

Mot clés : AOD, concentrations plasmatique, AXA, facteurs de risque biologiques et cliniques

00046 - Impact des anticoagulants oraux direct sur les scores utilisés en hépatologie chez le patient atteint de cirrhose

C. Habay¹, O. Roux², I. Ben Salah¹, C. Trichet¹, F. Durand², P.E. Rautou², E. De Raucourt²

¹Laboratoire d'hématologie, Hôpital Beaujon, Aphp - Clichy (France),
²Hépatologie, Hôpital Beaujon, Aphp - Clichy (France)

Introduction : L'utilisation des Anticoagulants Oraux Directs (AOD) est de plus en plus répandue pour le traitement des thromboses veineuses ou la prévention des événements thrombotiques dans les fibrillations auriculaires, y compris chez les patients atteints de cirrhose hépatique. Ces traitements interfèrent avec les tests d'hémostase, compliquant l'évaluation de l'atteinte hépatique. En effet le score MELD (Model for End-Stage Liver Disease), utilisé pour hiérarchiser les patients sur liste d'attente de transplantation hépatique, dépend notamment de la valeur de l'INR (International Normalized Ratio). Le score de Child-Pugh est quant à lui utilisé pour prédire la survie des patients atteints de cirrhose et dépend de la valeur du TP (Taux de Prothrombine). Les AOD peuvent surevaluer la gravité de la pathologie hépatique en surestimant l'INR ou en sous-estimant le TP. Nous avons étudié l'impact potentiel du rivaroxaban et de l'apixaban sur le score MELD et le score de Child-Pugh dans des plasmas de patients atteints de cirrhose.

Matériels et Méthodes : 28 plasmas provenant de patient atteint de cirrhose ayant un TP compris entre 13% et 59% ont été supplémentés avec du rivaroxaban ou de l'apixaban aux concentrations moyennes attendues au pic, soit 300 ng/mL et 150 ng/mL respectivement. L'INR, le TP et les taux des facteurs II, V, VII et X ont été mesurés dans les plasmas des patients, puis après supplémentation en AOD et enfin après neutralisation de l'AOD par du charbon (DOAC-StopTM). Les résultats sont exprimés en valeur médiane (étendue).

Résultats : La supplémentation des plasmas en rivaroxaban et en apixaban entraîne une augmentation de l'INR, respectivement multiplié par 3,02 (1,97–5,14) et 1,46 (1,24–2,37). Cette surestimation augmente le score MELD de 13 points (8-18) pour le rivaroxaban et de 4 points (2-8) pour l'apixaban. La supplémentation en AOD sous-estime le TP de 71% (57-82) pour le rivaroxaban et de 38% (25-62) pour l'apixaban. Dans notre population, l'impact sur le score de Child-Pugh est mal évalué car 9 patients sur 14 sont stade Child C avant supplémentation, la sous-estimation du TP n'entraîne donc pas de modification du stade de gravité. Dans le groupe rivaroxaban, après supplémentation, un seul des deux patients classés stade Child B est passé stade Child C. Dans le groupe apixaban, après supplémentation, un patient classé stade Child A est passé stade Child B, et parmi les deux patients classés stade Child B, un seul est passé stade Child C. La neutralisation de l'AOD par du charbon permet de retrouver dans tous les cas des valeurs d'INR et de TP non significativement différentes des valeurs avant supplémentation par AOD, y compris pour les valeurs très basses de TP et de facteurs.

Conclusion : Chez les patients atteints de cirrhose traités par AOD pour un événement thrombotique ou une fibrillation auriculaire, il existe un risque de surestimation des scores MELD et de Child-Pugh pouvant entraîner une surestimation de la gravité de la maladie et poser une mauvaise indication de transplantation hépatique. Il est essentiel dans un premier temps d'identifier les patients sous AOD et dans un deuxième temps de proposer une neutralisation de l'AOD par du charbon, afin d'obtenir un score exact reflétant la gravité de la maladie.

00056 - Characterization of the Inflammatory Platelet Phenotype during Chronic VTE Sequels (the ROT-PLAT-VTE study)

M. Heestermans¹, G. Poenou², A. Rodiere³, E. De Magalhaes³, A.C. Duchez¹, M.A. Eyraud¹, A. Prier¹, C.A. Arthaud¹, H. Hamzeh-Cognasse¹, F. Cognasse¹, L. Bertoletti²

¹Inserm, U1059 Sainbiose, Université Jean Monnet, Mines Saint-Étienne, Saint-Etienne (France) and Etablissement Français du Sang Auvergne-Rhône-Alpes, Research Department, Saint-Etienne (France) - Saint Priest en Jarez (France),

²Inserm, U1059 Sainbiose, Université Jean Monnet, Mines Saint-Étienne, Saint-Etienne (France) and Service de Médecine Vasculaire et Thérapeutique, CHU de St-Etienne, Saint-Etienne (France) - Saint Priest en Jarez (France),

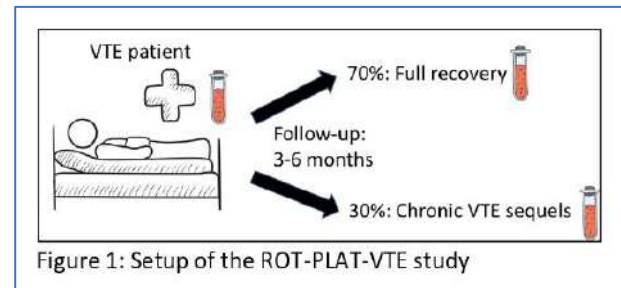
³Service de Médecine Vasculaire et Thérapeutique, CHU de St-Etienne, Saint-Etienne (France) - Saint Priest en Jarez (France)

Introduction : Chronic VTE sequels, including post-thrombotic syndrome (after DVT) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (after PE), are long-term consequences of acute VTE. 30% of all VTE patients develop chronic VTE sequels within 3 years after their initial diagnosis. While acute VTE is treated effectively using standard anticoagulation such as heparins and DOACs, treatment of chronic VTE sequels is severely complicated since the pathophysiology is unknown. Platelets are circulating cell fragments crucially involved in primary haemostasis. Recently, it has been demonstrated that they play a pivotal role in mediating (thrombo)inflammatory processes as well. Interestingly, experimental studies have associated both platelets and inflammatory processes to chronic VTE sequels. We hypothesize that in humans (inflammatory) platelets directly or indirectly mediate chronic VTE sequels. Our approach is to characterize platelets from patients with acute VTE, which develop chronic VTE sequels or fully recover (figure 1).

Matériels et Méthodes : Two blood samples are drawn from VTE patients; 72 hours (acute event) and 3-6 months (recovered or chronic VTE sequels) after admission to the CHU Saint Etienne because of acute VTE. Upon blood collection, platelets are isolated and characterized. We use flow cytometry to measure the membrane expression of several activation (CD62P, CD63, Annexin V) and inflammatory (TLR2, TLR4, RAGE, CD40L, CD40, CXCR7, CD142, CLEC-2, DC-sign, CD36) markers on resting and TRAP-activated platelets (CD41+ cells). Seahorse (Agilent) will be used to measure platelet metabolism. Platelet-free plasma is collected for cyto/chemokine analysis. Blood samples from healthy donors are obtained via the French Blood Establishment (Saint Etienne), to serve as internal controls.

Résultats : On April 29 2024, 40 patients have been included in the study: 17 patients have returned for their follow-up appointment, 18 patients are scheduled for their second appointment, and from 5 patients no second blood sample will be available due to reluctance to continue the study or death. Thus far, we did not observe significant differences between patients with acute VTE vs. their follow-up appointment in platelet (inflammatory) markers, using flow cytometry. Platelet maximal respiration ($p=0.03$) and spare respiratory capacity ($p=0.03$) were slightly but significantly decreased in patients during their follow-up appointment as compared to the acute VTE event.

Conclusion : Thus far, we did not see a clear trend for aberrant platelet characteristics in patients with acute VTE or 3 months later. Since the majority of patients did not attend to the follow-up appointment, no sub-analysis on the different forms of chronic VTE sequels has been performed yet. The current study will increase our knowledge on the role of (inflammatory) platelets in chronic VTE sequels, while also generating a biobank of VTE patients with and without chronic VTE sequels.



00058 - Performances analytiques du dispositif délocalisé de dosage des D-dimères PATHFAST D-dimer

L. Talon¹, B. Pereira², T. Dureng¹, V. Fourneyron¹, S. Senectaire¹, M. Tardieu¹, M. Tillier¹, A. Trayaud¹, T. Sinegre¹, A. Lebreton¹

¹Laboratoire Hématologie, CHU Clermont-Ferrand - Clermont-Ferrand (France),

²Unité de Biostatistiques, CHU Clermont-Ferrand - Clermont-Ferrand (France)

Introduction : Le dosage des D-dimères est l'un des tests les plus prescrits dans les laboratoires d'hémostase, principalement pour l'exclusion de la maladie thromboembolique veineuse. En parallèle des tests réalisés dans les laboratoires, des dispositifs délocalisés de dosage des D-dimères ont été développés, offrant la possibilité d'un résultat rapide pour une optimisation du parcours du patient. Ces dispositifs délocalisés, très simples à utiliser, soulèvent néanmoins la question de leur performance. Cette étude évalue les performances analytiques du test PATHFAST™ D-dimer sur l'automate Pathfast (PHC Europe B.V.) et compare ses résultats en sang total avec deux tests de dosage de D-dimères réalisés en laboratoire sur plasma : Vidas D-dimer Exclusion II sur VIDAS 3 (BioMérieux) et STA-Liatest D-Di Plus sur STA-R Max (Diagnostica Stago).

Matériels et Méthodes : La répétabilité a été évaluée dans 3 séries séquentielles de 6 tests, grâce à deux niveaux de contrôles de qualité (Liquicheck D-dimer Low et I, Biorad) et à des échantillons de sang total provenant d'un témoin et d'un patient avec D-dimères élevés. La reproductibilité a été évaluée dans 43 séries différentes, avec ces mêmes contrôles de qualité. La limite de quantification et la linéarité ont été déterminées selon les recommandations du Clinical and Laboratory Standards Institute. Les comparaisons avec les tests D-Dimères Vidas et Stago ont été réalisées à partir d'échantillons citratés de sang total/plasma provenant de 150 patients consécutifs avec une prescription de dosage de D-dimères, et analysées avec un test de Bland-Altman.

Résultats : Les coefficients de variation (CV) de répétabilité et de reproductibilité n'excèdent pas 6% et sont conformes aux spécifications de Ricos (Tableau 1). Le test montre une excellente linéarité de 0,003 à 4,3 µg/mL FEU.

En utilisant la même matrice (plasma), la comparaison des résultats obtenus avec le Pathfast et les automates de laboratoire (Vidas et Star) montre une surestimation des valeurs de D-dimères avec le Pathfast avec un biais moyen allant de 0,66 à 0,68 µg/mL FEU. Le biais est plus faible autour de la zone de valeurs la plus pertinente cliniquement (<1 µg/mL FEU), de 0,07 à 0,15 µg/mL FEU. L'utilisation de sang total sur le Pathfast est plus appropriée pour une utilisation dans les services cliniques ou dans un laboratoire d'urgence, permettant d'éviter le délai de centrifugation. L'analyse de Bland-Altman montre des valeurs de D-dimères plus élevées avec la technique Pathfast (sang total) qu'avec le Vidas avec un biais moyen de 1,164 µg/mL FEU (Figure 1A). Les valeurs de D-dimères sont également plus élevées avec la technique Pathfast qu'avec le test STA Liatest D-Di Plus, avec un biais moyen de 1,201 µg/mL FEU (Figure 1B). Une amélioration de la concordance entre les résultats

obtenus avec le Pathfast (sang total) et les techniques de laboratoire (plasma) est possible en ajustant les résultats en fonction de l'hématocrite des patients.

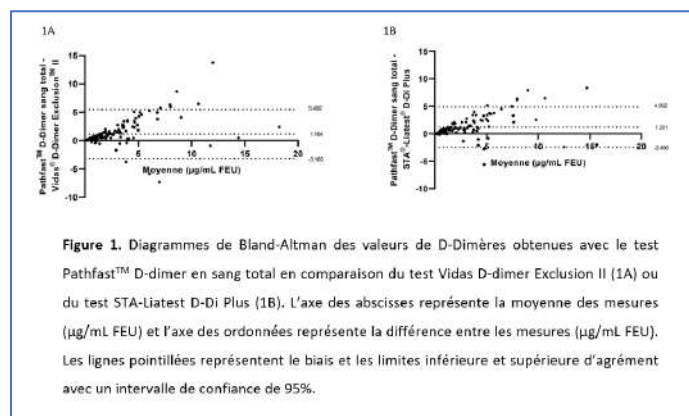
Conclusion : Le test Pathfast™ D-dimer est un test rapide et simple d'utilisation pour la détermination des D-dimères, avec de bonnes performances analytiques. Le manque de standardisation entre les techniques de dosage de D-dimères nécessite une validation de chaque test, et une étude prospective en comparaison à un examen d'imagerie avec détermination d'un seuil d'exclusion spécifique est indispensable.

Répétabilité et reproductibilité

Tableau 1. Répétabilité et reproductibilité du test Pathfast™ D-dimer.

		n	Valeur moyenne (µg/mL FEU)	Ecart-type (µg/mL FEU)	Coefficient de variation (CV %)	CV (%) fournisseur
Répétabilité	Liquicheck DDi Control Low	18	0.87	0.03	3.8	2.9
	Liquicheck DDi Control 1	18	1.87	0.08	4.4	4.9
	Sang total témoin	18	0.63	0.03	4.2	/
	Sang total patient	18	2.01	0.09	4.3	/
Reproductibilité	Liquicheck DDi Control Low	43	0.83	0.05	5.8	6.0
	Liquicheck DDi Control 1	43	1.85	0.08	4.5	7.1

Diagrammes de Bland-Altman



00094 - Etude de la variabilité inter et intrarindividuelle des patients sous AOD en Algérie

S. Bounaas^{1,4}, H. Brouk², A. El Khazradji³, Z. Bouhedadja^{1,4}

¹Université Ferhat Abbas. Faculté de Médecine. Laboratoire Central. CHU de Sétif. Algérie.
²Centre d'hémostase et transfusion sanguine CHTS. CHU d'Annaba. Université Badji Mokhtar. Algérie.
³Laboratoire de pharmacogénomique et pharmacogénétique. Université Mohamed V, Rabat. Maroc.
⁴Laboratoire de recherche en maladies cardiovasculaires, génétiques et nutritionnelles. Université Ferhat Abbas de Sétif UFAS1. Algérie.

Introduction : La variation des concentrations de médicaments pour tout anticoagulant peut ne pas être souhaitable, car il est important d'atteindre un équilibre optimal entre saignement et coagulation pour prévenir les événements indésirables. Actuellement, les connaissances sur la stabilité de la pharmacocinétique des AOD et sur la variation entre les patients, en particulier au sein des patients au fil du temps sont limitées. L'objectif de notre travail est de chercher à déterminer la variabilité inter- et intrarindividuelle des concentrations de médicament chez les patients traités par AOD dans la pratique quotidienne évaluées par mesure de l'activité anti-facteur Xa (AXA).

Matériels et Méthodes : Notre étude a porté sur 147 patients chez qui une mesure de la concentration anti-Xa au creux et pic a été effectuée durant la période allant de septembre 2019 à octobre 2023. L'étude de la variabilité interindividuelle a concerné 112 patients sous rivaroxaban et 35 sous apixaban. La variabilité intrarindividuelle a été étudiée uniquement chez 19 patients sous rivaroxaban dont la mesure de l'activité anti-Xa est effectuée 3 fois à trois mois d'intervalle. Les résultats ont été exprimés en moyenne avec marge et le coefficient de variation (CV).

Résultats : Pour le rivaroxaban, la variabilité au creux variait de 77% à 117% pour les doses 20 et 15 mg respectivement alors qu'elle était proche au pic entre les deux doses (42 et 44%) (Tableau1), avec une moyenne globale de CV pic et creux confondues à 58.2% considérablement plus élevée par rapport à ce qui a été rapporté dans le RCP (résumé des caractéristiques du produit) du rivaroxaban où on a rapporté une variation modérée de la pharmacocinétique variant de 30 à 40%. Concernant l'apixaban, le CV moyen dose et timing confondue était approximativement à 49% (tableau2), proche de celui rapporté dans les études de Testa à 46% et Reda à 46.7 %, cependant il reste plus élevé que celui indiqué dans le RCP du médicament estimé entre 20 et 30%. La variabilité intrarindividuelle évaluée chez 19 patients sous rivaroxaban à 3 mois d'intervalle a démontré des CV à 14% et 7% au creux et pic respectivement (Tableau3). La différence de moyenne évaluée par test de Friedman sur les 3 mesures n'a pas montré des variations significatives. Ainsi nos résultats indiquent l'absence de changement consistant des concentrations au creux et pic chez nos patients qui étaient stables cliniquement au cours du temps.

Conclusion : La forte variabilité que nous avons identifiée entre les individus suggère que certains patients peuvent être exposés à des concentrations de médicaments AOD trop élevées ou trop faibles pour eux en tant qu'individu et qu'ils peuvent donc présenter un risque plus élevé de saignement ou de thrombose. Pour réduire de telles complications nous suggérons la mesure des concentrations d'AOD au début du traitement dans la pratique clinique quotidienne et d'en étudier le bénéfice.

Mot clés : AOD, AXA, variabilité intra et interindividuelle

Tableau 1 : Variabilité interindividuelle d'AXA de Rivaroxaban au creux et au pic

Axa (µg/l)	Rivaroxaban N=112			Rivaroxaban 20mg N=82			Rivaroxaban 15 mg N=30		
	Moyenne	Écart type (Min-Max)	CV (%)	Moyenne	Écart type (Min-Max)	CV (%)	Moyenne (CV%)	Écart type (Min-Max)	CV (%)
Axa au creux	47.44	43,84 (2-326)	92.41	45,58	35,42 (2-175)	77.7	52.53	61,78 (4-324)	117
Axa au pic	292.97	116 (80-647)	39.59	291.39	114,04 (80-555)	39.13	297.3	123,08 (133-647)	41.87

Tableau 2 : Variabilité interindividuelle d'AXA d'apixaban au creux et au pic

Axa (µg/l)	Apixaban N=35			Apixaban 5 mg N=19			Apixaban 2.5 mg N=16		
	Moyenne (CV%)	Écart type (Min-Max)	CV (%)	Moyenne (CV%)	Écart type (Min-Max)	CV (%)	Moyenne (CV%)	Écart type (Min-Max)	CV (%)
Axa au creux	110	73.12 (23-417)	66.47	124.31	91.57 (34-417)	74	93,06	37,48 (23-171)	40.27
Axa au pic	224.54	100.85 (59-542)	44.91	257.94	106,27 (47-542)	41.97	184.87	76.77 (59-367)	41.54

Tableau 3 : Résultats du test de Friedman et du CV(%) montrant la Variabilité intrarindividuelle des concentrations d'AXA au creux et au pic

Axa (µg/l) (1-2-3)	Variabilité intrarindividuelle			Variabilité intrarindividuelle par test de Friedman						
	Moyenne	Écart type (Min-Max)	CV %	Axa (µg/l) N=19	25 ^{ème}	50 ^{ème} (médiane)	75 ^{ème}	χ ²	ddl	P value
Axa au creux	48.68	7[1-160]	14.37	Axa au creux 1	17	46	84	1.973	2	0.373
				Axa au creux 2	26	44	101			
				Axa au creux 3	35	57	96			
Axa au pic	302.1	22.54 (89-500)	7.46	Axa au pic 1	204	281	406	0.737	2	0.692
				Axa au pic 2	234	326	394			
				Axa au pic 3	240	301	401			

00099 - Exploration de l'état d'hypercoagulabilité chez des enfants suivis pour une hémoglobinopathie (drépanocytose et thalassémie)

N. Nait Kaci ¹, S. Zemiti ¹, H. Ait Belkacem ²

¹Faculté de Pharmacie d'Alger - Alger (Algeria),
²Faculté de Médecine d'Alger - Alger (Algeria)

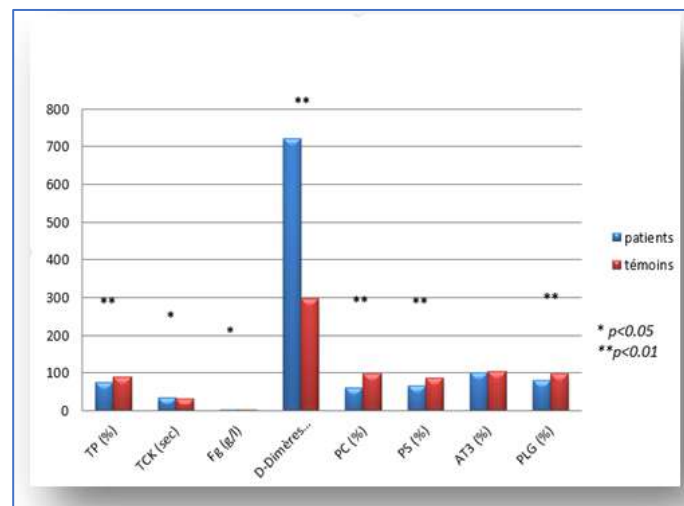
Introduction : La drépanocytose et la thalassémie sont des anémies hémolytiques chroniques héréditaires résultant d'une anomalie structurelle ou quantitative respectivement, de la partie globine de la molécule d'hémoglobine. Il est de plus en plus évident que la drépanocytose et la β thalassémie sont caractérisées par un état d'hypercoagulabilité dans lequel les systèmes hémostatiques sont perturbés ; cela peut résulter d'une modification de la paroi vasculaire par extériorisation des phosphatidylsérines, l'activation plaquettaire et endothéliale, et la diminution des inhibiteurs de la coagulation. D'où l'objectif de notre étude qui vise à déterminer la présence d'un profil procoagulant chez des enfants atteints de bêta thalassémie et de drépanocytose par un dosage des marqueurs de l'activation de la coagulation.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude prospective comparative réalisé sur une période de six mois sur 94 enfants dont 50 sont atteints de bêta thalassémie, 13 atteints de drépanocytose et 31 témoins sains. Parmi les malades ; 16 ont subi une splénectomie. Les prélèvements sanguins sont utilisés pour l'analyse des paramètres de coagulation suivants : temps de prothrombine TP, temps de céphaline kaolin TCK, fibrinogène, D-dimères, protéine C, protéine S, antithrombine AT et plasminogène. Les résultats pour chaque paramètre ont été analysés à l'aide du logiciel Epi info 7 ; en utilisant le test T student et le calcul de la valeur p. Lorsque p est inférieure à 0.05, la différence est donc dite significative.

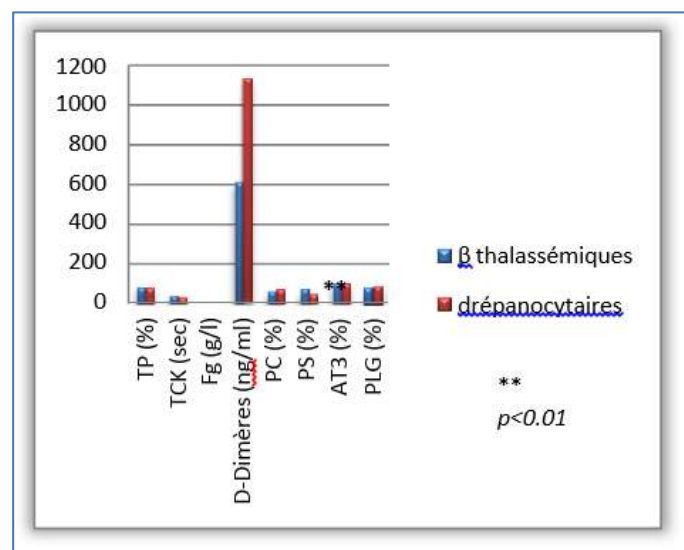
Résultats : Les valeurs du TP, du fibrinogène, PC, PS et plasminogène sont significativement plus faible chez les hémoglobinopathes par rapport aux témoins, même si elles demeurent dans les normes tandis que le TCK et le taux de D-Dimères sont significativement plus élevés chez les enfants malades (P<0,05 pour tous ces paramètres), alors que le taux d'antithrombine entre les deux groupes ne montre aucune différence significative (P>0,05). En comparant entre les enfants bêta thalassémiques et drépanocytaires, il n'y a aucune différence significative dans les paramètres de coagulation sauf le taux de PS qui montre une diminution significative chez les drépanocytaires (P<0,05). La différence du bilan d'hémostase entre les patients splénectomisés et non splénectomisés n'est aussi pas significative.

Conclusion : Les données obtenues dans cette étude démontrent la présence d'un profil procoagulant chez les enfants atteints de bêta thalassémie et de drépanocytose. Des travaux plus approfondis sur le sujet permettront une meilleure prise en charge des patients par une possibilité de procéder à une prophylaxie par anticoagulants.

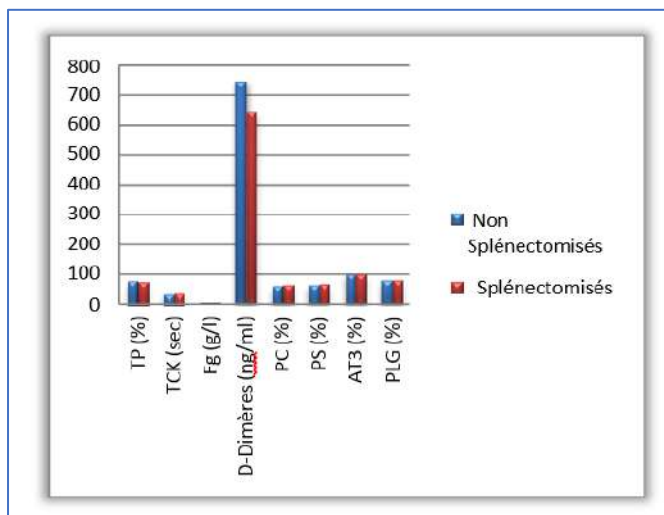
Représentation graphique des moyennes des paramètres de coagulation chez les patients et les témoins



Représentation graphique des paramètres de coagulation des β-thalassémiques et des drépanocytaires



Représentation graphique des paramètres de coagulation chez les enfants splénectomisés et non splénectomisés



00100 - Dosage des D-dimères chez les patients cancéreux : Faut-il revoir les seuils de positivité ?

N. Nait Kaci¹, S. Zemiti¹, H. Ait Belkacem²

¹Faculté de Pharmacie d'Alger - Alger (Algeria),

²Faculté de Médecine d'Alger - Alger (Algeria)

Introduction : Les cellules cancéreuses ont la capacité d'altérer l'état d'hémostase, c'est-à-dire la capacité de l'organisme à former des caillots sanguins pour arrêter les saignements. Elles peuvent perturber l'équilibre entre les mécanismes de coagulation et d'anticoagulation dans le sang, ce qui conduit à un état d'hypercoagulabilité pouvant conduire à des maladies thromboemboliques.

Dans ces conditions, il n'est pas étonnant de constater une augmentation du taux de D-dimères, marqueurs de l'activation de la coagulation et de la fibrinolyse, chez les sujets cancéreux.

L'objectif de notre travail est le dosage des d-dimères chez les enfants atteints de cancer et de comparer les résultats avec les taux de d-dimères des enfants sains dans le but de mettre en évidence une augmentation du taux de D-Dimères chez les patients cancéreux sans conséquences thromboemboliques.

Matériels et Méthodes : Nous avons réalisé une étude prospective comparative entre décembre 2022 et mai 2023 au niveau de l'unité d'hémobiologie du laboratoire central du CHU Nafissa Hamoud Ex Parnet en collaboration avec le service d'oncologie pédiatrique du même hôpital.

Cette étude a porté sur 50 enfants hospitalisés atteints de cancer et 31 enfants témoins sains chez qui un dosage des D-Dimères a été réalisé.

Résultats : La comparaison du taux de D-Dimères entre la population malade et la population témoin montre une différence statistique très significative ($P < 0,001$). Cette différence est très significative sur le plan biologique car le taux moyen de D-Dimères retrouvé chez nos patients cancéreux est de 2806 ng/ml par rapport aux témoins qui sont de 296 ng/ml, et il est nettement supérieur au seuil de positivité qui est de 500 ng/ml. Même si elle reste sans conséquence thromboembolique dans notre population d'étude.

Conclusion : Notre étude a permis d'explorer une augmentation du taux de D-Dimères chez les patients cancéreux, et de souligner l'intérêt de revoir le seuil de positivité des D-Dimères dans cette population, ce qui améliorerait la spécificité du dosage des D-

Dimères dans la suspicion de maladie thromboembolique chez les patients cancéreux.

00104 - Performance analytique de l'analyseur de coagulation sthemO 301 avec sthemO DRVV screen et confirm pour la détection du lupus anticoagulant

S. Lamoine¹, S. Senectaire¹, A. Trapani¹, R. Duriez², F. Leboulaire², J. Ferial³, A. Lebreton¹

¹Service D'hématologie Biologique, Chu Estain - Clermont-Ferrand (France),

²Cerba Xpert - Lille (France),

³Diagnostica Stago - Asnières sur Seine (France)

Introduction : Le lupus anticoagulant (LA) est l'un des critères de laboratoire pour l'identification du syndrome des antiphospholipides. Selon les recommandations de l'ISTH, deux tests doivent être réalisés pour son diagnostic, un dRVVT (temps de venin de vipère de Russell dilué) et un temps de céphaline avec activateur (TCA) sensibilisé. De nouveaux réactifs, sthemO dRVV screen (M et L) et sthemO dRVV confirm, ont été développés pour le test dRVV sur un nouvel analyseur de coagulation de Diagnostica Stago, le sthemO 301. Les objectifs de l'étude étaient de déterminer l'intervalle de référence ainsi que les valeurs seuil de ratios pour le sthemO DRVV screen et le sthemO DRVV confirm et de valider leur performance pour la détection du lupus anticoagulant. Mais également de valider le sthemO Pool Norm comme pool de référence pour le calcul des ratios et la réalisation des tests de mélanges.

Matériels et Méthodes : Le plasma congelé de 120 témoins en bonne santé a été utilisé pour les mesures des valeurs de référence (percentiles 2,5 – 97,5). Les valeurs seuils des ratios ont été déterminées en utilisant le 99ème percentile selon les recommandations de l'ISTH. Pour la comparaison de méthodes, 124 plasmas de patients diagnostiqués pour un lupus, un syndrome des antiphospholipides, une maladie auto-immune ou sous traitements anticoagulant (orales directs, héparine ou anti-vitamine K) ont été inclus. Les contrôles de qualité ont été mesurés avant et après chaque série. Le sthemO Pool Norm a été évalué en comparaison au pool commercial, CRYOcheck™.

Résultats : Les contrôles de qualité étaient reproductibles avec un CV compris entre 1,9 et 2,3% pour le sthemO DRVV screen et entre 1,2 et 3% pour le sthemO DRVV confirm. Les intervalles de référence pour le sthemO DRVV screen M, screen L et confirm étaient respectivement de [31,3 – 45,8 sec], [32,4 – 48,5 sec] et [32,4 – 40,1 sec]. La valeur seuil des ratios est définie à 1,20 pour Screen M/L et confirm. La concordance globale atteint 96% pour le sthemO DRVV screen M et 92% pour le sthemO DRVV screen L en utilisant un seuil fixé à 1,20 par comparaison avec le STA® Staclot® DRVV screen et confirm sur STA R max®. Le sthemO Pool Norm a montré une concordance de 98% par rapport à son réactif de référence le CRYOcheck™.

Conclusion : L'étude a permis de définir l'intervalle de référence pour chaque réactif ainsi que les valeurs de seuil définies à 1,20 pour le ratio screen et le ratio normalisé. Le sthemO DRVV screen et confirm sur le sthemO 301 sont équivalents aux réactifs de référence STA Staclot® DRVV screen et confirm sur STA R max®, tout comme le sthemO Pool Norm vis-à-vis du CRYOcheck™.

00111 - Le diagnostic du lupus anticoagulant : interprétation des résultats en se référant aux valeurs seuils localement établies

R. Ammar^{1*}, F. Khammassi¹, I. Dimassi¹, J. Eddhib¹, H. Baccouche¹, A. Chakroun¹, S. Mahjoub¹

¹Service d'hématologie, Hôpital La Rabta, Tunis, Tunisie - Tunis (Tunisia)

Introduction : La démarche diagnostique du lupus anticoagulant est basée sur quatre étapes :1) dépistage, 2) mélange, 3) confirmation, 4) élimination d'une coagulopathie associée. Il existe une diversité des pratiques au niveau du choix des réactifs, du calcul des valeurs témoins et de l'expression des résultats. Le manque de standardisation a créé une disparité des résultats obtenus, selon les rapports de contrôle de qualité externe. L'objectif était de comparer l'interprétation des résultats selon le cut-off local et celui du fournisseur.

Matériels et Méthodes : Une étude descriptive, transversale, menée au service d'hématologie de l'hôpital la Rabta de Tunis, portant sur 206 patients, entre janvier 2023 et mars 2024. Deux tests diagnostiques intégrés le dRVVT et le SCT, ont été pratiqués avec des réactifs IL sur automate de type ACL TOP350. Les ratios ont été interprétés selon le cut-off local et celui du fournisseur et selon deux méthodes de détermination du temps témoin : 1) la moyenne géométrique sur 20 sujets sains 2) le calcul du 99ème percentile chez 120 sujets sains. Le coefficient de concordance Kappa de Cohen (κ) a été déterminé pour chaque ratio.

Résultats : Pour les ratios dRVVT Screen et dRVVT normalisé, un seul patient a été considéré positif par le cut-off du fournisseur mais négatif en se référant au cut-off local, le reste des résultats a été identique pour ces ratios montrant une "excellente" concordance avec des coefficients de concordance Kappa respectivement de $\kappa=0,986$ et $\kappa=0,978$. Pour le test SCT, 67/206 des ratios SCT Screen étaient positifs en se référant au cut-off du fabricant, parmi lesquels 45 ratios étaient négatifs en utilisant la valeur seuil locale montrant une concordance "modérée" (pourcentage de concordance =78,15 % $\kappa=0,398$). Pour le ratio SCT normalisé, 7 patients étaient positifs selon le seuil du fournisseur et négatifs selon le seuil local ce qui montre une "bonne" concordance ($\kappa= 0.724$).

Conclusion : En se basant sur le cut-off local des ratios normalisés du dRVVT et du SCT, 1 (0.48%) et 7 (3.4%) patients respectivement risquent d'être classés faussement négatifs. Toutefois sur le plan statistique la concordance des deux méthodes est considérée comme "bonne à excellente".

00143 - Andexanet alfa administration: new challenges of anti-FXa activity assays?

J. Varandas¹, R. Lopes¹, A. Machado¹, S. Fevereiro¹

¹Ulslo-Hospital de Santa Cruz - Carnaxide (Portugal)

Introduction : Direct oral anticoagulants (DOAC), such as factor Xa (FXa) inhibitors, are commonly used to prevent thromboembolic events in patients with atrial fibrillation (AF). Their clinical benefit is hampered by the associated risk of major bleeding. In this setting, measurement of DOAC concentrations with FXa activity assays are available. The usual care in the management of major bleeding is the off-label use of four factor prothrombin complex concentrates, but it does not directly reverse FXa inhibitors activity. Andexanet alfa is a recombinant version of FXa specifically designed to reverse the anticoagulant effects of apixaban or rivaroxaban in the context of life-threatening or uncontrolled bleeding in adults.

Matériels et Méthodes : Case report of a 62 years old male, with heart failure and AF under apixaban 5 mg bid, which was submitted to AF ablation. After discharge, the patient suffered a craniocerebral trauma related to rhythm disturbance. After a preliminary diagnostic of intra cranial hemorrhage on cranial computed (CT) scan and neurologic impairment, the patient was treated with low doses of andexanet alfa (initial IV bolus of 400 mg and follow-on IV infusion of 480 mg). Three days after, the anticoagulation was started with prophylactic doses of low-molecular-weight-heparin and 3 days after, in therapeutic doses. Serial CT scans were performed and apixaban concentration measurements after andexanet alfa administration.

Résultats : After trauma, at the admission: hemoglobin 15,3 g/dL; platelets 261 000x10⁹/L; creatinine 1,49 mg/dL; apixaban concentration measurement (14h after last dose) 80 ng/mL; ROTEM® delta: EXTEM CT 125 s, EXTEM A5 49 mm, INTEM CT 169 s, FIBTEM A5 11 mm; the second measurement, immediately after the administration of andexanet alfa, was 251 ng/mL. A third measurement was 95 ng/mL, performed 3h after, to confirm the result of the second measurement. CT scan showed a 3 mm subdural hematoma and a 4 mm left epidural parietal hematoma. Both without mass effect.

Conclusion : The treatment with andexanet alfa was effective and safe for the patient, showing a good hemostatic efficacy, with no hematoma progression and no need of surgical intervention. There was no need for blood transfusions. At the time of discharge there were no signs of focal dysfunction or thrombosis until 30 days after. It is pointless to use commercial anti-FXa activity assays because they underestimate the real reversal activity of andexanet alfa. Every assay has its caveats, in this case it is important to develop new assays or adaptations of current tests to evaluate the reversal activity of andexanet alfa. The current anti-FXa assays can lead to erroneous management of life-threatening bleeding events.

Posters affichés – Prix SFTH
Mercredi 11 et jeudi 12 septembre
Hémostase et soins critiques

00004 - Hypofibrinogénémie induite par les corticoïdes seuls lors du traitement d'une LAL : à propos d'un cas clinique au CHU de Tours

E. Archer¹, L. Bosdure², J. Lejeune², L. Fauchoux³, E.A. Guéry¹, N. Sillamy¹, C. Pouplard¹

¹Hématologie-Hémostase, Hôpital Trousseau - Chambray-lès-Tours (France),

²Hématologie Thérapie Cellulaire, Hôpital Pédiatrique Clocheville - Tours (France),

³Hématologie Biologique, Hôpital Bretonneau - Tours (France)

Introduction : Lors d'un diagnostic de Leucémie Aigüe (LA), des perturbations du bilan d'hémostase (TP, TCA, fibrinogène) peuvent être présentes et plus fréquemment en cas de LAM3 ou suite à l'administration de L-asparaginase dans le traitement d'une LAL.

Matériels et Méthodes : Nous décrivons ici le cas d'un garçon de 14 ans se présentant aux urgences pédiatriques pour altération de l'état général. Une pancytopenie est objectivée (anémie normocytaire arégénérative, thrombopénie profonde à 7 G/L, agranulocytose sévère) associée à une hyperleucocytose (17 G/L) et une blastose sanguine à 83 %. Le bilan d'hémostase est normal : TP 98 %, ratio TCA 0,94 et fibrinogène (Fg) 4,34 g/L. Le diagnostic LA lymphoblastique BII de type LAL ABL-*like* est posé.

Résultats : Le patient est inclus dans le protocole EsPhALL 02 et la phase d'induction est débutée au 3ème jour de son hospitalisation par la méthylprednisolone (40 mg / 12 heures en IV).

Après 7 jours de corticothérapie, on observe une hypofibrinogénémie à 1,32 g/L sans perturbation du TP ni du TCA. La vincristine est débutée à J8, puis la L-asparaginase pégylée à J12 et les corticoïdes sont maintenus. Le bilan d'hémostase s'aggrave et à J12 : Fg: 0,93 g/L, Fg immunologique : 1,05 g/L, monomères de fibrine (MF) augmentés à 141,6 mg/mL et D-dimères (DDI) : 3195 ng/mL. Ces résultats témoignent d'une activation de la coagulation qui n'est pas associée à une consommation des plaquettes, la numération plaquettaire restant stable après transfusion de concentrés plaquettaires. Le test de Von Kaulla écarte une hyperfibrinolyse. A J20 le Fg est indosable (< 0,4 g/L), mais le patient ne présente aucune complication hémorragique ou thrombotique. Le fibrinogène commence à se normaliser à J25 alors que la prednisolone n'est arrêtée qu'à J28 (Fg 2,96 g/L).

Conclusion : Chez ce patient, la diminution du Fg plasmatique débute dès l'instauration de la corticothérapie et avant l'introduction de la vincristine. Plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature de consommation de Fg lors des phases d'induction de chimiothérapie, mais aucun cas durant la période de traitement par corticoïdes seuls (Raikar SS et al., J Pediatr Hematol Oncol. 2018). Les mécanismes de cette consommation ne sont pas clairement élucidés. Cependant, un article récent (Kłosowski P et al., Int J Clin Pract. 2022) a mis en évidence chez des patients traités par méthylprednisolone une forte augmentation des taux de facteurs VIII, IX et XI et du facteur tissulaire soluble qui pourraient être à l'origine d'une activation de la coagulation. Le dosage du fibrinogène n'a cependant pas été réalisé dans cette étude.

En conclusion, le cas de cet enfant souligne l'importance du suivi régulier du bilan d'hémostase lors du diagnostic de LAL et de l'instauration de la chimiothérapie afin de ne pas méconnaître une hypofibrinogénémie, qui peut survenir très précocement. Il est important de souligner que, dans notre cas, l'hypofibrinogénémie n'était pas associée à des complications hémorragiques ou

thrombotiques et qu'elle s'est améliorée alors que le traitement par corticoïdes était maintenu.

00148 - Rapport de cas : interférence analytique de l'argatroban sur les tests d'hémostase réalisés au laboratoire de biologie médicale de Bourgoin-Jallieu

O. Lebon¹, E. Jousset², E. Pont¹, B. Rivoire¹, A. Fatah¹, F. Brun¹, B. Vandemeulebrouck¹

¹Centre Hospitalier Pierre Oudot - Bourgoin-Jallieu (France),

²Hospices Civils de Lyon - Lyon (France)

Introduction : L'argatroban est un anticoagulant, inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa direct), indiqué en cas de thrombopénie induite par l'héparine. De par son activité, il peut interférer sur les analyses d'hémostase qui font intervenir la thrombine dans leur méthode de dosage.

Matériels et Méthodes : Une patiente de 84 ans a été hospitalisée le 06/11/23 pour syndrome cardio-rénal en Soins Continus, au Centre Hospitalier Pierre Oudot (CHPO). Elle a pour antécédents une HTA, un DNID et une insuffisance rénale. Elle ne prend pas de traitement anticoagulant. Devant la découverte d'une fibrillation atriale à son entrée, un traitement par héparine sodique IV est initié.

Le 14/11/23, la patiente présente une phlébite fémorale, entraînant une majoration de posologie de l'héparine.

Le 16/11/23, devant la chute des plaquettes à 40 G/L, le diagnostic de TIH est confirmé par tests d'agrégation plaquettaires. L'héparine est stoppée. Un traitement par argatroban est débuté (danaparoiide sodique non indiqué, antécédent d'insuffisance rénale).

Le 18/11/23, une CIVD biologique est suspectée : ratio TCA à 2,01 ; TP à 24% ; FV à 34% ; fibrinogène < 0,35 g/L ; D-dimères à 5,89 µg/mL et plaquettes à 46 G/L. L'argatroban est suspendu. La patiente reçoit 2 X 3g de fibrinogène humain (Clottafact®) et de la vitamine K.

Le 20/11/23, le fibrinogène est retrouvé à des valeurs normales, motivant la reprise de l'argatroban.

Le 21/11/23, le fibrinogène est de nouveau retrouvé < 0,35 g/L : arrêt de l'argatroban et administration de 3g de fibrinogène humain (Clottafact®).

Résultats : *A posteriori*, la fiabilité des résultats rendus à partir du 18/11/23 est questionnée. Un avis spécialisé est demandé aux Hospices Civils de Lyon (HCL).

Les examens d'hémostase du LBM du CHPO sont réalisés sur des analyseurs ACL TOP 550 (Werfen). Le dosage du fibrinogène et les tests de la voie exogène (TP et FV) font intervenir la thrombine (facteur IIa) dans leur principe de mesure. En fonction de la quantité de thrombine apportée par les réactifs, l'argatroban peut donc entraîner une interférence analytique via ± la neutralisation de la thrombine du réactif. C'est le cas pour les réactifs du CHPO pour lesquels la thrombine n'est pas en excès.

Pour confirmer l'interférence analytique de l'argatroban sur le fibrinogène observé au CHPO, un échantillon de la patiente traitée est prélevé le 24/11/2023 et envoyé en laboratoire spécialisé (HCL). Résultats fibrinogène (échantillon identique) :

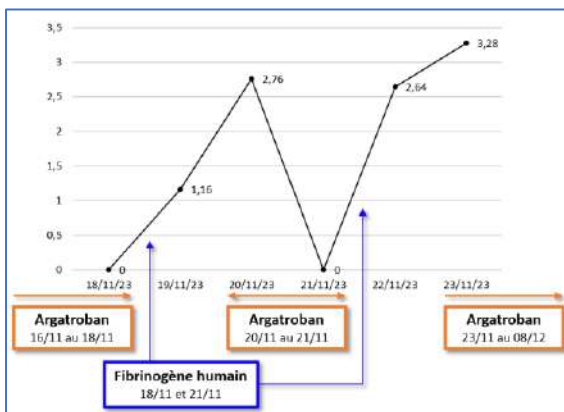
- Dosage HCL : 3,33 g/L, réactif HemosIL Q.F.A. Thrombin® (Werfen) (valeur référence 2,13 – 4,22 g/L)

- Dosage CHPO : 0,42 g/L, réactif HemosIL Fibrinogen Clauss® (Werfen) (valeur référence 2,38 – 4,98 g/L)

A la différence du réactif du CHPO, le réactif utilisé aux HCL contient de la thrombine en excès, neutralisant ainsi l'argatroban. Les résultats du CHPO rendus à partir du 18/11/2023 sont donc non exploitables. Après information aux cliniciens, la patiente sera traitée par argatroban jusqu'au 08/12/23, suivi d'un relai par apixaban.

Conclusion : L'argatroban est un inhibiteur direct de la thrombine qui peut entraîner des interférences analytiques sur les tests d'hémostase, en fonction du réactif utilisé. La surveillance des patients sous argatroban doit donc s'effectuer seulement sur le ratio TCA (cible : 1,5 – 3).

Résultats dosage fibrinogène LBM du CHPO



Posters affichés – Prix SFTH
Mercredi 11 et jeudi 12 septembre
Hémostase et stéatose hépatique d'origine métabolique

00077 - Stéatose hépatique aiguë gravidique et troubles de l'hémostase : à propos d'un cas

S. Arnault¹, V. Baunin¹

¹Groupe Hospitalier Littoral Atlantique - La Rochelle (France)

Introduction : La stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG) est une maladie rare, spécifique de la grossesse survenant le plus souvent lors du 3^{ème} trimestre. Il s'agit d'une urgence obstétricale car potentiellement mortelle. La physiopathologie de la SHAG est incomplètement connue, mais probablement favorisée par un déficit mitochondrial foetal ou placentaire en bêta oxydation des acides gras. Ce déficit va favoriser l'accumulation de lipides dans les hépatocytes maternels, provoquant une stéatose microvésiculaire et conduisant à une insuffisance hépatocellulaire. Nous rapportons ici le cas d'une SHAG d'évolution foetale défavorable associé à des troubles importants de l'hémostase.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une jeune femme de 23 ans, primipare, qui s'est présentée aux urgences à 37 semaines d'aménorrhées pour absence de mouvements actifs foetaux. La patiente décrivait des vomissements depuis 48 heures et une polydipsie. Sa tension artérielle était normale, son rapport protéinurie/créatinurie était élevé. Le bilan biologique réalisé à son entrée était perturbé : thrombopénie à 77 G/L ; insuffisance rénale avec créatinine 197 µmol/l ; insuffisance hépatique avec cytolysse hépatique à 20 fois la normale, cholestase avec bilirubinémie totale à 130 µmol/L et phosphatases alcalines à 1181 U/L ; hypoglycémie à 0,47 g/L. Le bilan d'hémostase était le suivant : temps de prothrombine (TP) à 36%, fibrinogène à 0.89 g/L, facteur II à 55% et facteur V à 29%. Ce bilan d'hémostase a été complété par un dosage des monomères de fibrines (FM).

Résultats : Le dosage des FM est revenu > 150 µg/mL. Le score CIVD-FM (ISTH) > 5 était compatible avec une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) biologique décompensée. Devant ce tableau évocateur d'une SHAG compliquée d'une CIVD biologique, l'accouchement a été déclenché en urgence par césarienne pour sauvetage maternel. L'échographie réalisée auparavant avait déjà constaté la mort foetale in utero. L'analyse du placenta par l'anatomopathologie a révélé plus tard la présence d'une quantité anormale de fibrine péri-villositaire. La patiente a ensuite été transférée en réanimation chirurgicale devant la nécessité d'une prise en charge dans un centre hépatobiliaire. Elle a été revue en consultation d'hépatologie un mois après cet épisode avec une normalisation de son bilan biologique. Une recherche de la mutation du gène HADHA pouvant être responsable d'un déficit de la bêta oxydation a été effectuée. Cette mutation est négative, ainsi que chez son conjoint.

Conclusion : La SHAG est une maladie grave nécessitant un diagnostic et une prise en charge rapide. Il est établi qu'une CIVD associée augmente le risque de mortalité chez la mère et le fœtus. L'interprétation parfois délicate du bilan d'hémostase dans ces situations d'insuffisance hépatocellulaire aiguë peut donc être facilitée par le dosage des FM.

Posters affichés
Mercredi 11 septembre
Hémostase et Hémorragie

00010 - French real-world data on rIX-FP use for surgery in patients with haemophilia B

M. Fouassier¹, F. Volot², B. Tardy³, A. Fournel⁴, R. d'Oiron⁵, C. Biron-Andreani⁶, C. Reynes⁷, Y. Huguenin⁸, C. Berger⁹, H. Catovic¹⁰, C. Martin¹⁰, B. Guillet¹¹

¹CRC-MHC, Hôtel-Dieu University Hospital - Nantes (France),

²CRC-MHC, Dijon Bourgogne University Hospital - Dijon (France),

³CRC-MHC, University Hospital ; Inserm CIC 1408, Saint-Etienne University Hospital Center - Saint-Etienne (France),

⁴CRC-MHC, University Hospital - Besançon (France),

⁵CRH, CRC-MHC, Hôpital Bicêtre, Ap-Hp, Université Paris-Saclay - Le Kremlin Bicêtre (France),

⁶CRC-MHC, University Hospital - Montpellier (France),

⁷CT-MHC, University Hospital - Annecy (France),

⁸CR-MHC, Pellegrin Hospital - Bordeaux (France),

⁹CRC-MHC, University Hospital ; Lyon University, Jean Monnet University, Inserm, U 1059, Sainbiose - Saint-Etienne (France),

¹⁰CSL Behring - Paris (France),

¹¹CRC-MHC, University Hospital ; Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, Ehesp, Irset-Umr_s 1085 - Rennes (France)

Introduction : rIX-FP is a long-acting recombinant human coagulation factor IX (FIX) fused to recombinant human albumin. In clinical trials, rIX-FP has demonstrated excellent or good efficacy and a favourable safety profile in surgical use. The OrPHEe study is an ambispective, observational study (NCT05086575) describing real-world efficacy and safety data on the use of rIX-FP in patients with haemophilia B (HB) in France.

Matériels et Méthodes : This interim analysis included data collected from October 2021 to August 2023, focusing on surgeries performed with rIX-FP. Dosing frequency, consumption and FIX activity data were collected. Data are presented as median (IQR).

Résultats : A total of 134 patients were included in the OrPHEe study. Of these patients, 24 (18%) underwent surgery, and their median age (range) was 44 (5–78) years, including one child. Twelve (50%) patients had a mild HB, 7/24 (29%) had a moderate HB and 5/24 (21%) had a severe HB. A total of 34 surgeries were performed with rIX-FP, of which 21 (62%) were minor surgeries (i.e., minor haemorrhagic risk) and 13 (38%) were major surgeries (i.e., major haemorrhagic risk).

Minor surgeries were mainly orthopaedic (33%) and dental procedures (29%). The median pre-operative FIX level was 20 (6–35) IU/dL. The median pre-operative rIX-FP dose was 60 (48–69) IU/kg, giving a median peak FIX level of 92 (86–116) IU/dL [n=8, data missing (DM) for 13 surgeries]. The median rIX-FP cumulative consumption was 60 (51–77) IU/kg/patient, administered in 1 (1–1) injection. 11/21 (55%) minor surgeries were performed on an outpatient basis.

Major surgeries were mainly orthopaedic (46%) and digestive procedures (15%). The median pre-operative FIX level was 18.5 (4–42) IU/dL. The median pre-operative rIX-FP dose was 70 (61–95) IU/kg, giving a median peak FIX level of 100 (85–116) IU/dL (n=7, DM for six surgeries). The median rIX-FP cumulative consumption was 160 (111–333) IU/kg/patient, spread over 3 (2–5) injections. 28/29 (95%) of investigators evaluated the efficacy of rIX-FP prophylaxis as “Excellent” or “Good” (DM for five surgeries). Safety was assessed as “Good” in 100% of cases (DM for two surgeries). No adverse events were reported.

Conclusion : Supporting data from clinical development, this interim analysis confirms in a real-world setting the efficacy and good safety profile of rIX-FP in preventing surgical bleeding in minor- or major-risk surgery in patients with HB.

00011 - Posologie de Mim8 par intervalle de poids : utilisation d'une modélisation en soutien d'une approche simplifiée du traitement de l'hémophilie A

N. Béranger¹ (présente au nom des auteurs), M. Kreilgaard², I. Matytsina², P. Persson²

¹Novo Nordisk Rare Disease France - Puteaux (France),

²Novo Nordisk - Bagsværd (Denmark)

Introduction : Mim8 est un anticorps bispécifique mimétique du Facteur VIII (FVIII) activé de nouvelle génération en phase 3 de développement pour le traitement sous-cutané de l'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs du FVIII. Les traitements de l'hémophilie actuellement commercialisés nécessitent un calcul de la dose basé sur le poids corporel et la concentration du flacon, ce qui entraîne un risque de gaspillage. Mim8 a une demi-vie longue, un large intervalle d'exposition cible et une variabilité interindividuelle limitée, ce qui suggère la possibilité d'une approche simplifiée de posologie par intervalle de poids. Le but de ce travail est de prédire la sécurité et l'efficacité de Mim8 en utilisant une stratégie posologique par intervalle de poids dans une population allant de l'enfant à l'adulte, par modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD).

Matériels et Méthodes : Les modèles PK et PK/PD pour les hémorragies traitées ont été développés à partir des données de 129 participants (sains ou atteints d'hémophilie A) exposés à Mim8 dans les études de phase 1/2, l'indice de masse corporelle à l'inclusion dans l'essai étant la covariable la plus significative pour l'exposition. Des populations virtuelles d'enfants et d'adultes/adolescents de la phase 3 ont été générées (poids corporel moyen, en kg : 30 et 77). Afin d'optimiser les doses et les intervalles de poids, des simulations ont été effectuées avec plusieurs gammes, pour garantir une réduction ≥ 95 % du risque relatif d'hémorragie par rapport à la référence et une exposition maximale soutenue en dessous du plafond d'exposition défini dans les études de phase 1/2. Des profils PK typiques et des profils de patients à risque hémorragique ont été simulés, en veillant à ce que toutes les pondérations à l'intérieur des fourchettes soient couvertes par les critères prédéfinis.

Résultats : Sur la base de simulations PK/PD, cinq présentations de doses couvrent une matrice optimisée de trois schémas posologiques et de trois intervalles de poids (Tableau). La médiane, le 95e centile supérieur de la population virtuelle et tous les profils pharmacocinétiques individuels typiques ont été estimés à < 18 $\mu\text{g/mL}$ (concentration plasmatique moyenne : 5-7 $\mu\text{g/mL}$), pour tous les schémas posologiques (Figure). Une réduction relative de 97 % du risque d'hémorragie par rapport à la valeur de référence a été prédite pour tous les schémas thérapeutiques.

Conclusion : Sur la base des intervalles de poids et des schémas d'administration optimisés, les simulations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la population suggèrent le maintien des niveaux d'exposition cibles de Mim8, avec une forte réduction du risque de saignement pour tous les intervalles de poids et tous les schémas utilisés dans les études de phase 3 de Mim8.

Doses d'entretien proposées pour Mim8

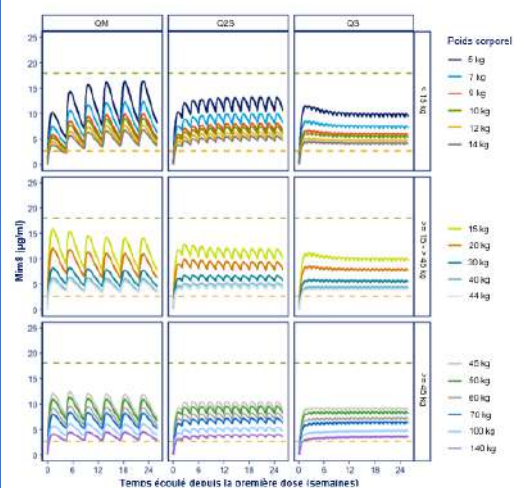
Tableau - Doses d'entretien proposées pour Mim8 en fonction de l'intervalle de poids du patient et du schéma posologique

Intervalle de poids	Schéma posologique (entretien)		
	QM	Q2S	QS
< 15 kg	9 mg	4 mg	1,6 mg
15 à < 45 kg	20 mg	9 mg	4 mg
≥ 45 kg	46 mg	20 mg	9 mg

Notes : Le schéma posologique est basé sur le schéma posologique d'entretien prévu et sur le poids corporel du patient. Au jour 1 du traitement, une dose de charge (LD) est administrée. Pour les intervalles de poids 15 à < 45 kg et ≥ 45 kg, la LD comprend la dose QM pour l'intervalle de poids du patient et la dose d'entretien du schéma posologique choisi (par exemple, pour les patients dans l'intervalle de poids ≥ 45 kg utilisant le dosage QS, la LD est de 46 + 9 mg). Pour les patients dans l'intervalle de poids < 15 kg, la LD est la dose 1x/mois (9 mg) seule. QM, une fois par mois ; Q2S, toutes les deux semaines ; QS, une fois par semaine

Simulation de la pharmacocinétique typique de Mim8

Figure - Simulation de la pharmacocinétique typique de Mim8 en fonction du poids corporel selon la stratégie de dosage basée sur l'intervalle de poids proposée



Notes : Des profils PK individuels typiques ont été simulés en utilisant divers poids corporels dans les différents intervalles de poids. La ligne jaune en pointillés représente l'exposition à Mim8 offrant une activité hémostatique équivalente à celle d'emicizumab 1,5 mg/kg QS dans l'étude de phase 1/2 (2,7 µg/mL ; FRONTIER1 ; NCT04204408), et la ligne verte en pointillés représente la limite supérieure de l'exposition cible (18 µg/mL). ; PK, pharmacocinétique ; QM, mensuel ; Q2S, une fois toutes les deux semaines ; QS, hebdomadaire.

00012 - Besoins cliniques et humains non satisfaits liés au traitement dans l'hémophilie A sans inhibiteurs

V. Cussac¹ (présente au nom des auteurs), A.P. Wheeler², J. Walker³, S. Shah⁴, M.N. Wahid³, J. Dusendang⁵, A. Shapiro⁶

- ¹Novonordisk Rare Disease France - Puteaux (France),
- ²Vanderbilt University Medical Center - Nashville (United States),
- ³Novo Nordisk Health Care Ag - Zurich (Switzerland),
- ⁴Jazz Pharmaceuticals Inc. - Palo Alto (United States),
- ⁵PicnicHealth - San Francisco (United States),
- ⁶Indiana Hemophilia and Thrombosis Center - Indianapolis (United States)

Introduction : Les patients hémophiles subissent l'important fardeau de la maladie malgré la disponibilité d'options thérapeutiques efficaces. Nous présentons les données d'une étude non interventionnelle sur le fardeau de la maladie et du

traitement chez les patients américains hémophiles A sans inhibiteurs (HAWol).

Matériels et Méthodes : Les patients HAWol ont été recrutés sur la plateforme de recherche PicnicHealth qui recueille et extrait les dossiers médicaux des patients et les invite à participer à des enquêtes.

Deux questionnaires validés, Hemophilia Treatment Experience Measure (Hemo-TEM) et Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)-29 Profile v2.0 ont été utilisés pour recueillir des données sur le fardeau de la maladie et du traitement, associés à deux questions indépendantes sur l'anxiété et/ou l'inquiétude concernant la protection contre les saignements pour les patients en prophylaxie (PPX). Les enquêtes ont été réalisées entre avril 2022 et avril 2023.

Les scores des domaines Hemo-TEM ont été transformés en une échelle de 0 à 100 points, les scores les plus élevés indiquent un fardeau plus important. Les scores PROMIS-29 ont été transformés en scores T, sur la base d'un échantillon de référence avec une moyenne de 50 et un écart-type de 10, excepté le score d'intensité de la douleur, évalué de 0 à 10. Les résultats sont présentés sous forme de proportions, de médiane et d'intervalle interquartile (IQR, Q1-Q3). Le consentement éclairé a été obtenu.

Résultats : Sur les 230 patients HAWol (91 % d'hommes ; âge médian : 33,3 ans ; IQR : 23,9-41,7), 147 (64 %) présentaient une forme sévère, 41 (18 %) une forme modérée et 42 (18 %) une forme mineure. Respectivement 74 (50 %), 16 (39 %) et 13 (31 %) des patients HAWol sévère, modérée et mineure, ont rapporté l'utilisation d'une PPX par FVIII, tandis que respectivement 64 (44 %), 8 (20 %) et 5 (12 %) des patients ont rapporté l'utilisation d'une PPX par traitement non substitutif (les classes de traitement ne s'excluent pas mutuellement). La classe de traitement n'était pas précisée pour 58 (25 %) patients.

Les résultats des scores Hemo-TEM chez 223 patients sont présentés dans le tableau 1. Le fardeau du traitement a été observé grâce aux scores Hemo-TEM dans tous les sous-groupes de gravité de la maladie et de classe de traitement (n=223), les facteurs les plus importants étant l'impact physique (médiane : 25 [IQR : 12-38]), la gêne occasionnée par le traitement (21 [9-32]) et l'impact émotionnel (21 [6-38]).

Les scores PROMIS-29 et leur directionnalité chez 228 patients (figure 1), ont montré un fardeau de la maladie comparable dans tous les domaines, indépendamment de la gravité de la maladie ou de la classe de traitement (n=228).

En réponse à deux questions indépendantes de l'enquête, les patients atteints d'une forme sévère d'HAWol ont déclaré se sentir anxieux (42 %) et/ou inquiets (39 %) au moins parfois, à l'idée que leur traitement actuel ne les protège pas suffisamment contre les saignements.

Conclusion : Les patients atteints d'HAWol continuent de subir le fardeau de la maladie et du traitement, quelle que soit la classe de traitement et le sous-groupe de sévérité de la maladie. Malgré l'amélioration des résultats grâce aux stratégies de traitement actuelles, il reste nécessaire de réduire le fardeau de la maladie. Une meilleure compréhension des facteurs déterminants les traitements et le fardeau entre les sous-groupes faciliterait l'individualisation des soins.

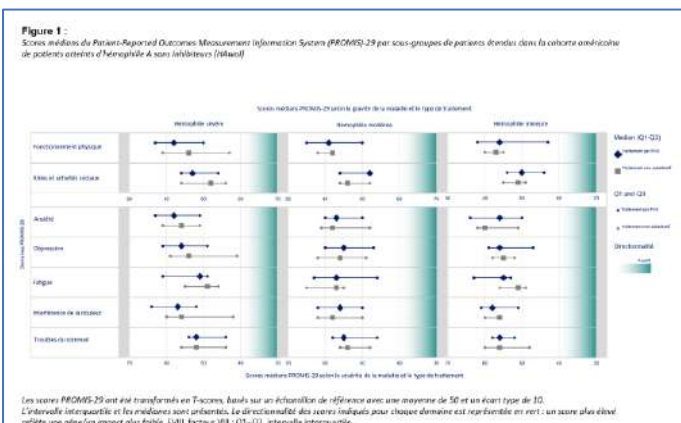
Hemo-TEM chez les hémophiles A sans inhibiteur

Tableau 1 :
Résultats de l'évaluation de l'expérience du traitement de l'hémophilie (Hemo-TEM) par sous-groupes de patients atteints dans la cohorte multicentrique de patients atteints d'hémophilie A sans inhibiteurs (HAWI)

Sous-groupe de patients	n	Score total Hemo-TEM moyen (Q1-Q3)	Scores				
			Difficultés d'injection	Impact physique	Score libre de transfusion	Impact émotionnel	
Tout l'échantillon	223	19 (11-30)	5 (0-25)	25 (12-39)	21 (6-32)	12 (0-25)	21 (5-35)
Sévérité de la maladie							
Simple	142	19 (11-29)	6 (0-26)	25 (12-39)	21 (6-32)	12 (0-25)	21 (5-35)
Moyenne	26	23 (10-34)	17 (9-29)	39 (21-48)	18 (7-24)	12 (0-25)	29 (5-44)
Mixte	42	13 (11-25)	17 (9-31)	29 (12-42)	16 (4-25)	9 (0-23)	19 (4-29)
Recours à une prophylaxie par FVIII							
Hémodésa	83	22 (14-38)	17 (9-31)	33 (17-43)	25 (11-35)	10 (0-37)	24 (7-41)
Hémodi	16	16 (0-32)	6 (0-27)	23 (17-43)	30 (12-33)	12 (0-25)	29 (4-47)
Hémodi	18	23 (10-34)	17 (9-27)	33 (24-39)	21 (17-27)	22 (0-25)	25 (7-32)
Recours à un traitement non substitutif							
Hémodésa	87	15 (8-24)	5 (0-17)	21 (10-30)	14 (7-22)	12 (0-25)	12 (2-20)
Hémodi	2	16 (0-32)	5 (0-17)	20 (14-32)	11 (11-25)	9 (0-19)	21 (0-32)
Hémodi	8	22 (13-25)	6 (0-20)	27 (19-36)	18 (0-26)	25 (25-36)	18 (17-24)

Hemo-TEM est administré sous les formes : seule la réponse à l'injecté la plus récente pour chaque patient est décrite. Les scores sont indiqués sur une échelle de 0-100 points. Les scores les plus bas indiquant une charge moindre et les scores les plus élevés une charge plus importante. FVIII, facteur VIII ; N, nombre de patients ; Q1-Q3, Intervalle interquartile.

PROMIS-29 chez les hémophiles A sans inhibiteur



00014 - Les inhibiteurs du FVIII sont titrés avec précision dans le plasma des patients atteints d'hémophilie A en présence de Mim8

N. Béranger¹ (présente au nom des auteurs), W. Pickering², K. Weldingh³, M. Robinson², C. Cogswell², M. Ezban³

¹Novo Nordisk Rare Disease France - Puteaux (France),
²Labcorp, Colorado Coagulation - Englewood (United States),
³Novo Nordisk Rare Disease Research - Baegsvaerd (Denmark)

Introduction : Mim8 est un anticorps bispécifique mimétique du Facteur VIII activé (FVIIIa) en cours de développement pour le traitement de l'hémophilie A (HA) avec ou sans inhibiteurs. Cette étude évalue si les inhibiteurs du FVIII peuvent être titrés avec précision à l'aide de technique chromogéniques de mesure du FVIII (CSA) avec des réactifs contenant du Facteur IX activé et du Facteur X (FIXa/FX) d'origine bovine, en présence de Mim8 dans le plasma d'HA.

Matériels et Méthodes : Deux kits de CSA du FVIII utilisant des réactifs contenant du FIXa/FX d'origine bovine, le FVIII chromogenic assay Siemens Healthineers et le Chromogenix Coatest® SP4 FVIII Diapharma Group ont été utilisés sur des pool de plasma avec déficit congénital en FVIII (George-King Bio-Medical), enrichis avec Mim8 à 5, 10, 20 et 40 µg/ml (concentration finale) et des inhibiteurs du FVIII (Affinity BioLogicals) à 0,2, 1,0 et 4,8 unités Bethesda (UB)/ml (concentration finale). Les échantillons d'inhibiteurs du FVIII ont été préparés à partir d'une solution d'une puissance de 11,8 UB/ml (CSA de Siemens). L'interférence de Mim8 a été définie comme un résultat négatif (< 0,6 UB/ml) devenant positif pour les échantillons contenant 0,2 UB/ml d'inhibiteur du FVIII, et un résultat de ± 25 % (% RE) par rapport à l'échantillon non enrichi pour les échantillons contenant 1,0 ou 4,8 UB/ml d'inhibiteur du FVIII.

Résultats : Les données sont issues de 3 titrages différents avec 3 aliquotes distinctes. Aucune interférence de Mim8 n'a été observée aux titres d'inhibiteurs du FVIII testés, et tous les échantillons enrichis avec Mim8 se situaient à ± 25,0 % de la cible. Les échantillons d'inhibiteur du CSA de Siemens à 0,2 UB/ml sont restés négatifs (< 0,6 UB/ml) ; aucun résultat n'a été rapporté à > 0,4 UB/ml. Les échantillons avec inhibiteurs avec des valeurs cibles de 1,0 ou 4,8 UB/ml ont été titrés à 0,96, 0,99, 0,98 et 0,97 UB/ml et 5,66, 5,69, 5,66 et 5,62 UB/ml à mesure que les concentrations de Mim8 augmentaient, par rapport aux échantillons non enrichis titrés à 1,01 et 5,74 UB/ml, respectivement. Les titrages des échantillons enrichis en Mim8 à 1,0 UB/ml et 4,8 UB/ml ont été retrouvés dans une fourchette de -2,0 à -5,0 %, et de -2,1 à -0,9 % par rapport à l'échantillon non enrichi correspondant. Les échantillons non enrichis de 1,0 et 4,8 UB/ml ont été titrés dans une fourchette de 1,0 % à 19,6 % de la cible, respectivement. Le titrage par CSA de Chromogenix a retrouvé 0,90, 0,95, 0,94 et 0,84 à mesure que les concentrations de Mim8 augmentaient, par rapport à l'échantillon non enrichi de 1,0 UB/ml titré à 0,88 UB/ml. À 4,8 UB/ml, les résultats étaient de 5,22, 5,50, 5,57 et 5,72 UB/ml par rapport à l'échantillon non enrichi titré à 5,07 UB/ml. L'échantillon enrichi à 1,0 UB/ml et 4,8 UB/ml a été titré dans une fourchette de -4,5 à 8,0 %, et de 3,0 à 12,8 % par rapport à l'échantillon non enrichi. Les échantillons non enrichis de 1,0 et 4,8 UB/ml ont été titrés respectivement dans une fourchette de 12,0 % à 5,6 % de la cible.

Conclusion : En utilisant des CSA du FVIII avec des réactifs d'origine bovine, les inhibiteurs du FVIII jusqu'à environ 5 UB/ml ont été titrés avec précision en présence de 40 µg/ml de Mim8.

00016 - Interventions chirurgicales et résultats hémostatiques chez les patients atteints d'hémophilie recevant une prophylaxie par concizumab au cours des essais de phase 3 explorer7 et explorer8

V. Cussac¹ (présente au nom des auteurs), F.J. Lopez Jaime², C. Barnes³, A.K. Chan⁴, S. Linari⁵, T. Matsushita⁶, J. Bovet⁷, J. Odgaard-Jensen⁷, L.H. Poulsen⁸

¹Novonordisk Rare Disease France - Puteaux (France),
²Hospital Universitario Regional De Málaga - Málaga (Spain),
³Royal Children's Hospital - Parkville (Australia),
⁴Mc Master Children's Hospital, McMaster University - Hamilton (Canada),
⁵Center for Bleeding Disorders and Coagulation, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi - Florence (Italy),
⁶Department of Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital - Nagoya (Japan),
⁷Novonordisk - Soborg (Denmark),
⁸The Haemophilia Center, Department of Haematology, Aarhus University Hospital - Aarhus (Denmark)

Introduction : Le concizumab est un anticorps monoclonal inhibiteur de la voie du facteur tissulaire en cours de développement en tant que traitement prophylactique par voie sous-cutanée administré une fois par jour pour tous les sous-types d'hémophilie. Les essais de phase 3 explorer7 (NCT04083781) et explorer8 (NCT04082429) ont étudié l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une prophylaxie par concizumab chez des patients atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs (HAWI/HBWI) ou sans inhibiteurs (HA/HB). Les interventions chirurgicales mineures réalisées à la date limite de 56 semaines sont résumées.

Matériels et Méthodes : Les patients des essais explorer7 et explorer8 n'ont été exposés à aucune prophylaxie (bras 1) ou à une prophylaxie par concizumab (bras 2 à 4) en fonction de leur schéma de traitement avant l'essai. Après la partie principale de l'essai, tous les patients pouvaient continuer à recevoir du concizumab dans le cadre de la phase d'extension, pour une durée maximale de 136 semaines. Le consentement éclairé et l'approbation du comité d'éthique ont été obtenus. Les interventions chirurgicales mineures

étaient autorisées. Les interventions chirurgicales majeures planifiées n'étaient pas autorisées et une pause du concizumab était conseillée en cas d'intervention chirurgicale majeure aiguë. Les données relatives aux interventions chirurgicales ont été recueillies à la date limite de 56 semaines. L'utilisation locale/topique d'antifibrinolytiques était autorisée pendant les interventions chirurgicales. Les patients subissant des interventions chirurgicales mineures ont continué à recevoir une prophylaxie par concizumab pendant la période péri-opératoire, sans modification de la posologie.

Résultats : Au total, 278 patients ont reçu une prophylaxie par concizumab, parmi lesquels 30 patients (6 adolescents âgés de 12 à 17 ans et 24 adultes âgés de 18 à 64 ans) ont subi des interventions chirurgicales mineures. 9 patients étaient atteints d'HA (30,0 %), 10 d'HB (33,3 %), 7 d'HAwl (23,3 %) et 4 d'HBwl (13,3 %). Les interventions dentaires étaient les plus fréquentes (n = 24), les autres interventions comprenaient : retrait de chambre implantable, coloscopie, arthroïdèse et dilatation urétrale. En outre, 7 cas d'intervention chirurgicale majeure ont été rapportés chez 2 patients atteints d'HA, 2 atteints d'HB, 1 atteint d'HAwl et 2 atteints d'HBwl.

Des épisodes hémorragiques mineurs liés à une intervention chirurgicale (n = 15) ont été rapportés pour 14 des 38 interventions chirurgicales mineures, et 8 épisodes hémorragiques ont été traités. 14 des 15 épisodes hémorragiques ont été classés comme légers/modérés. La durée médiane des saignements mineurs liés à une intervention chirurgicale était de 2 jours, et le nombre moyen d'injections de concentrés de facteur nécessaires pour traiter ces saignements était de 1,5 (ET : 0,8).

Conclusion : Des interventions chirurgicales mineures ont été pratiquées en toute sécurité chez des patients atteints d'hémophilie sous prophylaxie par concizumab au cours des essais de phase 3 explorer7 et explorer8. À une exception, tous les épisodes hémorragiques liés à une intervention chirurgicale étaient légers ou modérés.

00017 - Une génération de thrombine plus importante est prédite lors du switch d'emicizumab à Mim8 chez les patients atteints d'hémophilie A

V. Cussac¹ (présente au nom des auteurs), M. Kreilgaard², J. Lund², I. Matysina²

¹Novonordisk Rare Disease France - Puteaux (France),

²Novo Nordisk A/S - Søborg (Denmark)

Introduction : Mim8 est un facteur VIII activé mimétique en phase 3 de développement pour le traitement de l'hémophilie A. Le switch du traitement de l'hémophilie (par exemple, de l'emicizumab au Mim8) entraîne la contribution de deux produits hémostatiques pendant la période de changement, ce qui n'avait pas été étudié auparavant. L'activité hémostatique combinée a été étudiée en termes de génération de thrombine afin de prédire le profil pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) lors du switch direct d'emicizumab à Mim8 chez les patients atteints d'hémophilie A.

Matériels et Méthodes : Des tests de génération de thrombine (TGT) ont été réalisés in vitro à l'aide de plasma pauvre en plaquettes d'hémophiles A, déclenché avec 8 U/L de facteur XI humain activé. Des associations de Mim8 (0-15 µg/mL) et d'un analogue identique à la séquence de l'emicizumab (AIS-emi, 0-131 µg/mL) ont été ajoutés.

Les pics de thrombine du TGT ont été modélisés à l'aide d'un modèle pharmacodynamique de deux médicaments en compétition pour les mêmes cibles. Le modèle PD a été

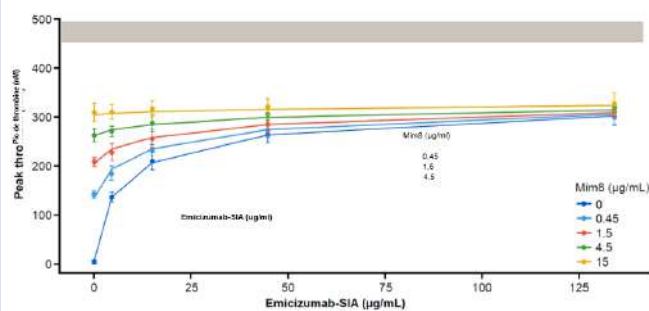
directement lié aux modèles PK pour les associations Mim8/emicizumab afin de déterminer les réponses dose-exposition. Des simulations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont été réalisées pour un patient de 70 kg pendant l'administration à l'état d'équilibre d'emicizumab à raison de 1,5 mg/kg une fois par semaine (QS) ou de 6 mg/kg toutes les quatre semaines (Q4S), en passant directement à une dose fixe de Mim8 de 9 mg QS ou de 46 mg une fois par mois (QM).

Résultats : Mim8 et emicizumab sont en compétition dans les TGA, et le modèle pharmacodynamique décrit de manière adéquate le pic total de thrombine pour toute combinaison de concentrations plasmatiques de Mim8/emicizumab (Figure 1). Le modèle PK/PD a simulé une diminution de la concentration d'emicizumab et une augmentation de la concentration de Mim8 après le changement de traitement, avec des pics de thrombine combinés correspondants. Indépendamment des schémas posologiques, une activité hémostatique plus élevée (~10 % en moyenne) a été rapidement atteinte sans dépasser la plage normale après le switch d'emicizumab à Mim8 (Figure 2).

Conclusion : La TGT in vitro associée à la modélisation PK/PD suggère que le switch direct de l'emicizumab à Mim8 établit rapidement des niveaux d'activité hémostatique plus élevés sans dépasser la plage normale, indépendamment du schéma posologique.

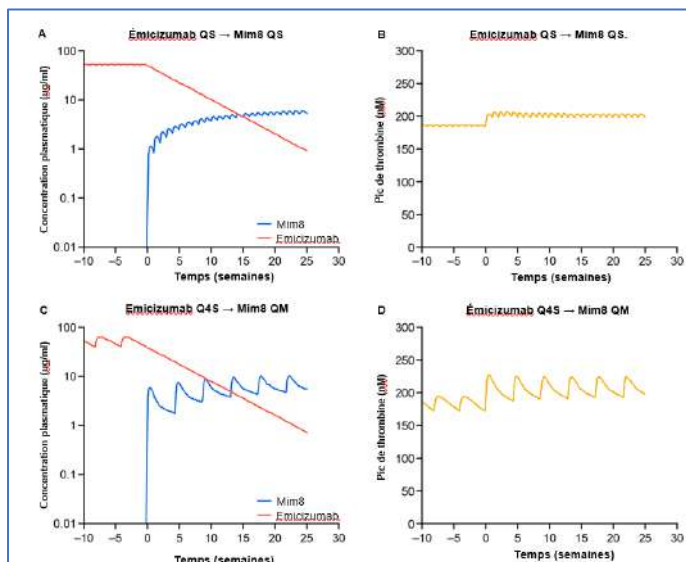
Pic de thrombine en TGT sous MIM8

Figure 1. Hauteur du pic de thrombine in vitro (moyenne ± écart type, n=3) en fonction des concentrations de médicament dans le test de génération de thrombine (pool de plasma d'hémophiles A, déclencheur TF 1 pM). Les lignes sont des prédictions de modèle à partir du modèle de combinaison de PD. La ligne bleu foncé et les points de données illustrent la réponse à l'exposition à l'AIS-emi sans Mim8, tandis que les autres couleurs illustrent la réponse combinée des différentes concentrations de Mim8 et d'emicizumab. L'encadré gris indique la plage normale des taux de thrombine maximaux définis par le plasma d'hémophilie A complété de 0,9 UI/mL de facteur VIII.



PD, pharmacodynamique ; ET, écart type ; SIA, analogue identique de séquence.

Simulation PK/PD du switch EMI vers MIM8



00022 - Efficacy and safety of valoctocogene roxaparvec 4 years after gene transfer in GENER8-1

A. Rauch¹, H. Chambost², A.D. Leavitt³, J. Mahlangu⁴, P. Raheja⁵, E. Symington⁶, D.V. Quon⁷, A. Giermasz⁸, G. Kenet⁹, G. Lowe¹⁰, N.S. Key¹¹, C.M. Millar¹², S.W. Pipe¹³, B. Madan¹⁴, S.C. Chou¹⁵, R. Klamroth¹⁶, J. Mason¹⁷, F. Peyvandi¹⁸, H. Yu¹⁹, T.M. Robinson¹⁹, M.C. Ozelo²⁰

- ¹CHU Lille, Hematology Transfusion - Lille (France),
- ²Department of Pediatric Hematology Oncology, Children Hospital La Timone & Aix Marseille University - Marseille (France),
- ³Adult Hemophilia Treatment Center, University of California San Francisco - San Francisco, CA (United States),
- ⁴Hemophilia Comprehensive Care Center, Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital, University of the Witwatersrand and NHLS - Johannesburg (South Africa),
- ⁵The Royal London Hospital Haemophilia Centre, Barts Health NHS Trust - London (United Kingdom),
- ⁶Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust - Cambridge (United Kingdom),
- ⁷Orthopaedic Hemophilia Treatment Center - Los Angeles, CA (United States),
- ⁸Hemophilia Treatment Center, University of California Davis - Sacramento, CA (United States),
- ⁹The National Hemophilia Center and Amalia Biron Research Institute of Thrombosis and Hemostasis, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Tel Aviv University - Tel Aviv (Israel),
- ¹⁰West Midlands Adult Haemophilia Comprehensive Care Centre, University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust - Birmingham (United Kingdom),
- ¹¹UNC Blood Research Center, University of North Carolina - Chapel Hill, NC (United States),
- ¹²Centre for Haematology, Imperial College London, Imperial College Healthcare NHS Trust - London (United Kingdom),
- ¹³Departments of Pediatrics and Pathology, University of Michigan - Ann Arbor, MI (United States),
- ¹⁴Guy's And St Thomas' NHS Foundation Trust - London (United Kingdom),
- ¹⁵Division of Hematology, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital - Taipei (Taiwan, Republic of China),
- ¹⁶Vascular Medicine and Haemostaseology, Vivantes Klinikum Im Friedrichshain - Berlin (Germany),
- ¹⁷Queensland Haemophilia Centre, Cancer Care Services, Royal Brisbane and Women's Hospital - Brisbane (Australia),
- ¹⁸Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center - Milan (Italy),
- ¹⁹BioMarin Pharmaceutical Inc. - Novato, CA (United States),
- ²⁰Hemocentro UNICAMP, Department of Internal Medicine, School of Medical Sciences, University of Campinas - Campinas, SP (Brazil)

Introduction : Valoctocogene roxaparvec (AAV5-hFVIII-SQ), a gene transfer therapy for severe hemophilia A, enables endogenous factor VIII (FVIII) production to prevent bleeding. The aim is to evaluate efficacy and safety outcomes 4 years post-valoctocogene roxaparvec treatment.

Matériels et Méthodes : In the open-label, multicenter, phase 3 GENER8-1 trial (NCT03370913), 134 adult men with severe hemophilia A (FVIII ≤1 IU/dL) without FVIII inhibitors received 6E13 vg/kg valoctocogene roxaparvec (intention-to-treat [ITT] population). Bleeds and FVIII use were self-reported after regular prophylaxis cessation (scheduled week [W]4). The rollover population, which included 112 HIV-negative participants who enrolled from a non-interventional study, was used for comparisons with baseline FVIII use and bleeding rate. Chromogenic (CSA) and one-stage assay (OSA) FVIII activity was assessed in 132 HIV-negative participants (modified ITT [mITT] population). Safety was assessed in the ITT population.

Résultats : In the ITT population, 118/134 participants completed W208; 24/134 participants resumed prophylaxis. In the rollover population, mean annualized treated bleeding rate was 0.8 bleeds/y, mean annualized bleeding rate for all bleeds was 1.3 bleeds/y, and mean annualized FVIII infusion rate was 6.1 infusions/y over 4 years (Table). During year 4, 81/110 (73.6%) participants had 0 treated bleeds and 68/110 (61.8%) participants had 0 bleeds regardless of treatment. At W208, mean CSA and OSA FVIII activity was 16.1 and 27.1 IU/dL, respectively, in the mITT population (18.0 and 25.5 IU/dL at W260 for the mITT subgroup dosed ≥5 years prior; Figure); 10/130 (7.7%), 68/130 (52.3%), 18/130 (13.8%), and 34/130 (26.2%) participants had CSA FVIII activity ≥40, ≥5 to <40, ≥3 to <5, and <3 IU/dL, respectively. During year 4, the most common adverse event was alanine aminotransferase (ALT) elevation (56/131 participants; ALT >upper limit of normal or ≥1.5x baseline); no participants initiated immunosuppressants for ALT elevation.

Conclusion : Bleed control and FVIII expression were maintained 4 years post-valoctocogene roxaparvec treatment. No new safety signals emerged.

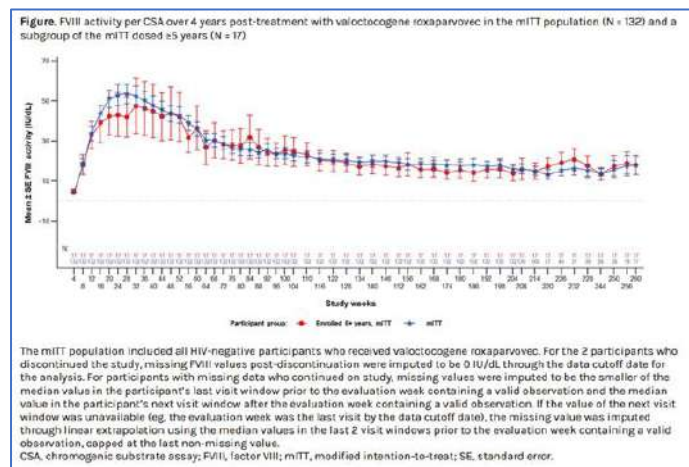
Rates of bleeding and FVIII use over 4 years

Table. Rates of bleeding and FVIII use over 4 years post-valoctocogene roxaparvec treatment in the rollover population.

	Rollover population (N = 112) ^a					
	Baseline ^b	Year 1 ^c	Year 2 ^c	Year 3 ^c	Year 4 ^c	All post-prophylaxis ^d
ABR (treated ^e), bleeds/y						
Mean ± SD	4.8 ± 6.5	0.8 ± 3.6	0.7 ± 2.7	1.0 ± 3.4	0.8 ± 2.3	0.8 ± 2.0
Median (IQR, Q3)	2.8 (0.0, 7.6)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.5)
Annualized FVIII infusion rate, number/y						
Mean ± SD	135.8 ± 52.0	1.5 ± 4.8	3.4 ± 14.1	8.5 ± 23.2	10.6 ± 28.5	4.1 ± 15.6
Median (IQR, Q3)	128.6 (104.1, 159.9)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 3.9)	0.0 (0.0, 3.0)	0.6 (0.0, 3.0)
ABR (all), bleeds/y						
Mean ± SD	6.4 ± 6.0	1.6 ± 3.8	1.0 ± 2.8	1.4 ± 3.7	1.2 ± 2.5	1.3 ± 2.2
Median (IQR, Q3)	3.3 (0.0, 7.9)	0.0 (0.0, 1.6)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.5 (0.0, 1.3)
Participants with 0 bleeds (treated ^e), n (%)	36 (32.1)	02 (8.2)	04 (83.9)	02 (74.5)	01 (79.6)	01 (54.5)
Participants with 0 bleeds (all ^f), n (%)	34 (30.4)	05 (58.0)	74 (66.1)	09 (62.7)	08 (61.8)	28 (25.3)

^aIn GENER8-1, bleeding rates were analyzed in 112 participants in the mITT population who rolled over from study 270-902 (a prospective, non-interventional study of people with severe hemophilia A receiving prophylactic treatment with exogenous FVIII) to enable pre- and post-treatment comparisons. Year 4 data were based on N = 110 because 2 participants discontinued the study prior to year 3.
^bBaseline values are based on prospectively collected data over 6 months in study 270-902 while participants were receiving FVIII prophylaxis.
^cYear 1 began at the latter of week 5 or prophylaxis discontinuation and continued to week 52.
^dAll post-prophylaxis values were from the period beginning at the latter of week 3 or prophylaxis discontinuation and ending at the date cutoff date or when a participant discontinued from the study, whichever was earlier.
^eTreated bleeds were defined as bleeds followed by use of plasma-derived or recombinant standard half-life or extended half-life FVIII products within 72 hours.
^fAll bleeds were defined as any reported bleeds regardless of treatment (bleeds due to surgeries/procedures excluded).
 ABR, annualized bleeding rate; FVIII, factor VIII; mITT, modified intention-to-treat; IQR, first quartile; Q3, third quartile; SD, standard deviation.

FVIII activity per CSA over 4 years



00036 - Perspective des personnes atteintes d'hémophilie en France : point de vue des patients concernant le stylo prérempli de concizumab

S. Castet¹, N. Béranger², L. Sépot-Boucherit²¹Centres de Ressources et de Compétences des Maladies Hémostatiques Constitutionnelles, CHU de Bordeaux - Bordeaux (France),²Novo Nordisk Rare Disease France - Puteaux (France)

Introduction : Le concizumab est un anticorps monoclonal inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) en cours de développement en tant que traitement prophylactique par voie sous-cutanée administré une fois par jour par l'intermédiaire d'un stylo prérempli pour l'hémophilie A/B avec inhibiteurs (HAWI/HBWI) ou sans inhibiteurs (HA/HB). Bien que l'émicizumab soit approuvé en prophylaxie sous-cutanée pour l'HAWI/HA en France, les traitements intraveineux sont également fréquemment utilisés pour contrôler les saignements, ce qui a souvent un impact négatif sur la qualité de vie. Nous présentons ici les points de vue des patients sur le stylo prérempli de concizumab, issus d'entretiens ethnographiques menés en France auprès de patients atteints d'HAWI ou d'HB.

Matériels et Méthodes : Les patients n'ayant jamais reçu de concizumab ont été sélectionnés de manière à inclure diverses caractéristiques (âge, sexe, types de traitement tels que l'émicizumab pour les patients atteints d'HAWI/HA ou divers traitements substitutifs). Des recherches qualitatives exploratoires ont été menées avec des entretiens semi-structurés au domicile des patients de février à mars 2023. Dans le cadre de l'entretien, les patients ont reçu le stylo prérempli de concizumab, ainsi que des informations sur le mode d'action, l'efficacité et la sécurité d'emploi. Avec le consentement du patient, tous les entretiens ont été enregistrés et transcrits à l'aide de Grain (Grain Intelligence Inc.). Les transcriptions ont été codées (c'est-à-dire, étiquetage et organisation des données afin d'identifier des modèles de thèmes ; une méthode couramment utilisée pour l'analyse des données qualitatives) à l'aide de NVIVO 14 (QSR International) afin d'identifier les thèmes principaux à partir des réponses des patients.

Résultats : Au total, 13 patients ont été interrogés (HAWI : n = 6 ; HB : n = 7 ; hommes, n = 12 ; femmes, n = 1), dont 11 adultes et 2 enfants (de 8 à 10 ans ; interrogés avec leurs mères). Sur les 6 patients atteints d'HAWI, 2 étaient prêts à essayer le concizumab (33 %), tandis que 4 patients sous émicizumab hésitaient ou n'étaient pas prêts à l'essayer (33 % chacun). Sur les 7 patients atteints d'HB, 5 (71 %) étaient prêts à essayer le concizumab et 2 (29 %) hésitaient à l'essayer. Les patients ont souligné que le mode

d'administration du concizumab peut contribuer positivement à leur autonomie en raison de la facilité de stockage du stylo prérempli transportable. En outre, les patients ont réagi positivement à la simplicité d'administration du concizumab par rapport aux traitements intraveineux et ont indiqué que le stylo prérempli était mieux accepté socialement.

Conclusion : Les 13 patients en France qui ont participé à l'étude ont perçu le stylo prérempli de concizumab de manière positive, car il permet potentiellement l'acceptation sociale et l'intégration transparente du traitement dans leur vie quotidienne.

00041 - Prise en charge d'une hémophilie A Hémodialysée sur fistule artério-veineuse traité par Kovaltry puis par Elocta

B. Ferrey¹, I. Mecheti¹, J. Rabout¹, I. Handous¹, P. Fotso¹, C. Aglae¹, F. Michel¹, L. Meyer¹, H. Rasoanandrasana¹, P. Fuseau¹, L. Paturol¹¹CHUM - Fort de France (France)

Introduction : Monsieur M. est âgé de 74 ans et il est suivi depuis 20 ans au Centre de Traitement des maladies Hémostatiques de Fort de France pour une hémophilie A mineure avec un taux de FVIII résiduel d'environ 25%. En 2018, il a développé une IRC terminale nécessitant une dialyse péritonéale. En 2022, suite à une anasarque, un cathéter central pour hémodialyse a été posé en urgence. Depuis, il est dialysé 3 fois par semaine. En été 2023, suite à une bactériémie à Staphylocoque épidermidis dont le point de départ était son cathéter tunnélisé, une tentative de création de Fistule artério-veineuse (FAV) a été entreprise. Cette intervention s'est déroulée sans complication sous protocole substitutif. Il est important de noter qu'à la même période le diagnostic d'adénocarcinome prostatique métastasé a été fait chez Monsieur M, compliquant encore un peu plus la prise en charge du patient, en ajoutant notamment la notion d'un risque thrombotique majoré. Par mesure de précaution, le patient a été hospitalisé pour la première semaine de dialyse sur sa fistule afin de surveiller étroitement sa clinique et ses taux de FVIII.

Matériels et Méthodes : Pour évaluer la réponse au traitement, avant de réaliser les premières dialyses sur FAV, un test de récupération a été entrepris pour atteindre des taux stables de FVIII entre 50 et 75%. Notre but était de limiter au maximum le risque de complication hémorragique tout en évitant un accident thrombotique chez ce patient poly pathologique. Ce test a consisté en l'administration pré-dialyse de 1000 UI de Kovaltry®, suivi d'une évaluation du taux de FVIII. Toutefois, une chute du taux de FVIII en dessous de 50% en fin de séance de dialyse sur cathéter tunnélisé a été observée, soulevant des préoccupations quant à son efficacité pour maintenir des niveaux thérapeutiques suffisants jusqu'au prochain traitement (Schéma N°1). Face à cette situation, deux options ont été envisagées : augmenter les doses de Kovaltry®, mais au risque d'augmenter le risque thrombotique, ou passer à une molécule à plus longue demi-vie. Ainsi, un test de récupération sous Elocta® 1000 UI a été réalisé pour comparer son efficacité à maintenir des taux stables de FVIII pendant la dialyse. (Schéma N°2)

Résultats : Sous Elocta®, le patient a maintenu des taux de FVIII stables autour de 50%, permettant des sessions de dialyse sûres sans complications hémorragiques, ni accident thrombotique. Nous avons choisi, suite aux résultats du test de récupération sur cathéter tunnélisé d'utiliser un protocole à très faibles doses d'ELOCTA®, soit 500 UI avant chaque séance (Schéma N°3). Pourquoi avant les séances : pour encadrer au mieux la ponction artérielle réalisée avec des aiguilles du plus petit calibre possible. Les doses de 500 UI, ont permis de maintenir des taux stables de FVIII autour de 50% (Schéma N°4) et d'obtenir un temps de

saignement de la fistule au débranchement post-dialyse normal et identique à celui des autres patients mesurés à 12 minutes.

Conclusion : L'injection pré-dialyse de FVIII à faible dose a efficacement prévenu les complications hémorragiques lors de la canulation de la fistule chez ce patient hémophile. Des études supplémentaires sont nécessaires pour optimiser les protocoles de traitement et confirmer la faisabilité de l'utilisation de la fistule chez cette population de patients notamment concernant les complications à long terme.

Schéma N°1 : Risques des Fistules artério-veineuses



Schéma N°2: comparaison des tests de récupération sous Kovaltry® et Elocta® au cours d'une séance d'hémodialyse

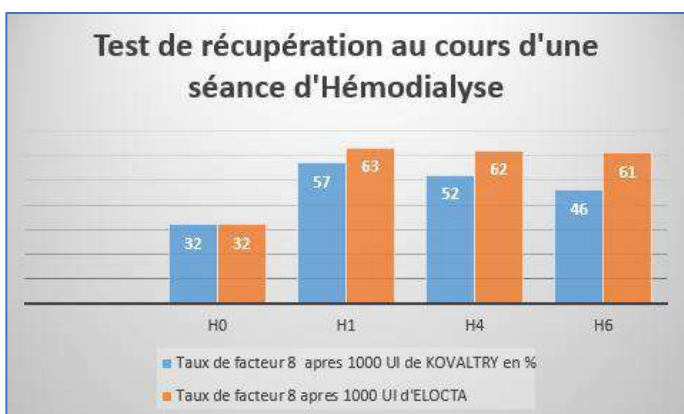
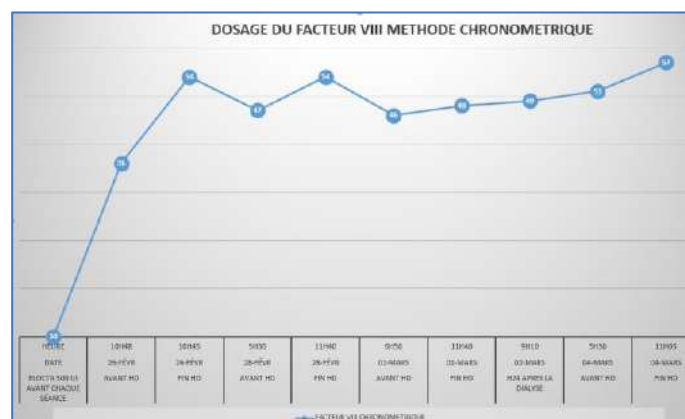


Schéma N°3 : Protocole pour Hémodialyse sur FAV

SEANCE DE DIALYSE	FACTEUR VIII	DOSE	Surveillance biologique
N°1	ELOCTA®	1000 UI	Facteur VIII Avant l'injection
			Facteur VIII Au débranchement
N°2	ELOCTA®	500	Facteur VIII Avant l'injection
			Facteur VIII Au débranchement
N°3	ELOCTA®	500	Facteur VIII Avant l'injection
			Facteur VIII Au débranchement
N°4	ELOCTA®	500	Facteur VIII Avant l'injection
			Facteur VIII Au débranchement

Schéma N°4 : Dosage du Facteur VIII pendant les dialyses sur FAV



00054 - Interférence du facteur rhumatoïde sur la mesure de l'antigène du facteur de Willebrand : comparaison de deux réactifs

A. Herb¹, J. Wimmer¹, D. Desprez², O. Feugas², 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 - Strasbourg (France)

Introduction : Les facteurs rhumatoïdes (FR), famille d'anticorps hétérogènes qui réagissent avec le fragment Fc des IgG, sont susceptibles d'interférer dans les tests immunoturbidimétriques, tels que la mesure de l'antigène du facteur de Willebrand (vWF :Ag) menant ainsi à une surestimation artefactuelle de ce dernier. Ce phénomène génère alors une dissociation potentielle entre l'activité (vWF :Ac) et l'antigène du facteur de Willebrand, et, de ce fait, un risque de diagnostic erroné d'une maladie de Willebrand. Il existe à ce jour plusieurs réactifs permettant la mesure du vWF :Ag. Cette étude vise à déterminer la sensibilité de deux d'entre eux vis-à-vis du FR.

Matériels et Méthodes : Des échantillons de plasmas citratés provenant de patients adultes présentant des FR positifs ont été inclus dans cette étude.

Le vWF :Ag a été mesuré sur un automate STA-R Max (Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine, France) à l'aide de Liatest vWF :Ag (Diagnostica Stago) et, sur le même échantillon, de Liaphen vWF :Ag (Hyphen Biomed, Neuville-Sur-Oise, France).

En parallèle, l'activité du facteur de Willebrand a été déterminée, toujours sur le même échantillon, sur un automate CN-3000 (Systemex, Kobe, Japon) à l'aide de Innovance vWF :Ac (Siemens, Erlangen, Allemagne).

Des tests de Wilcoxon sur échantillons appariés ont été réalisés afin de comparer, d'une part, le vWF :Ag obtenu à l'aide de chacun des deux réactifs, et d'autre part le ratio vWF :Ag/vWF :Ac. Une valeur $p \leq 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Résultats : Vingt-deux échantillons ont été inclus, pour lesquels les FR étaient compris entre 16 et 2310 UI/mL.

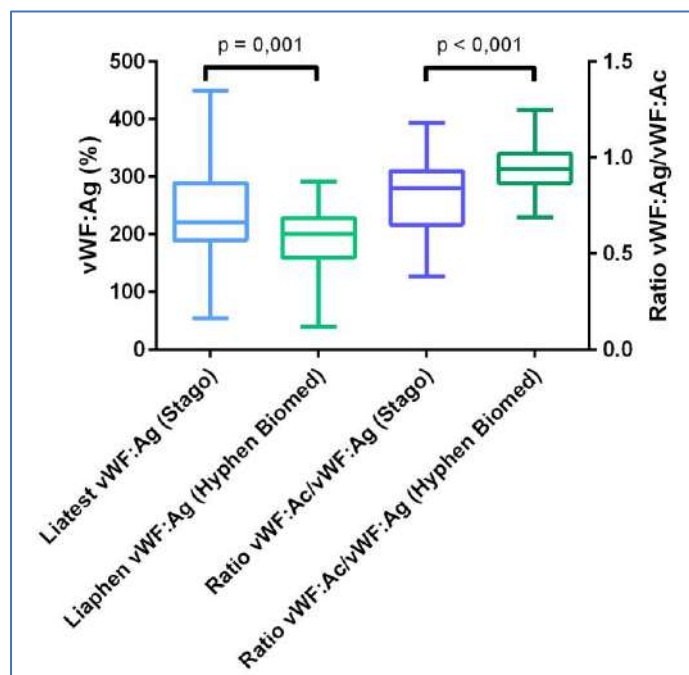
Il existait une différence significative entre les vWF :Ag ($p = 0,001$) ainsi qu'entre les ratios vWF :Ac/vWF :Ag ($p < 0,001$) obtenus avec Liatest vWF :Ag (vWF :Ag moyen = 229%, ratio moyen = 0,89) et ceux obtenus avec le Liaphen vWF :Ag (vWF :Ag moyen = 187%, ratio moyen = 1,04). Le biais moyen entre Liatest vWF :Ag (Stago) et Liaphen vWF :Ag (Hyphen Biomed) était de 14,1%. Il n'existait toutefois pas de corrélation entre le titre de FR et le biais entre les deux techniques ($p = 0,341$).

Cinq échantillons (22%), pour lesquels les FR étaient systématiquement > 150 UI/mL, présentaient une discordance

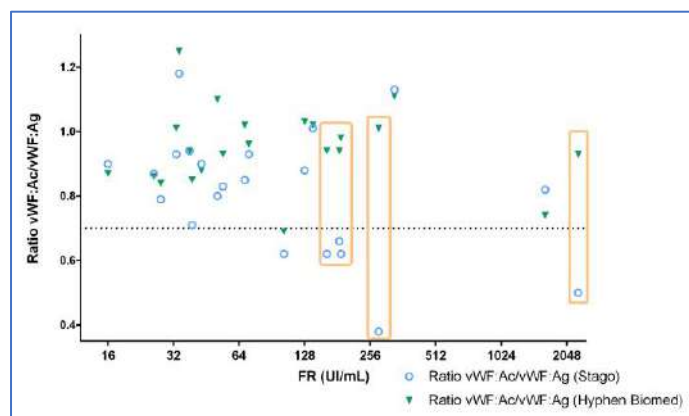
quant à l'interprétation du ratio vWF :Ac/vWF :Ag, avec un ratio <0,7 avec Liatest vWF :Ag (Stago) et $\geq 0,7$ avec Liaphen vWF :Ag (Hyphen Biomed).

Conclusion : Cette étude met en évidence une sensibilité accrue de Liatest vWF :Ag (Stago) à la présence de facteurs rhumatoïdes par rapport à Liaphen vWF :Ag (Hyphen Biomed), pouvant générer dans 22% des cas une interprétation discordante du ratio vWF :Ac/vWF :Ag. Bien qu'il serait souhaitable de confirmer ces résultats sur une plus large cohorte, ces derniers soulignent l'importance de garder à l'esprit cette possible interférence en cas de ratio vWF :Ac/vWF :Ag < 0,7.

vWF:Ag et vWF:Ac/vWF:Ag en fonction du réactif



Ratio vWF:Ac/vWF:Ag en fonction du titre des FR



00060 - Etude ADHEMI : évaluation de l'adhésion médicamenteuse des patients hémophiles A à l'occasion du changement de prophylaxie par emicizumab

V. Chamouard¹, L. Pagnot², V. Cahoreau³, I. Lopez⁴, C. Prudent⁵, M. Hamon⁶, E. Leroy⁷, A.C. Gerout⁸, R. Varin⁹, E. Toguyeni¹⁰, L. Sylvestre¹¹, J. Jouglan¹², T. Novais¹³

¹CRH Hospices Civils De Lyon Permedes - Bron (France),
²CRH Hospices Civils De Lyon - Bron (France),
³Pharmacie, CHU Bordeaux Permedes - Bordeaux (France),
⁴Pharmacie, Hop Cochin Aphp Permedes - Paris (France),
⁵Pharmacie, CHU Dijon - Dijon (France),

⁶Pharmacie, CHU Caen - Caen (France),
⁷Pharmacie, CHU Nantes Permedes - Nantes (France),
⁸Pharmacie, CHU Strasbourg - Strasbourg (France),
⁹Pharmacie, CHU Rouen Permedes - Rouen (France),
¹⁰Pharmacie, CHU Lille Permedes - Lille (France),
¹¹Pharmacie, CH Chambéry - Chambéry (France),
¹²Pharmacie, CHU Toulouse Permedes - Toulouse (France),
¹³Pharmacie, Hop des Charpennes Hospices Civils de Lyon Université Claude-Bernard Lyon-1, Research on Healthcare Performance (reshape), Inserm U1290 - Lyon (France)

Introduction : L'adhésion médicamenteuse (AM) des personnes atteintes d'hémophilie A sévère avec ou sans inhibiteur est un enjeu majeur, puisqu'un défaut d'AM les expose à des risques hémorragiques ou à des complications articulaires. Le traitement de référence est la prophylaxie, qui reposait sur des injections intraveineuses de facteur VIII (FVIII) ou de complexe prothrombique activé (CPa). De nouvelles approches thérapeutiques dites non substitutives tel qu'emicizumab sont désormais disponibles. Ces dernières présentent des évolutions telles que l'administration sous-cutanée, l'augmentation des intervalles inter doses et un double circuit de dispensation. L'objectif principal d'ADHEMI (ADHésion médicamenteuse à l'occasion du changement de prophylaxie par EMIcizumab) était d'évaluer l'AM des personnes hémophiles A sévères traitées en prophylaxie à l'occasion d'un changement de traitement de FVIII/CPa vers emicizumab.

Matériels et Méthodes : ADHEMI est une étude observationnelle longitudinale, multicentrique (n=11 centres). Elle compare deux périodes d'un an, de prophylaxie : une 1ère avec un traitement par FVIII /CPa et une 2ème avec emicizumab. L'AM pour chaque période a été mesurée à l'aide d'un indicateur validé, le Medication Possession Ratio (MPR). Le calcul du MPR a été adapté aux spécificités de l'hémophilie en prenant en compte les schémas posologiques complexes et la présence de doses d'urgences (DU). Les MPR des 2 périodes ont été comparés en séries appariées (test t de Student pour les variables continues et test de McNemar pour les variables catégorielles). Une comparaison des moyennes de MPR a été réalisée au cours des 2 périodes en fonction de l'âge (<18 ans et ≥ 18 ans).

Résultats : 187 patients ont été inclus (moyenne d'âge = 32±17 ans) dont 27% ont moins de 18 ans et 3% présentent un inhibiteur. Pendant la 1ère période de FVIII/CPa, le MPR moyen avec DU était de 0,91 et 0,85 sans les DU : 71% avec DU et 63% sans DU des patients étaient considérés comme adhérents au FVIII (MPR $\geq 80\%$). Pendant la 2ème période avec emicizumab, le MPR moyen était de 0,99 : 98% des patients étaient considérés comme adhérents. Une augmentation significative de l'AM a été observée entre les 2 périodes étudiées (p<0,0001). Concernant l'âge des patients, une différence significative d'AM a été observée au cours de la 1ère période : MPR avec DU = 0,99 chez les < 18 ans versus 0,88 chez les ≥ 18 ans (p=0,005), et MPR sans DU = 0,91 chez les < 18 ans versus 0,83 chez les ≥ 18 ans (p=0,037). Au cours de la 2ème période, les MPR des patients traités par emicizumab étaient équivalents chez les < 18 ans et chez les ≥ 18 ans (0,99 et 0,98 respectivement).

Conclusion : Les résultats montrent que l'AM a été renforcée après le switch par emicizumab particulièrement chez les adultes. Cette évaluation quantitative, reproductible pour tous les centres présente un intérêt en permettant d'objectiver ces modifications de comportement de la part des patients. L'amélioration mesurée est sans aucun doute en lien avec l'évolution du traitement permettant d'alléger le fardeau de la maladie. L'évaluation qualitative à l'aide de questionnaires spécifiques et validés pour l'hémophilie pourrait compléter ce type d'étude.

00064 - Healthcare resource use in occasional users of replacement therapies in Von Willebrand Disease: Real-world evidence from the FORvWARD study

B. Polack¹, V. Nerich², C. Marant Micallef³, C. Biron Andréani⁴, C. Lefèvre⁵, N. Bornier³, M. Belhassen³, F. Favre-Besse⁵, C. Chatelanaz⁵, G. De Pourville⁶, J. Beoletto⁵, M. Tossaert⁷

¹CNRS Grenoble Alpes Université - Grenoble (France),

²CHU Besançon - Besançon (France),

³Pelyon - Lyon (France),

⁴CHU Montpellier - Montpellier (France),

⁵Takeda France - Paris (France),

⁶Essec Business School - Cergy Pontoise (France),

⁷CHU Nantes - Nantes (France)

Introduction : Von Willebrand disease (VWD) is a genetic disorder caused by missing or defective von Willebrand factor (VWF), inducing increased risk of bleeding. Replacement treatments (RT), i.e., treatments containing VWF +/- factor VIII (FVIII), are key in VWD management. Within the FORvWARD study, we aimed to compare healthcare resource use (HCU) between the various RT used in occasional RT users.

Matériels et Méthodes : Using the French national healthcare claims database (SNDS), this study included patients with ≥ 1 reimbursement for a RT between 2017/01/01 and 2021/09/30. The index date was the first evidence of a RT in the database during the inclusion period. Patients were followed-up from index date to end of the study period (2021/12/31), loss to follow-up or death. Using a previously published algorithm to identify RT occasional users in the SNDS, treatment patterns and HRU were evaluated over a 30-days assessment period (AP). An AP was defined as the period between the start date of each hospital stay with ≥ 1 RT administration and 30 days after. Within adults occasional users, in- and out-hospital doses of RT and FVIII (in IU), number of general practitioner and nurse visits, of in- and out-hospital RT dispensings and length of hospitalizations were assessed during each AP and compared across RTs (Wilfactin, Veyvondi, Voncento, Eqwilate). Adjusted comparisons were conducted using Generalized Estimating Equation models (GEE) accounting for intra-patient correlation (in case of >1 RT exposure over the follow-up), and for potential confounding factors (age, gender, geographical area, duration of the stay and history of RT exposure).

Résultats : A total of 4,133 APs were identified within 2,505 occasional users treated with ≥ 1 of the studied RT. Wilfactin was the main RT used (79% of APs, 3,250 AP), followed by Voncento (11%, 472 AP), Veyvondi (8.6%, 356 AP) and Eqwilate (1.3%, 55 AP). The results have shown that when comparing AP during which patients were treated with Veyvondi vs Wilfactin, significantly more out-hospital RT units (1.48, 95% CI: 1.06- 2.07) and more FVIII units in- and out-hospital combined were dispensed (1.27, 95% CI: 1.01-1.59) during Wilfactin AP. Comparing APs with Veyvondi vs Voncento, significantly more RT units in- and out-hospital combined (1.26, 95% CI: 1.03-1.53) and more in-hospital RT units were dispensed (1.30, 95% CI: 1.10; 1.54) using Voncento. No other statistically significant differences were found on the other studied variables between Veyvondi and other RTs.

Conclusion : This nationally representative large-scale real-world study is the first investigating differences across RT treatment patterns within adults occasionally treated. APs from patients treated with Veyvondi had fewer RT IU than those using Wilfactin or Voncento; fewer FVIII IU were also identified than those using Wilfactin. Future studies accounting for detailed clinical data should provide further evidence on the predictive factors of such differences.

00066 - Une revue systématique de la littérature sur les attributs de traitements dans les études de préférence en hémophilie A et B

M. Ezzalfani¹, P. Roukoz², A. Reynaud³, J. Rudant³, A. Coumert³, Y. Fahfouhi³, H. Ben Romdhane³, M. Beillat³, A. Gauthier⁴

¹Health Economics & Market Access, Amaris Consulting, France - Tunisia (Tunisia),

²Health Economics & Market Access, Amaris Consulting, France - France (France),

³Pfizer, Paris, France (France)

⁴Health Economics & Market Access, Amaris Consulting, Spain - Spain (Spain),

Introduction : L'émergence de thérapies innovantes en hémophilie offre des alternatives au traitement prophylactique par injections intraveineuses de facteurs de coagulation. Cette revue de la littérature vise à identifier les attributs clés influençant les préférences des patients vis-à-vis des traitements traditionnels et des nouvelles thérapies chez les patients atteints d'hémophilie A et B, qu'ils présentent ou non des inhibiteurs.

Matériels et Méthodes : Une revue systématique de la littérature a été menée à partir des bases de données Embase, Medline, Medline-in-Process et de recherches manuelles de ressources bibliographiques prédéfinies. Les critères de sélection portaient sur les études qualitatives (ex : entretien, focus groupe, etc) et quantitatives (ex : discrete choice experiment, enquête) évaluant les préférences des adultes et adolescents atteints d'hémophilie A ou B avec ou sans inhibiteurs, publiées avant le 25 septembre 2023.

Résultats : Au total, 34 études répondaient aux critères d'inclusion. 24 études ont utilisé une approche en 2 phases comprenant une phase qualitative pour l'identification des attributs et une analyse quantitative pour l'évaluation des préférences, tandis que 10 études ont uniquement exploré qualitativement les préférences. Toutes les études ont inclus des patients, 12 d'entre elles également des aidants, et 6 des professionnels de santé. Au total, 47 attributs ont été étudiés dans les études comprenant une analyse quantitative. Les attributs les plus fréquemment étudiés étaient le taux annuel de saignement, l'efficacité, la fréquence d'administration et les effets secondaires (Fig.1). Dans les études portant uniquement sur l'hémophile A, la fréquence d'administration et la voie d'administration étaient les attributs les plus fréquemment étudiés (Fig.2). Seulement 4 études ont intégré des attributs spécifiques aux thérapies géniques. Les préférences des participants variaient entre ces études : les attributs considérés les plus importants par les participants étaient le taux de saignement annuel, la fréquence de dose et la durabilité de la réponse dans Wiktop et al., la fréquence des effets secondaires et la fréquence d'injection dans Woollacot et al. Le profil de thérapie génique le plus accepté par les patients selon Overbeek et al. comprenait 0 saignement par an, 10 ans de suivi des effets secondaires (vs 6 saignements et 30 ans de suivi pour la prophylaxie par facteur de remplacement respectivement), 90 % de chance d'arrêter la prophylaxie et aucun impact sur la qualité de vie.

Conclusion : Cette revue présente les attributs clés des études de préférences en hémophilie A et B. Les traitements innovants introduisent de nouveaux attributs subjectifs tel que la qualité de vie et l'impact sur la santé mentale, leur inclusion représente un défi pour les analyses quantitatives.

Figure 1. Fréquence d'apparition des différents attributs dans les études quantitatives en hémophilie A et B, incluant la perspective des patients, aidants et professionnels de santé

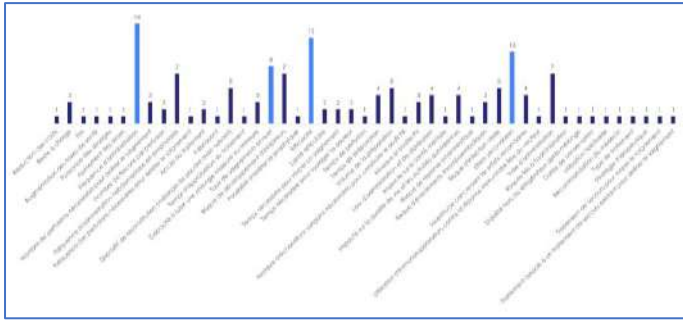
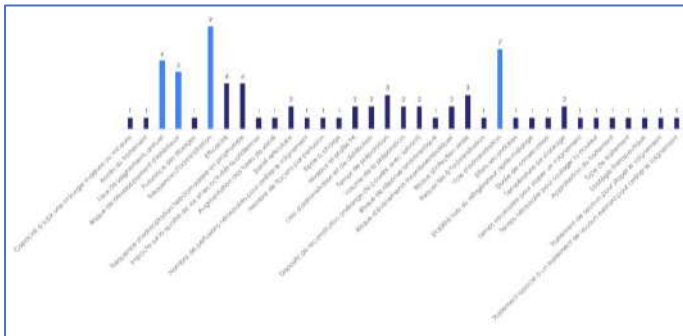


Figure 2. Fréquence d'apparition des différents attributs dans les études quantitatives se focalisant sur l'hémophilie A



00069 - Response to gene therapy in hemophilia B: ranges of Factor IX sustained after 3 years in HOPE-B etranacogene dezaparovéc phase 3 trial

C. Hermans¹, M. Coppens², S. Le Quellec³, N. Galante³, K. Pinachyan⁴, S. Pipe⁵

¹Saint-Luc University Hospital - Brussels (Belgium),

²Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Center, University of Amsterdam - Amsterdam (Netherlands),

³Csl Behring - King of Prussia, Pennsylvania (United States),

⁴Csl Behring - Hattersheim Am Main (Germany),

⁵University of Michigan - Ann Arbor, Michigan (United States)

Introduction : The Phase 3 HOPE-B trial (NCT03569891) assesses etranacogene dezaparovéc, a gene therapy for haemophilia B comprising an adeno-associated virus 5 (AAV5) vector and codon-optimised factor IX (FIX) Padua R338L transgene under the control of a liver-specific promoter. Aim of this report is to communicate FIX activity levels at 3 years post-treatment.

Matériels et Méthodes : Adult (≥ 18 years) male participants ($n = 54$) with severe or moderately severe haemophilia B (FIX $\leq 2\%$) were treated in the Phase 3, open-label, single-arm, pivotal HOPE-B trial with a one-time intravenous infusion of 2×10^{13} gc/kg etranacogene dezaparovéc, following a ≥ 6 -month lead-in period of their usual FIX prophylaxis.

Résultats : Of 54 participants receiving etranacogene dezaparovéc, 52 completed 3-year efficacy follow-up and 53 completed 3-year safety follow-up. Mean annualized bleeding rate (ABR) for all bleeds during Months 7-36 was reduced by 64% versus lead-in (1.52 and 4.17, respectively; $p=0.0004$).

Two (3.7%) participants - one with the highest AAV5 NAb titre 1:3212 and one who received partial dose ($\sim 10\%$) - did not express FIX Padua and remained on FIX prophylaxis.

By year 3, 1 (1.9%) patient expressed endogenous FIX activity levels < 5 IU/dL, 3 (5.6%) between $5 < 12$ IU/dL, $12 < 40$ IU/dL for 26

(48.1%), and $40-100$ IU/dL for 18 (33.3%). At 3 years post-treatment, the mean \pm SD (median; range) FIX activity level of participants was 38.6 IU/dL ± 17.8 (36.0; 4.8–80.3) for the 48 patients for whom endogenous FIX levels were available and interpretable.

FIX levels were missing/uninterpretable for 4 (7.4%) patients: one died [unrelated to treatment], one returned to FIX continuous prophylaxis at month 30 post-treatment following decline of FIX expression to levels 2-5 IU/dL and bleeding phenotype recurrence, one had a liver transplant, one participant's sample was unsuitable for analysis due to hemolysis.

11 of 54 (20.4%) participants had early ALT elevations, of whom 9 received reactive steroids. All participants who had early ALT elevations, expressed FIX activity levels < 40 IU/dL. No late treatment-related ALT elevations or thromboembolic events were reported. Overall safety profile remained favourable and consistent with previous observations.

Conclusion : One-time infusion of etranacogene dezaparovéc resulted in stable FIX expression, with 53.7% patients maintaining mild- and 33.3% maintaining non-haemophilia (> 40 IU/dL) FIX activity levels at 3 years post-treatment.

00070 - Harmonisation des valeurs de références des facteurs de la coagulation

A. Amara Petitjean¹, F. Ibrahim², S. Schmit¹, A. Ganon¹, K. Chraïbi², S. Haim-Boukoba², B. Roquebert¹

¹Laboratoire Cerba - Frépillon (France),

²Cerballiance - Ile de France (France)

Introduction : Les intervalles de référence des tests d'hémostase et des facteurs de coagulation varient en fonction des techniques utilisées, des tranches d'âge choisies, et de la population étudiée. Cette variabilité peut compliquer le diagnostic et le suivi des patients, surtout lorsque les analyses sont réalisées dans des centres utilisant des techniques différentes ou des références bibliographiques distinctes.

Matériels et Méthodes : Cette étude vise à harmoniser les intervalles de référence en croisant les données bibliographiques obtenues avec les deux techniques les plus utilisées en France : le STA-R de Diagnostica Stago (Asnières-sur-Seine, France) et l'ACL TOP 500/700 d'Instrumentation Laboratory (Bedford, États-Unis). Ces données ont été confrontées aux données physiologiques et statistiques collectées dans nos propres laboratoires.

Résultats : Nous avons réussi à établir des valeurs de référence harmonisées pour les facteurs de coagulation, tenant compte des risques hémorragiques selon les tranches d'âge. Ces valeurs peuvent servir de base pour des diagnostics plus fiables et faciliter le suivi des patients dans nos laboratoires en tenant compte de la technique utilisée.

Conclusion : L'harmonisation des valeurs de référence simplifie le diagnostic et le suivi des patients, notamment lorsque les analyses sont effectuées dans différents laboratoires. Notre étude permet de croiser les données bibliographiques afin de permettre un meilleur suivi des patients. Cette démarche peut contribuer à une meilleure cohérence dans le diagnostic et le suivi des troubles hémorragiques.

00076 - Echec d'Hemlibra® dans l'hémophilie acquise, le facteur VIII porcin peut vous sauver la mise

N. Drillaud¹, Y.S. Apenou¹, C. Ternisien¹, M. Trossaert¹, M. Fouassier¹, A. Babuty¹

¹CRC MHR Chu Nantes - Nantes (France)

Introduction : Le facteur VIII recombinant porcin (rpFVIII) est un traitement approuvé pour la prise en charge des manifestations hémorragiques des patients avec hémophilie A acquise (HAA) en l'absence de réaction croisée de l'anticorps anti-FVIII avec le rpFVIII. Récemment, l'emicizumab a été rapporté comme une option thérapeutique possible dans l'HAA bien qu'il n'ait pas l'AMM dans cette indication. Nous rapportons le cas d'un patient avec HAA traité de façon concomitante par emicizumab et rpFVIII.

Matériels et Méthodes : Mr B, 54 ans, est hospitalisé au CHU de Nantes pour HAA compliquée d'un syndrome des loges de l'avant-bras et nécessitant prise en charge chirurgicale en urgence. Trois mois auparavant, le patient a été mis sous bi-antiagrégation plaquettaire (aspirine + clopidogrel) pour syndrome coronarien et pose de stents actifs.

Résultats : A l'entrée, le titre de l'anti-FVIII humain est de 11 UB/mL, sans réactivité croisée avec le rpFVIII. Le patient est initialement traité par corticoïdes 1 mg/kg/jour et concentrés de complexe prothrombinique activé (CCPa) 40 UI/kg toutes les 8 heures. Devant l'aggravation du syndrome des loges de l'avant-bras, une aponévrotomie en urgence est réalisée à J2 sous CCPa. Du fait du manque d'efficacité des CCPa, le soir même, un traitement par facteur VIIa recombinant (rFVIIa 90 µg/kg toutes les 2 heures) est instauré. Malgré ce traitement, le patient se déglobulise avec nécessité de transfusions de 7 à 8 CGR/jour. En conséquence, et après avis de la RCP nationale, un traitement par emicizumab est initié à J4 (3 mg/kg à J0 et J1 puis 1,5 mg/kg tous les 7 jours). En dépit de l'association emicizumab et rFVIIa, un saignement actif au niveau de l'avant-bras persiste, nécessitant 3 CGR/jours et empêchant la fermeture de l'aponévrotomie. Devant la mauvaise évolution clinique, le rFVIIa est arrêté et un traitement par rpFVIII est initié à J14 à la posologie de 97 UI/kg pour la 1ère injection puis 48 UI/kg/6 heures. Dès le lendemain, le saignement s'amende permettant une réduction de la posologie à 32 UI/kg/8 heures avec des FVIII:C (méthode chromogénique) résiduels aux alentours de 80%. A J12 le cyclophosphamide est ajouté aux corticoïdes. Les transfusions sanguines ont pu être interrompues le lendemain de l'initiation du traitement par rpFVIII et le patient a bénéficié d'une greffe de peau à J21. Malgré 19 jours de traitement par rpFVIII le patient n'a pas développé d'anti-rpFVIII et nous n'avons observé aucune complication thrombotique. L'évolution favorable a permis une sortie à J35 sous emicizumab 1,5 mg/kg/semaine. A J67 ce traitement est toujours en cours car le FVIII:C < 1%. L'étiologie la plus probable semble la prise de clopidogrel.

Conclusion : L'association de rpFVIII et d'emicizumab est envisageable chez les patients avec HAA en cas d'impasse thérapeutique avec les traitements habituels de l'HAA.

00087 – Effects of red blood cell hemolysate, bilirubin and fats on light transmission platelet (LTA) aggregation using TA-8V instrument

M. Ibrahim-Kosta¹, G. Zirka¹, P. Ohlmann², M.C. Alessi¹

¹Aix Marseille Univ, Inserm 1263, Inrae 1260, C2vn, APhM, National Reference Center on Constitutional Platelet Disorders (CRPP) - Marseille (France),

²Diagnostica Stago, Asnières-Sur-Seine - Paris (France)

Introduction : Guidelines recommend rejecting hemolyzed, icteric or lipemic (HIL) samples for platelet aggregation studies). Some scientific societies suggest rejecting only hemolytic specimens and reporting other conditions.

The aim of this study was to investigate the in vitro effects of a red blood cell hemolysate (RBCH), unconjugated bilirubin and fat emulsion mimicking HIL samples on the aggregation of platelet-rich plasma (PRP) from healthy volunteers.

Matériels et Méthodes : Platelet aggregation was conducted on PRP in the absence and presence of increasing concentrations of a RBCH (0.3, 0.6, 2, 5, 10, 20 g/L of hemoglobin), bilirubin (15, 60, 100, 180, 300, 400 mg/L), and a fat emulsion (intralipid 20%® : 0.5, 1, 1.5, 3 g/L). Spontaneous aggregation and aggregation induced by 5µM ADP and 2 µg/mL collagen were investigated with the maximum intensity (MaxInt) being recorded. In cases where RBCH was used, the solution was treated with 0.1 U/ml of apyrase. Platelet aggregation test were conducted on the TA-8V aggregometer (Diagnostica Stago, Asnière sur Seine).

Résultats : Spontaneous aggregation appeared at 0.6g/L RBCH and intensified with increased RBCH concentrations (MaxInt for 5g/L RBCH: 18±23% vs 2.9±1.7%, n=22, p< 0.0001). Spontaneous aggregation was prevented by apyrase regardless of the RBCH concentrations. In response to ADP 5µM and collagen 2µg/mL, MaxInt decreased as RBCH concentrations increased. The mean differences (CI95%) for MaxInt were: -16.5% [-51.4-18.4%] and -17.8% [-30.4 - -5.1%] for ADP and collagen, respectively. Apyrase did not modify this decrease, but it did reduce interindividual variability in response to ADP.

The addition of varying concentrations of bilirubin resulted in minor spontaneous aggregation at the three highest concentrations (MaxInt at 400mg/dL: 14±9, range[3-27]%, n=7). The response to ADP 5µM was not influenced by increasing levels of bilirubin (mean difference <5% for all concentrations, n=5 to 11). The impact of bilirubin on MaxInt in response to collagen 2µg/mL was subtle, with the greatest mean difference observed at 100 mg/ml being 8±10% (n=11, p<0.05 vs control).

Mild spontaneous aggregation occurred for the 3 highest concentrations of lipids (MaxInt at 3g/L: 7±7 range[0-25]%, n=7). The addition of lipids significantly increased MaxInt in response to ADP or collagen. While only two values were above 100% at 0.5g/L, this number reached 7 and 8 out of the 10 tested samples at 1.5g/L suggesting an analytical bias.

Conclusion : From a clinical perspective, the results obtained from the TA-8V aggregometer suggest that hemolysed samples (< 0.6g/L free hemoglobin) and icteric samples (< 100mg/L bilirubin) may be acceptable for LTA. However, analytical bias was observed for hyperlipemia, which should be further examined in pathological samples.

This study was limited to normal platelet-rich plasma (PRP), and the HIL effects were recreated in vitro, thus not capturing the potential impact of these interferences in whole blood in vivo.

00097 - L'importance du ratio GPIb/GPIIb dans le diagnostic des thrombopénies constitutionnelles

K. Guenounou¹, I. Frigaa¹

¹Centre d'hémiobiologie et de Transfusion Sanguine. CHU Mustapha (Algeria)

Introduction : La découverte d'une thrombopénie nécessite une évaluation de sa persistance et de son origine, qu'elle soit constitutionnelle ou acquise. Le ratio GPIb/GPIIb est particulièrement utile pour orienter vers le syndrome de Bernard Soulier dans sa forme monoallélique puisque la forme sévère

biallélique est facilement détectable par les tests d'agrégation plaquettaire.

Matériels et Méthodes : Cette étude a porté sur 198 patients orientés pour exploration d'une thrombopénie, afin de rechercher une éventuelle anomalie associée de l'hémostase. Tous les patients présentaient une thrombopénie persistante. Un bilan d'hémostase complet a été réalisé, comprenant une évaluation de la fonction plaquettaire par agrégométrie et cytométrie en flux, ainsi que le calcul systématique du ratio GPIb/GPIIb.

Résultats : L'agrégométrie a révélé plusieurs profils, avec une agrégation à la ristocétine présente chez 175 patients, excluant ainsi le syndrome de Bernard Soulier dans sa forme biallélique. La valeur seuil établie dans notre laboratoire pour le ratio GPIb/GPIIb est de 50%. La cytométrie plaquettaire a permis de distinguer deux groupes, un groupe avec un ratio GPIb/GPIIb supérieur à 50%, correspondant à 138/198 patients (69,7 %), comprenant principalement des patients atteints de PTI chronique probable, de pseudomaladie de Willebrand plaquettaire, de Willebrand de type 2B, et de thrombopénie non classée. Le deuxième groupe, avec un ratio diminué, correspondant à 60/198 patients (30,3 %), comprenait des patients atteints de syndrome de Bernard Soulier, notamment des formes monoalléliques (25/60 patients) et bialléliques (21 / 60 patients), ainsi que des apparentés de patients atteints de la forme biallélique (12 / 60 patients). Deux patients présentaient une maladie de Willebrand de type 2B atypique.

Conclusion : Bien que la présence d'une thrombopénie isolée oriente généralement vers un processus auto-immun, il est important de considérer le diagnostic différentiel avec une pathologie plaquettaire constitutionnelle génétique. Cela permet d'éviter la mise en place de traitements inappropriés et inefficaces.

00108 - Agrégation plaquettaire : existe-t-il une différence entre l'agrégation à 6 min, 10 min et l'agrégation maximale ?

M.L. Hafizin ^{1*}, A. Dericquebourg ¹, H. Ahil ¹, A. De-Wreede ¹, C. Nougier ¹

¹Service d'hématologie Biologique, Centre de Biologie et Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon - Lyon (France)

Introduction : Les tests d'agrégation plaquettaire sont réalisés après activation des plaquettes par divers agonistes. L'objectif est d'obtenir une valeur d'agrégation correspondant à la phase « plateau », généralement à environ 10 min. Cependant, la valeur d'agrégation maximale rendue (AGRmax) par l'automate TA-8V (Stago), utilisé au sein des HCL, dépend de l'arrêt de la dernière courbe effectuée, dont le temps varie en fonction des manipulations réalisées. L'objectif de ce travail a été de déterminer s'il existe une différence entre l'agrégation à 6 min (AGR6), 10 min (AGR10) et l'AGRmax.

Matériels et Méthodes : Une étude rétrospective portant sur l'analyse des courbes d'agrégations (n=76 patients ou témoins) a été menée pour comparer l'AGRmax aux valeurs d'agrégations à 6 minutes et 10 minutes pour les agonistes suivants : collagène 2 µg/mL, ADP 5 µM, ristocétine 0,5 mg/mL et 1,2 mg/mL, arachidonate 1 mM, épinéphrine 5 µM, ionophore 10 µM, TRAP-6 10 µM, 11-Epoxy 0,5 µg/mL et PMA 0,2 µM. Les analyses statistiques ont été réalisées avec Prism8 (GraphPad Software) via des tests de Mann-Whitney. Une p-value < 0,05 est considérée comme significative. Les pourcentages d'agrément ont également été calculés pour chaque agoniste.

Résultats : Sur les 103 courbes analysées (31 patients atteints de thrombopathie et/ou maladie de Willebrand et 45 patients ou témoins sains), les valeurs d'AGR10 et d'AGRmax sont

significativement différentes pour plusieurs agonistes, notamment la ristocétine 1,2 mg/mL, ionophore 10 µM, 11-Epoxy 0,5 µg/mL, TRAP-6 10 µM, et PMA 0,2 µM (tableau 1).

De même une différence significative est observée entre les valeurs d'AGR10 et d'AGR6 pour la ristocétine 0,5 mg/mL et le PMA 0,2 µM. Les pourcentages d'agrément obtenus entre l'AGR6 et l'AGR10 sont supérieurs à 80% [84-100%], à l'exception de la ristocétine 0,5 mg/mL et le PMA 0,2 µM (78% et 56%, respectivement ; tableau 2). Les résultats discordants de la ristocétine 0,5 mg/mL étaient liés à une agrégation aspécifique. Pour les autres agonistes, à l'exception du PMA, les résultats sont concordants après une interprétation par le biologiste, soit des pourcentages d'agrément de 100%.

Conclusion : Cette étude montre que les valeurs d'AGRmax rendues ne représentent pas toujours l'agrégation en phase « plateau », obtenue en temps normal à 10 min. A l'inverse, l'AGR6 rendue par l'automate est concordante avec l'AGR10 après interprétation des courbes par le biologiste, à l'exception du PMA. La discordance observée avec le PMA était attendue et s'explique par le fait qu'il s'agisse d'une cinétique d'agrégation progressive avec cet agoniste. En conclusion, ces résultats montrent que l'agrégation à 6 minutes, rendue par l'automate TA-8V, peut être utilisée pour tous les agonistes, à l'exception du PMA, sans impact sur le diagnostic final.

Tableau 1

Tableau 1 : résultats des agrégations (exprimés en moyenne plus ou moins écart type) à 6 min, 10 min, et agrégation maximale

	Moyennes ± Ecart type			p-value Mann-Whitney	
	AGR6	AGR10	AGRmax	AGR6 vs AGR10	AGRmax vs AGR10
ADP 5 µM	76 ± 34	73 ± 39	80 ± 13	0,7823	0,2203
Collagène 2 µg/mL	76 ± 38	76 ± 37	78 ± 17	0,7809	0,0580
Arachidonate 1 mM	75 ± 21	78 ± 39	82 ± 18	0,4557	0,0883
Ristocétine 1,2	82 ± 32	84 ± 38	91 ± 22	0,5779	0,064
Ristocétine 0,5	7 ± 16	11 ± 29	13 ± 23	0,0274*	0,1150
Épinéphrine 5 µM	69 ± 27	71 ± 27	74 ± 28	0,5048	0,1643
Ionophore 10 µM	73 ± 17	73 ± 16	77 ± 17	0,8510	0,0061**
11-epoxy 0,5 µg/mL	70 ± 20	68 ± 20	74 ± 18	0,5769	0,0361**
TRAP-6 10 µM	76 ± 19	77 ± 19	83 ± 17	0,2513	0,0006**
PMA 0,2 µM	86 ± 19	70 ± 18	77 ± 16	<0,0001**	0,0126*

AGR6, agrégation à 6 minutes ; AGR10, agrégation visuelle à 10 minutes ; AGRmax, agrégation maximale.
*Significatif (p<0,05)
**Très significatif (p<0,01)

Tableau 2

Tableau 2 : résultats des pourcentages d'agrément entre l'agrégation à 6 minutes et l'agrégation à 10 minutes

Agonistes	% d'agrément AGR6/AGR10
ADP 5 µM	92
Collagène 2 µg/mL	95
Arachidonate 1 mM	84
Ristocétine 1,2	93
Ristocétine 0,5	78
Épinéphrine 5 µM	90
Ionophore 10 µM	100
11-epoxy 0,5 µg/mL	89
TRAP-6 10 µM	100
PMA 0,2 µM	56

AGR6, agrégation à 6 minutes ; AGR10, agrégation visuelle à 10 minutes

00116 - Emicizumab chez les personnes avec une hémophilie A modérée ou mineure ≥ 40 ans, avec et sans comorbidités

R. d'Oiron ¹ au nom de V. Jiménez-Yuste ², E. Tzeng ³, E. Lim ³, G. Ventriglia ⁴, A. Shapiro ⁵, J. Oldenburg ⁶, J. Mahlangu ⁷

¹Hôpital Ap-Hp, Université Paris-Saclay et Umr_s1176 Inserm - Le Kremlin-Bicêtre (France),
²La Paz University Hospital-Idipaz, Autónoma University - Madrid (Spain),
³Genentech, Inc - South San Francisco, Ca (United States),
⁴F. Hoffmann-La Roche Ltd - Basel (Switzerland),
⁵Indiana Hemophilia & Thrombosis Center - Indianapolis, In (United States),
⁶University Clinic Bonn - Bonn (Germany),
⁷University of The Witwatersrand And Nhls - Johannesburg (South Africa)

Introduction : Peu de données ont été rapportées chez les personnes âgées avec une hémophilie A (HA), en particulier celles présentant des comorbidités. Une analyse post-hoc des données, issues de l'essai HAVEN 6 (NCT04158648), chez les personnes avec une HA non sévère âgée d'au moins 40 ans a été réalisée.

Matériels et Méthodes : HAVEN 6 est une étude de phase III menée chez des personnes avec une HA modérée ou mineure sans inhibiteur anti-FVIII et requérant une prophylaxie (selon l'évaluation de l'investigateur ; Negrier, Lancet Haematol 2023). Emicizumab était administré selon un des 3 schémas posologiques autorisés. Un âge seuil de 40 ans a été défini pour cette analyse exploratoire afin d'obtenir une population plus âgée présentant des comorbidités dont : des facteurs de risque cardiovasculaires (CV) (antécédents de maladie CV ; hypertension ; hyperlipidémie ; diabète ; indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m²), une infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et au virus de l'hépatite C (VHC) actuelle ou passée.

Résultats : Au 30 octobre 2021, 72 participants avaient été traités dans HAVEN 6 ; dont 16 patients âgés d'au moins 40 ans inclus dans cette analyse. L'âge médian (min-max) était de 50,5 (41–71) ans, et tous étaient des hommes. Dix (62,5%) participants avaient une HA modérée et 6 (37,5%) une HA mineure. Neuf participants (56,3%) avaient ≥ 1 facteur de risque CV, dont 5 (31,3%) ≥ 2 . Trois personnes (18,8%) avaient une infection par le VHC isolée, 1 (6,3%) par le VIH isolée, et 2 (12,5%) une co-infection VHC + VIH. La durée médiane (min-max) d'exposition à emicizumab était de 1,1 (0,6–1,7) ans. Quinze participants (93,8%) avaient ≥ 1 événement indésirable (EI) et 3 (18,8%) un EI grave ; aucun n'était lié à emicizumab. Il n'y a pas eu d'EI fatal, d'EI entraînant l'arrêt, la modification ou l'interruption du traitement, ni de microangiopathie thrombotique. Une personne (sans facteur de risque CV ni infection VIH/VHC) a présenté un événement thromboembolique (hémorroïde thrombosée), non lié à emicizumab. Trois participants ont présenté un total de 6 EI liés au traitement : 3 réactions au site d'injection, 1 cas de fatigue, 1 cas de céphalée et 1 cas de surdosage accidentel. Le taux de saignement annualisé moyen (intervalle de confiance à 95 %) pour les saignements traités chez les 16 participants âgés d'au moins 40 ans était de 1,03 (0,03 - 5,62), soit similaire à celui de la population totale d'HAVEN 6 (0,94 [0,02 - 5,48]). Onze participants (68,8 %) n'ont eu aucun saignement, comparé aux 66,7 % de la population totale d'HAVEN 6.

Conclusion : Le faible effectif de la population de patients avec une HA modérée et mineure âgés d'au moins 40 ans ne permet pas d'apporter une conclusion définitive de cette analyse ; cependant, la tolérance et l'efficacité d'emicizumab ont été relativement similaires à celles observées dans l'ensemble de l'étude HAVEN 6.

00120 - Hémophilie A modérée sans inhibiteur et prophylaxie par FVIII : données de vie réelle issues de la cohorte FranceCoag

B. Guillet¹, H. Chambost², A. Lebreton³, D. Pau⁴, J. Verduyssen⁴, S. Pibre⁴, A. Gaudé⁵, R. d'Oiron et Collaborateurs Francecoag⁶

¹Centre de Référence de L'hémophilie et autres Déficiences en Facteurs de La Coagulation (CRH) ; Centre de Ressource et de Compétence de la Maladie de Willebrand et des Pathologies Plaquettaires Héritaires, CHU de Rennes ; Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EhESP, Irset-Umr_s 1085 - Rennes (France),

²Département d'hématologie et d'oncologie Pédiatrique, Ap-Hm, Hôpital d'enfants La Timone et Université Aix Marseille, Inserm, Inra, C2vn - Marseille (France),

³CHU Clermont-Ferrand - Clermont-Ferrand (France),

⁴Medical Evidence & Data Science, Roche S.a.s - Boulogne-Billancourt (France),

⁵Affaires Médicales, Chugai Pharma France - Puteaux (France),

⁶Centre d'hémophilie et des Maladies Hémostatiques Constitutionnelles Rares, Ap-Hp, Hôpital Bicêtre, Université Paris-Saclay et Inserm Umr S1176 et Consortium Francecoag - Le Kremlin-Bicêtre (France)

Introduction : L'étude MIMOSA (Mild or Moderate Hemophilia A without inhibitors under prophylaxis in France : Description from the FranceCoag database) a été réalisée afin de mieux caractériser, en France, la population des patients atteints d'Hémophilie A (HA) mineure ou modérée sans inhibiteur anti-FVIII requérant une prophylaxie, dans le cadre de la demande d'extension d'indication d'emicizumab dans cette population.

Matériels et Méthodes : MIMOSA est une étude non interventionnelle conduite à partir des données déjà collectées dans le dispositif FranceCoag, et de données complémentaires recueillies dans les dossiers médicaux. Les patients inclus étaient atteints d'HA modérée ou mineure (selon une évaluation biologique et clinique) sans inhibiteur, avaient reçu un traitement prophylactique au cours des 5 dernières années et réalisé ≥ 1 visite de suivi dans les 3 dernières années (avant septembre 2022, date de l'extraction des données). Les objectifs de l'étude étaient de décrire les caractéristiques des patients, les épisodes hémorragiques avant l'initiation de la dernière prophylaxie, la prise en charge ainsi que les raisons d'initiation de la prophylaxie.

Résultats : Parmi les données des 182 patients inclus, seules sont présentées celles des 159 patients (87,4%) atteints d'HA modérée. Ces patients avaient un âge médian de 0,9 ans (Q1-Q3:0,0-2,8) au diagnostic, 10,3 ans (Q1-Q3:6,0-31,8) à l'initiation de la 1ère prophylaxie et de 12,6 ans (Q1-Q3:6,6-32,8) à l'initiation de la dernière prophylaxie. Le dernier taux médian de FVIII dans les 6 mois précédant l'initiation de la dernière prophylaxie était de 2,0% (Q1-Q3:2,0-3,5) pour les 138 patients pour lesquels l'information était disponible. Dans les 24 semaines précédant l'initiation de la dernière prophylaxie, le nombre médian de saignements traités par patient était de 3,0 (Q1-Q3:1,0-7,0) et d'hémarthroses traitées était de 2,0 (Q1-Q3:0,0-4,0). Au moins 1 saignement traité a été rapporté chez 135/159 patients (84,9%). Les 944 saignements traités renseignés étaient des hémarthroses (633; 67,1%), des saignements musculaires (103; 10,9%), des hémorragies du système nerveux central ou mettant en jeu le pronostic vital (17; 1,8%) et des saignements autres (191; 20,2%). Sur les 135 patients avec ≥ 1 saignement traité, 1 hémarthrose traitée a été rapportée chez 107 (89,9%) parmi les 119 patients pour lesquels l'information a été recueillie. Une articulation cible a été reportée par les cliniciens chez 29 patients. Les principales raisons reportées d'initiation de la dernière prophylaxie étaient des antécédents d'hémarthroses fréquentes (70,2%) et/ou des antécédents de saignements fréquents (63,3%). Sur les 159 patients de l'étude, 79 patients recevaient une prophylaxie par FVIII standard.

Conclusion : Cette étude en vie réelle à partir des données FranceCoag permet de mieux caractériser les patients atteints d'HA modérée présentant un phénotype hémorragique sévère et nécessitant un traitement prophylactique.

00127 - Intérêt du dépistage systématique d'un déficit hémorragique héréditaire chez des femmes présentant des Saignements Utérins Anormaux

L. Rugeri¹, G. Gouy¹, Y. Fruchou¹, C. Brodbeck¹, M. Bastien¹, M. Cortet¹, G. Dubernard¹, G. Dargaud¹

¹Hcl - Lyon (France)

Introduction : Dans le cadre de la prise en charge multidisciplinaire des SUA, il est recommandé le dépistage systématique des troubles héréditaires de la coagulation chez toutes les femmes. Les ménorragies qui sont la 1ère cause de consultation chez les femmes âgées de 30 à 50 ans, et le principal symptôme de saignement chez les adolescentes souffrant de maladies hémorragiques héréditaires (MHH).

L'objectif de l'étude est de rapporter les résultats du dépistage systématique de déficits hémostatiques héréditaires chez toutes les femmes consultant pour SUA.

Matériels et Méthodes : Toutes les femmes ayant consulté dans la structure multidisciplinaire dédiée aux SUA aux Hospices Civils de Lyon de janvier 2022 à janvier 2024 ont été incluses. Les données démographiques cliniques, le score de HIGHAM, le score ISTH-BAT, l'échographie transvaginale ou pelvienne, les résultats biologiques de laboratoire ont été prospectivement recueillis et analysés. Les paramètres d'hémostase : TCA, TP, fibrinogène, FVIII :C, FIX :C, FXI :C, WF :Act, VWF :Ag, numération plaquettaire ont été prospectivement recueillis et analysés. Les dosages de l'Hémoglobine, de la ferritine ont également été réalisés.

Résultats : Pendant la période étudiée, 454 femmes ont consulté dans le centre de Lyon. L'âge médian était de 30 ans (10-57) et l'IMC médian de 22,3 (15,5 -56,1). Les scores de HIGHAM et ISTH-BAT étaient respectivement de 3 (0-10) et 321 (55-4290). Les traitements par transfusions de CGR et/ou Fer IV étaient observés chez 22 femmes (5%) et 61 femmes (13%), respectivement. Parmi les 446 femmes qui ne présentaient pas de MMH connue, une anémie modérée était mise en évidence dans 32% (Hb < 120 g/L) et sévère dans 8,7% (Hb < 10 g/L). Et une carence martiale (ferritine < 20 µg/l) dans 57,8%. Parmi les principales étiologies gynécologiques mises en évidence, on notait : 14,5% d'adénomyose, 7,4% de myomes ou fibromes et 4,4% de polypes. Dans 58% des cas l'échographie était normale. Un traitement martial avait déjà été prescrit dans 73% mais beaucoup plus rarement de l'acide tranexamique (29%). Concernant les étiologies hémostatiques héréditaires, aucun déficit en FIX, FXI ni FVIII isolé n'a été mis en évidence. (Tableau 1) Les résultats du dépistage des taux de FVW sont présentés dans le tableau 2.

Conclusion : Dans cette grande série française, le dépistage systématique du bilan de coagulation met en évidence un déficit modéré en VWF (VWF :Act < 50%) chez 8 % des femmes, un déficit en VWF :Act < 40% dans 4% et seulement 0,8 % d'entre elles ont une MWD plus sévère (VWF :Act <30%). Chez la majorité de ces femmes (88%), les SUA sont le principal symptôme hémostatique (ISTH BAT ≤ 5). La mise en évidence d'une MHH ne modifie la prise en charge initiale des SUA qu'elle soit chirurgicale, hormonale et/ou symptomatique (Fer, acide tranexamique).

N = 446	FIX:C U/l/dL	FXI:C U/l/dL	FVIII:C U/l/dL	Ratio FVIII/VWF:Ag	VWF:Act U/l/dL	VWF:Ag U/l/dL	Plaquettes giga/L
Médiane (Min-Max)	97 (26-172)	101 (44-202)	114 (45-305)	1,1 (0,5-3,1)	85 (23-308)	109 (33-242)	273 (67-75)

VWF:Act (U/dL)	> 50	30 > <50	< 40	<30
N (%)	403 (90,8)	38 (8,5)	17 (4,2)	3 (0,6)
Groupe sanguin O §	171 (42,3)	14 (36,8)	8 (47)	1 (33)
VWF:Act *	89 (51-308)	44 (32-50)	37 (23-40)	27 (23-27)
VWF:Ag *	113 (56-242)	60 (36-79)	54 (33-68)	39 (33-41)
FVIII:C *	119 (56-305)	75 (45-132)	67 (53-132)	65 (53-66)
Score HIGHAM*	313 (55-4290)	350 (105-1396)	361 (167-1396)	543 (274-884)
Score ISTH BAT*	3 (0-9)	3 (1-9)	3 (1-7)	2 (1-3)
Fer IV* N (%)	39	5	4	1
Traitement transfusionnel §	19 (4,7)	1 (2,6)	0	0
Antécédents chirurgicaux §	307 (76)	27 (71)	3 (17,8)	0
Antécédents chirurgicaux hémostatiques §	13 (3,2)	2 (7,2)	1 (33)	0

* médiane (minimum-maximum) § N (%)

00130 - WiSH-QoL, étude de l'impact de la maladie de Willebrand sur la qualité de vie liée à la santé des sujets âgés de plus 65 ans

A. Borel-Derlon ¹, Y. Repessé ¹, D. Desprez ², F. Volot ³, B. Pan-Petes ⁴, S. Bayart ⁵, N. Itzhar-Baïkan ⁶, M.H. Andre-Bonnet ⁷, M. Barthez-Toullec ⁷, S. Castet ⁸, P. Chamouni ⁹, V. Gay ¹⁰, H. Chambost ¹¹, L. Ardillon ¹², S. Susen ¹³, S. Von Mackensen ¹⁴, J. Goudemand ¹³

¹CHU de Caen-Centre de Traitement de l'hémophilie-CRMW - Caen (France),
²Hôpital de Hautepierre - Strasbourg (France),
³Hôpital François Mitterrand - Dijon (France),
⁴CHU de Brest, Service d'hématologie Clinique - Brest (France),
⁵Hôpital Pontchaillou - Rennes (France),
⁶Hôpital Lariboisière-CRMW, Unité d'hématologie - Paris (France),
⁷Laboratoire Français du fractionnement et des Biotechnologies (LFB) - Les Ulis (France),
⁸Hôpital Pellegrin - Bordeaux (France),
⁹CHRU Hôpital C. Nicolle - Rouen (France),
¹⁰Hôpital de Chambéry - Chambéry (France),
¹¹Hôpital de la Timone - Marseille (France),
¹²Hôpital Trousseau, CHRU Tours - Tours (France),
¹³Unité d'hématologie, Université de Lille-Crmw - Lille (France),
¹⁴Centre Médical Universitaire - Hambourg-Eppendorf (Germany)

Introduction :

Le risque hémorragique des sujets âgés dans la maladie de Willebrand (MW) doit être pris en compte de manière spécifique puisque physiologiquement et selon le type de MW le taux de facteur Willebrand (FVW) peut augmenter avec l'âge et que la symptomatologie hémorragique peut changer. Les éventuelles comorbidités ainsi que les traitements de types antiagrégants et anticoagulants peuvent en augmenter le risque. Un risque thrombotique peut également apparaître avec l'âge. L'impact de la MW sur la qualité de vie (QoL) et ses répercussions sur le plan physique, mental et social a été peu étudié chez les patients de plus de 65 ans. Nous présentons ici les résultats de l'analyse portant sur les sujets ≥65 ans de l'étude WiSH-QoL, dont l'objectif principal était d'étudier la QoL chez des patients atteints de MW.

Matériels et Méthodes :

WiSH-QoL est une étude prospective, non interventionnelle, non contrôlée menée dans les centres spécialisés en France. Les patients atteints de MW constitutionnelle, quels que soient leur âge ou leur type (type 1 limité au FVW basal :Ag<30 %) étaient éligibles. Deux questionnaires évaluant la QoL liée à la santé (SF-36 et VWD-QoL) étaient complétés deux fois au cours de l'étude : à l'inclusion et à 24 mois de suivi.

Résultats :

Vingt-neuf patients de plus de 65 ans (18 femmes et 11 hommes) ont été inclus dans 11 centres (données démographiques au Tableau 1). Ils présentaient une pathologie concomitante dans 97% des cas, majoritairement de type cardiovasculaire (79% des patients). Le risque hémorragique selon le score hémorragique de Tosetto était évalué en médiane à 11 [3-24]. L'impact de la MW reporté sur les 2 scores agrégés de santé physique et mentale du SF-36 était assez similaire avec des moyennes à 49±9 et 46±8, respectivement ; et ce quel que soit le type de MW. Les dimensions les plus affectées étaient la vitalité, l'état de santé perçu, les douleurs physiques limitant leurs activités et la santé psychique (voir Figure 1A). Seule la dimension Vitalité se dégradait dans le temps (p= 0,0034). Peu de patients âgés ont renseigné suffisamment le questionnaire VWD-QoL afin qu'il soit analysable (5/29 à M0, dont 3 patients avec une MW de type 2A, 1 de type 1 et 1 de type indéterminé), néanmoins selon eux les dimensions les plus affectées concernaient leur perception de l'avenir, leurs relations sociales et sentimentales ainsi que leur attitude pour faire face à la MW et leurs relations avec leurs familles (voir Figure 1B).

Conclusion :

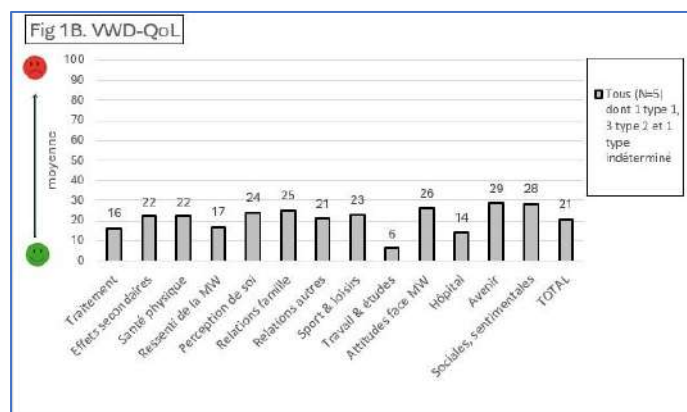
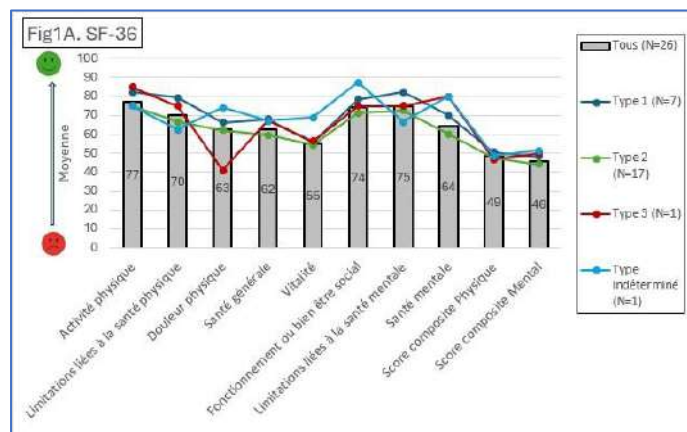
Malgré les modifications du risque hémorragique et du risque thrombotique chez le sujet âgé atteint d'une MW, WiSH-QoL confirme la constance de l'impact de cette maladie sur leur qualité de vie, tant sur le plan de la santé physique que mentale. La MW affecte en particulier leur vitalité et leur état psychique. Un impact social a également été caractérisé dans leurs relations personnelles avec leurs proches mais aussi avec leur cercle amical et relationnel.

Tableau1: Données démographiques à l'inclusion

	MW Type 1	MW Type 2	MW Type 3	MW type indéterminé	Tous
Nombre de patients n (%)	7 (24,2)	20 (69)	1 (3,4)	1 (3,4)	29
Genre	2 H (29) 5 F (71)	8 H (40) 12 F (60)	0 H 1 F	1 H 0 F	11 H (38) 18 F (62)
Age à l'inclusion (ans) Médiane [Min-Max]	70 [66-78]	71 [65-83]	69	68	70 [65-83]
Age au diagnostic (ans) Médiane [Min-Max]	47 [8-56]	36,5 [6-78]	17	60	42 [6-78]
Circonstances de diagnostic n (%)					
Histoire familiale	3 (43)	4 (20)	0	0	7 (24)
Saignement	2 (28,5)	1 (5)	0	1	4 (14)
Test sanguin anormal	2 (28,5)	15 (75)	1	0	18 (62)
Prophylaxie n (%)	1 (angiodysplosies)	1 (héparine/récupérants)	0	0	2 (7)
Score de Tostetto Médiane [Min; Max]	8 [4-11]	13 [4-24]	24	3	11 [3-24]
Au moins une atteinte à l'inclusion n (%)					
Articulaire	1 (14)	0	1	0	2 (7)
Gastro-intestinale	3 (43)	7 (35)	1	0	11 (38)
Maladies concomitantes n (%) <i>dont</i>	7 (100)	20 (100)	1	0	28 (97)
Cardiovasculaire	7 (100)	16 (80)	0	0	23 (79)
Musculosquelettique	3 (43)	8 (40)	1	0	12 (41)
Métaboliques	2 (29)	9 (45)	0	0	11 (38)
Cancer	3 (43)	2 (10)	0	0	5 (17)

F : Femmes ; H : Hommes ; Max : Maximum ; Min : Minimum ; MV : maladie de Willebrand ; n : Nombre de patients

Figure1: Résultats de qualité de vie à l'inclusion



00135 - WiSH-QoL, évaluation de l'impact de la maladie de Willebrand sur la qualité de vie liée à la santé des enfants et leur famille

J. Goudemand¹, S. Susen¹, C. Berger², S. Bayart³, F. Genre-Volot⁴, N. Itzhar-Baikian⁵, M.H. André-Bonnet⁶, M. Barthez-Toullec⁶, Y. Repessé⁷, S. Von Mackensen⁸, A. Borel-Derlon⁷

¹Unité d'hématologie, Université de Lille – CRMW - Lille (France),
²Centre de Traitement de l'hémophilie, CHU de Saint-Étienne - Saint Etienne (France),
³CRC-MH Centre de Compétences des Cytopénies Auto-Immunes de l'enfance, CHU Rennes-Hôpital Pontchaillou - Rennes (France),
⁴Centre de Traitement de L'hémophilie, Centre Hospitalier Universitaire F. Mitterrand - Dijon (France),
⁵Unité d'hématologie – CRMW, Hôpital Lariboisière Ap-Hp - Paris (France),
⁶Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) - Les Ulis (France),
⁷Centre de Traitement de l'hémophilie – CRMW, CHU Caen Normandie - Caen (France),
⁸Département de Psychologie Médicale, Université Hamburg-Eppendorf - Hamburg (Germany)

Introduction : Les épisodes hémorragiques survenant dans la maladie de Willebrand (MW) peuvent avoir des impacts physiques, mais aussi psychologiques et émotionnels sur les enfants et leurs familles. Ces répercussions peuvent être évaluées par des mesures de santé perçue par les patients (Patient-Reported Outcome (PRO)). L'utilisation de questionnaires de qualité de vie (QoL) liée à la santé à la fois générique (DISABKIDS), et spécifique à la MW (VWD-QoL), chez les enfants et leurs parents, n'avait jamais été réalisée en France. L'objectif de l'étude était de combler ce manque de connaissances.

Matériels et Méthodes : WiSH-QoL est une étude prospective, longitudinale, non interventionnelle menée dans les centres spécialisés en France. Les patients atteints de MW constitutionnelle, quels que soient leur âge ou leur type (type 1 limité au facteur Willebrand basal FVW:Ag <30 %) étaient éligibles. Différents PRO, selon l'âge de l'enfant, évaluant la QoL, la satisfaction au traitement (VWD-SAT) et le fardeau de la maladie à l'échelle familiale (FaBel) ont été complétés à l'inclusion et après 24 mois de suivi (voir Tableau 1).

Résultats : 117 enfants (âgés de 72 mois à 17,8 ans) ont été inclus dans 21 centres (données démographiques au Tableau 2). Un impact fonctionnel et émotionnel relatif à la santé physique et au traitement médical était reporté avec le DISABKIDS dans toutes les tranches d'âge. Cela était corrélé à une faible satisfaction sur le traitement de la MW (VWD-SAT) au regard de son fardeau et de sa facilité d'utilisation, et ce quel que soit le type de MW et le traitement administré. Selon VWD-QoL, un impact de la MW sur la santé mentale et sociale était reporté, surtout chez les adolescents. Les relations sociales étaient affectées néanmoins dès le plus jeune âge, plus sur leurs relations avec la famille/les amis qu'avec d'autres personnes. Les parents des enfants de 8-17 ans ont reporté une santé physique et un ressenti de la MW moins bons que ceux évalués par leurs enfants. Ils étaient plus pessimistes qu'eux, mais ont perçu une amélioration au cours du suivi, contrairement aux enfants. Le fardeau familial (FaBel) reporté était similaire selon les tranches d'âge, mais plus élevé en cas de MW de type 3 et s'atténuait après 2 ans de suivi. Les adolescents traités par traitement substitutif en prophylaxie et leurs parents ont signalé une QoL inférieure à ceux traités à la demande sur la santé physique & le traitement, avec en plus un impact sur le ressenti et la santé globale pour les parents. Les familles étaient satisfaites de leur centre de traitement et des professionnels de santé, les scores de VWD-SAT s'améliorant avec l'âge des enfants.

Conclusion : La QoL est réduite chez les enfants atteints de la MW suivis en France et chez leurs familles en raison de multiples dimensions affectées (physique, mentale, sociale), en particulier chez les adolescents et les enfants traités en prophylaxie. La charge

familiale est d'autant plus lourde que l'enfant est atteint de MW sévère.

Tableau 1 : PROs administrés selon l'âge

Groupes d'âge	Questionnaires QoL génériques		Questionnaires QoL spécifiques à la MW		Satisfaction au regard du traitement	Fardeau familial
	Disabkids Enfants/Adolescents	Disabkids Parents	VWD-QoL Enfants/Adolescents	VWD-QoL Parents		
[8-17] ans	Disabkids Enfants/Adolescents	Disabkids Parents	VWD-QoL Enfants/Adolescents	VWD-QoL Parents	VWD-SAT Parents	FABEL Parents
[4-7] ans	Disabkids Enfants	Disabkids Parents	VWD-QoL Enfants	VWD-QoL Parents	VWD-SAT Parents	FABEL Parents
[0-3] ans	/	/	/	VWD-QoL Parents	VWD-SAT Parents	FABEL Parents

PROs : Patient-Reported Outcomes ; FABEL : Familien-Belastungs Fragebogen ; QoL : Qualité de vie (Quality of Life) ; SAT : Satisfaction au regard du traitement ; MW : Maladie de Willebrand (VWD: von Willebrand Disease)

Tableau 2 : Données démographiques à l'inclusion

	[0-3 ans]	[4-7 ans]	[8-17 ans]	Tous les enfants
Nombre de patients n (%)	11 (9,4)	24 (20,5)	82 (70,1)	117
Genre G/F : n (%)	7G (64) 4F (36)	15G (62) 9F (38)	37G (45) 45F (54)	59G (50) 58F (50)
Type de MW n (%)				
Type 1	1 (9,1)	5 (20,8)	15 (18,3)	21 (17,9)
Type 2	8 (72,7)	11 (45,8)	60 (73,2)	79 (67,6)*
Type 3	2 (18,2)	6 (25)	5 (6,1)	13 (11,1)
Type inconnu	0	2 (8,4)	2 (2,4)	4 (3,4)
Age au diagnostic (ans)				
Médiane [Min-Max]	0.5 [0-2]†	1 [0-6]	3 [0-17]	2 [0-17]
Circonstances de diagnostic n (%)				
Histoire familiale	7 (63,6)	14 (58,3)	46 (56,1)	67 (57,3)
Saignement	3 (27,3)	8 (33,3)	24 (29,3)	35 (29,9)
Test sanguin anormal	1 (9,1)	1 (4,2)	10 (12,2)	12 (10,2)
Inconnu	0	1 (4,2)	2 (2,4)	3 (2,6)
Prophylaxie n (%)	0	2 (8,3)‡	3 (3,6)‡	5 (4,3)
Score de Tosetto n	10	23	80	113
Médiane [Min-Max]	1 [0-23]	3 [0-15]	4 [0-25]	4 [0-25]

F : Fille ; G : Garçon ; Max : Maximum ; Min : Minimum ; n : Nombre de patients ; MW : Maladie de Willebrand
 * dont 21 patients Type 2A (17,9%), 21 Type 2B (17,9%), 21 Type 2M (17,9%), 3 Type 2N (2,6%) et 13 Type 2 indéterminés (11,1%)
 † dont 20 diagnostic néonatal (17,1%) ; 4 patients Type 1, 13 Type 2 and 3 Type 3
 ‡ [4-7 ans : 2 Type 3, traités pour hémarthroses], [8-17 ans : 1 Type 2 and 2 Type 3 pour hémarthroses, saignements ORL, ou Gastro-Intestinal respectivement]

00137 - Intérêt de l'échographie ostéo articulaire chez le patient hémophilique : résultats d'un consensus français en ligne

L. Frenzel¹, N. Poursac², V. Barbay³, B. Sylvain¹, S. Castet², N. Drillaud⁴, B. Pan Petesch⁵, A. Harroche¹, A. Lebreton⁶, S. Josse Joulin⁵

- ¹CHU Necker - Paris (France),
- ²CHU Bordeaux - Bordeaux (France),
- ³CHU Rouen - Rouen (France),
- ⁴CHU Nantes - Nantes (France),
- ⁵CHU Brest - Brest (France),
- ⁶CHU Clermont-Ferrand - Clermont Ferrand (France)

Introduction : L'échographie ostéo articulaire dans le cadre de l'hémophile se développe en France mais, à ce jour, aucun consensus sur les définitions des lésions élémentaires échographiques et le rythme de suivi n'a été validé. L'objectif principal de notre étude était de proposer un questionnaire Delphi a un panel d'experts pour obtenir un consensus national à la fois sur des définitions échographiques de l'hémarthrose, des atteintes cartilagineuses et osseuses et un rythme de suivi échographique.

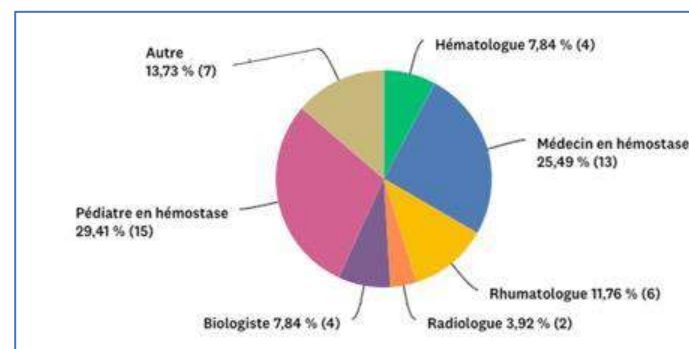
Matériels et Méthodes : Un collège d'expert a émis 53 définitions et recommandations concernant les lésions élémentaires des atteintes spécifiques de l'hémophilie au niveau de l'articulation (épanchement, atteinte synoviale, cartilage et os) et également

proposer un rythme de suivi échographique chez ces patients. Ensuite ils ont proposé à différents spécialistes de l'hémophilie de répondre à un questionnaire Delphi via une plateforme web sécurisée pour obtenir un consensus. Une échelle de Lickert sur 5 niveaux était appliquée à chacune des affirmations pour mesurer le degré d'accord. Une affirmation était validée avec un accord de 70 % ou plus sur les niveaux 4 et 5. En deçà de ce seuil, l'affirmation était, soit reformulée, soit écartée

Résultats : Un total de 50 médecins sur 133 initialement contactés (38%) ont répondu à ce Delphi. La figure 1 illustre la répartition des différents professionnels de santé participant au Delphi en fonction de leur spécialité respective (< 10). Un total de 3 tours ont été nécessaires pour l'obtention d'un consensus. Au premier tour, 17 affirmations sur 53 (32%) ont été validées et 10 affirmations (19%) au deuxième tour (Tableau 1). Parmi les affirmations validées au premier tour, un certain nombre de consensus ont été apportés sur des points importants quant à l'utilisation de l'échographie articulaire, comme la nécessité de suivre échographiquement l'hypertrophie synoviale, l'impact de la découverte de lésions cartilagineuses ou encore sur les conditions spécifiques d'application de l'échographie dans la gestion de l'hémophilie. Lors du deuxième tour, des consensus ont été obtenus notamment sur l'évolution de l'hémarthrose à l'échographie et l'intérêt de compléter les explorations d'imagerie (IRM) en cas de découverte d'anomalies ostéocartilagineuses. D'autres, soit 27 affirmations (49%), restent encore en cours de discussion, notamment sur la particularité du suivi chez l'enfant, les caractéristiques de l'hémarthrose ou encore sur la fréquence des évaluations échographiques pour les hémophiles modérés et mineurs [JS6]. Ces affirmations ont été reformulées et sont proposées pour validation lors d'un troisième tour, actuellement en cours.

Conclusion : Cet exercice national e-DELPHI permet de proposer des définitions consensuelles quant à l'utilisation de l'échographie articulaire dans la prise en charge de l'hémophilie. Ces définitions échographiques vont permettre aux cliniciens d'améliorer la prise en charge ostéo-articulaire du patient atteint d'hémophilie et de dépister au plus tôt les atteintes articulaires.

Graphique représentant les différentes spécialités



Les affirmations validées lors du premier tour

Affirmations validées au 1 ^{er} tour	
Définitions des anomalies échographiques	
Q7	: La synovite peut être définie comme une hypertrophie synoviale hypo-échogène, non déplaçable, peu compressible, et pouvant présenter un signal Doppler.
Q8	: La présence d'un signal Doppler au sein d'une hypertrophie synoviale est évocatrice de synovite active.
Q10	: Un épanchement articulaire peut être défini comme un liquide intra-articulaire le plus souvent anéchogène, déplaçable et compressible, mais ne présentant pas de signal Doppler.
Q11	: Les lésions cartilagineuses peuvent être définies comme des amincissements ou irrégularités de la surface cartilagineuse articulaire anéchogène.
Q12	: L'érosion osseuse peut être définie comme une discontinuité de la surface osseuse sous chondrale (visible dans 2 plans perpendiculaires).
Évaluation de l'atteinte cartilagineuse chez l'enfant	
Q16	: L'atteinte cartilagineuse chez les enfants doit être évaluée par une analyse bilatérale et comparative.
Évaluation de l'hémarthrose	
Q17	: L'échogénéité de l'hémarthrose peut varier au cours de son évolution dans le temps.
Q18	: Un saignement aigu peut être différencié d'une hypertrophie synoviale car le saignement est compressible sous la sonde.
Q21	: L'échographie peut permettre de différencier une hémarthrose d'une synovite.
Q23	: L'évolution chronique d'une hémarthrose peut entraîner une hypertrophie synoviale avec ou sans signal Doppler.
Évaluation échographique des patients asymptomatiques	
Q24	: Chez les patients asymptomatiques, l'échographie ne doit être réalisée que sur les 6 articulations principales (coudes, genoux et chevilles) avec la sonde HEAD-US.
Anomalies échographiques et prises en charge	
Q46	: La présence d'anomalie échographique peut modifier votre prise en charge thérapeutique.
Q47	: La présence d'une hémarthrose doit entraîner un suivi échographique systématique.
Anomalies synoviales et décisions cliniques	
Q48	: La présence d'une hypertrophie synoviale 2-1 (score Head US) peut modifier votre prise en charge thérapeutique.
Q50	: La présence d'un signal Doppler sur une hypertrophie synoviale peut modifier votre prise en charge thérapeutique.
Q51	: La persistance au-delà de 6 mois d'une hypertrophie synoviale peut modifier votre prise en charge thérapeutique.
Q52	: La présence d'une hypertrophie synoviale peut modifier le rythme de votre suivi échographique.
Affirmations validées au 2 ^{ème} tour	
Q2 : Les signes d'atteinte du cartilage sont différents chez l'enfant et chez l'adulte.	
Q5	: L'échographie ne permet pas toujours de différencier formellement un épanchement synovial d'un épanchement hémarthrosique.
Q7	: Le suivi échographique des patients hémophiles pourrait être réalisé en fonction de la sévérité de la maladie.
Q16	: L'échographie initiale devrait être réalisée en fonction de l'âge du patient et de la sévérité de la maladie.
Q19	: La présence d'une hypertrophie synoviale persistante peut motiver la prescription d'autres examens d'imagerie (IRM).
Q20	: La découverte d'une atteinte cartilagineuse isolée (sans synovite échographique) peut modifier votre prise en charge thérapeutique.
Q21	: La découverte d'une atteinte cartilagineuse peut modifier le rythme de votre suivi échographique.
Q22	: La découverte d'une atteinte cartilagineuse en échographie peut motiver la prescription d'autres examens d'imagerie (IRM).
Q23	: La découverte d'une atteinte osseuse isolée (sans synovite échographique) peut modifier votre prise en charge thérapeutique (opérations complémentaires et traitements).

00158 - Efficacy and safety of recombinant activated FVII in Glanzmann thrombasthenia: a systematic literature review

P. Saultier¹, M. Grino², C. Falaise³, C. Lavenu-Bombled⁴, M. Ibrahim-Kosta⁵, H. Boutroux⁶, D. Desprez⁷, M. Fiore⁸, R. D'oiron⁴, M.C. Alessi⁵

¹Department of Pediatric Hematology, Immunology and Oncology, Aix Marseille Univ, Aphm, Inserm, Inrae, C2vn, La Timone Children's Hospital, Marseille (France),
²Reference Center for Inherited Platelet Disorders, Aix Marseille Univ, Aphm, Inserm, Inrae, C2vn, Marseille (France),
³Reference Center of Platelet Disorders, Department of Pediatric Hematology, Immunology and Oncology, Aphm, Marseille (France),
⁴Department of Hematology, University of Paris-Saclay, Aphp, Inserm, Hemostasis, Hith, U1176, Bicêtre Hospital, Le Kremlin-Bicêtre (France),
⁵Hematology Laboratory, Reference Center for Inherited Platelet Disorders, Aix-Marseille Univ, Aphm, Inserm, Inrae, C2vn, Marseille (France),
⁶Pediatric Hematology and Oncology Department, Reference Center for Inherited Platelet Disorders, Sorbonne University, Aphp, Armand-Trousseau Hospital, Paris (France),
⁷Resource and Competence center for Constitutional Hemorrhagic Disorders, Strasbourg University Hospital, Strasbourg (France),
⁸Department of Hematology, Reference Center for Inherited Platelet Disorders, University of Bordeaux, Bordeaux University Hospital, Inserm, U1034, Pessac (France)

Introduction : Platelet transfusion is considered the standard treatment for preventing or controlling severe hemorrhage in Glanzmann thrombasthenia (GT). However, platelet transfusion can have detrimental effects, including the production of GPIIb/IIIa isoantibodies or anti-HLA antibodies (Ab) and/or platelet refractoriness. Recombinant activated FVII (rFVIIa) has been proposed as an alternative treatment to platelet transfusion.

Matériels et Méthodes : We analyzed data from 77 case reports including 100 subjects to investigate the effectiveness and safety of rFVIIa in combination with platelets and/or antifibrinolytics for preventing or treating non-surgical bleedings, as well as surgical or obstetrical procedures in GT.

Résultats : The dosage of rFVIIa was consistent with previous recommendations (~90 µg/kg). In subjects without Ab or refractoriness (n = 56), rFVIIa was effective in treating 93% of non-surgical bleedings (n = 42), 91% of minor (n = 11) and 92% of major (n = 26) surgical procedures and 89% of obstetrical procedures (n = 9). In subjects with Ab or refractoriness (n = 44), rFVIIa was effective in treating 90% of non-surgical bleedings (n = 39), and 75% of minor (n = 12) and 100% of major (n = 17) surgical procedures. The use of rFVIIa was relatively safe, with four (2.7%) serious adverse events related to rFVIIa.

Conclusion : Although the use of rFVIIa is currently restricted to subjects with Ab/refractoriness or when platelets are not available, our findings suggest expanding the indications for rFVIIa to encompass GT without antibodies or refractoriness. Frontline use of rFVIIa may be proposed when clinically possible to mitigate the risks associated with platelet transfusion.

Posters affichés
Mercredi 11 septembre
Hémostase et Thrombose

00007 - De nouvelles modifications post-traductionnelles des histones circulantes comme biomarqueurs de pré-éclampsie

S. Bouvier¹, M. Fortier², C. Demattei³, M. Portes⁴, M. Chea¹, M. Herzog⁵, P. Van Den Ackerveken⁵, E. Nouvellon², C. Bourguignon², E. Mercier¹, J.C. Gris¹

¹Laboratoire d'hématologie, CHU de Nîmes, Université de Montpellier - Nîmes-Montpellier (France),

²Laboratoire d'hématologie, CHU de Nîmes - Nîmes (France),

³Département de Biostatistiques, Epidémiologie Clinique, Santé Publique, Innovation et Méthodologie (Bespim), CHU de Nîmes - Nîmes (France),

⁴Département de Gynécologie Obstétrique, CHU de Nîmes - Nîmes (France),

⁵Belgian Volition SPRL, Parc Scientifique Crealys - Isnes (Belgium)

Introduction : La grossesse génère une majoration du risque thrombotique et les maladies médiées par le placenta constituent un facteur de risque de pathologies cardio-vasculaires (Sattar et Greer, *BMJ* 2002). Elles sont responsables d'une morbi-mortalité materno-foetale importante. La compréhension et l'exploration des mécanismes cellulaires et moléculaires des dysfonctions de l'interface vasculo-placentaire pourraient donner des arguments pour comprendre le risque vasculaire systémique, le caractériser et finalement le dépister sur la base de nouveaux marqueurs, ouvrant ainsi la voie à une prise en charge préventive ciblée, alimentant le principe général de la médecine de précision (« precision medicine »).

La nétose est un processus d'activation des polynucléaires neutrophiles qui génèrent des filaments contenant de l'ADN, des enzymes antimicrobiennes et des histones extracellulaires (Brinkmann et al. *Science* 2004). Le processus de nétose intervient dans la grossesse et est majoré dans les complications vasculaires placentaires (Hu et al. *Thromb Haemost* 2018). La nétose peut être mise en évidence par des marqueurs indirects tels que le dosage des histones circulantes, en particulier l'histone H3 citrullinée. Nous avons récemment décrit l'augmentation du taux de cette histone H3 modifiée, ainsi que ceux de deux autres modifications, au cours de la grossesse. Nous avons également montré que ces taux étaient encore plus importants dans les complications vasculaires de la grossesse et notamment dans la prééclampsie (Bouvier et al. *Thromb Haemost* 2021).

Notre étude a pour objectif de compléter cette cartographie afin d'obtenir une signature précise de l'ensemble des modifications post traductionnelles des histones dans les grossesses normales et compliquées par une pré-éclampsie à partir de notre cohorte « GrossPath ».

Matériels et Méthodes : 13 plasmas prélevés sur tube citrate, provenant de femmes enceintes ayant développé une pré-éclampsie, ont été analysés par spectrométrie de masse, après enrichissement en nucléosomes (Van den Ackerveken et al. *Sci Rep* 2021). En parallèle, 13 plasmas prélevés chez des femmes enceintes avec grossesse normale appariées sur l'âge maternel, l'évènement clinique (accouchement) et l'âge gestationnel ont été utilisés comme contrôles (IRB: 20.08.04., NCT 05142410).

Résultats : Au total, 41 modifications post-traductionnelles des histones ont été retrouvées chez au moins une participante. Une seule modification était quasi exclusive au groupe de grossesses pré-éclampsiques (H4_K4...17_2ac ; p=0.0064). 23 autres modifications étaient surexprimées chez les femmes ayant développé une pré-éclampsie. Nous avons également mis en évidence une expression différentielle entre les pré-éclampsies précoces et tardives, reflétant les différences physiopathologiques de cette complication.

Conclusion : La découverte de modifications post traductionnelles des histones spécifiques de la pré-éclampsie renforce l'implication de la nétose dans cette complication de la grossesse et ouvre la voie vers de nouveaux biomarqueurs circulants de cette pathologie et du risque cardio-vasculaire futur.

00047 - Thrombus characteristics and plasma biomarkers in cancer-related acute ischemic stroke

C. Habay¹, B. Ho-Tin-Noe², I. Arab¹, L.R. Kabbaj¹, M. Mazighi³, N. Ajzenberg¹, J.P. Desilles⁴, D. Faille¹

¹Hematology Laboratory, Bichat Hospital, Apha - Paris (France),

²Inserm U1144 - Paris (France),

³Interventional Neuroradiology Department, Biological Resource Center, Rothschild Foundation Hospital - Paris (France),

⁴Interventional Neuroradiology Department, Biological Resource Center, Rothschild Foundation Hospital - Paris (France)

Introduction : Acute ischemic stroke (AIS) is a significant complication of cancer, often associated with a poor prognosis. AIS can also be the first manifestation of an occult cancer. The etiology of cancer-related AIS is frequently unknown, suggesting cancer-specific pathophysiological mechanisms that remain not clearly understood. We aimed to identify the characteristics of thrombi from patients diagnosed with a cancer-related-AIS and to investigate plasma biomarkers associated with the presence of cancer during AIS.

Matériels et Méthodes : AIS patients who underwent endovascular thrombectomy between January 2019 and December 2022 and who had both thrombus and citrate plasma samples available in the compoCLOT study were eligible. We retrospectively included patients with cancer-related-AIS (cancer group, n=11) with either nonbacterial thrombotic endocarditis (NBTE) or no other etiology identified. As a control group, we included patients without any history of cancer who experienced either cardio-embolic AIS (CE, n=23) or large artery atherosclerosis AIS (LAA, n=21), matched by age and sex to the cancer group. Thrombi were subjected to ex vivo thrombolysis in the presence of tissue-type plasminogen activator and plasminogen and analyzed by immunohistology or immunoassay to assess their composition.

Résultats : Thrombi from the cancer and CE groups were more resistant to lysis than thrombi from LAA group (median thrombus weight conservation 86 and 43 vs 8%, p=0.0006 and 0.006, respectively). Resistance to lysis was correlated positively with DNA content (r=0.75, p<0.0001) and negatively with red blood cell content (r=-0.66, p<0.0001). Within the cancer group, we identified a sub-group of white thrombi (n=6) that were poor in red blood cells but rich in platelets and Von Willebrand factor. Of note, all thrombi from NBTE (n=3) were in this sub-group. Plasma levels of D-dimer (D-Di), microvesicle-associated tissue factor (MV-TF) and myeloperoxidase (MPO) were higher in patients with cancer-related-AIS compared to patients without cancer, ie, patients pooled from CE and LAA groups (17350 vs 2040 ng/mL, 23 vs 9 fM and 48 vs 25pg/mL, p=0.02, 0.03 and 0.01, respectively). Levels of D-Di and MV-TF were especially elevated in plasma associated with white thrombi.

Conclusion : Thrombi from cancer-related AIS were more resistant to lysis, with an increased DNA content, when compared to LAA ones, but presented similar features (composition, sensitivity to lysis) to CE ones. The identification of a sub-group of white thrombi

with similar characteristics, including all NBTE thrombi, suggests that the remaining thrombi within this group are associated with undiagnosed NBTE. Further prospective studies are required to assess the relevance of plasma biomarkers such as D-Di, MV-FT and MPO to identify patients with cancer-related AIS.

00090 - Diagnostic performance of two dilute Russell's viper venom time reagent pairs for the detection of lupus anticoagulant

F. Guillotin¹, M. Dragus¹, S. Simon², B. Cauchois², J.P. Delorme², C. Wahl¹, E. Lesteven¹, C. Frere¹

¹Assistance Publique-Hôpitaux de Paris - Paris (France),

²Sysmex France - Villepinte (France)

Introduction : Current guidelines recommend the use of at least 2 tests based on different assay principles for the detection of lupus anticoagulant (LA). The dilute Russell's viper venom time (dRVVT) is one of these recommended tests due to its high sensitivity and specificity. However, it remains unclear whether all dRVVT reagents are equivalent. The aim of the present study was to compare the diagnostic performance of two dRVVT reagent pairs, with particular attention to the influence of oral anticoagulants.

Material and methods : Residual anonymized samples from 115 patients (41 triple-positive antiphospholipid syndrome (APS) patients, 26 untreated non-APS patients, 10 non-APS patients receiving VKAs and 38 non-APS patients receiving DOACs) were analyzed. dRVVT was performed using 2 reagent pairs, LA1 Screening Reagent (LA1) and LA2 Confirmation Reagent (LA2) (Siemens Healthcare), and HEMOCLOT™ LA-S and LA-C (HYPHEN BioMed), respectively. All assays were performed on a Sysmex CN-6000 analyzer (Sysmex Corporation). Locally derived cut-offs for the screen, confirm, and normalized screen/confirm ratios (NSCR) were obtained from the same 40 normal donors by applying ± 2.3 SDs of the mean in accordance with the International Society on Thrombosis and Haemostasis guideline for LA detection and interpretation. The positive percent agreement (PPA), negative percent agreement (NPA), and overall rate of agreement (ORA) were calculated as previously described.

Results : Assuming that the LA1/LA2 reagents acted as a pseudo-gold standard, the PPA between the LA1/LA2 and LA-S/LA-C reagent pairs in patients not receiving oral anticoagulants was 95% (2 discrepancies), while the NPA and ORA were 100% and 97%, respectively. In 10 patients receiving VKAs (INR 1.6-3.6), positive LA results were obtained in 7 (70%) samples with the LA1/LA2 pair compared to 4 (40%) samples with the LA-S/LA-C pair. After 1:1 mixing with normal plasma, the LA conclusions changed from positive to negative in all patients with both reagent pairs. In 10 patients receiving rivaroxaban (47-290 ng/mL), positive LA results were obtained in 8 (80%) samples with the LA1/LA2 compared to 4 (40%) samples with the LA-S/LA-C. After treatment of positive samples with DOAC-Remove™, the LA conclusions changed from positive to negative in all patients with both reagent pairs. In 28 patients treated with apixaban (32-373 ng/mL), positive LA results were obtained in 5 (18%) samples with the LA1/LA2 compared to 7 (25%) samples with the LA-S/LA-C. After treatment of positive samples with DOAC-Remove™, the LA conclusions remained positive in a single patient with both reagent pairs.

Conclusion : Our results suggest that, compared with the LA1/LA2, the LA-S/LA-C reagent pair has a slightly reduced sensitivity for LA detection in patients not receiving oral anticoagulants. However, the LA-S/LA-C reagent pair resulted in fewer false-positive results in patients receiving VKAs or rivaroxaban.

00114 - Raccourcissement du Silica Clotting Time sous héparine : impact dans la recherche d'anticoagulant circulant lupique

M. Briand¹, J. Carre¹, M. Stephanie¹, M. Laurent¹, G. Francois^{1*}

¹Laboratoire d'hématologie Biologique, CHU de Poitiers - Poitiers (France)

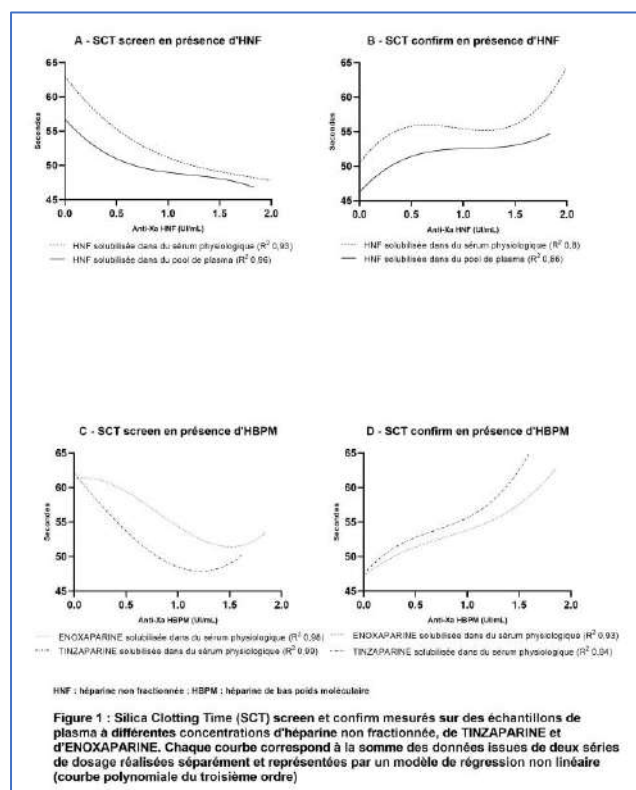
Introduction : La recherche d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL) inclut la recherche d'un anticoagulant circulant lupique (ACL), qui repose sur l'utilisation de deux tests de dépistage (screen): un temps de venin de vipère Russell dilué et un temps de céphaline activé (TCA) réalisé à aide d'un réactif sensibilisé. En cas d'allongement significatif, un test de confirmation (confirm) utilisant une forte concentration de phospholipides (PL), est réalisé dans le but d'objectiver une correction du temps, et de démontrer le caractère PL dépendant. Peu de données sont disponibles sur l'interférence des héparines sur le TCA sensibilisé SCT (Silica Clotting Time, Werfen). L'objectif de notre étude était d'évaluer la sensibilité de ce dosage à la présence d'héparine non fractionnée (HNF) et d'héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

Matériels et Méthodes : Notre étude a consisté à mesurer les temps SCT screen et confirm sur des échantillons de plasmas à différentes concentrations d'HNF CHOAY, de tinzaparine et d'énoxaparine. Les échantillons à doser étaient préparés en mélangeant 720 µL pool de plasma normal humain (Cryocheck Normal Donor Set, Precision Biologic) à 80 µL de solutions d'héparine préparées à des concentrations croissantes à l'aide de sérum physiologique, et dans le but d'obtenir des concentrations finales de 0 UI/mL à 2,0 UI/mL. Une série d'échantillons a également été préparée selon le même principe à l'aide d'une gamme d'HNF diluée dans du pool de plasma.

Résultats : Il a été observé un raccourcissement du SCT screen en présence d'HNF (figure 1A) avec les gammes préparées avec du sérum physiologique (-5.6 s pour 0.5 UI/mL d'HNF), ou du pool (-6.5 sec pour 0.5 UI/mL). Le SCT confirm s'allongeait pour atteindre un plateau à + 7 sec à 0.5 UI/mL d'HNF (figure 1B). En présence d'HBPM, un raccourcissement du SCT screen a été observé (figure 1C), plus prononcé avec la tinzaparine et pour des concentrations plus faibles (-7,5 sec à 0.5 UI/mL). Le SCT confirm s'allongeait de manière équivalente avec les deux molécules (figure 1D).

Conclusion : Il a été observé un raccourcissement du temps SCT screen dès les plus faibles concentrations d'héparine, non retrouvé avec le test confirmation, ce qui laisse supposer un rôle de la composition du réactif SCT Screen. L'aspect des courbes obtenu était similaire en utilisant une gamme d'HNF diluée avec du pool, ce qui permet d'écarter un effet du sérum physiologique. C'est à notre connaissance la première étude relatant ce phénomène de raccourcissement dans les tests de recherche d'ACL. La limite principale de notre étude est l'emploi d'échantillons préparés, non équivalents à des échantillons de patients traités par héparine. Un traitement par héparine pourrait donc exposer à un risque de faux négatif du test SCT pour la recherche d'un ACL, conduisant au risque de ne pas diagnostiquer un authentique SAPL.

Silica Clotting Time et héparines



00123 - Evaluation de la variabilité inter-centres de la mesure de génération de thrombine par le système ST Genesis

C. Gobet¹, J. Douxfils², V. Siguret³, A. Abergel⁴, R. Eschalier⁵, C. Hemar⁶, F. Mullier⁷, J. Brodard⁸, D. Bertaggia Calderara⁹, Y. Repessé¹⁰, A. Lefrançois¹¹, B. Pereira¹², J.C. Gris¹³, A. Lebreton¹

- ¹CHU Clermont-Ferrand, Hématologie - Clermont-Ferrand (France),
- ²Université de Namur, Unité de Recherche en Pharmacologie et Toxicologie Clinique (URPC), Namur Research Institute for Life Sciences (NARILIS), Namur, Belgique, Qualiblood, Liège, Belgique, CHU Clermont-Ferrand, Hématologie, Clermont-Ferrand, France - Namur (Belgium),
- ³APHP, Hôpital Lariboisière, Hématologie Biologique - Paris (France),
- ⁴CHU Clermont-Ferrand, Hépatogastro-Entérologie - Clermont-Ferrand (France),
- ⁵CHU Clermont-Ferrand, Cardiologie, Université Clermont Auvergne, CNRS, Sigma Clermont, Institut Pascal, Clermont-Ferrand, France - Clermont-Ferrand (France),
- ⁶CH Valenciennes, Laboratoire d'hématologie, Valenciennes, France - Valenciennes (France),
- ⁷Namur Thrombosis and Hemostasis Center (nthc), CHU Ucl Namur, Namur, Belgique, Université Catholique de Louvain, Ottignies-Louvain-La-Neuve, Belgique - Namur (Belgium),
- ⁸Inselspital Bern, Hématologie Biologique, Berne, Suisse - Berne (Switzerland),
- ⁹CHU De Lausanne (CHUV), Service et Laboratoire Central d'hématologie, Université de Lausanne (unil) - Lausanne (Switzerland),
- ¹⁰CHU Caen Normandie, Hématologie, Caen, France - Caen (France),
- ¹¹Institut de Cancérologie de L'ouest, Biologie Médicale - Saint-Herblain (France),
- ¹²CHU Clermont-Ferrand, Biostatistiques - Clermont-Ferrand (France),
- ¹³CHU Nîmes, Hématologie, Nîmes, France, Université de Montpellier, Montpellier, France. - Nîmes (France)

Introduction : Le test de génération de thrombine (TGT) permet l'évaluation globale de l'équilibre entre facteurs procoagulants et anticoagulants. Il permet d'identifier des phénotypes hyper, normo ou hypocoagulables. Toutefois, son manque de standardisation complique les études multicentriques et donc son implémentation en routine.

Le ST Genesis est un automate entièrement automatisé pour la détermination de la GT. Il permet, en théorie, de réaliser la GT dans des conditions de standardisation meilleures.

L'objectif principal est d'évaluer la variabilité analytique inter-centres de la GT sur ST Genesis avec différentes concentrations de facteur tissulaire, à l'aide de plasmas normo, hypo ou hypercoagulables prélevés chez des patients ou témoins sains et dont la GT est potentiellement informative.

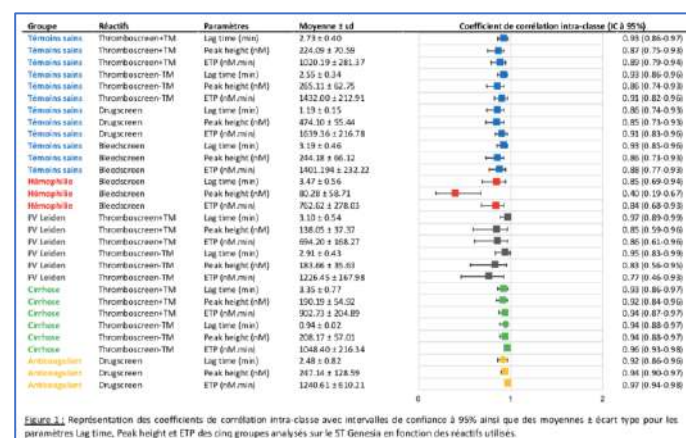
Matériels et Méthodes : Plusieurs groupes de témoins/patients ont été recrutés et prélevés dans les conditions appropriées au CHU de Clermont-Ferrand : 15 témoins sains (5 hommes, 5 femmes sous oestroprogestatifs (OP) et 5 femmes sans OP), 5 patients hémophiles A, 5 patients hémophiles B, 5 patients avec mutation facteur V Leiden, 15 patients cirrhotiques (toutes sévérités) et 20 patients anticoagulés par anticoagulants oraux.

Les plasmas ont été envoyés dans 10 centres en Europe. Les TGT ont été réalisés sur ST Genesis et sur CAT (pour les centres disposant de cet automate) avec l'utilisation de lots de réactifs identiques pour tous les centres. Les conditions analytiques étaient celles les mieux adaptées à l'étude de la situation clinique (Bleedscreen, Thromboscreen +/- thrombomoduline (TM), DrugScreen). Les coefficients de variation et de corrélation intra-classe (ICC) ont été calculés.

Résultats : Pour les paramètres principaux du TGT (lag time, peak height et endogenous thrombin potential (ETP)), le groupe témoins sains obtient des ICC supérieurs à 0.80 pour les différents paramètres du TGT pour les 4 réactifs. Pour le groupe hémophilie, les ICC pour le lag time, le peak height et l'ETP sont de 0.85, 0.40 et 0.84 respectivement. Concernant le groupe cirrhose, les ICC retrouvés sont tous supérieurs à 0.85 pour les réactifs Thromboscreen sans et avec TM. Les ICC du groupe facteur V Leiden sont compris entre 0.77 et 0.97 pour le lag time, le peak height et l'ETP. Enfin, pour le groupe anticoagulant, les ICC retrouvés sont tous supérieurs à 0.90. Le paramètre le plus variable est le velocity index avec des ICC s'étalant de 0.13 (groupe hémophilie) à 0.96 (groupe anticoagulant). La variabilité inter-centres du ST Genesis est globalement meilleure comparée à celle du CAT. Les ICC avec les intervalles de confiance à 95% pour les 3 paramètres principaux sont résumés dans la Figure 1.

Conclusion : Les résultats démontrent des corrélations inter-centres excellentes pour toutes ces cohortes d'intérêt lorsque la GT est réalisée sur le ST Genesis. Ces résultats ouvrent donc la voie à des études multicentriques, essentielles à la démonstration de la pertinence clinique du TGT.

Coefficient de corrélation intra-classe ST Genesis



00134 - Évaluation des tests PTT-LA et STACLOT dans le diagnostic biologique de l'anticoagulant circulant type lupique

L. Maucorps¹, F. Nedelec-Gac¹, A. Pontis², P. Gueret¹, I. Guoin-Thibault¹

¹Laboratoire d'hémostase CHU Rennes - Rennes (France),

²Établissement Français du Sang, Rennes, France - Rennes (France)

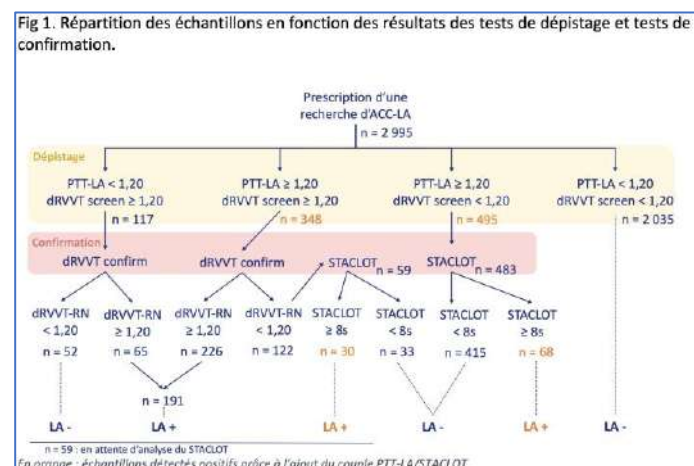
Introduction : Les recommandations de l'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) et de la SFTH (Société Française de Thrombose et d'Hémostase), concernant la recherche d'anticoagulant circulant type lupique (LA), préconisent de réaliser deux tests chronométriques dépendants des phospholipides et utilisant des principes différents. La confirmation de la dépendance aux phospholipides est réalisée en augmentant la concentration ou en utilisant des phospholipides présentant des structures hexagonales. L'intérêt dans le diagnostic de LA d'un second test de dépistage et de confirmation, bien que recommandé par l'ISTH, n'est pas clairement documenté et repose sur la notion d'hétérogénéité des LA et de sensibilité variable des méthodes de détection. L'objectif est de décrire l'intérêt pour le diagnostic de LA, d'un second couple de tests de dépistage et confirmation.

Matériels et Méthodes : Tous les patients pour lesquels une demande de recherche de LA prescrite au laboratoire d'hémostase du CHU de Rennes, entre le 1er novembre 2022 et le 09 avril 2024, ont été étudiés rétrospectivement. Les prélèvements ont été double-centrifugés et congelés avant la réalisation systématique des 2 tests de dépistage : PTT-LA et dRVVT screen (dRVVTs) ; diluted Russel Viper Venom (Diagnostica Stago, France). Les tests de confirmation ont été réalisés si le dépistage était positif : dRVVT confirm ou STACLOT-LA (Diagnostica Stago), respectivement. Le seuil de positivité était un ratio $\geq 1,20$ pour les 2 tests de dépistage et le dRVVT ratio normalisé (RN = dRVVT screen/dRVVT confirm), et une différence entre les 2 temps ≥ 8 secondes pour le STACLOT-LA. La population d'intérêt était les échantillons pour lesquels les 2 tests de dépistage étaient positifs avec dRVVT-RN négatif et ceux avec une discordance entre les 2 tests de dépistage (PTT-LA positif et dRVVTs négatif).

Résultats : Sur la période de 17 mois, 2 971 recherches de LA ont été prescrites. Les 2 tests de dépistage étaient positifs pour 330 échantillons (11%), négatifs pour 2 029 et discordants (PTT-LA positif et dRVVTs négatif) pour 495 (17%) échantillons. Parmi ces 495 échantillons, la présence de LA a été confirmée par le STACLOT-LA, pour 68 (23%) échantillons sur 483 testés. Pour les échantillons positifs avec les 2 tests de dépistage (n = 330), la confirmation était réalisée par le dRVVT en première intention, avec la présence d'un LA pour 208 (70%). En cas de dRVVT-RN négatif (n = 121), le test STACLOT-LA a été réalisé sur 108 prélèvements, et positif pour 46 échantillons (43%).

Conclusion : L'ajout d'un second test de dépistage et de confirmation (PTT-LA / STACLOT-LA) a conduit au diagnostic de la présence d'un LA, non mis en évidence par le test dRVVT, pour une proportion d'échantillons non négligeable compte tenu de l'impact clinique potentiel.

Répartition des échantillons en fonction des tests



00147 - Déficit constitutionnel en antithrombine et thromboprophylaxie au cours de la grossesse : Enquête de pratique française (groupe TITAN)

L. Macchi¹, L. Mauge², J. Carré¹, C. Mouton³, V. Proulle⁴, N. Trillot⁵, M. Fiore⁶, N. Gendron⁷, P. Suchon⁸

¹Inserm 1313 Université Poitiers - Poitiers (France),

²Service d'hématologie Biologique, Assistance Publique Hôpitaux de Paris-Centre-Université de Paris (Aphp-Cup), F-75015 Paris, France ; Université Paris Cité, Parcc, Inserm - Paris (France),

³Laboratoire d'hématologie, Hôpital Cardiologique Haut Lévêque, CHU de Bordeaux - Pessac (France),

⁴Service Hématologie Biologique, Hôpital Cochin, AP-HP. Centre-Université Paris Cité - Paris (France),

⁵Service d'hémostase et Transfusion, CHU Lille - Lille (France),

⁶Laboratoire d'hématologie-Centre de Référence des Thrombopathies Constitutionnelles (chu-Bordeaux.fr) Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque-CHU de Bordeaux - Pessac (France),

⁷Hematology Department, Assistance Publique Hôpitaux de Paris-Centre Université de Paris (Aphp-Cup) - Paris (France),

⁸Aix Marseille Univ, Inserm, Inrae, C2vn - Marseille (France)

Introduction : La grossesse est un facteur de risque de maladie veineuse thromboembolique (MVTE) qui est significativement augmenté en présence d'un déficit en antithrombine (AT). Compte tenu de la rareté de ce déficit, la prise en charge est souvent basée sur l'expérience de chaque praticien. Afin d'évaluer les pratiques de prévention de la MVTE en cas de déficit en AT, le groupe de travail Thrombose, anticoagulants et ANtiplaquetaires (TITAN, Société Française de Thrombose et hémostase (SFTH)) a réalisé une enquête de pratique nationale de la prise en charge thromboprophylactique de l'ante partum au péripartum chez ces patientes.

Matériels et Méthodes : Deux cas cliniques portant sur la prise en charge de patientes enceintes avec déficit constitutionnel en AT ont été élaborés. L'un concernait une patiente (déficit de type IIRS) avec un antécédent personnel de MVTE non traité au long cours ; l'autre, une patiente (déficit de type I) présentant uniquement des antécédents familiaux de MVTE. Pour chacun des cas, les questions portaient sur la prévention thromboembolique de l'ante-partum au péripartum. Le questionnaire a été mis sous forme de sondage GoogleForm puis soumis aux membres de la SFTH et d'INNOVTE (INvestigation NETwork On Venous Thrombo-Embolicism) entre le 5/07/2023 et le 17/10/2023.

Résultats : Quarante-cinq praticiens ont répondu dont 32 biologistes médicaux et 13 cliniciens. En antepartum, 100% des praticiens instituent un traitement anticoagulant par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose prophylactique en cas d'absence d'antécédent personnel de MVTE et 50% proposent une HBPM dose thérapeutique en présence d'antécédents personnels

de MVTE. Soixante-trois pour cent (n=28) des praticiens ne modifient pas les posologies d'HBPM au cours de la grossesse et 58% (n=26) ne surveillent pas l'activité anti-Xa. La quasi-unanimité (91%; n=41) pense que les D-dimères n'ont pas d'intérêt dans ce contexte. Pour le péri-partum, la substitution en AT n'est pas envisagée de manière systématique. Cependant si l'AT est administrée, la fréquence, la durée d'administration et la surveillance sont hétérogènes et, semblent dépendre du mode d'accouchement et du délai depuis l'arrêt des anticoagulants.

Conclusion : Cette enquête permet de souligner les multiples questions complexes qui persistent concernant la prise en charge de ces patientes à haut risque thrombotique pendant la grossesse. L'intérêt ou non d'une surveillance biologique, la posologie du traitement anticoagulant chez les femmes non traitées au long cours et la gestion du péri-partum reposent souvent sur l'expérience, généralement limitée, des praticiens. Ce travail va permettre au groupe TITAN la rédaction d'un texte de synthèse des connaissances actuelles afin d'optimiser la prévention de la MVTE pendant la grossesse chez ces patientes.

00155 - Anomalies de la Protéine S et génération de thrombine : apport du réactif STG®-ThromboScreen sur ST-Genesia®

K. Steibel¹, C. Kitel², M. Desvages², C. Zawadzki², A. Bauters², L. Mauge^{3,4}, S. Gandrille^{3,5}, M. Daniel², N. Trillot², T. Quemeneur⁶, J. Feriel⁷, M. Lecomte¹, E. Jeanpierre², S. Susen², C. Hémar¹

¹Laboratoire d'hématologie-Hémostase, Centre Hospitalier de Valenciennes - Valenciennes (France),

²Service d'hémostase et Transfusion, Centre de Biologie Pathologie, CHU de Lille - Lille (France),

³Service d'hématologie Biologique, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Ap-Hp, F-75015 Paris - Paris (France),

⁴Université Paris Cité, Inserm PARCC, F-75015 Paris (France),

⁵Université Paris Cité, Inserm U1140, F-75006 Paris, (France),

⁶Service de Néphrologie-Médecine Interne, Centre Hospitalier de Valenciennes, - Valenciennes (France),

⁷Diagnostica Stago - Asnières Sur Seine (France)

Introduction : Le ST-Genesia® (Stago) est un système fermé et standardisé de mesure de la génération de thrombine (GT). La trousse STG®-Thromboscreen est destinée à l'évaluation du phénotype thrombotique. Une mesure de la GT est réalisée avant et après ajout de thrombomoduline (TM). L'ajout de TM permet de sensibiliser le test à l'exploration du système Protéine C (PC)/Protéine S (PS). L'objectif de notre étude est d'évaluer l'apport de la trousse STG-Thromboscreen pour la détection des anomalies en PS.

Matériels et Méthodes : Cent vingt-huit plasmas pauvres en plaquettes de patients prélevés au décours d'une consultation de thrombophilie ont été analysés avec la trousse STG-Thromboscreen ± TM. La cohorte d'apprentissage (n= 84) était composée de 37 prélèvements de patients sans facteur de risque biologique (FDRB), de 4 déficits constitutionnels en PS confirmés par biologie moléculaire (BM) et de 43 thrombophilies autres (déficits constitutionnels en antithrombine (n=4) ou en PC caractérisés sur le plan moléculaire (n=15), mutation FV Leiden (n=16) ou F2c.*97G>A (n=8)). La cohorte de validation (n=44) était composée de prélèvements de 15 patients sans FDRB, de 12 déficits constitutionnels en PS, de 9 suspicions de déficits en PS non confirmées par la BM et de 8 polymorphismes Heerlen. Différents paramètres de la GT ont été étudiés : Endogeneous thrombin potentiel (ETP nM.min et %) et ETP inhibition (%) = (ETP sans TM – ETP +TM)/(ETP sans TM). Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour la comparaison des paramètres du TGT entre les sous-groupes.

Résultats : L'analyse de l'ensemble des plasmas n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative pour l'ETP (nM.min et %) entre le groupe sans FDRB et les différents sous-groupes avec thrombophilie biologique. L'ETP inhibition était significativement plus bas (p<0.01) dans les sous- groupes de patients avec la mutation du FV Leiden, un déficit en PC ou un déficit en PS. Les résultats ne montraient pas de différence pour l'ETP et l'ETP inhibition dans la cohorte de validation entre les sous-groupes « déficits en PS confirmés par BM », « polymorphisme Heerlen » et « suspicions de déficits en PS non confirmées par BM ». Il faut cependant noter des différences significatives d'ETP inhibition entre la cohorte d'entraînement et la cohorte de validation dans la population sans FDRB (biais moyen de -42%, p<0.01). La mise en place d'un pneumatique ayant servi à l'acheminement des échantillons de la cohorte de validation pourrait être à l'origine de ces différences, soulignant l'importance de la maîtrise de l'étape pré-analytique pour cette technique.

Conclusion : La trousse STG-Thromboscreen® ± TM permet de sensibiliser le TGT à l'exploration du système PC/PS. Un ETP inhibition est significativement plus bas en cas de déficit en PS et en PC. Dans la cohorte de validation nous sommes intéressés aux différents types de déficits en PS mais L'ETP inhibition ne semble pas discriminant pour les séparer. Seule l'étude du gène PROS1 confirme le déficit constitutionnel. Le ST-Genesia permet de mieux définir le phénotype biologique de ces patients qui pourraient dans un avenir proche bénéficier de l'évolution des techniques de diagnostic moléculaire. Concernant l'évaluation de la GT pour la détection des anomalies en PS, un impact du transport par pneumatique sur l'ETP inhibition ne peut être exclu et une « poursuite » de l'étude est à envisager. Cette étude devrait être confirmée sur une cohorte plus vaste et complétée par une étude des déficits en PC.

Comparison of TGA parameters

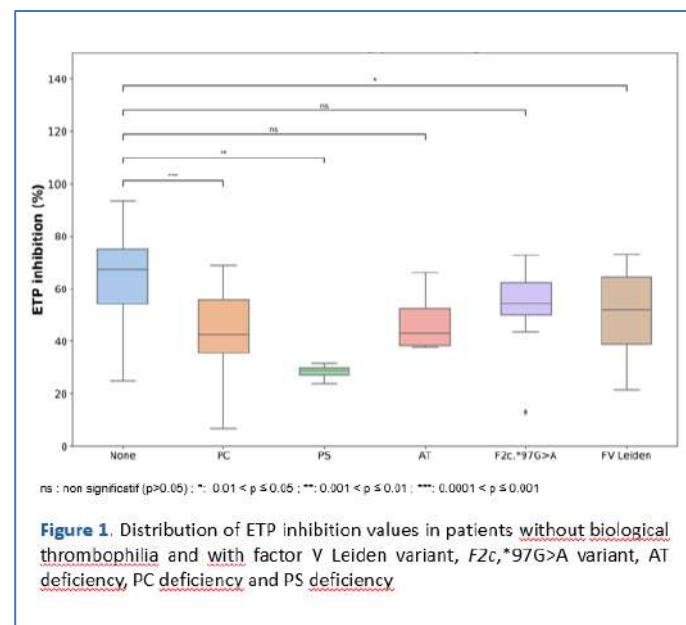
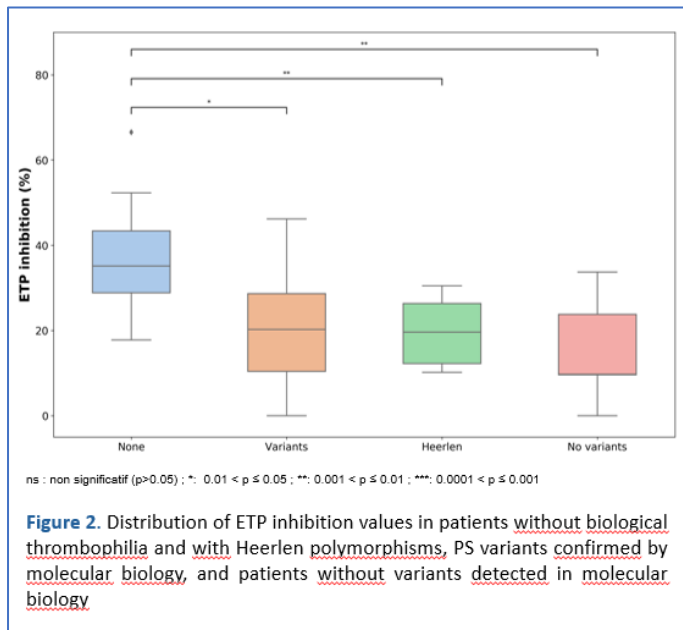


Figure 1. Distribution of ETP inhibition values in patients without biological thrombophilia and with factor V Leiden variant, F2c.*97G>A variant, AT deficiency, PC deficiency and PS deficiency

Distribution of ETP inhibition values

lors de l'atelier. Chaque laboratoire envoie un aliquot d'ADN anonymisé aux autres laboratoires avec les renseignements cliniques nécessaires à son analyse.

Conclusion : Ces EIL permettent un partage d'expérience enrichissant au niveau technologique, bioinformatique et réglementaire pour ces analyses NGS qui évoluent sans cesse. Des technologies plus performantes, des panels analysés plus complets mais aussi une réglementation plus exigeante ont permis l'échange d'échantillons plus complexes (anomalies introniques, Copy Number Variation, ...) et l'évaluation de nouveaux paramètres (rédaction du compte-rendu et reclassifications des variants identifiés).

00162 - Organisation d'un Echange Inter-laboratoires bisannuel « NGS Hémophilie » par le réseau national GENOSTASE

M. Fretigny¹, P. Boisseau¹, C. Burin Des Rozières¹, C. Vinciguerra¹, C. Zawadzki¹

¹Genostase (France)

Introduction : Créé en 2005, le réseau GENOSTASE est un réseau national de laboratoires réalisant les analyses de biologie moléculaire des pathologies constitutionnelles de l'hémostase (hors thrombophilie non rare). Il répond aux besoins de génotypage des pathologies hémorragiques et thrombotiques pour l'ensemble du territoire. Il a pour objectif d'harmoniser les pratiques de laboratoire, d'émettre des recommandations d'assurance qualité, d'assurer une veille scientifique, technologique, bibliographique et réglementaire sur le génotypage des pathologies de l'hémostase. Conformément aux exigences de la norme Cofrac ISO 15189, chaque examen de biologie médicale accrédité doit faire l'objet de Contrôles de Qualité (CQ) afin de garantir la validité des résultats obtenus. Le laboratoire met ainsi en place des Echanges Inter-Laboratoires (EIL) en cas d'absence de programme d'Echange Externe de la Qualité (EEQ) pertinent. Ainsi, le réseau GENOSTASE a décidé d'organiser un EIL dédié à l'étude des gènes *F8* (hémophilie A) et *F9* (hémophilie B) par la technologie de séquençage à haut débit NGS.

Matériels et Méthodes : Une enquête préliminaire a été menée au printemps 2017 auprès des membres du réseau pour recenser les laboratoires qui utilisent le NGS pour l'étude des gènes *F8* et *F9* et qui voudraient participer.

Résultats : Depuis 2017, 4 EIL ont été organisés à raison d'un exercice tous les 2 ans avec la restitution des résultats lors de l'atelier du réseau. Quatre laboratoires ont participé aux 4 exercices : Cochin, Lille, Lyon et Nantes. Le laboratoire de Bruxelles (Pr Hermans) n'a participé qu'à l'exercice 2019. A chaque fois et par roulement, un seul centre organise et rapporte les résultats de l'EIL

Posters affichés
Mercredi 11 septembre
Hémostase et soins critiques

00050 - Influence de l'hémolyse sur l'évaluation du traitement par héparine non fractionnée à l'aide du ROTEM

E. Jousseme¹, Y. Boisis¹, C. Nougier¹

¹Laboratoire d'hématologie, CHU de Lyon (HCL) - Bron (France)

Introduction : L'hémolyse est un défi quotidien pour les laboratoires d'hématologie, notamment pour l'évaluation des paramètres de coagulation. Bien qu'il soit recommandé d'éliminer les échantillons hémolysés, le seuil à partir duquel le prélèvement est à considérer comme hémolysé n'est pas clairement défini, tout comme le seuil à partir duquel l'hémolyse impacte sur les résultats d'un point de vue analytique et biologique. Pour la surveillance du traitement des patients recevant de l'héparine non fractionnée (HNF), le rejet d'un prélèvement hémolysé est préjudiciable : le suivi doit être réalisé à heures fixes et avec des résultats interprétables et fiables. L'objectif de cette étude est d'évaluer si le ROTEM peut-être une alternative à l'évaluation indirecte d'un surdosage en HNF en l'absence de mesure d'activité anti-Xa sur un plasma hémolysé.

Matériels et Méthodes :

Trois séries de plasmas ont été constituées :

- Série A : plasmas sans interférences HIL (Hémolyse, Ictère, Lactescence) provenant de 30 patients traités par HNF
- Série B : plasma sans interférences HIL provenant d'un patient non traité mais dont le plasma est surchargé en concentrations connues d'HNF pour obtenir des aliquots à 0 ; 0,27 ; 0,68 ; 0,85 ; 0,93 ; 1,22 UI/mL d'activités anti-Xa
- Série C : plasma sans interférences HIL provenant de patient non traité mais dont le plasma est surchargé en concentrations connues d'HNF pour obtenir des aliquots à 0 ; 0,48 et 0,84 UI/mL d'activités anti-Xa et surchargés en hémolysats autologues à 0 ; 1 ; 3 ; 5 g/L d'hémoglobine.

L'influence de l'héparine a été évaluée sur les tests INTEM et HEPTM du ROTEM (paramètres CT (Clotting time)) et l'anti-Xa HNF sur ACL TOP 750 (Werfen).

Résultats : Séries A et B : Il existe une bonne corrélation entre l'activité anti-Xa et la différence (CT INTEM-CT HEPTM) sans hémolyse (Série A : $r^2=0,94$). Série C : Comme attendu, la concentration croissante d'héparine augmente le CT INTEM sans augmenter le CT HEPTM. Associés à de l'hémolyse, nous retrouvons les mêmes observations de manière statistiques (p -values à 0.05). Cependant, l'ajout d'hémolysat à doses croissantes raccourci les temps de coagulation avec une sous-estimation des CT rendant imprécises les valeurs de CT obtenues (biais de 25% à 40% de la valeur sans hémolyse) et donc l'évaluation de la différence de CT.

Conclusion : L'évaluation de l'héparinisation d'un patient sous HNF en présence d'hémolyse n'est pas possible avec le ROTEM : l'interférence biologique impacte sur la mesure du CT et ce, d'autant plus que la concentration en héparine est élevée ainsi que la concentration en hémoglobine. D'autres approches sont à étudier pour le suivi correct des patients devant ce type de prélèvement. Par ailleurs, cette étude démontre que la présence d'hémolyse est à évaluer sur les prélèvements à analyser sur le ROTEM. Ceci représente une difficulté puisque les échantillons sont classiquement déposés en sang total, là où les interférences HIL ne sont pas visuellement détectables.

00102 - Comparaison de méthode entre deux analyseurs d'hémostase : STA R Max3 et Cobas t 511

S. Melicine¹, N. Bayani¹, J. Vo Xuan¹, M. Deleray¹, R. Creidy¹, B. Khazem¹

¹Laboratoire d'Hématologie, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil - Créteil

Introduction : Le STAR Max3 (Stago, France) et le Cobas t511 (Roche Diagnostics, Allemagne) sont deux analyseurs d'hémostase automatisés permettant de réaliser un vaste panel d'examen. A contrario du STAR Max 3, le Cobas t 511 dispose d'un système de reconstitution automatisée des réactifs et d'un système de gestion automatisé des contrôles offrant un certain confort. Néanmoins, pour la mesure des temps de coagulation, le STAR Max3 dispose d'un système de détection mécanique du caillot tandis que le Cobas t511 utilise une détection optique dont la principale limite est la sensibilité aux interférences hémolyse/ictère/lipémie. L'objectif de ce travail est de comparer les performances analytiques des deux analyseurs à partir d'échantillons plasmatiques présentant ou non un risque d'interférence lié au caractère hémolysé ou lipémique du plasma.

Matériels et Méthodes : Ce travail a été réalisé sur la période de mars-mai 2023 au laboratoire d'hématologie du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil. Une comparaison de méthode entre le STAR Max 3 et le Cobas t 511a été réalisée à l'aide d'échantillons plasmatiques frais recueillis dans le cadre du soin courant et suivant les recommandations du guide technique SH GTA 04 édité par le COFRAC.

Les échantillons non hémolysés/lipémiques ont été comparés à l'aide d'une représentation graphique de Bland-Altman ainsi qu'une droite de régression linéaire pour chaque paramètre testé afin d'apprécier la concordance entre les deux analyseurs. Les échantillons présentant un indice HIL > 1 ont été comparés en utilisant un test de corrélation de Spearman. Les paramètres étudiés étaient le taux de prothrombine (TP), le temps de céphaline avec activateur (TCA), le fibrinogène, le facteur II (FII), le facteur V (FV) et les D-dimères.

Résultats : Pour les échantillons plasmatiques non hémolysés/lipémiques, des concordances satisfaisantes ont été observées pour le TP (n=55), le TCA (n=56), le fibrinogène (n=56) et le FII (n=43) avec des R^2 respectifs de 0,9068, 0,963, 0,9788 et 0,9683 (Figures 1 et 2). Concernant le FV (n=43) et les D-dimères (n=45), les concordances étaient moins satisfaisantes avec des R^2 respectifs de 0,7555 et 0,888 mais sans impact clinique. Concernant les échantillons hémolysés (n=22), des résultats corrélations significatives ont été observés pour le TP, le TCA, le fibrinogène et les D-dimères. En revanche pour 3 échantillons hémolysés, des résultats cliniquement discordants concernant le TCA ont été observés avec des M/T respectifs de 1,32 vs 1,07 ; 1,22 vs 1,02 et 1,27 vs 1,17 sur STAR Max 3 et Cobas t 511. Concernant les échantillons lipémiques (n=3), le STA R Max 3 offrait une meilleure robustesse que le Cobas t 511 qui échouait à fournir un résultat fiable pour le TP et le TCA.

Conclusion : De bonnes concordances sont observées pour le TP, TCA, fibrinogène et FII. Cependant, concernant les échantillons hémolysés/lipémiques, le système de détection mécanique du caillot proposé par le STAR Max3 reste plus robuste.

Figure 1. Représentations graphiques de Bland-Altman

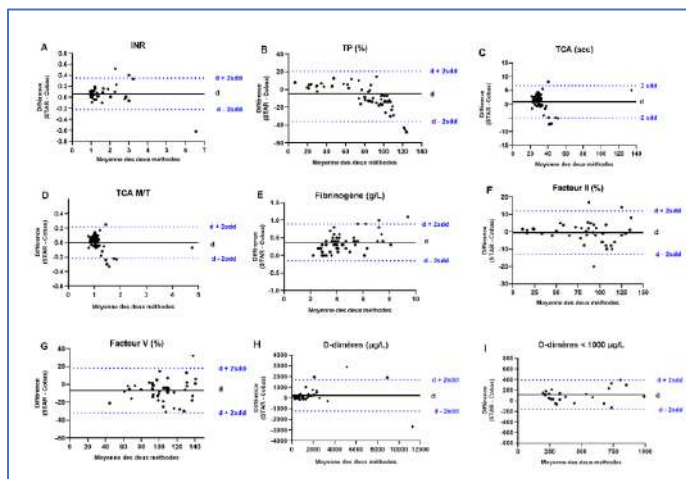
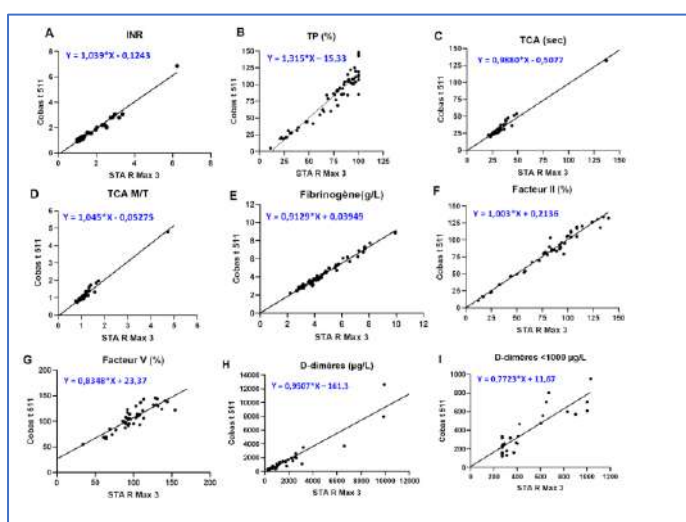


Figure 2. Droites de régression linéaire



00119 - Monitoring de l'anticoagulation par argatroban : temps de céphaline activée versus dosage d'argatroban

E. Hammami¹, A.F. Dureau¹, I. Harzallah¹

¹Groupe Hospitalier Régional Mulhouse et Sud Alsace - Mulhouse (France)

Introduction : L'argatroban est un inhibiteur direct de la thrombine indiqué principalement dans la thrombopénie induite à l'héparine. Le suivi de l'argatroban est souvent réalisé par le temps de céphaline activée (TCA) qui est disponible dans tous les laboratoires. Le TCA est sujet à de nombreuses interférences pouvant allonger (CRP élevée, lupus anticoagulant) ou raccourcir le TCA (FVIII élevé) rendant ainsi son interprétation délicate. D'autres alternatives telles que le temps de thrombine en plasma dilué (TTD) ou le test chromométrique à l'écarine estiment la concentration de l'argatroban en mesurant l'activité anti-IIa.

L'objectif de cette étude est de comparer les résultats du TCA et du dosage d'argatroban par la mesure de l'activité anti-IIa (TTD) chez des patients traités par Argatroban.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 4 ans incluant tous les dosages d'argatroban effectués au sein du laboratoire. Les résultats retenus dans l'étude comprennent le dosage d'argatroban et le TCA sur le même échantillon.

Le dosage de l'argatroban a été estimé par l'activité anti-IIa (TTD) utilisant le réactif hemo clot thrombin inhibitor (Hyphen, BioMed)).

Le réactif SynthASil® (Werfen, IL) a été utilisé pour la mesure du TCA. Les deux tests ont été réalisés sur l'automate ACLTOP750®.

La cible thérapeutique d'anticoagulation est de 1,5 à 3 fois le témoin pour le TCA et de 0,5 à 1,5 µg/mL pour le dosage d'argatroban.

Le coefficient de Spearman a été utilisé pour la corrélation du TCA et de la concentration d'argatroban.

Résultats : Les résultats de 87 échantillons de 20 patients ont été étudiés. La médiane des ratio TCA était de 1,75 [1,2-3,4] tandis que celle du dosage d'argatroban était de 0,6 µg/mL [0,2-3,4].

Le coefficient de corrélation de spearman rS était de 0.558.

Parmi les 87 échantillons analysés, 46 paires de résultats étaient concordantes : 39 étaient interprétés comme étant dans la cible avec les deux tests, 5 comme étant en sous dosage et 2 en surdosage.

41 paires de résultats aboutissaient à des interprétations différentes : 28 interprétés comme étant dans la cible en se basant sur le TCA et en sous dosage en se basant sur le dosage d'argatroban, 13 étaient interprétés comme étant en sous dosage avec le TCA et en surdosage avec le dosage d'argatroban.

Conclusion : La posologie de l'argatroban est réadaptée en fonction du résultat du test de monitoring choisi par le clinicien. Les discordances constatées dans 41 paires entre l'interprétation du TCA et le dosage d'argatroban pose un problème majeur et souligne l'intérêt de la standardisation des pratiques de monitoring biologique de l'argatroban. En effet, les discordances sont observées dans les deux sens avec un risque de sur ou sous-estimation de l'anticoagulation et un potentiel risque de thrombose ou d'hémorragie.

Interprétation des résultats des deux tests

Tableau 1. Interprétation des résultats des deux tests		
	Temps de céphaline activée	Dosage d'argatroban
Sous dosage	n=18	n=33
Cible atteinte	n=67	n=39
Surdosage	n=2	n=15

00142 - Calibration du fibrinogène en pool de plasmas : mise en place et comparaison des performances

C. Delassasseigne¹, V.E. Brett¹, C. Mercier¹

¹Haut Lévêque - Bordeaux (France)

Introduction : Le fibrinogène joue un rôle essentiel dans l'homéostasie et le processus de coagulation. L'évaluation des concentrations en fibrinogène plasmatique est donc primordiale en contexte clinique hémorragique. Deux techniques de dosage sont reconnues et validées actuellement : le fibrinogène Clauss (QFA), une méthode chromométrique directe, et le fibrinogène dérivé du TP (Fib-RP), indirecte, basée sur la variation de densité optique mesurée lors du temps de Quick. Des discordances intra-patients récurrentes entre ces méthodes ont cependant été observées au CHU de Bordeaux (de l'ordre de 1g/L).

Chacune de ces méthodes présente des avantages et des inconvénients ; le fibrinogène dérivé du TP serait plus précis dans les valeurs élevées, avec un coût/patient nul, étant extrapolé du TP. Cependant, il ne permet pas la détection des dysfibrinogénémies, n'est disponible que sur les automates optiques et n'est pas interprétable en chirurgie cardiaque où le plasma est surchargé en héparine.

Le dosage du fibrinogène par la méthode Clauss (plus linéaire dans les valeurs basses) reste le gold standard en hémostase de routine automatisée bien qu'il représente un coût supplémentaire et puisse être mis en défaut dans certaines situations pathologiques (ex : post thrombolyse).

Ainsi, certains inconvénients du Fib-RP pourraient être gommés grâce à une calibration spécifique et conduire de ce fait à un test économique et fiable.

Matériels et Méthodes : Nous avons cherché à valider une nouvelle méthode de dosage du fibrinogène dérivé du TP (FibdPP), calibrée sur du plasma et testé sur 237 patients du CHU de Bordeaux sélectionnés avec un TP>80%. La droite de calibration est réalisée en six point d'étalonnage (1.17 – 1.25 – 1.94 – 3.59 – 4.78 – 6.28 – 8.28g/L), déterminées grâce à un dosage de Fibrinogène Antigène. Les résultats obtenus grâce au FibdPP ont ensuite été comparés aux deux autres méthodes de dosage (Fib-RP et QFA). La significativité statistique a été déterminée par un test t bilatéral apparié et le coefficient de corrélation par un test de Spearman.

Résultats : Les valeurs de FibdPP obtenues avec notre nouvelle courbe de calibration étaient concordantes avec celles attendues par nos contrôles internes de qualité (CQI) (Tableau 1).

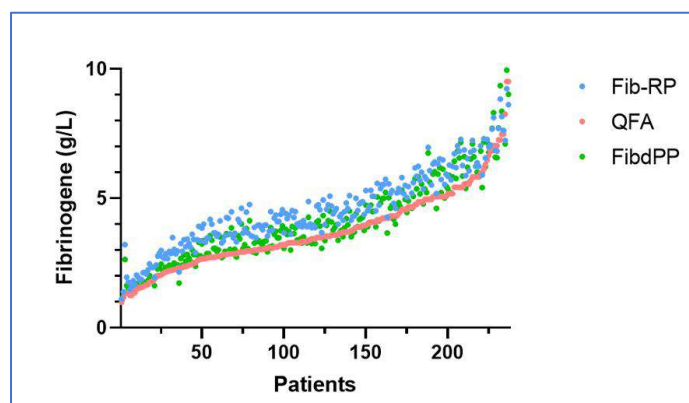
Après analyse des résultats (Figure 1), ils confirment l'écart moyen de 0.8g/L entre la valeur du fibrinogène dérivé du TP Fib-RP et du QFA fibrinogène Clauss précédemment observé ($p < 0.0001$) (Figure 1). Après calibration à l'aide de plasma les résultats du FibdPP obtenus e notre nouvelle méthode se situent presque systématiquement comme attendu entre le Fib-RP et le QFA entre les deux (Figure 1). Et lorsque l'on focalise sur les valeurs entre 1 et 1,5 g/L (n=9), les valeurs du FibdPP sont bien corrélées à celle du QFA ($r=0.94$)

Conclusion : Ces résultats semblent prometteurs pour permettre d'obtenir une mesure du fibrinogène fiable, rapide et sans surcoût. Toutefois, ces résultats nécessiteraient d'être confirmés dans certains conditions cliniques critiques et de manière prospective avec une cohorte de contrôle composée de patients sous traitements anticoagulants oraux et/ou avec des taux de fibrinogène <1.5g/L et pour laquelle les résultats du FibdPP seraient comparés au dosage du fibrinogène antigène.

CQI

Résultat (g/L)	Valeurs fournisseur Fib-RP	Fib-RP/Dérivé	Valeurs fournisseur QFA	QFA/Clauss	FibdPP/Test maison
CQI Normal	3.01-4.21	3.22	2.57-3.77	3.19	3.21
CQI Pathologique	1.27-2.07	1.60	1.93-2.73	2.23	1.87

Comparaison des taux de fibrinogène (g/L)



Posters affichés
Jeudi 12 septembre
Hémostase et Hémorragie

00013 - Mesure de l'activité du FVIII de différents produits en présence de Mim8 à l'aide de plusieurs tests chromogéniques FVIII

N. Béranger¹ (présente au nom des auteurs), W. Pickering², M. Robinson², C. Cogswell², W.H.O. Clausen³, M. Ezban⁴

¹Novo Nordisk Rare Disease France - Puteaux (France),

²Labcorp, Colorado Coagulation - Englewood (United States),

³Novo Nordisk Biostatistics - Baegsvaerd (Denmark),

⁴Novo Nordisk Rare Disease Research - Baegsvaerd (Denmark)

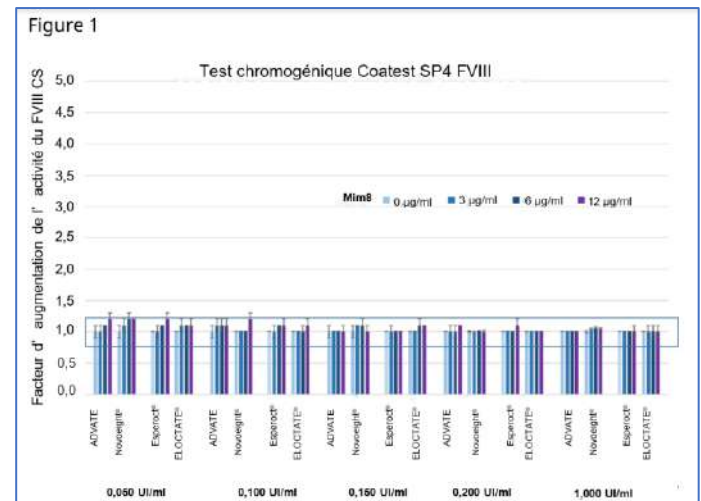
Introduction : Mim8 est un anticorps bispécifique (BiAb) ciblant le Facteur IX activé et le Facteur X (FIXa/FX). Les patients atteints d'hémophilie A (HA) sans inhibiteurs traités par un BiAb peuvent nécessiter l'administration concomitante de Facteur VIII (FVIII). L'évaluation précise de l'activité du FVIII en présence d'un BiAb n'est possible qu'à l'aide de tests chromogéniques (CSA) ne contenant pas de FIXa/FX humain. Dans cette étude, deux CSA ont été évalués pour étudier l'effet sur la mesure de FVIII standards (SHL) et de demi-vie allongée (EHL) en présence de Mim8.

Matériels et Méthodes : Des échantillons de plasma d'hémophiles A sévère (HRF, Inc.) enrichis avec ADVATE®, Novoeight®, Esperoct® ou ELOCTA® à des concentrations de 0,050, 0,100, 0,150, 0,200 et 1,000 UI/ml et de Mim8 à 0, 3, 6 et 12 microgrammes/ml, ont été utilisés pour étudier l'interférence avec Mim8. Le FVIII a été mesuré par deux méthodes CSA (COATEST®SP4 entièrement bovin et CRYOcheck™ mixte humain/bovin), sur l'automate BCS®XP (SIEMENS Healthineers). L'interférence de Mim8 sur l'activité du FVIII a été déterminée comme la différence en % normalisé de chaque mélange FVIII/Mim8 par rapport à l'échantillon correspondant sans Mim8 (activité attribuée à 100 %). Une augmentation ≥ 1,2 fois était considérée comme une interférence.

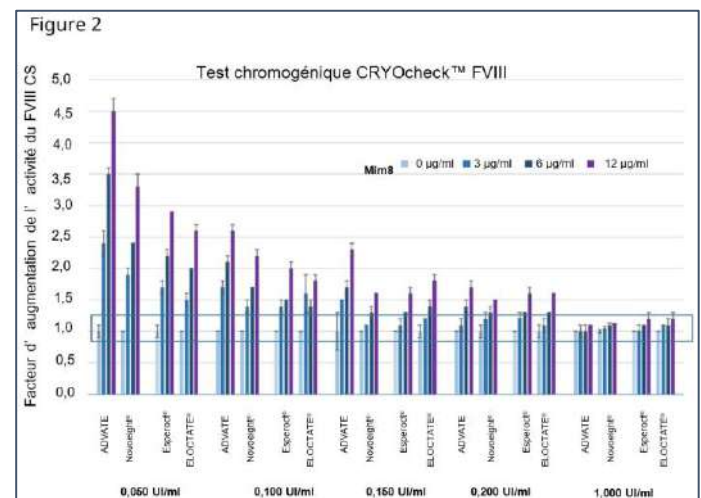
Résultats : Le CSA bovin n'a pas montré d'interférence notable à toutes les concentrations de FVIII/Mim8 pour tous les produits (Fig 1). Pour le CSA bovin/humain (Fig. 2), les taux de FVIII ≤ 0,20 UI/ml ont entraîné une interférence augmentant de façon dépendante de la dose de Mim8, avec le facteur d'augmentation le plus important (2,4 à 4,5, ADVATE®) à des taux de FVIII faibles (0,05 UI/ml). Une plus grande interférence par Mim8 a été observée dans les produits SHL. À mesure que les taux de FVIII augmentaient, l'interférence était réduite en fonction de la dose de Mim8 pour tous les produits. À l'aide du CSA bovin/humain, la différence d'interférence de Mim8 entre les produits SHL et EHL a diminué avec l'augmentation des taux de FVIII.

Conclusion : Pour tous les différents FVIII testés, l'activité du FVIII pouvait être mesurée avec précision en présence de Mim8 à l'aide du CSA bovin. Pour le CSA bovin/humain, l'interférence observée à des taux élevés de Mim8 diminuait avec l'augmentation des taux de FVIII.

Test chromogénique Coatest SP4 FVIII



Test chromogénique CRYOcheck™ FVIII



00015 - Effet de la prophylaxie par concizumab sur les articulations cibles, leur résolution et les saignements articulaires chez les patients atteints d'hémophilie A ou B avec ou sans inhibiteurs dans les essais cliniques de phase 3

V. Cussac¹, G. Castaman², A. Abraham³, P. Angchaisuksiri⁴, L. Villareal Martinez⁵, K. Nogami⁶, J. Sathar⁷, C. Shen⁸, J.J. Thuang Zaw⁸, G. Young⁹

¹Novonordisk France - Puteaux (France),

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

³Department of Hematology, Christian Medical College - Vellore (India),

⁴Division of Hematology, Department of Medicine, Ramathibodi Hospital - Mahidol (Thailand),

⁵Dr. José Eleuterio González Monterrey University Hospital - Monterrey (Mexico),

⁶Department of Pediatrics, Nara Medical University - Nara (Japan),

⁷Department of Hematology, Ampang Hospital - Selangor (Malaysia),

⁸Novo Nordisk A/s - Sobrog (Denmark),

⁹Children's Hospital Los Angeles/university of Southern California Keck School of Medicine - Los Angeles (United States)

Introduction : Le concizumab, anticorps monoclonal recombinant contre le TFPI, a été développé comme traitement prophylactique

sous-cutané quotidien pour les patients hémophiles A ou B avec inhibiteurs (HAwI, HBwI) ou sans inhibiteurs (HA, HB). Les saignements articulaires récurrents peuvent provoquer une arthropathie hémophilique et réduire la qualité de vie des patients. Les effets du concizumab sur la résolution des hémarthroses et des articulations cibles chez les HAwI ou HBwI] ou sans inhibiteurs [HA ou HB] issus des essais cliniques de phase 3 prospectifs, multicentriques, en ouvert, explorer7 (NCT04083781) et explorer8 (NCT04082429) sont présentés au cut-off de 56 semaines.

Matériels et Méthodes : Dans explorer7 et explorer8, les patients n'ont été exposés à aucune prophylaxie (PPX) (bras 1) ou à une PPX par concizumab (bras 2 à 4) en fonction du traitement avant l'essai. Après la phase principale, tous les patients (bras 1 à 4) pouvaient gagner la phase d'extension de l'essai, recevant le concizumab pendant une durée maximale de 136 semaines. Suite à la pause de l'essai en raison d'événements thromboemboliques, les patients ont reçu une dose de charge de 1,0 mg/kg de concizumab, suivie d'une dose quotidienne de 0,20 mg/kg, avec un ajustement potentiel à 0,15 ou 0,25 mg/kg en fonction de la concentration plasmatique de concizumab mesurée après 4 semaines. Les données sont présentées à 56 semaines. Le taux de saignements annualisé (ABR) et les articulations cibles par groupe d'âge à l'inclusion et leur résolutions (≤ 2 épisodes hémorragiques dans l'articulation au cours de ces 12 derniers mois d'exposition) au cours de l'essai ont été évalués.

Résultats : A 56 semaines, 144 patients HA ou HB et 127 HAwI ou HBwI étaient exposés à la PPX par concizumab. Après la pause, 144 patients HA ou HB et 112 HAwI ou HBwI étaient inclus dans les études avec le nouveau schéma posologique. La majorité était adultes (105 HA/HB ; 72 HAwI/HBwI), certains étaient adolescents (12 à 17 ans) (36 HA/HB ; 40 HAwI/HBwI) et d'autres étaient âgés de 65 à 84 ans (3 HA/HB ; 0 HAwI/HBwI). Les patients qui avaient au moins une articulation cible à l'inclusion ont principalement rapporté des articulations cibles au niveau de la cheville, du coude et du genou (tableau 1). Parmi les patients exposés à la PPX par concizumab pendant au moins 12 mois, 49 patients HA ou HB ont signalé un total de 80 articulations cibles, dont 69 (86,3 %) ont été résolues à 56 semaines, dans un délai médiane de 12,0 mois, et 49 patients HAwI ou HBwI ont rapporté 85 articulations cibles, dont 78 (91,8 %) ont été résolues à 56 semaines, dans un délai médian de 12,0 mois. Les ABR médians spontanés et traumatiques traités des articulations cibles étaient de 0,0 pour les patients HA ou HB et HAwI ou HBwI, et les ABR médians pour les hémarthroses spontanées et traumatiques traitées étaient de 1,3 pour les patients HA ou HB, et de 0,0 pour les patients HAwI ou HBwI (tableau 2).

Conclusion : La PPX par concizumab administrée en injection sous-cutanée quotidienne a permis de soulager 86,3 % des articulations cibles chez les patients atteints d'HA ou d'HB, et 91,8 % des articulations cibles chez les patients atteints d'HAwI ou d'HBwI, dans un délai médian de 12,0 mois, respectivement.

Articulations cibles à 56 semaines

Tableau 1. Articulations cibles à l'entrée dans l'étude rapportées pour les patients atteints d'hémophilie sous PPX par concizumab à la date limite de 56 semaines des essais explorer7 et explorer8.

Nombre total de patients inclus dans l'ensemble de données d'analyse de l'étude	Prophylaxie par concizumab (bras 1 à 4)							
	HA + HB				HBwI + HBwI			
	Adolescents		Adultes		Adolescents		Adultes	
Nombre de patients (n)	36	108	42	85	36	108	42	85
Nombre de patients (n) ayant au moins une articulation cible à l'entrée dans l'étude	18	45	20	35	18	45	20	35
Localisation de l'articulation cible	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
Cheville	7	39	30	67	6	30	12	34
Coude	8	44	10	22	9	45	12	34
Genou	7	39	21	47	11	55	20	57
Manche	1	5	2	4	0	0	3	9
Épaule	0	0	3	7	0	0	7	20

E : nombre d'articulations cibles ; n : nombre de patients. Les articulations cibles à l'entrée dans l'étude ont été évaluées chez tous les patients et ont été rapportées par groupe d'âge pour les patients présentant au moins une articulation cible (cheville, coude, manche, genou et épaule).

ABR à 56 semaines

Tableau 2. Épisodes hémorragiques des articulations et des articulations cibles rapportés pour les patients atteints d'hémophilie sous PPX par concizumab à la date limite de 56 semaines des essais explorer7 et explorer8.

Nombre total de patients inclus dans l'ensemble de données d'analyse de l'étude	HA + HB		HAwI + HBwI	
	n	(%)	n	(%)
Nombre d'épisodes hémorragiques spontanés et traumatiques des articulations traités	144	100	127	100
Nombre d'épisodes	405		255	
ABR médian (P25 - P75)	1,3 (0,0 - 2,8)		0,0 (0,0 - 2,8)	
ABR moyen (ET) (Mn - Max)	3,4 (8,1) (0,0 - 52,2)		2,3 (7,1) (0,0 - 85,8)	
Nombre d'épisodes hémorragiques spontanés et traumatiques des articulations cibles traitées	107		115	
Nombre d'épisodes	107		115	
ABR médian (P25 - P75)	0,0 (0,0 - 0,8)		0,0 (0,0 - 0,8)	
ABR moyen (ET) (Mn - Max)	1,4 (4,8) (0,0 - 52,2)		1,1 (5,0) (0,0 - 45,8)	

ET : écart type ; Max : maximum ; Mn : minimum ; ABR : taux de saignements annualisés ; (P25 - P75) : 25e/75e percentile. Des épisodes hémorragiques spontanés et traumatiques des articulations traités et des épisodes hémorragiques spontanés et traumatiques des articulations cibles traitées ont été rapportés pour tous les patients atteints d'hémophilie.

00018 - Propositions d'un groupe d'experts français sur la pratique sportive des enfants atteints d'hémophilie

A. Harroche ¹, Y. Huguenin ², S. Bayart ³, M. Colinart Thomas ⁴, L. Blanc ⁵, N. Grinda ⁶, A. Hochart ⁷, S. Meunier ⁸

- ¹Hopital Necker - Paris (France),
- ²CHU Bordeaux - Bordeaux (France),
- ³CHU Rennes - Rennes (France),
- ⁴CHU Reims - Reims (France),
- ⁵CHU Poitiers - Poitiers (France),
- ⁶CHU Bicêtre - Kremlin-Bicêtre (France),
- ⁷CHU Lille - Lille (France),
- ⁸ CHU Lyon - Lyon (France)

Introduction : Les progrès récents dans les thérapeutiques permettent désormais aux jeunes enfants atteints d'hémophilie, même sévère, de pratiquer du sport. L'objectif de ce travail était d'établir un avis d'experts sur le suivi des enfants atteints d'hémophilie pratiquant un sport, pour leur permettre de démarrer ou de poursuivre une activité adaptée à leurs contraintes médicales, tout en respectant au mieux leurs souhaits.

Matériels et Méthodes : Plusieurs rencontres et discussions ont eu lieu entre pédiatres français experts de l'hémophilie. Les discussions ont porté sur les points importants à aborder avec le patient à trois moments clés : avant d'initier une activité sportive, pendant les séances de sport et au cours des consultations de suivi.

Résultats : Les discussions ont abouti à l'élaboration d'un outil pour les consultations de suivi. Cette checklist (Tableau 1) fournit pour le clinicien des éléments de surveillance point par point et des conditions autorisant une pratique sportive sûre tels que : le choix de l'activité, l'intensité de la pratique, les risques éventuels, la procédure adaptée en cas d'accident, d'épisodes de saignement, de douleurs articulaires ainsi que l'évaluation régulière de l'équilibre bénéfiques/risques voire l'éventuelle nécessité d'arrêter ce sport.

Conclusion : La pratique sportive est importante, en particulier pour les enfants atteints d'hémophilie, mais un suivi attentif de ces jeunes patients est nécessaire. Le sport doit être adapté en fonction

du profil hémorragique du patient et du niveau de risque global lié à la pathologie, au traitement et à l'intensité de la pratique. Notre réflexion a ainsi conduit à l'élaboration d'une checklist avec une évaluation point par point du suivi du patient, pour encourager une pratique sportive dans les meilleures conditions de sécurité.

Surveillance des enfants hémophiles et sportifs

Decision-making process Before taking part in a sports activity		
Sports activities	Type of sports activity	(1) Intensity, bleeding risk, competition, frequency of sessions; (2) Which joints would be involved in the sport? (3) Need for adult presence during the session (parent/informed coach); (4) Inadvisable high-risk sports activities
	Moral contract/child's motivation	Acceptance of more regular follow-up and therapeutic education: protective equipment
	Discuss alternatives regarding sports activities (geographic location, child's motivation, risk)	
	Assess benefit/risk	Overweight, mental suffering, no alternatives regarding sports activity
Treatment	Prerequisites for treatment	Prophylaxis (FVIII, FIX or non-substitutive therapy). Good compliance. Procedure to follow in the case of bleeding
	The patient must be prepared to adjust their treatment	FVIII/FIX
		Point out the need for injections before the sessions Adjustment of day/time of weekly injections
		Non-substitutive therapy
Clinical exam	Clinical examination	Meticulous examination of the muscles and joints
	According to practices and site availability	A physiotherapist and/or sports physician assessment Imaging (ultrasound and/or MRI) to detect subclinical deterioration
During the sessions		
Special precautions	Presence of a responsible adult on site/ensure the trainer/teacher understands the disease	
	Ensure that prophylactic FVIII/FIX injections are administered before the sports session	
	Explain the importance of warm-up for muscles and joints to reduce the risk of haematoma	
	Suitable equipment	Protective equipment depending on the sport (helmet, knee/ankle pads, body protector)
	Emergency medical kit (ice packs, dressings) with local haemostatic agents. Personalised care plan and haemophilic card	
	Stop the session in the case of an injury/acute pain	
	In exceptional circumstances, treatment should be available. For example: mountain biking, diving	

00021 - Health-related quality-of-life outcomes 4 years after treatment with valoctocogene roxaparvovec

A. Rauch ¹, B. Madan ², G. Kenet ³, C. Sheng-Chieh ⁴, S.W. Pipe ⁵, A. Leavitt ⁶, F.P. Careta ⁷, P.J. Lynch ⁸, S. Fletcher ⁹, D. Goshen ¹⁰, A. Ruiz ¹¹, E. Dashiell-Aje ¹², C. Rivat ¹², J. Mahlangu ¹³, M. Ozelo ¹⁴

¹CHU Lille, Hematology Transfusion - Lille (France),
²Guy's And St Thomas' NHS Foundation Trust - London (United Kingdom),
³The National Hemophilia Center and Amalia Biron Research Institute of Thrombosis and Hemostasis, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Tel Aviv University - Tel Aviv (Israel),
⁴Division of Hematology, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital - Taipei (Taiwan, Republic of China),
⁵Departments of Pediatrics and Pathology, University of Michigan - Ann Arbor, MI (United States),
⁶Adult Hemophilia Treatment Center, University of California San Francisco - San Francisco, CA (United States),
⁷Universidade Federal do Espírito Santo - Alegre, ES (Brazil),
⁸Believe Ltd - Hawthorne, CA (United States),
⁹Oxford University Hospitals NHS Trust - Oxford (United Kingdom),
¹⁰Israeli Hemophilia Association - Ramat Gan (Israel),
¹¹National Bleeding Disorders Foundation - Oakland Park, FL (United States),
¹²BioMarin Pharmaceutical Inc. - Novato, CA (United States),

¹³Hemophilia Comprehensive Care Center, Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital, University of the Witwatersrand and NHLS - Johannesburg (South Africa),
¹⁴Hemocentro UNICAMP, Department of Internal Medicine, School of Medical Sciences, University of Campinas - Campinas, SP (Brazil)

Introduction : Valoctocogene roxaparvovec, a gene therapy for severe hemophilia A (HA), helps prevent bleeding by providing the body with genetic instructions for making factor VIII (FVIII) protein. We report findings from the GENER8-1 study 4 years after participants received valoctocogene roxaparvovec. The aim is to compare health-related quality-of-life (HRQOL) outcomes before and after treatment with valoctocogene roxaparvovec.

Matériels et Méthodes : In GENER8-1, 134 adult men with severe HA received one infusion of valoctocogene roxaparvovec (6E13 copies of FVIII instructions/kg). To assess their HRQOL, participants completed questionnaires before receiving valoctocogene roxaparvovec and regularly afterwards. The Haemo-QOL-A, a questionnaire designed for HA and B, is being validated for gene therapy for HA. It produces a Total Score reflecting overall HRQOL and domain scores measuring impacts on specific aspects of life, such as Physical Functioning (eg, ability to carry out everyday tasks), Role Functioning (eg, relationships and ability to function in social roles), and Consequences of Bleeding (fear of having a bleed/what happens after you have a bleed). Here, Haemo-QOL-A results are presented for the 132 HIV-negative participants in total and by the participants' FVIII activity level at year 4. Other questionnaires will be included in the final presentation.

Résultats : Four years after treatment with valoctocogene roxaparvovec, the average Haemo-QOL-A Total Score increased by 6.2 points, an average improvement considered meaningful to people with severe HA (Table 1). Improvements were also seen for Physical Functioning (4.8 points), Role Functioning (5.9 points), and Consequences of Bleeding (9.2 points). At year 4, average Haemo-QOL-A Total Score increased by 6.3, 5.8, and 6.9 points for year 4 FVIII activity in ranges ≥40%, ≥5% to <40%, and <5%, respectively (Table 2).

Conclusion : Valoctocogene roxaparvovec provides HRQOL improvements considered meaningful for people with severe HA over 4 years, even for participants with FVIII levels below 5% at year 4.

Haemo-QOL-A Total and domain scores

Table 1. Haemo-QOL-A Total and domain scores before infusion and 4 years after infusion in 132 participants.*

	Before infusion	After 4 years	Change
Total Score			
<i>Total Score reflects the overall impact of hemophilia on quality of life. Higher scores indicate better quality of life.</i>			
Number of participants	130	125	123
Mean ± SD ^b	75.7 ± 16.7	82.4 ± 16.3	6.2 (95% CI: 3.9-8.4)
Clinically meaningful difference? ^c			Yes
P-value ^d			<0.0001
Physical Functioning			
<i>This domain reflects how hemophilia affects the ability to carry out everyday tasks. Higher scores indicate better quality of life.</i>			
Number of participants	132	126	126
Mean ± SD	70.3 ± 20.8	75.6 ± 20.4	4.8 (95% CI: 2.1-7.5)
Clinically meaningful difference?			No
P-value			0.0005
Role Functioning			
<i>This domain includes how hemophilia impacts ability to attend work or school. Higher scores indicate better quality of life.</i>			
Number of participants	131	126	125
Mean ± SD	78.2 ± 17.8	84.9 ± 16.4	5.9 (95% CI: 3.3-8.4)
Clinically meaningful difference?			No
P-value			<0.0001
Consequences of Bleeding			
<i>This domain includes fear of having a bleed/what happens after you have a bleed. Higher scores indicate better quality of life.</i>			
Number of participants	132	126	126
Mean ± SD	73.6 ± 21.7	83.3 ± 21.0	9.2 (95% CI: 6.0-12.5)
Clinically meaningful difference?			Yes
P-value			<0.0001

*These results were based on the 132 participants who were HIV-negative and had observed data available before infusion or after 4 years. Two HIV-positive participants were excluded because enrollment of participants with HIV was suspended out of an abundance of caution for long-term liver health. The results include participants who started using regular prophylaxis again. The overall results are similar if participants who restarted regular prophylaxis had their data after returning to prophylaxis excluded.

^bMean ± SD, mean and standard deviation. The mean is the average score for the analysis population. The standard deviation is a measure of how much the scores vary between individual participants; the bigger the number, the more variability.

^cThe 95% CI (95% confidence interval) is a way to describe probability: there is a 95% chance that the true value is somewhere between the upper and lower bounds of the range estimated by the data.

^dExperts have shown that a change of 5.5 for the Total Score, or 6.0 for domain scores, represents a clinically meaningful difference. For reference, please see Quinn J, et al. *Patient Relat Outcome Meas*. 2022;13:189-80.

^eP-value. The P-value is a probability, calculated from a statistical test under the assumption that there are no differences before and after treatment, that describes how likely it is that the differences observed are purely due to chance. The smaller the value, the lower the likelihood. For this analysis, the P-value was based on a 2-sided t-test against 0. Because the analysis was not designed and adjusted to control for the possibility of false positive results, the P-values here are provided for descriptive purposes.

Haemo-QOL-A Total Score - FVIII activity ranges

Table 2. Haemo-QOL-A Total Score before infusion and 4 years after infusion by participants with different ranges of FVIII activity at year 4.*

FVIII activity at year 4	Before infusion	After 4 years	Change
≥40%			
Number of participants	9	10	9
Mean ± SD ^b	83.4 ± 7.3	89.1 ± 7.7	6.3 (95% CI: 2.3-10.3)
P-value ^d			0.0064
±5% to <40%			
Number of participants	67	67	66
Mean ± SD	77.7 ± 13.5	83.5 ± 15.4	5.8 (95% CI: 2.8-8.8)
P-value			0.0002
<5%			
Number of participants	52	46	46
Mean ± SD	72.1 ± 20.4	80.1 ± 18.2	6.9 (95% CI: 2.7-11.1)
P-value			0.0019

*These results were based on the 132 participants who had reached year 4 follow up and had Total Score data available before infusion or after 4 years. The results include participants who started using regular prophylaxis again. The overall results are similar if participants who restarted regular prophylaxis had their data after returning to prophylaxis excluded.

^bMean ± SD, mean and standard deviation. The mean is the average score for the study population. The standard deviation is a measure of how much the scores vary between individual participants; the bigger the number, the more variability.

^cThe 95% CI (95% confidence interval) is a way to describe probability: there is a 95% chance that the true value is somewhere between the upper and lower bounds of the range estimated by the data.

^dP-value. The P-value is a probability, calculated from a statistical test under the assumption that there are no differences before and after treatment, that describes how likely it is that the differences observed are purely due to chance. The smaller the value, the lower the likelihood. For this analysis, the P-value was based on a 2-sided t-test against 0. Because the analysis was not designed and adjusted to control for the possibility of false positive results, the P-values here are provided for descriptive purposes.

FVIII, factor VIII.

00026 - Marqueurs du risque hémorragique au diagnostic dans les néoplasies myéloprolifératives Phi-

S. Jaouen¹, F. Lemarié², F. Mingant¹, C. Nicol³, L. Herbreteau², B. Pan-Petes², E. Lippert¹, J.C. Ianotto², H. Galinat¹

¹Service d'Hématologie Biologique, CHU Brest - Brest (France),
²Service d'Hématologie et d'Hémostase Clinique, CHU Brest - Brest (France),
³Service d'Hématologie, CH des Pays de Morlaix - Morlaix (France)

Introduction : Les néoplasies myéloprolifératives (NMP) Phi- sont des hémopathies acquises clonales, caractérisées par une prolifération cellulaire excessive des lignées hématopoïétiques

myéloïdes. Les manifestations hémorragiques, moins fréquentes que les thromboses, sont principalement cutanéomuqueuses. La thrombocytose >1500 G/L et le syndrome de Willebrand acquis (SWA) sont habituellement décrits comme paramètres à risque d'hémorragie. Nous avons souhaité savoir si ces paramètres étaient bien prédictifs du risque hémorragique au sein de notre cohorte brestoise de NMP Phi- et si d'autres paramètres explicatifs pouvaient également être mis en évidence.

Matériels et Méthodes : Nous avons inclus dans cette étude les patients de la cohorte Brestoise OBENE ayant fait l'objet d'un diagnostic de polyglobulie de Vaquez (PV), thrombocytémie essentielle (TE) ou myélofibrose préfibrotique (pré-MF) entre mai 2011 et septembre 2023 avec recherche de SWA. Les événements hémorragiques observés dans les 2 ans précédant le diagnostic ont été recueillis de façon rétrospective. La comparaison des résultats biologiques entre les deux groupes de patients avec ou sans antécédent hémorragique a été réalisée à l'aide d'un test de Mann-Whitney. Le calcul du seuil optimal des paramètres explicatifs a été réalisé à l'aide de la méthode ROC (receiver operating characteristics). Le calcul du risque relatif d'hémorragie entre sous-populations de patients a été réalisé à l'aide d'un test du Khi². Les calculs statistiques ont été réalisés grâce au logiciel XLSTAT (Addinsoft).

Résultats : Au total, 167 patients ont été inclus dans notre étude dont 15 (9%) avec un antécédent hémorragique dans les deux années précédant le diagnostic. Trois paramètres sont liés avec des antécédents hémorragiques : les leucocytes >10,6 G/L, les monocytes >0,72 G/L et le ratio VWF:GPIIbM/VWF:Ag <0,65 [Figure 1], avec des risques relatifs associés respectifs de 5,42 (IC_{95%} 1,82-16,13), 4,91 (IC_{95%} 1,65-14,59) et 2,57 (IC_{95%} 0,90-7,35). Dans le sous-groupe des patients présentant une TE, seul le taux de monocytes >0,72 G/L semble en lien avec l'hémorragie avec un risque relatif de 13,00 (IC_{95%} 2,02-83,71). Dans le sous-groupe PV et pré-MF, seul le ratio VWF:GPIIbM/VWF:Ag <0,65 semble relié à un antécédent hémorragique avec un risque relatif de 4,54 (IC_{95%} 1,00-20,65). Néanmoins, les leucocytes semblent être moins discriminants dans la prédiction du risque hémorragique dans chacun des deux sous-groupes [Figure 2].

Conclusion : Ainsi, au sein de notre cohorte de NMP Phi-, le risque hémorragique pré-diagnostic semble être associé au ratio VWF:GPIIbM/VWF:Ag ainsi qu'au taux de leucocytes et de monocytes. Le taux de monocytes semble le seul paramètre relié aux hémorragies pré-diagnostic dans la population des patients TE. En revanche, dans la population PV et pré-MF seul le ratio VWF:GPIIbM/VWF:Ag semble en lien avec un antécédent hémorragique. Ces résultats semblent mettre en évidence des profils pronostiques différents selon les NMP, reflétant probablement l'hétérogénéité des mécanismes à l'origine des hémorragies. Ces conclusions méritent d'être affinées sur un effectif plus important étant donnée la faible proportion de patients avec antécédents hémorragiques dans notre cohorte.

Caractéristiques de la population

Paramètre	Hémorragie (n = 15)	Pas d'hémorragie (n = 152)	p-value
Diagnostic, n (%)			
- TE	6 (40)	90 (59)	-
- PV	8 (53)	55 (36)	-
- Pré-MF	1 (7)	7 (5)	-
Hommes, n (%)	12 (80)	55 (36)	-
Mutation, n (%)			
- JAK2	13 (87)	115 (76)	-
- CALR	2 (13)	14 (9)	-
- MPL	0 (0)	5 (3)	-
- Triple négatif	0 (0)	18 (12)	-
SWA, n (%)	9 (60)	56 (37)	-
Age au diagnostic, ans	69 [60 ; 80]	70 [59 ; 76]	0,958
Hémoglobine, g/dL	15,0 [14,1 ; 17,1]	14,5 [13,7 ; 16,0]	0,422
Hématocrite, %	46,7 [43,6 ; 51,4]	44,5 [41,9 ; 48,4]	0,347
Plaquettes, G/L	703 [617 ; 949]	639 [528 ; 780]	0,131
Leucocytes, G/L	12,0 [7,75 ; 13,05]	9,10 [7,55 ; 10,8]	0,044
Polynucléaires neutrophiles, G/L	7,94 [5,92 ; 8,99]	6,26 [4,61 ; 7,85]	0,083
Lymphocytes, G/L	1,60 [1,34 ; 2,32]	1,59 [1,30 ; 2,09]	0,474
Monocytes, G/L	0,82 [0,54 ; 1,22]	0,59 [0,46 ; 0,79]	0,044
VWF:GPIbM, %	67 [46 ; 102]	80 [60 ; 105]	0,298
VWF:Ag, %	129 [98 ; 141]	108 [93 ; 143]	0,626
VWF:GPIbM/VWF:Ag	0,60 [0,51 ; 0,74]	0,72 [0,59 ; 0,84]	0,048
FVIII, %	109 [101 ; 140]	121 [90 ; 147]	0,995
FVIII/VWF:Ag	1,05 [0,90 ; 1,09]	1,05 [0,91 ; 1,2]	0,470
Fibrinogène, g/L	2,78 [2,62 ; 3,62]	3,27 [2,87 ; 3,74]	0,302

Figure 1 : Caractéristiques de la population. Les valeurs sont exprimées en médianes et les écarts interquartiles sont indiqués entre crochets.

Comparaison VWF:GPIbM/VWF:Ag et monocytes

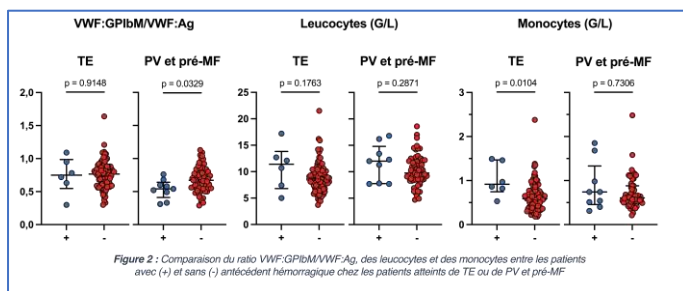


Figure 2 : Comparaison du ratio VWF:GPIbM/VWF:Ag, des leucocytes et des monocytes entre les patients avec (+) et sans (-) antécédent hémorragique chez les patients atteints de TE ou de PV et pré-MF

00038 - Efficacité et sécurité d'emploi de la prophylaxie par concizumab dans l'hémophilie A ou B avec ou sans inhibiteurs : résultats à la date limite de 56 semaines des études de phase 3 explorer7 et explorer8

J. Windyga¹, S. Apte², J. Astermark³, M. Bruzelius⁴, G. Castaman⁵, H. Eichler⁶, K. Hampton⁷, T. Hansen⁸, P. Knoebl⁹, A. Lebreton¹⁰, S. Linari⁵, C.J. Lyu¹¹, M. Mathias¹², A. Rhode Høgh Nielsen⁸, L. Hvitfeldt Poulsen¹³, S. Šaulytė Trakymienė¹⁴, H. Tran¹⁵, J.J. Thaug Zaw⁸, R. D'oirion¹⁶

¹Department of Hemostasis Disorders and Internal Medicine, Laboratory of Hemostasis and Metabolic Diseases, Institute of Hematology and Transfusion Medicine - Varsovie (Poland),
²Sahyadri Specialty Hospital - Pune (India),
³Department of Translational Medicine, Lund University, and Department of Hematology, Oncology and Radiation Physics, Skane University Hospital - Malmö (Sweden),
⁴Department of Medicine Solna, Karolinska Institute; and Department of Haematology, Karolinska University Hospital - Stockholm (Sweden),
⁵Center for Bleeding Disorders and Coagulation, Department of Oncology, Careggi University Hospital - Florence (Italy),
⁶Institute of Clinical Hemostaseology and Transfusion Medicine, Saarland University and University Hospital - Homburg (Germany),
⁷Department of Cardiovascular Science, University of Sheffield - Sheffield (United Kingdom),
⁸Novo Nordisk A/s - Søborg (Denmark),
⁹Department of Medicine, Division of Haematology and Haemostasis, Medical University of Vienna - Vienne (Austria),
¹⁰Centres de Ressources et de Compétences des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles, CHU de Clermont-Ferrand - Clermont-Ferrand (France),
¹¹Department of Paediatrics, Yonsei University Severance Hospital - Seoul (Korea, Republic of),

¹²Great Ormond Street Hospital for Children Nhs Foundation Trust, Haemophilia Comprehensive Care Centre - Londres (United Kingdom),
¹³Haemophilia Centre, Department of Haematology, Aarhus University - Aarhus (Denmark),
¹⁴Clinic of Children's Diseases, Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos - Vilnius (Lithuania),
¹⁵Ronald Savers Haemophilia Treatment Centre and Clinical Thrombosis Service, the Alfred Hospital - Melbourne (Australia),
¹⁶Centres de Ressources et de Compétences des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles, Chu Kremlin-Bicêtre et Umr_s1176 Inserm - Bicêtre (France)

Introduction : Le concizumab est un anticorps monoclonal inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) en cours de développement en tant que traitement prophylactique par voie sous-cutanée administré une fois par jour pour l'hémophilie A/B avec inhibiteurs (HAWl/HBwl) ou sans inhibiteurs (HA/HB). L'efficacité et la sécurité d'emploi du concizumab chez les patients atteints d'HAWl/HBwl et d'HA/HB ont été évaluées dans les essais de phase 3 explorer7 (NCT04083781) et explorer8 (NCT04082429), respectivement. Les résultats de l'analyse principale et de l'analyse de confirmation (à la date limite de 32 semaines) ont été présentés précédemment ; les résultats de l'analyse à la date limite de 56 semaines sont présentés ici.

Matériels et Méthodes : Les 4 bras de chaque essai étaient constitués de patients de sexe masculin (≥ 12 ans) atteints d'HAWl/HBwl et d'HA/HB. Le bras 1 a reçu du concizumab après 24 semaines de traitement à la demande ; les bras 2 à 4 ont reçu du concizumab dès le début de l'étude. Le schéma posologique consistait en une dose de charge de 1,0 mg/kg (jour 1), puis une dose quotidienne de 0,20 mg/kg (jour 2+), avec un ajustement potentiel à 0,15 ou 0,25 mg/kg en fonction de la concentration plasmatique de concizumab après 4 semaines. La date limite de 56 semaines a été définie comme le moment où tous les patients des bras 2 à 4 du concizumab avaient effectué la visite de la semaine 56 ou arrêté définitivement le traitement. Les épisodes hémorragiques ont été analysés sur la base de l'ensemble d'analyse complet des patients (bras 1 à 4) sous traitement, à l'exclusion des périodes de traitement auxiliaire, depuis le début du nouveau schéma posologique de concizumab jusqu'à la date limite de 56 semaines (explorer7/explorer8), ou jusqu'au schéma posologique initial de concizumab pour les patients non exposés au nouveau schéma posologique (explorer7).

Résultats : Les analyses des épisodes hémorragiques à la date limite de 56 semaines comprenaient les patients des bras 1 à 4 exposés au concizumab (c'est-à-dire, y compris les patients du bras 1 qui sont passés à la prophylaxie par concizumab après 24 semaines de traitement à la demande). Elles comprenaient 76 patients atteints d'HAWl, 51 patients atteints d'HBwl (explorer7), 80 patients atteints d'HA et 64 patients atteints d'HB (explorer8). Le taux de saignements annualisé médian (intervalle interquartile) pour les épisodes hémorragiques spontanés et traumatiques traités sous prophylaxie par concizumab était de 0,7 (0,0 à 3,0) pour l'HAWl, de 1,1 (0,0 à 3,2) pour l'HBwl, de 1,7 (0,0 à 4,5) pour l'HA et de 2,8 (0,0 à 6,4) pour l'HB. Aucun événement thromboembolique n'a été rapporté depuis la reprise des essais jusqu'à la date limite de 56 semaines des deux essais.

Conclusion : Les patients exposés au concizumab ont maintenu un faible taux de saignement avec un profil de sécurité d'emploi favorable après > 1 an d'exposition.

00040 - Factor XI deficiencies and deliveries - an observational study in Paris Saclay Hospitals

C. Lavenu-Bombed¹, M. Billeret², A. Blandinières¹, D. Touati³, R. Garreau⁴, C. Desconclois⁴, A. Le Gouez⁵, M. Bruyère²

¹Service Hématologie Biologique CRC Mhemo, Hôpital Bicêtre, APHP; Inserm Umr 1176, Université Paris Saclay - Le Kremlin Bicêtre (France),

²Service d'anesthésie-Réanimation Médecine Péri Opératoire, APHP Hôpital Bicêtre - Le Kremlin Bicêtre (France),

³Service Hématologie Biologique CRC Mhemo, Hôpital Bicêtre, APHP; Université Paris Saclay - Le Kremlin Bicêtre (France),

⁴Service Hématologie Biologique, APHP Hôpital Bécélère - Clamart (France),

⁵Service d'anesthésie-Réanimation, APHP Hôpital Bécélère, - Clamart (France)

Introduction: Factor XI (FXI) deficiency is a rare bleeding disorder. The incidence (about 1 to 10/million) is underestimated because of an important variability of the bleeding phenotype. The weak correlation between FXI level and bleeding manifestations complicates the establishment of a threshold allowing invasive procedures, in particular for neuraxial anesthesia (NA) (epidural and spinal anesthesia) in obstetrical context. In our hospitals, we used the threshold of 40% without personal bleeding history to authorize NA for deliveries. To determine if this threshold could be lowered, we retrospectively studied women with FXI deficiency (FXI<50%) admitted in two high risk obstetric services during 7 years.

Matériels et Méthodes : This study was conducted in two high-risk two high-risk obstetric departments (Bicêtre and Antoine Bécélère hospitals, Paris Saclay, APHP). From January 1st, 2014 to January 31st, 2021, pregnant women with FXI level determination <50% were retrospectively identified from the lab software and electronic medical records were evaluated.

Résultats : We could study 109 deliveries corresponding to 103 women. 5 women (6 deliveries) were yet followed for FXI deficiency (21-36%) with a bleeding symptomatology. None of them underwent neuraxial anesthesia. One woman (2 deliveries) was followed for familial thrombophilia and had an incidental discovery of FXI deficiency. She had epidural anesthesia only for one delivery (FXI 40%). For the remaining 101 deliveries (97 patients), FXI deficiency was discovered incidentally during pregnancy follow-up. 19 women reported bleeding symptomatology, only 2 with also family history. FXI level was < 30% for 6 women. NA was realized in 9 deliveries (7 epidural and 2 spinal anesthesia). The other women did not report bleeding symptoms and only 4 had a familial history of bleeding. FXI level was < 30% for 7 women. NA was realized in 59 deliveries (40 epidural and 19 spinal anesthesia). For all reported NA, FXI levels were > 30% and we did not observed hemorrhagic complication, whatever the level of FXI.

Conclusion : Results of this study are in agreement with previous data suggesting that, in the absence of a bleeding history, the threshold of FXI level \geq 30% is sufficient to allow NA without excess bleeding risk (Trossaert, 2023).

Published data even suggest that this practice could be extended to FXI<30% according to clinical data, which requires further studies (Abulafia, 2020).

00043 - Efficacy and safety of a recombinant Von Willebrand Factor treatment in acquired von Willebrand syndrome in case of bleeding and surgical procedures

D. Desprez¹, L. Pierre¹, X. Hittinger², A. Babuty², L. Sattler³, C. Terniesen², A. Herb¹, M. Trossaert², A.C. Gérout⁴, M. Fouassier², J. Wimmer⁵, O. Feugeas¹, N. Drillaud²

¹CRC MHC - Strasbourg (France),

²CRC MHC - Nantes (France),

³Laboratoire Hémostase - Strasbourg (France),

⁴Pharmacie - Strasbourg (France),

⁵laboratoire Hémostase - Strasbourg (France)

Introduction : Acquired von Willebrand syndrome (AVWS) is a rare, underdiagnosed haemorrhagic disorder. Treatment of bleeding or its prophylaxis before procedure is often complex, as the majority of AVWSs result from degradation or accelerated clearance of plasma VWF, limiting the efficacy of standard treatments used in

von Willebrand disease (VWD) in cases of poor response to intravenous immunoglobulin. Since 2018, a new recombinant VWF (rVWF) concentrate that contains no Factor VIII (FVIII) but a high amount of high molecular weight VWF multimers is available in France.

Matériels et Méthodes : Aim: Describe real-world experience of using rVWF in non-surgical bleeding and surgical procedures in AVWS.

Methods: Fifteen bleeding episodes in 7 patients and 16 surgeries for 10 patients were retrospectively analysed in 2 French haemostasis centres.

Résultats : During surgeries, the median (range) number of infusions was 3 (1-8) with a preoperative loading dose of 60 IU/kg (23-118) rVWF and a total median dose of 123 IU/kg (31-542). The overall clinical efficacy was qualified as excellent, good and poor (ISTH criteria) in respectively 7 (43%), 6 (38%) and 3 (19%) procedures.

During bleeding, the median (range) number of infusions was only 1 (1-27) with a median loading dose of 58 IU/kg (17-116) rVWF, and a total median dose of 65 IU/kg (35-1488) rVWF. Bleeding control was rated markedly effective in 73% (11/15) and ineffective in 27% (4/15)

There was no accumulation of VWF or FVIII during postoperative monitoring. No thromboembolic events, anti-VWF antibodies nor adverse events were reported.

Conclusion : This French 'real-world' experience shows that rVWF could be of interest in the treatment and prophylaxis of bleeding in AVWS with no clinically significant safety concerns.

00045 - Un nouvel outil pédagogique au CRH de Rennes : "Vos débuts avec l'hémophilie sévère"

N. Bouvet¹, C. De Almeida², F. Feit¹, F. Bedel², A. Tanguy¹, M. Le Ridant², E. Lepiouff², S. Saget¹, S. Bayart¹, B. Guillet¹, O. Rouault¹

¹CRH - Rennes (France),

²CRH/AFH - Rennes (France)

Introduction : Le diagnostic d'hémophilie sévère est source de bouleversement et de rupture biographique socioprofessionnelle dans la vie quotidienne des familles. Ces difficultés sont fréquemment aggravées par des inquiétudes sur l'avenir et le manque de repère clair sur le déroulé du parcours de soins dans les premières années. Face à ce constat, l'équipe éducative du centre de référence de l'hémophilie (CRH) de Rennes (programme d'éducation thérapeutique 114-2010-35) a créé un livret intitulé « vos débuts avec l'hémophilie sévère ».

Matériels et Méthodes : La co-construction du livret a débuté en avril 2022 par l'équipe éducative du CRH de Rennes qui comprend 4 patients parents ressources (PPR), 3 infirmières, 2 médecins, et 1 secrétaire. Le constat des difficultés des premiers pas des familles dans l'hémophilie sévère était initialement partagé par tous, et observé dans 2 travaux de recherche menés au CRH. La construction de cet outil a nécessité 18 mois de réflexions individuelles et de discussions collectives (10 réunions présentielles ou distancielles). Les éléments importants des différentes étapes du parcours de soins initial des familles ont ainsi pu être dégagés. Afin d'obtenir un résultat harmonieux, une graphiste professionnelle a réalisé la mise en forme du livret. Le projet a été soutenu par l'ABHW (Association Bretagne des Hémophiles et Willebrand), Comité Régional de l'Association Française des Hémophiles.

Résultats : Le travail de chacun s'est concrétisé avec l'impression du livret en mars 2024 (Figure 1). Il comprend 8 pages fixes et 12 feuillets volants. Les pages fixes décrivent le CRH avec ses missions et les étapes du parcours de soin proposé à l'enfant et ses parents durant les 3 premières années, avec la description des consultations prévues et leur déroulé.

Les feuillets volants portent sur différents thèmes : pathologie, différents traitements, utilisation de l'argile, trousse de secours, communication avec l'enfant, conduite à tenir pour les différents intervenants (crèche, école...), ressources utiles, idées reçues, éducation thérapeutique (ETP). Elles seront données au fur et à mesure des besoins ressentis et insérées dans le livret. Elles sont destinées à accompagner les familles et leur entourage pour les aider à mieux appréhender l'hémophilie sévère. Le livret sera distribué aux familles à chaque nouveau diagnostic. Il suivra l'évolution de la prise en charge des enfants grâce aux feuillets additionnels qui pourront être modifiés ou complétés.

Conclusion : Chaque nouveau diagnostic d'hémophilie sévère nécessite l'accompagnement des familles par les soignants et PPR. Une description claire des étapes du parcours de soins à venir en est un élément essentiel. En cela, notre livret constitue un outil pédagogique important qui servira de support lors des séances d'ETP personnalisées. Son évaluation s'effectuera progressivement avec les nouvelles familles.

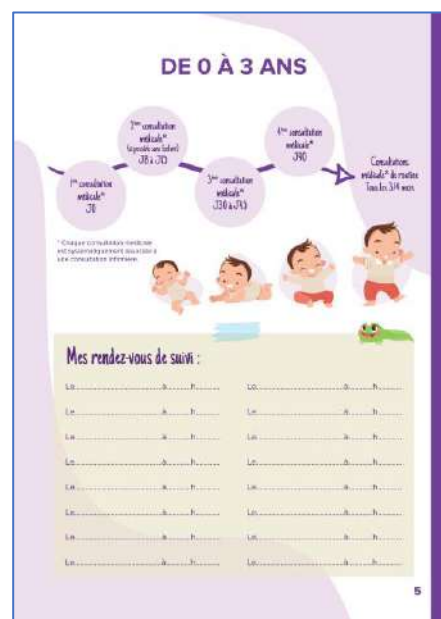
Vos débuts avec l'hémophilie sévère



Page 4 du livret



Page 5 du livret



00049 - Syndrome lupus anticoagulant-hypoprothrombinémie post-infectieux pédiatrique : étude de 8 cas

C. Habay¹, D. Lasne¹, C. Bally², A. Harroche², A. Blandinières³, C. Granier⁴, C. Auditeau¹, Y. Huguenin⁵, A. Ryman⁶, L. Weinmann⁷, Y. Burnel⁸, S. Jaouen⁹, D. Borgel¹, M.A. Dragon-Durey⁴, L. Darnige⁸

- ¹Laboratoire d'hématologie Biologique, AP-HP, Hôpital Necker Enfants Malades - Paris (France),
- ²Centre de Traitement de l'hémophilie, AP-HP, Hôpital Necker Enfants Malades - Paris (France),
- ³Laboratoire d'hématologie Biologique, AP-HP, Hôpital Bicêtre - Kremlin Bicêtre (France),
- ⁴Laboratoire d'immunologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Aphp - Paris (France),
- ⁵Hématologie Pédiatrique, Chu Bordeaux - Bordeaux (France),
- ⁶Laboratoire d'hématologie, Hôpital Cardiologique, CHU De Bordeaux - Bordeaux (France),
- ⁷Laboratoire d'hématologie, CHU Bordeaux - Bordeaux (France),
- ⁸Laboratoire d'hématologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Aphp - Paris (France),
- ⁹Laboratoire d'hématologie, CHU De Brest - Brest (France)

Introduction : Le syndrome lupus anticoagulant-hypoprothrombinémie (SLAH) est un syndrome rare qui associe la présence d'un anticoagulant lupique et d'un anticorps anti-facteur II (FII, prothrombine) acquis. Chez l'enfant, il s'agit le plus fréquemment d'un SLAH post-infectieux, alors que chez l'adulte il est le plus souvent associé à une pathologie auto-immune. Contrairement au syndrome des anti-phospholipides, il est associé à un risque hémorragique car les anticorps anti-FII entraînent une augmentation de la clairance du FII.

Matériels et Méthodes : Nous avons identifié rétrospectivement 8 cas de SLAH pédiatrique dans 5 centres hospitaliers français entre novembre 2018 et mars 2024 et recueilli les caractéristiques cliniques, biologiques et de prise en charge de ces patients. Ces anticorps inhibiteurs ne sont pas détectés par les tests de coagulation (méthode Bethesda/Nijmegen). Le diagnostic de SLAH a été confirmé dans tous les cas par la détection d'anticorps anti-FII par méthode ELISA (Orgentec). Un ELISA anti phosphatidylsérine/prothrombine (PS/PT) (Werfen) a également été effectué. Les résultats sont exprimés en médiane et valeurs extrêmes (min-max) (table 1).

Résultats : L'âge médian de notre série était de 5 ans (1-12) avec un sexe ratio de 1. Des ecchymoses spontanées, des gingivorragies

ou des ménorragies, ont été rapportées dans 7 cas nécessitant un traitement à visée hémostatique (facteur VII activé recombinant, acide tranexamique, électrocoagulation) chez 3 cas. Ils ont tous présenté une infection gastro-intestinale précédant les symptômes. Le taux de prothrombine (TP) était diminué dans 7 cas avec une médiane à 56 % (35-72) et le taux de FII était diminué dans tous les cas avec un nadir médian de 15% (3,5-30) qui a été observé dans les 7 jours (2-14) suivants l'infection. Le ratio du temps de céphaline avec activateur (TCA) était allongé pour tous les patients (1,85 ; 1,22-2,64). Dans 100 % des cas, la recherche d'anticorps anti-FII était positive d'isotype IgG uniquement, et en anti-PS/PT à titres très positifs en IgG et plus faibles en IgM. La diminution spontanée du titre d'IgG anti-FII était associée à une augmentation du taux de FII avec un effet miroir. Dans 1 cas, un diagnostic de lupus a été posé de façon concomitante au SLAH, avec initiation d'un traitement par corticoïdes et rituximab.

Conclusion : Devant des saignements anormaux chez un enfant ayant un antécédent récent de virose notamment digestive, il est important d'évoquer le diagnostic de SLAH. Les examens de laboratoires mettent alors en évidence un TP bas, un allongement significatif du TCA, une diminution isolée du FII et la présence d'un anticoagulant de type lupique. La recherche d'anticorps anti-FII par méthode ELISA permet de confirmer le diagnostic et de suivre l'évolution. Dans notre série, l'évolution a été rapidement spontanément favorable et un complément de bilan d'auto-immunité a permis de diagnostiquer un cas de lupus pédiatrique.

Caractéristiques des 8 cas de SLAH

TABLE 1. Caractéristiques des 8 cas de SLAH		
Epidémiologie		
Femme, n (%)	4 (50%)	
Âge, médiane (étendue)	5 ans (1-12)	
Manifestations hémorragiques		
Saignements anormaux, n (%)	7 (88%)	
Traitement hémostatique, n (%)	3 (38%)	
Pathologies associées		
Infection gastro-intestinale, n (%)	8 (100%)	
Délais infection-nadir FII, médiane (étendue)	7 jours (2-14)	
Lupus, n (%)	1 (13%)	
Examens de laboratoire		Val Ref
Taux de prothrombine, médiane (étendue)	56% (35-72)	(> 70)
Ratio temps de céphaline + Kaolin, médiane (étendue)	1,85 (1,22-2,64)	(< 1,20)
Taux de facteur II, médiane (étendue)	15% (3,5-30)	(60-140)
IgG Anti-FII, positif, n (%)	8 (100%)	
Titre IgG anti-FII, médiane (étendue)	155 U (44-525)	(< 10)
IgM Anti-FII, positif, n (%)	0 (0%)	
IgG Anti-PS/PT, positif, n (%)	8 (100%)	
IgM Anti-PS/PT, positif, n (%)	8 (100%)	

00051 - Sécurité d'emploi, tolérance, pharmacocinétique et pharmacodynamie de Mim8 chez des patients atteints d'hémophilie A : extension de l'étude FRONTIER1

N. Béranger¹ (présente au nom des auteurs), P. Chowdary², S.R. Lentz³, L. Gil⁴, F.J. López-Jaime⁵, J. Windyga⁶, I. Licaj⁷, I. Matytsina⁸, J. Mahlangu⁹

¹Novo Nordisk Rare Disease France - Puteaux (France), ²Katharine Dormandy Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Free Hospital - Londres (United Kingdom), ³Department of Internal Medicine, University of Iowa - Iowa City (United States),

⁴Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Poznań University of Medical Sciences - Poznań (Poland), ⁵Hospital Universitario Regional de Málaga - Málaga (Spain), ⁶Department of Hemostasis Disorders and Internal Medicine, Laboratory of Hemostasis and Metabolic Diseases, Institute of Hematology and Transfusion Medicine - Varsovie (Poland), ⁷Novo Nordisk A/s - Madrid (Spain), ⁸Novo Nordisk A/s - Søborg (Denmark), ⁹Department of Molecular Medicine and Haematology, University of the Witwatersrand, National Health Laboratory Service, and Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital - Johannesburg (South Africa)

Introduction : Mim8 (dénécimig) est un nouvel anticorps bispécifique, entièrement humain, mimétique du facteur VIII (FVIII) activé, pour le traitement de l'hémophilie A (HA) avec ou sans inhibiteurs du FVIII. Dans la partie d'escalade de dose de phase 1/2 de l'étude FRONTIER1 (NCT04204408), Mim8 a été bien toléré. Nous rapportons les données de la phase d'extension de la partie à doses multiples croissantes (DMC) de l'étude FRONTIER1

Matériels et Méthodes : Les patients (âgés de 12 à 64 ans) atteints d'HA sévère qui ont terminé la phase initiale d'escalade de dose de 12 semaines de la partie à DMC de l'étude FRONTIER1 sont entrés dans la phase d'extension jusqu'à la semaine 176. L'administration a été effectuée par voie sous-cutanée en fonction du poids, avec des doses plus faibles administrées aux patients pesant de 30 à 59,9 kg. Les doses de Mim8 dans les cohortes 1 à 5 pour les patients pesant ≥ 60 kg (< 60 kg) étaient les suivantes : 1,2 (1) mg une fois par semaine (1x/sem.), 3,8 (2,4) mg 1x/sem., 15 (11) mg 1x/sem., 60 (41) mg une fois toutes les 4 semaines (1x/4sem.) ou 35 (24) mg 1x/sem. Au cours de la phase d'extension, les patients sont passés à une dose d'entretien de 11 (6) mg 1x/sem. ou de 46 (30) mg 1x/4 sem. afin d'assurer une exposition adéquate à Mim8, conformément aux essais de phase 3.

Critère d'évaluation principal : nombre d'événements indésirables émergeant du traitement (EIET). Critères d'évaluation secondaires : réactions au site d'injection (RSI) et apparition d'anticorps anti-Mim8. Les données pharmacocinétiques (PK), pharmacodynamiques (PD) et relatives aux événements hémorragiques ont été consignées.

Résultats : Au total, 41 patients sont entrés dans la phase d'extension ; 39 ont été exposés à des doses d'entretien. La durée totale d'exposition à Mim8 était de 69,5 ans. Dans la phase d'extension, 5 (12,2 %) patients ont présenté 7 EIET graves, tous non liés à Mim8 ; tous se sont rétablis ou étaient en cours de rétablissement. Le taux, le type ou la sévérité des EIET n'étaient pas dose-dépendants. Sur 485 injections, 6 (1,2 %) RSI ont été consignées chez 6 (14,6 %) patients. Aucune réaction d'hypersensibilité à Mim8 ni aucun anticorps anti-Mim8 n'ont été détectés. Lors de l'administration de doses d'entretien 1x/sem. et 1x/4 sem., respectivement, 21 patients sur 31 (67,7 %) et 8 patients sur 9 (88,9 %) n'ont eu aucun saignement. Lors de l'administration de doses d'entretien, l'exposition à Mim8 s'est stabilisée dans la plage cible de 4,3 à 7,1 µg/dl. Les pics de thrombine sont restés stables dans la phase d'extension et dans la plage cible de 150 à 200 nM lors de l'administration de doses d'entretien. Aucune variation dose-dépendante des taux de D-dimères, de fragment 1+2 de la prothrombine ou de fibrinogène n'a été observée.

Conclusion : Dans la phase d'extension de l'étude FRONTIER1, Mim8 a été considéré comme bien toléré, aucun problème de sécurité d'emploi substantiel ou anticorps anti-Mim8 n'ayant été observé. Le profil de sécurité d'emploi de Mim8 était cohérent avec celui de la phase principale de l'étude FRONTIER1. Le profil PK/PD de Mim8 était cohérent pour toutes les doses reçues.

00053 - Emicizumab en hémophilie A : 10 ans de données de tolérance des événements thromboemboliques et microangiopathies thrombotiques

A. Gaude¹, K. Sarouei², S. Barlera³, L. Polito⁴, G. Tobaruela⁴, J.M.L. Biondo²

¹Chugai Pharma France - Puteaux (France),

²Genentech, Inc. - South San Francisco, Ca (United States),

³Parexel International - Milan (Italy),

⁴F. Hoffmann-La Roche Ltd - Bâle (Switzerland)

Introduction : L'étude de phase III HAVEN 1 a mis en évidence un risque d'événements thrombo-emboliques (ETs) et de microangiopathies thrombotiques (MATs) chez des personnes atteintes d'hémophilie A congénitale (pHAc) traitées par emicizumab en association avec le concentré de complexe prothrombique activé (CCPa) à > 100 U/kg/24h pendant ≥ 24 heures. Alors que > 24 000 patients ont reçu emicizumab depuis sa commercialisation (à la date du 18 juillet 2023, données internes Roche), des données de tolérance d'une prophylaxie chez des pHAc sont rapportées.

Matériels et Méthodes : Les données de tolérance sur les ETs/MATs issues d'essais cliniques, de registres, de programmes d'accès précoce et compassionnel et de notifications spontanées post-commercialisation ont été analysées. Les ETs ont été identifiés selon la terminologie du Dictionnaire Médical des Affaires Réglementaires (MedDRA v26.0), avec la recherche « Événements Emboliques et Thrombotiques » Question MedDRA Normalisée (large). Les MATs ont été définies selon les termes préférentiels MedDRA suivants : syndrome hémolytique et urémique, anémie hémolytique microangiopathique, microangiopathie, MAT, purpura thrombotique thrombocytopenique et MAT limitée aux reins.

Résultats : Au 1er août 2023, un total de 155 événements répertoriés dans la base internationale de données de pharmacovigilance de Roche ; 97 chez des pHAc, dont 34 depuis la précédente analyse (15 mai 2022). Deux ETs et les 5 MATs étaient liés au CCPa (> 100 U/kg/24h pendant ≥ 24h) ; 90 ETs étaient non liés. Le nouveau cas de MAT déclaré depuis la précédente analyse était dû à un surdosage en CCPa, par rapport aux recommandations, pour le traitement d'une hémorragie diverticulaire chez un patient atteint d'HA sévère qui s'est ensuite rétabli. Pour 81 ETs non liés au CCPa ni au dispositif d'injection, l'âge médian (min-max) au moment de l'événement était de 48 (0,8-84) ans ; 55 (67,9%) ETs étaient liés à ≥ 1 facteur de risque cardiovasculaire/thrombotique et 26 (32,1%) pour lesquels les informations rapportées étaient insuffisantes. Onze (13,6%) des 81 ETs et 2 (40%) des 5 MATs ont conduit à l'arrêt d'emicizumab. Cinq ETs (6,2%) ont été d'évolution fatal : 2 infarctus du myocarde et 1 événement vasculaire cérébral chez 3 patients présentant de multiples facteurs de risque, et 2 événements de coagulation intravasculaire disséminée liés à une pneumonie chez 2 personnes âgées de plus de 70 ans.

Conclusion : Aucun nouveau signal de tolérance lié à ces risques n'a été rapporté depuis le dernier cut-off de données et le rapport bénéfice/risque reste favorable. Les autorités de santé n'exigent plus de transmission spéciale pour les ETs/MATs pour emicizumab. Cependant, la surveillance et la collecte des données de tolérance se poursuit, sans nouveau signal de tolérance lié à ces risques rapporté à ce jour avec un nombre de patients croissant exposés à emicizumab.

00055 - French real-word data on rIX-FP prophylaxis use in adolescent-adult patients with haemophilia B

A. Fournel¹, S. Castet², B. Frotscher³, B. Gillet⁴, D. Desprez⁵, B. Guillet⁶, B. Tardy⁷, A. Rauch⁸, P. Chamouni⁹, C. Biron-Andreani¹⁰, J.B. Valentin¹¹, A. Harroche¹², Y. Dargaud¹³, B. Pan-Petesht¹⁴, R. D'oiron¹⁵, C. Berger¹⁶, C. Reynes¹⁷, T. Lauvray¹⁸, E. De Raucourt¹⁹, A. Hassoun²⁰, A. Lebreton²¹, V. Cussac²², H. Catovic²³, C. Martin²³, F. Volot²⁴

¹CRC-MHC, University Hospital - Besancon (France),

²CRC-MHC, University Hospital - Bordeaux (France),

³CRC-MHC, University Hospital - Nancy (France),

⁴Hematology Laboratory and Hemophilia Reference Centre, Centre Hospitalier Universitaire De Caen - Caen (France),

⁵CRC-MHC, University Hospital - Strasbourg (France),

⁶Chrcrc-Mhc, University Hospital-Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, Ehesp, Irset-Umr_s 1085 - Rennes (France),

⁷CRC-MHC, University Hospital-Inserm Cic 1408, Saint-Etienne University Hospital Center - Saint-Etienne (France),

⁸CRC-MHC, National Reference Willebrand Centre, University Hospital - Lille (France),

⁹CRC-MHC, University Hospital - Rouen (France),

¹⁰CRC-MHC, University Hospital - Montpellier (France),

¹¹CRC-MHC, University Hospital - Tours (France),

¹²CRC-MHC, Department of Hematology, University Hospital Necker Enfants Malades - Paris (France),

¹³Clinical Hemostasis Unit, National Reference Center of Hemophilia, Louis Pradel Hospital-Ur 4609 Hemostasis And Thrombosis, Claude Bernard University - Lyon (France),

¹⁴CRC-MHC, University Hospital - Brest (France),

¹⁵CRH,CRC-MHC, Hôpital Bicêtre, Ap-Hp, Université Paris-Saclay-Hith, Umr_s1176, Inserm, Université Paris-Saclay - Le Kremlin-Bicêtre (France),

¹⁶CRc-MHC, University Hospital-Lyon University, Jean Monnet University, Inserm, U 1059, Sainbiose - Saint-Etienne (France),

¹⁷CRC-MHC, University Hospital - Annecy (France),

¹⁸CRC-MHC, University Hospital - Limoges (France),

¹⁹CRC-MHC, Mignot Hospital-University Hospital Beaujon, Aphp - Versailles (France),

²⁰CRC-MHC, Simone Veil Hospital, Gh Eaubonne-Montmorency - Eaubonne (France),

²¹CRC-MHC, University Hospital - Clermont-Ferrand (France),

²²CRC-MHC, Centre Hospitalier Du Mans - Le Mans (France),

²³CSL Behring - Paris (France),

²⁴CRC-MHC, Dijon Bourgogne University Hospital - Dijon (France)

Introduction : The OrPHEe study is an ambispective, observational study (NCT05086575) describing real-world efficacy and safety data on the use of rIX-FP prophylaxis in patients with haemophilia B (HB) in France.

Matériels et Méthodes : This interim analysis used data on dosing frequency, weekly consumption, and bleeds before and after switching to rIX-FP, collected from December 2021 to February 2024. Annualized (spontaneous) bleeding rates [A(s)BR] were calculated only in patients on prophylaxis with a follow-up of ≥ 6 months. Results are presented as median (IQR). Wilcoxon matched-pairs signed rank tests were used to compare data pre- and post-switch to rIX-FP.

Résultats : Among 166 patients included, 106 were treated on prophylaxis with rIX-FP. This analysis focused on 77 patients ≥ 12 years, including 62 (81%) with severe HB. After switching to rIX-FP, the between-infusion interval was 14 (7–14) days. Weekly consumption was 43.0 (35.5–53.0) IU/kg. ABR and AsBR were 0.5 (0.0–1.9) and 0.0 (0.0–0.7) (n=63) at 18.2 (12.3–21.9) months of follow-up. The efficacy of rIX-FP prophylaxis was considered "Excellent" or "Good" in 65/68 (95%) patients and safety "Good" in 71/71 (100%) patients. Four treatment-related adverse events were reported, including one classified as severe (hemarthrosis). Among the 43 patients previously treated with rFIXFc, 21 increased the between-infusion interval from 7 (7–11) days with rFIXFc to 14 (7–14) days with rIX-FP (p<0.0001), and 33/43 (77%) significantly reduced the weekly factor IX (FIX) consumption from 60.0 (46.4–77.9) to 42.5 (35.9–50.3) IU/kg (p<0.0001). Despite these reductions, patients treated with rIX-FP prophylaxis maintained good protection against bleeds (ABR: from 1.0 [0.0–2.0] to 0.7 [0.0–1.4]; AsBR: from 0.0 [0.0–1.0] to 0.0 [0.0–0.0]); rFIXFc and rIX-FP

respectively; n = 26) during a follow-up period of 19.3 (15.3–23.6) months.

Conclusion : To date, the OrPHEe study is the world's largest cohort of patients with HB treated with rIX-FP and confirms the good efficacy and safety observed during clinical development in adolescent-adult patients (≥ 12 years old). Data also showed that some adolescent-adult patients who switched to rIX-FP were able to reduce their injection frequency and FIX consumption whilst maintaining a good level of protection against bleeds.

00059 - French real-world data on rIX-FP prophylaxis use in paediatric patients with haemophilia B

A. Harroche¹, Y. Dargaud², Y. Huguenin³, A. Hassoun⁴, A. Fournel⁵, C. Berger⁶, F. Volot⁷, B. Frotscher⁸, C. Oudot-Challard⁹, M. Pondrom¹⁰, H. Catovic¹¹, C. Martin¹¹, A. Rauch¹²

¹CRC-MHC, Dep. of Hematology, University Hospital Necker Enfants Malades - Paris (France),

²Clinical Haemostasis Unit, National Reference Center of Haemophilia, Louis Pradel Hospital-Ur 4609 Haemostasis and Thrombosis, Claude Bernard University - Lyon (France),

³CRC-MHC, Pellegrin Hospital - Bordeaux (France),

⁴CRC-MHC, Simone Veil Hospital, Gh Eaubonne-Montmorency - Eaubonne (France),

⁵CRC-MHC, University Hospital - Besançon (France),

⁶CRC-MHC, University Hospital-Hospital-Lyon University, Jean Monnet University, Inserm, U 1059, Sainbiose - Saint-Etienne (France),

⁷CRC-MHC, Dijon Bourgogne University Hospital - Dijon (France),

⁸CRC-MHC, University Hospital - Nancy (France),

⁹CRC-MHC, University Hospital - Toulouse (France),

¹⁰CRC-MHC, University Hospital - Nice (France),

¹¹CSL Behring - Paris (France),

¹²Crc-Mhc, National Reference Willebrand Centre, University Hospital - Lille (France)

Introduction : The OrPHEe study is an ambispective, observational study (NCT05086575) describing real-world efficacy and safety data on the use of rIX-FP prophylaxis (PPX) in patients with haemophilia B (HB) in France.

Matériels et Méthodes : This interim analysis included data collected from October 2021 to February 2024. Dosing frequency, weekly consumption, and bleeds before and after switching to rIX-FP were recorded. Annualized (spontaneous) bleeding rates (A[s]BR) were calculated only in patients on PPX with a follow-up period of ≥ 6 months. Results are presented as median (IQR). Wilcoxon matched-pairs signed rank tests were used to compare data pre- and post-switch to rIX-FP.

Résultats : Among 166 patients included, 106 were treated with rIX-FP PPX. This analysis focused on 29 patients < 12 years old, including 26 (90%) severe HB patients. 22/29 (76%) were previously treated with PPX (18 with rFIXFc, 4 with rFIX).

After switching to rIX-FP, patients were treated every 7 (7–14) days, including 13 patients treated every 10 days or more. Weekly consumption was 42 (38–53) IU/kg (n=29). ABR and AsBR were 0.5 (0–2.0) and 0.0 (0.0–0.2), respectively (n=25 for both; 4 patients had a follow-up < 6 months), with a follow-up period of 19 (14–24) months. 26/27 (96%) of investigators evaluated the efficacy of rIX-FP PPX as “Excellent” or “Good”, and 27/27 evaluated the safety as “Good” (data missing for two patients). Four adverse events were reported, including one related to rIX-FP (one spontaneous haemarthrosis).

Paediatric patients previously treated with rFIXFc reduced their infusion frequency from every 7 (7–7) days to every 7 (7–14) days with rIX-FP (n=17-18 respectively; $p < 0.05$). Weekly consumption was significantly reduced with rIX-FP from 64.1 (49–83.5) to 43 (38–54) IU/kg (n=17-18 respectively; $p < 0.01$). Despite these reductions, patients treated with rIX-FP prophylaxis maintained good protection against bleeds (ABR: from 1.0 [0.0–2.5] to 0.4 [0.0–0.5]; AsBR: from 0.0 [0.0–0.5] to 0.0 [0.0–0.0]; respectively for rFIXFc

[n=17] and rIX-FP [n=15]) during a follow-up period of 21 (17–24) months.

Conclusion : To date, the OrPHEe study is the world's largest cohort of patients with HB treated with rIX-FP and confirms the good efficacy and safety observed during clinical development in paediatric patients (< 12 years old). Data also showed that some paediatric patients who switched to rIX-FP were able to reduce their injection frequency and FIX consumption whilst maintaining a good level of protection against bleeds.

00061 - Influence du sexe et de l'âge sur les fonctions plaquettaires : quid des valeurs normales d'agrégation ?

A. Dericquebourg¹, C. Nougier¹, A. De-Wreede¹

¹Service d'hématologie Biologique, Centre de Biologie et Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon - Lyon (France)

Introduction : L'interprétation des tests d'agrégation plaquettaire nécessite de disposer de valeurs normales d'agrégation pour chaque agoniste à chaque concentration testée. Dans notre laboratoire, les valeurs normales ont été déterminées sur une trentaine de volontaires sains. Or, plusieurs études ont montré l'influence de certains facteurs constitutifs sur les fonctions plaquettaires, notamment l'âge et le sexe (1-4). L'objectif de ce travail est de décrire les valeurs obtenues pour l'agrégation plaquettaire en fonction de l'âge et du sexe afin de déterminer s'il est nécessaire de définir des valeurs de référence pour chaque groupe.

Matériels et Méthodes : Une étude prospective a été réalisée sur 80 témoins : 45 hommes, 35 femmes. Les tests d'agrégation plaquettaire sont réalisés sur agrégomètre TA-8V (Stago) avec les agonistes suivants : collagène 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, ADP 5 μM , arachidonate 1 mM , ristocétine 0,5 et 1,2 mg/mL , TRAP-6 10 μM , ionophore 10 μM , PMA 0,2 μM et epinephrine 5, 2, 1 et 0,5 μM . Les résultats d'agrégation et l'âge des témoins ont été comparés par un test de Mann-Whitney à l'aide du logiciel Prism8 (GraphPad Software). Pour chaque paramètre analysé, les résultats en dehors de l'intervalle moyenne ± 2 écarts-types ont été considérés comme des *outliers* et ont été exclus de l'analyse de données. La corrélation entre l'âge et le pourcentage d'agrégation a été évaluée par un test de Spearman. Une p-value $< 0,05$ est considérée comme significative.

Résultats : Aucune différence significative des valeurs maximales d'agrégation n'a été retrouvée pour l'ensemble des agonistes, à l'exception de l'epinephrine 1 μM (tableau 1). Il n'a pas non plus été retrouvé de différence significative du temps de latence au collagène et de la vitesse initiale à la ristocétine.

L'âge n'était pas significativement différent entre les deux populations. Pour aucun des agonistes il n'a été retrouvé de corrélation entre l'âge et le pourcentage d'agrégation ($r^2 < 0,1$). Il n'a pas non plus été retrouvé de différence significative des pourcentages d'agrégation entre les populations de témoins âgés de 20 à 30 ans et ceux âgés de 31 à 60 ans (tableau 2).

Conclusion : Notre étude montre que dans la population étudiée, il n'y a pas d'influence ni du sexe ni de l'âge sur les résultats des tests d'agrégation plaquettaire. Il ne semble donc pas nécessaire d'établir des valeurs normales différentes en fonction du sexe ou de l'âge pour la population adulte.

Tableau 1

Tableau 1 : résultats des agrégations (exprimés en moyenne plus ou moins écart-type) obtenus en fonction du sexe.

	Moyenne ± Sd		Mann-Whitney p-value
	H (n = 45)	F (n = 35)	
TL Collagène 2 µg/ml	39 ± 9 s	36 ± 6 s	0,3404
AGRmax Collagène 2 µg/ml	84 ± 6 %	86 ± 4 %	0,2617
AGRmax ADP 5 µM	83 ± 7 %	86 ± 6 %	0,1175
AGRmax Arachidonate 1 mM	87 ± 6 %	87 ± 4 %	0,8836
Vélocité Ristocétine 1,2 mg/ml	102 ± 27 %/sec	117 ± 31 %/sec	0,0992
AGRmax Ristocétine 1,2 mg/ml	93 ± 5 %	93 ± 5 %	0,5472
AGRmax Ristocétine 0,5 mg/ml	5 ± 4 %	4 ± 2 %	0,9198
AGRmax TRAP-6 10 µM	87 ± 5 %	86 ± 6 %	0,7724
AGRmax Ionophore 10 µM	81 ± 6 %	82 ± 4 %	0,3178
AGRmax PMA 0,2 µM	78 ± 11 %	81 ± 13 %	0,1210
AGRmax Epinephrine 5 µM	84 ± 8 %	86 ± 6 %	0,1851
AGRmax Epinephrine 2 µM	83 ± 7 %	85 ± 7 %	0,0708
AGRmax Epinephrine 1 µM	81 ± 8 %	86 ± 6 %	0,0208*
AGRmax Epinephrine 0,5 µM	83 ± 8 %	85 ± 6 %	0,0876
AGRmax spontanée	5 ± 3 %	5 ± 5 %	0,7492
Age	33 ± 10 ans	31 ± 8 ans	0,5100

Sd, écart-type ; H, hommes ; F, femmes ; TL, temps de latence ; AGRmax, agrégation maximale rendue par l'automate
* différence significative (p < 0,05)

Tableau 2

Tableau 2 : résultats des agrégations (exprimés en moyenne plus ou moins écart-type) obtenus en fonction des groupes d'âge.

	Moyenne ± Sd		Mann-Whitney p-value
	[20-30] ans (n = 31)	[31-60] ans (n = 16)	
AGRmax Collagène 2 µg/ml	87 ± 8 %	84 ± 8 %	0,4836
AGRmax ADP 5 µM	82 ± 6 %	81 ± 11 %	0,8853
AGRmax Arachidonate 1 mM	84 ± 16 %	86 ± 7 %	0,9734
AGRmax Ristocétine 1,2 mg/ml	92 ± 7 %	99 ± 4 %	0,7984
AGRmax Ristocétine 0,5 mg/ml	5 ± 4 %	8 ± 8 %	0,2371
AGRmax TRAP-6 10 µM	88 ± 5 %	87 ± 5 %	0,9911
AGRmax Ionophore 10 µM	80 ± 6 %	81 ± 5 %	0,4610
AGRmax PMA 0,2 µM	78 ± 11 %	76 ± 11 %	0,5123
AGRmax Epinephrine 5 µM	83 ± 5 %	84 ± 9 %	0,5202
AGRmax Epinephrine 2 µM	81 ± 6 %	81 ± 8 %	0,8275
AGRmax Epinephrine 1 µM	80 ± 15 %	77 ± 22 %	0,3315
AGRmax Epinephrine 0,5 µM	75 ± 23 %	73 ± 25 %	0,7820
AGRmax spontanée	5 ± 3 %	5 ± 2 %	0,5958

Sd, écart-type ; AGRmax, agrégation maximale rendue par l'automate

Bibliographie

[1] Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Guidi GC. Coagulation testing in pediatric patients: the young are not just miniature adults. *Semin Thromb Hemost.* 2007 Nov;33(8):816-20.
 [2] Toulon P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications. *Int J Lab Hematol.* 2016 May;38 Suppl 1:66-77.
 [3] Johnson M, Ramey E, Ramwell PW. Sex and age differences in human platelet aggregation. *Nature.* 1975 Jan 31;253(5490):355-7.
 [4] Coleman JR, Moore EE, Kelher MR, Samuels JM, Cohen MJ, Sajaia A, Banerjee A, Silliman CC, Peltz ED. Female platelets have distinct functional activity compared with male platelets: Implications in transfusion practice and treatment of trauma-induced coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019 Nov;87(5):1052-1060.

00079 - L'utilisation des photographies comme aide à la coordination à distance par le binôme infirmière-médecin

S. Delienne¹, B. Guillet³, N. Guerin², O. Rouault³, G. Racape⁴, C. Massimino⁵, S. Gérard⁶, G. Minnaert⁵, C. Cerato-Blanc⁷, J. Rabout⁸, C. Paës⁹, C. Chenuel¹⁰

- ¹CHU Dijon - Dijon (France),
- ²CHU Caen - Caen (France),
- ³CHU Rennes - Rennes (France),
- ⁴CHU Bordeaux - Bordeaux (France),
- ⁵Laboratoire Roche - Paris (France),
- ⁶CHU Toulouse - Toulouse (France),
- ⁷CHU Nice - Nice (France),
- ⁸CHU Martinique - Martinique (France),
- ⁹CHU Reims - Reims (France),
- ¹⁰CHU Nancy - Nancy (France)

Introduction : Lors d'un saignement avéré ou suspecté par le patient, un aidant ou un infirmier (IDE) libéral, il est recommandé de contacter le centre de suivi maladie hémorragique rare (CMHR) du patient. La description des symptômes se fait le plus souvent par téléphone. Cet outil de communication exclusivement verbal est donc essentiel mais il peut générer une appréciation erronée de l'état clinique réel du patient. Or, l'exhaustivité du tableau clinique constitue un critère clé pour le binôme IDE-médecin afin de décider de la prise en charge la plus adaptée : se rendre au CMHR, au CH le plus proche, ou organiser les soins au domicile. La transmission de

photographies de la zone concernée pourrait alors être une donnée complémentaire importante pour effectuer un pré-diagnostic en "distanciel". Trois hypothèses ont été explorées : H1) les photos apportent des données complémentaires utiles au binôme IDE-médecin dans son appréciation à distance des signes hémorragiques avérés ou suspectés. H2) Les patients sont capables de transmettre des photos exploitables à l'IDE. H3) Les photos présentent un intérêt dans d'autres situations que les hémorragies. Cette action s'inscrit dans la phase II du projet OASIS (partenariat Fidel/hem Roche), visant à reconnaître le rôle pivot de l'infirmière en homophilie en matière de coordination du parcours.

Matériels et Méthodes : Recueil de données par auto-questionnaire sur les pratiques infirmières de coordination auprès d'IDE de 8 CMHR français pendant 8 mois (1/11/23 au 30/06/24). Échanges entre pairs sur 15 cas cliniques relatifs à un saignement avec utilisation de la photo
 Discussion des résultats intermédiaires au sein d'un groupe multidisciplinaire IDE-médecins-cadre de santé-patient ressource-représentante de la filière MHEMO.

Résultats : Les IDE de coordination contactées en première intention pour les patients ont renseigné 109 items (Figure 1). 35 cas sont liés à un signe hémorragique : 10 suspicions de saignement, 17 accidents hémorragiques, 8 suivis d'accidents hémorragiques
 27 cas ont donné lieu à une transmission de photos :

- 15 pour motif hémorragique (Tableau 1) ; pour 10 cas sur 15, cela a été déterminant dans l'évaluation clinique et le diagnostic
- 10 pour suivi en pré- ou post-opératoire
- 2 consultations de suivi

Description de 3 cas cliniques avec l'utilisation déterminante de la photo : suivi post-opératoire d'une ligamentoplastie de genou, accident hémorragique grave, suivi hématome du pied
 Un cas complémentaire avec recours à la visio contribuant à un gain de temps dans la prise en charge à distance d'un patient ayant fait une chute en scooter lors d'un voyage à l'étranger

Conclusion : Valeur ajoutée de la photo pour l'évaluation distancielle des accidents hémorragiques et le suivi post-opératoire
 Déploiement facile de l'utilisation de la photographie, élargissement possible à la vidéo.
 Rôle pivot de l'IDE coordinatrice dans la sollicitation et l'échange de ces informations patient/médecin
 Intérêt de l'utilisation de l'outil visioconférence ?

Figure 1 : répartition en % des 109 items de coordination à distance par l'IDE

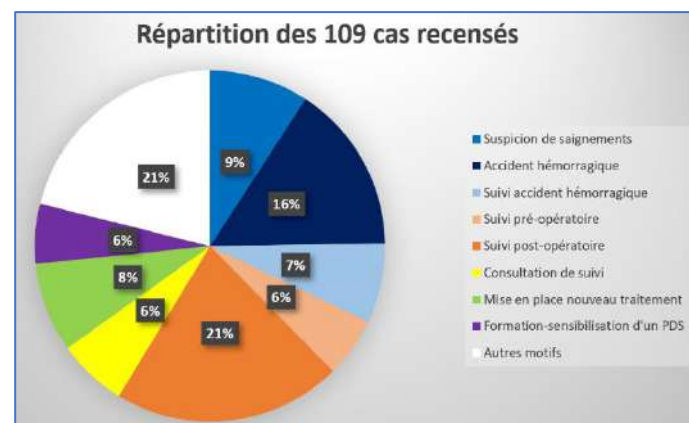


Tableau 1 : synoptique des réponses des infirmières pour les 15 cas cliniques de coordination à distance pour des motifs hémorragiques avec utilisation de la photo

	Centre 1			Centre 2			Centre 3			Centre 4					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Motif de l'échange à distance															
Suspicion de saignements possibles dans les articulations															
Accident hémorragique															
Suivi d'accident hémorragique ou hémolyse															
Souhait de recourir à une autre modalité d'échange															
La transmission des photos a été déterminante															
La transmission des photos a complété le diagnostic et apporté en plus sans être déterminante															
Les photos n'ont pas été suffisamment informatives (par ex. problème avec l'angle de la photo)															
La transmission des photos n'a le lien apporté de ce fait															
La transmission des photos a complété l'évaluation clinique et a éventuellement été de la confirmation															
Répartition ville-hôpital du parcours															
Les photos ont permis une prise en charge totale du patient à distance sans intervention d'un FBS en ville															
Les photos ont permis une prise en charge totale du patient à distance avec intervention d'un FBS en ville															
Les photos ont accéléré la prise en charge mais nécessitent d'être complétées par des soins au centre															
Même avec les photos, l'accès au centre a été retardé ou a dû être évité															
Même avec les photos, l'accès au centre a permis de venir à bout dans des délais rapides															
Optimisation du parcours															
Les photos ont permis de confirmer et optimiser le parcours (gain de temps global, gain d'acte remboursé)															
L'apport des photos a permis d'optimiser un peu le parcours sans l'améliorer significativement															
L'apport des photos a permis d'optimiser le parcours en pratique pour l'équipe soignante															
Rôle de l'infirmière de coordination															
L'infirmière a pris en charge la partie de soins à distance et a travaillé grâce aux photos															
L'infirmière a été en mesure de fournir des éléments clés complémentaires															
La prise en charge par l'infirmière n'a pas été meilleure dans ce contexte avec photos															

00081 - Suivi à long terme des patients atteints d'hémophilie A de l'essai de phase I/II du Dirloctocogène Samoparavec (SPK-8011)

C. Tessier¹ au nom de L. George², S.E. Croteau³, T. Chang⁴, M.E. Eyster⁵, H. Tran⁶, M.V. Ragni⁷, S. Sullivan⁸, J.E.J. Rasko⁹, J. Moormeier¹⁰, P. Angchaisukiri¹¹, J. Teitel¹², G. Kenet¹³, T. Wynn¹⁴, B. Samelson-Jones¹⁵, S. Jaeger¹⁶, J. Ramos¹⁷, F. Mingozzi¹⁸, G. Levy¹⁹

- ¹Medical Specialist - Boulogne-Billancourt Cedex (France),
- ²Director of Clinical In Vivo Gene Therapy and Attending Physician, Division of Hematology and the Raymond G. Perelman Center for Cellular and Molecular Therapeutics, Children's Hospital of Philadelphia - Philadelphia (United States),
- ³Assistant Professor of Pediatrics, Department of Pediatrics, Harvard Medical School, and Attending Physician, the Division of Hematology and Oncology, Boston Children's Hospital - Boston (United States),
- ⁴Senior Medical Director, Spark Therapeutics, Inc. - Philadelphia (United States),
- ⁵Director of the Hemophilia and Thrombosis Center and Professor of Medicine and Pathology, Department of Medicine, Division of Blood and Vascular Disorders, Penn State Health Milton S. Hershey Medical Center - Hershey (United States),
- ⁶Head of the Thrombosis & Hemostasis Unit and Director of the Hemophilia Treatment Centre, Australian Centre for Blood Diseases, Monash University - Melbourne (Australia),
- ⁷Professor of Medicine and Clinical and Translational Science, Department of Medicine, University of Pittsburgh - Pittsburgh (United States),
- ⁸President, Ceo and Hematologist, Mississippi Center for Advanced Medicine - Madison (United States),
- ⁹Head of Department, Department of Cell and Molecular Therapies, Royal Prince Alfred Hospital, And Head of the Gene and Stem Cell Therapy Program, Centenary Institute, Faculty of Medicine and Health, University of Sydney - Camperdown (Australia),
- ¹⁰Professor and Chair, Department of Medicine, Umkc School of Medicine - Kansas City (United States),
- ¹¹Professor of Medicine and Chief of The Haemostasis and Thrombosis Unit, Department of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University - Bangkok (Thailand),
- ¹²Medical Director of The Haemophilia Treatment Programme and Professor of Medicine, St Michael's Hospital Haemophilia Treatment Centre, University of Toronto - Toronto (Canada),
- ¹³Director, Israel National Hemophilia Center and Thrombosis Institute, Sheba Medical Center - Tel Hashomer (Israel),
- ¹⁴Clinical Associate Professor, Division of Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, University of Florida - Gainesville (United States),
- ¹⁵Assistant Professor of Pediatrics, Division of Hematology and the Raymond G. Perelman Center for Cellular and Molecular Therapeutics, Children's Hospital of Philadelphia - Philadelphia (United States),
- ¹⁶Head of Biostatistics, Spark Therapeutics, Inc., Philadelphia, Pa, Usa;
- ¹⁷Medical Director, Spark Therapeutics, Inc. - Philadelphia (United States),
- ¹⁸Medical Director, Spark Therapeutics, Inc. - Philadelphia (United States),
- ¹⁹Chief Science and Technology Officer, Spark Therapeutics, Inc. - Philadelphia (United States),
- ²⁰Chief Medical and Product Strategy Officer, Spark Therapeutics, Inc. - Philadelphia (United States)

Introduction : Le dirloctocogène samoparavec (SPK-8011) est une thérapie génique à vecteur viral adéno-associé en cours de

développement dans le traitement en hémophilie A (HA). Une analyse intermédiaire des études de phase I/II (NCT03003533/NCT03432520) a montré que le dirloctocogène samoparavec était bien toléré, et que les patients avaient une activité du facteur FVIII maintenue (cut-off au 30 juin 2022 ; Croteau, ASH 2022). Une description de la tolérance et de l'efficacité à long terme du dirloctocogène samoparavec ainsi qu'une nouvelle immunoprophylaxie non stéroïdienne (tocilizumab, mycophénolate mofétil) utilisée dans ces études de phase I/II est rapportée.

Matériels et Méthodes : Dans ces études simple bras, des hommes adultes atteints d'HA modérée à sévère ont reçu le dirloctocogène samoparavec (George, NEJM, 2021).

Résultats : Au 10 octobre 2023, 25 patients avaient été inclus dans différentes cohortes de doses 5x10¹¹ vg/kg (n=2), 1x10¹² vg/kg (n=3), 1,5x10¹² vg/kg (n=11), ou 2x10¹² vg/kg (n=9). Le délai médian depuis l'administration était de 220,6 semaines (min-max : 45,3–340,3). Soixante-six événements indésirables liés au traitement sont survenus : 37 liés à l'immunomodulation, 29 liés au vecteur, dont une élévation grave de l'alanine transaminase (ALT) de grade 2 ayant conduit à une hospitalisation pour administration de corticostéroïdes intraveineux. Il n'y a pas eu développement d'inhibiteur du FVIII ni d'événements thrombotiques. Au cours de la première année, 16 participants ont présenté une élévation transitoire de l'ALT ≥1,5 fois la valeur à l'inclusion ; le temps médian jusqu'à l'élévation était de 40,5 jours (Q1–Q3 : 20,5–71,5). L'expression du FVIII était maintenue chez la plupart des patients (Figures). Trois patients ont repris une prophylaxie. Le taux de saignements annualisé (ABR) médian après l'administration du dirloctocogène samoparavec était de 0,2 (Q1–Q3 : 0,0–3,2) vs un ABR historique de 5,0 (1,0–11,0) en prophylaxie (n=20) et de 0,3 (0,2–0,5) vs un ABR historique de 30,0 (15,0–36,0) en traitement à la demande (n=5). Le taux annualisé médian d'administrations de FVIII (AIR) était de 1,5 (Q1–Q3 : 0,0–5,6) après administration du vecteur vs AIR historique en prophylaxie de 104,0 (57,5–156,0) et de 0,6 (0,3–1,0) vs AIR historique de 33,0 (30,0–36,0) en traitement à la demande.

Conclusion : Les données montrent que la thérapie génique expérimentale a été bien tolérée jusqu'à 7 ans après l'administration de dirloctocogène samoparavec, avec une expression du FVIII durable et des réductions de l'ABR et de l'AIR cliniquement significatives. L'immunoprophylaxie non stéroïdienne n'a pas éliminé l'utilisation de stéroïdes en traitement d'une réponse immunitaire présumée.

Figure 1

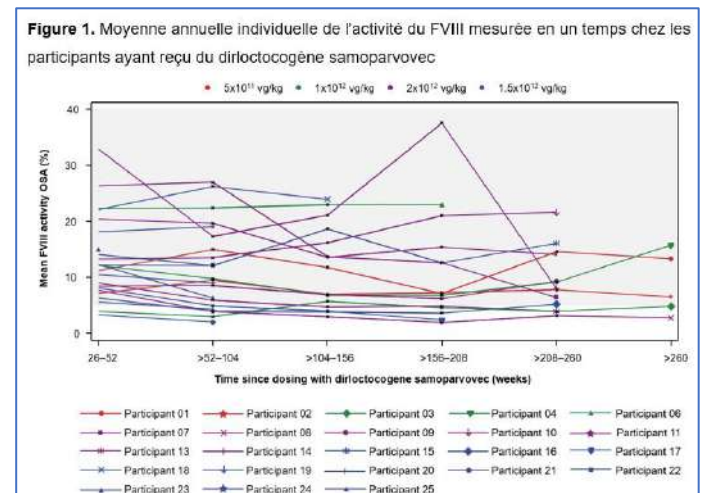
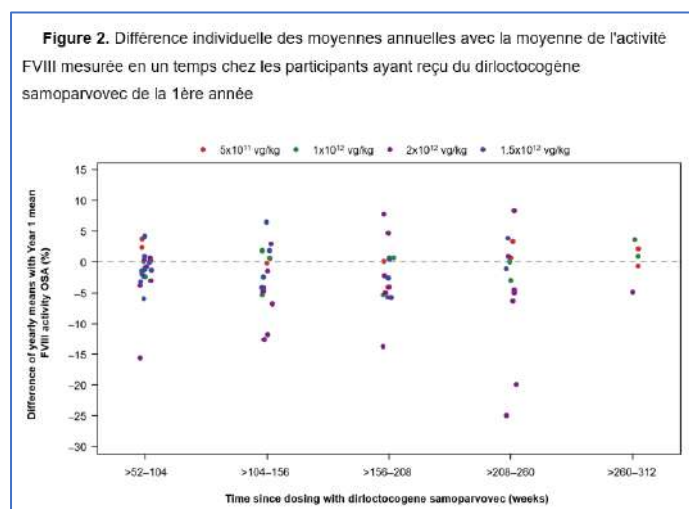


Figure 2



00083 - Mécanismes de dérégulation de la sécrétion et de la clairance du facteur Willebrand au cours de la maladie de Waldenström

A. Dupont¹, E. Jeanpierre¹, M. Nudel², B. Onraed³, S. Schraen³, A. Lucas⁴, E. Menrath⁴, J.B. Weyenberg⁵, C. Roumier⁵, A. Rauch¹, M. Daniel¹, C. Paris⁶, S. Susen¹, S. Poulain⁵

¹Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011-Egid - Lille (France),
²Service des Maladies du Sang, CHU Lille - Lille (France),
³Laboratoire de Biochimie, CHU Lille - Lille (France),
⁴Laboratoire d'hématologie, CHU Lille - Lille (France),
⁵Laboratoire d'hématologie, CHU Lille, Inserm Umr-S 1177, Team 4, Cancer Research Institute, Univ. Lille - Lille (France),
⁶Service d'hémostase et Transfusion, CHU Lille - Lille (France)

Introduction : La maladie de Waldenström (MW) est une hémopathie lymphoïde chronique B rare qui se caractérise par une IgM monoclonale produite par un clone lymphoplasmocytaire. Des études portant sur un nombre restreint de patients ont rapporté qu'environ 30 à 50% des patients avec une MW auraient des taux élevés de facteur Willebrand (FW) associés à un pronostic défavorable. A l'inverse, les déficits acquis en FW semblent fréquents dans cette population et constituent, de par leur risque hémorragique, un critère de traitement de la MW. A l'heure de l'arrivée, dans l'arsenal thérapeutique de la MW, des inhibiteurs de BTK, associés à un risque accru de saignement, il est nécessaire de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans ces anomalies du FW. L'objectif de cette étude est de décrire dans une cohorte conséquente de patients atteints de MW les caractéristiques du FW en termes de sécrétion et de clairance et d'identifier les mécanismes modulant ces paramètres, notamment l'état d'activation de l'endothélium.

Matériels et Méthodes : Les taux de FW (VWF:Ag), de propeptide du FW (VWFpp) et de marqueurs d'endothéliopathie (syndecan, TFPI, angiopoïétine-2, PAI-1) et l'activité du FW (VWF:Act) ont été évalués dans le plasma de 113 patients présentant une MW (79 hommes (70%), âge moyen : 69 ans) lors du diagnostic ou d'une rechute.

Résultats : Les taux de FW (VWF :Ag (médiane (Min. Max.)) = 123(8-837%) et d'activité du FW (VWF :Act = 126 (5-475%)) sont très variables d'un patient à l'autre. Les taux de FW sont élevés (> 150%) pour 34 patients (30%) et 16 patients (14%) présentent un déficit acquis en FW. Nous observons également une grande variabilité interindividuelle du taux de propeptide du FW (VWFpp = 94 (43-302) %), reflet de la sécrétion du FW, et du ratio VWFpp/VWF:Ag

(0,8(0,2-10,6), reflet de la clairance du FW. En conséquence, la demi-vie du FW est également extrêmement variable d'un patient à l'autre dans notre cohorte (16,5 (8,8-47,3) heures). Les patients avec un déficit acquis en FW ont tous un déficit de type 1 (ratio VWF :Act/VWF :Ag > 0,7) et par rapport aux patients sans déficit, la sécrétion du FW est diminuée (p<0,0001) alors sa clairance est augmentée (p<0,0001), expliquant les taux bas de FW chez ces patients. Enfin, les concentrations plasmatiques des marqueurs d'endothéliopathie sont augmentés chez les patients atteints de MW par rapport aux valeurs de référence, témoignant d'une activation de l'endothélium et ces marqueurs sont positivement corrélés aux taux de FW et de propeptide et à la demi-vie du FW (r>0.23, p<0,03). En revanche, l'état d'activation de l'endothélium n'est pas associé au ratio VWFpp/VWF:Ag.

Conclusion : Cette étude montre pour la première fois que les patients atteints de MW présentent une demi-vie plasmatique du FW extrêmement variable, témoin d'anomalies de sécrétion et de clairance du FW et que les taux élevés de FW chez ces patients sont liés à un excès de sécrétion due à une activation de l'endothélium et non à un défaut de clairance du FW.

00096 - Comparaison des limites de quantifications basses de différents réactifs de dosages de facteur VIII par méthodes chromogéniques

E-A. Guéry¹, C. Flaujac², I. Cau³, E. De Maistre⁴, N. Hezard⁵, E. Jousset⁶, C. Lavenu-Bombled⁷, V. Le Cam-Duchez⁸, C. Ternisien⁹, S. Voisin¹⁰, D. Lasne¹¹, E. Jeanpierre¹²

¹Laboratoire Hémostase CHU Trousseau - Tours (France),
²Laboratoire Hémostase CH Versailles - Versailles (France),
³Laboratoire Hémostase CHU Montpellier - Montpellier (France),
⁴Laboratoire Hémostase CHU Dijon - Dijon (France),
⁵Laboratoire Hémostase CHU Marseille - Marseille (France),
⁶Laboratoire Hémostase HCL - Lyon (France),
⁷Laboratoire Hémostase CHU Bicêtre Ap-Hp - Paris (France),
⁸Laboratoire Hémostase CHU Rouen - Rouen (France),
⁹Laboratoire Hémostase CHU Nantes - Nantes (France),
¹⁰Laboratoire Hémostase CHU Toulouse - Toulouse (France),
¹¹Laboratoire Hémostase CHU Necker Ap-Hp - Paris (France),
¹²Laboratoire Hémostase CHU Lille - Lille (France)

Introduction : Lorsqu'un dosage de Facteur VIII (FVIII:C) est nécessaire chez un patient hémophile A (HA) sous prophylaxie par emicizumab, ce dosage doit être réalisé par méthode chromogénique (réactifs d'origine bovine). Les discordances décrites entre les méthodes de dosages de FVIII:C soulignent l'importance de combiner celles-ci lors du diagnostic d'HA (1). Le but de notre étude est de déterminer la limite basse de quantification (LLOQ) de différents réactifs chromogéniques afin de définir leurs champs d'utilisation (diagnostic et/ou suivi de traitement), en vue d'essayer de ne retenir qu'un kit dans un laboratoire.

Matériels et Méthodes : La détermination de la LLOQ de 4 réactifs différents Biophen® FVIII:C (Hyphen Biomed), FVIII chromogenic assay® (Siemens), Coamatic® FVIII (Chromogenix) et TriniCHROM® FVIII:C (Tcoag) a été réalisée dans 12 centres à l'aide d'un même lot de pool de plasmas normaux (CRYOcheck®) sur automates à détection optique (Werfen/Sysmex) ou mécanique (Stago). Après détermination du taux de FVIII:C dans le CRYOcheck®, 10 dilutions ont été réalisées dans un plasma déficient en FVIII pour couvrir un domaine de mesure de 0 à 30UI/dL (tableau 1). Chaque échantillon était mesuré 5 fois pour les taux théoriques < 5 UI/dL et au moins 3 fois pour les taux ≥ 5 UI/dL, permettant le calcul d'un coefficient de variation (CV) et le calcul de l'écart à la valeur cible ((moyenne-valeur cible)/(moyenne+valeur cible)/2)*100. La LLOQ a été définie, selon les critères proposés par le SH GTA 04 V02, comme la plus petite concentration avec un écart à la valeur cible acceptable ≤ 10% et un CV ≤ 10%. Pour une valeur cible < 1UI/dL, nous avons

retenu la capacité du test à distinguer un taux de FVIII:C < ou ≥ 1UI/dL, sans exigence sur le CV.

Résultats : Les taux de FVIII:C du CRYOcheck® sont compris entre 78 et 108 UI/dL (moyenne 102 ± 10,1 UI/dL). Les LLOQ déterminées pour les 4 coffrets sont présentées dans le tableau 2. Le réactif Biophen® FVIII:C permet d'obtenir une LLOQ < 1UI/dL dans 4/6 centres. Avec le réactif FVIII chromogenic assay® et TriniCHROM® FVIII:C, les LLOQ sont systématiquement > 1UI/dL. Les LLOQ obtenues avec le réactif Coamatic® FVIII sont les plus élevées (moyenne 15,2 ± 8,4 UI/dL). Face à ce résultat surprenant et compte tenu des bons retours des résultats d'évaluation externe de la qualité dans les centres pour des échantillons avec FVIII:C voisins de 1UI/dL, 3 centres ont adapté le protocole, en diluant le CRYOcheck® dans le tampon de dilution du coffret plutôt que dans du déficient en FVIII, permettant alors d'obtenir des LLOQ < 1UI/dL.

Conclusion : Avec le protocole de dilution du CRYOcheck® dans du déficient FVIII, seul le réactif Biophen® FVIII (réactif origine humaine) permettrait de distinguer une HA sévère d'une HA modérée. Des travaux complémentaires sont nécessaires pour comprendre les différences de LLOQ obtenues en particulier avec le réactif Coamatic® FVIII selon le milieu de dilution et pour préciser le protocole le mieux adapté pour déterminer la LLOQ des réactifs chromogéniques.

Bibliographie : (1)Trossaert M, Lienhart A, Nougier C, Fretigny M, Sigaud M, Meunier S, Fouassier M, Ternisien C, Negrier C, Dargaud Y. *Diagnosis and management challenges in patients with mild haemophilia A and discrepant FVIII measurements. Haemophilia.* 2014 Jul;20(4):550-8. doi: 10.1111/hae.12381. Epub 2014 Feb 12. PMID: 24517184

Tableau 1. Exemple de dilutions du CRYOcheck®

Dilution	Dilutions en cascade					Dilutions indépendantes					CRYOcheck®
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	
Volume déficient FVIII (µL)	500	500	500	500	500	975	475	450	400	350	0
Volume CRYOcheck® (µL)	0	500 III	500 IV	500 V	500 VI	25	25	50	100	150	500
Valeur théorique (UI/dL)	0,0	0,2	0,3	0,7	1,4	2,7	5,4	10,8	21,6	32,4	108

Tableau 2. LLOQ de 4 réactifs chromogéniques

	Origines des réactifs	Automates utilisés	LLOQ en déficient FVIII (UI/dL)	LLOQ en déficient FVIII (UI/dL)	LLOQ en tampon de dilution (UI/dL)	LLOQ en tampon de dilution (UI/dL)
			Moyenne ± ET	Moyenne ± ET	Moyenne ± ET	Moyenne ± ET
Biophen FVIII:C® Hyphen Biomed (n=6)	Humaine	STAR MAX	2,5	0,88 ± 0,92		
			0,1			
			0,3			
			0,7			
			1,4			
FVIII chromogenic assay® Siemens (n=5)	Bovine	STAR MAX	2	3,68 ± 2		
			5,4			
			5,4			
Coamatic® FVIII Chromogenix (n=4)	Bovine	ACL TOP	22	15,2 ± 8,4		0,9
			22,4			
			10,8			
TriniCHROM® FVIII:C Tcoag (n=1)	Bovine	STAR MAX	2,5			0,2
						0,7
						0,6 ± 0,36 (n=3)

00107 - Contribution du groupe BIMHO à l'accréditation des laboratoires : mise en place d'une 3ème Comparaison Inter-Laboratoires

E. Jeanpierre ¹, V. Le Cam-Duchez ², C. Nougier ³

¹Laboratoire d'hémostase - Lille (France),
²Laboratoire d'hémostase - Rouen (France),
³Laboratoire d'hémostase - Lyon (France)

Introduction : La norme 15189 stipule que chaque laboratoire doit surveiller les performances des méthodes d'analyses par comparaison avec d'autres laboratoires, en participant à des programmes d'Evaluation Externes de la Qualité (EEQ). En l'absence de programme d'EEQ, le laboratoire doit utiliser une méthode alternative, en participant par exemple à des échanges entre laboratoires (Comparaisons Inter-Laboratoires (CIL)).

Matériels et Méthodes : Le groupe BIMHO (Groupe Français d'Etude de la Biologie des Maladies Hémorragiques) est un groupe de travail de la Société Française de Thrombose et d'Hémostase (SFTH) regroupant des biologistes en lien avec des Centres de Ressources et de Compétences des Maladies Hémorragiques Rares (CRC-MHR). Notre groupe a mis en place 2 CIL depuis 2020.

La CIL « liaison Willebrand-VIII (VWF : FVIII) » permet à 11 laboratoires de comparer leurs résultats. Deux échantillons sont préparés chaque année par un participant différent, puis envoyés à l'ensemble des participants. Les laboratoires envoient leurs résultats au laboratoire d'hémostase de Lille qui les analyse et renvoie un compte rendu complet à tous les participants, et leur numéro de laboratoire à chacun. Les données quantitatives (% fixation), sont analysées en moyenne, en écart-type (ET) et en coefficient de variation (CV) et un z-score est calculé. Les données qualitatives (une interprétation codée (4 réponses-types) et un diagnostic (texte libre)) sont analysées en réponse conforme, non conforme mais sans impact pour le patient ou non conforme avec impact pour le patient.

Le nombre de laboratoires participants à la CIL « Temps de Lyse des Euglobulines ou Von Kaulla » a augmenté depuis 2020, passant de 7 à 10. Pour chaque campagne le laboratoire d'hémostase de Rouen prépare des aliquotes de 600µL sur deux niveaux de temps de lyse des euglobulines : un normal et un pathologique (temps raccourci témoignant d'une hyperfibrinolyse). Les résultats sont renvoyés au laboratoire de Rouen qui réalise l'analyse des résultats quantitatifs et qualitatifs, rédige un rapport général envoyé à tous les participants, chacun ayant un numéro attribué de façon aléatoire.

Une 3ème CIL a été mis en place en 2024 pour permettre la validation de méthode du propeptide du facteur Willebrand (VWFpp). Cette CIL concerne 4 laboratoires. Les premiers échantillons (n=2) ont été envoyés en Avril 2024 et seront analysés par le laboratoire d'hémostase de Lyon. Chaque laboratoire participant recevra un rapport détaillé sur le même modèle que les CIL précédents.

Résultats : En plus du rapport envoyé à chaque participant, les résultats des CIL sont présentés lors d'une des réunions bi-annuelles du groupe BIMHO. Pour l'exercice 2023, l'ensemble des participants aux CIL VWF:FVIII et Von Kaulla ont obtenus des résultats satisfaisants, tant au niveau quantitatif que qualitatif. Les résultats de l'exercice 2024 pour les 3 CIL seront présentés en novembre 2024.

Conclusion : Le groupe BIMHO a mis en place un 3ème CIL en 2024, aidant ainsi différents centres dans leur démarche d'accréditation. Le programme de CIL BIMHO permet pour des examens ne disposant pas de contrôle de qualité externe, de maintenir une précision et une exactitude dans le rendu des résultats de ces examens peu réalisés mais ayant un intérêt dans la démarche diagnostic ou le suivi biologique des pathologies hémorragiques. Ce travail en réseau permet également de cartographier les lieux de réalisation des analyses sur le territoire national.

00121 - Hémophilie A mineure sans inhibiteur et prophylaxie par FVIII : données de vie réelle issues de la cohorte FranceCoag

A. Lebreton¹, H. Chambost², B. Guillet³, D. Pau⁴, J. Verduyssen⁴, S. Pibre⁴, A. Gaude⁵, R. d'Oiron et Collaborateurs FranceCoag⁶

¹CHU Clermont-Ferrand - Clermont Ferrand (France),

²Département d'hématologie et d'oncologie Pédiatrique, Ap-Hm, Hôpital d'enfants La Timone et Université Aix Marseille, Inserm, Inra, C2vn - Marseille (France),

³Centre de Référence de l'hémophilie et autres Déficiences en Facteurs de la Coagulation (CRH) ; Centre de Ressource et de Compétence de la Maladie de Willebrand et des Pathologies Plaquettaires Héritaires, CHU de Rennes ; Univ Rennes, Chu Rennes, Inserm, Ehesp, Irset-Umr_s 1085 - Rennes (France),

⁴Medical Evidence & Data Science, Roche S.a.s - Boulogne-Billancourt (France),

⁵Affaires Médicales, Chugai Pharma France - Puteaux (France),

⁶Centre d'hémophilie et des Maladies Hémostatiques Constitutionnelles Rares, Ap-Hp, Hôpital Bicêtre, Université Paris-Saclay et Inserm Umr S1176 et Consortium FranceCoag - Le Kremlin-Bicêtre (France)

Introduction : L'étude MIMOSA (Mild or Moderate Hemophilia A without inhibitors under prophylaxis in France: Description from the FranceCoag database) a été réalisée afin de mieux caractériser, en France, la population des patients atteints d'Hémophilie A (HA) mineure ou modérée sans inhibiteur anti-FVIII requérant une prophylaxie.

Matériels et Méthodes : MIMOSA est une étude non interventionnelle conduite à partir des données déjà collectées dans le dispositif FranceCoag, et de données complémentaires recueillies dans les dossiers médicaux. Les patients inclus étaient atteints d'HA modérée ou mineure (selon une évaluation biologique et clinique) sans inhibiteur, avaient reçu un traitement prophylactique au cours des 5 dernières années et réalisé ≥ 1 visite de suivi dans les 3 dernières années (avant septembre 2022, date de l'extraction des données). Les objectifs de l'étude étaient de décrire les caractéristiques des patients, les épisodes hémorragiques avant l'initiation de la dernière prophylaxie, la prise en charge ainsi que les raisons d'initiation de la prophylaxie.

Résultats : Parmi les données des 182 patients inclus, seules sont présentées celles des 23 patients (12.6%) atteints d'HA mineure. Ces patients avaient un âge médian de 3,3 ans (Q1-Q3:0,6-29,7) au diagnostic, 41,7 ans (Q1-Q3:8,7-53,7) à l'initiation de la 1ère prophylaxie et de la dernière prophylaxie. Le dernier taux médian de FVIII dans les 6 mois précédant l'initiation de la dernière prophylaxie était de 11,0% (Q1-Q3:7,4-23,0) pour les 19 patients pour lesquels l'information était disponible. Dans les 24 semaines précédant l'initiation de la dernière prophylaxie, le nombre médian de saignements traités par patient était de 1,0 (Q1-Q3:0,5-2,5) et d'hémarthroses traitées était de 0,0 (Q1-Q3:0,0-1,5). Au moins 1 saignement traité a été rapporté chez 17/23 patients (73,9%). Les 38 saignements traités renseignés étaient des hémarthroses (23; 60.5%), des saignements musculaires (2; 5.3%), des hémorragies du système nerveux central ou mettant en jeu le pronostic vital (4; 10.5%) et des saignements autres (9; 23.7%). Sur les 17 patients avec ≥ 1 saignement traité, 1 hémarthrose traitée a été rapportée chez 9 (56,3%) parmi les 16 patients pour lesquels l'information a été recueillie. Une articulation cible a été reportée par les cliniciens chez 2 patients. Les principales raisons reportées d'initiation de la dernière prophylaxie étaient des antécédents de saignements fréquents (47,8%) et/ou des antécédents d'hémarthroses fréquentes (39,1%). Sur les 23 patients de l'étude, 14 recevaient une prophylaxie par FVIII à demi-vie allongée.

Conclusion : Cette étude en vie réelle à partir des données FranceCoag permet de mieux caractériser les patients atteints d'HA mineure présentant un phénotype hémorragique sévère et nécessitant un traitement prophylactique.

00124 - Hémophiles sous anticoagulants oraux directs : point de vue biologique

P. Savard¹, F. Genre-Volot², S. Audia³, T. Madranges¹, A.M. Callegarin¹, B. Bonnotte³, E. De Maistre¹

¹Laboratoire Hémostase CHU Dijon - Dijon (France),

²Centre de Ressources et Compétences en Maladies Hémostatiques Rares (CRC-MHR), CHU Dijon - Dijon (France),

³Service de Médecine Interne, CHU Dijon - Dijon (France)

Introduction : La prévalence de la fibrillation atriale (FA) augmente avec l'âge. Afin de prévenir la survenue de l'accident vasculaire cérébral en cas de FA, il est proposé la mise en place d'un traitement anticoagulant en cas de score CHA2DS2VASc égale à 1 chez les hommes (1). La mise en place du traitement sera systématique en cas de score CHA2DS2VASc ≥ 2 . Concernant les classes thérapeutiques, les anticoagulants directs (AOD) ont progressivement remplacé les anti-vitamine K.

A âge égal, il est retrouvé une prévalence égale de FA chez les hémophiles qu'en population générale (2). Il peut être ainsi proposé une anticoagulation chez les hémophiles présentant un taux de FVIII ou FIX $>20\%$ et un score CHA2DS2VASc ≥ 2 (3,4,5).

Les AOD perturbent les tests chronométriques et certains tests colorimétriques (6). Si l'interférence des AOD sur les dosages de VIII et IX est bien connue, le biologiste doit également être vigilant dans les recherches d'anticorps anti-FVIII ou anti-FIX.

Matériels et Méthodes : Il s'agit ici d'une étude de cas rétrospective sur 1 an s'intéressant aux hémophiles constitutionnels ou acquis suivis au CRC-MHC du CHU de Dijon chez qui un AOD a été prescrit.

Les différents tests d'hémostase ont été réalisés au laboratoire d'hémostase du CHU de Dijon sur des automates STA-R Max Stago®.

Résultats :

Anti-lia un hémophile A mineur connu à 35% de facteur VIII a bénéficié d'un bilan pré-opératoire en vue d'une ablation de fibrillation atriale. Des taux de FVIII retrouvés plus bas qu'habituellement ont motivé la recherche d'un inhibiteur anti FVIII, qui se révèle positif (tableau 1). Le titrage positif conduisait à tort à la suspicion d'un inhibiteur. Il s'avérait que le patient bénéficiait depuis peu d'un traitement anticoagulant par dabigatran. Le dosage colorimétrique du facteur VIII ne faisant pas intervenir la thrombine permis de lever l'interférence analytique du médicament et de retrouver les taux connus du patient.

Anti-Xa

Un patient sous traitement anticoagulant au long cours pour FA nous a été adressé pour prise en charge d'une hémophilie A acquise. Le traitement anticoagulant a alors été suspendu. Le patient a bénéficié d'un traitement par FEIBA®, rVIIa puis emicizumab, après avis de réunion de concertation pluridisciplinaire nationale. L'apixaban a été réintroduit après remontée du taux de facteur VIII. Le titre de l'anticorps avant la réintroduction de l'anticoagulant était de 0.58 UB. Le premier contrôle sous apixaban est discordant avec le précédent titrage (tableau 2). L'échantillon a fait l'objet d'une neutralisation au charbon activé permettant une négativation du titre. Le dosage colorimétrique bovin du FVIII faisant intervenir le Xa, il a également été retrouvé après neutralisation de l'apixaban un taux de facteur VIII quasi doublé.

Conclusion : Les AOD perturbent de nombreux tests d'hémostase et peuvent être prescrits aux hémophiles. Le biologiste se doit de connaître la molécule afin d'adapter la technique de dosage et ne pas conclure à des résultats faussement positifs.

1. Hindricks G et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. 2020 European heart journal

- Schutgens RE et al. Atrial fibrillation in patients with haemophilia: a cross-sectional evaluation in Europe. 2014 Haemophilia
- Schutgens RE et al. Antithrombotic Treatment in Patients with Hemophilia: an EHA-ISTH-EAHAD-ESO Clinical Practice Guidance. 2023 HemaSphere
- Guillet B et al. Long-Term Antithrombotic Treatments Prescribed for Cardiovascular Diseases in Patients with Hemophilia: Results from the French Registry. 2018 Thrombosis and haemostasis
- Mani H et al. Ex vivo effects of low-dose rivaroxaban on specific coagulation assays and coagulation factor activities in patients under real life conditions. 2013 Thrombosis and haemostasis

Tableau 1

FVIII chromométrique (%) Immunodéficient VIII Stago®	11
Titre anti-FVIII (UB) Immunodéficient VIII Stago®	1.09
FVIII colorimétrique (%) BIOPHEN FVIII : C Hyphen Biomed®	36

Tableau 1, bilan réalisé chez un hémophile A mineur connu à 35%, sous dabigatran

Tableau 2

	Avant DOAC Remove®	Après DOAC Remove®
Dosage apixaban (ng/mL) Liquid anti-Xa Stago®	341	<30
FVIII colorimétrique (%) TrinCHROM FVIII : C Stago®	69	124
Titre anticorps anti-FVIII (UB) TrinCHROM FVIII : C Stago®	0.71	0.22

Tableau 2, bilan réalisé deux semaines après l'introduction de l'apixaban chez un hémophile A acquis

00146 - Results of the evaluation of ELtrombopag Peri-Operative for elective surgery in patients with Inherited Thrombocytopenia (ELPOT)

S. Voisin¹, C. Lavenu-Bombled², V. Proulle³, M.F. Hurtaud-Roux⁴, T. Leblanc⁵, S. Bayart⁶, M. Fouassier⁷, M. Heiblig⁸, S. Le Quellec⁹, L. Macchi¹⁰, F. Millot¹¹, G. Moulis¹², M. Pasquet¹³, A. Semet¹⁴, P. Sié¹⁴

¹Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires, Laboratoire d'hématologie, Centre Hospitalier Universitaire - Toulouse (France),

²Service Hématologie Biologique, Aphp, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre ; Centre de Ressources et de Compétences des Pathologies Plaquettaires, Filière Hemo ; Inserm U1176 Université Paris Saclay - Le Kremlin Bicêtre (France),

³Service Hématologie Biologique et Hémostase Clinique, Hôpital Cochin. Ap-Hp. Centre-Université de Paris, Crc-Inserm Umr 1138 - Paris (France),

⁴Service d'immunologie et d'hématologie Biologique, Centre Hospitalier Universitaire Pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire Robert-Debré, Assistance-Publique-Hôpitaux de Paris - Paris (France),

⁵Service d'immunologie et d'hématologie Pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire Robert-Debré, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Université Paris-Cité, Paris - Paris (France),

⁶Centre de Référence de L'hémophilie et autres Déficients en Facteurs de la Coagulation (crh), Centre de Ressource et de Compétence de la Maladie de Willebrand et des Pathologies Plaquettaires Héritaires, Centre Hospitalier Universitaire - Rennes (France),

⁷Centre de Ressources et de Compétences-Maladies Hémostatiques Rares, Centre Hospitalier Universitaire - Nantes (France),

⁸Service d'hématologie Clinique, Hôpital Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre Bénite - Lyon (France),

⁹Csl Behring - Marburg (Germany),

¹⁰Service Hématologie Biologique, Crc Maladies Hémostatiques Constitutionnelles, Irmetist Inserm 1313, Centre Hospitalier Universitaire et Université - Poitiers (France),

¹¹Unité d'hématologie-Oncologie Pédiatrique ; Centre D'investigation Clinique Inserm 1402 ; Centre Hospitalier Universitaire - Poitiers (France),

¹²Internal Medicine Immunopathology, Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires, Centre Hospitalier Universitaire - Toulouse (France),

¹³Pediatric Hematology Immunology Department, Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires, Centre Hospitalier Universitaire - Toulouse (France),

¹⁴Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires, Centre Hospitalier Universitaire - Toulouse (France)

Introduction : Inherited Thrombocytopenias (IT) is an heterogeneous group of rare diseases with mild to severe bleeding tendency. The management of invasive procedures associated with significant bleeding risk is a challenge in IT patients for whom the goal is to correct the baseline platelet counts above the recommended threshold safety levels prior procedure. Platelet concentrate transfusion (PT) is usually effective but have several drawbacks, including alloimmunization. Eltrombopag -ELT- (Revolade®, NOVARTIS), a thrombopoietin-receptor agonist, is licensed for refractory primary immune thrombocytopenia and acquired aplastic anemia. Few studies have reported successful uses of ELT to correct thrombocytopenia and prevent bleeding in IT patients[1-2]. We conducted a prospective cohort, single-arm, open labelled multicenter trial, to evaluate the benefit of a secure invasive procedure with ELT use (ELPOT trial, NCT03638817).

Matériels et Méthodes : IT patients with a platelet count <80G/L were recruited in 8 academic hospitals. ELT 50 mg/day, was started 4 weeks before surgery or procedure. Platelet counts (PC) were evaluated before treatment, 2 weeks after first administration and the day before surgery. ELT dosage was continued if the PC count was between 50 to 150G/L, reduced to 25 mg/day if the PC was ≥150G/L or increased to 75 mg/day if the PC was ≤50G/L 2 weeks after first administration. The primary objective was the increase of PC above the safety level of 80G/L allowing a surgery done without platelet transfusion.

Résultats : Twelve patients (4 males/8 females) were recruited between July 2019 and March 2023, including 6 MYH9 syndromes, 1 X-linked thrombocytopenia, 1 Wiskott-Aldrich syndrome, 1 Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia (CAMT), 1 Gray Platelet Syndrome. Median age was 28.5 years (range: 10-59) including 4 pediatric patients. The ISTH Bleeding Assessment Tool scores were moderate (median 5). Median baseline platelet count was 38G/L (range: 8-76). All patients have received complete ELT treatment (mean dose 50 mg/day). The PC have increased above 80G/L for 6 of them, between 70 and 80G/L for 2 and remained lower than 41G/L for the 4 others. Twelve invasive procedures were realized (2 patients had 2 surgeries at an interval of 24-72h). One surgical procedure was cancelled due to COVID pandemic. Regarding bleeding prevention; 9 patients did not receive any additional treatment, 2 received PT before surgery and 2 received tranexamic acid in addition to ELT or PT. The reported efficacy was judged good or excellent for all patients. ELT treatment was globally well tolerated: two patients reported mild adverse events with spontaneous resolution (headaches, bone pain).

Conclusion : In patients with IT, a short course of ELT is well tolerated, enabling platelets to rise to over 80 G/L in half the cases, and surgery to be performed without the need for platelet transfusions. Although the number of patients is limited, this study confirms the value of ELT in preparing patients with IT for surgery. The study was supported by Novartis.

- C. Zaninetti, S. Barozzi, V. Bozzi, P. Gresele, C. L. Balduini, and A. Pecci, 'Eltrombopag in preparation for surgery in patients with severe MYH9-related thrombocytopenia', *Am. J. Hematol.*, vol. 94, no. 8, Aug. 2019, doi: 10.1002/ajh.25500.
- C. Zaninetti et al., 'Eltrombopag for the treatment of inherited thrombocytopenias: a phase II clinical trial', *Haematologica*, vol. 105, no. 3, pp. 820–828, Mar. 2020, doi: 10.3324/haematol.2019.223966.

Posters affichés
Jeudi 12 septembre
Hémostase et Thrombose

00005 - Etude A13-AcuDiag rétrospective : évaluation du seuil diagnostique de l'activité ADAMTS13 déterminée en chimiluminescence

E. Jousset¹, C. D'audigier², M. Donnard³, I. Harzallah⁴, N. Hezard⁵, C. Legendre⁶, J. Perottet⁷, M. Toussaint-Hacquard⁸, C. Nougier¹

¹Laboratoire d'hématologie, CHU de Lyon - Bron (France),

²Laboratoire d'hémostase Biologique, CHU de Besançon - Besançon (France),

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

⁴Laboratoire d'hématologie, Groupe Hospitalier de la Région Mulhouse Sud Alsace - Mulhouse (France),

⁵Laboratoire d'hématologie, CHU de La Timone - Marseille (France),

⁶Laboratoire d'hématologie, CHU de Saint-Etienne - Saint-Etienne (France),

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

⁸Laboratoire d'hématologie, CHU de Nancy - Nancy (France)

Introduction : Le déficit en activité ADAMTS13 (A13) pose le diagnostic de Purpura Thrombotique Thrombocytopenique (PTT), initialement suspecté grâce aux calculs de scores de probabilité clinique [French Score (FS) et Plasmic Score]. Le seuil de 10% qui est publié comme étant spécifique du PTT, est généralement utilisé quelle que soit la technique de mesure employée [FRETs (Fluorescence Resonance Energy Transfer) ou ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay)]. Ainsi, ce seuil est aussi appliqué à la mesure de l'A13 en technique rapide, automatisée, récemment développée en chimiluminescence et commercialisée (HemosIL AcuStar® ADAMTS13 activity assay, Werfen, Instrumentation Laboratory). L'objectif de cette étude est de valider si le seuil de 10% est discriminant.

Matériels et Méthodes : Nous avons collecté rétrospectivement les résultats d'A13, la présence d'anticorps anti-ADAMTS13, les scores de probabilités cliniques et le diagnostic final de patients suspectés de présenter un PTT pour la première fois (rechutes et exacerbations exclues). Cette étude a intégré toutes les données obtenues depuis l'installation de la technique dans les centres et pour des patients avec une activité <20%, la recherche d'anticorps et le diagnostic étant d'emblée exclus pour des taux plus élevés.

Résultats : Nous avons inclus les données de 69 patients, issus de 8 centres, mesurés entre mai 2021 et août 2023 :

- 46 patients (67%) présentent un PTT auto-immun (PTTi) : 33 présentent une activité effondrée <0,2% (72%), et 13, des activités comprises entre 0.2 et 3.1%. Les FS sont principalement ≥ 2 (96%).

- 2 patients ont un PTT non auto-immun (PTTni) et 1 patient, une forme mixte PTT/SHU (Syndrome hémolytique et urémique). Les activités sont comprises en 1.3 et 8%, sans anticorps retrouvés. Les scores sont soit faible (FS = 1) soit non évaluable (sepsis).

- Le diagnostic de PTT a été exclu chez 20 patients (29%). Toutes les activités ADAMTS13 sont > 10% sauf pour 3 patients (activités entre 5 et 10%). Chez ces 3 patients, aucun anticorps n'a été retrouvé et le score est faible (FS = 1) ou non calculable (sepsis, grossesse).

Au final, 100% des PTTi ont une A13<5% et cette dernière est effondrée (<0.2%) chez 72% d'entre eux. Les non-PTT ont tous une activité >5%.

Conclusion : Confronté au contexte clinique et avec la mesure de l'activité ADAMTS13 sur AcuStar®, un taux >10% permettrait bien d'éliminer le diagnostic de PTT. Les activités entre 5 et 10% ne sont pas en faveur d'un PTTi et sont à confronter à l'ensemble des données et du score de probabilité. Une activité <0.2%, sans autres pathologies associées et sans suspicion de déficit constitutionnel, semble hautement prédictif d'un diagnostic de PTTi. Cette

configuration clinico-biologique permettrait une introduction sereine d'un traitement immunomodulateur dès T0, avec la recherche des anticorps uniquement à des fins de confirmation biologique. L'ensemble de ces observations seront à valider par une étude prospective.

00031 - Evaluation du réactif CRYOCheck Hex-LA dans la recherche des anticoagulants circulants de type lupique

N. Sillamy^{1*}, A. Lefebvre¹, J. Berton¹, C. Parmentier¹, E.A. Guéry¹, C. Pouplard¹

¹Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours, Service d'hématologie-Hémostase - Tours (France)

Introduction : Les anticorps (Ac) anti-phospholipides sont des anticorps dirigés contre des complexes associant des protéines et des phospholipides (PL). Ces Ac peuvent être transitoires et non pathogènes, ou persistants et associés à un risque de thromboses veineuses ou artérielles, d'où l'importance de leur diagnostic. D'après les recommandations de l'ISTH, la recherche des anticoagulants circulants (ACC) de type lupique (LA) doit reposer sur deux méthodes de détection : le temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT) et un TCA sensibilisé utilisant la silice comme activateur. Au CHU de Tours, la recherche de LA repose sur la réalisation du PTT-LA® et du dRVVT® de Stago. En cas de traitement par héparine ou de difficulté à interpréter ces tests, le Staclot LA® (Stago) doit être réalisé, mais ce dernier réactif a pour inconvénient de ne pas être automatisé et est sensible à une augmentation de la CRP. L'objectif de notre étude est d'évaluer les performances du réactif Hex LA™ et comparer ses résultats à ceux du PTT-LA® et du Staclot LA®.

Matériels et Méthodes : Dans cette étude, 54 échantillons plasmatiques issus de 52 patients et pour lesquels une recherche de LA avait été réalisée selon le mode opératoire en vigueur au sein du laboratoire ont été testés avec le réactif Hex LA™. Les réactifs utilisés sont le PTT-LA®, le STA-Staclot DRVV® et le Staclot LA® de Stago et le Hex LA™ de Cryopep. Les dosages ont été réalisés sur STA R Max sauf le Staclot LA®, réalisé sur StartMax.

Résultats : En cas de PTT-LA® ou de Staclot LA® négatif, la concordance avec le Hex LA™ est très forte (100 % et 88 % respectivement). A contrario, seulement 20 % des Staclot LA® positifs le sont également avec le Hex-LA™. Enfin, la comparaison des résultats Staclot LA® et Hex LA en fonction de la CRP montre que pour des taux de CRP supérieurs à 110 mg/L, le Staclot-LA® est positif dans 88 % des cas alors que le Hex-LA™ est négatif.

Nos résultats montrent une bonne répétabilité et reproductibilité du test Hex LA™ sur l'automate STA R Max. Parmi les 25 cas de Staclot LA® positifs, le Hex LA™ n'est positif que dans 5 cas, qui correspondent à des LA diagnostiqués avec le STA-Staclot DRVV®.

Conclusion : La comparaison des résultats du Hex LA™ à ceux du Staclot LA® en fonction de la concentration de CRP met en évidence une forte discordance entre les deux tests en cas de CRP augmentée. L'interférence de la CRP sur les résultats du Staclot LA® est décrite dans la littérature, ce qui suggère que les résultats positifs avec le Staclot LA® dans notre étude sont en grande partie des faux positifs. Les conséquences pour le patient ne sont pas négligeables, puisque tout résultat positif nécessite d'être contrôlé à 3 mois et à distance de tout contexte inflammatoire. L'utilisation d'un test peu sensible à la CRP comme le Hex LA™ présente un réel

intérêt puisqu'il permettrait de réduire le nombre de bilans de contrôle.

Répétabilité et reproductibilité Hex LA™ sur STA R

	Répétabilité				Reproductibilité			
	LA1		LA2		LA1		LA2	
	LA START (s)	LA CORR (s)	LA START (s)	LA CORR (s)	LA START (s)	LA CORR (s)	LA START (s)	LA CORR (s)
Moyenne (sec)	38,77	43,50	121,12	53,72	38,58	42,50	122,56	57,48
Ecart-Type (sec)	0,43	1,41	1,20	1,78	0,58	1,31	1,22	4,74
Coefficient de variation (%)	1,11	3,24	0,99	3,32	1,50	3,09	0,99	8,25

Résultats PTT-LA et Staclot LA vs Hex LA et DRVV

Test voie du TCA sensibilisé	Hex LA	DRVV
PTT-LA négatif (< 1,20) (n = 12)	Hex LA négatif (< 7 s)	DRVV négatif (DRVV screen < 1,10 ou ratio Screen/Confirm < 1,20)
Staclot LA négatif (< 8 s) (n = 17)	Hex LA positif (≥ 7 s)	DRVV positif (≥ 1,20)
Staclot LA positif (≥ 8 s) (n = 25)		

• 1 carré = 1 patient
 • Même position = même patient

Résultats Staclot LA et Hex LA en fonction de CRP

	N° patient	CRP	Staclot LA (s)	Hex LA (s)
Hex LA négatif (< 7 s)	1	0,9	-2	-2,3
Hex LA positif (≥ 7 s)	2	5,2*	16	2,8
Staclot LA négatif (< 8 s)	3	5,9	-4	-1,7
Staclot LA positif (≥ 8 s)	4	15,7	0	-3,4
	5	37,7*	4	-7,7
	6	68,8	6	-0,7
	7	70,2*	6	0,9
	8	71,5	7	-1,2
	9	75,2	9	1
	10	99,7*	6	-0,4
	11	102	5	1,4
	12	108	5	-0,3
	13	109,5*	9	-0,7
	14	116*	9	-2,4
	15	149	10	-0,3
	16	149,6	9	1,1
	17	150	5	2,2
	18	153,3	15	-1,4
	19	167,4	8	-0,9
	20	176	12	2,4
	21	176	24	-0,7
	22	178,3	9	-0,7
	23	178,4	5	-1,3
	24	183*	12	1,2
	25	200,7	13	-0,1
	26	231	13	2,3
	27	279	12	2,8
	28	300*	15	2,2

* : CRP dosée dans les 6 heures avant ou après la recherche d'ACC

00039 - Étude de la stabilité physico-chimique de préparations magistrales d'altéplase reconstituées dans un contexte de tension d'approvisionnement mondial

S. Jaouen¹, C. Mwamba², A. Desnoyer², D. Combeau², M. Antignac², H. Sadou Yayé², C. Frère³

¹Service d'Hématologie Biologique, CHU Brest - Brest (France),
²Département de Pharmacie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP. Sorbonne Université - Paris (France),
³Département d'Hématologie Biologique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP. Sorbonne Université - Paris (France)

Introduction : L'ACTILYSE® (altéplase) est largement utilisé pour désobstruer les cathéters veineux. Cette spécialité pharmaceutique, disponible en flacons de 2, 10, 20 ou 50 mg, est en tension d'approvisionnement au niveau mondial. Le conditionnement le plus impacté par la rupture est celui de 2 mg, seul recommandé pour la désobstruction des cathéters veineux. Selon le résumé des caractéristiques du produit, l'altéplase doit

être utilisée immédiatement après reconstitution. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation ne doivent pas dépasser 24h à une température comprise entre 2 et 8°C. La préparation magistrale d'aliqotes stériles de 2 mL à la concentration de 1 mg/mL d'altéplase reconstituée à partir de flacon de 10, 20 ou 50 mg, pouvant être conservés au-delà de 24h, pourrait constituer une alternative intéressante pour la désobstruction des cathéters veineux dans ce contexte de pénurie mondiale. L'objectif de cette étude était d'évaluer la stabilité physico-chimique de l'altéplase après reconstitution.

Matériels et Méthodes : Les études de stabilité ont été réalisées conformément à la directive Q1A(R2) de l'International Conference on Harmonization. Une mesure du pH a été effectuée à l'aide de bandelettes pH. La recherche d'agrégats a été réalisée par diffusion dynamique de la lumière (DLS) et par électrophorèse sur gel de polyacrylamide (PAGE-SDS). La teneur en altéplase a été mesurée par chromatographie liquide haute-performance d'exclusion stérique (SEC). L'activité biologique de l'altéplase a été déterminée par la mesure du temps de lyse du caillot induit par l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), selon la méthode décrite par Von Dem Borne et al. [1,2]. Enfin, l'analyse microbiologique a été réalisée grâce au Steritest® (Millipore, USA).

Résultats : Trois lots d'altéplase lyophilisée de 10 mg ont été reconstitués à la concentration de 1 mg/mL, sous hotte à flux d'air laminaire en zone ISO 6, puis reconditionnés, en milieu stérile, en aliqotes de 2mL, puis stockés à -80°C, -20°C, 2-8°C, 21-23°C jusqu'à 21 jours, ou exposés à un stress thermique (+40°C et +60°C). Nous n'avons pas observé de diminution de la stabilité et de l'activité biologique de l'altéplase à J1, J3, J7, J14 et J21 pour les aliqotes conservés à -80°C, -20°C, 2-8°C et 21-23°C. En revanche, les conditions de stockage accéléré (+40°C et +60°C) ont entraîné une dégradation chimique de l'altéplase, avec la formation d'agrégats et des variations de teneur > 10%, ainsi qu'une diminution significative de son activité biologique. Aucune contamination microbiologique n'a été observée dans les conditions testées.

Conclusion : Nos résultats montrent que des préparations magistrales de 2 mL à la concentration de 1 mg/mL, conditionnées en milieu stérile à partir d'un flacon de 10 mg d'altéplase, sont stables pendant au moins 21 jours lorsqu'elles sont conservées à basse température. Ces préparations pourraient permettre de pallier temporairement aux tensions d'approvisionnement.

Bibliographie :

1) von dem Borne P, Meijers J, Bouma B. Feedback activation of factor XI by thrombin in plasma results in additional formation of thrombin that protects fibrin clots from fibrinolysis. *Blood* 1995; **86**: 3035–42.
 2) Zheng Z, Mukhametova L, Boffa MB, Moore EE, Wolberg AS, Urano T, Kim PY. Assays to quantify fibrinolysis: strengths and limitations. Communication from the International Society on Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardization Committee on fibrinolysis. *J Thromb Haemost* 2023; **21**: 1043–54.

00062 - Bilan de thrombophilie en présence d'AOD : intérêt du DOACStop® dans la levée des interférences

M. Mabrouk¹, M. Melandri¹, E. Hammami¹, I. Harzallah¹

¹Laboratoire d'hématologie, Ghrmsa - Mulhouse (France)

Introduction : La présence d'anticoagulants oraux directs (AOD) interfère avec les tests d'hémostase pouvant ainsi fausser les résultats obtenus. Cependant, des bilans de thrombophilie en

présence d'AOD sont parfois nécessaires pour adapter la prise en charge thérapeutique.

L'objectif de notre étude est d'évaluer la performance de DOACSTOP® à lever les interférences par les AOD avec le bilan de thrombophilie.

Matériels et Méthodes : Les plasmas de 52 patients traités par AOD (20 sous rivaroxaban, 20 sous apixaban et 12 sous dabigatran) et 7 témoins (sans AOD) ont été étudiés.

Pour chaque échantillon, les concentrations en AOD ont été dosées avant et après DOACStop® de même que l'antithrombine AT (Liquid Antithrombin HemosIL®), la protéine C PC (Protein C HemosIL®) et la recherche de lupus anticoagulant LA (silica clotting time (SCT), HemosIL Silica Clotting Time® et dilute Russell venom clotting time (dRVVT), HemosIL dRVVT Screen® et confirm®). Enfin, l'activité anti-Xa a été mesurée après DOACStop® pour les échantillons avec rivaroxaban et apixaban. Toutes les analyses ont été réalisées sur ACLTOP750®

Le test Anova a été utilisé pour l'analyse statistique.

Résultats : Aucune différence significative n'a été observée sur les paramètres étudiés avant et après DOACstop® pour les plasmas témoins.

Avant traitement par DOACStop®, chez les patients sous apixaban, l'allongement du DRVVT confirm était plus marqué que celui du DRVVT screen entraînant ainsi des ratio screen/confirm plus bas (15/20), contrairement au rivaroxaban et au dabigatran.

Une baisse significative des concentrations moyennes de rivaroxaban, d'apixaban et de dabigatran a été observée après traitement par DOACStop® (de 106 à 4.21 ng/ml ($p<0.0001$), de 141 à 19.75 ng/ml ($p<0.0001$) et de 104.38 à 0.42 ng/ml ($p=0.02$), respectivement). L'activité anti-Xa était comprise entre 0 et 0.19UI/ml pour les patients sous rivaroxaban (négative dans 90% des cas) et entre 0 et 0.4 pour les patients sous apixaban (négative dans 53% dans cas). La variation des taux de PC et d'AT était statistiquement non significative et globalement sans impact clinique. Seuls 3 échantillons ont montré une variation de l'AT qui aurait un impact sur l'interprétation des résultats (de 59 à 81% pour apixaban, de 70% à 57% pour rivaroxaban et enfin de 88 à 50% pour dabigatran).

La recherche de LA était positive avant DOACSTOP® chez 35% des patients sous rivaroxaban (dRVVT isolément augmenté), 5% sous apixaban (SCT augmenté) et 42% sous dabigatran (3 dRVVT augmenté et 2 SCT augmenté). Après DOACStop®, tous se sont négativés sauf un (sous rivaroxaban).

Conclusion : Les interférences sur la recherche de LA dues à la présence d'AOD ont été confirmées, occasionnant de faux positifs. Cependant, en allongeant le test de confirmation de manière plus importante que le test de dépistage, l'apixaban pourrait aussi être responsable de faux négatifs. Le traitement par DOACStop® permet de s'affranchir de ces interférences. L'unique échantillon positif après DOACStop® pourrait correspondre à un vrai LA.

00063 - Contrôle mécanosensible de la dynamique de l'actine dans la fonctionnalité de la GPIIb/IIIa par MICAL1

J. Solarz¹, C. Soukaseum¹, C. Repérant¹, C. Denis¹, D. Baruch², F. Adam¹, A. Kauskot¹

¹Inserm U1176 - Le Kremlin Bicêtre (France),

²Inserm U1140 - Paris (France)

Introduction : L'adhérence initiale des plaquettes sur la paroi vasculaire dépend de l'interaction du facteur Willebrand (vWF) avec son récepteur, la glycoprotéine IIb/IIIa (GPIIb/IIIa). La partie cytoplasmique de la GPIIb/IIIa est associée avec des protéines du cytosquelette dont l'actine. L'actine est en dynamique entre une forme polymérisée et dépolymérisée, régulée en partie par la

protéine MICAL1 responsable de la dépolymérisation par oxydation. Cependant, le rôle de cette dynamique dans la GPIIb/IIIa reste largement sous-étudié, et celui de MICAL1 est inconnu.

Matériels et Méthodes : Un modèle murin « knock-out » (KO) pour MICAL1 a été généré et comparé aux « wild-type » (WT). Deux inhibiteurs de l'actine ont été utilisés (dépolymérisant : Latrunculine A, LatA ; polymérisant : Jasplakinolide ; Jasp). Les plaquettes ont été perfusées sur matrice de vWF à 1500s⁻¹ pour étudier la vélocité (« rolling ») et l'adhérence.

Résultats :

L'actine et GPIIb/IIIa : la co-immunoprécipitation (co-IP) de la GPIIb/IIIa montre un recrutement d'actine fibrillaire (F-actine) avec le récepteur après fixation du vWF aux plaquettes ($x20 \pm 2$, $p<0,01$). En flux sur matrice de vWF, la dépolymérisation par LatA ralentit la vitesse de rolling des plaquettes alors que son accumulation par Jasp augmente cette vitesse (contrôle : $1.4 \pm 0.1\mu\text{m/s}$; LatA : $0.9 \pm 0.1\mu\text{m/s}$; Jasp : $2.6 \pm 0.1\mu\text{m/s}$, $p<0,001$). Ce résultat suggère que la dynamique de l'actine associée avec la GPIIb/IIIa régule l'interaction entre GPIIb/IIIa et le vWF en condition hémodynamique.

MICAL1 et GPIIb/IIIa : la co-IP de la GPIIb/IIIa montre un recrutement de MICAL1 avec le récepteur après fixation du vWF aux plaquettes ($x17 \pm 3$, $p<0,05$). Ce recrutement est inhibé par la dépolymérisation de la F-actine (inhibition : $73 \pm 11\%$, $p<0,01$). Ce résultat indique que la F-actine est responsable de la localisation de MICAL1 avec la GPIIb/IIIa.

MICAL1 et adhérence : Aucune différence de phénotype plaquettaire entre les plaquettes KO et WT n'est observée en absence de flux sur matrice de vWF. En revanche en flux, des défauts sont observés : la vélocité des plaquettes KO est augmentée (KO : $2.06 \pm 0.09\mu\text{m/s}$; WT : $1.41 \pm 0.08\mu\text{m/s}$, $p<0,001$), et l'adhérence/stabilité des plaquettes sont diminuées (stabilité KO : $53 \pm 3\%$; WT : $76 \pm 3\%$, $p<0,001$). Moléculairement, la co-IP de la GPIIb/IIIa des plaquettes de souris KO MICAL1 après perfusion sur vWF montre une augmentation de l'actine associée à la GPIIb/IIIa comparée aux WT ($292 \pm 78\%$, $p<0,05$). Ces résultats indiquent que MICAL1 régule la quantité de F-actine associée avec la GPIIb/IIIa nécessaire à l'adhérence des plaquettes sur vWF.

Conclusion : Nous montrons pour la première fois que MICAL1 est un nouveau partenaire moléculaire impliqué dans la signalisation mécanosensible de la GPIIb/IIIa en régulant la dynamique de l'actine.

00086 - Mise en place de deux entretiens pharmaceutiques à posture éducative sur le Xarelto pédiatrique

G. Grosjean¹, V. Raffet¹, J. Daujat¹, E. Invernizzi¹, J. Roupret-Serzec¹, A. Rouault¹, C. Achard¹

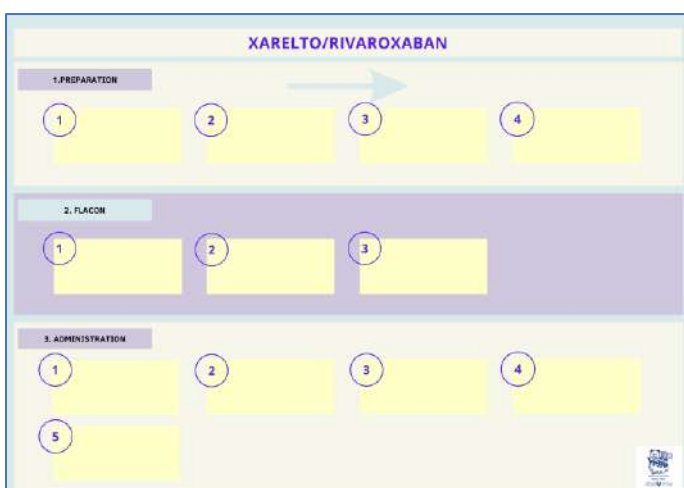
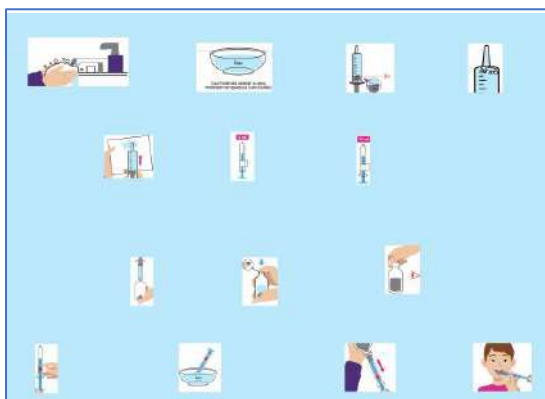
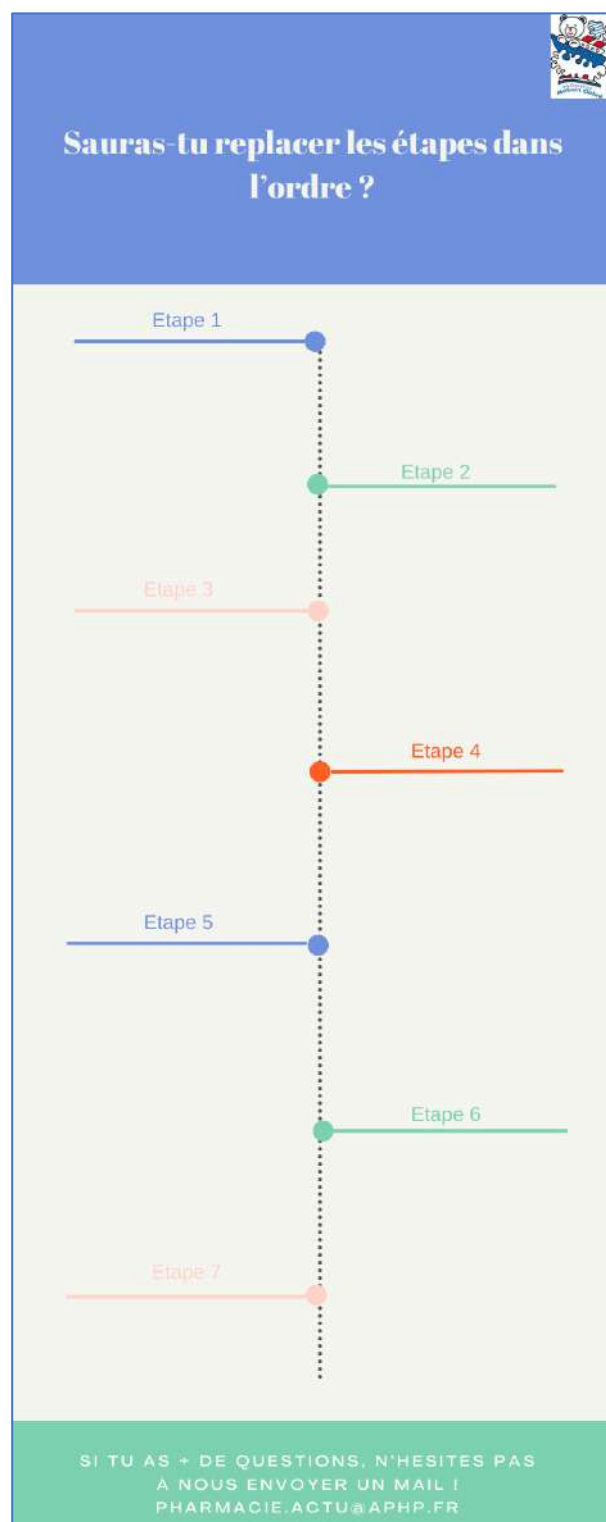
¹Hôpital Robert Debré - Paris (France)

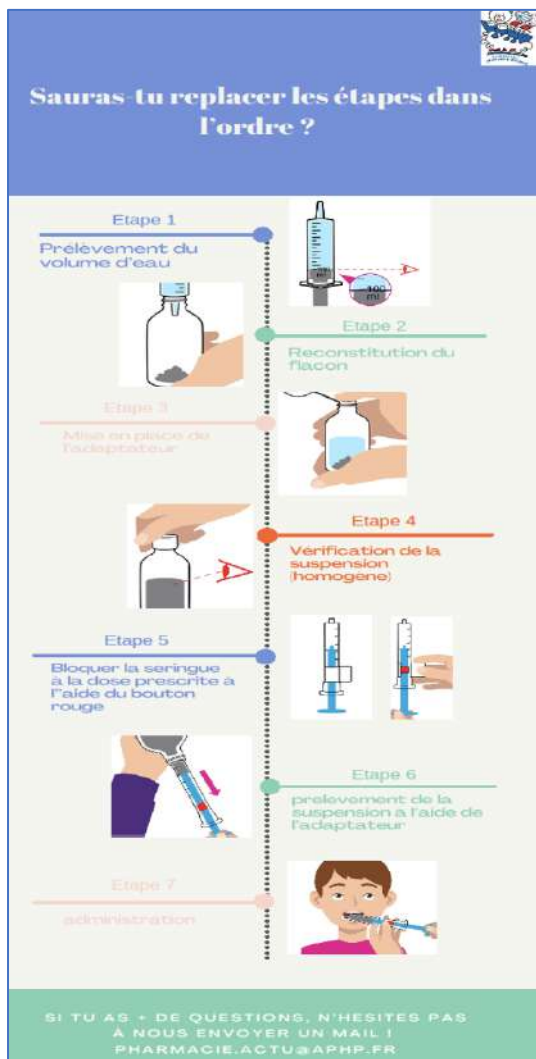
Introduction : En 2021, le rivaroxaban (Xarelto®), anticoagulant à action directe anti-Xa par voie orale en suspension buvable, a obtenu une autorisation de mise sur le marché en pédiatrie pour le traitement des événements thromboemboliques veineux et la prévention des récurrences. Des entretiens pharmaceutiques personnalisés (EPP) à posture éducative ont été créés à l'hôpital pédiatrique Robert Debré afin d'accompagner les enfants traités. L'objectif secondaire étant de les intégrer dans un programme d'éducation thérapeutique patient (ETP) dédié aux anticoagulants.

Matériels et Méthodes : Un groupe de travail composé d'un pharmacien biologiste spécialisé en hématologie, de deux pharmaciens hospitaliers et de trois internes en pharmacie, s'est réuni pour discuter des obstacles rencontrés par les patients et leur entourage. Le but était de définir les objectifs éducatifs et les outils pédagogiques à utiliser lors des EPP.

Résultats : 2 EPP et 2 outils pédagogiques ont été créés afin de répondre aux 5 objectifs éducatifs fixés par l'équipe pluridisciplinaire : savoir expliquer le traitement, reconstituer la suspension buvable, administrer la bonne dose, identifier les signes de sur ou sous-dosage, et adapter son comportement en cas d'oubli de prise. Ces EPP sont individuels et incluent tous les patients ayant une initiation de traitement par rivaroxaban. Ils sont réalisés par un biologiste, pharmacien hospitalier ou interne en pharmacie habilité. La 1ère séance, en sortie d'hospitalisation, permet la réalisation du bilan éducatif et l'acquisition des compétences de sécurité nécessaires à l'aide de cartes imagées et de la suspension buvable à reconstituer. Le schéma de prise du traitement est défini et adapté au patient pendant cet entretien, en fonction de son poids (nombre de prise par jour), et de son quotidien. La seconde se déroule un mois plus tard par visioconférence, et permet de répondre aux interrogations du patient et de sa famille, vérifier la tolérance, l'observance, le schéma de prise et l'acquisition des compétences, à l'aide d'une frise chronologique interactive. Ces EPP sont appliqués depuis le 01/07/2023 et au total 20 ont été réalisés. Pour accompagner la prescription du rivaroxaban pédiatrique, une fiche médicament à haut risque a été rédigée et diffusée. On observe une augmentation des séances au cours des derniers mois : 11 patients ont bénéficié de ce parcours d'éducation depuis le 01/01/2024.

Conclusion : Ces EPP permettent l'accompagnement des familles, l'adhérence au traitement et l'acquisition de compétences de sécurité indispensables pour cet anticoagulant à risque. L'augmentation du nombre de séances réalisées témoigne d'un intérêt réel des services pour ces séances éducatives. Cela devrait permettre une dispensation plus sécuritaire du rivaroxaban pédiatrique. Des outils sont à l'essai pour évaluer les connaissances et la satisfaction afin d'améliorer les EPP proposés, puis de les soumettre à l'Agence Régionale de Santé pour les intégrer dans le programme ETP consacré aux anticoagulants.





00098 - Performance of the ONKOTEV Score in Predicting Venous Thromboembolism in Patients with Newly Diagnosed Pancreatic Cancer

C. Frere¹, S. Gourgou², A. Winter², C. Canivet³, L. Buscail³, B. Bournet³, D. Farge¹

¹Assistance Publique-Hôpitaux de Paris - Paris (France),
²Montpellier Cancer Institute - Montpellier (France),
³CHU de Toulouse - Toulouse (France)

Introduction : The usefulness of risk assessment models (RAMs) in identifying outpatients with pancreatic cancer (PC) at highest risk for venous thromboembolism (VTE) remains controversial. Previous studies have suggested that the Khorana score performs poorly in this patient population. Other RAMs incorporating additional risk factors, such as the ONKOTEV score, have been derived, but data on their performance in PC patients remain limited. The current study aims to compare the accuracy and discriminatory performance of the Khorana score with that of the ONKOTEV score in patients with newly diagnosed PC cancer of any stage undergoing outpatient chemotherapy in the prospective, multicenter BACAP study.

Matériels et Méthodes : Consecutive adult patients with pancreatic ductal adenocarcinoma of any stage were prospectively enrolled in the nationwide, multicenter, prospective, BACAP cohort at PC diagnosis and before initiation of any treatment. The Khorana and ONKOTEV scores were calculated at enrollment, prior to chemotherapy. Multiple imputation was used to minimize bias due to missing data. The primary outcome was symptomatic or incidental VTE during 6 months of follow-up. Each score was

evaluated using a Fine & Gray regression model, with VTE as outcome and death as a competing risk. Accuracy and discriminatory performance of the scores were assessed by calculating time-dependent Brier-scores and c-indexes. The scores were evaluated dichotomously in competing risk models, and subdistribution hazard ratios (SHRs) between high- and low-to-intermediate-risk patients were estimated.

Résultats : Of 762 patients with newly diagnosed PC undergoing outpatient chemotherapy, 73 developed VTE within 6 months. In competing-risk analysis, the 6-month cumulative incidence of VTE was 16.4% (95% CI, 13.8-19.1). At 6 months, the time-dependent Brier score was 0.14 (95% CI, 0.12–0.15) for the Khorana and ONKOTEV scores, indicating that predictions were well-calibrated. The time-dependent c-indexes of the Khorana and ONKOTEV scores were 0.50 (95% CI, 0.46-0.55), and 0.53 (95% CI, 0.48-0.58), respectively, indicating poor discrimination. The SHRs between high- and low-to-intermediate-risk patients was 1.06 (95% CI, 0.77–1.45) for the Khorana score and 1.05 (95% CI, 0.76-1.44) for the ONKOTEV score.

Conclusion : In PC patients undergoing outpatient chemotherapy, the Khorana and ONKOTEV scores failed to identify patients at highest risk for VTE, questioning their relevance in guiding primary thromboprophylaxis decisions in this patient population.

00109 - Le diagnostic du lupus anticoagulant : détermination des valeurs seuils du dRVVT et du SCT

R. Ammar^{1*}, Y. Chelbi¹, R. Cherni¹, J. Eddhib¹, H. Baccouche¹, A. Chakroun¹, S. Mahjoub¹

¹Service d'hématologie, Hopital La Rabta, Tunis, Tunisie - Tunis (Tunisia)

Introduction : La détection du lupus anticoagulant est basée sur des tests de coagulation dépendants des phospholipides : un TCA avec un réactif sensible : le Silice Clotting Time (SCT), et le temps de venin de vipère Russel dilué (dRVVT). L'International society of thrombosis and haemostasis (ISTH) a recommandé en 2020 d'utiliser le 99ème percentile dans une population de 120 témoins sains. Toutefois cette recommandation reste peu appliquée en raison de son caractère contraignant. L'objectif était d'établir des valeurs seuils du dRVVT et SCT selon les recommandations de l'ISTH

Matériels et Méthodes : Une étude descriptive, transversale, menée au service d'hématologie de l'hôpital la Rabta de Tunis, portant sur 120 témoins parmi les donneurs de sang et le personnel de l'hôpital la Rabta, sur une période de 1 an (2023). Six ratios ont été calculés : Ratios SCT et dRVVT screen =SCT ou dRVVT screen (M)/ SCT ou dRVVT screen (T), Ratios SCT et dRVVT confirm=SCT ou dRVVT confirm (M)/ SCT ou dRVVT confirm (T), Ratios normalisés dRVVT-NR et SCT-NR = Ratio dRVVT ou SCT screen / Ratio dRVVT ou SCT confirm, (M=temps de coagulation en seconde pour chaque témoin, T=moyenne géométrique des temps de coagulation de tous les témoins). Le pourcentage de correction a été calculé selon la formule : (dRVVT ou SCT screen-dRVVT ou SCT confirm/dRVVT ou SCT screen)*100.Le 99ème percentile a été établi.

Résultats : L'âge moyen des participants était de 35,5 ans. Les témoins se répartissaient en 64 hommes et 56 femmes. Un dépistage du lupus anticoagulant a été considéré positif lorsque le ratio dRVVT screen était supérieur à 1,21 ou le ratio SCT screen supérieur à 1,41. La recherche du lupus anticoagulant a été considérée positive lorsque le ratio normalisé dRVVT était supérieur à 1,21 ou le ratio normalisé SCT supérieur à 1,27. Le pourcentage de correction était de 25.6% pour le test dRVVT et de 17.7% pour le SCT.

Conclusion : Notre étude a permis de définir de nouveaux cut-off comme recommandé par l'ISTH. Ces résultats soulèvent la question par rapport au degré de concordance entre les résultats obtenus chez les malades avec les valeurs seuils locales et celles proposées par le fournisseur.

00128 - L'agrégation induite par *Escherichia coli* dépend de la structure du lipide A

A. Mariotti¹, L. Camoin¹

¹Ap-Hm - Marseille (France)

Introduction : Outre leur rôle dans l'hémostase, les plaquettes jouent un rôle majeur dans la réponse anti-infectieuse et dans la régulation de la réponse inflammatoire (1). Bien qu'*Escherichia coli* soit fréquemment impliquée en pathologie humaine dans des infections sévères notamment le sepsis, très peu d'études se sont intéressées aux conséquences des interactions entre cette bactérie et les plaquettes.

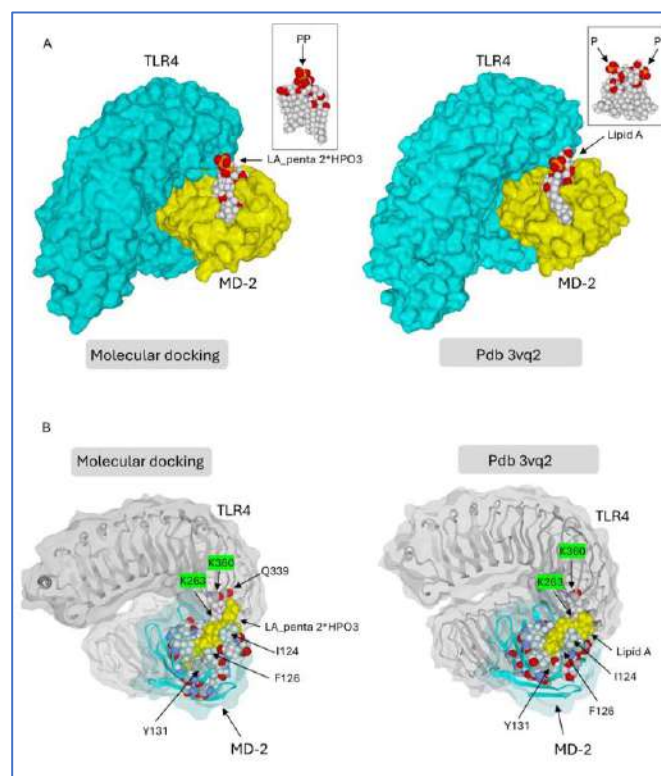
Notre objectif est d'étudier la relation entre dix souches d'*Escherichia coli* et les plaquettes, de déterminer les structures bactériennes impliquées dans l'agrégation plaquettaire et d'évaluer l'effet des antiplaquettaires sur cette interaction.

Matériels et Méthodes : Dix souches d'*Escherichia coli*, cinq provenant d'isolats cliniques et cinq souches de référence ont été utilisées. Les plaquettes ont été obtenues à partir de plasma riche en plaquettes (PRP) de donneurs sains selon les recommandations de l'ISTH (2). La structure lipidique du LPS, a été évalué par spectrométrie de masse MALDI-TOF. La capacité des souches à induire une agrégation plaquettaire a été mesurée par agrégométrie spectrophotométrique ainsi qu'en immunofluorescence (IF). L'activation plaquettaire a été mesurée par cytométrie de flux en évaluant l'expression de CD62P et de PAC-1. L'effet des antiplaquettaires (aspirine, ticagrelor, tirofiban) et d'un inhibiteur du cytosquelette (cytochalasine D) a été étudié afin de déterminer leur effet sur l'interaction plaquette-bactérie. L'interaction entre le complexe TLR-4/MD2 et le LPS a été réalisée par modélisation bio-informatique.

Résultats : Quatre souches induisent une agrégation plaquettaire significative, avec des profils d'agrégation différents. Ces souches expriment de manière significative une forme de lipide A penta-acylée et diphosphorylée, responsable d'une augmentation de l'intensité d'interaction du lipide A avec les plaquettes. L'étude des agrégats par IF montre une structure différente des agrégats plaquettes-bactéries, avec un pourcentage de colocalisation du marquage plaquettaire et bactérien souche-dépendant. Les antiplaquettaires induisent une réduction significative du pourcentage d'agrégation, avec un effet souche-dépendant, indiquant une variabilité dans le processus d'interaction plaquettes-bactéries.

Conclusion : Notre étude met en évidence des profils de réponse plaquettaire spécifiques en fonction des souches en raison d'une variabilité de la structure du lipide A. Pour certaines souches, le mécanisme de cette agrégation plaquettaire serait dû à une modification du cytosquelette d'actine plaquettaire et une dégranulation, libérant du CD40L capable d'activer la GPIIb/IIIa (1, 3-5). Avec d'autres souches, cette interaction dépendrait d'une interaction directe avec un récepteur plaquettaire.

Analyse de l'interaction TLR-4/MD2 et lipide A



00144 - Intérêt du DOAC Remove lors de la recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique chez les patients traités par xabans

O. Mouri¹, J. Photong¹, M. Guernier¹, A.M. Van Michelin¹, A. Khelili¹, B. Wacila¹

¹Centre Hospitalier de Gonesse - Gonesse (France)

Introduction : Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) se définit par l'association d'au moins un critère clinique et un critère biologique. Le diagnostic biologique de ce syndrome est complexe en raison de l'hétérogénéité des aPL et des nombreuses interférences sur les tests de recherche de LA, notamment les anticoagulants oraux directs (AOD), en particulier les xabans. Or, les xabans sont de plus en plus prescrits et de ce fait les laboratoires font face à ce type d'interférence.

Matériels et Méthodes : C'est une étude mono-centrique non interventionnelle afin d'évaluer la capacité du DOAC Remove à neutraliser les xabans dans des échantillons plasmatiques de patients. Nous avons mesuré l'activité Xa HPBM et les concentrations des xabans avant et après filtration. La recherche de LA est réalisée à l'aide du dRVVT et du PTT LA. Le DOAC remove® est utilisé selon les instructions du fabricant. Les concentrations plasmatiques des xabans sont mesurées par activité anti-Xa spécifique avant et après DOAC Remove®. Les mêmes échantillons sont utilisés pour réaliser les différents tests.

Analyse statistique

Les concentrations plasmatiques des xabans et les pourcentages de neutralisation sont exprimés en médiane [moyenne +/- écart type SD]. Les corrélations entre les concentrations plasmatiques d'anticoagulant et les résultats de recherche de LA pré-DOAC Filter®, sont établies en utilisant la formule de Spearman. Les ratios dépistage et RN sont comparés à l'aide du test t bilatéral ou du test Wilcoxon pour échantillons appariés, selon la distribution des valeurs (test de normalité d'Agostino & Pearson). Une valeur $p < 0,05$ est considérée comme statistiquement significative. Toutes les

analyses statistiques et les représentations graphiques sont réalisées à l'aide du logiciel Graph Pad Prism 6.0.0

Résultats : Parmi les 74 plasmas de patients. Le traitement n'a pas été précisé sur la feuille de prescription (100%). Le rajout de manière systématique d'une activité anti Xa HBPM a permis de mettre en évidence la présence d'un traitement anti-coagulant dans 28% des cas, activité anti Xa HBPM >0.1 UI/ml (0.11-2UI/ml). L'incorporation d'un appel systématique par un biologiste a permis de renseigner le traitement dans 61% des cas. 06 patients sous xabans (4 apixaban, 2 rivaroxaban), 28 HBPM, 02 HNF et 10 sans aucun traitement anticoagulant.

La neutralisation des xabans par le DOAC Remove® est quasi-totale dans les prélèvements de patients traités par xabans 5/6 (83%) prélèvements de patients avec une concentrations moyenne de 25 ng/mL. Le DOAC remove® semble donc être efficace pour adsorber le rivaroxaban et l'apixaban.

L'utilisation du DOAC remove® a permis une correction de l'interférence des xabans dans 100% des cas, ce taux est significativement plus élevée observé dans l'étude Jourdi et al ou en rapport une correction de recherche de LA dans 85% des cas pour le Rivaroxaban et 76% des cas pour l'Apixaban

Conclusion : Le DOAC Remove® est un outil simple à utiliser permettant une neutralisation rapide et efficace des xabans et limite leur interférence sur les tests de recherche de LA. Notre étude est préliminaire. Une étude complémentaire avec plus d'échantillons est nécessaires pour d'établir un algorithme de diagnostic de LA chez les patients traités par xabans.

Fig1. Arbre décisionnel recherche LA

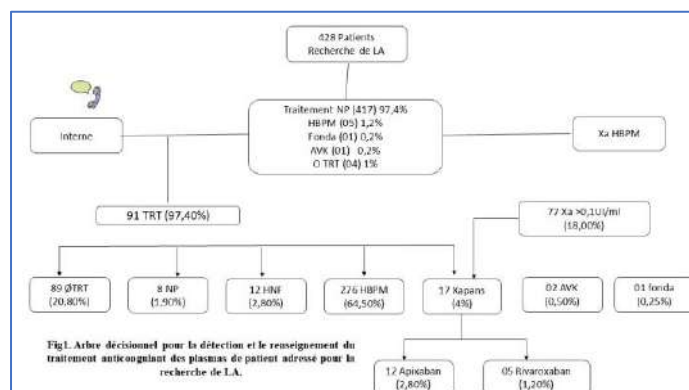
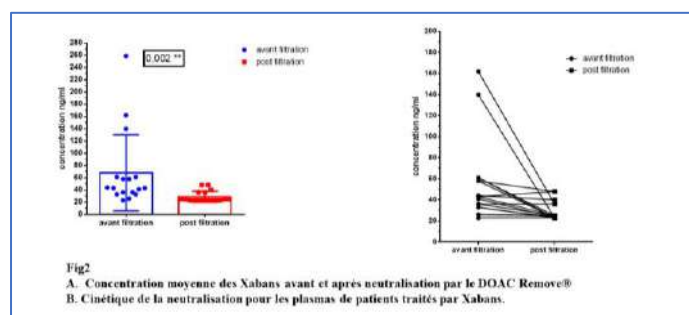
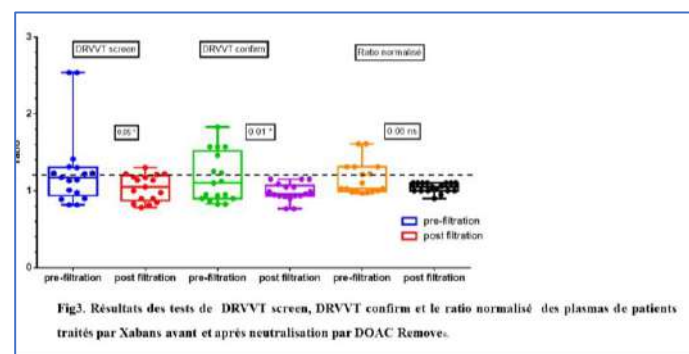


Fig2 Concentration des xabans



Résultats des tests DRVV S/C et Ratio normalisé



00150 - Plasma levels of Complement components C5 and C9 are associated with thrombin generation

R. Vacik Diaz¹, G. Munsch², M.J. Iglesias³, A. Pallares Robles⁴, M. Ibrahim-Kosta⁵, J. Nourse⁴, E. Khan⁴, E. Castoldi⁶, N. Saut⁷, A. Boland⁸, M. Germain², J.F. Deleuze⁸, J. Odeberg⁸, P.E. Morange⁵, S. Danckwardt⁴, D.A. Tregouët², L. Goumidi¹

¹C2vn, Aix-Marseille University, Inserm, Inrae - Marseille (France),
²Inserm Umr_s 1219, Bordeaux Population Health Center, University of Bordeaux - Bordeaux (France),
³Science for Life Laboratory, Kth-Royal Institute of Technology, Se-171 21 - Stockholm (Sweden),
⁴Center for Thrombosis and Hemostasis, University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University - Mainz (Germany),
⁵C2vn, Aix-Marseille University, Inserm, Inrae/department of Hematology, CHU Timone, - Marseille (France),
⁶Department of Biochemistry, Carim, Maastricht University - Maastricht (Netherlands),
⁷Department of Hematology, CHU Timone of Biochemistry, Carim, Maastricht University - Marseille (France),
⁸Université Paris-Saclay, Cea, Centre National de Recherche en Génomique Humaine (cnrgh), 91057 - Evry (France)

Introduction : The thrombin generation assay (TGA) evaluates the potential of plasma to generate thrombin over time, providing a global picture of an individual's hemostatic balance. his study aimed to identify novel biological determinants of thrombin generation using a multi-omics approach.

Matériels et Méthodes : Associations between TGA parameters and plasma levels of 377 antibodies targeting 236 candidate proteins for cardiovascular risk were tested using multiple linear regression analysis in 770 individuals with venous thrombosis from the MARTHA study. Proteins associated with at least three TGA parameters were selected for validation in an independent population of 536 healthy individuals (EFS-AM). Proteins with strongest associations in both groups underwent additional genetic analyses and in vitro experiments.

Résultats : Eighteen proteins were associated (p<1.33x10⁻⁴) with at least three TGA parameters in MARTHA, among which 13 demonstrated a similar pattern of associations in EFS-AM. Complement proteins C5 and C9 were found to have the strongest associations in both groups. Ex vivo supplementation of platelet-poor plasma with purified C9 protein had a significant dose-dependent effect on TGA parameters whereas no effect was observed with purified C5. Several single nucleotide polymorphisms associated with C5 and C9 plasma levels were identified, with the strongest association for the C5 missense variant rs17611, which was associated with a decrease in C5 levels, ETP and Peak in MARTHA. No association of this variant with TGA parameters was observed in EFS-AM.

Conclusion : This study identified complement proteins C5 and C9 as potential determinants of thrombin generation. Further studies

are warranted to establish causality and to elucidate the underlying mechanisms.

00164 - Comparaison de trois réactifs dRVVT (Temps de Venin de Vipère Russel dilué) pour la recherche d'anticoagulant circulant de type lupique

E. Boissier¹, A. Babuty¹, T. Lecompte², V. Eschwège³

¹Service d'hématologie Biologique, CHU de Nantes - Nantes (France),
²Uni de Lorraine (médecine) & Service de Médecine Vasculaire, CHRU de Nancy - Nancy (France),
³Service d'hématologie Biologique, CHRU de Nancy - Nancy (France)

Introduction : Selon les recommandations internationales (Devreese 2020), la recherche d'anticoagulant circulant de type lupique (LA) repose sur deux tests réalisés simultanément : un Temps de Céphaline avec Activateur (TCA) à faible concentration de phospholipides (considéré comme sensible au LA) et un Temps de Venin de Vipère Russel dilué (dRVVT) (considéré comme spécifique et robuste). Dans le cadre d'un appel d'offres, nous avons comparé trois réactifs dRVVT fournis gracieusement pour évaluation.

Matériels et Méthodes : 79 plasmas (issus de 79 patients) double-centrifugés et conservés à -80°C ont été sélectionnés dans la plasmathèque du laboratoire et analysés avec ACL TOP750 WERFEN® et trois réactifs dRVVT :
 - SIEMENS® LA1/LA2 (réactif habituel du laboratoire)
 - HemosIL dRVVT Screen/Confirm WERFEN® (réactif A)
 - CRYOCHEK™ dRVVT LA CHECK™/ LA SURE™, Precision Biologic (réactif B)

Le test de dépistage a été réalisé pour les 79 échantillons. Le ratio patient/témoin a été calculé avec la valeur du pool de plasmas normaux (PNP) CRYOCHEK™ Pooled Normal Plasma obtenue dans chacune des séries réalisées. Le seuil < 1.2 a été choisi pour considérer le résultat négatif. Seuls les échantillons avec un ratio dépistage ≥ 1.2 ont été testés avec le réactif de confirmation. Au final, un ratio normalisé (dépistage/confirmation) < 1.2 était considéré négatif et ≥ 1.2 positif.

La majorité des plasmas était testés dans le cadre d'une première détermination de LA. Sept plasmas étaient des contrôles d'un premier résultat positif.

Résultats : Les temps de coagulation du test de dépistage sont plus courts avec le réactif B et l'expression des résultats en ratio ne permet pas de corriger cette différence (Figure 1). La proportion de résultats négatifs (50) à l'étape de dépistage est beaucoup plus importante en comparaison du réactif habituel du laboratoire et du réactif A (Tableau 1). Les résultats de ces 50 échantillons avec le réactif habituel du laboratoire et le réactif A ne sont pas tous proches du seuil (ratio dépistage respectivement jusqu'à 2.18 et 1.83). Pour le résultat final de recherche de LA, la concordance avec le réactif habituel est moins bonne pour le réactif B que pour le A (Tableau 2). Au final, les résultats sont concordants avec les trois réactifs pour 37 (47%) échantillons (23 négatifs et 14 positifs) et discordants pour 42 (53%) échantillons.

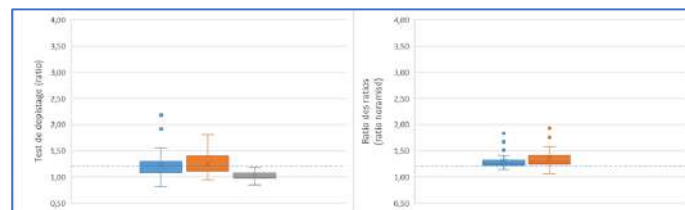
Conclusion : En utilisant la même démarche diagnostique, le même analyseur, le même PNP et les mêmes seuils décisionnels, le réactif B se démarque des deux autres réactifs par des temps plus courts et un pourcentage de résultats positifs beaucoup plus faible, avec un impact clinique potentiel pour une part importante de patients. Pour évaluer la sensibilité et spécificité de chaque réactif, il semble

pertinent de poursuivre cette étude comparative en y associant les données cliniques.

Résultats des 79 plasmas avec les 3 réactifs



Résultats des 50 plasmas négatifs avec réactif B



Résultats des 79 plasmas avec les 3 réactifs

Résultats (n)	Réactif Laboratoire	Réactif A	Réactif B
Dépistage négatif	25	22	50
Ratio normalisé négatif	8	4	13
Ratio normalisé positif	46	53	16

Concordance des 3 réactifs

	Réactif A résultat négatif	Réactif A résultat positif	Réactif B résultat négatif	Réactif B résultat positif
Réactif Laboratoire résultat négatif	23	10	31	2
Réactif Laboratoire résultat positif	3	43	32	14

Posters affichés
Jeudi 12 septembre
Hémostase et soins critiques

00020 - Comparaison de la cartouche Quantra® QPlus avec l'activité anti-Xa chez des patients sous héparines

A. Bousquet¹, S. Larréché¹, W. Caré², H. Nielly², A. Salvadori³, F. Bélot³, C. Dubost³, A. Mérens⁴

¹Hia Begin Laboratoires - Saint Mandé (France),

²Hia Begin Médecine Interne - Saint Mandé (France),

³Hia Begin Réanimation Médicale - Saint Mandé (France),

⁴Hia Begin Laboratoires - Saint Mandé (France)

Introduction : L'analyseur Quantra® permet une exploration globale de l'hémostase en utilisant le principe de la sonorhéométrie. Il offre plusieurs avantages comme l'analyse sur tube bouché, la simplicité d'utilisation, la rapidité d'exécution (<15 min) et un rendu facile à interpréter. L'objectif de ce travail était d'évaluer les paramètres de la cartouche QPlus et de comparer le paramètre CTR (ratio du temps de coagulation avec ou sans héparinase) avec l'activité anti-Xa chez des patients sous héparines.

Matériels et Méthodes : Etude prospective du 01/06/2023 au 31/12/2023. Tous les patients de réanimation et de médecine ayant bénéficié d'une anticoagulation curative par HNF ou HBPM et pour lesquels une activité anti-Xa était prescrite ont bénéficié en parallèle d'un test Quantra® (Stago, HemoSonics LLC, Durham, NC, USA) avec la cartouche QPlus. Cette étude a été approuvée par le CPP (ID-RCB : 2023-A00466-39).

Résultats : Vingt-six comparaisons ont pu être réalisées chez 12 patients de réanimation et 8 patients de médecine interne. Caractéristiques des patients : 10 femmes, 10 hommes, âge moyen 70 ans [39-98], poids moyen 76.4 kg [54-121], IMC moyen 26.8 kg/m² [19-48.5], DFG moyen 52,9 ml/mn [9.7-128]. Un patient de réanimation et un patient de médecine ont bénéficié de 4 prélèvements à différents moments de leur hospitalisation. Dix patients étaient sous HNF, 8 sous héparine calcique (7500 à 10000 UI 3x/j), 2 sous héparine sodique (32500 et 34000 UI/j) et avaient une activité anti-Xa entre 0.1 et 1.58 UI/mL. Seize patients étaient sous HBPM, 12 sous enoxaparine (8000 à 10000 UI 1 à 2/j) et 4 sous tinzaparine (9500 à 13000 UI/j) et avaient une activité anti-Xa entre 0.1 et 1.06 UI/mL. Pour les HNF, le CT, CTR et CTH sont corrélés avec l'activité anti-Xa avec des coefficients de Spearman respectifs de 0.81 (p=0.0003), 0.63 (p = 0.011) et 0.61 (p=0.014). Le CTR est corrélé avec l'activité anti-Xa HBPM avec un coefficient de Spearman de 0.48 (p=0.024). Les résultats de corrélation obtenus pour le CT et le CTH ne sont pas interprétables (p >0.05).

Conclusion : Une étude précédente en chirurgie cardiaque sous CEC post protamine a montré une bonne corrélation (r = 0.95 – p = 0.0012) entre l'activité anti-Xa HNF et le paramètre CTR dans la prédiction d'une héparinémie résiduelle avec une sensibilité de 67 % pour un CTR > 1.4. Notre étude conforte ces premières données. A notre connaissance, aucune étude antérieure n'a décrit les performances du Quantra® dans la détection de l'héparinémie HBPM. Elle montre une corrélation plus faible entre le CTR et l'activité anti-Xa HBPM. Une étude sur un effectif plus important et sur plusieurs centres avec des patientèles différentes est nécessaire pour confirmer et généraliser ces résultats. Pour autant, rappelons que le délai plus court d'obtention du résultat avec le Quantra® (3-4 minutes pour le paramètre CTR versus 60 minutes en moyenne pour l'activité anti-Xa sur plasma citraté) permet de décider plus rapidement de la nécessité d'une antagonisation en cas de risque hémorragique ou de l'arrêt d'une anticoagulation suite à un surdosage.

00028 - Quelle place pour la supplémentation en antithrombine chez les patients héparinorésistants en réanimation ? Enquête des pratiques

A. Labour¹, J. Lemtiri¹, F. Lambiotte¹

¹Service de Réanimation, Centre Hospitalier de Valenciennes - Valenciennes (France)

Introduction : La résistance à l'héparine est une problématique qui a toujours existé en réanimation et qui est à présent de plus en plus recherchée et potentiellement traitée par les réanimateurs. Celle-ci concerne en priorité les héparines non-fractionnées (HNF) car elles nécessitent un suivi biologique et un ajustement de dose contrairement aux héparines de bas poids moléculaire. A ce jour, il n'existe ni définition consensuelle de la résistance à l'héparine ni recommandations officielles sur sa prise en charge en France comme à l'international. Devant une littérature pauvre sur le sujet et une hétérogénéité des pratiques au sein de notre centre, un travail a été initié sur la résistance à l'héparine au travers du prisme de la supplémentation médicamenteuse en antithrombine (AT). L'objectif de ce travail est de mettre en évidence et décrire l'hétérogénéité des pratiques en France concernant cette supplémentation.

Matériels et Méthodes : Dans un premier temps, une revue narrative de la littérature scientifique couplée à une analyse rétrospective interne des patients de réanimation au sein de notre établissement nous ont permis de construire une enquête des pratiques se voulant le plus près de la pratique et des questionnements des cliniciens. A partir de la version papier testée au sein du service de réanimation, nous avons créé un questionnaire en ligne contenant un total de 25 questions dont 18 questions à choix unique, 6 questions à choix multiple et 1 question rédactionnelle. L'enquête a ensuite été diffusée aux médecins réanimateurs français via plusieurs réseaux de médecins réanimateurs et à un maximum d'adresses mails nominatives.

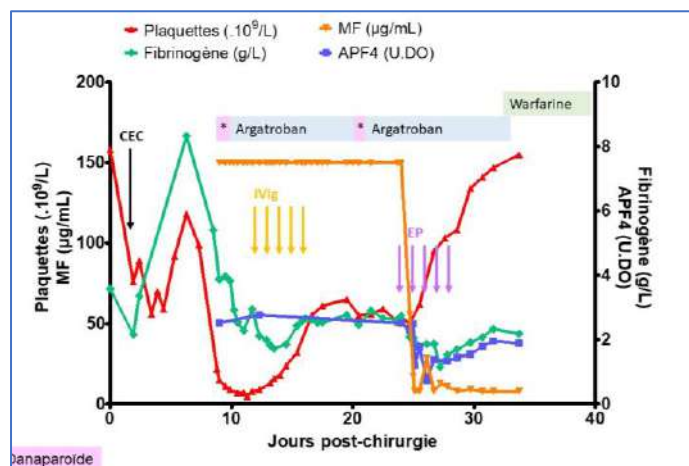
Résultats : Nous avons reçu un total de 67 réponses complètes à notre enquête. Les principaux résultats sont les suivants. La totalité des médecins interrogés rapportent utiliser l'anti-Xa en pratique pour suivre l'héparinémie. Concernant la posologie seuil en HNF, c'est-à-dire la posologie au-delà de laquelle un patient avec une héparinémie sous le seuil thérapeutique est considéré « héparinorésistant », nous retrouvons une posologie moyenne de 585±157 UI/kg/jour. Concernant le seuil de supplémentation en AT, sur un total de 52 réponses reçues à la question, nous retrouvons un taux moyen d'AT de 57,1±11,5%. Enfin, nous retrouvons une posologie moyenne de supplémentation en AT de 50±15 UI/kg avec une médiane à 50 UI/kg, un minimum à 10 UI/kg et un maximum à 100 UI/kg.

Conclusion : Les résultats de l'enquête confirment l'hétérogénéité des pratiques en France avec toutefois une tendance qui semble se dégager au regard des pratiques exposées par les cliniciens interrogés. Ce travail constituera la base initiale pour la dernière partie de ce projet qu'est la proposition de recommandations d'experts, identifiés grâce à ce travail, via la méthode Delphi. Le positionnement des experts viendra valider ou non la stratégie principale décrite par les cliniciens.

Matériels et Méthodes : Les APF4 sont recherchés par ELISA (Zymutest HIA IgG, Hyphen Biomed) et des tests fonctionnels d'activation plaquettaire (HIPA) sont effectués sur plaquettes lavées de 2 témoins. L'activité anti-Xa danaparoiïde est mesurée par technique chromogénique (Heparin LRT, Hyphen Biomed). L'activité anti-IIa de l'argatroban est mesurée par un temps de thrombine dilué (Hemoclot Thrombin Inhibitors, Hyphen Biomed).

Résultats : Les APF4 réalisés à J7 sont positifs à 2.521 mU.DO (>0.500) et la TIH est confirmée plus tard par l'HIPA. Une thrombose intracardiaque de l'oreillette droite est retrouvée. Un switch par danaparoiïde est immédiatement initié et malgré une activité anti-Xa danaparoiïde dans les cibles (entre 0,5 et 0,8 UI/mL), la thrombopénie se majore avec un nadir à $5.10^9/L$ à J10 et un hémopéricarde et une épistaxis apparaissent. Il est décidé de débiter un traitement par immunoglobulines IV (IVIg) 0.4 µg/kg/jour pendant 5 jours et un relais par argatroban est réalisé (anti-IIa entre 0.86 et 1.78 µg/mL). A J20, devant une extension des thromboses de l'oreillette droite, du tube aortique, de l'auricule gauche et de la veine cave inférieure, la persistance des MF > 150 µg/mL et la stagnation des plaquettes à $50.10^9/L$, un nouveau relais par danaparoiïde est réalisé, d'autant que l'hémopéricarde est alors stable. A J22, devant la persistance des APF4 à titre élevé (2.509 mU.DO) et après concertation pluridisciplinaire, 5 séances d'échanges plasmatiques (EP) sont entreprises avec un nouveau relais par argatroban (anti-IIa entre 1,3 et 1,65 µg/mL).

Conclusion : L'évolution biologique est favorable avec une diminution des MF et des APF4 au fur et à mesure des EP et une remontée puis stabilisation des plaquettes à $140.10^9/L$. L'évolution clinique est également favorable avec une régression des thromboses. A noter la persistance d'anticorps APF4 à 0.524 mU.DO et d'un test HIPA positif à trois mois de la TIH. Ce cas clinique illustre la difficulté de prise en charge des TIH réfractaires, l'efficacité des EP et l'intérêt d'un suivi biologique rapproché des plaquettes et des MF dans ce contexte.



00133 - Transplantation cardiaque en contexte de thrombopénie induite par l'héparine chez un adolescent de treize ans

A. Arsene¹, C. Auditeau¹, M. Pontailier¹, V. Lopez¹, I. Pottier¹, A. Godier², D. Helley², N. Gendron², C. Lebellier², A. Lillo-Lelouet², Z. Belhadjer¹, F. Bajolle¹, O. Raisky¹, G. Orliaguet¹, D. Borgel¹, L. Houyel¹, D. Lasne¹

¹Hôpital Necker Aphp - Paris (France),
²Hôpital Européen Georges Pompidou Aphp - Paris (France)

Introduction : L'anticoagulation est nécessaire à la réalisation d'une chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle (CEC) ainsi que dans la prévention des thromboses intracavitaires dans l'insuffisance cardiaque avec dysfonction sévère. L'héparine non

fractionnée (HNF) est l'anticoagulation de référence dans ces contextes. La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une complication immunologique grave de l'HNF et potentiellement mortelle.

Nous rapportons notre expérience d'une transplantation cardiaque en urgence chez un adolescent avec cardiomyopathie dilatée (CMD) et TIH pré-transplantation.

Matériels et Méthodes : Un patient de 13 ans nous est adressé pour prise en charge d'une décompensation cardiaque. L'échocardiographie à J1 met en évidence une CMD à fraction d'éjection effondrée. Il bénéficie du traitement médical associant un support inotrope, une ventilation non invasive, et de l'HNF en perfusion continue, débutée à J1. Le patient est inscrit sur liste de greffe à J6. Une thrombopénie apparaît à J10 (cf tableau 1). Le diagnostic de TIH est évoqué avec un score 4T égal à 5. Les IgG anti-PF4/héparine à J11 sont positives ainsi que le test de libération de la sérotonine radiomarquée. A J11 l'HNF est remplacée par le danaparoiïde sodique. Le compte plaquettaire remonte dès le lendemain. Une thrombose veineuse sur cathéter est diagnostiquée à J12. L'argatroban est substitué au danaparoiïde à J14 car plus maniable dans un contexte pré-transplantation. Après discussion pluridisciplinaire, un protocole d'anticoagulation per CEC par HNF et Cangrelor (antiagrégant plaquettaire à demi-vie courte), est décidé.

Résultats : La transplantation est réalisée à J21. L'argatroban est interrompu 4h avant l'admission au bloc opératoire. Après induction anesthésique, le patient reçoit 1 g/kg d'immunoglobulines polyvalentes. Après la sternotomie, un bolus de 30 µg/kg de Cangrelor suivi d'une perfusion continue de 4 µg/kg/min sont administrés, ainsi que des bolus d'HNF surveillés par Activated Clotting Time. Le Cangrelor est interrompu 10 min avant la fin de la CEC et l'HNF est antagonisée par la protamine au retrait des canules. L'argatroban est repris à 6h post opératoire à la posologie de 0,75 µg/kg/min ajustée pour obtenir une concentration plasmatique de 1 µg/mL. Le volume de saignement est dans les valeurs habituelles. Le patient est extubé à H48 et sort de réanimation à J6 post greffe, et de l'hôpital à J19.

Conclusion : Pour cette transplantation cardiaque en contexte de TIH aiguë, après discussion des différentes alternatives (1,2) nous avons choisi d'associer l'HNF, facile à monitorer et à antagoniser, à un antiagrégant plaquettaire à demi-vie courte. L'association HNF Cangrelor s'est avérée être une anticoagulation sûre dans ce contexte.

Références :

[1] **Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia.** Yves Gruel, Emmanuel De Maistre, Claire Pouplard, François Mullier, Sophie Susen, Stéphanie Roulet, Normand Blais, Grégoire Le Gal, André Vincentelli, Dominique Lasne, Thomas Lacompte, Pierre Albaladejo, Anne Godier, (Members of the French Working Group on Perioperative Haemostasis, and Groupe d'Intérêt en hémostase périopératoire [GIHP]) *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020 Apr;39(2):291-310.
 [2] **Cangrelor for cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia: It is not so easy.** Anne Godier, Karim-John Bousseki, Nathalie Delhays, Nicolas Gendron, Paul Achou, Sophie Rym Hamada. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2023;34(9):224-227.

Evolution de la numération plaquettaire

Jour	Numération plaquettaire (mm ⁻³)
1 (Début HNF)	308 000
2	338 000
4	265 000
6	252 000
7	211 000
8	236 000
9	192 000
10	144 000
11 (Arrêt HNF et début Danaparoïde)	89 000
12	98 000
13	127 000
14 (Arrêt Danaparoïde et début Argatroban)	156 000
16	253 000
21 (Transplantation)	486 000
22	278 000
25	280 000
34	397 000
39	312 000

00163 - Quel score pour la thrombopénie induite par l'héparine en chirurgie cardiaque ? : étude rétrospective sur 12 ans

P. Savard¹, M. Toussaint-Hacquard², G. Soyer³, E. De Maistre¹, P. Guerci³, E. Jeanbert⁴, A. Luc⁴, S. Grosjean⁵, T. Klein³

¹Laboratoire Hémostase CHU Dijon - Dijon (France),
²Laboratoire Hémostase CHRU Nancy - Nancy (France),
³Département Anesthésie Chru Nancy - Nancy (France),
⁴Unité Méthodologie, Data Management et Statistiques CHRU Nancy - Nancy (France),
⁵Département Anesthésie Chirurgicale CHU Dijon - Dijon (France)

Introduction : La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une pathologie dont l'incidence est élevée dans la population des patients post chirurgie cardiaque, engendrant des complications thrombotiques supplémentaires et un allongement du délai d'hospitalisation. Afin d'orienter le diagnostic de TIH, des scores de probabilité pré-test tels que le score 4Ts, le score CBP, le score HEP ou plus récemment le score du GFHT ont été développés. Néanmoins, les particularités de la population post chirurgie cardiaque rendent délicats le calcul des scores, dont certains ont peu été évalués dans cette population spécifique. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les performances de ces tests dans la population des patients post chirurgie cardiaque.

Matériels et Méthodes : Nous avons conduit une étude rétrospective bicentrique (CHU Nancy et Dijon) sur les patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque entre 2010 et 2021 et pour lesquels une recherche biologique de TIH a été effectuée. La démarche diagnostique et les tests biologiques employés sont identiques entre les deux centres (ELISA ASSERACHROM HPIA Stago® ; test d'activation plaquettaire en PRP sur TA-8V SD Innovation® avec HNF et Hemoclar®). Pour chaque dossier, les scores 4Ts, CBP, HEP et GEHT ont été calculés a posteriori.

Résultats : Un total de 283 patients a été inclus dans l'étude. Le diagnostic de TIH a été retenu chez 19% des patients. Il est retrouvé des différences entre les groupes TIH retenue (TIHc) et le groupe TIH infirmée (TIHs) avec un usage significativement plus important de l'anticoagulation curative dans le groupe TIHc (39% vs. 15%). Un aspect de profil plaquettaire biphasique est observé chez 56% des patients du groupe TIHc contre 26% dans le groupe TIHs. Les performances ont été évaluées après ajustement des seuils à partir de l'équation de Youden.

Les performances obtenues pour les seuils de score 4Ts > 3 , CBP > 2 , HEP > 4 et GEHT > 9 (cut-off modifié) sont regroupées dans le tableau 1. En utilisant ces seuils, tous les scores possèdent des VPN supérieures à 94% et le score HEP atteint une VPP de 48,9% bien que la comparaison des courbes ROC (figure 1) avec correction de Bonferroni ne retrouve aucune différence significative entre les différents scores.

Conclusion : Notre étude est à notre connaissance la première s'intéressant à l'évaluation du score GFHT avec des données cliniques. En chirurgie cardiaque, le profil de la courbe plaquettaire apparait essentiel. Les performances des différents scores sont similaires avec une VPN tout à fait acceptable. L'utilisation de ces scores pourrait peut être optimisée en ajustant les seuils et en les combinant au sein d'un algorithme.

Tableau 1

	Sensibility (95% IC)	Spécificité (95% IC)	VPP (95% IC)	VPN (95% IC)
4Ts	87.3 [78.5 – 96.1]	56.1 [49.7 – 62.6]	32.4 [24.9 – 40.0]	94.8 [91.1 – 98.6]
HEP	83.6 [73.9 – 93.4]	78.9 [73.7 – 84.2]	48.9 [38.8 – 59.0]	95.2 [92.2 – 98.3]
CPB	87.3 [78.5 – 96.1]	52.2 [45.7 – 58.7]	30.6 [23.4 – 37.8]	94.4 [90.4 – 98.4]
GFHT	88.1 [80.9 – 97.3]	57.0 [50.6 – 63.4]	33.3 [25.7 – 41.0]	95.6 [92.1 – 99.0]

Tableau 1 : performance de chaque test dans la population étudiée ; IC : indice de confiance, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative

Figure 1

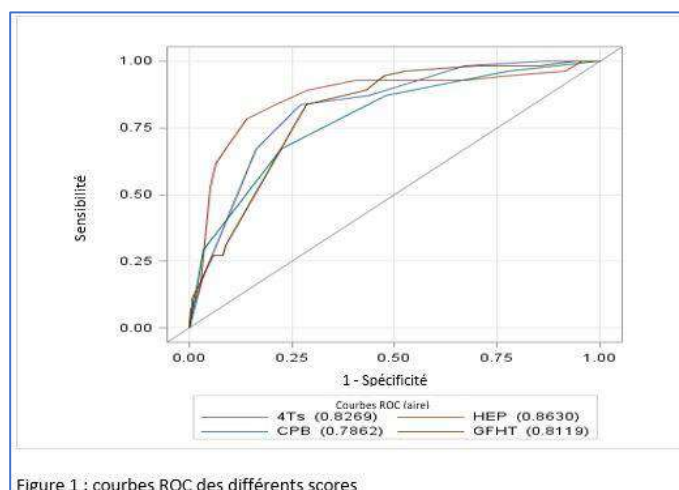


Figure 1 : courbes ROC des différents scores

Posters non-affichés

00019 - Cas d'un anticorps anti-facteur V

C. Fankam ¹, L. Ferrera ¹, G. Bouchez ¹, E. Margat ¹, C. Bories ¹,
C. Pucalowski ¹

¹Lens (France)

Introduction : Il s'agit d'un patient âgé de 63 ans, suivi pour un syndrome myélodysplasique de faible risque. C'est dans un contexte de pancytopenie fébrile que le SMD a été découvert. Le patient avait été traité par Claforan et Tazocilline. Il est hospitalisé pour transfusion de culots globulaires, devant une anémie à 7g/dl, 9 mois après le diagnostic de SMD.

Une toux et un épisode d'épistaxis, au cours d'un mouchage, sont rapportés depuis une semaine, ainsi qu'une asthénie intense.

Matériels et Méthodes : L'examen clinique montre une auscultation cardio-pulmonaire normale ; il n'y a pas de syndrome hémorragique ; l'abdomen est souple.

L'hémogramme montre une anémie à 6.5 g /dl, un taux de plaquettes à 16 G/l, des leucocytes à 1 G/l, dont 0.2 G/ l de polynucléaires neutrophiles.

Le bilan d'hémostase révèle un TP à 30% associé à un TCA à 130 sec (ratio à 3.9) sans traitement anticoagulant. Le fibrinogène est normal à 3.94 g/l ; les monomères de fibrine sont négatifs.

La fonction hépatique est normale. Taux de ferritine à 1333 µg/l, urée à 0.66 g/l, créatinine à 20 mg/l.

Devant le bilan de coagulation perturbé, les dosages des autres facteurs ont été réalisés : F V à 14%, FII à 79%, F8 à 85%, F9 à 80%, FXI à 69%.

Résultats : On observe une pancytopenie, sans CIVD, avec un déficit isolé en facteur V, associé à un syndrome inflammatoire et une insuffisance rénale. Au cours de l'hospitalisation, une prostatite aigüe a été diagnostiquée.

Le dernier bilan d'hémostase (il y a 9 mois) était normal. On évoque alors la présence d'un inhibiteur acquis du facteur V. La recherche est positive à 2 U Bethesda/ml.

Un traitement par corticothérapie et Rituximab est institué. On observe une disparition de l'inhibiteur au bout d'une semaine.

Conclusion : Les inhibiteurs dirigés contre le facteur V sont rares, et peuvent se compliquer de manifestations hémorragiques. Il faut penser à la présence d'un anti-facteur V devant une chute de TP sans insuffisance hépatocellulaire ou CIVD, même sans syndrome hémorragique. Le mécanisme physiopathologique n'est pas consensuel. Les étiologies sont diverses ; historiquement, la colle biologique contenant de la thrombine bovine a été incriminée ; les néoplasies, les infections, les pathologies auto-immunes ou les antibiotiques ont été décrits. La prise en charge thérapeutique n'est pas codifiée et peut être discutée en l'absence de symptômes ; elle fait appel à la corticothérapie, les Ig IV et le rituximab.

Le patient avait un risque hémorragique accru à cause de sa thrombopénie. Le traitement a permis une élimination de l'anticorps. Seul un épisode d'épistaxis a été rapporté. 8 mois plus tard, il bénéficie d'une allogreffe devant l'évolution du SMD avec un risque élevé. On n'observe pas de récurrence de l'anti-facteur V. L'hypothèse la plus probable de l'étiologie reste l'administration des antibiotiques.

00089 - Thrombopathie familiale associée à une surexpression du CD34 à la surface des plaquettes

K. Guenounou ¹, I. Frigaa ¹

¹Centre d'hémiologie et de Transfusion Sanguine. CHU Mustapha - Alger (Algeria)

Introduction : Les thrombopathies constitutionnelles sont des affections rares. Lorsque la thrombopénie est présente, l'interprétation de la fonction plaquettaire est difficile, ce qui nécessite souvent le recours à la cytométrie plaquettaire pour orienter le diagnostic. Le CD34, marqueur précoce de l'hématopoïèse, peut parfois aider à orienter vers une thrombopathie spécifique.

Matériels et Méthodes : Nous présentons cinq patients d'une même famille, adressés pour l'exploration d'un syndrome hémorragique. Trois des cinq patients avaient des antécédents de thrombopénie. L'interrogatoire a révélé des antécédents familiaux de syndrome hémorragique, incluant le décès du grand-père à l'âge de 72 ans suite à un envahissement médullaire. Une exploration de l'hémostase a été réalisée comprenant, un dosage du facteur Willebrand et une évaluation de la fonction plaquettaire.

Résultats : Le score hémorragique ISTH –BAT était significatif chez tous les patients. La numération plaquettaire était basse chez deux patients (84 G/L et 90 G/L), fluctuante chez un patient et normale chez les deux autres. Le facteur Willebrand était normal chez tous les membres de la famille. L'agrégométrie a montré une agrégation nulle à faibles concentrations d'ADP (2µM et 5µM) et subnormale à fortes concentrations (10 µM et 20µM), avec une agrégation présente uniquement à 100 µM d'ADP chez les patients thrombopéniques. L'agrégation au collagène était nulle à faible concentration (1,25 µg/ml) chez tous les patients et présente à 5 µg/ml uniquement chez ceux avec une numération plaquettaire normale. Une agrégation réduite à l'acide arachidonique, nulle à l'épinéphrine, et normale à la ristocétine était notée chez les cinq patients. La cytométrie plaquettaire a montré une expression nulle de la p-sélectine chez deux patients après activation par le TRAP et normale chez trois. L'analyse des granules denses a montré une expression réduite du CD63. L'expression élevée du CD34 était présente chez tous les patients. Ces résultats sont cohérents avec certaines thrombopathies constitutionnelles associées aux défauts des facteurs de transcription comme Growth factor independent 1b (GFI1b) ou l'ETV6. Les données cliniques faisaient suspecter une anomalie de l'ETV6 puisque les anomalies du GFI1b ne s'associent pas à des hémopathies malignes. L'analyse moléculaire n'a pas pu être effectuée en raison de l'indisponibilité du test dans notre pays.

Conclusion : Les thrombopathies présentent une grande variabilité clinique et biologique. La cytométrie plaquettaire est un outil précieux pour orienter le diagnostic. La distinction entre les différents types de thrombopathies est importante pour un suivi adéquat, notamment chez les patients à risque de développer des hémopathies malignes.

00091 - Les difficultés associées au diagnostic phénotypique de la maladie de Willebrand de type 2B : à propos d'un cas

K. Guenounou ¹, I. Frigaa ¹

¹Centre d'hémiologie et de Transfusion Sanguine. CHU Mustapha - Alger (Algeria)

Introduction : La VWD 2B regroupe les variants ayant une augmentation de l'affinité du VWF pour la GPIIb plaquettaire. Les mutations au niveau du domaine A1 du facteur Willebrand sont responsables d'une modification conformationnelle le rendant hyperaffine pour la GPIIb, et lui permettent de se lier spontanément aux plaquettes. Cette liaison explique la thrombopénie observée chez certains patients. La gravité clinique est souvent dictée par les variations génétiques.

Matériels et Méthodes : Nous rapportons le cas d'une patiente de 36 ans suivie depuis l'enfance pour une thrombopénie sévère associée à une symptomatologie hémorragique significative. L'interrogatoire n'a pas révélé d'antécédents familiaux de saignement. Aucune réponse thérapeutique n'a été observée suite à la prise de corticoïdes et d'immunoglobulines. À l'âge de 19 ans, la patiente a présenté une ménorragie sévère nécessitant une hospitalisation, elle a bénéficié d'une splénectomie qui n'a pas entraîné d'augmentation du taux de plaquettes. Un traitement par les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine a été instauré, ce qui a entraîné une augmentation des plaquettes à plus de 600 G/L. Cependant, son efficacité sur la réduction de la symptomatologie hémorragique a été partielle. Un bilan d'hémostase a été réalisé comprenant une exploration de l'hémostase primaire et la coagulation.

Résultats : Les résultats biologiques ont révélé un taux élevé de plaquettes à 643 G/L. L'exploration de la fonction plaquettaire a montré une agrégation normale à forte concentration de ristocétine et à 16 % à faible concentration, indiquant une très faible positivité, l'agrégation avec les autres agonistes (ADP, collagène, acide arachidonique et épinéphrine) était normale. Le dosage du facteur Willebrand a révélé des taux très bas de VWF: Rco et de VWF: CB à 7 % et 6 % respectivement avec un taux de VWF: Ag à la limite de la normale. Ces résultats étaient compatibles avec un diagnostic de VWD 2A ou 2B. Un contrôle réalisé deux mois après l'arrêt des agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine a retrouvé un taux de plaquettes effondré à 6 G/L. L'agrégation plaquettaire réalisée sur ce prélèvement a montré une diminution marquée de l'agrégation avec tous les agonistes. En suspendant les plaquettes de la patiente dans un petit volume de son propre plasma pauvre en plaquettes, une réponse positive a été obtenue lors de l'agrégation à la fois à faible et à forte concentration de ristocétine. Les tests RIPA croisés ont confirmé le diagnostic de la VWD 2B. Les taux de VWF: Rco, VWF: CB et VWF: Ag obtenus sur ce prélèvement étaient à 38%, 39% et 64 % respectivement. La patiente a bénéficié d'une prise en charge par concentré du facteur Willebrand permettant une réduction significative de la symptomatologie hémorragique.

Conclusion : Le diagnostic de la maladie de Willebrand de type 2B peut être particulièrement complexe dans certains cas. Cependant, il doit être envisagé et recherché systématiquement en présence d'une thrombopénie associée à un faible taux de facteur Willebrand.

00101 - Retard de diagnostic d'une hémophilie A acquise causé par la présence d'anticorps anti VIII mimant des anticorps lupiques

K. Guenounou¹, I. Frigaa¹

¹Centre d'Hémiologie et de Transfusion Sanguine. CHU Mustapha (Algeria)

Introduction : L'hémophilie A acquise (HAA) est une maladie rare caractérisée par des saignements excessifs dus à des auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII endogène. Elle affecte principalement les femmes après l'accouchement, les personnes âgées et parfois

les enfants. Le traitement vise à rétablir une coagulation normale et à éliminer les auto-anticorps.

Matériels et Méthodes : Nous rapportons le cas d'une patiente de 34 ans sans antécédents de saignement, référée en mars 2022 pour explorer des hématomes survenus en septembre 2021, huit mois après son accouchement. La patiente n'était pas vaccinée contre la COVID-19 et a contracté le virus deux mois après l'apparition des symptômes. Le bilan d'hémostase réalisé dans trois laboratoires différents avait montré un TCK allongé avec un déficit sévère en facteur VIII associé à un déficit des autres facteurs de la voie endogène. La patiente était orientée à notre niveau pour compléter d'exploration. Des tests de coagulation ont été réalisés.

Résultats : Le bilan d'hémostase montrait un TCK allongé, le dosage des facteurs de la voie endogène révélait un taux de facteur VIII:C < 1 % et une diminution des facteurs IX, XI, et XII à des taux de 9 %, 12 %, et 28 % respectivement. Le dosage du facteur Willebrand était normal. La recherche des anticorps lupiques était négative. Les dilutions croissantes à 1/160 pour les deux facteurs IX et XI et 1/80 pour le facteur XII ont permis une correction des taux. Le facteur VIII est resté effondré même aux dilutions les plus élevées. Les ACC anti FVIII étaient positifs à un titre de 3312 UB/ML. Une prise en charge sept mois après le début de la symptomatologie a été entamée. La correction des taux des facteurs IX, XI, et XII était obtenue 6 mois après le début du traitement et le titre des ACC est passé à 1958 UB/ml avec un taux de facteur VIII: C inférieur à 1%. Après un suivi de 21 mois et un traitement par corticoïde associé au cyclophosphamide, son titre est passé à 0,98 UB/ml et son taux de facteur VIII est remonté à 40 %.

Conclusion : L'HAA est une pathologie grave nécessitant un diagnostic et un traitement précoces pour éviter une morbidité et une mortalité élevées. Les anticorps anti-VIII peuvent imiter les anticorps lupiques, compliquant ainsi le diagnostic et retardant la prise en charge de l'hémophilie acquise.

00103 - Thrombose veineuse profonde chez l'enfant. Quand décider d'arrêter le traitement anticoagulant ?

M. Gharnouti¹, M. El Horri¹, B. Sebaa¹, K. Chater¹, D. Benkerroum¹, S. Benfarhat¹, N. Hamoudi¹

¹Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran - Oran (Algeria)

Introduction : La survenue d'une thrombose veineuse est un événement rare chez l'enfant, deux périodes d'âge sont plus exposées : en période néonatale et à l'adolescence. La prise en charge repose sur le traitement anticoagulant dont la durée dépend du risque de récurrence à l'arrêt. Nous rapportons l'observation d'une thrombophlébite du membre inférieur compliquée d'embolie pulmonaire chez une adolescente.

Matériels et Méthodes : Une fille âgée de 13 ans, aux antécédents d'AVC chez le grand père et l'oncle paternel, a présenté une toux, fièvre, sueurs nocturnes, anorexie et asthénie évoluant depuis une semaine avec à l'examen des râles crépitants et diminution du murmure vésiculaire aux deux bases pulmonaires, à la radiographie du thorax (RxT) : condensation parenchymateuse des 2/3 inférieurs des deux champs pulmonaires avec épanchement pleural liquidien bilatéral, l'hémogramme était normal, CRP : 35mg/L.VS : 80 à H1. Recherche de BK et IDR à la tuberculine négatives, l'adolescente a été mise sous céfotaxime et aminoside. Evolution après une semaine : disparition de la fièvre et apparition de douleurs thoraciques et au mollet gauche avec détresse respiratoire. A l'écho doppler : thrombose de la VCI sous rénale étendue jusqu'à la veine iliaque commune gauche, thrombose des veines iliaque primitive et

externe et des veines fémorales commune superficielle et profonde. AngioTDM thoracique : embolie pulmonaire bilatérale de l'artère lobaire inférieure gauche et ses branches de division et des artères segmentaire et sous segmentaire inférieures droites et infarctus parenchymateux pulmonaires inférieurs. Echocœur : épanchement péricardique minime. Hémostase correcte, D.Dimères : 3183ng/ml. Culture du liquide pleural négative, PCR : bacille de Koch non détecté. Sérologie SARS-CoV2, HIV, hépatie B, hépatite C négatives. Anticorps anti nucléaires, anti DNA natif négatifs. Anticoagulant de type lupique négatifs.

Résultats : L'adolescente a été mise sous HBPM 1mg/kg X 2/j. A J7 persistance de la douleur thoracique et du mollet et reprise de la fièvre, échocœur normale, RxT : persistance des condensations parenchymateuses bilatérales et de l'épanchement pleural du côté droit, l'adolescente a été mise sous imipénème. L'apyrexie obtenue et l'antibiotique arrêté au bout de 2 semaines. A 1 mois d'héparinothérapie, D.Dimères : 969,4ng/ml, angio TDM thoracique : reperméabilisation des branches segmentaires de l'artère lobaire inférieure gauche, absence d'HTAP, persistance de multiples foyers d'infarctissement séquellaires bilatéraux, relais par les AVK. A 5 mois d'évolution TP, TCA, fibrinogène, dosage des inhibiteurs physiologiques de la coagulation correct, recherche de la résistance à la protéine C activée négative, antiplasmine, plasminogène corrects. A 8 mois : persistance de la thrombose veineuse profonde de la veine iliaque externe et iliaque commune gauche. Les AVK ont été maintenus avec reperméabilisation du réseau veineux profond au bout de 19 mois d'évolution.

Conclusion : Les thromboses veineuses chez l'enfant surviennent exceptionnellement de façon spontanée et sont en règles liées à des facteurs de risque sous-jacents acquis ou congénitaux, le contexte proinflammatoire aigu secondaire à l'infection pulmonaire a été soulevé comme facteur déclenchant chez notre patiente mais ses antécédents familiaux d'AVC, l'étendue de la thrombose compliquée d'embolie pulmonaire nous ont fait discuter la durée du traitement anticoagulant qui dépend du risque de récurrence.

Références bibliographiques :

- McCrory MC, Brady KM, Takemoto C, et al. Thrombotic disease in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:80.
- Monagle P, Cuello CA, Augustine C, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv* 2018;2:3292-316.
- Witmer C, Raffini L. Treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. *Blood* 2020;135:335-43

00106 - Suivi du titre des inhibiteurs anti-FVIII chez les hémophiles A sévères. A propos de 30 cas

S. Zemmiti¹, N. Nait Kaci¹, H. Ait Belkacem¹

¹Hopital Parnet - Alger (Algeria)

Introduction : L'apparition des inhibiteurs anti-FVIII au cours de l'hémophilie A sévère est une complication très grave émaillant l'évolution des patients hémophiles.

En effet, ces inhibiteurs représentent aujourd'hui la complication la plus redoutable du traitement de l'hémophilie, puisque leur apparition va modifier profondément le régime thérapeutique du patient, diminuer sa qualité de vie et augmenter le risque de séquelles à court, moyen et long terme.

Matériels et Méthodes : Ce travail est une étude descriptive rétrospective sur une population pédiatrique de 30 hémophiles A sévères. Ces patients nous ont été adressés pour le suivi biologique,

à savoir le dosage du FVIIIc, le dépistage et le titrage des inhibiteurs anti-FVIII après chaque traitement substitutif.

La méthode utilisée à notre niveau pour l'exploration de ces inhibiteurs est la BETHESDA modifiée.

Résultats : Sur ces 30 hémophiles A sévères, 11 ont développé des inhibiteurs anti-FVIII et 19 sont restés négatifs.

Parmi ces 11 patients ayant développés des inhibiteurs anti-FVIII, on a dépisté :

07 patients faibles répondeurs avec des inhibiteurs à faibles titre : 0.6-5 UB/mL

04 patients forts répondeurs avec des inhibiteurs à titre élevé : >5 UB/mL.

Conclusion : Dans notre étude la fréquence des inhibiteurs anti-FVIII au cours de l'hémophilie était de 36% (11 cas sur 30) concordant avec les données de la littérature, avec beaucoup de similitudes avec l'étude de RODIN 2013 et FRANCE COAG 2014 concernant la prévalence des PUP'S avec des fréquences respectives (32.4 et 36.7%).

Un suivi biologique régulier est nécessaire dans le but d'améliorer la qualité de vie de ces patients et leur prise en charge efficace.

00131 - Hémophilie A acquise du post partum : à propos d'un cas

S. Chouaieb¹, W. Hakmouni^{1*}, W. Lazzem¹, M. Belhedi¹, N. Benali¹, F. Azaiez¹

¹Hôpital Habib Thameur - Tunis (Tunisia)

Introduction : L'hémophilie A acquise est une pathologie rare caractérisée par une diminution transitoire du facteur VIII. Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique, du fait du risque hémorragique élevé.

Nous rapportons le cas d'une hémophilie A acquise du post-partum.

Matériels et Méthodes : Il s'agissait d'une femme de 23 ans, primipare, sans antécédents hémorragiques notables ayant développée des hématomes aux membres supérieurs et inférieurs en post-partum.

Le bilan d'hémostase a été réalisé sur analyseur ACLTOP 550.

La détermination du temps de céphaline activateur (TCA) a été réalisée par la méthode chronométrique, en utilisant le Synthasil APTT reagent et l'épreuve de correction par l'adjonction de plasma normal au plasma de la patiente. Le dosage des facteurs de la coagulation a été réalisé à l'aide de plasma humain immunodéplété en VIII, IX, XI et XII.

Pour le dosage du facteur Von Willebrand (FVW), l'activité cofacteur à la ristocétine (FVW:RCO) et la détermination du FVW - Antigène (FVW: Ag) ont été réalisées à l'aide des réactifs IL.

Le titrage de l'Anti Facteur VIII a été réalisé par la méthode Bêthesda par incubation du plasma malade avec un plasma riche en facteur VIII, à des dilutions progressives.

Résultats : Le TCA était allongé et isolé à 100s pour un témoin à 30s, l'épreuve de correction a donné un TCA (M+T) égal à 49s et un indice de Rosner à 19.

Le dosage des facteurs de la voie endogène de la coagulation a donné un FVIII : 1%, un FIX : 77%, un FXI : 94% et un FXII : 100% :

L'exploration du facteur de Willebrand était dans les limites physiologiques (FVW : RCO : 66% ; FVW : Ag : 115%).

L'incubation du plasma malade avec un plasma riche en facteur VIII, à des dilutions progressives, a révélé un inhibiteur avec un titre de 16 UI Bethesda/ml.

Le traitement d'urgence a consisté en l'administration du rFVIIa suivie de prednisone et de rituximab.

Conclusion : L'hémophilie A acquise du post partum est une complication rare mais grave. Une prise en charge précoce et efficace est indispensable pour éviter les complications potentiellement fatales.

00132 - Recherche de lupus anticoagulant : évaluation de la conformité des pratiques par rapport aux recommandations de l'ISTH (2020)

H. Mellassi ¹, L. Abdellaoui ¹, S. Messaoudi ¹, A. Jabri ¹, Z. Ben Hassine ¹, N. Yousfi ¹, H. Baccouche ², N. Ben Salah ¹

¹Laboratoire de Biologie Clinique, Hopital Régional Ben Arous - Ben Arous (Tunisia),
²Laboratoire d'hématologie, Hôpital La Rabta - Tunis (Tunisia)

Introduction : La recherche d'anticoagulant circulant lupique a fait l'objet de recommandations régulièrement mises à jour par les organismes d'experts afin de garantir des résultats fiables. L'objectif de notre travail était d'évaluer la conformité de nos pratiques dans la recherche du lupus anticoagulant par rapport aux recommandations de l'ISTH (2020).

Matériels et Méthodes : La recherche de lupus anticoagulant (LA) a été effectuée sur l'automate ACL-TOP 350[®] par le biais de deux tests intégrés, utilisant les réactifs : SCT et dRVVT. Nous avons évalué nos pratiques concernant : l'étape pré analytique, analytique et post analytique et ce depuis janvier 2021 par rapport aux recommandations de l'ISTH 2020.

Résultats : Durant la période d'étude 731 recherches de LA ont été effectuées. Nos pratiques étaient conformes aux recommandations avec certains écarts qui sont résumés dans le tableau 1.

Conclusion : Certaines recommandations posent des défis quand les ressources sont limitées. Un effort supplémentaire est nécessaire afin d'harmoniser les pratiques de recherche de LA.

Tableau 1

	Pratiques du laboratoire	Recommandations ISTH 2020
Phase pré analytique :		
-Indication	Aucune restriction	Se limiter aux patients susceptibles d'être atteints de SAPL.
-Bilan standard	TP/TCA	TP/TCA /Fg
-Patients sous héparine	Pas de mesure systématique de l'activité anti-XA pour les patients sous héparine. Pas de neutralisant d'héparine pour le réactif SCT.	Mesure de l'activité anti-XA pour les patients sous héparine La recherche de LA chez un patient sous héparine et ayant une activité anti Xa dans la marge thérapeutique est permise si disposition de neutralisant pour les deux réactifs utilisés.
-Patients sous AVK	Réalisation du test pour un INR > 1.5 et <3 avec dilution de l'échantillon avec un pool de plasma normal.	Pas de dilution recommandée des échantillons, risque de faux positifs et de faux négatifs.
-Conservation des prélèvements	-20°C pendant un maximum de 1 mois (on ne dispose pas d'un congélateur -70°C)	-70°C
Phase analytique :		
-Pool de plasma normal (PNP)	PNP à partir de 25 sujets sains : qui sert au calcul des ratios des temps de coagulation dans les deux systèmes et au test de mélange	PNP à partir d'au moins 40 sujets sains.
-Contrôle (positif et négatif)	Sont inclus dans le kit. Pas d'utilisation d'un contrôle proche du seuil.	Hors du kit Il est préférable d'utiliser un contrôle proche du seuil.
Phase post analytique :		
-Valeurs seuils (Cut-off)	Utilisation des valeurs seuils du fabricant après validation sur 20 sujets sains (Pour le SCT = 1.16 et pour le dRVVT =1.2) Pas de valeurs seuils pour les femmes enceintes.	Détermination locale des valeurs seuils à partir d'au moins 120 sujets sains. (Détermination du 99 ^{ème} percentile) Nécessité d'établir des valeurs seuils pour les femmes enceintes avec une vérification grâce à une approche clinique

00138 - Bilan de thrombophilie chez une population d'hémodialysés chroniques : étude monocentrique

H. Mellassi ¹, A. Lazhar ¹, H. Chaabane ¹, N. Yousfi ¹, Z. Ben Hassine ¹, O. Saidane ², N. Ben Salah ¹

¹Laboratoire de Biologie Clinique, Hôpital Régional de Ben Arous - Ben Arous (Tunisia),
²Unité de Dialyse, Hôpital Régional Ben Arous - Ben Arous (Tunisia)

Introduction : L'insuffisance rénale chronique est associée à une fréquence élevée d'évènements thromboemboliques. Ces thromboses peuvent affecter plusieurs parties du système vasculaire, y compris les fistules artérioveineuses, les cathéters vasculaires, les vaisseaux sanguins périphériques et le circuit extracorporel d'hémodialyse. L'objectif de ce travail était d'évaluer la thrombophilie chez une population d'hémodialysés chroniques et d'étudier son association aux complications thromboemboliques.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude transversale monocentrique réalisée chez les patients hémodialysés de l'hôpital régional de Ben Arous. Deux tubes citratés ont été prélevés pour chaque patient avant la séance d'hémodialyse. Toutes les analyses ont été réalisées sur l'automate ACL TOP 350[®]. En premier lieu un bilan d'hémostase standard a été réalisé incluant le temps de Quick et le temps de céphaline avec activateur. La recherche du LA a été réalisée par le biais de deux tests intégrés en utilisant deux réactifs différents : le venin de vipère de Russell dilué (dRVVT) et la silice

(SCT). Le dosage de la protéine C (PC), de la protéine S (PS) et la recherche de la résistance à la protéine C activée (RPCA) ont été réalisés par méthode chromométrique. Le dosage de l'antithrombine (AT) a été réalisé par méthode chromogénique.

Résultats : Durant la période d'étude, 48 patients parmi 65 hémodialysés, ont été inclus (74%). Le genre ratio H/F était de 1 avec une moyenne d'âge de 52 ans (30-82 ans). Un antécédent d'HTA a été retrouvé dans 80% des cas et de diabète dans 34% des cas. Un LA a été retrouvé dans 10 cas (21%). Le bilan de thrombophilie n'a pas montré de déficit ni en AT, ni en PC. Un patient avait un taux diminué en PS (52%) et un patient avait une RPCA positive. Aucun de ces patients n'a présenté de complications thromboemboliques.

Conclusion : Les thrombophilies constituent un facteur de risque majeur de thrombose d'abord vasculaire en hémodialyse. Selon la littérature, notre étude a montré une prévalence élevée de LA positifs. Afin de confirmer ces anomalies, le caractère persistant est en cours d'évaluation.

00139 - Occlusion de l'artère centrale de la rétine secondaire à une mutation du facteur V Leiden : à propos d'un cas

N. Aouam¹, S. Abdi¹

¹La Faculté de Médecine Saad Dahlab Blida - Blida (Algeria)

Introduction : Le système de la protéine C joue un rôle important au cours de la coagulation plasmatique en tant qu'inhibiteur physiologique en inhibant les facteurs Va et VIIIa. Une mutation du facteur V est responsable de l'apparition du facteur V Leiden (FVL) résistant à la protéine C activée. L'association de cette mutation à des thromboses veineuses a été confirmée, l'atteinte artérielle est encore controversée. Nous rapportons le cas d'une occlusion de l'artère centrale de la rétine secondaire à une mutation du facteur V Leiden.

Matériels et Méthodes : Observation, Il s'agit d'un homme âgé de 38 ans sans antécédents pathologiques généraux notables, fumeur qui a consulté pour une baisse brutale de l'acuité visuelle de l'œil droit marquée par l'installation d'un flou visuel avec une amputation du champ visuel évoluant vers la cécité. La Tomographie en Cohérence Optique (OCT) maculaire a montré un épaississement des couches internes de la rétine avec une atrophie optique de l'œil droit Le diagnostic d'une occlusion de l'artère centrale de la rétine a été retenu.

Résultats : Les stimulations damiers à haute et basse fréquence indiquent une altération des Potentiel évoqués Visuels signant une baisse sévère de l'acuité visuelle à l'œil Droit. Le Potentiel évoqués Visuels PEV flashes a révélé un P2 de latence augmentée et d'amplitude très basse pour l'œil droit et absence de trouble de conduction pour l'œil gauche. Tandis que les autres examens l'IRM orbito cérébrale, l'examen des nerfs oculomoteurs, l'examen des nerfs craniens, l'examen cardiovasculaire (tension artérielle, électrocardiogramme, échographie cardiaque, échographie des troncs supra-aortiques) et l'échographie Doppler de l'artère ophtalmique étaient sans anomalie

Le bilan biologique effectué chez le patient comprenant les examens biochimiques, la Sérologie HIV, VHB, SYPHILIS, un bilan d'auto immunité, la numération de la formule sanguine, la vitesse de sédimentation, la C-réactive protéine, l'électrophorèse des protéines, le bilan de la coagulation (le taux de prothrombine, le temps de céphaline activé et le fibrinogène) n'a révélé aucune anomalie.

Enfin Le patient a été adressé a notre laboratoire de biologie médicale pour la réalisation d'un bilan de thrombophilie qui a objectivé une résistance à la protéine C activée avec une mutation du facteur V de Leiden à l'état hétérozygote détectée par polymérase chain reaction (PCR), Tandis que le dosage des protéines C, S, d'antithrombine et d'homocystéinémie étaient normales et la recherche des anticoagulants de type lupique et les anticorps anticardiolipines s'est révélée négative

Conclusion : La mutation facteur V Leiden est responsable d'un état prothrombotique dû a un léger déséquilibre entre le processus de coagulation et d'anticoagulation. Elle est souvent associée à des occlusions veineuses, l'atteinte artérielle serait en rapport avec l'absence de recirculation après la survenue de la thrombose Dans notre cas, la cause de l'occlusion artérielle rétinienne pourrait être attribuée à la mutation hétérozygote du facteur V.

00156 - Syndrome hémorragique lié à un déficit en facteur X révélant un myélome multiple : à propos de deux cas

K. Guenounou¹, I. Frigaa¹

¹Centre d'hémiologie et de Transfusion Sanguine. CHU Mustapha - Alger (Algeria)

Introduction : La prescription d'examens d'hémostase permet de détecter une anomalie congénitale ou acquise de l'hémostase, augmentant ainsi le risque hémorragique. Plusieurs auteurs ont rapporté des cas de symptomatologie hémorragique due à un déficit en facteur X chez des patients atteints d'amylose. Cependant, les saignements liés à ce déficit chez des patients atteints de myélome multiple sont rares.

Matériels et Méthodes : Nous présentons deux patients adressés pour l'exploration d'un bilan de coagulation perturbé, se manifestant par un syndrome hémorragique dominé par la survenue d'hématomes profonds associés à des épistaxis pour le premier patient et de saignements prolongés après coupure avec des ecchymoses pour le deuxième patient. L'interrogatoire avait révélé une notion d'asthénie et d'amaigrissement six mois auparavant. Un bilan de coagulation a été réalisé.

Résultats : Le bilan de coagulation a montré un taux de prothrombine (TP) bas à 41% et un temps de céphaline kaolin (TCK) allongé. Le dosage des facteurs du complexe prothrombinique a révélé un déficit isolé en facteur X à 7% et 16% chez le premier et le deuxième patient, respectivement, avec des taux normaux pour les facteurs II, V et VII. La recherche d'anticorps antifacteur X était négative chez les deux patients. Parallèlement au déficit en facteur X, d'autres anomalies ont été recherchées et détectées, regroupant un déficit mineur en facteur IX et en antiplasmine chez le premier patient à des taux de 42% et 50% respectivement, et en facteurs VIII, IX, XII et en antiplasmine chez le deuxième patient à des taux de 55%, 38%, 46% et 30% respectivement. La diminution du facteur VIII était liée à celle du facteur Willebrand, et l'exploration biologique de la maladie de Willebrand était en faveur d'un sous-type VWD 2A. Le diagnostic de myélome multiple sans amylose a été confirmé chez les deux patients après les explorations réalisées.

Conclusion : Le déficit en facteur X dans le myélome multiple est rare et constitue une manifestation atypique. Cette pathologie peut être asymptomatique ou présenter des manifestations cliniques et/ou biologiques comme des troubles de l'hémostase, dont le diagnostic reste primordial pour une meilleure prise en charge thérapeutique.

00157 - Le suivi biologique des AVK chez les patients présentant un taux de prothrombine spontanément bas : à propos d'un cas

K. Guenounou¹, I. Frigaa¹

¹Centre d'hémiologie et de Transfusion Sanguine. CHU Mustapha - Alger (Algeria)

Introduction : L'INR (International Normalized Ratio) est utilisé pour le suivi thérapeutique des patients sous antagonistes de la vitamine K (AVK). Cependant, cette mesure ne reflète pas toujours l'efficacité thérapeutique du traitement, notamment chez les patients présentant un déficit modéré ou sévère en facteurs du complexe prothrombinique.

Matériels et Méthodes : Nous rapportons un patient de 65 ans aux antécédents de maladie thromboembolique récidivante, adressé pour une exploration et un suivi biologique à la suite de la prescription d'AVK. Une recherche de thrombophilie constitutionnelle et acquise a été réalisée.

Résultats : L'exploration biologique réalisée avant l'initiation des AVK a révélé un TP bas, un TCA allongé, avec un déficit isolé en facteur V. Le bilan de thrombophilie a montré une diminution isolée de l'activité de la protéine S. La recherche des anticoagulants lupiques était positive. Une enquête familiale parmi les proches n'a pas identifié de déficit en protéine S ou en facteur V. Le bilan de coagulation réalisé dix ans plus tôt lors d'une appendicectomie n'avait montré aucune anomalie. Le patient a été initialement pris en charge avec de l'héparine de bas poids moléculaire, suivie d'AVK avec un INR cible entre 2 et 3. Le TP spontanément bas a rendu le suivi biologique basé sur l'INR difficile, car il ne reflétait pas l'efficacité du traitement anticoagulant. La mesure du taux du facteur II a facilité l'ajustement thérapeutique. Une dose quotidienne de 2 mg a permis d'atteindre un taux de facteur II de 32%, ce qui est en accord avec les résultats de la publication de Gene Gulati et al. en 2011, qui rapportait un taux moyen de facteur II de 33% pour un INR entre 2,1 et 3.

Conclusion : La mesure des facteurs vitamino-k dépendants constitue une alternative à la détermination de l'INR chez les patients avec un temps de prothrombine spontanément bas.

CE SENTIMENT DE VIE !


HEMLIBRA®
emicizumab

VOUS SAVEZ POURQUOI !

HEMLIBRA® est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII)¹ :

- avec inhibiteurs anti-facteur VIII*
- sans inhibiteurs anti-facteur VIII, qui ont :
 - une forme sévère (FVIII < 1%)*
 - une forme modérée (FVIII ≥ 1 % et ≤ 5 %) avec un phénotype hémorragique sévère*

HEMLIBRA® peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.

Place dans la stratégie thérapeutique^{2,3,4} : HEMLIBRA® est un traitement de 1^{re} intention pour les patients atteints d'hémophilie A congénitale :

- ayant développé un inhibiteur de type fort répondeur pour lesquels une prophylaxie au long cours apparaît comme l'option thérapeutique la mieux adaptée.
- sévère sans inhibiteur ayant l'indication d'une prophylaxie.
- modérée (FVIII ≥ 1 % ET ≤ 5 %) sans inhibiteur avec un phénotype hémorragique sévère ayant l'indication d'une prophylaxie au long cours, au même titre que les concentrés de FVIII. La prophylaxie chez un hémophile modéré n'est pas le traitement de première intention. Les données cliniques actuellement disponibles dans l'hémophilie modérée, limitées, descriptives, et issues d'une étude ayant inclus une population très hétérogène, ne permettent pas de conclure à l'efficacité d'une prophylaxie au long cours par HEMLIBRA® (emicizumab) en comparaison à celle par facteur VIII bien conduite.

* La Commission de la Transparence a restreint l'utilisation d'HEMLIBRA®. Pour de plus amples informations sur la place dans la stratégie thérapeutique, consultez l'avis complet de la HAS en vous rendant sur www.has-sante.fr

Hémophilie A avec inhibiteurs anti-facteur VIII et Hémophilie A sévère sans inhibiteurs anti-facteur VIII : Remb. Séc Soc 100 % pour les deux indications (et uniquement en prophylaxie dans l'indication chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII de type fort répondeur et aux posologies de l'AMM). Agréé aux collectivités, inscrit sur la liste de rétrocession et sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.
Hémophilie A modérée avec un phénotype hémorragique sévère sans inhibiteurs anti-facteur VIII : Remb. Séc Soc 100 %. Agréé aux collectivités, inscrit sur la liste de rétrocession et sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
Retrouvez également l'ensemble des informations sur : hemlibra.roche.fr

