

04

Hémostase : coagulation et anticoagulants

04-01 Caractérisation d'un nanobody qui potentialise l'activité cofacteur de la protéine C activée de la protéine S

J.C. Sedzro^{*1}, F. Saller¹, F. Adam¹, A. De Carvalho¹, S. Gandrille², S. Thomassen³, T. Hackeng³, O. Christophe¹, P. Lenting¹, C. Denis¹, D. Borgel¹

¹ Hith, UMR_S1176, Université Paris-Saclay, Inserm, Le Kremlin-Bicêtre ; ² Inserm UMR_S1140, Université Paris Descartes, faculté de Pharmacie, Paris ; ³ Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM), Université de Maastricht, Maastricht, Pays-Bas

Introduction. La protéine S (ProS) est une protéine anticoagulante vitamine K-dépendante, initialement décrite comme cofacteur de la protéine C activée (PCa) dans l'inactivation des cofacteurs FVa et FVIIIa. La ProS joue également un rôle de cofacteur de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) dans l'inhibition du FXa. Afin de mieux comprendre les fonctions de la ProS *in vitro* et *in vivo*, nous avons généré des nanobodies (anticorps à domaine unique, sdAb) dirigés contre la ProS.

Résultats. Ces nanobodies ont été identifiés grâce à des stratégies variées de phage-display réalisées sur une banque immune obtenue à partir d'un lama immunisé avec de la ProS recombinante humaine (rhProS). Parmi les 14 sdAb identifiés (PS001 à PS014), le nanobody PS003 reconnaît la ProS humaine et murine avec une forte affinité en ELISA, mais pas certaines autres protéines vitamine K-dépendantes comme le FIX, le FX, la protéine Z, ou Gas6, qui est fortement homologue à la ProS (47 % d'homologie de séquence). De plus, le nanobody PS003 reconnaît un épitope contenu dans le domaine SHBG C-terminal de la ProS.

De façon surprenante, le nanobody PS003 potentialise l'activité cofacteur de la PCa de la ProS dans un test commercial de coagulation, sur du plasma déficient en ProS supplémenté avec de la rhProS ou du plasma normal. Le nanobody ne présente que très peu d'effet sur les temps de coagulation en présence de PCa et en absence de ProS. Pour augmenter l'effet du nanobody PS003, nous avons généré un nanobody bivalent (PS003biv), mais la stimulation de l'activité cofacteur de la PCa de la ProS par le nanobody PS003biv est du même ordre de grandeur que pour le nanobody PS003 monovalent. Les nanobodies PS003 et PS003biv ne présentent aucun effet de potentialisation dans un test d'inactivation du FVa par la PCa en système purifié, et les effets de ces nanobodies sur l'inactivation du FVIIIa par la PCa sont en cours d'étude. Les nanobodies PS003 et PS003biv n'ont aucun effet sur l'activité cofacteur de la TFPI de la ProS dans l'inactivation du FXa, en système purifié.

Même si son mécanisme d'action est encore inconnu, l'effet du nanobody PS003biv a été évalué *in vivo* dans un modèle murin de thrombose induite par le FeCl₃, en microscopie intravital. L'administration du nanobody PS003biv (10 mg/kg, i.v., n = 9 souris) prolonge les temps d'occlusion dans les veinules et les artères mésentériques, comparativement à un nanobody contrôle (10 mg/kg, i.v., n = 6 souris). Les thrombi formés en présence de PS003biv sont très instables, avec un fort taux d'embolisation.

Conclusion. Ces résultats suggèrent donc que le nanobody PS003biv, et probablement le nanobody PS003, présentent un effet anticoagulant *in vivo*, au moins en potentialisant l'activité cofacteur de la PCa de la ProS.

04-02 Marachi : une étude prospective de 209 interventions chirurgicales ou obstétricales chez 200 patients porteurs d'un déficit rare en facteur de la coagulation

F. Rousseau^{*1}, G. Marin², MA. Bertrand³, F. Volot⁴, C. Pouymayou⁵, B. Frotscher⁶, R. Marlu⁷, JF. Schved⁸, M. Giansily-Blaizot⁹

¹ Laboratoire hématologie, CHU Montpellier, hôpital St Eloi, Montpellier cedex 5 ; ² DIM, CHU, Montpellier ; ³ Hématologie, CHRU Besançon, Besançon ; ⁴ Crth, CHU, Dijon ; ⁵ Hématologie biologique, APHM, Marseille ; ⁶ CRTH, CHU, Nancy ; ⁷ TIMC-Imag Therex, Université Grenoble Alpes, CNRS, UMR5525, Grenoble ; ⁸ CRTH, CHU, Montpellier ; ⁹ Département d'hématologie biologique, Saint Eloi, Montpellier

Introduction. Les déficits héréditaires rares en facteur (F) de la coagulation (isolé en II, V, VII, X, XI, XIII ou combiné V+VIII) se caractérisent par une très grande hétérogénéité clinique d'autant plus marquée pour des

déficits entre 10 et 50 %. Cette hétérogénéité associée à leur rareté contribue à l'absence de consensus sur les conduites thérapeutiques en situation obstétricale ou chirurgicale. Le registre Marachi est une étude prospective, recensant les pratiques thérapeutiques en contexte chirurgical ou obstétrical de 33 centres français chez des patients porteurs d'un déficit constitutionnel rare en facteur de la coagulation. Nous présentons ici les premiers résultats.

Patients et méthodes. 200 patients ont été inclus sur la période allant d'avril 2011 à octobre 2018. La base de données permet de récolter des données cliniques, biologiques et thérapeutiques pour chaque intervention. Brièvement, le taux de facteur et le score hémorragique (de Tositto et al. collectés dans un premier temps sont confrontés au choix thérapeutique et à l'efficacité hémostatique postchirurgie évaluée dans un second temps. Pour l'analyse, les interventions chirurgicales ont été classées en « haut risque hémorragique » ou « faible/moyen risque hémorragique » selon la classification de Spyropoulos *et al.* 2019.

Résultats. La répartition des interventions parmi les déficits reflète la fréquence de ces déficits dans la population générale, les déficits en FVII et FXI étant les plus représentés avec 118 et 64 interventions respectivement, puis par ordre de fréquence : 14 interventions chez des patients déficitaires en FV, sept en FX, trois en déficit combiné FV+FVIII, un en FII et aucune en FXIII. Parmi les 118 interventions effectuées chez des déficitaires en FVII, 51 ont été réalisées chez des patients avec un taux de FVII inférieur à 10 % et parmi elles, 39 ont été effectuées sous traitement substitutif (FVII recombinant et un cas de plasma frais congelé). Les données du registre permettent de détailler les différents schémas thérapeutiques utilisés selon le taux de FVII et selon le risque hémorragique. Quel que soit le schéma, une seule complication mineure a été observée. Pour les interventions effectuées pour des taux de FVII entre 10 et 25 % (n = 9) ou FVII entre 26 et 50 % (n = 6), trois patients ont reçu un traitement adjuvant (acide tranexamique) en plus du traitement substitutif. Parmi les 64 interventions effectuées chez des déficitaires en FXI, 19 ont été réalisées sous traitement substitutif (Facteur XI plasmatique) réparties en 11 patients avec un taux de FXI < 10 % et huit avec un taux entre 11 et 50 %. Tous les patients avec un déficit en FXI > 10 % traités ont reçu le même schéma thérapeutique. Un seul cas de complication hémorragique est à noter. Par ailleurs de façon attendue, on note un très important recours à l'acide tranexamique : 38 interventions sur les 64, sans influence apparente de l'activité fibrinolytique du site chirurgical.

Conclusion. Les premiers résultats montrent un très faible taux de saignement post-chirurgical, témoignant d'une prise en charge adaptée. Les paramètres influençant la prise de décision : traiter ou ne pas traiter, semblent relever du taux de facteur et du type de chirurgie plutôt que du score hémorragique, ce dernier élaboré pour l'hémostase primaire devant peut-être être ajusté pour l'évaluation de la coagulation.

04-03 Visualisation directe des neutrophil extracellular traps (NETs) dans le sang au cours de la coagulation intravasculaire disséminée induite par un choc septique humain par immunofluorescence

L. Stiel¹, C. Mayeur Rousse², J. Helms¹, F. Meziani², L. Mauvieux^{*2}

¹ Service de médecine intensive réanimation, CHU de Strasbourg, Strasbourg ; ² Laboratoire hématologie, CHU de Strasbourg, Strasbourg

Introduction. Au cours du choc septique les anomalies circulatoires, cellulaires et métaboliques sont profondes ainsi qu'une activation importante de la coagulation pouvant conduire à la génération incontrôlée de thrombine et de fibrine, et évoluer vers une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). La survenue d'une CIVD augmente le risque de décès, représentant ainsi une cible thérapeutique d'intérêt. Cependant, les mécanismes physiopathologiques de la CIVD ne sont pas entièrement compris. Les polynucléaires neutrophiles (PNN) sont des acteurs potentiels de la réponse à l'infection en libérant leur contenu, y compris l'ADN, les histones et les enzymes de leurs granules, formant des pièges extracellulaires (NETs), structures en forme de filet piégeant les agents pathogènes. Les NETs représentent également une surface procoagulante à l'interface entre l'immunité et la thrombose. Pendant la CIVD induite par un choc septique, l'activation des neutrophiles peut entraîner une formation

excessive de NETs dans le sang, que nous rapportons ici en utilisant une méthode simple et robuste.

Matériels et méthodes. Des échantillons de sang ont été prélevés sur des volontaires humains sains ($n = 3$), des patients avec choc septique sans CIVD ($n = 3$) et avec CIVD ($n = 3$). Les PNN ont été immédiatement purifiés après le prélèvement par tri immunomagnétique négatif. 5×10^4 PNN purifiés ont ensuite été cyto-centrifugés à 35 g pendant 5 min, préservant l'intégrité cellulaire. Des contrôles positifs pour la formation de NETs ont été obtenus en utilisant des PNN de volontaires stimulés avec $4 \mu\text{M}$ d'ionomycine. Les PNN ont été marqués avec un anticorps de souris antimyéloperoxydase FITC et contre-colorés avec le DAPI, colorant en bleu l'ADN. Les NET ont été identifiés comme des fibres d'ADN extracellulaires colorées par DAPI associées à MPO, détectées par microscopie à fluorescence.

Résultats. Des structures de type NET similaires à celles observées après la stimulation à l'ionomycine ont été visualisées dans les PNN des patients en choc septique avec CIVD, mais pas dans les PNN des patients en choc septique sans CIVD, ni dans les PNN non stimulés de donneurs sains. Plus de 75 % des PNN des patients avec CIVD présentaient une libération d'ADN, ainsi que 50 à 75 % des PMN stimulés par l'ionomycine. Les PNN de patients sans CIVD ainsi que les PNN normaux non stimulés de volontaires ne présentaient que peu ou pas de structures de type NET. L'examen des lames colorées au MGG a montré la corrélation de la détection des NETs avec la décondensation nucléaire et la vacuolation du cytoplasme des PNN, caractéristiques associées à l'activation des neutrophiles. En outre, la fluorescence des neutrophiles (NEUT-SFL) mesurée par les analyseurs Sysmex™, et précédemment associée au phénotype de NETose (Stiel *et al.*, 2016, Delabranche *et al.*, 2017), était augmentée dans les PNN des patients avec CIVD induite par le choc septique et ceux des volontaires sains stimulés par l'ionomycine.

Conclusion. Dans cette étude, nous avons pu montrer des preuves directes de NETs circulantes dans le sang de patients avec CIVD induite par choc septique. Ces structures possèdent les caractéristiques des NETs observées après la stimulation *in vitro* des PNN normaux. Les images NETs étaient en outre associées à des modifications de la morphologie des PNN au MGG. Cette observation pourrait notamment permettre de stratifier les patients éligibles à de futurs protocoles de traitement ciblant les NETs.

04-04 Activation de la voie de signalisation ERK par des immunoglobulines G purifiées de patientes avec antécédent de maladie thromboembolique veineuse et négatives pour la recherche d'anticorps antiphospholipides

S. Bouvier^{*1}, S. Bastide², M. Fortier¹, J. Laurent³, E. Nouvellon¹, A. Remy¹, G. Lavigne¹, I. Quir⁴, A. Perez-Martin³, E. Mercier¹, J.C. Gris¹

¹ Laboratoire d'hématologie, CHU, GHU Caremeau, Nîmes ; ² Laboratoire de biostatistique, épidémiologie clinique, santé publique, innovation, méthodologie, CHU Nîmes, Nîmes ; ³ Département de médecine vasculaire, CHU, GHU Caremeau, Nîmes ; ⁴ Médecine interne et médecine vasculaire, CHU, hôpital St Eloi, Montpellier

Introduction. La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) constitue un enjeu majeur de santé publique et la dérégulation des mécanismes immunologiques joue un rôle important dans la survenue de ces complications (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire). Un de ses modèles est le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL). Les anticorps antiphospholipides (aPL) ont été initialement décrits à travers le prisme d'un artefact, la phospholipide-dépendance, et sont responsables d'une activation des voies de signalisation sous-membranaires. Toutefois, il n'existe aucune donnée concernant l'activation de voies de signalisation cellulaires par des anticorps circulants chez des patients aPL négatifs. Nous avons posé l'hypothèse que certaines immunoglobulines G (IgG) présentes dans le plasma de patientes avec antécédent de maladie thromboembolique veineuse proximale pourraient interagir avec des récepteurs liés à la membrane des monocytes et activer des voies de signalisation y compris chez les patientes aPL négatifs.

Patients et méthodes. Les IgG plasmatiques issues de 13 patientes avec antécédents de MTEV et de 20 témoins sains ont été purifiées sur colonne d'affinité (NCT02713581). Ces IgG purifiées ont ensuite été ajoutées au milieu de culture d'une lignée de monocytes (THP-1). Les protéines ont été extraites pour analyse par western blot. La quantification de phospho-ERK, phospho-P38 et phospho-AKT normalisée par l'actine nous a permis de caractériser le profil d'activation monocyttaire pour chaque patiente. La modulation des voies de signalisation entre les groupes a été évaluée par une ANOVA à deux facteurs pour prendre en compte l'effet de l'expérience.

Résultats. Nos résultats montrent une augmentation significative du ratio phospho-ERK/Actine ($p < 0,0001$). Il n'existe pas d'effet du groupe sur la protéine totale ERK démontrant que l'activation est seulement liée à l'augmentation de la phosphorylation de ERK (phospho-ERK). Il n'a pas été vu de différence significative pour les autres voies de signalisation ($p = 0,964$ et $p = 0,174$ respectivement pour phospho-P38 et phospho-AKT).

Conclusion. Notre étude pilote montre que les IgG totales issues de patientes avec antécédents de MTEV sont capables d'activer la voie de signalisation ERK en l'absence d'anticorps antiphospholipides. L'impact de cette activité liée aux IgG sur le risque individuel de MTEV mérite d'être étudié.

04-05 Interférence des anticoagulants oraux directs avec la recherche d'anticoagulant lupique par le test du temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT) : intérêt du réactif Hemoclot[®] LA-S/Hemoclot[®] LA-C

A. Pontis¹, R. Parage¹, T. Labouret¹, F. Nedelec-Gac¹, Y. Bourti², P. Gueret¹, I. Gouin-Thibault^{*3}

¹ Hématologie biologique, CHU Pontchaillou, Rennes ; ² Sysmex, Villepinte, Roissy ; ³ Hématologie biologique - CIC Inserm 1414, CHU Pontchaillou - Université Rennes 1, Rennes

Introduction. Les anticoagulants oraux directs (AOD) peuvent entraîner une interférence analytique avec un risque de fausse positivité lors de la recherche d'un anticoagulant lupique (LA). Le réactif Hemoclot[™] LA-S/Hemoclot[™] LA-C, développé récemment, est moins sensible aux AOD que les autres réactifs de temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT) commercialisés. Le but de notre étude était d'évaluer les capacités de ce réactif à limiter l'interférence liée aux AOD.

Patients et méthodes. Les plasmas de patients traités par AOD sans LA connu ont été testés avec le réactif Hemoclot[™] LA-S/Hemoclot[™] LA-C (Hyphen BioMed, France) et le réactif Statoclot dRVVT Screen/Confirm[®] (Stago, France). Les résultats sont exprimés en ratio (Pool Norm Plasma[®], Stago) avec un test positif quand le ratio normalisé est $\geq 1,20$.

La concentration d'AOD a été mesurée en utilisant l'activité spécifique anti-Xa (STA-Liquid anti-Xa[®], Stago) pour apixaban et rivaroxaban et le temps de thrombine dilué (Hemoclot[™] Thrombin Inhibitor, Hyphen BioMed) pour dabigatran.

Nous avons également testé des plasmas de patients non traités par AOD, avec et sans LA connu.

Résultats. Nous avons analysé 40 plasmas de patients traités par AOD (25 apixaban, 12 rivaroxaban et trois dabigatran) avec des concentrations plasmatiques variant de 38 à 500 ng/mL (apixaban), < 25 à 397 ng/mL (rivaroxaban) et 79 à 492 ng/mL (dabigatran).

Le dépistage était positif (ratio $\geq 1,20$) pour 18/25 et 23/25 plasmas apixaban avec les réactifs Hyphen et Stago, respectivement et pour 10/12 et 11/12 plasmas rivaroxaban avec Hyphen et Stago, respectivement. Après épreuve de confirmation, la recherche de LA est négative pour 100 % des plasmas apixaban avec Hyphen et pour 22/25 (88 %) avec Stago ; en présence de rivaroxaban, la recherche est négative pour 11/12 plasmas (92 %) avec Hyphen et 3/12 (25 %) avec Stago. Le seul plasma avec LA positif avec Hyphen avait une concentration de rivaroxaban de 66 ng/mL, un ratio Screen à 1,41 et un ratio normalisé à 1,25.

En présence de dabigatran, les ratios screen étaient positifs et le ratio normalisé est $< 1,20$ pour les trois plasmas avec les deux réactifs.

Avec les deux réactifs, les ratio Screen et normalisés des 10 plasmas de patients avec LA étaient positifs : ratio normalisé médian 2,22 [1,44-4,35] (Hyphen) et 1,69 [1,24-2,14] (Stago).

Les 19 plasmas sans AOD et sans LA connu avaient tous un ratio Screen négatif avec les deux réactifs : $0,92 \pm 0,06$ (Stago[®]) et $0,94 \pm 0,07$ (Hyphen).

Les temps moyens (sec) du Pool Norm Plasma[®] étaient pour le screen de $32,5 \pm 1,5$ et $37,1 \pm 2,1$ et pour le confirm $33,3 \pm 1,4$ et $36,1 \pm 2,1$ avec Hyphen et Stago, respectivement.

Conclusion. Les résultats de cette étude monocentrique, sur un nombre limité de plasmas montrent que l'utilisation du réactif Hemoclot[™] LA-S/Hemoclot[™] LA-C réduit considérablement l'interférence liée à la présence d'AOD lors de la recherche de LA par la technique dRVVT et n'affecte pas, chez les patients non traités par AOD testés, la recherche de LA.

04-06 Mesure de la génération de thrombine par le ST-Genesia dans une population d'enfants sains incluant des nouveaux nés

P. N'Guyen^{*1}, L. Kanagaratnam², C. Deleage³, C. Amory⁴, N. Bednarek⁵, C. Ballan⁶, N. H. Zard⁷

¹ Laboratoire d'hématologie, EA 3801, CHU de Reims, Reims ; ² Unité d'aide méthodologique, CHU de Reims, Reims ; ³ Laboratoire d'hématologie, CHU de Reims, Reims ; ⁴ Département d'anesthésie réanimation, CHU de Reims, Reims ; ⁵ Département de pédiatrie, CHU de Reims, Reims ; ⁶ Coordination médicale France greffe de moelle, CHU de Reims, Reims ; ⁷ Service d'hématologie biologique, CHU de Reims - Hôpital Robert-Debré, Reims

Introduction. L'évaluation de la coagulation est un défi chez le très jeune enfant. A la différence du Temps de Céphaline +Activateur (TCA) et du Temps de Quick, la mesure de la génération de thrombine (GT) semble adaptée à cette situation dans la mesure où elle permet une mesure

fonctionnelle résultant de l'ensemble des protéines de la coagulation plasmatique, qu'elles soient procoagulantes ou régulatrices (TFPI, Anti-thrombine). Le ST-Genesia est un automate proposant des outils de standardisation permettant d'envisager la mesure de génération de thrombine non plus comme une méthode de recherche mais comme une analyse de biologie clinique. L'objectif de ce travail est d'évaluer la mesure de la GT par ST-Genesia chez une population d'enfants sains.

Patients et méthodes. 260 enfants sains et 39 adultes recrutés consécutivement. Analyse de la GT sur plasma citraté (réactif Bleed-screen[®]). TCA (CK-Prest[®], STAR[®], Stago), mesure chronométrique du FV et du FVII (Déficients FV[®]FVII[®], Néoplastine Cl+[®], Stago).

Résultats. La précision intra- et interséries est excellente. Les paramètres de la GT évoluent progressivement au cours du développement de l'enfant (trois jours, 1-3 mois, 3-6 mois, 6-12 mois, 1-2 ans, 2-6 ans, 6-12 ans, 12-15 ans, 15-18 ans). Cependant, les paramètres de la GT ont des valeurs comparables à celles de l'adulte sain (âge médian = 31 ans). Aucun des paramètres de la GT n'est fortement influencé par les taux de FV et de FVII dans cette population saine.

Conclusion. Le ST-Genesia est utilisable chez le jeune enfant y compris le nouveau-né, avec de bonnes performances analytiques. La génération de thrombine évolue graduellement avec le développement de l'enfant. Toutefois, les valeurs mesurées restent dans le même intervalle que celles de l'adulte sain.

04-07 Les déficits héréditaires hémorragiques en facteurs de l'hémostase en dehors de l'hémophilie

M. Seck*, NS. Bop, SA. Toure, BF. Faye, N. Dieng, ES. Bouso, M. Keita, A. Sall, FAO. Tour, S. Diop

Hématologie, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal

Introduction. Les déficits héréditaires hémorragiques en facteurs de l'hémostase autres que l'hémophilie sont constitués de la maladie de Willebrand (MvW) et des déficits rares en facteurs de la coagulation. En Afrique, ces pathologies sont méconnues et rarement diagnostiquées. L'objectif de cette étude était de décrire les aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs des patients suivis pour ces pathologies.

Patients et méthodes. Il s'agissait d'une étude rétrospective, analytique et descriptive portant sur 16 patients (10 MvW, trois déficits en FVII, un déficit en FII, un déficit en FV et un déficit en FX), suivis sur une période de 16 ans (avril 2003 à avril 2019) pour un déficit héréditaire hémorragique en facteur de l'hémostase autre que l'hémophilie. Le diagnostic de ces patients était réalisé au laboratoire Cerba à Paris (France) par le dosage de l'antigène et de l'activité du facteur concerné.

Résultats. L'âge moyen des patients était de 22,9 ans (5-68 ans) avec une prédominance des patients de 10 à 19 ans (37,5 %). On notait une prédominance masculine (75 %) avec un sex-ratio (H/F) égal à 3. Une notion de consanguinité était retrouvée chez 43,7 % des patients. L'âge moyen au diagnostic était de 12,05 ans (1,75-45 ans). Les circonstances de découverte étaient des saignements anormaux chez 81,2 % des patients, une perturbation du bilan préopératoire d'hémostase (12,5 %) ou une complication anémique (6,2 %). Au total, 82 épisodes hémorragiques avaient été rapportés dominés par les hémorragies cutanéomuqueuses (71/82 épisodes). Les saignements étaient surtout provoqués (48/82 épisodes) ou spontanés (34/82 épisodes). Leur fréquence était de 2,61 épisodes/patient/an. Sur les 82 épisodes hémorragiques, 45/82 étaient de grade III (sévères) et 37/82 de grade I ou II. Des concentrés de facteurs étaient administrés chez 60 % des patients atteints de MvW, aucun traitement spécifique n'avait été administré chez les autres patients ; du PFC était administré chez 37,5 % des patients et de l'acide tranexamique chez 43,7 %. A l'état actuel, 6,25 % des patients sont décédés, 37,5 % sont perdus de vue, 37,5 % présentent une anémie, 6,25 % présentent une ankylose du genou et 12,5 % ne présentent aucune complication. La médiane de suivi des patients était de 24 mois (1-120 mois).

Conclusion. Nous remarquons à travers cette étude que les déficits hémorragiques héréditaires en facteurs de la coagulation autres que l'hémophilie sont sous-diagnostiqués dans notre pays et sont caractérisés par une grande hétérogénéité clinique, avec cependant une grande fréquence des hémorragies cutanéomuqueuses. La disponibilité des traitements spécifiques fait défaut et constitue l'entrave majeure dans la prise en charge de ces pathologies au Sénégal. Les moyens non spécifiques sont ainsi au premier plan du traitement.

04-08 Deux nouvelles mutations du fibrinogène responsables d'hypodysfibrinogénémie avec une hétérogénéité clinique

S. Hadjali-Saichi*¹, K. Guenounou-Guemour¹, O. Chafa¹, P. De Mazancourt², I. Frigaa¹

¹ Centre d'hémiobiologie transfusion sanguine, Centre hospitalo Universitaire Mustapha Alger Centre, Alger, Algérie ; ² Laboratoire de biologie, CHI Saint-Germain en Lay, Paris

Introduction. L'hypodysfibrinogénémie est un déficit qualitatif en fibrinogène circulant, avec une forte hétérogénéité clinique. Près de la moitié des cas sont cliniquement asymptomatiques et d'autres ont une tendance hémorragique et parfois thrombotique. L'écart entre le taux de fibrinogène en activité et en antigène permet de poser le diagnostic de l'hypodysfibrinogénémie.

Patients et méthodes. Il s'agit de deux patients S.K âgés de 9 ans et BY âgée de 8 ans adressés au laboratoire d'hémostase pour exploration d'un bilan de coagulation perturbé. L'interrogatoire des deux patients ne rapporte aucune symptomatologie hémorragique ou thrombotique chez les deux patients, mais on retrouve des antécédents de thrombose chez les deux familles des propositus.

Résultats. Le bilan d'hémostase a révélé chez les propositus et certains membres de leurs familles un déficit en fibrinogène marqué par un écart très important entre le taux de fibrinogène en activité et en antigène ce qui a permis de poser le diagnostic de l'hypodysfibrinogénémie. Un bilan de thrombose a été réalisé chez les membres des deux familles qui ont thrombosé en l'occurrence les deux pères des propositus. Le bilan de thrombose est revenu sans anomalie. L'étude génétique réalisée chez les deux familles a permis d'identifier deux nouvelles mutations jamais rapportées dans la littérature, dont une au niveau de l'exon 8 et la deuxième au niveau de l'exon 9 toutes les deux au niveau du gène FGG du fibrinogène. Ces deux nouvelles mutations sont retrouvées chez les propositus et les autres membres de leurs familles présentant un déficit en fibrinogène.

Conclusion. L'hypodysfibrinogénémie est une anomalie de l'hémostase très rare avec une hétérogénéité clinique hémorragique et thrombotique avec un écart important entre le taux du fibrinogène en activité et en antigène. Cette étude nous a permis d'identifier deux nouvelles mutations jamais décrites dans la littérature.

04-09 Validation analytique et comparaison de méthode du système Horiba Medical Yumizen G1550 versus Stago STA-R Evolution[®]

A. Jay*, Q. Chevrier, M. Perez, G. Mayoral

Hématologie biologique, Laboratoire - MEDILAB66, Saint-Laurent-de-la-Salanque

Introduction. Aujourd'hui, deux grandes méthodes sont disponibles pour étudier la coagulation, les méthodes optiques et les méthodes mécaniques. Les analyseurs de la société Stago, historiquement très présents en France, utilisent le système de détection de la viscosimétrie (méthode mécanique). Horiba vient de commercialiser un nouvel automate, le YumizenG1550[®], qui utilise les méthodes optiques de photométrie et turbidimétrie. L'objet de cette étude est de comparer le STA-R Evolution[®] et le Yumizen G1550[®], en termes de performances analytiques sur des plasmas sains et pathologiques.

Patients et méthodes. Après avoir déterminé les temps témoins pour le temps de Quick (MNPTT) et pour le temps de céphaline (MNAPTT) avec les plasmas de 20 patients « sains » non traités, obtenus en routine au laboratoire, l'évaluation a porté sur une étude de la répétabilité et de la reproductibilité des paramètres : temps de Quick en secondes (TP en % et INR), avec les réactifs PTR (thromboplastine recombinante, ISI à 0,94) et PTliq (thromboplastine animale purifiée liquide, ISI à 1,29), temps de céphaline (en secondes et ratio/temps témoin) avec le réactif aPTT, D-dimères et fibrinogène. La répétabilité a été évaluée sur plus de 20 passages d'un plasma « normal ». Une analyse statistique des valeurs de contrôles de qualité internes (Yumizen G CTRL I&II) passés matin et soir, pendant au moins 15 jours (soit plus de 30 passages) a permis d'obtenir les performances de reproductibilité pour chaque réactif. L'analyse de corrélation a été réalisée conformément aux recommandations du CLSI EP9-A3 par une régression de Passing et Bablok. L'étude du biais a enfin été obtenue par l'analyse des différences de Bland et Altman. Les échantillons ayant servi aux tests de corrélations ont été obtenus sans sélection préalable, parmi les prélèvements reçus sur le plateau technique de notre laboratoire entre le 5 et le 30 décembre 2019. La cohorte finale était composée de 177 patients ambulatoires, dont 75 sous AVK au long cours.

Résultats. Les tests de répétabilité sont conformes aux recommandations du GEHT 2014 : les CV observés sont de : 2,15 % pour le niveau un et 0,35 % pour le niveau 2 du PTR ; 0,91 % pour le niveau un et 1,06 % pour le niveau 2 du PTliq ; 0,97 % pour le niveau un et 0,89 % pour le niveau 2 de l'aPTT ; et enfin 3,09 % pour le niveau un et 2,77 % pour le niveau 2 du fibrinogène. Les tests de reproductibilité sont conformes aux recommandations du GEHT 2014. Les CV observés sont de : 5,02 pour le niveau un et 5,02 pour le niveau 2 du PTR ; 4,11 pour le niveau un et 6,98 pour le niveau 2 du PTliq ; 3,3 pour le niveau un et 1,68 pour le niveau 2 de l'aPTT ; et enfin 6,28 pour le niveau un et 6,63 pour le niveau 2 du fibrinogène. Les tests de corrélation de l'INR entre la thromboplastine animale Horiba PTliq (ISI à 1,29) et la thromboplastine Neoptimal STAGO (ISI à 1,01) par régression de Passing et Bablok donne l'équation suivante : $y = 1,221 X - 0,21$, $r^2 = 0,979$. Les corrélations pour PTR, aPTT, Fibrinogène et D-Dimères sont en cours de modélisation.

Conclusion. Le YumizenG1550[®] s'avère conformes aux recommandations GEHT 2014 en termes de répétabilité et de reproductibilité. Les résultats préliminaires des tests de corrélations avec le STAR Evolution[®] apparaissent satisfaisants pour le réactif PTliq. Des résultats complémentaires sont encore nécessaires pour le PTR, l'aPTT, le Fibrinogène et les D-Dimères.

04-10 Étude clinique et thérapeutique des thromboses portes associées au carcinome hépatocellulaire

L. Chtourou*, H. Smaoui, F. Hammemi, H. Gdoura, M. Boudabbous, A. Amouri, L. Mnif, N. Tahri

Service de gastro-entérologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Introduction. La thrombose porte est un facteur pronostic essentiel au cours du carcinome hépatocellulaire (CHC). En effet, la présence d'une thrombose porte à l'imagerie peut influencer la prise en charge thérapeutique de cette tumeur.

Objectif : Étudier le profil épidémiologique, paraclinique et la prise en charge des CHC associés à une thrombose porte.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective colligeant tous les cas de CHC, développés sur foie d'hépatopathie chronique, associés à une thrombose porte sur une période de 9 ans entre janvier 2010 et décembre 2018. Le diagnostic de CHC était retenu selon les critères de Barcelone. Le diagnostic de la thrombose était confirmé par l'imagerie (échographie doppler et/ou angioscanner abdominal) pratiquée pour tous les patients. Les données étaient saisies et analysées à l'aide d'un logiciel SPSS.

Résultats. Nous avons colligé 19 patients ayant un CHC associé à une thrombose porte, dont l'âge moyen était de $60 \pm 12,27$ ans. Le sex-ratio (H/F) était de 2,8. Une cirrhose était présente dans 79 % des cas. La cirrhose était classée Child A, B et C dans respectivement 26 %, 67 % et 7 % des cas. Une hépatite chronique virale B était présente chez 15 patients et une hépatite virale C chez deux patients. Une stéatohépatite non alcoolique chez deux patients. Les circonstances de découverte du CHC et de la thrombose porte étaient dominées par les douleurs abdominales et le syndrome ascitique associé ou non à des œdèmes des membres inférieurs. Des signes endoscopiques d'hypertension portale étaient présents chez 18 patients. Chez deux patients, la thrombose était entendue au tronc splénomésaraïque. La thrombose était complète chez 12 patients et partielle chez sept patients. Le taux d' α -fétoprotéine était normal chez 10 % des patients. Le traitement du CHC était symptomatique chez 18 patients. Un patient avait bénéficié d'un traitement par thérapie ciblée. Un traitement anticoagulant était instauré chez un seul patient sans reperméabilisation vasculaire. L'évolution était mortelle chez tous les patients.

Conclusion. La thrombose porte néoplasique est un tournant évolutif du carcinome hépatocellulaire et représente un facteur de mauvais pronostic.

04-11 Maladie thromboembolique et veineuse et hémopathies malignes Étude de la prescription des anticoagulants au centre hospitalier d'Avignon : état des lieux et perspectives

STS. Takam¹, S. Chebrek¹, B. Slama², H. Zerazhi³, C. Tchonko², G. Cossou¹, PL. Jean², S. Sabri^{2*}

¹ Oncologie médicale et hématologie clinique, centre hospitalier d'Avignon, Avignon, France ; ² Oncologie médicale et hématologie clinique, CH Henri Duffaut, Avignon ; ³ Hématologie, CH, Avignon

Introduction. La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une complication fréquente retrouvée dans les cancers. Il existe toujours un écart entre les pratiques courantes et les bonnes pratiques recommandées. Quel est l'état des lieux de notre pratique en matière de prise en charge de MTEV survenant sur un terrain néoplasique en particulier hémopathie maligne ? Et que comptons-nous faire pour améliorer nos pratiques ?

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive rétrospective ayant inclus deux cent quarante-trois patients suivis dans les services d'oncologie du Centre Hospitalier Henri Duffaut et de l'Institut Sainte Catherine d'Avignon.

Résultats. Nous avons colligé 81 cas d'hémopathies. L'âge moyen était de $69,72 \pm 14,92$ ans. Le sex-ratio était de 1,02. Les lymphomes non hodgkiniens dominent notre série. L'immunochimiothérapie était le traitement le plus administré. La TVP membres inférieurs et l'embolie pulmonaire étaient le type de MTEV le plus observé. La prise en charge a été assurée par l'héparine de bas poids moléculaire pendant les trois premiers mois. Au-delà la plupart de nos patients n'avaient plus de traitement. La tinzaparine était l'HBPM la plus utilisée. On enregistrait 17 patients décédés soit 21 % de cas de décès, dont la plupart en rapport avec l'hémopathie.

Conclusion. Il se dégage de ce travail les difficultés rencontrées dans la pratique courante de l'utilisation des anticoagulants au cours des MTEV et

hémopathie maligne. La mise en place d'un système e-santé pourrait contribuer à l'amélioration des pratiques.

04-12 Diagnostic biologique du lupus anticoagulant : comparaison des résultats de deux couples réactifs-automates différents

G. Bouzid, M. Cheikhrouhou*, A. Attoini, MY. Kaabar, N. Dardouri, S. Guermazi

Laboratoire d'hématologie, Hôpital Charles Nicolle de Tunis, Tunis, Tunisie

Introduction. Le laboratoire d'hématologie biologique joue un rôle important dans le diagnostic biologique du lupus anticoagulant (LA). Cependant, les pratiques diffèrent d'un laboratoire à un autre en termes de choix de réactifs et d'analyseurs.

L'objectif de notre travail était de comparer les résultats de la recherche de LA en utilisant deux couples réactifs-automates différents.

Matériels et méthodes. Notre étude était rétrospective (septembre-décembre 2019) ayant inclus des échantillons destinés pour la recherche de LA. L'analyse était effectuée sur l'automate ACL TOP 500[®] de Instrumentation Laboratory (IL) en utilisant deux tests intégrés Silica Clotting Time (SCT) et Dilute Russell ViperVenom Time (dRVVT). Nos critères d'inclusion étaient un diagnostic biologique de LA positif avec un Taux de prothrombine et un temps de thrombine normaux.

Les plasmas positifs pour la recherche de LA ont été retestés sur l'automate STA Compact de STAGO en utilisant le TCA (réactifs : PTT-LA pour le dépistage et Statoclot[®] LA pour la confirmation) et le dRVVT (réactifs : STA[®] Statoclot[®] DRV Screen pour le dépistage et STA[®] Statoclot[®] DRV Confirm pour la confirmation). La recherche de LA était considérée positive sur le système STA compact/STAGO si pour tout dépistage positif par : PTT LA : l'épreuve de mélange était en faveur de la présence d'un inhibiteur avec un raccourcissement supérieur ou égal à 8 s du TCA (Statoclot[®] LA).

dRVVT : un ratio normalisé (RN) [ratio dRVVT Screen (M/T)/ratio dRVVT Confirm (M/T)] > 1,2

L'analyse statistique a été faite au moyen du logiciel IBM SPSS Statistics version 25.

Résultats. Au total, nous avons inclus 12 échantillons avec un résultat de recherche de LA positif sur ACL-TOP 500[®] : Neuf cas conclus positifs par le dRVVT, un cas par le SCT et deux cas par les deux tests. Parmi ces cas positifs, la recherche de LA était demandée dans le cadre d'un bilan étiologique de thrombose de localisation insolite chez sept malades et de fausses couches à répétition chez cinq malades.

L'analyse par le système STA-COMPACT/STAGO[®] n'a confirmé la présence de LA que dans un tiers des cas (quatre cas) dont trois étaient positifs par le dRVVT (positifs sur ACL TOP500[®] par le dRVVT) et un par le TCA (positif sur ACL TOP500[®] par les deux tests). La différence des résultats obtenus par les deux automates était statistiquement significative ($p = 0,047$).

Conclusion. Selon les résultats de notre étude, les tests intégrés de IL (tests de dépistage et de confirmation réalisés simultanément et en parallèle) semblent plus sensibles que les tests STAGO qui s'arrêtent devant des résultats de dépistage par TCA (PTT LA) et dRVVT normaux. En effet, un test de dépistage dans les limites de la normale n'exclut pas forcément la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique. Il serait intéressant de confirmer ces résultats par une étude prospective à plus grande échelle.

04-13 Évaluation de kits de plasmas congelés Expert-Cor[®] Stago pour les corrélations intrasites et multisites en temps réel

C. Flaujac¹, I. Amouroux², P. Manzi¹, E. Saksik¹, S. Doan¹, L. Germain², S. Vaz¹, P. Plu¹, S. Zia-Chahabi*¹

¹ Laboratoire de biologie médicale (secteur hémostase), CH de Versailles André Mignot, Le Chesnay ; ² Laboratoire de biologie médicale, CH de Rambouillet, Rambouillet

Introduction. Selon le SH-GTA04 Cofrac, les comparaisons interautomates doivent être réalisées lors de la validation initiale de la méthode, puis régulièrement dans le temps ou lors de tout changement technique. Pour cette comparaison intrasite ou intersites, l'accessibilité à des échantillons de volume suffisants, recouvrant une gamme large de valeurs et de paramètres est problématique. L'utilisation des contrôles de qualité (CQ) ne permet pas la vérification de l'ensemble de la plage de mesure et il peut exister un biais lié à la matrice de l'échantillon. L'objectif de cette étude était de valider l'utilisation de plasmas patients congelés (volume un ou 1,5 mL) fournis par Stago et de réaliser des comparaisons entre instruments en intrasite et intersites dans deux laboratoires éloignés de 35 km.

Patients et méthodes. Chaque plasma a été testé sur quatre instruments STAGO sur deux sites différents : deux STAR Max sur le site 1 et un STAR Max et un STAR Evolution[®] sur le site 2. Tous les tests ont été réalisés simultanément. Tous les réactifs utilisés provenaient de STAGO :

STA-Néoplastine CI Plus[®] et STA-NeoPTimal pour les temps de Quick (expression TP % ou INR), STA[®]-CK Prest[®], PTT automated[®], STA[®]-Cephascreen[®] et STA[®]-PTLA[®] pour les Temps de céphaline avec activateur (TCA), STA[®]Liquid Fib pour le fibrinogène et STA-NeoPTimal[®]/STA-Deficient V pour le facteur V (FV), sur le kit ExpertCor routine (n = 30 échantillons) ; STA[®]Liquid Anti-Xa pour les mesures d'héparine non fractionnée (UFH) ou de bas poids moléculaires (LMWH) sur le kit ExpertCor UFH ou LMWH (n = 10 échantillons/kit). STA[®]Liatest[®] DDi Plus et STA[®]Liatest[®]FM ont été utilisés pour doser des D-dimères (DDi) et les monomères de fibrine (FM) sur le kit ExpertCor DDi. Les critères de comparaison ont été ceux du laboratoire 2,8*écart type.

Résultats. Tous les paramètres sont conformes sauf pour les anti-Xa HNF, le FV et le TCA PTT Automated[®]. Après élimination d'un plasma aberrant et analyse sur n = 29 les comparaisons de FV et le TCA sont conformes.

Discussion. L'absence de corrélation sur le kit ExpertCor UFH pourrait être liée à la stabilisation des plasmas après décongélation. L'utilisation de ces plasmas congelés pour les comparaisons de systèmes permet de limiter les biais liés à la matrice de certains CQ mais également d'être en conformité avec les réglementations qui rendent difficile l'utilisation des échantillons de patients ou l'impossibilité pour certaines structures d'obtenir des échantillons dans les valeurs extrêmes.

Conclusion. Les quatre kits de plasma ExpertCor[®] conviennent à la validation des méthodes et aux comparaisons d'instruments en intra- et intersites. Pour chaque test, que la technique soit chromométrique, chromogénique ou immunoturbidimétrique, les plasmas couvrent toute la gamme de mesure. La méthodologie de stabilisation des plasmas HNF après décongélation reste à optimiser. Ces échantillons ont été testés à J0 après l'envoi, la stabilité dans le temps au sein d'un laboratoire reste à évaluer pour affiner les comparaisons régulières et le suivi prospectif.

04-14 Diagnostic biologique du syndrome obstétrical des antiphospholipides

M. Sassi*¹, L. Khefacha¹, R. Rassas¹, S. Chouchene², S. Boukhris³, A. Laatiri³, M. Hassine²

¹ Laboratoire de biologie, EPS Fattouma Bourguiba, Centre de Maternité et de Néonatalogie, Monastir, Tunisie ; ² laboratoire d'hématologie et banque du sang, CHU Fattouma Bourguiba Monastir, Monastir, Tunisie ;

³ Hématologie clinique, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

Introduction. Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une affection systémique auto-immune caractérisée par l'association de manifestations thrombotiques et/ou obstétricales, à la présence durable d'anticorps antiphospholipides. Le but de notre travail est de rechercher les anticorps anticardiolipine (aCL), anti-β2 glycoprotéine I (anti-β2GPI) et le lupus anticoagulant (LA) chez des femmes répondant au moins à l'une des complications obstétricales du SAPL et provenant du service de gynécologie obstétrique.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude prospective menée au centre de maternité et néonatalogie qui a porté sur 53 patientes. Nous avons inclus des femmes répondant à l'une des complications obstétricales suivantes :

- au moins une mort fœtale in utero (MFIU) au-delà de la 10^e semaine de gestation, et sans anomalies morphologiques du fœtus confirmé par une échographie ou examen direct,
- au moins une naissance prématurée avant la 34^e semaine de gestation d'un nouveau-né morphologiquement normal due à une éclampsie, une pré-éclampsie sévère ou une insuffisance placentaire,
- au moins trois fausses couches spontanées à répétition (FCSR) inexplicables, avant la 10^e semaine de gestation, non liés à la présence d'anomalies maternelles, hormonales, anatomiques ou chromosomiques parentales.

La période d'étude s'est étalée sur 11 mois d'avril 2018 jusqu'au février 2019. Les trois paramètres biologiques recherchés sont : LA, aCL (IgG, IgM) et anti-β2GPI (IgG, IgM). La recherche des aPL de type lupique ou LA a été faite selon les recommandations de l'ISTH de 2009.

Résultats. Parmi les 53 patientes retenues, 49 (92,5 %) présentaient une seule complication obstétricale :

- 19 (35,8 %) ont présenté au moins 3 FCSR.
- 25 (47,2 %) ont eu au moins un MFIU.
- 5 (9,4 %) ayant eu au moins un accouchement prématuré avant la 34^e semaine de gestation.

La MFIU était la manifestation clinique la plus fréquente du SAPL obstétrical.

5 patientes parmi les 53 (soit 9,4 %) répondaient aux critères biologiques d'un SAPL. Parmi les cinq patientes, trois présentaient un LA isolé, une patiente avec aCL isolé et une patiente triple positive (LA, aCL, anti-β2GPI).

Conclusion. Aucun algorithme actuel proposé n'est en mesure de détecter la totalité des LA. La détection des aCL et anti-β2GPI souffre de manque de standardisation et de variabilité interlaboratoires d'où une

interprétation des résultats doit être établie en fonction de profil clinique présenté.

04-15 Centrifugation et puissance du freinage en hémostase : quand un écart fait réfléchir

S. Dia¹, M. Bennani¹, N. Louboutin¹, M. Lemony², C. Lavenu-Bombled*³

¹ Service hématologie biologique, CHU Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre ;

² Service hématologie biologique, CHU Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre ;

³ Service hématologie biologique, CHU Bicêtre, AP-HP, Université Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre

Introduction. Les étapes pré-analytiques sont d'une importance majeure en hémostase, un mauvais traitement pouvant conduire à une modification des résultats. Les laboratoires d'Hémostase en France s'appuient sur la littérature ou sur les recommandations fournies par le GFHT. La centrifugation est une des étapes, permettant d'obtenir un plasma pauvre en plaquettes (PPP) contenant un nombre de plaquettes résiduel (NPR) < 10 G/L. Les plaquettes résiduelles peuvent perturber quelques analyses en hémostase, activité anti-Xa HNF, indice de Rosner (IR), Lupus anticoagulant (LA).

Les recommandations du GFHT sont de centrifuger à 1 500/2 000 g ou 2 000/2 500 g pendant au moins 10 ou 15 minutes respectivement avec frein désactivé ou à faible puissance. Une double centrifugation est recommandée pour la recherche de LA et avant congélation. Nous centrifugeons 2 500 g pendant 15 minutes avec frein à puissance maximale. Nous réalisons une double centrifugation systématique pour les recherches de LA et le calcul de l'IR. Nous vérifions une fois par an le NPR des PPP. Lors d'un audit au laboratoire un écart non critique a été émis car nous travaillons avec frein à pleine puissance.

Nous rapportons la réponse fournie, justifiant notre pratique, sur la base de l'étude de la littérature et de vérifications analytiques (NPR et analyse de son impact sur le dosage de l'activité anti-Xa HNF).

Matériels et méthodes. Nous avons repris les résultats de 65 échantillons testés de 2014 à 2017. Après une seule centrifugation, 11 échantillons (17 %) présentaient un NPR > 10 G/L, avec au maximum 25 G/L. Tous présentaient un NPR < 10 G/L après double centrifugation. Suite à l'écart, nous avons utilisé un frein intermédiaire et réalisé des vérifications sur 20 échantillons. 40 % présentaient un NPR > 10 G/L, jusqu'à 40 G/L. Ces résultats, sur une petite étude, sont moins bons qu'en situation de frein maximum, et semblables à ceux d'une étude plus importante réalisée par nos collègues (Nantes et Clermont-Ferrand, données personnelles, publication en cours).

Cernant les dosages d'anti-Xa HNF, l'étude bibliographique n'apporte pas d'explication au seuil de 10 G/pour le NPR. Au vu des articles disponibles, il semble que les recommandations émises pour l'étude pour le suivi des patients sous HNF par le TCA aient été ensuite appliquées aux activités anti-Xa. Nous avons comparé les dosages anti-Xa après addition d'HNF dans le PPP provenant d'un même échantillon mais avec un NPR < 10 G/L ou > 10 G/L en faisant également intervenir le délai (dosages après 2 à 5 h d'attente). Les résultats ne montrent pas d'impact du NPR ni du délai.

Résultats. Cette étude montre que la centrifugation à frein maximum donne de meilleurs résultats que l'utilisation d'un frein intermédiaire. Par ailleurs, un NPR inférieur à 53 G/L ne semble pas avoir d'impact sur l'activité anti-Xa.

Conclusion. Nous avons conclu que l'écart observé était sans impact sur la qualité des résultats rendus et repris l'usage de l'utilisation du frein à puissance maximum qui permet de gagner du temps.

04-16 Challenge thérapeutique : gestion de trois interventions chirurgicales orthopédiques majeures en présence d'inhibiteurs chez un hémophile B dans un pays à ressources limitées

W. Matrane*¹, N. Khoubila², S. Cherkaoui³, M. Qachouh⁴, M. Lamchahab⁴, M. Rachid⁵, A. Madani², A. Quessar⁶

¹ Hématologie clinique et oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août, Casablanca, Maroc ; ² Service d'hématologie clinique et d'oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août 1953, Casablanca, Maroc ; ³ Hématologie et oncologie pédiatrique, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc ; ⁴ Hématologie et oncologie pédiatrique, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc ; ⁵ Service d'hématologie clinique et oncologie pédiatrique, centre hospitalier universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc ; ⁶ Hématologie et Oncologie Pédiatrique -CHU Ibn Rochd, Faculté de médecine et de pharmacie -Casablanca, Casablanca, Maroc

Introduction. Les patients atteints d'hémophilie demandent fréquemment des procédures invasives et les complications chirurgicales ne sont pas rares chez cette population, en particulier dans les pays en développement. Les chirurgies orthopédiques chez les patients ayant des inhibiteurs comportent un risque élevé de saignement excessif et ont souvent été

reportées aussi longtemps que possible. Avec l'introduction d'agents « by-passants », tels que le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) et les concentrés de complexes de prothrombine activés dérivés du plasma (pd-APCC), les procédures orthopédiques sont devenues une option réalisable chez ces patients grâce à un bon contrôle hémostatique jusqu'à la cicatrisation des plaies.

Résultats. Nous rapportons notre expérience de gestion d'une fracture déplacée du fémur gauche secondaire à un accident de la voie publique chez un patient âgé de 37 ans suivi depuis l'enfance pour hémophilie B modérée. Le patient avait bénéficié d'une ostéosynthèse du fémur gauche par plaque vissée sous couverture de facteur IX recombinant, compliquée deux mois plus tard d'un large hématome surinfecté avec protrusion du matériel d'ostéosynthèse à travers la peau, d'un cal vicieux et d'une pseudarthrose avec apparition d'inhibiteurs forts répondeurs. Une extraction chirurgicale de la plaque vissée et une mise en place d'un fixateur externe ont été programmées sous couverture du FVIIa après gestion de l'infection locale. L'évolution a été marquée par la survenue d'un choc hémorragique, 45 min après l'intervention, jugulé par des bolus du FVIIa, acide tranexamique et transfusion en quatre culots globulaires, cinq unités de plasma frais congelé et le recours à la noradrénaline à la dose de 3 mg/h. Le saignement était prolongé suite à l'épuisement du stock du FVIIa puis un relais par Feiba a été réalisé pendant un mois. L'anti-CD20 (rituximab) a été ensuite proposé devant l'indispensabilité d'autres options thérapeutiques. L'évolution par la suite était favorable avec négativation des inhibiteurs. Un an plus tard le patient subi une troisième intervention pour retrait du fixateur externe sous couverture du FIX à demi-vie prolongée et FVIIa (présence d'inhibiteurs).

Discussion. Malgré toutes les difficultés rencontrées lors de la gestion des interventions chirurgicales chez les hémophiles, ce rapport a révélé qu'une bonne planification, une intervention chirurgicale minutieuse et une surveillance étroite sont l'un des éléments clés pour améliorer les résultats de la chirurgie chez cette population.

Conclusion. La prise en charge de l'hémophilie dans notre contexte est toujours confrontée à de nombreuses contraintes, y compris le nombre limité de centres de traitement, le manque de spécialistes et la pénurie des facteurs antihémophiliques et des agents by-passants. Malgré ces défis, le programme national de l'hémophilie et la communauté des hématologues en collaboration avec les associations des patients, déploient de grands efforts pour fournir une prise en charge optimale aux patients de toutes les régions du royaume.

04-17 L'importance du réactif dans le diagnostic biologique des déficits constitutionnels en facteur VII

S. Hadjali-Saïchi¹, K. Gounounou², O. Chafa³, F. Mekimene⁴, I. Frigaa⁵

¹ Centre d'hémostase transfusion sanguine, CHU Mustapha Alger Centre, Alger, Algérie ; ² Centre d'hémostase transfusion sanguine, CHU Mustapha, Alger Centre, Algérie ; ³ Centre d'hémostase transfusion sanguine, CHU Mustapha Alger Centre, Alger, Algérie ; ⁴ Unité de cytologie-hématologie du CHTS Med Benabadj, CHU Mustapha, Algiers, Algérie ; ⁵ CHTS Mustapha, CHU Mustapha, Alger, Algérie

Introduction. Les déficits constitutionnels en FVII découverts par Alexander en 1951 sont des anomalies très rares de la coagulation, dont la transmission est autosomique récessive, leur fréquence dans la population générale est estimée de 1/500 000 à 1/1 000 000, mais plus élevée dans les pays à forte endogamie. La symptomatologie clinique est extrêmement variable et il n'existe le plus souvent aucune corrélation entre les taux résiduels en activité du FVII et la sévérité du syndrome hémorragique.

Matériels et méthodes. Notre population étudiée se compose de 39 patients, recrutés pour un bilan d'hémostase au Centre d'Hémostase et Transfusion Sanguine du CHU Mustapha Alger Centre, sur une période de neuf mois. Le dosage de l'activité du FVII a été effectué par méthode chromométrique, en utilisant deux thromboplastines, une d'origine de lapin et l'autre d'origine humaine recombinante. Le déficit a été confirmé sur un second prélèvement et l'origine constitutionnelle a été confirmée par une enquête familiale.

Résultats. Les taux de facteur VII obtenus avec les deux thromboplastines, nous ont permis de répartir les patients en deux groupes : un groupe dont les résultats obtenus avec les deux thromboplastines (lapin, humaine recombinante) sont peu différents, voire même identiques pour certains patients et un autre groupe dont une discordance importante est observée entre les taux de facteur VII obtenus avec les deux réactifs utilisés. Dans ce dernier groupe, on a observé une parfaite corrélation clinico-biologique en utilisant la thromboplastine humaine recombinante.

Conclusion. Le choix du réactif utilisé pour le dépistage des déficits constitutionnels en facteur FVII est primordial car il peut être en relation étroite avec l'absence de corrélation entre le taux plasmatique et le risque hémorragique. Dans le but de standardisation, il est recommandé d'utiliser de la thromboplastine humaine recombinante dans l'exploration des déficits constitutionnels en FVII.

04-18 Les thromboses inaugurales d'un syndrome myéloprolifératif : à propos de 20 cas

N. Alwaragli, W. Ammouri*, H. Khibri, M. Bouaouad, N. Moutassim, M. Maamar, H. Harmouche, Z. Tazi Mezalek, M. Adnaoui

Service de médecine interne/hématologie clinique, CHU Ibn Sina, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohammed V, Rabat, Maroc, Rabat, Maroc

Introduction. Le syndrome myéloprolifératif (SMP) est un groupe de maladies hématologiques clonales incluant la leucémie lymphoïde chronique (LMC) et les néoplasies myéloprolifératives à BCR-ABL négatives (la maladie de Vaquez (MV), la thrombocythémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MFP)).

Ce syndrome peut se compliquer d'un événement thromboembolique artériel ou veineux qui peut être le mode de révélation de la maladie. L'objectif de ce travail est de rapporter les modes de présentations des thromboses en cas de syndrome myéloprolifératif.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective de 20 patients chez qui le diagnostic de SMP a été réalisé à la suite d'un bilan étiologique d'un événement thromboembolique, colligés au service de médecine interne du CHU Ibn Sina de Rabat entre janvier 2010 et octobre 2019.

Résultats. Il s'agit d'une étude rétrospective de 20 patients chez qui le diagnostic de SMP a été réalisé à la suite d'un bilan étiologique d'un événement thromboembolique, colligés au service de médecine interne du CHU Ibn Sina de Rabat entre janvier 2010 et octobre 2019.

Discussion. Les thromboses sont une cause majeure de morbidité/mortalité dans les SMP, elles peuvent survenir dans des sites anatomiques inhabituels, tels que la thrombose veineuse splanchnique ou la thrombose du sinus cérébral. Environ 40 % des patients présentent une thrombose artérielle ou veineuse au moment du diagnostic tandis que 8 à 19 % présentent cette dernière sous traitement. Les facteurs de risque de développement des thromboses chez les patients atteints de SMP sont multifactoriels, ils incluent les facteurs environnementaux, les facteurs liés à l'hôte et les facteurs génétiques notamment la présence de la mutation *JAK2*^{V617F}. La recherche de cette mutation dans la thrombose splanchnique doit être systématique, même en absence d'arguments biologiques. Le traitement doit viser deux objectifs principaux : prévenir la récurrence de la thrombose et gérer le SMP sous-jacent.

Conclusion. La survenue des thromboses inaugurales du SMP est mal connue. La compréhension de ce lien aura probablement des implications importantes pour le traitement et le pronostic de cette maladie. La recherche d'un SMP doit être ainsi systématique devant une thrombose inhabituelle. Le diagnostic précoce permet de conditionner le pronostic du patient et de prévenir la récurrence thromboembolique.

04-19 Thrombose veineuse cérébrale : épidémiologie et diagnostic étiologique

N. Adayli, W. Ben Yahia*, A. Guiga, N. Ghriss, A. Bouker, A. Atig, N. Ghannouchi

Service de médecine interne, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Introduction. La thrombose veineuse cérébrale (TVC) est une atteinte thrombotique rare mais grave qui peut engager le pronostic vital. Son diagnostic positif repose sur l'imagerie vasculaire cérébrale. L'objectif de notre étude est de connaître les particularités cliniques, d'illustrer les différents aspects radiologiques ainsi qu'étudier les étiologies en cause de TVC.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique de patients hospitalisés et explorés dans un service de médecine interne entre 2009 et 2017 pour une TVC.

Résultats. L'étude intéressait huit patients dont quatre femmes et quatre hommes d'un âge moyen de 32 ans [20-45]. Le mode de révélation était aigu dans six cas, subaigu dans un cas et chronique dans un cas. Les signes cliniques étaient des céphalées (n = 6), des convulsions (n = 1), une confusion (n = 1) et une hémiparésie (n = 1). La fièvre était notée chez un seul patient. Le scanner cérébral était demandé initialement chez tous les patients et revenait sans anomalies. Le diagnostic de TVC était retenu sur une angio-IRM cérébrale dans sept cas et sur un angioscanner cérébral dans un cas. La TVC siégeait au niveau d'un seul sinus chez cinq patients et était multifocale chez trois patients. La topographie était au niveau du sinus sagittal supérieur (n = 6), du sinus sigmoïde (n = 3), du sinus latéral (n = 2), du sinus transverse (n = 1) et de la veine ophtalmique (n = 1). Un accident vasculaire hémorragique était associé chez deux patients. La recherche d'autres thromboses veineuses profondes extra-cérébrales était négative. Le bilan étiologique révélait une maladie de Behçet chez deux patients, un syndrome des anticorps antiphospholipides primaire, une hyperhomocystéinémie, une thrombose septique et un contexte de post-partum chacun dans un cas. Le diagnostic étiologique restait indéterminé chez deux patients. Le traitement anticoagulant était prescrit chez tous les patients. Les traitements associés étaient une corticothérapie (n = 3), une

vitaminothérapie, une antibiothérapie et un anticonvulsivant chacun dans un cas. L'évolution était favorable chez tous les patients et une seule récidive était notée.

Conclusion. La TVC est une urgence qui peut engager le pronostic vital. Elle constitue une cause non négligeable d'accidents vasculaires cérébraux comme le montre notre étude. Le diagnostic repose actuellement sur des techniques de neuro-imagerie, l'IRM avec angio-IRM étant l'examen de référence. Le tableau clinique est souvent pléomorphe. Le mode de début est variable mais le diagnostic doit être précoce. Une enquête étiologique est nécessaire afin d'éviter les récidives. Dans notre étude, les étiologies étaient dominées par les causes inflammatoires. Le traitement reste actuellement fondé sur l'anticoagulation associée au traitement étiologique.

04-20 Occlusion veineuse rétinienne et thrombophilie héréditaire au Sud tunisien

F. Megdiche^{*1}, R. Ben Salah², I. Krichen¹, L. Mbarek¹, SF. Ben³, M. Charfi¹, Z. Bahloul², C. Kallel¹

¹ Laboratoire d'hématologie, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie ;

² Médecine interne, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; ³ Hématologie clinique, CHU Gabès, Gabès, Tunisie

Introduction. L'occlusion veineuse rétinienne (OVR) est la deuxième vasculopathie rétinienne après la rétinopathie diabétique. Sa sémiologie clinique est multifactorielle et sa pathogénie exacte demeure indéterminée. Nombreux facteurs classiques oculaires ou systémiques sont associés à la survenue de l'OVR [1]. Cependant, l'implication des marqueurs de thrombophilie reste à démontrer. Le but de ce travail était d'évaluer la fréquence de la thrombophilie dans la région du Sud Tunisien et d'analyser son imputabilité dans la survenue des OVR.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective incluant 57 patients ayant présenté une OVR qui s'est intéressée aux dosages des activités des protéines S (PS), protéine C (PC) par méthode chromométrique (Statoclot[®] PS, Statoclot[®] PC) et l'antithrombine (AT) par méthode chromogénique (STACHROM[®] AT). La détection du polymorphisme G1691A du facteur V Leiden (FVL) était réalisée par la réaction en chaîne de la polymérase (PCR)-allèle spécifique (AS) et la recherche du polymorphisme C677T du gène de la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) était établie par PCR-polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP). L'analyse statistique était basée sur le test exact de Fisher.

Résultats. La recherche de thrombophilie héréditaire était positive chez 13 patients (22,8 %). Une anomalie isolée était notée chez 11 cas : six polymorphismes G1691A du FVL dont cinq hétérozygotes et un homozygote, trois polymorphismes C677T du gène de la MTHFR à l'état hétérozygote et deux déficits en PS. Deux patients présentaient respectivement les anomalies combinées suivantes : « déficit en PS-FVL » et une double hétérozygotie pour les polymorphismes FVL-C677T du gène de la MTHFR. Aucun patient n'a présenté un déficit en PC ni en AT. Notre analyse a confirmé statistiquement l'implication de l'hypertension artérielle (HTA) ($p < 10^{-3}$), des dyslipidémies ($p = 0,019$) et du FVL ($p < 10^{-3}$) dans l'apparition de l'OVR. Seule la fréquence du polymorphisme G1691A du FVL était significativement plus élevée chez le sous-groupe des patients sans facteurs de risque classiques ($p = 0,04$). Ceci pourrait être dû au nombre limité des patients étudiés et de l'hétérogénéité de l'occlusion veineuse.

Conclusion. Notre étude confirme l'implication de l'HTA et des dyslipidémies dans la survenue de l'OVR. En leur absence, l'exploration de la thrombophilie et du polymorphisme G1691A du FVL en première intention s'avère importante dans cette enquête étiologique.

04-21 Prévalence de la résistance à la protéine C activée chez les patients qui thrombosent au laboratoire d'hémobiologie de CHU Tizi Ouzou

N. Si Smail^{*1}, S. Arbani, D. Hadj-Arab, O. Bouzegza, FZ. Djema.

¹ Service d'Hémobiologie, CHU Nedir Mohamed, Tizi Ouzou, Algérie

Introduction. La résistance à la protéine C activée (RPCa) est la plus fréquente des anomalies connues de l'hémostase prédisposant aux thromboses. Dans environ 95 % des cas, elle est en rapport avec une substitution nucléotidique ponctuelle portant sur le gène du facteur V, dite facteur V Leiden. L'objectif principal de notre étude est de déterminer la fréquence de la RPCa chez la population qui thrombose au niveau du laboratoire d'hémobiologie de CHU de Tizi Ouzou, pendant la période allant de novembre 2014 à avril 2018.

Patients et méthodes. Dans ce cadre nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective portant sur 248 patients ayant thrombosés au niveau du CHU de Tizi Ouzou ; durant la période allant de novembre 2014 à avril 2018. Les patients ont été prélevés sur deux tubes citratés (citrate trisodique à 0,109 M) et un tube EDTA. Les bilans ont été effectués sur les appareils suivants automate d'hématologie Sysmex XT 1800i ; coagulomètre semi-automatique type Start[®] 4 et automate d'hémostase type STA

compactMax2. Nous avons réalisé pour chaque patient une NFS ; un bilan d'hémostase standard (TP, TCA et dosage du fibrinogène) ; dosage de la protéine S, protéine C ; antithrombine ; recherche de la résistance à la PCa ; dosage du facteur VIII et recherche d'anticorps antiphospholipides. L'analyse statistique des résultats s'est faite à l'aide de deux logiciels (logiciel IBM SPSS20 et logiciel Microsoft office Excel 2007).

Résultats. La RPCa a été détectée chez 8,1 % de ces patients avec prédominance féminine, et une moyenne d'âge de $35,55 \pm 16,17$ ans avec une prédominance de la tranche d'âge 30-45 ans (41,3 %). Les antécédents personnels de thrombose étaient présents chez 6 % des patients avec R Pca et 55,6 % avaient des ATCD familiaux de maladie thromboembolique. La R Pca était le plus souvent détectée chez les sœurs (19,4 %), les frères (13,9 %) et rarement chez les parents et les enfants. Les facteurs de risque acquis étaient présents chez 25 % des patients et le facteur prédominant était l'obésité à 13,9 %. Le deuxième facteur de risque était la contraception orale à un taux de 5,6 % ; le tabac et le post-partum ont été retrouvés dans 2,8 % des cas. 90 % des patients ont développé une thrombose veineuse contre 10 % de thrombose artérielle. Les thromboses veineuses étaient dominées par les thromboses veineuses des membres inférieurs (80 %), suivies des embolies pulmonaires (5 %) ; les thromboses artérielles étaient représentées par les AVC ischémiques, les thromboses artérielles fémorales et les thromboses de la carotide ; par ailleurs pas d'association avec des ABRT dans notre étude.

Conclusion. Dans notre série, nous avons trouvé une prévalence de la RPCa de 8,1 % ce qui est proche de la littérature. En se basant sur les résultats de notre étude ; il est nécessaire d'augmenter la fréquence du dépistage de cette anomalie et d'associer le génotype au phénotype par une exploration moléculaire de la mutation responsable de la R Pca. En effet les recherches futures sur ce sujet semblent essentiellement devoir être orientées vers la recherche des autres mutations du facteur V responsables d'une R Pca. En fin la thrombophilie reste plus que jamais l'un des domaines de recherche les plus dynamiques en hémostase.

04-22 Thrombophlébite cérébrale révélant une homocystinurie familiale : à propos de deux cas

H. Khibri*, M. Bouaouad, H. Rami, S. Habib Allah, S. Belkhattab, IF. Brouk, W. Ammouri, M. Maamare, H. Harmouche, M. Adnaoui, Z. Tazi Mezalek

Service de médecine interne hématologie clinique, CHU Ibn Sina, Faculté Médecine et Pharmacie, université Mohammed V, Rabat, Maroc

Introduction. L'homocystinurie est un désordre métabolique lié à un déficit génétique de l'enzyme du métabolisme de la méthionine le plus souvent la cystathionine β synthétase. Le diagnostic se fait en général pendant l'enfance. Sa découverte à l'âge adulte est dominée par des complications neurovasculaires notamment des thromboses artérielles et veineuses.

Résultats. Il s'agit d'un patient de 34 ans sans antécédent particulier ; qui a présenté au décours d'une chirurgie de luxation de cristallin, une hémiplegie gauche secondaire à une thrombophlébite cérébrale profonde. Le bilan étiologique a objectivé une hyperhomocystéinémie majeure à $358 \mu\text{mol/L}$ sans déficit en vitamine B12 ou B9. La chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires a révélé une augmentation de la méthionine sanguine associée à une augmentation de l'homocystéine urinaire en faveur d'une homocystinurie par déficit en cystathionine β -synthase. Par ailleurs le patient ne présentait pas d'anomalie vertébrale ni cardiaque. Par ailleurs nous avons recherché cette homocystinurie chez son frère âgé de 28 ans qui a présenté quant à lui un syndrome malformatif associant une luxation bilatérale du cristallin ; une scoliose dorsolombaire et une hyperhomocystéinémie majeure à $368 \mu\text{mol/L}$ associée à une homocystinurie. Sur le plan thérapeutique les deux frères ont bénéficié d'une vitaminothérapie à B6 et un régime hypoprotidique et une anticoagulation par AVK chez le deuxième patient. L'évolution a été marquée par une amélioration complète de déficit neurologique et une baisse progressive de l'hyperhomocystéinémie.

Conclusion. L'hyperhomocystéinémie est une pathologie autosomique récessive de découverte classiquement dans l'enfance associant un syndrome malformatif de type Marfan-like, ectopie de cristallin, un retard mental et des manifestations thrombotiques artérioveineuses. Sa recherche s'avère nécessaire devant la gravité et le siège insolite des thromboses chez un sujet jeune. Nos deux patients présentent une hyperhomocystinurie révélée à l'âge adulte et un profil phénotypique différent.

04-23 Paramètres biologiques au cours des coagulations intravasculaires disséminées : quelles leçons en tirer ?

O. Hrizi, MY. Kaabar*, M. Cheikhrouhou, A. Attoini, S. Guermazi

Laboratoire d'hématologie, Hôpital Charles Nicolle de Tunis, Tunis, Tunisie

Introduction. La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome acquis secondaire à une activation systémique, excessive et non

contrôlée de la coagulation rencontré dans de nombreuses situations cliniques, dont le diagnostic s'appuie sur l'association de plusieurs tests d'hémostase. Cette étude a pour but d'étudier les paramètres de l'hémostase utilisés pour le diagnostic des CIVD.

Patients et méthodes. Étude monocentrique, rétrospective, descriptive à propos de 76 cas de CIVD, colligés au laboratoire d'hématologie de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis. Le diagnostic de CIVD a été retenu selon le score diagnostique validé de l'International Society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH).

Résultats. Le sex-ratio (M/F) était de 1,7. Les patients concernés étaient issus d'un service de chirurgie générale dans 42 % des cas (n = 32) et du service des urgences dans 34 % des cas (n = 26). Par ailleurs, 63 % des cas (n = 48) présentaient une polynucléose neutrophile. Le chiffre de plaquettes était en moyenne de 118 000/mm³ avec des extrêmes variant entre 6 000/mm³ et 350 000/mm³. La présence d'une thrombopénie a été notée chez 67 % des cas (n = 52) ; le taux de plaquettes était < 100 000/mm³ dans 48 % des cas (n = 36) et < 50 000/mm³ dans 15 % des cas (n = 11). Le taux de prothrombine (TP) variait entre 5 % et 69 % avec un TP médian de 50 %. Le ratio du Temps de Céphaline avec Activateur (TCA) variait entre 0,78 et 3,72 avec un TCA médian de 1,13. Le taux de fibrinogène variait entre 0,42 g/L et 8,61 g/L avec un taux médian de 2,65 g/L. Le taux de fibrinogène était < 2 g/L dans 37 % des cas (n = 28) et < 1 g/L dans 6 % des cas (n = 4). Parmi les cas présentant une polynucléose neutrophile, 63 % avaient un taux de fibrinogène normal ou diminué. Le taux des D-dimères médian était de 17,9 µg/L avec des extrêmes variant entre 5,8 et 2 366,7 µg/L et 30 % des valeurs de D-dimères étaient comprises entre 5,8 et 10 µg/L.

Discussion. Notre série permet d'apprécier le poids relatif de chaque paramètre dans le diagnostic de CIVD. Il apparaît ainsi que tous les cas présentent un TP abaissé. À l'inverse, le taux de fibrinogène ne semble abaissé que dans un nombre restreint de cas, ce qui explique d'ailleurs sa moindre cotation dans le score de l'ISTH.

Conclusion. Le diagnostic de la coagulation intravasculaire disséminé (CIVD) repose sur des scores associant les résultats des tests de l'hémostase au contexte clinique. Les résultats de ces tests ne sont cependant pas toujours significatifs et la surveillance de leur évolution est plus informative. L'association des marqueurs devrait pouvoir aboutir à l'élaboration d'une nouvelle démarche diagnostique selon le contexte clinique.

04-24 Nécroses cutanées post-substitution avec du concentré de fibrinogène dans l'afibrinogénémie constitutionnelle

S. Hadjali-Saïchi*, K. Guenounou, O. Chafa, I. Frigaa

Centre d'hémiologie transfusion sanguine, CHU Mustapha Alger Centre, Alger, Algérie

Introduction. L'afibrinogénémie constitutionnelle est une pathologie rare de la coagulation, sa prévalence mondiale est d'environ 1/1 000 000. Elle est responsable des manifestations hémorragiques et thrombotiques. L'apparition de thromboses veineuses ou artérielles chez les patients déficitaires en fibrinogène peut survenir spontanément ou quand les patients sont substitués de manière excessive.

Patients et méthodes. Il s'agit du patient I Ad âgé de 33 ans, atteint d'afibrinogénémie constitutionnelle retrouvée également chez d'autres membres de sa famille. Le patient souffrait depuis trois ans d'une volumineuse mucocèle frontale droite. Pour son intervention chirurgicale, il a été substitué avec du concentré de fibrinogène. Deux semaines après le traitement, le patient développe des nécroses des extrémités des membres supérieurs. Le patient nous a rapporté que sa sœur II afibrinogénémique, a elle aussi présenté une thrombose veineuse profonde suite à sa substitution avec du concentré de fibrinogène au cours d'une intervention chirurgicale. Un bilan complet d'hémostase ainsi qu'un test de génération de thrombine et une substitution *in vitro* avec du concentré de fibrinogène ont été réalisés chez le patient et les autres membres de leurs familles.

Résultats. Les résultats biologiques ont confirmé le déficit sévère en fibrinogène chez le patient et certains membres de sa famille avec une génération de thrombine supérieure aux seuils prédictifs du risque de thrombose préalablement déterminés.

L'étude de la supplémentation *in vivo* avec du concentré de fibrinogène a permis de déterminer la concentration de fibrinogène nécessaire pour limiter le risque hémorragique sans induire de risque thrombotique chez ses patients afibrinogénémiques.

Conclusion. L'afibrinogénémie congénitale est une maladie rare, à transmission autosomique récessive, qui se traduit par des manifestations hémorragiques multiples pouvant engager le pronostic vital. La survenue de thrombose reste exceptionnelle, peut survenir spontanément ou après transfusion excessive avec du concentré de fibrinogène. Le respect des doses à transfuser et la surveillance du traitement à base de concentré de fibrinogène sont indispensables pour prévenir les séquelles thrombotiques du traitement.

04-25 Incidence de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients marocains suivis pour hémopathies malignes

I. Khoussar^{*1}, L. Abarkan², N. Al-Saddiq³, L. Hamri³, S. Atik³, W. Rhandour³, R. Felk⁴, S. Saoudi³, K. Meliani³, A. Ouderhiri³, S. Bouchenafati¹, M. Bouzaid³, N. Oubelkacem³, N. Alami³, M. Ouazzani³, Z. Khammar³, R. Berrady³

¹ Médecine interne, CHU Hassan 2, Fès, Maroc ; ² Médecine interne, CHU Hassan II, Fès, Maroc ; ³ Médecine interne, CHU Hassan II, Fès, Maroc ; ⁴ Médecine interne, CHU Hassan II Fès, Fès, Maroc

Introduction. La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) et les hémopathies malignes sont deux pathologies fréquemment intriquées. Le but de notre travail est de déterminer le profil épidémiologique, clinique, étiologique et évolutif de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) au cours des hémopathies malignes.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude prospective monocentrique portant sur 47 patients suivis pour hémopathies malignes et qui ont présenté une MVTE, allant de mars 2016 jusqu'au novembre 2019. Toutes les thromboses veineuses incluses étaient récentes et il ne s'agissait pas de récurrence ou d'extension thrombotique chez un patient déjà anticoagulé. Les critères d'exclusion étaient les suivants : les thromboses superficielles, les thromboses sur cathéter de la voie centrale et les thromboses survenues chez les patients en rémission.

Résultats. : Nous avons colligé 47 patients suivis pour hémopathies malignes et qui ont présenté une MTEV, avec une incidence globale de 5 % par rapport au nouveau cas d'hémopathies malignes (890 nouveaux cas). Notre échantillon comporte 33 hommes et 14 femmes avec un sex-ratio de 2,35, l'âge moyen est de 49,94 ans ± 20,67 [19 ans_93 ans], un tiers des patients ont plus de 65 ans, 4,3 % des malades ont eu une embolie pulmonaire, alors que 53,2 % des patients avaient des localisations insolites.

Soixante pour cent des patients soit (25) étaient symptomatiques d'où l'indication de la réalisation d'un écho-doppler, alors que le reste des MTEV étaient diagnostiqués lors de bilan radiologique de suivi. Sur le plan étiologique ; le lymphome malin non hodgkinien vient au premier lieu chez 57,4 % des malades, suivi par le lymphome de Hodgkin retrouvé chez 19,1 % des patients, puis le myélome multiple retrouvé chez 14,9 % des malades, puis 6,4 % des malades avaient une LLC et une seule patiente avait une leucémie aiguë. La MTEV a été répartie en deux groupes, selon qu'elle est présente au moment du diagnostic (MTEV prévalente, n = 21), ou qu'elle est survenue au cours de la prise en charge du patient (MTEV incidente, n = 26). Sur le plan thérapeutique, tous nos malades ont été mis sous héparine de bas poids moléculaire (HBP) en traitement curatif avec une durée non limitée tant que l'hémopathie est active. Aucun patient n'a été mis sous anti-vitamine K (AVK) ou anticoagulant oraux directs (AOD). L'évolution a été marquée par une survie globale à 12 mois de 47 % et de 29 % à 24 mois, les décès étaient secondaires à l'évolution de la maladie. Dans cette étude il n'a pas été montré d'effet sur la survie lors de la survenue d'une thrombose que celle-ci soit prévalente ou incidente.

Conclusion. Notre étude a montré que l'incidence de la MTEV est moins que celle rapportée dans la littérature (10 % à 20 %), et le caractère prospectif de notre travail nous a permis d'adhérer aux recommandations de Standards, Options, Recommandations [SOR] concernant le choix de l'HBP par rapport aux AVK et la durée de traitement.

04-26 Déficit congénital homozygote en protéine C : à propos d'un cas

S. Bouzidi^{*1}, Y. Ben Rejeb², A. Nasr¹, H. Barakizou², S. Layouni¹, N. Fekih-Mrissa³, S. Gannouni², B. Nsiri¹

¹ Laboratoire d'hématologie, Hôpital militaire de Tunis, Tunis, Tunisie ; ² Service de pédiatrie, Hôpital militaire de Tunis, Tunis, Tunisie ; ³ Unité de recherche de biologie moléculaire (UR17DN06), laboratoire d'hématologie, Hôpital militaire de Tunis, Tunis, Tunisie

Introduction. Le déficit en PC est associé à un risque accru de maladies thromboemboliques. Il peut être acquis ou congénital. La transmission du déficit congénital en PC se fait selon un mode autosomal récessif. Deux types de déficit sont connus : quantitatif (type I) ou qualitatif (type II). Nous rapportons l'observation d'un déficit homozygote en PC à évolution favorable.

Patients et méthodes. Il s'agit d'un nourrisson de sexe masculin âgé de 40 jours, issue d'un mariage consanguin de troisième degré et sans antécédents personnels notables. Il est adressé pour exploration des lésions ecchymotiques. À l'examen, il était fébrile à 38,4 °C avec présence d'un purpura nécrotique extensif et ecchymose étendue du bras, de l'avant-bras gauche et en regard de l'épine iliaque antéro-supérieure gauche, sans notion de traumatisme ni des signes ischémiques. Le reste de l'examen est sans particularité. L'échographie-Doppler du membre supérieur gauche montre une perméabilité conservée des axes artériels du membre supérieur gauche. L'échographie transfontanelle objective une

hémorragie intraventriculaire et l'échographie abdominale trouve un épanchement liquidien intra-abdominal et au niveau pelvien de moyenne abondance. L'évolution est marquée par l'apparition à J6 d'hospitalisation, d'une hématurie avec une HTA. Une thrombose de la veine rénale droite a été objectivée à l'échographie doppler. Un bilan de thrombophilie a été réalisé.

Résultats. Le bilan biologique a montré une thrombopénie à 65 000/mm³. Au bilan d'hémostase, un TP à 40 %, un TCA à 65/33 s (T+M = 35 s), une hypofibrinogénémie à 0,42 g/L et un temps de thrombine à 54 s (témoin = 14,3-16,6 s). Le bilan de thrombophilie montre un taux de PC activité effondrée (< 5,8%). Les taux de l'antithrombine et de la protéine S étaient normaux. L'enquête familiale de notre patient a montré qu'il est homozygote pour le déficit en PC. Les taux de PC activité chez les parents étaient de 42 % et 40 % respectivement (hétérozygotes), de même sa sœur (30 %) et sa tante paternelle (41 %) sans aucune symptomatologie thrombotique.

Discussion. L'homozygotie est rare dans ce type de déficit. Elle se manifeste par un purpura fulminans associé à une coagulation intravasculaire disséminée et des accidents thromboemboliques survenant quelques heures à quelques jours après la naissance.

Conclusion. La survenue d'une thrombose veineuse profonde en période néonatale, impose le dosage des inhibiteurs physiologiques de la coagulation, en particulier le dosage de la protéine C activité. L'analyse moléculaire est possible mais n'est pas nécessaire au diagnostic. La conduite thérapeutique en cas de déficit confirmé ou suspecté n'est pas codifiée. Une approche individualisée semble la plus adaptée à cette situation clinique très rare.

04-27 Thrombose ovarienne : quelles particularités dans les thromboses veineuses profondes ?

N. Ghriess, W. Ben Yahia*, S. Romdhani, A. Guiga, A. Bouker, A. Atig, N. Ghannouchi

Service de médecine interne, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Introduction. L'atteinte des veines ovariennes représente une localisation insolite des thromboses veineuses profondes dont les caractéristiques étiologiques et pronostiques sont mal connues. Sa présentation clinique non spécifique peut retarder le diagnostic positif ainsi que le délai de prise en charge. Nous proposons dans ce travail d'étudier les particularités de la thrombophlébite ovarienne chez des patientes explorées dans un service de médecine interne.

Patients et méthodes. Nous avons recensé trois patientes suivies dans un service de médecine interne pour exploration étiologique et prise en charge thérapeutique d'une thrombose ovarienne entre les années 2014 et 2019.

Résultats. Il s'agissait de trois femmes âgées de 24 ans, 29 ans et 82 ans. Des antécédents familiaux de thrombose étaient retrouvés dans un seul cas. Un antécédent personnel d'incident obstétrical était retrouvé chez une patiente. Les circonstances de découverte de la thrombose ovarienne étaient les douleurs pelviennes latéralisées chez les deux jeunes dames. Alors que le diagnostic était fortuit à l'imagerie abdominale d'une poussée aiguë d'une pancréatite lithiasique chez la patiente âgée. Une fièvre était objectivée dans deux cas. Aucune des trois patientes n'avait présenté des signes d'embolie pulmonaire. Le diagnostic de thrombose ovarienne était établi par un examen tomodensitométrique abdominopelvien.

Des facteurs favorisants étaient retrouvés dans les trois cas. Il s'agissait d'un contexte de post-partum chez deux patientes avec un délai d'apparition de la thrombose de trois jours et de 36 jours. Un alitement récent sur un terrain d'obésité était retenu chez la troisième patiente.

Concernant le diagnostic étiologique, une endométrite du post-partum était incriminée dans un cas et la pancréatite aiguë dans un autre cas. L'origine de la thrombose était indéterminée chez la troisième patiente. Le bilan de thrombophilie constitutionnel et acquis était négatif chez les trois patientes ainsi qu'une cause néoplasique était éliminée.

La prise en charge thérapeutique était basée sur un traitement anticoagulant par une héparine de bas poids moléculaire relayée par les anti-vitamines K. Le traitement étiologique était assuré. L'évolution était favorable dans les trois cas et aucune complication n'a été rapportée.

Conclusion. La thrombophlébite ovarienne est une localisation rare. Elle est l'apanage de la femme jeune puisque les causes obstétricales sont les plus fréquentes. Sa découverte chez une femme âgée doit impérativement faire rechercher une cause néoplasique gynécologique. Les manifestations cliniques sont souvent trompeuses et non spécifiques sources d'un retard diagnostic et de prise en charge thérapeutique.

04-28 Effet de l'hémolyse sur les paramètres d'hémostase de routine sur automates à détection mécanique et optique

W. Amara*, H. Baccouche, A. Chakroun, S. Mahjoub, Z. Manai, N. Ben Romdhane

Service d'hématologie, CHU La Rabta, Tunis, Tunisie

Introduction. L'hémolyse peut interférer avec les tests d'hémostase réalisés au laboratoire. Ces interférences dépendent des paramètres étudiés, du degré d'hémolyse, des réactifs utilisés et du mode de détection de l'automate : optique ou mécanique.

Objectif : Évaluer l'effet de l'hémolyse sur le TQ, le TCA et le fibrinogène en utilisant deux automates de principes différents.

Matériels et méthodes. 38 échantillons de patients ont été sélectionnés aléatoirement. Pour chaque échantillon les tests d'hémostase ont été réalisés à trois temps : H0 (sans hémolyse), H1 (après une série de 10 aspirations/refoulements par une aiguille 20 G) et H2 (après une série de 20 aspirations/refoulements,) sur deux automates : un automate à détection mécanique type STA compact (STAGO) et un automate à détection optique type SysmexCS-2100i (Siemens). Les réactifs utilisés étaient STA[®]-Neoplastine CI Plus et Thromborel[®] S pour le TQ, STA[®]-C.K. Prest[®] et Pathromtin[®] SL pour le TCA, STA[®]-LiquidFib et Dade[®] Thrombin pour le fibrinogène. La comparaison des moyennes des résultats aux différents temps d'hémolyse H0, H1 et H2 a été réalisée par le test T student.

Résultats.

Effet de l'hémolyse sur les tests hémostase à détection optique : la moyenne des valeurs du TQ et du TCA était significativement plus allongée à H2 par rapport à H1 (13,78 s vs 12,73 s ; p < 0,001) ; (39,29 s vs 35,37 s ; p < 0,001) et à H2 par rapport à H0 (13,83 s vs 13,6 s ; p = 0,008) ; (39,15 s vs 35,39 s ; p < 0,001). La moyenne des valeurs du fibrinogène (g/L) était plus basse à H2 par rapport H1 et H0 (3,12 vs 3,4 ; p < 0,001 et 3,23 vs 3,48 ; p < 0,001).

Effet de l'hémolyse sur les tests hémostase à détection mécanique : la moyenne des valeurs du TQ s'allongeait significativement avec l'hémolyse (14,58 s vs 14,10 s ; p = 0,022). La moyenne du TCK était plus allongée entre H2 et H1 (34,62 s vs 31,75 s ; p < 0,001). Aucune différence statistiquement significative n'a été notée pour le fibrinogène.

Conclusion. Il apparaît que l'hémolyse peut interférer de façon significative avec les paramètres de l'hémostase mesurés sur automate à détection optique ou mécanique avec une tendance à l'allongement pour le TQ et le TCA. Une tendance à la baisse pour le fibrinogène a été observée sur automate optique.