12

Hémostase

Coagulation et anticoagulants

12-01 Caractéristiques des formes pédiatriques de lupus érythémateux disséminé

F. Talbi^{*1}, Y. Larfi², O. Merah², A. Benguettache², K. Djouadi¹

¹ Hématologie, hôpital central de l'armée Dr Mohammed Seghir Nekkache, Alger, Algérie ; ² Laboratoire d'hématologie, hôpital central de l'armée Dr Mohammed Seghir Nekkache, Alger, Algérie

Introduction. Le résultat des recherches de AL est loin d'être satisfaisant. Après une étape pré-analytique optimale avec préparation d'un plasma parfaitement déplaqueté, le diagnostic biologique des AL comporte : dépistage avec ≥ 2 tests très sensibles utilisant des principes différents, présence d'un inhibiteur par 1 test des mélanges correcteurs, confirmation + démonstration du caractère phospholipide-dépendant de l'inhibiteur, exclusion d'une autre coagulopathie. 2 mesures majeures ont été proposées pour améliorer le diagnostic des AL : l'utilisation comme plasma de contrôle (+) du plasma surchargé en anti- $\beta 2$ GP 1 et antiprothrombine et l'expression des résultats sous forme de ratios normalisés. Le LED à début pédiatrique est rare, mais le diagnostic est porté avant l'âge de 16 ans dans 15 à 20 % des cas. L'incidence de 0,22 cas pour 105 enfants (0,36 chez les filles et 0,08 chez les garçons).

Matériels et méthodes. Recherche d'ACC sur STA compact/réactifs Diagnostica Stago ; bilan d'hémostase (n = 199 790), bilan de thrombophilie (n = 1 105). Réactifs : PTT-LA, DRVVT screen, STATCLOT-LA, DRVVT confirm et calcul de l'indice de Rosner (IR).

Résultats. Étude monocentrique rétrospective (2015-2017), n = 31 patients avec AL (+) sur 341 demandes (9 %). n = 3 formes pédiatriques : âge = 01-02-17 ans respectivement. Caractéristiques cliniques par rapport aux formes de l'adulte : consanguinité parentale dans les 3 cas (t = 0,009 S), MAI dans un cas (maladie de Behcet) : t = 0,21 (ns), thrombose (n = 3 cas : iliaque dans 2 cas et cérébrale dans un cas) : t = 0,20 ns. Antécédents familiaux : SAPL dans 1 cas (t = 0,01 s). Syndrome inflammatoire : fibrinogène > 5 g/L dans les 3 cas de même que la thrombocytose (PLQ = 500,550 et 850 G/L respectivement). Bilan de thrombophilie normal (n = 3 cas). Recherche des AL : IR > 15 dans tous les cas (16,2, 46,2, 28,1 respectivement) t = 0,021 (NS).

Conclusion. Le LED à début pédiatrique est une maladie souvent sévère, entraînant d'importantes séquelles à long terme, qui nécessite une prise en charge spécialisée. Le diagnostic est évoqué devant la présence de signes révélateurs avec parfois un tableau trompeur. La recherche des AL obéit à des règles strictes avec un impact direct sur les résultats obtenus.

12-02 Tests des anticoagulants lupiques sur une étude de cohorte rétrospective

F. Talbi^{*1}, Y. Larfi², O. Merah², A. Benguettache², K. Djouadi¹

¹ Hématologie, hôpital Central De l'Armée DR Mohammed Seghir Nekkache, Alger, Algérie ; ² Laboratoire d'hématologie, hôpital Central De l'Armée DR Mohammed Seghir Nekkache, Alger, Algérie

Introduction. Le test de l'anticoagulant lupique (LAC) est difficile. Un TCA (céphaline sensible aux ACC) est réalisé ainsi que le DRVVT screen. Si TCA $\nearrow$, une épreuve corrigée est réalisée. Si DRVVT screen $\nearrow$, le DRVVT confirm est appliqué. En cas de discordance entre les 2 tests de dépistage, la positivité d'un seul des 2 tests + confirmation par neutralisation ou épreuve corrigée selon le test affirme la présence d'un ACC de type AL. L'indice de Rosner (IR) calculé > 15 = ACC (+). La sensibilité et la spécificité (recherche+identification) de l'AL $\approx$ respectivement de 82-99 % et de 88-99 %.

Patients et méthodes. Nous avons évalué la précision des tests : PTT-LA, DRVVT Screen, STATCLOT et DRVVT Confirm pour détecter un résultat (+) /même échantillon sanguin. Le degré de corrélation et la précision prédictive des tests sont analysés en utilisant la corrélation de Spearman et l'analyse de la courbe ROC-AUC. Les conditions pré-analytiques sont respectées.

Résultats. Étude rétrospective monocentrique, la recherche d'ACC sur STA compact/réactifs Diagnostica Stago. Tests appliqués pour la recherche d'AL : PTT-LA, DRVVT screen, StatcLOT-LA, DRVVT confirm. Recherche d'ACC sur STA compact/réactifs Diagnostica Stago.

n = 31 cas AL (+) entre 2015 et 2017, 341 demandes (9 %), on retrouve une corrélation entre la survenue d'une thrombose et un TCA ($\rho = 0,53$, $p = 0,04$). Le PTT-LA a montré une supériorité pour la détection d'un AL [AUC = 0,530, IC [0,287-0,774], par rapport au DRVVT Screen AUC = 0,421 IC95% [0,194-0,648]. Pour les tests de confirmation, le DRVVT-CONFIRM est moins sensible que STATCLOT-LA : AUC = 0,521 IC95% [0,425-0,744] vs AUC = 0,625 IC à 95 % [0,377-0,882]. L'IR $\approx$ 12-15 (n = 13/42%), IR > 15 (n = 18/58%). Cet indice est fortement corrélé au risque de thrombose : AUC = 0,842 IC à 95 % (0,584-0,963), $p = 0,03$ (s).

Conclusion. Le calcul de l'IR est fortement prédictif du risque de thrombose et est plus sensible que les autres tests et est fortement corrélé au risque de survenue de thrombose.

12-03 Impact d'un déficit modéré en facteur XI sur la prise en charge obstétricale

R. Garreau¹, A. Le Gouez², F. Zouiti¹, A. Nasr¹, C. Desconclois^{*1}

¹ Hématologie biologique, CHU Antoine Béchère - GH HUPS - AP-HP, Clamart ; ² Département d'anesthésie-réanimation, CHU Antoine Béchère - GH HUPS - AP-HP, Clamart

Introduction. Le déficit en facteur XI (dFXI) est une maladie génétique rare. Sa prévalence est d'1/1 000 000 dans la population générale et peut atteindre jusqu'à 8 % chez les juifs ashkénazes. Contrairement aux hémophilies A et B, le taux de facteur XI (FXI) ne permet pas de prédire le risque de complications hémorragiques. L'hématome périurinaire est une complication redoutée des anesthésies neuraxiales contre-indiquant ce geste chez des femmes dFXI avec parfois des diminutions modérées du taux de FXI. La lecture de la littérature et le récent sondage COMETH montrent des pratiques hétérogènes en particulier pour la réalisation d'une anesthésie locorégionale (ALR) type péridurale. Dans notre hôpital, le taux ne contre-indiquant pas l'ALR est fixé à 40 % s'il est isolé et en l'absence de phénotype hémorragique. Cependant, dans certaines situations, le taux limite peut varier. Le but de cette étude est de caractériser la prise en charge (PEC) et la survenue des complications chez les patientes dFXI dans une maternité de niveau III.

Patients et méthodes. Recueil des données cliniques et biologiques de toutes les femmes avec un déficit isolé et identifié en FXI (≤ 60 %) ayant accouché dans notre hôpital entre 01/2014 et 09/2018. Deux groupes ont été constitués en fonction du taux de FXI dosé en fin de grossesse ($>$ ou $<$ à 40 %). Analyse statistique : test de Mann-Whitney ou test exact de Fischer.

Résultats. Parmi les 45 femmes avec dFXI, nous en avons inclus 39 (6 avaient un autre trouble de l'hémostase). Onze (28,2 %) avaient un FXI $<$ 40 % et 28 $\geq$ 40 %. Elles avaient en moyenne $33 \pm 6,4$ ans et un taux moyen de FXI de $43,5 \pm 8,6$ % (extrêmes 18-60 %). Les femmes avec un FXI $<$ 40 % avaient eu moins de péridurale (18 % vs 82,4 %, $p = 0,0008$). Deux femmes avec dFXI $<$ 40 % ont bénéficié d'une péridurale. L'une (FXI = 34%) pour une indication médicale à ALR (maladie de TAKAYASHU) sans complication, l'autre ayant un FXI = 38% découvert sur un TCA long en post-partum, a fait une hémorragie du post-partum (HPP) sur une rétention utérine ne nécessitant pas de transfusion.

Aucune femme n'avait reçu de prophylaxie pré-partum (ni PFC, ni hémoleven). Quatre femmes (10,2 % vs 5 % dans la population générale), 2 dans chaque groupe ont fait une HPP (perte sanguine ≥ 500 mL quelle que soit la voie d'accouchement). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (18,2 % vs 7,1 %, $p = 0,56$). Le taux de fibrinogène était plus bas chez les femmes avec un FXI $<$ 40 % (3,2 g/L vs 4,2 g/L, $p = 0,047$). Il n'y avait pas de différence sur la voie d'accouchement (accouchement voie basse : 72,8 % vs 64,2 % $p = 0,71$) ni sur la durée d'hospitalisation. Aucun hématome périurinaire ni décès n'est survenu pendant la durée de l'étude.

Conclusion. Dans cette cohorte, l'absence de complication liée au déficit modéré en FXI et la découverte a posteriori de dFXI chez des patientes laisse penser qu'il n'y aurait pas lieu de contre-indiquer les anesthésies neuraxiales pour des taux entre 40 et 60 % voire $<$ 40 % dans certaines

situations. Une PEC particulière ne semble pas nécessaire chez les femmes ayant un taux de FXI > 40 %. Pour les femmes avec des taux entre 30 et 40 %, il n'a pas été noté plus de complications y compris chez les 2 patientes ayant bénéficié d'une ALR. En l'absence d'anomalies associées et si l'anamnèse est sans antécédent hémorragique, la réalisation d'une ALR pourrait être discutée. Cependant la faiblesse de cette étude est son caractère rétrospectif et observationnel. Une étude prospective serait nécessaire.

12-04 Modélisation mathématique de la cascade de la coagulation : validation et adaptation de 3 modèles connus, grâce à la mesure du temps de génération de thrombine

A. Ranc*¹, R. Méndez Rojano², J.F. Schved³, S. Mendez², F. Nicoud², M. Giansily-Blaizot¹

¹ Département d'hématologie biologique, Saint Eloi, Montpellier ; ² Institut de mathématiques Alexander Grothendieck (Imag), CNRS, Université de Montpellier, Montpellier ; ³ Centre de traitement des hémophiles, Hôpital Universitaire St Eloi, Montpellier

Introduction. La modélisation mathématique est une méthode qui permet de simuler *in silico* des situations complexes qui ne peuvent être résolues facilement par des méthodes expérimentales. Appliquée à l'hémostase, la modélisation mathématique associe les différentes réactions enzymatiques de la cascade de la coagulation et permet d'évaluer la balance hémostatique pour une situation donnée. Nous avons étudié la pertinence de trois modèles mathématiques grâce à l'étude expérimentale du temps de génération de thrombine (TGT).

Matériels et méthodes. Trois modèles mathématiques de la coagulation issus de la littérature (Chatterjee *et al.* (1), Zhu *et al.* (2), Hockin *et al.* (3), appelés ici modèles de Chatterjee, de Zhu et de Hockin) ont été codés et résolus par le logiciel : YALES2BIO (<http://imag.umontpellier.fr/~yales2bio/>). Chatterjee et Zhu permettent de simuler la cascade de la coagulation activée quelle que soit la voie, alors que le modèle de Hockin ne modélise que la voie du facteur tissulaire (FT). Des gammes de plasmas déficients en facteurs (F) XII, XI, X, IX, VIII, V et II ont été évaluées à la fois *in silico*, vis-à-vis des 3 modèles sus-cités, et *in vitro* grâce au TGT déclenché soit par le système contact, soit par la voie du FT. Chaque courbe de génération de thrombine est étudiée *in silico* et *in vitro* par le biais de différents paramètres : temps de latence, temps au pic, pic et potentiel thrombinique (ETP).

Résultats. La voie de la phase contact a été étudiée grâce aux modèles de Chatterjee et de Zhu. Afin d'adapter les courbes de génération de thrombine obtenues *in silico* et expérimentalement, certaines constantes cinétiques ont dû être modifiées dans le modèle de Chatterjee. Parmi celles-ci, l'activation du FX par le FIXa seul, sans cofacteur, a été diminuée pour rétablir l'importance du FVIIIa dans le complexe ténase. D'autre part, le modèle de Chatterjee utilisait des réactions inappropriées d'activation du FX et du FIX par le FVIIa libre faisant référence au Novoseven®. Celles-ci ont été supprimées. En revanche, le modèle de Zhu n'a pas nécessité de modification et se révèle être plus fiable que le modèle de Chatterjee pour l'étude de la phase contact.

Les courbes de génération de thrombine obtenues *in silico* et expérimentalement pour la voie du FT sont discordantes en utilisant les modèles de Chatterjee et de Zhu mais très similaires pour le modèle de Hockin. Si on compare les 3 modèles, la différence principale réside dans la modélisation du FXI, dont les voies d'activation physiologiques sont encore débattues : activation par la thrombine, auto-activation par le FXIa lui-même. En effet, le modèle de Hockin, modèle de référence pour la modélisation de la voie extrinsèque de la coagulation, ne prend pas en compte ce facteur. Néanmoins de minimes modifications de la réaction d'activation du FX par le FIXa sans cofacteur ont été nécessaires.

Conclusion. La modélisation mathématique basée sur les données biochimiques de la littérature semble adaptée à la cascade de la coagulation. Il existe différents modèles dédiés aux différentes voies d'activation de la coagulation, mais aucun d'entre eux n'est idéal ni universel. Selon les comparaisons *in vitro/in silico* effectuées dans ce projet, le modèle de Zhu (2) se rapproche de la coagulation initiée par la phase contact alors que le modèle de Hockin (3) semble adapté à la voie du FT. Ce nouvel outil pourrait être une aide à la compréhension et à l'anticipation de nouvelles situations cliniques, sans se substituer aux tests biologiques.

12-05 Coagulation intravasculaire disséminée chez le nouveau-né et l'enfant

H. Jouini*, A. Benzarti, M. Jday, M. Majdoubi, M. Becheur, NEH. Toumi
Laboratoire d'hématologie, Hôpital d'enfants Tunis, faculté de pharmacie de Monastir, Tunisie, Tunisie

Introduction. La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome acquis caractérisé par l'activation systémique, diffuse et non

contrôlée de la coagulation provoquant un état d'hypercoagulabilité, des phénomènes hémorragiques et un tableau de défaillance multiviscérale. Dans ce travail, on se propose d'identifier les facteurs déclenchants de la CIVD, de définir les signes cliniques et biologiques associés ainsi que les critères permettant d'affirmer le diagnostic chez le nouveau-né et l'enfant.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 53 patients hospitalisés à l'hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis sur une période de 2 ans (01/2017-12/2018). Le bilan de la CIVD a comporté : numération plaquettaire, TQ, TCA, TT, dosage du fibrinogène, dosage des produits de dégradation du fibrinogène (PDF) et des D-dimères ainsi que la recherche de complexes solubles. Des logiciels informatiques et statistiques Excel et SPSS ont été utilisés pour la saisie et l'analyse des données.

Résultats. L'âge médian des patients était de 21,13 mois avec un sex-ratio M/F = 1,29. Selon les critères de l'ISTH, le diagnostic d'une CIVD a été retenu chez 32 % des patients : 57 % étaient des CIVD décompensées (score ISTH ≥ 5) contre 43 % de CIVD latentes (score ISTH < 5). Une prédominance des infections sévères et sepsis était notée (54 %). D'autres étiologies ont été observées à savoir les hyperthermies majeures (32 %), le purpura fulminans (26 %) et les LAM. Les signes cliniques étaient dominés par les manifestations hémorragiques (82 %). La thrombopénie était notée chez 89 % des patients. Un TQ allongé (>18 s) était observé dans 83 % des cas ainsi que le TCA (M/T ≥ 1,3) dans 70 % des cas. Un TT allongé était observé chez 50 % des patients ayant une CIVD décompensée. Les PDF > 20 µg/mL, les D-dimères ≥ 8 µg/mL et les complexes solubles ont été retrouvés respectivement dans 72 %, 63 % et 42 % des cas.

Discussion. La fréquence de la CIVD est de 43 % pour la classe d'âge > 24 mois, elle est de 30,1 % pour les patients âgés de 7 à 24 mois. Nos résultats concordent avec les données de la littérature.

Les pathologies observées chez les patients sont diverses. Nous avons constaté une prédominance des infections sévères et sepsis (54 %). Chez les patients ayant une CIVD, la thrombopénie est retrouvée dans 89 % des cas. Ce résultat rejoint les données de la littérature qui montrent qu'une thrombopénie < 100 000/mm³ est présente dans environ 88 % des cas de CIVD et que le chiffre des plaquettes est < 50 000/mm³ dans 50 % des cas. Les résultats concernant l'allongement du TQ, du TCA et du TT ainsi que l'élévation du taux des PDF et D-Dimères sont aussi confirmés par les données de la littérature.

Conclusion. La CIVD est un diagnostic d'urgence basé sur la présence de pathologies sous-jacentes, de signes cliniques et d'une combinaison de marqueurs biologiques.

12-06 Profil clinique et évolutif de la thrombose de la veine porte en fonction de l'atteinte hépatique

L. Chtourou*¹, R. Kallel¹, I. Abidi¹, I. Frikha², M. Boudabbous¹, H. Gdoura¹, M. Mdhaffar³, A. Amouri¹, M. Elloumi³, L. Mnif¹, N. Tahri¹

¹ Service de gastroentérologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ;

² Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; ³ Service d'hématologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Introduction. La thrombose de la veine porte peut être primitive comme elle peut survenir sur un terrain de cirrhose. Il s'agit d'une entité rare d'incidence inférieure à 1/100 000 mais sa survenue sur une cirrhose sous-jacente constitue une complication assez fréquente avec une prévalence entre 10 et 15 %.

Le but de ce travail est d'étudier les particularités cliniques, étiologiques et évolutives de la thrombose porte en cours et en dehors de cirrhose.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective menée au service de Gastroentérologie incluant tous les malades porteurs d'une thrombose porte. Le diagnostic a été porté sur les données de l'imagerie (échographie Doppler et/ou angioscanner abdominal). Tous les malades ont bénéficié d'explorations biologiques et d'une fibroscopie digestive haute. Les malades ont été divisés par la suite en deux groupes cirrhose (G.1) et non cirrhose (fonction hépatique conservée : G.2). Les données sont collectées et traitées par un logiciel SPSS 20,0.

Résultats. Au total, 70 patients étaient inclus dans cette étude dont 41 (58 %) avaient une cirrhose et 29 (42 %) avaient une fonction hépatique conservée. L'âge moyen de découverte était respectivement de 57 ans et de 50 ans. Le sex-ratio était respectivement de 1,27 et 1,23. Les circonstances de découvertes étaient des douleurs abdominales (19,5 % vs 51 %), une ascite (43 % vs 20,5 %), une hémorragie digestive (32 % vs 17 %), une fièvre associée (7 % vs 0 %) et fortuite (12 % vs 3 %). Les complications associées étaient une ischémie mésentérique (0% vs 2,4 %), un infarctus splénique (0 % vs 2,4 %), une hémorragie digestive (32 % vs 17 %), une biliopathie portale (2,8 % vs 13,4 %) et une encéphalopathie hépatique chez 2 % des cirrhotiques. La FOGD avait montré des signes d'hypertension portale dans 90 % dans le G.1 (vs 76 % du G.2). La thrombose était découverte à un stade de cavernome dans 48 % (G.1) et 72 % (G.2). Les thromboses aiguës étaient complètes dans 76 % (G.1) et 100 % (G.2). La cirrhose était classée Child A dans 22 % des cas et B dans 58,5 %. L'enquête étiologique avait révélé un déficit en protéine C et S chez 2 cirrhotiques et 3 non cirrhotiques ; un déficit de l'antithrombine III chez 1 patient du G.2 ; un syndrome des antiphospholipides chez 3

patients cirrhotiques et 2 non cirrhotiques ; un carcinome hépatocellulaire chez 10 cirrhotiques et 4 patients du G.2. Trois cas d'hémopathie maligne, une tuberculose hépatique et une tumeur pancréatique dans le G.2. Le traitement anticoagulant n'était instauré que dans 19,5 % vs 38 % des cas. Sous traitement, l'évolution était vers la repermeabilisation complète (37,5 % vs 18 %), la repermeabilisation partielle (25 % vs 36 %) et la persistance (25 % vs 46 %).

Conclusion. L'exploration de la thrombose porte, quel que soit le terrain de sa survenue, doit s'acharner à éliminer une néoplasie sous jacente notamment en cas de cirrhose.

12-07 Nécrose cutanée spontanée révélant un déficit en protéine S au cours de la maladie de Crohn

S. Mrabet*, R. Kallel, I. Akkari, E. Benjazi

Gastroentérologie, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Introduction. Les maladies inflammatoires de l'intestin sont associées à un état d'hypercoagulabilité secondaire à plusieurs mécanismes. La carence en protéine S est l'un de ces mécanismes. Elle peut se manifester par une nécrose cutanée spontanée chez l'enfant. Cette affection est exceptionnelle chez les adultes atteints de maladie de Crohn.

Résultats. Il s'agit d'une patiente âgée de 35 ans, suivie pour une maladie de Crohn traitée par azathioprine, qui s'est présentée avec une douleur pelvienne aiguë, une diarrhée sanglante et des lésions ecchymotiques abdominales rapidement étendues. L'examen a révélé une fièvre, et de multiples pancartes ecchymotiques et nécrotiques sur presque tout le tronc et le bassin. L'examen gynécologique au spéculum a révélé la présence d'un important hématome vaginal et de multiples lésions nécrotiques au niveau de la paroi vaginale. L'évaluation biologique initiale a montré une hyperleucocytose à PNIN, une anémie normochrome normocytaire, une thrombopénie, une CRP élevée (protéine C-réactive), un faible taux de prothrombine, PDF (produits de dégradation de la fibrine) > 20 µg/mL et D-Dimère > 0,5 µg/mL. L'enquête infectieuse était négative. L'IRM pelvienne a montré une paroi vaginale épaissie régulière avec hyposignal de tout le vagin et du col utérin, due à un ischème des artères cervicovaginales. Les biopsies ont abouti à une thrombose multiple des capillaires sanguins cutanés et de la paroi vaginale, sans lésions de vascularite, avec des dépôts de C3 et d'IgM dans la paroi vasculaire. Le bilan immunologique incluant les anticorps antinucléaires, les antiphospholipides et la cryoglobulinémie était négatif. Le bilan de thrombophilie thrombophilie a montré un déficit profond en protéine S à 1 %. La patiente a reçu une anticoagulation curative, un traitement antibiotique, ainsi qu'un traitement par corticostéroïdes à forte dose. L'évolution était favorable avec cicatrisation des lésions cutanées et disparition des diarrhées sanglantes.

Conclusion. Nous rapportons ce cas pour souligner l'importance de considérer la nécrose cutanée comme une manifestation cutanée possible des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin révélant ainsi un trouble de coagulation (déficit en protéine S).

12-08 Intérêt de l'endoscopie digestive dans le bilan étiologique des thromboses veineuses profondes

S. Mrabet*, R. Kallel, I. Akkari, E. Benjazi

Gastroentérologie, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Introduction. L'endoscopie digestive est souvent demandée dans le cadre du bilan étiologique des thromboses veineuses profondes à la recherche essentiellement d'une tumeur primitive digestive. Cependant, l'intérêt de l'exploration digestive n'est pas connu dans cette indication. Le but de notre étude est d'évaluer l'apport de l'endoscopie digestive dans le diagnostic étiologique des thromboses veineuses profondes.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive menée sur une période de 3 ans (octobre 2015-octobre 2018) incluant tous les patients ayant eu une fibroscopie digestive haute et/ou une coloscopie dans le cadre du bilan étiologique d'une thrombose veineuse profonde. Les données épidémiologiques, le siège de la thrombose et le résultat de l'endoscopie digestive ont été notés.

Résultats. Cinquante deux patients ont été colligés durant la période de l'étude. Il s'agissait de 38 femmes (73 %) et 14 hommes (27 %). L'âge moyen était de 57,12 ans (18-84 ans). Le siège des thromboses était dominé par le membre inférieur (77 % des cas soit 40 patients). Les autres sièges des thromboses étaient au niveau du tronc porte (n = 7), de la veine mésentérique (n = 4) et de la veine jugulaire interne (n = 1). La fibroscopie digestive haute n'avait pas montré de néoplasie oesogastroduodénale dans tous les cas. Cependant un aplatissement de la muqueuse duodénale en faveur de maladie coliaque a été retrouvé chez 5 patients. Des lésions non spécifiques à type de gastropathie congestive, nodulaire ou maladie ulcéreuse gastroduodénale ont été notées dans les autres cas. La coloscopie avait objectivé une tumeur du rectum dans 3 cas et une

tumeur colique dans un cas. Des lésions non spécifiques à type de diverticules et polypes infracentimétriques étaient présentes chez les autres patients. Aucun cas de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) n'a été retrouvé.

Conclusion. Dans notre série, l'endoscopie digestive était contributive pour le diagnostic étiologique des thromboses veineuses profondes uniquement dans 17 % des cas. De ce fait, l'exploration digestive ne doit pas être demandée de façon systématique et de première intention chez tous les patients.

12-09 Évaluation du risque de maladie thromboembolique veineuse chez 936 femmes en âge de procréer issues de familles thrombophiles : analyse en sous-groupe de la cohorte MARFAST

P. Suchon*¹, N. Resseguier², M. Ibrahim³, MC. Barthe³, D. Brunet³, N. Saut⁴, MC. Alessi⁵, DA. Tregouet⁶, P. Morange⁷

¹ Hématologie biologique, CHU Timone, Marseille ; ² Ea 3279 – santé publique, faculté de médecine, Aix-Marseille Université, Marseille ; ³ Service d'hématologie biologique, Hôpital de la Timone, AP-HM, Marseille ; ⁴ Laboratoire d'hématologie, Hôpital Nord et Hôpital de la Timone, CHU Marseille, Marseille ; ⁵ Centre de référence des pathologies plaquettaires, Laboratoire NORT - Inserm 1062 INRA 1260 AMU - Faculté de Médecine Timone, Marseille ; ⁶ UMR_s 1219, bordeaux population health research center, university of bordeaux, INSERM, Bordeaux ; ⁷ Laboratoire nort, Laboratoire NORT - Inserm 1062 INRA 1260 AMU - Faculté de Médecine Timone, Marseille

Introduction. Le dépistage systématique des individus issus de familles thrombophiles n'a pas démontré son utilité puisque le résultat de ce dépistage ne permet pas de classer efficacement les individus en patients de bas ou haut risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Cependant, l'identification des individus à risque revêt une importance capitale pour la prise en charge des situations à risque. Parmi elles, la contraception orale combinée (COC) et la grossesse méritent une attention particulière en raison de leur grande fréquence et de leur durée d'exposition. L'objectif de cette étude était d'évaluer le risque de MTEV associé aux thrombophilies biologiques et aux facteurs de risque génétiques et environnementaux fréquents chez les femmes en âge de procréer issues de familles thrombophiles.

Patients et méthodes. Toutes les femmes en âge de procréer de l'étude MARFAST ont été incluses. MARFAST est une étude de cohorte familiale dont le recrutement est le suivant : le diagnostic d'une thrombophilie biologique chez un sujet index qui a présenté un épisode de MTEV déclenche le recrutement de ses apparentés. Un bilan de thrombophilie, un groupage sanguin et le génotypage de 11 polymorphismes, sélectionnés sur la base de leur association avec la MTEV en population générale, ont été réalisés. La thrombophilie biologique a été classée en fonction de la sévérité de l'anomalie biologique : thrombophilie modérée = facteur V Leiden hétérozygote (HTZ) ou mutation G20210A du gène de la prothrombine HTZ ; thrombophilie sévère = toutes les autres anomalies. Les hazard ratio (HR) ont été calculés en réalisant une analyse de survie multivariée, prenant en compte le caractère familial de la cohorte. Une analyse en sous-groupes a par ailleurs été réalisée : le premier groupe était constitué des femmes ayant été exposées à une COC. Le second groupe était constitué des femmes avec des antécédents obstétricaux.

Résultats. Au total, 936 femmes ont été incluses. Parmi elles, 113 (12 %) avaient une histoire de MTEV, dont 22 (19 %) pendant la prise d'une COC et 30 (27 %) lors d'une grossesse ou du post-partum. La classification des femmes en fonction du bilan de thrombophilie était la suivante : 369 (39 %) n'avaient pas d'anomalie, 388 (41 %) avaient une thrombophilie modérée et 179 (19 %) avaient une thrombophilie sévère. Les femmes avec une thrombophilie sévère (vs pas d'anomalie) avaient un HR de 3,78 (IC à 95 % = 2,17-6,60). La thrombophilie modérée n'était pas associée au risque de MTEV (HR = 1,28 ; IC à 95 % = 0,75-2,21). Le groupe sanguin était fortement associé au risque de MTEV avec un risque maximal observé pour le groupe AB (vs groupe O) : HR = 3,40 (1,69-6,86). Deux polymorphismes étaient associés au risque de MTEV : *FGG_rs2066865* (HR = 1,75 ; IC à 95 % = 1,15-2,66) et *F11_rs2036914* (HR = 1,65 ; IC à 95 % = 0,99-2,77). Dans le groupe COC, *F11_rs2036914* n'était pas associé au risque de MTEV (p = 0,25) mais un autre polymorphisme situé sur *F11* l'était : *F11_rs2289252* (HR = 8,33 ; IC à 95 % = 1,11-62,43). Dans le groupe grossesse/post-partum, le groupe AB avait une prévalence très élevée chez les patientes avec MTEV (27 %).

Conclusion. En conclusion, dans les familles thrombophiles, les femmes en âge de procréer porteuses d'une thrombophilie sévère présentaient un risque élevé de MTEV comparativement aux femmes sans anomalie biologique. En revanche, il n'existait pas d'augmentation de risque chez les porteuses d'une thrombophilie modérée. Par ailleurs, le groupe sanguin et les polymorphismes de *F11* étaient des modificateurs importants du risque de MTEV.

12-10 Différents profils de fibrinolyse observés chez les patients atteints de conjonctivite ligieuse associée à un déficit congénital en plasminogène : relation avec le génotype et l'expression clinique de la maladie

MC. Bourrienne*¹, S. Loyau², D. Faille¹, P. De Mazancourt³, E. Gabison⁴, N. Ajzenberg¹

¹ Département d'hématologie et d'immunologie biologiques, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris ; ² UMRS-1148, LVTS, Inserm-Université Paris Diderot, Hôpital Bichat, Paris ; ³ Biochimie hormonologie et génétique moléculaire, Hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt ; ⁴ Ophtalmologie, Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris

Introduction. La conjonctivite ligieuse (CL) est une maladie rare caractérisée par la formation récurrente de lésions pseudo-membraneuses au niveau oculaire. Une atteinte cornéenne survient dans 20-30 % des cas pouvant entraîner une diminution de l'acuité visuelle jusqu'à la cécité. La CL est associée à un état hypofibrinolytique avec une diminution de la dégradation de la fibrine. La CL est la manifestation clinique la plus fréquente du déficit congénital en plasminogène (PLG). Cependant, tous les patients avec un déficit en PLG ne développent pas de CL, les mécanismes physiopathologiques impliqués ne sont pas connus. L'étude a pour but de déterminer si l'activité fibrinolytique globale évaluée par différentes méthodes est corrélée avec le phénotype et/ou génotype chez les patients atteints de CL et leurs apparentés.

Patients et méthodes. 10 patients atteints de CL issus de 9 familles et 17 apparentés en bonne santé ont été inclus dans l'étude. Nous avons réalisé le dosage du PLG par son activité et son taux ainsi que la recherche de mutations par séquençage de tous les exons du gène du PLG. L'activité fibrinolytique globale plasmatique a été déterminée en utilisant un test de lyse des euglobulines modifié réalisé à la surface de cellules cornéennes en culture (HCLC). Le temps nécessaire pour lyser 50 % du caillot d'euglobuline a été déterminé (ECLT50 %). Un test de lyse du caillot induit par l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) a également été réalisé. La vitesse de front de fibrinolyse a été mesurée par microscopie confocale.

Résultats. L'âge médian de début de la CL était de 7 ans avec un ratio femmes : hommes de 1,5 : 1. L'activité plasmatique du PLG et le taux antigénique des patients variaient de 5 à 40 % (N > 80 %) et de 6 à 126 µg/mL (N : 60-250 µg/mL), respectivement. Chez les apparentés, l'activité plasmatique du PLG variait de 36 à 105 % et l'antigène de 39 à 120 µg/mL. Nous avons identifié 4 membres issus de 2 fratries, asymptomatiques, présentant un déficit en plasminogène. La mutation la plus fréquente était la mutation faux-sens p. Lys38Glu (9/10) identifiée à l'état homozygote (n = 2) ou hétérozygote-composite (n = 7). La mutation p. Lys38Glu homozygote était associée à un taux antigénique de PLG normal avec un ratio PLG : Act/Ag diminué suggérant que cette mutation est associée à une dysplasminogénémie. De façon inattendue, une activité fibrinolytique normale a été observée chez ces patients. En revanche, les patients porteurs de la mutation p. Lys38Glu à l'état hétérozygote-composite présentaient une augmentation significative de l'ECLT50 % par rapport aux contrôles (342 ± 79 vs 204 ± 64 min, p = 0,005) et une diminution de la vitesse du front de lyse (2,1 ± 0,8 versus 11,6 ± 2,8 µm/min, p = 0,0003) suggérant un profil hypofibrinolytique. Les patients et les apparentés asymptomatiques ayant le même taux de PLG et le même génotype que les patients avaient des ECLT50 % et vitesse de front de lyse comparables.

Conclusion. Nous mettons en évidence pour la première fois que la mutation p. Lys38Glu homozygote se caractérise par une dysplasminogénémie et non par une hypoplasminogénémie comme souvent décrit dans la littérature, avec un profil fibrinolytique normal. Nous montrons que l'expression clinique de la CL n'est pas strictement liée au déficit en PLG car les patients et leurs apparentés asymptomatiques ayant des taux de PLG et un génotype similaire ont un profil fibrinolytique comparable. D'autres facteurs déclencheurs sont probablement impliqués dans la physiopathologie de la maladie comme l'inflammation, la présence d'autres gènes régulateurs ou une régulation épigénétique.

12-11 Prise en charge des fractures de l'extrémité supérieure du fémur chez les patients recevant un anticoagulant oral direct

L. Calmette*¹, M. Pépin², C. Sellier², C. Ménigaux³, T. Tritz⁴, F. Le Mercier⁴, V. Bardet¹, L. Teillet², D. Fletcher³

¹ Service d'hématologie-immunologie-transfusion, Hôpitaux Universitaires Paris Ile-de-France Ouest, CHU Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt ; ² Service de gériatrie, Hôpitaux Universitaires Paris Ile-de-France Ouest, CHU Ambroise Paré, Boulogne Billancourt ; ³ Service d'anesthésie, Hôpitaux Universitaires Paris Ile-de-France Ouest, CHU Ambroise Paré, Boulogne Billancourt ; ⁴ Pharmacie, Hôpitaux Universitaires Paris Ile-de-France Ouest, CHU Ambroise Paré, Boulogne Billancourt

Introduction. Un lien entre l'augmentation de la morbidité et le délai de prise en charge chirurgicale des fractures de l'extrémité

supérieure du fémur (FESF) a été établi dans plusieurs études. Les recommandations anglophones préconisent une chirurgie dans les 48 h tandis qu'une étude récente a montré qu'au-delà de 24 h, un haut risque de mortalité existe dans les 30 jours suivant la chirurgie notamment chez les patients âgés (Pincus et al., JAMA 2017). Ce délai pose particulièrement problème pour la gestion du risque hémorragique des patients recevant un anticoagulant oral direct (AOD) en périopératoire. A ce jour, le Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et l'European Society of Cardiology (ESC) recommandent un arrêt de l'AOD de plus de 48 h pour les chirurgies programmées à haut risque hémorragique et une antagonisation en cas de saignement anormal pour une chirurgie urgente. Le cas particulier de la FESF n'est pas évoqué dans les recommandations : elle ne relève ni d'une chirurgie programmée ni d'une chirurgie urgente vitale mais correspond à une urgence relative en raison du risque de surmorbimortalité associé au délai préopératoire.

Patients et méthodes. Dans notre hôpital, la prise en charge de ces patients était d'attendre une concentration spécifique de l'AOD inférieure à 30 ng/mL avant la chirurgie, généralement obtenue au troisième jour, donc après le délai de 48 heures.

Une concertation pluridisciplinaire intra-hospitalière s'est organisée afin d'optimiser la prise en charge des patients âgés sous AOD avec une FESF, et d'améliorer le délai préopératoire tout en gérant au mieux le risque hémorragique à l'aide des dosages spécifiques des AOD et en tenant compte de leur demie-vie.

Résultats. Une prise en charge (PEC) a été définie en fonction du résultat de la concentration de l'AOD dosée à l'entrée du patient, dès le diagnostic de FESF :

Si la concentration est ≤ à 50 ng/mL, le geste peut être réalisé sans délai. Si la concentration est comprise entre 50 ng/mL et 100 ng/mL, elle doit être redosée 24 h après.

Si la concentration est ≥ 100 ng/mL, elle doit être redosée 48 h après. Au bout de 48 h, quelle que soit la concentration de l'AOD obtenue, le geste est réalisé et en cas de saignement anormal per- ou postopératoire, une antagonisation curative par des concentrés de complexes prothrombiniques peut être proposée. L'antidote spécifique du dabigatran, l'idarucizumab, n'a pour le moment pas encore été intégré dans notre PEC.

Conclusion. Cette PEC a été mise en place récemment dans notre hôpital, fin juin 2018 et ses impacts cliniques sont en cours d'évaluation et feront l'objet d'un prochain travail. Il sera intéressant d'évaluer si cette nouvelle PEC des patients sous AOD a permis de diminuer la mortalité et la morbidité d'une chirurgie de FESF sans augmenter les saignements en per- et postopératoire.

12-12 Évaluation de l'activité de l'annexine V par le test de génération de thrombine dans le syndrome des antiphospholipides thrombotiques

P. Billoir*¹, S. Miranda², Y. Benhamou³, V. Le Cam Duchez¹

¹ Hématologie Biologique, CHU-Hôpitaux de Rouen, Rouen ; ² Médecine interne vasculaire et thrombose, CHU-Hôpitaux de Rouen, Rouen ; ³ Médecine Interne, CHU Rouen, Rouen

Introduction. Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est caractérisé par une atteinte vasculaire de type thrombotique et/ou d'une morbidité obstétricale, associé à la persistance d'anticorps antiphospholipides (aPL). Un des mécanismes physiopathologiques décrit correspond à une résistance à l'annexine A5 (AA5), qui est un bouclier inhibant la coagulation. Le test de génération de thrombine permet une étude globale de coagulation. Les états hypo et hypercoagulables peuvent être évalués par cette méthode. Cependant, le traitement anticoagulant perturbe le TGT et l'état hypercoagulable ne peut plus être mis en évidence. Le but de notre étude était d'évaluer par le TGT l'action de l'AA5 chez le patient porteur d'un SAPL et traités par anticoagulants.

Patients et méthodes. Nous avons inclus rétrospectivement 27 patients porteurs d'un SAPL ayant eu des thromboses et traités par anti-vitamines K (AVK) : groupe « SAPL ». Notre groupe « contrôle » était composé de 23 patients traités par AVK pour fibrillation atriale. Le TGT a été réalisé avec 1 pM de facteur tissulaire et 4 µM de phospholipides (PPP low reagent, Diagnostica Stago, Asnières, France). Le test a été réalisé avec et sans AA5 (annexin AV recombinant protein, eBioscienceTM) sur plasma pauvre en plaquettes avec un Calibrated Automated Thrombography. L'action de l'AA5 a été évaluée par le ratio : AA5r = (TG+AA5/TG-AA5) x 100 pour normaliser l'impact du traitement anticoagulant. Des anticorps anti-β-2-glycoprotéine 1 de patients SAPL ont été purifiés et utilisés (100 mg/mL).

Résultats. En condition standard, la génération de thrombine (TG) est augmentée de manière significative (p < 0,05 et p < 0,001 pour l'endogène thrombin potential (ETP) et le pic de thrombine respectivement) dans le groupe « contrôle » (ETP : 497,1 ± 240,7 nM. min ; pic : 102,2 ± 50,5 nM) comparé au groupe « SAPL » (ETP : 368,8 ± 175,8 nM. min ; pic : 57,8 ± 31,3 nM). Après l'addition d'AA5, une augmentation de la TG est observée dans le groupe « contrôle » (ETP : 604,7 ± 274,6 nM. min ; pic : 117,2 ± 54,5 nM) mais pas dans le groupe « SAPL » (ETP : 361,2 ± 186,0 nM. min ; pic : 52,1 ± 28,4

nM). Le AA5r est plus faible dans le groupe « SAPL » (AA5rETP : 98,1 ± 15,9 % ; AA5rpic : 90,5 ± 16,8 %) que dans le groupe « contrôle » (AA5rETP : 130,1 ± 36,7 % ; AA5rpic : 124,2 ± 33,4 %). Pour confirmer l'action directe des aPL sur l'AA5r, des aPL purifiés ont été ajoutés dans 5 plasmas de patients du groupe « contrôles ». Une diminution significative de AA5r a été observée après ajout de ces aPL : (AA5rETP : 111,7 ± 4,8 % vs 95,5 ± 8,6 % ; AA5rpic : 107,2 ± 5,8 % vs 93,1 ± 6,0 %).

Conclusion. En conclusion, les résultats de notre étude suggèrent une diminution de l'AA5 chez les patients du groupe « SAPL » reflétant l'activité de la maladie due aux aPL mesurée par le TGT. De cette même façon, nous allons étudier ce marqueur potentiel d'activité de la maladie dans un essai contrôlé randomisé évaluant l'hydroxychloroquine comme traitement supplémentaire dans le SAPL.

12-13 Évaluation du profil de génération de thrombine chez les porteurs de la mutation du facteur V Leiden : comparaison entre l'histoire personnelle ou familiale de thrombose

P. Billoir¹, T. Duflo², V. Barbay³, M. Fresel⁴, MH. Chretien⁴, V. Le Cam Duchez¹

¹ Hématologie Biologique, CHU-Hôpitaux de Rouen, Rouen ;
² Pharmacologie, CHU-Hôpitaux de Rouen, Rouen ; ³ Hématologie biologique, unité d'hémostase, CHU Rouen, Rouen ; ⁴ Ibc - hématologie, CHU Rouen, Rouen

Introduction. La mutation Leiden du facteur V (FVL) est le facteur de risque de thrombose veineuse profonde le plus fréquent. Dans les familles avec une histoire thrombotique forte, la mutation peut être présente dans 18 % des cas. Le test de génération de thrombine (TGT) est en outil permettant d'évaluer le risque thrombotique chez un patient. Le but de notre étude était d'évaluer le risque thrombotique chez les porteurs asymptomatiques de la mutation FVL.

Patients et méthodes. Cent soixante patients ont été inclus dans cette étude rétrospective. Parmi eux, 43 avaient des antécédents personnels de thrombose : 23 de thromboses idiopathiques et 20 de thromboses provoquées ; 84 avaient une histoire familiale de thrombose au 1^{er} degré et 33 une histoire familiale au 2nd degré. Le TGT a été réalisé sur plasma pauvre en plaquettes avec 1 pM de facteur tissulaire et 4 µM de phospholipides (PPP low reagent, Diagnostica Stago, Asnières, France). Le groupe contrôle était un pool de plasmas de sujets sains.

Résultats. La mutation FVL est associée à une augmentation globale de génération de thrombine (TG). Aucune différence n'a été retrouvée entre l'endogène thrombin potential (ETP) du groupe contrôle et le groupe avec histoire familiale au 2nd degré (1 194 ± 152 nM. min vs 1 255 ± 259 nM. min respectivement). Aucune différence n'a été retrouvée entre les patients ayant eu une thrombose provoquée et une histoire familiale au premier degré (ETP : 1 501,0 ± 316,4 nM. min et pic : 253,4 ± 71,5 nM versus 1 520,4 ± 283,8 nM. min and 268,6 ± 68,0 nM respectivement). Une augmentation de TG a été observée dans le groupe thrombose idiopathique (ETP : 1 819,5 ± 319,8 nM. min and pic : 332,3 ± 55,8 nM) par rapport au groupe thrombose provoquée. Une étude en régression logistique montre que l'âge et l'ETP sont des facteurs prédictifs forts du risque de développer un événement thrombotique. On peut ainsi établir une formule prédictive permettant d'évaluer la probabilité de développer une thrombose idiopathique chez les patients avec histoire familiale au premier degré : cette probabilité est de 73,8 % si (0,0522 × âge + 0,0034 × ETP) > 8,1, et de 96,4 % si (0,1315 × âge + 0,0105 × ETP) > 21,9 pour les patients ayant une histoire familiale au 2nd degré, est de 96,4 %.

Conclusion. Les résultats de notre étude suggèrent que la mesure de TG chez les patients porteurs d'une mutation FVL et une histoire familiale de thrombose permettrait d'identifier les sujets à surrisque de thrombose idiopathiques. Des études prospectives sont nécessaires pour évaluer la prédiction de l'événement thrombotique en fonction de l'histoire familiale.

12-14 Effet des anticoagulants oraux directs sur la réactivité plaquettaire

G. Jourdi¹, C. Bachelot-Loza², E. Mazoyer³, S. Poirault-Chassac², J. Duchemin⁴, M. Fontenay⁵, P. Gaussem⁶

¹ Service d'hématologie biologique, hôpital Cochin, AP-HP, Université Paris Descartes, Inserm UMR-S1140, Paris ; ² Université Paris Descartes, Inserm UMR-S 1140, Paris ; ³ Service d'hématologie biologique, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris ; ⁴ Service d'hématologie biologique, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris ; ⁵ Service d'hématologie biologique, hôpital Cochin, AP-HP, Université Paris Descartes, Institut Cochin, Paris ; ⁶ Service d'hématologie biologique, hôpital européen Georges Pompidou, AP-HP, Université Paris Descartes, Inserm UMR-S1140, Paris

Introduction. Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont désormais indiqués en première intention dans la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse. Ils réduisent également le risque

artériothrombotique, notamment en association avec l'aspirine. Cependant leur impact sur la réactivité plaquettaire est controversé.

L'objectif de notre étude était d'évaluer et de comparer l'effet propre du rivaroxaban (anti-FXa) et du dabigatran (anti-FIIa) sur les fonctions plaquettaires.

Matériels et méthodes. Le rivaroxaban ou le dabigatran sont ajoutés au sang total de 12 volontaires sains en présence ou non d'aspirine (100 µg/mL). L'agrégation plaquettaire par transmission optique en plasma riche en plaquettes est déclenchée par des agonistes à faible concentration afin de détecter tout effet pro- ou antiagrégant : acide arachidonique (0,5 mM), ADP (2,5 µM), épinéphrine (0,5 µM), collagène (0,8 µg/mL), TRAP-6 (7,5 µM) ou par du facteur tissulaire (FT, 0,5 pM) en présence de H-Gly-Pro-Arg-Pro-OH (GPRP, 2 mg/mL). L'adhésion plaquettaire sur collagène (50 µg/mL) en condition de flux (1 200 s⁻¹) est étudiée en sang total en présence ou absence d'AOD et/ou d'aspirine (n = 3).

Résultats. Trois concentrations plasmatiques d'AOD sont testées, médiane [IC95%] : 28 (23-36), 128 (119-144) et 321 (293-361) ng/mL pour le rivaroxaban et 39 (34-45), 171 (166-193) et 353 (334-382) ng/mL pour le dabigatran. Les AOD ne modifient pas les agrégations plaquettaires induites par les agonistes standards en conditions sensibilisées et n'impactent pas l'adhésion plaquettaire au collagène en condition de flux. En revanche, les agrégations plaquettaires induites par du FT sont retardées en présence d'AOD avec un effet plus important du dabigatran comparé au rivaroxaban (p < 0,001). La relevance clinique de cette différence reste à explorer. Cet effet n'est pas modifié en présence d'aspirine (p > 0,05), ce qui n'est pas en faveur d'un effet synergique des AOD sur l'inhibition de la fonction plaquettaire par l'aspirine dans la limite des tests réalisés.

Conclusion. En résumé, notre étude suggère que les AOD sont dénués de tout effet direct sur l'agrégation et l'adhésion plaquettaire. Seul un effet indirect, via l'inhibition de la génération de thrombine, retarde *in fine* l'agrégation plaquettaire secondaire à l'activation de la coagulation. Cette inhibition pourrait expliquer la supériorité de l'association AOD + aspirine versus aspirine seule dans la prévention des thromboses artérielles. Étant donné la majoration du risque hémorragique en combinant un anticoagulant à un antiagrégant plaquettaire, et l'effet indirect observé plus important avec le dabigatran comparé au rivaroxaban, le bénéfice clinique net de toute association à l'aspirine reste à établir pour chaque molécule d'AOD.

12-15 Recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique chez les patients traités par xabans et prélevés en résiduel : est-ce possible ?

J. Gay¹, M. Imarazene¹, M. Fontenay², J. Duchemin³, G. Jourdi⁴

¹ Service d'hématologie biologique, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris ; ² Service d'hématologie biologique, hôpital Cochin, AP-HP, Université Paris Descartes, Institut Cochin, Paris ; ³ Service d'hématologie biologique, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris ; ⁴ Service d'hématologie biologique, hôpital Cochin, AP-HP, Université Paris Descartes, Inserm UMR-S1140, Paris

Introduction. La mise en évidence d'un anticoagulant circulant de type lupique (LA) reste difficile du fait de l'hétérogénéité des anticorps et des réactifs ainsi que de l'absence de plasmas et tests de référence. Elle est basée sur 2 tests de méthodologies différentes : le temps de venin de vipère Russel dilué (dRVVT) et un temps de céphaline + activateur (TCA) sensibilisé au LA comme le Silica Clotting Time (SCT) ou le Factor Sensitivity (FS). Les xabans peuvent entraîner une interférence analytique avec un risque de fausse positivité. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'impact des xabans à faibles concentrations plasmatiques (patients prélevés en résiduel, i.e. avant la prise du traitement anticoagulant) sur la recherche de LA.

Patients et méthodes. Les tests dRVVT (Siemens), SCT (Werfen) et FS (Siemens) consistent en 2 épreuves : un dépistage à faibles concentrations et une confirmation à fortes concentrations de phospholipides. Les résultats sont exprimés en ratios par rapport à un pool de plasmas normaux et comparés à des ratios seuils : ratio de dépistage et ratio normalisé égal au rapport des ratios dépistage/confirmation. Les ratios seuils des fabricants ont été vérifiés et validés *in situ* à l'aide de plasmas de 24 volontaires sains. Soixante patients traités par xabans (30 rivaroxaban et 30 apixaban) ont été prélevés en résiduel et testés avec les 3 réactifs. Les concentrations plasmatiques des xabans ont été évaluées par mesure de leurs activités anti-Xa spécifiques. Le pourcentage de résultats positifs est calculé pour chaque test. Les corrélations entre les résultats des 3 tests et les activités anti-Xa ont été évaluées par le test de Spearman.

Résultats. Les concentrations plasmatiques de rivaroxaban et d'apixaban sont respectivement [médiane [Min-Max]] 23 [<18-68] et 42 [<18-98] ng/mL. Les ratios seuils de positivité des épreuves de dépistage et de confirmation sont : 1,20 pour le dRVVT et le SCT et 1,08 pour le FS. Le dRVVT dépistage est positif chez 97 % des patients sous rivaroxaban et 57 % sous apixaban. Le ratio normalisé reste positif chez respectivement 93 % et 40 % des patients. Quant au SCT, le dépistage est positif chez

43 % des patients traités par rivaroxaban et 37 % par apixaban, les ratios normalisés restant positifs chez la quasi-totalité des patients. Avec le FS, 77 % des patients sous rivaroxaban et 53 % sous apixaban présentent un résultat positif lors du dépistage. Environ 20 % des ratios normalisés restent positifs après l'épreuve de confirmation. Une augmentation concentration-dépendante du ratio est observée uniquement avec l'épreuve de dépistage du dRVVT en présence de rivaroxaban ($r = 0,51$) ou d'apixaban ($r = 0,52$) ; les concentrations plasmatiques des xabans ne sont pas corrélées aux ratios des autres tests.

Conclusion. Les xabans, même aux concentrations résiduelles, interfèrent donc avec les tests de recherche de LA. Le dRVVT est plus affecté par les xabans que les tests dérivés du TCA. Bien que l'apixaban interfère moins que le rivaroxaban avec l'ensemble des réactifs testés, cette interférence n'est pas négligeable. Une neutralisation complète, par exemple par du charbon activé, des xabans *in vitro* dans les plasmas, paraît indispensable afin d'assurer une recherche fiable de LA chez les patients prélevés sous traitement, même en résiduel.

12-16 Intérêt du charbon activé *in vitro* lors de la recherche d'un anticoagulant lupique chez les patients traités par anticoagulants oraux directs : résultats d'une étude multicentrique

G. Jourdi*¹, A. Stepanian², J. Demagny³, J. Valaize⁴, A. Borgel³, M. Delrue², F. Nedelec-Gac⁴, L. Darnige⁵, V. Siguret⁶, I. Gouin-Thibault⁷

¹ Service d'hématologie biologique, hôpital Cochin, AP-HP, Université Paris Descartes, UMR-S1140, Paris ; ² Service d'hématologie biologique, hôpital Lariboisière, AP-HP, EA 3518, Institut Universitaire d'Hématologie, Hôpital Saint-Louis, Paris ; ³ Service d'hématologie biologique, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris ; ⁴ Service d'hématologie biologique, CHU Pontchaillou, Rennes ; ⁵ Service d'hématologie biologique, Hôpital Européen Georges-Pompidou, AP-HP, Paris ; ⁶ Service d'hématologie biologique, hôpital Lariboisière, AP-HP, Université Paris Descartes, Inserm UMR-S1140, Paris ; ⁷ Service d'hématologie biologique, CHU Pontchaillou, CIC-Inserm 1414, 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). Des pastilles de charbon activé (DOAC-remove[®]) récemment commercialisées peuvent être utilisées *in vitro* pour adsorber les molécules d'AOD dans les échantillons plasmatiques des patients. Leur évaluation dans le cadre de la recherche de LA par le temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT) est peu documentée. L'objectif de notre étude était d'évaluer, au cours d'une étude multicentrique, la capacité du charbon activé à neutraliser les AOD permettant la recherche fiable d'un LA par le dRVVT.

Patients et méthodes. Les plasmas de patients adressés pour recherche d'une thrombophilie biologique et traités par AOD ont été testés avant et après utilisation du charbon activé : mesure de l'activité anti-Xa ou anti-IIa plasmatique spécifique des AOD (limite inférieure de quantification de 20 ng/mL) ; utilisation du Staclot dRVVT Screen/Confirm[®] (Stago ; 1 centre) ou du LAC Screen/Confirm[®] (Siemens ; 2 centres) pour la recherche de LA (expression en ratio normalisé) avec un test positif quand le ratio normalisé est $\geq 1,20$.

Résultats. Nous avons analysé 123 plasmas de patients traités par AOD (57 apixaban, 47 rivaroxaban et 19 dabigatran) avec des concentrations plasmatiques médianes de 97 ng/mL [min 26-max 514] (apixaban), 136 ng/mL [$<20-500$] (rivaroxaban) et 183 ng/mL [146-792] (dabigatran). Avant charbon, le dépistage est positif (screen ratio $\geq 1,20$) dans 100 % des cas pour les patients sous dabigatran, 82 % pour ceux sous apixaban et 98 % pour ceux sous rivaroxaban. Après épreuve de confirmation, le test reste positif chez 22 %, 46 % et 91 % des patients traités respectivement par dabigatran, apixaban ou rivaroxaban. Après traitement des échantillons par le charbon activé, les concentrations d'AOD sont < 20 ng/mL dans 100 % des cas pour le dabigatran, 98 % des cas pour le rivaroxaban et seulement 82 % des cas pour l'apixaban. Le dépistage de LA reste positif pour 17 % patients sous dabigatran, 34 % sous rivaroxaban et 45 % sous apixaban, ce qui témoigne d'interférences persistantes probables liées aux concentrations résiduelles d'AOD. Toutefois, après épreuve de confirmation, le ratio normalisé $< 1,20$ permet d'exclure la présence d'un LA dans 66 % des patients sous xabans. Nous avons également contrôlé l'absence d'impact de l'utilisation du charbon sur la recherche de LA par le dRVVT chez 30 patients non traités par AOD, avec ($n = 20$) et sans ($n = 10$) LA connus.

Conclusion. L'utilisation du charbon activé en pratique quotidienne permet de neutraliser les AOD dans le plasma des patients traités, même à des concentrations élevées, et d'exclure la présence d'un LA en utilisant le dRVVT dans environ 6 cas sur 10. Pour les patients dont le ratio normalisé reste $\geq 1,20$, la présence de LA ne peut être confirmée qu'en l'absence totale d'AOD en circulation.

12-17 Patients obèses et traitement de la maladie thromboembolique veineuse par rivaroxaban et apixaban : étude pilote

I. Gouin-Thibault*¹, A. Ballerie², K. Lacut³, VR. Nguyen², F. Nedelec-Gac⁴, H. Galinat⁵, F. Couturaud⁶, P. Gueret⁷, P. Jégou⁸

¹ Hématologie biologique-cic inserm1414-université rennes 1, CHU Pontchaillou, Rennes ; ² Médecine interne, CHU Pontchaillou, Rennes ; ³ Médecine interne, CHRU de Brest Hôpital Morvan, Avenue Maréchal Foch, Brest, France, Brest ; ⁴ laboratoire hématologie-hémostase, CHU de Rennes, Rennes ; ⁵ Laboratoire d'hématologie, CHRU de Brest, Brest ; ⁶ Médecine interne et pneumologie - ea3878, université de Bretagne occidentale, CHU Brest, Brest ; ⁷ Laboratoire hématologie-hémostase, CHU Pontchaillou, Rennes ; ⁸ Médecine interne, CHU de Rennes, Rennes

Introduction. L'obésité, dont la prévalence est en augmentation constante, est un facteur de risque indépendant de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et est associée à des modifications de la pharmacocinétique (PK) des médicaments.

Alors que les anticoagulants oraux directs (AOD) sont administrés à dose fixe sans adaptation au poids, aucune étude spécifique d'efficacité et tolérance des AOD chez les obèses n'est disponible et les données de PK dans cette population sont très limitées.

Le but principal de cette étude pilote, prospective, bicentrique est d'évaluer les concentrations des AOD chez des patients obèses, traités pour MTEV par apixaban ou rivaroxaban en comparaison à celles des patients non obèses, comme suggéré par la Société Internationale d'Hémostase et Thrombose. L'objectif secondaire est d'évaluer les événements cliniques durant le suivi.

Patients et méthodes. Depuis août 2017, les patients obèses (IMC ≥ 30 kg/m²) traités par rivaroxaban ou apixaban pour MTEV et suivis dans la « filière thrombose » de 2 CHU, ont été inclus dans cette étude. Les concentrations plasmatiques des AOD ont été mesurées à l'issue de la consultation, en utilisant une technique basée sur l'activité anti-Xa (STA-Liquid-anti-Xa[®], Stago). Les délais entre la dernière prise et le dosage ont été précisément collectés pour chaque patient. Les valeurs de concentration des AOD ont été comparées à celles rapportées dans les études de PK chez les patients, pour les 2 molécules (Mueck W, 2013 ; Byon W, 2017 ; Gosselin R, 2018). Tous les événements hémorragiques ou thrombotiques survenus entre le début du traitement par AOD et la consultation, ont été colligés.

Résultats. Soixante-dix-neuf patients (42 hommes et 37 femmes), d'âge moyen 56 ± 16 ans et de clairance de la créatinine (Cockcroft) moyenne de 84 ± 24 mL/min, ont été inclus avec un total de 109 dosages d'AOD. L'IMC moyen ($\pm$ ds) était de 35 ± 5 kg/m² dont 17 patients avec BMI ≥ 40 kg/m². Le traitement au moment du prélèvement était : rivaroxaban 20 mg ($n = 49$), 10 mg ($n = 2$), 15 mg $\times 2$ ($n = 1$), apixaban 5 mg $\times 2$ ($n = 39$) et apixaban 2,5 mg $\times 2$ ($n = 18$). Les concentrations variaient entre < 20 et 453 ng/mL. Quel que soit le délai entre la prise et le dosage (médiane : 5 h, min-max : 1,5-28 h), 87 % des concentrations mesurées étaient conformes aux valeurs attendues. Chez 11 patients (9 rivaroxaban et 2 apixaban), 14 concentrations étaient plus élevées ($n = 2$) ou plus basses ($n = 12$), sans relation avec le BMI, le sexe ou la clairance et avec une interaction médicamenteuse possible (phénobarbital) chez 1 patient. Le délai médian depuis le début du traitement était de 12 mois (min-max : 1-84), sans complication thrombotique ou hémorragique.

Conclusion. Dans cette étude pilote, la plupart des concentrations d'apixaban et rivaroxaban mesurées chez des patients obèses traités pour MTEV sont conformes aux valeurs attendues. Des données supplémentaires et des études spécifiques du patient obèse sont nécessaires pour définir précisément le profil PK de ces molécules et évaluer le bénéfice/risque des AOD dans cette population.

12-18 Mise au point d'un test rapide et semi-quantitatif adapté pour les services d'urgence et ciblant l'apixaban, un anticoagulant oral direct inhibiteur du FXa

P. Ohlmann*¹, E. Maurer¹, S. Crosnier¹, E. Ogé-Ganaye², P. Suchon², P. Fontana³, PE. Morange²

¹ Recherche & développement, Agro-Bio groupe STAGO, La Ferté-Saint-Aubin ; ² Hématologie biologique, Hôpital Timone, Marseille ; ³ Angiologie et hémostase, Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), Genève, Suisse

Introduction. Contexte. Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont aujourd'hui largement utilisés en clinique, impliquant de fait, une augmentation des patients sous AOD à prendre en charge dans les services d'urgence suite à des accidents hémorragiques. Malgré la publication de recommandations nationales (GIHP) et internationales (ISTH) pour le suivi biologique des AODs affectant les tests d'hémostase

(TCA, TP, TT, dosage du fibrinogène, activité anti-Xa), il n'existe à ce jour malheureusement aucun test disponible sur sang total citraté qui soit suffisamment rapide tout en étant spécifique, semi-quantitatif et simple d'utilisation.

Objectifs. Mettre au point un test spécifique et semi-quantitatif sur sang total réalisable en quelques minutes en utilisant un lecteur optique de type Smartphone. La preuve de concept a été développée pour un AOD ciblant le FXa : apixaban.

Matériels et méthodes. Le test est basé sur le principe d'un test immunologique à flux latéral sur bandelette utilisant des anticorps monoclonaux de capture ciblant l'apixaban produits dans notre laboratoire. La révélation colorimétrique est réalisée en utilisant un anticorps secondaire couplé à l'or colloïdal. Après 15 minutes de migration, les résultats ont été obtenus en utilisant un lecteur optique (Skannex, Norway). Nous avons testé 3 clones différents (8C9, 9D9, 3C1) sécrétant des anticorps monoclonaux de souris spécifiques de l'apixaban et présentant des affinités (KD) de 2 à 140 nM. La sensibilité et la spécificité du test ont été calculées dans 2 modèles (compétition et inhibition) en solutions (saline, plasma, sang total) contenant différentes concentrations d'apixaban (0, 10, 30 et 250 ng/ml) ainsi qu'avec des plasmas de patients sous anticoagulants (apixaban, rivaroxaban, HNF, HBPM, fondaparinux).

Résultats. Une bonne corrélation a été démontrée entre les concentrations d'apixaban entre 0 et 250 ng/ml et la densité optique de 6,5 à 3,5 respectivement, que ce soit en sang total citraté ou en plasma citraté. Ces résultats ont été confirmés sur des plasmas de patients traités par apixaban (n = 55). La spécificité a été évaluée sur des plasmas de patients (n = 9) traités par différents anticoagulants (rivaroxaban, HNF, HBPM, fondaparinux) et confirme l'absence de réactions croisées avec le test apixaban.

Conclusion. Ces résultats préliminaires confirment que ce test rapide de diagnostic d'un AOD ciblant un inhibiteur du FXa est spécifique de l'apixaban avec une relative bonne corrélation semi-quantitative. Ce test rapide pourrait s'avérer utile dans la prise en charge des complications hémorragiques graves, dans le cadre de la chirurgie en urgence relative mais pourrait aussi être une aide rapide pour poser l'indication à une antagonisation chez des patients sous apixaban et pourrait donc présenter une alternative efficace aux tests actuels d'hémostase.

12-19 Prise en charge d'une chirurgie orthopédique chez une patiente déficitaire en facteur V : intérêt de la génération de thrombine

G. Feugray^{*1}, P. Billoir¹, M. Anais¹, MH. Chretien², V. Le Cam Duchez¹

¹ Hématologie biologique, CHU-Hôpitaux de Rouen, Rouen ; ² Ibc - hématologie, CHU Rouen, Rouen

Introduction. Le déficit en facteur V (FV) est une maladie aboutissant à un risque hémorragique variable. Ce risque hémorragique est difficile à estimer en raison de mécanismes compensateurs. Des études *ex vivo* ont démontré la présence de FV dans les granules α des plaquettes. De plus, le FV plaquettaire présente une activité procoagulante plus élevée que le FV plasmatique. Nous présentons le cas d'une patiente de 79 ans avec déficit en FV adressée au laboratoire pour prise en charge d'une chirurgie de prothèse totale d'épaule.

Patients et méthodes. A l'occasion du bilan préopératoire et devant un temps de quick très allongé, un taux de facteur V est mesuré à 18 %. La patiente est adressée au laboratoire. Elle n'a aucun syndrome hémorragique et a été opérée plusieurs fois sans complication. Des dosages de FV sont réalisés en méthodes coagulante et immunologique dans le plasma et dans les plaquettes. Une recherche d'anticorps anti-FV et une étude du gène du FV par NGS sont réalisées. Enfin, un test de génération de thrombine (TGT) est réalisé sur plasma pauvre en plaquette (PPP) et plasma riche en plaquette (PRP) avec du PPP low reagent et PRP reagent.

Résultats. Le taux de FV est contrôlé à 16 % dans notre laboratoire et le taux de FV plaquettaire est à 2 %. La recherche d'anticorps anti-facteur V est négative. L'étude en NGS retrouve un polymorphisme hétérozygote (c.3980A > G ; p. His1327Arg) sur l'exon 13 qui n'est pas à l'origine du déficit. Enfin pour appuyer notre décision thérapeutique de ne pas transfuser de plasma frais congelé (PFC) en raison de l'âge de la patiente, nous avons réalisé le TGT. Le TGT ne retrouve pas de surrisque hémorragique sur PPP (endogenous thrombin potential (ETP) : 1318 nM. min, pic : 345,1 nM ; versus ETP : 1387 nM. min pic : 214,7 nM respectivement pour la patiente et le contrôle) et sur PRP (ETP : 1326 nM. min, pic : 94,5 nM ; ETP : 1374 nM. min, pic : 89,4 nM respectivement pour la patiente et le contrôle). La chirurgie s'est déroulée sans complication hémorragique.

Conclusion. Le TGT peut être utile pour évaluer le risque hémorragique des déficits en facteur V chez des patients devant subir des interventions chirurgicales et ayant un risque cardiovasculaire à l'expansion volumétrique importante de la transfusion de PFC.

12-20 Une nouvelle technique de quantification des neutrophil extracellular traps en cytométrie en flux

PE. Chaghouri^{*1}, S. Colomer¹, F. Lacombe¹, N. Lechevalier¹, JP. Vial¹, C. James²

¹ Laboratoire d'hématologie, Hôpital Haut Lévêque-CHU de Bordeaux, Pessac ; ² Laboratoire d'hématologie, Inserm U1034, Pessac

Introduction. Les neutrophil extracellular traps (NET) forment un réseau extracellulaire de fibres de chromatine décondensée associée à des protéines granulaires produites par le polynucléaire neutrophile (PNN) en cas d'activation. La fonction première des NETs est la lutte anti-infectieuse dans le cadre de l'immunité innée. Ce phénomène peut en cas de dérégulation, participer à la pathogénèse de nombreuses maladies, comme les maladies auto-immunes, les phénomènes thrombotiques et les processus néoplasiques. Dans les syndromes myéloprolifératifs chroniques non LMC (SMP), une augmentation de la NETose a été rapportée. L'exploration de ce phénomène requiert donc des techniques de quantification objectives, fiables et reproductibles. Dans ce présent travail, nous avons mis au point une technique de quantification des NETs par cytométrie en flux (CMF) sur sang total, que nous avons comparée à une technique reconnue de dosage des complexes MPO/ADN par ELISA.

Patients et méthodes. Nous avons réalisé une étude prospective, monocentrique, avec 22 témoins sains et 21 patients SMP (17 TE, 2 PV et 2 MFP). Nous avons testé différents marqueurs de détection des NETs : la myéloperoxydase (MPO) composant granulaire des filaments de NETs, le iodure de propidium (IP) marquant l'ADN et l'histone H3 citrullinée (H3c) spécifique de la chromatine des NETs. Nous avons déterminé deux fenêtres d'intérêts : les PNN, à la recherche de NETs liés aux PNN et les débris de PNN à la recherche de NETs circulants.

Résultats. Nous avons montré qu'un marquage MPO/IP/H3c+ à la surface des PNN est bien un indicateur de processus de NETose, et ce grâce à un marquage significativement plus élevé des PNN après stimulation par du PMA par rapport à des échantillons non stimulés (méd de 5,66 % vs 0,52 % avec $p < 0,05$). Nous avons également observé, dans des échantillons sanguins non stimulés avec du PMA, une augmentation des événements MPO/IP/H3c+, chez les patients SMP en comparaison aux témoins que ce soit dans la fenêtre des NETs liés aux PNN (moy de 2,614 % vs 0,55 % avec $p < 0,0001$), comme dans la fenêtre des NETs circulants (moy de 4,53 % vs 1,9 % avec $p < 0,0001$). Ces résultats ont été confirmés par une étude parallèle de dosage des complexes MPO/ADN en ELISA de la population de patients SMP et témoins. Nous avons ensuite étudié la concordance et la corrélation entre ces deux techniques. L'analyse de l'ensemble des valeurs montre une concordance mais pas de corrélation significative. En revanche il existe bien une corrélation pour les valeurs basses ($r = 0,77$ avec p à 0,006).

Conclusion. Cette nouvelle technique de quantification des NETs en cytométrie en flux est prometteuse. Le manque de corrélation avec le dosage MPO/ADN en ELISA peut être dû à la grande hétérogénéité structurale des NETs entraînant une différence de marquage entre les deux techniques. Les perspectives sont donc d'augmenter le nombre d'échantillons et de comparer nos résultats de CMF à la quantification en ELISA de l'H3cit, plus spécifique des NET que le MPO-ADN.

12-21 Neutralisation des anticoagulants oraux directs par le charbon activé DOAC-Remove pour la recherche de facteurs de risque biologiques de thrombose veineuse

S. Zia-Chahabi*, R. Favre, Y. Talb, P. Manzi, P. Plu, E. Saksik, S. Doan, S. Vaz, C. Flaujac

Hématologie biologique, CH de Versailles André Mignot, Le Chesnay

Introduction. Les anticoagulants oraux directs (AOD) interfèrent avec des tests d'hémostase, conduisant à une surestimation de l'activité de la protéine C (PC), de la protéine S (PS), ou à de faux positifs du temps de venin vipère Russel dilué (dRVVT). Le charbon activé DOAC-Remove[®] est proposé pour neutraliser *in vitro* des AOD. Le but de l'étude est d'évaluer l'impact avant et après neutralisation par le DOAC-Remove[®], sur la mesure des PC, PS et dRVVT, chez des patients traités par AOD pour lesquels une recherche de facteurs de risque biologiques de thrombose était prescrite.

Patients et méthodes. L'étude inclus :

- 27 patients sous AOD (16 rivaroxaban ; 10 apixaban, 1 inconnu).
- 3 patients connus avec un dRVVT positif (2 sous héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ; 1 sans traitement).
- 5 patients sous héparine non fractionnée (HNF), 7 sous HBPM.
- 7 patients sans traitement.

Les analyses ont été réalisées sur Star Max[®] (Stago) : les activités anti-Xa, les PC, PS, et dRVVT respectivement avec STA-liquid anti-Xa, Staclot[®]-Protein C, Staclot[®]-Protein S et Staclot[®]-DRVV (Stago). Ces paramètres ont été redosés après 5 minutes d'incubation avec une pastille Doac-Remove[®] (5-Diagnostics AG).

Résultats. Chez les patients sous AOD, après ajout de charbon activé, il existe un raccourcissement significatif des TP ($p = 0,0025$), TCK ($p = 0,0059$), mais pas du fibrinogène ($p = 0,63$). La concentration médiane de rivaroxaban passe de 213 ng/mL [61 ; 922] à 25 ng/mL [25 ; 29] ($p < 0,0001$, $n = 15$), celle de l'apixaban de 165 ng/mL [80 ; 634] à 23 ng/mL [23 ; 28] ($p = 0,0020$, $n = 10$). La PC passe de 136 % à 125 % ($p = 0,036$; $n = 10$) et la PS de 111 % à 94 % ($p = 0,019$; $n = 10$). Ces inhibiteurs de la coagulation diminuent après neutralisation des AOD, sauf pour un patient dont les taux de PC/PS augmentent. Parmi les ACC initialement mis en évidence (50 % PTT-LA positifs (7/14) ; 79 % dRVVT positifs (11/14)) seul 1 patient a été retrouvé positif en PTTLA et en DRVVT après neutralisation des AOD, la persistance sera à contrôler. Un second patient a nécessité un test de confirmation du dRVVT avec un ratio normalisé à 1,11. Les 3 patients connus ACC positif, le restent après charbon activé. Chez les patients sous HNF et HBPM ($n = 10$), il n'y a pas d'impact du charbon activé sur le TP, TCK, fibrinogène et l'activité anti-Xa HBPM ($p > 0,05$). Chez les patients non traités par AOD, il n'y a pas d'impact du charbon activé sur les PC, PS ($n = 6$) et dRVVT ($n = 3$) ($p > 0,05$). Le taux de PC d'un patient avec un déficit connu reste inchangé.

Conclusion. Nous confirmons la neutralisation plasmatique du rivaroxaban et de l'apixaban par le charbon activé sans modification des anti-Xa HBPM, TP, TCK et fibrinogène. L'HNF semble pouvoir être adsorbée par le charbon activé. L'utilisation du charbon activé chez les patients sous AOD permet de diminuer le risque de faux positifs des ACC et diminue l'interférence sur les dosages de PC/PS. La confirmation de ces résultats dans une plus grande cohorte permettrait de valider la réalisation des bilans complets de thrombophilie sous AOD.

12-22 Polymorphismes FV Leiden, mutation G20210A du facteur II et polymorphisme C677T de la méthylène-tétrahydrofolate réductase dans les avortements spontanés à répétition en Tunisie

F. Kotti^{*1}, L. Mbarek¹, F. Megdiche¹, H. Chaabane¹, S. Kacem¹, S. Maalej¹, I. Ben Ayed¹, K. Chaabane², C. Kallel¹

¹ Laboratoire d'hématologie, centre hospitalo-universitaire Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie ; ² Service de gynécologie obstétrique de Hédi Chaker, centre hospitalo-universitaire, Sfax, Tunisie

Introduction. Les avortements spontanés à répétition (ASR) constituent un problème majeur de la santé publique ayant des répercussions psychiques et sociales. Ils sont définis, selon la Société américaine de la médecine reproductive (ASRM) par la survenue d'au moins deux pertes fœtales consécutives et affectant environ 2 % des grossesses. Quoique l'implication de la thrombophilie acquise soit bien établie, les études sur l'imputabilité de la thrombophilie constitutionnelle demeurent controversées. De ce fait, l'objectif de cette étude est d'explorer le profil moléculaire de la thrombophilie dans les ASR en Tunisie.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude cas-témoin comportant 67 femmes du sud tunisien ayant eu des ASR et 58 témoins appariés en âge. La détection du polymorphisme Facteur V Leiden et de la mutation G20210A du facteur II a été réalisée par PCR-AS (Réaction en chaîne de la polymérase-allèle spécifique) et la recherche du polymorphisme C677T de la MTHFR a été établie par PCR-RFLP (réaction en chaîne de la polymérase-polymorphisme de longueur des fragments de restriction). L'analyse statistique comparative était basée sur les tests de Chi-deux.

Résultats. L'âge moyen de nos patientes était de 31 ans $\pm$ 6. Les fréquences génotypiques du polymorphisme FV Leiden étaient de 21 % GA (hétérozygotes mutés) et 3 % AA (homozygotes mutés). Les fréquences génotypiques du polymorphisme C677T de la MTHFR étaient de 50,7 % CT (hétérozygotes mutés) et de 10,5 % TT (homozygotes mutés). Cependant, aucune mutation du gène du facteur II Leiden n'a été retrouvée aussi bien dans le groupe malade que dans le groupe témoin. Une fréquence significative du polymorphisme du facteur V Leiden à l'état hétérozygote a été retrouvée chez nos patientes avec une augmentation de 2,597 fois du risque de survenue de l'ASR (Odds ratio (OR) : 2,597 ; IC95% (1,005-6,709)). Outre cela, le polymorphisme C677T de la MTHFR à l'état hétérozygote a présenté une fréquence significative chez les patientes avec une augmentation de 1,515 fois le risque de survenue de l'ASR (OR : 1,515 ; IC95% (0,993-2,311)). De plus, l'association statistique des deux polymorphismes MTHFR et V Leiden à l'état hétérozygote a augmenté de 2,749 fois le risque de survenue d'ASR (OR : 2,749 ; IC95% (1,331-5,679)).

Conclusion. Notre étude confirme, comme dans la littérature, l'imputabilité de l'hétérozygotie du polymorphisme V Leiden dans les ASR. L'hétérozygotie du polymorphisme C677T de la MTHFR a présenté une implication secondaire dans la survenue d'ASR. De plus, le risque d'ASR a été augmenté de 2,749 fois suite à l'association de ces deux polymorphismes. L'homozygotie, présente seulement chez les patientes, pourrait prédisposer à l'avortement. De ce fait, un élargissement du nombre d'échantillons analysés serait nécessaire afin d'avoir un meilleur profil sur les caractéristiques épidémiologiques et moléculaires de notre

population tunisienne et en vue d'une prise en charge thérapeutique adéquate de nos patientes.

12-23 Non-conformités pré-analytiques en hémostase : apport des nouvelles recommandations GEHT 2016

Y. Mechal^{*}, S. Benkirane, MZ. Saoud, FZ. Bennis, H. Mamad, A. Woumki, Z. Berchane, A. Masrar

Laboratoire central d'hématologie, Hôpital Ibn Sina, Rabat, Maroc

Introduction. La qualité des examens d'hémostase est conditionnée par la maîtrise de la phase pré-analytique. La labilité de certains facteurs de coagulation fait de cette phase une des principales sources d'erreurs. Ce travail a pour objectif d'analyser les différentes causes de non-conformités en hémostase et d'évaluer l'apport des dernières recommandations GEHT 2016 en vue d'améliorer la qualité des prestations en hémostase.

Matériels et méthodes. Cette étude est basée sur l'exploitation de 8 875 cas de non-conformités concernant les demandes de tests en hémostases sur une période de 18 mois (1^{er} janvier 2015-30 juin 2016). L'analyse statistique a été réalisée sur des outils qualité.

Résultats. Nous avons détecté 8 875 cas de non-conformités sur un total de 101 714 demandes de tests d'hémostase soit un taux de non-conformité de 8,72 %. Les principales non-conformités observées concernaient principalement un volume de remplissage non conforme (65,8 %), une réception de sang coagulé (17,18 %), une absence ou discordance d'identification entre la demande et l'échantillon reçu (7,1 %). L'identification des différentes causes de ces non-conformités a été réalisée à travers des outils qualité, permettant d'apporter des actions correctives adéquates en se conformant aux nouvelles recommandations du GFHT 2016.

Conclusion. La maîtrise de la phase pré-analytique en hémostase est un processus dynamique qui impose une vigilance et une réactivité permanente permettant de maintenir un niveau de qualité optimal à travers la formation continue et la mise à jour régulière des recommandations notamment du GEHT.

12-24 Le bilan de thrombophilie au cours des fausses couches spontanées : expérience tunisienne

M. Cheikhrouhou^{*1}, A. Menif², MY. Kaabar³, M. Hanachi², S. Touil², S. Guermazi¹

¹ Laboratoire d'hématologie, Hôpital Charles Nicolle de Tunis, Tunisie ; ² Laboratoire d'hématologie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie ; ³ Laboratoire d'hématologie, Charles Nicolle, Tunis, Tunisie

Introduction. Il existe une hypercoagulabilité physiologique au cours de la grossesse qui peut être majorée par des facteurs de risque biologiques héréditaires et/ou acquis de thrombose. Cela augmente le risque de survenue de fausses couches spontanées (FCS).

Les objectifs de notre travail étaient (1) détecter les déficits en antithrombine (AT), protéine C (PC), protéine S libre (PS), de la résistance à la protéine C activée (RPCA), et des lupus anticoagulants (LA) en cas de FCS précoces (≥ 3) ou tardives (≥ 1) ; (2) étudier leurs éventuelles associations avec le type et le nombre de FCS.

Matériels et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective colligeant les résultats du bilan de thrombophilie biologique réalisé chez des patientes qui avaient au moins 3 FCS précoces (survenant avant 12 SA) et/ou au moins une mort fœtale *in utero* (MFIU) sur une période de 5 ans (2013-2018). Nous avons exclu les patientes avec une grossesse en cours ou recevant une contraception orale au moment du prélèvement. Les déterminations quantitatives de l'AT, la PC, la PS libre ainsi que la recherche de RPCA dans les plasmas citratés étaient effectuées sur analyseur ACL TOP/IL. Le dépistage de LA était effectué sur analyseur STA-Compact/Stago.

Résultats. Au total, 318 patientes ont été incluses, dont 85 % avaient une histoire d'au moins 3 FCS précoces, 15 % avaient au moins une FCS tardive. La médiane d'âge était de 34 ans [18-69]. La prévalence globale de thrombophilie héréditaire était de 18,23 % (57/318). Le déficit en protéine S était l'anomalie la plus fréquemment retrouvée ($n = 35$ dont 30 cas avec uniquement des FCS précoces) suivi par la présence d'une RPCA ($n = 13$ dont 12 avec uniquement des FCS précoces), le déficit en protéine C ($n = 8$ dont 7 lors de FCS précoces) et le déficit en AT ($n = 1$, FCS précoce). Trois patientes présentaient des déficits combinés (PC+PS avec TP normal), 1 cas avec RPCA + déficit en PS. Un LA a été retrouvé chez 6 patientes.

Nous n'avons pas retrouvé d'association statistiquement significative entre la prévalence de thrombophilie biologique d'une part et le nombre et le caractère précoce ou tardif des FCS d'autre part.

Conclusion. La recherche des marqueurs du SAPL, en particulier les LA, est validée par l'ISTH au cours des FCS avec des implications thérapeutiques bien codifiées actuellement. La recherche des marqueurs de thrombophilie héréditaires n'est par contre pas recommandée, et il n'y a pas de consensus sur les implications thérapeutiques en cas de positivité

du bilan. Dans notre série les lupus anticoagulants sont rares, et les thrombophilies héréditaires assez fréquentes ; nos gynécologues prescrivent quand même un traitement par HBPM+aspirine, avec des succès à l'échelle individuelle mais les résultats globaux n'ont pas été évalués.

12-25 Génération de thrombine et réversion des hémorragies sous anticoagulants oraux par agents procoagulants : attention à l'hypercoagulabilité !

D. Teissandier¹, F. Moustafa¹, A. Denaïves², T. Sinegre², J. Schmidt¹, A. Lebreton*²

¹ Pole samu-smur-urgences, CHU Clermont Ferrand, Clermont Ferrand ;
² Hématologie biologique, CHU Estaing, Clermont-Ferrand

Introduction. Les hémorragies sous anticoagulants oraux (ACO) sont des motifs fréquents de consultation aux urgences et leurs prises en charge sont codifiées par des recommandations ou propositions d'experts. En l'absence d'antidote pour certains anticoagulants oraux (AOD), la réversion de l'effet anticoagulant fait appel à des molécules procoagulantes (concentrés de complexe prothrombinique activé (FEIBA) ou non activé (CCP)) à des doses plus ou moins élevées. Le monitoring de cette réversion n'étant pas possible par les tests courant d'hémostase, il est difficile d'évaluer la réversion biologique de l'anticoagulant.

Objectif : Comparaison des paramètres de génération de thrombine (GT) chez 3 populations de patients sous ACO (AVK, rivaroxaban, dabigatran, apixaban) : patients avec accidents hémorragiques graves ayant reçu des facteurs procoagulants (FEIBA ou CCP), patients avec hémorragie non grave sans réversion et patients anticoagulés sans accident hémorragique.

Patients et méthodes. Étude prospective, descriptive, monocentrique de la GT chez les patients présentant une hémorragie sous ACO. L'étude a été réalisée sur plasma pauvre en plaquettes prélevé à l'arrivée avant la réversion (V1), puis 30 min (V2), 6 h (V3) et 24 h (V4) après la réversion. Les paramètres de GT ont été obtenus après activation de la coagulation par 5 pM de facteur tissulaire et 4 µM de phospholipides. Le paramètre principal était le travail thrombinique total (ETP) présentés sous la forme moyenne ± écart type.

Résultats. 307 patients ont été inclus dans cette étude dont 98 patients avec hémorragie grave reversée (61 AVK, 13 rivaroxaban, 17 apixaban et 7 dabigatran), 95 patients sans hémorragie grave non reversée (44 AVK, 25 rivaroxaban, 24 apixaban et 2 dabigatran) et 108 patients sous ACO sans saignement. A V1, les patients sous AVK avec hémorragie reversée présentaient une diminution significative des principaux paramètres de GT en comparaison aux patients sans hémorragie (ETP : 357,2 ± 177,7 vs 464,9 ± 212 nM. min, p < 0,05). Les ETP étaient significativement diminués dans les groupes réversés pour les AVK en comparaison aux AOD (ETP AVK : 357,2 ± 177,7 nM. min, rivaroxaban : 1156,3 ± 342,3, apixaban : 1135,4 ± 280,4, p < 0,05). Pour les patients traités par AVK, la réversion normalise la coagulation, sans état hypo- ni hypercoagulable, avec une amélioration de tous les paramètres de GT entre V1 et V2-V3-V4 (ETP témoins sains 1398,86 ± 235,77 vs ETP V2 : 1083,38 ± 507,12 ; V3 : 1328,44 ± 384,35 ; V4 : 1215,42 ± 394,64 nM. min p = NS). Pour les trois AOD réversés par CCP (50 UI/kg) ou CCPa (30-50 UI/kg), un état d'hypercoagulabilité significatif a été mis en évidence dès V3 (ETP rivaroxaban : 2 922,15 ± 466,81 ; apixaban : 2 372,46 ± 548,33 ; dabigatran : 2 126,75 ± 627,16 nM. min p < 0,01) et de manière similaire à V4. Pour le dabigatran réversé par l'idarucizumab la coagulation était normalisée dès V2 et de manière similaire à V3 et V4, sans état hypercoagulable (ETP idarucizumab : V2 : 1 596,88 ± 25,3 ; V3 : 1 592,80 ± 73,38 ; V4 : 1 525,90 ± 486,84 nM. min. p = NS). Une seule dose d'agent reversant a été nécessaire pour arrêter l'hémorragie. 11 % de patients réversés ont présenté une complication thrombotique dans les 24 h suivant la réversion.

Conclusion. Lors de la réversion par agents procoagulants, la GT des patients sous AVK est normalisée contrairement aux patients traités par AOD ou l'on retrouve un état hypercoagulable. Cet état hypercoagulable pourrait être minimisé par une réduction des doses de CCP ou de CCPa.

12-26 Thrombose au cours de la maladie cœliaque : à propos de 6 cas

H. Khibri*, M. Maamar, S. Azzimani, W. Ammouri, M. Bourquia, N. Mouatassim, H. Harmouche, M. Adnaoui, Z. Tazi Mezalek

Service d'hématologie clinique- médecine interne, université Mohammed v, CHU IBN SINA, Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat, Maroc

Introduction. La maladie cœliaque est une pathologie auto-immune intéressant les sujets jeunes et adultes. Elle peut, dans des rares cas être accompagnée de manifestations thromboemboliques compliquant ainsi le tableau clinique ou être le mode révélateur de cette

pathologie digestive. Plusieurs facteurs de risque de thrombophilie ont été identifiés.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive incluant 6 observations de thrombose survenue au cours de la MC. Pour chaque patient, nous avons analysé les caractéristiques cliniques et les facteurs de thrombophilie.

Résultats. L'âge moyen des patients au moment de la thrombose était de 37,3 ans (extrêmes : 17-64 ans), 2 hommes et 4 femmes avec un sex-ratio (F/H) : 2, il s'agit 4 cas de thromboses veineuses et 2 cas de thromboses artérielles, la MC a précédé le diagnostic de la thrombose dans un seul cas. Dans 5 cas, la thrombose était de siège inhabituel : veine porte (n = 1), veine sus-hépatique (n = 1), thrombophlébite cérébrale (n = 1), syndrome coronarien aigu (n = 1) AVCI (n = 1) et un cas de thrombose veineuse était de siège habituel mais étendu chez une seule patiente (veine iliaque et fémoropoplitée) et compliqué d'embolie pulmonaire. Des facteurs de risque de thrombose étaient identifiés chez les quatre patients et pouvaient tous être reliés à la maladie cœliaque : hyper homocystéinémie (n = 2), thrombocytose (n = 1) et déficit en protéine S (n = 1) liés à une carence en vitamine K, on a recherché les autres causes de thrombose par la biopsie osseuse et la mutation JAK2. La FOGD a été réalisée chez tous nos patients associée au dosage des Ac antiétranglutaminase, Ac antiendomysium et/ou antigliadine dont 2 cas la sérologie était négative. Tous nos patients sont traités par les anticoagulants et le régime sans gluten (RSG). L'évolution était favorable pour la plupart de nos patients, on note par ailleurs un seul décès.

Conclusion. Les thromboses veineuses sont plus fréquentes que les thromboses artérielles au cours de la maladie cœliaque. Plusieurs mécanismes physiopathologiques, essentiellement immunologiques et carenciels, ont été évoqués. La recherche des facteurs de risque de thrombose est indispensable chez ces patients. La correction des carences par supplémentation vitaminique est nécessaire et une prophylaxie thromboembolique doit être entreprise au cas par cas.

12-27 Maladie cœliaque associée à une thrombose porte : A propos de trois cas

L. Chourou*¹, A. Amouri¹, M. Moalla¹, I. Frikha², M. Mdhaïffar³, M. Boudabbous¹, H. Gdoura¹, M. Elloumi³, L. Mnif¹, N. Tahri¹

¹ Service de gastroentérologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ;
² Hématologie clinique, chu Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ;
³ Service d'hématologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Introduction. La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune liée à une intolérance au gluten chez des patients génétiquement prédisposés. Cette maladie peut prédisposer à plusieurs complications surtout si le régime sans gluten n'est observé de façon optimale. Bien que rares, les complications thromboemboliques sont des complications redoutables. Nous rapportons trois observations de 3 patients présentant une association entre une maladie cœliaque et une thrombose porte.

Matériels et méthodes. Étude de trois observations cliniques.
Résultats. Observation 1 : Il s'agit d'une femme âgée de 47 ans, qui présente une anémie hypochrome microcytaire à 8,4 g/dL et des anticorps antitransglutaminase positifs. La Fibroscopie oéo-gastro-duodénale (FOGD) a montré des varices oésophagiennes grades II associées à une mosaïque duodénale. L'examen anatomo-pathologique a montré une atrophie villositaire associée à une hyperplasie cryptique et une hyperlymphocytose intra épithéliale cadrant avec une maladie cœliaque type III b de Marsh. L'échographie abdominale a révélé la présence d'une thrombose porte avec des signes d'hypertension portale. Le bilan de thrombophilie était négatif. La patiente a été mise sous régime sans gluten à vie associée à une prévention de l'hémorragie digestive par rupture de varices oésophagiennes.

Observation 2 : Il s'agit d'un homme âgé de 27 ans, diabétique, qui a consulté pour une diarrhée chronique. Le bilan biologique a révélé une anémie hypochrome microcytaire à 6 g/dL, le taux de prothrombine était à 90 % et le bilan hépatique était sans anomalies. La FOGD a montré un aspect de mosaïque duodénale associé à des varices duodénales. Les biopsies ont montré un aspect d'une maladie cœliaque et les anticorps anti-transglutaminase étaient supérieurs à 60 UI. Le patient a été mis sous régime sans gluten avec régression de l'anémie. L'échographie abdominale a révélé la présence d'un cavernome porte, le foie et la rate étaient d'aspect normal. Le bilan de thrombophilie était négatif.

Observation 3 : il s'agit d'une patiente âgée de 23 ans qui était suivie depuis 5 ans pour maladie cœliaque bien évoluée sous régime sans gluten. Elle a consulté pour des douleurs abdominales atypiques. L'échographie abdominale a montré un cavernome porte. Il n'y avait pas de signes d'insuffisance hépatocellulaire et le bilan hépatique était normal. La FOGD a montré des varices oésophagiennes grade I. Le bilan de thrombophilie était négatif.

Conclusion. À travers ces trois observations et une revue de la littérature, nous nous proposons d'étudier l'éthiopathogénie de ces manifestations thromboemboliques chez les patients ayant une maladie cœliaque.

12-28 Évaluation de la thromboplastine STA[®] NeoTimal pour le suivi des traitements par antagonistes de la vitamine K

A. Hardeman*, L. Touzet, L. Sabor, B. Ducourneau, A. Decambon, H. Bisiau, C. Hemar

Laboratoire d'hématologie, Centre Hospitalier de Valenciennes, Valenciennes

Introduction. La thromboplastine est un réactif utilisé pour la mesure du temps de Quick (TQ) exprimé en % (taux de prothrombine) ou en ratio (INR ou International Normalized Ratio). L'INR, utilisé pour le suivi des traitements par antagonistes de la vitamine K (AVK), tient compte de la sensibilité du réactif utilisé, limitant ainsi les variations entre laboratoires. Il se calcule grâce à un index de sensibilité international (ISI) déterminé par le fournisseur pour chaque lot de thromboplastine. Les recommandations internationales acceptent des ISI compris entre 0,9 et 1,7. Il est cependant préférable pour le suivi des patients sous AVK d'utiliser un réactif avec un ISI proche de 1. Nous avons donc comparé les performances de deux thromboplastines de la société Stago[®] : la STA[®]-NeoTimal (NeoPT, ISI ~ 1) récemment commercialisée, à la STA[®]-Neoplastine CI Plus (NeoCI+, ISI ~ 1,3) utilisée au laboratoire. La configuration initiale du test NeoPT a été validée pour un TQ compris entre 10 et 90 secondes, soit un INR inférieur à 6,5 : cette gamme de mesure ne permet pas le suivi des recommandations HAS pour la prise en charge des surdosages asymptomatiques en AVK en cas d'INR très élevé (> 6,5). Nous avons donc souhaité valider les performances de la zone haute de mesure de la NeoPT afin de pouvoir suivre ces recommandations.

Matériels et méthodes. Les temps témoin des deux thromboplastines ont été déterminés à partir d'un pool de 30 échantillons de sujets sains. La répétabilité et la fidélité intermédiaire ont été évaluées pour la NeoPT sur 2 niveaux de contrôles internes de qualité (CIQ) STA[®]. Routine QC N et P. Pour apprécier les performances de la zone haute de mesure, la répétabilité a également été testée sur un pool de plasmas de patients surdosés en AVK. La comparaison entre les deux thromboplastines a été réalisée sur 92 échantillons sélectionnés pour couvrir l'ensemble de la zone thérapeutique et supratherapeutique d'un traitement par AVK.

Résultats. Les CV de répétabilité obtenus avec la NeoPT pour les 2 niveaux de CIQ N et P sont respectivement de 0,69 % et 0,92 %. Pour le pool de plasmas « INR élevé », le CV est de 1,64 %. Ainsi, quel que soit le domaine de mesure, les CV de répétabilité obtenus sont conformes aux critères GRAAL (CV < 2 %). Les CV de fidélité intermédiaire obtenus avec la NeoPT pour les 2 niveaux de CIQ N et P sont respectivement de 1,94 % et 1,66 %, ce qui est également conforme aux critères GRAAL (CV < 5 %). La corrélation entre les deux réactifs est très bonne ($r = 0,99$; pente = 0,92), avec des performances supérieures aux critères GRAAL ($r \geq 0,95$ et $0,9 < \text{pente} < 1,1$). Le biais calculé entre les deux techniques -8,8 %, est également conforme ($\pm 10\%$ maximum selon le GRAAL). Pour 6 échantillons avec INR > 4, les écarts de valeurs entre les deux techniques conduisent néanmoins à une modification de la prise en charge thérapeutique selon les recommandations de l'HAS.

Conclusion. Ces résultats valident l'utilisation de la STA[®]-NeoTimal pour le suivi des traitements par AVK. L'étude a montré une bonne corrélation entre la NeoCI+ (ISI ~ 1,3) et la NeoPT (ISI ~ 1) sur toute la zone testée (valeurs d'INR comprises entre 1 et > 10), validant la zone de mesure du TQ NeoPT à 10-180 secondes. Les différences obtenues dans la gamme haute sont probablement liées au manque de fiabilité de l'INR au-delà de 4,5 ; ces valeurs étant exclues des calibrations de l'ISI. Par ailleurs, l'utilisation d'une thromboplastine avec ISI proche de 1 permet d'être plus précis et de minimiser les écarts interlaboratoires lors de valeurs d'INR élevés, justifiant l'utilisation de la NeoPT en pratique quotidienne.

12-29 Un modèle de souris avec un déficit inducible en facteur X permet l'étude préclinique de traitements dédiés à un déficit congénital en facteur X

S. Verhenne*¹, C. Loubière¹, E. Barbon², F. Mingozzi², C. Denis¹, P. Lenting¹, O. Christophe¹

¹ Inserm, UMR_s 1176, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre ; ² Inserm, UMR_s 951, Génomique, Évry

Introduction. Au cours de la coagulation sanguine, le Facteur X activé (FXa) est l'enzyme qui permet la génération de thrombine. Son rôle crucial est illustré par la diathèse hémorragique grave des patients atteints d'un défaut congénital en FX, pour qui les choix thérapeutiques sont réduits et souvent pas spécifiques. Le développement d'approches thérapeutiques corrigeant un défaut en FX a été limité par le fait qu'un déficit sévère est rare (prévalence 1/500 000) et qu'un défaut total n'est pas viable entravant les études précliniques. L'objectif de cette étude était de générer un modèle viable de souris déficientes en FX pour valider des nouvelles options de traitements des déficits en FX.

Résultats. Un modèle souris avec knock-out conditionnel du gène *F10* a été obtenu en utilisant le système de recombinaison Cre/LoxP. Des souris avec les exons 4 et 5 du gène *F10* flanqués de sites de reconnaissance de la Cre recombinase (*F10-loxP*) ont été croisées avec des souris exprimant la Cre sous contrôle du promoteur inductible Mx1 (Cre+). L'induction de la Cre par injection de poly I : C chez des souris *F10-loxP/Cre+* a généré une recombinaison quasi complète de l'allèle *F10* et un défaut majeur des taux d'expression (FX : Ag) et d'activité (FX : C) du FX plasmatique (<1%). A l'opposé, les taux de FX : Ag et de FX : C chez des souris contrôles *F10-loxP/Cre-* (défaut de Cre) après injection de poly I : C n'ont pas été modifiés. Les tests de coagulation standard TP et TCA ont révélé des temps de coagulation significativement allongés pour les plasmas des souris *F10-loxP/Cre+* comparés aux contrôles. Conformément à ces résultats, la génération de thrombine dans le plasma pauvre en plaquettes de souris *F10-loxP/Cre+*, déclenchée par le facteur tissulaire ou le facteur XI activé, a été presque complètement supprimée. Malgré la perte de FX circulant et de profonds désordres de coagulation, aucun saignement spontané n'a été observé chez ces souris. Cependant, le temps de saignement et la perte de sang étaient significativement augmentés par rapport aux souris contrôles après section de l'extrémité de la queue. Une correction complète du phénotype de saignement a été obtenue après injection de FX humain purifié (0,5 mg/kg). Fait intéressant, une seule perfusion de vecteur viral adéno-associé de sérotype 8 (5×10^9 particules virales/souris) codant pour le FX humain a rétabli les taux plasmatiques de FX : Ag et de FX : C des souris *F10-loxP/Cre+*, corrigeant les temps de coagulation *in vitro*. Plus inattendu, une correction partielle de la diathèse hémorragique a été observée chez des souris *F10-loxP/Cre+* prétraitées avec du facteur VIIa recombinant (4 mg/kg) qui exerce probablement son effet prohémostatique grâce à la présence de traces de FX.

Conclusion. Ces travaux présentent un modèle murin viable de déficit sévère en FX associé à un phénotype de saignement grave suite à une blessure. Ce modèle est un excellent outil pour l'étude préclinique de traitements dédiés à un déficit en FX.

12-30 Profils clinicobiologiques associés à la présence d'un lupus anticoagulant de faible intensité : quelle prise en charge adopter ?

D. Ratiarison, C. Mouton, C. James*, A. Ryman

Laboratoire d'hématologie, CH Universitaire de Bordeaux, Bordeaux

Introduction. Le lupus anticoagulant (LA) est un paramètre biologique fréquemment recherché en laboratoire. Sa présence persistante peut être responsable d'événements thrombotiques et/ou de complications obstétricales justifiant la nécessité de sa détection. Ainsi, il fait partie d'une entité clinicobiologique dénommée syndrome des antiphospholipides (SAPL). Sa mise en évidence, par des tests de coagulation, est complexe et peu standardisée. C'est pourquoi afin d'aider les cliniciens dans l'interprétation des résultats, ces derniers sont rendus de manière semi-quantitative en précisant si l'activité LA est de faible ou de forte intensité.

Dans ce travail, nous proposons d'analyser les données d'une population porteuse de LA faible persistant pour identifier les différents profils clinicobiologiques présentés et analyser la prise en charge mise en place par les cliniciens. L'objectif est de mieux cerner la signification clinique réelle de ces LA faibles et la nécessité ou non de les prendre en considération et donc de les traiter.

Patients et méthodes. Nous avons analysé rétrospectivement les données de 114 patients, sélectionnés sur une période d'1 an, pour lesquels seul le temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT) était positif avec un *lupus anticoagulant ratio* (LAC ratio) compris entre 1,21 et 1,30 et considéré de faible intensité selon les données de notre laboratoire. Chez les 46 patients pour lesquels le LA a été contrôlé (40,4 %), nous avons étudié : 1) l'évolution du LA dans le temps, 2) les associations aux autres anticorps antiphospholipides (aPL), 3) les indications de recherche, 4) la prise en charge proposée par les cliniciens, à partir des diagnostics retenus.

Résultats. Nous avons montré que 1) le LA était persistant chez 25 patients (54,3 %), 2) 13 d'entre eux avaient une cinétique de LA difficile à interpréter avec des négativations inexplicables, 3) pour 36 patients (78,2 %), le LA n'était pas associé aux autres aPL recherchés, anticorps anticardiolipine et anti- β_2 glycoprotéine-1, 4) 20 patients étaient atteints de thromboses vasculaires, 12 de complications obstétricales dont 4 n'appartenant pas aux critères de SAPL, 1 de symptomatologie mixte et 13 ne présentaient aucun signe clinique entrant dans les critères de SAPL, 5) le LA faible a été pris en compte par le clinicien chez 18 des 25 patients avec LA persistant (72,0 %) et 12 d'entre eux ont bénéficié d'un traitement prophylactique antithrombotique.

Conclusion. Ces résultats confirment la présence de LA faible persistant associée à des signes cliniques de SAPL justifiant un traitement adapté. Cependant, devant la diversité des profils clinicobiologiques mis en évidence, la prise en charge reste actuellement variable.

12-31 Test de génération de thrombine chez les patients très âgés traités par xabans : évaluation à l'aide de deux systèmes standardisés, ST-Genesia et Thrombodynamics

G. Foulon-Pinto^{*1}, G. Jourdi², C. Cavalie¹, G. Paris¹, I. Gouin-Thibault³, C. Lafuente-Lafuente⁴, E. Pautas⁵, P. Gaussem⁶, E. Curis⁷, V. Siguret¹

¹ Umr-s-1140/service d'hématologie biologique, Univ. Paris Descartes/Hôpital Lariboisière (AP-HP), Paris ; ² UMR-S-1140/service d'hématologie biologique, Univ. Paris Descartes/Hôpital Cochin (AP-HP), Paris ; ³ Hématologie biologique, CHU Pontchaillou Rennes, Rennes ; ⁴ Gériatrie, Hôpital Charles-Foix AP-HP, Ivry-sur-Seine ; ⁵ Umr-s-1140/service de gériatrie, Univ. Paris Descartes/Hôpital Charles Foix (AP-HP), Ivry-sur-Seine ; ⁶ Umr-s-1140/service d'hématologie biologique, Univ. Paris Descartes/Hôpital Européen Georges Pompidou (AP-HP), Paris ; ⁷ Ap-hp, hôpital saint louis, paris, France, Laboratoire de biomathématiques, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris

Introduction. Contrairement aux tests d'hémostase globaux de routine, le test de génération de thrombine (TGT) évalue à la fois les états d'hyper- ou d'hypocoagulabilité. Il permet en particulier d'étudier la pharmacodynamie (PD) des inhibiteurs directs du facteur Xa, apixaban et rivaroxaban. Toutefois, peu de données sont disponibles sur les résultats de la génération de thrombine chez les patients traités par xabans.

L'objectif de notre étude est d'étudier et de comparer la PD des xabans évaluée à l'aide de deux systèmes innovants standardisés de TGT : le Thrombodynamics[®] (Hemacore, Russie) et le ST-Genesia[®] (Stago, France) chez des patients > 80 ans traités par xabans pour fibrillation atriale (FA). **Matériels et méthodes.** Thrombodynamics[®] est un TGT déclenché par le contact du plasma avec un insert recouvert de facteur tissulaire (FT). ST-Genesia[®] est un TGT pouvant être réalisé dans 3 conditions : ST-Genesia[®] (DS), STG-Thromboscreen[®] (TS) avec et sans thrombomoduline (TM), correspondant respectivement à des concentrations en FT élevée et intermédiaire. Les TGT ont été mesurés à l'aide de ces deux systèmes : *i/in vitro* sur des plasmas normaux surchargés en apixaban ou en rivaroxaban (concentrations 50 à 400 ng/mL) ; *ii/ex vivo* sur les plasmas de 135 patients issus de l'étude ADAGE (NCT02464488) (âge moyen 86 ± 3 ans). Chaque patient est prélevé à différents intervalles de temps suivant la prise. Les activités anti-Xa spécifiques sont mesurées à l'aide de calibrants dédiés (Stago).

Résultats. Au total, 408 échantillons ont été analysés (rivaroxaban n = 210, apixaban n = 156). D'excellentes corrélations sont retrouvées entre les paramètres des TGT (temps de latence : LT, temps au pic : TTP, concentration maximale de thrombine : PH, et potentiel endogène de thrombine : ETP) et les concentrations de xabans, aussi bien avec le Thrombodynamics[®] et le ST-Genesia-DS[®] ($p < 10^{-4}$ pour LT, PH et TTP ; $p < 10^{-3}$ pour ETP). Alors que les principes de mesure ne sont pas directement superposables, les résultats obtenus avec ces deux systèmes sont bien corrélés (Bland-Altman). L'association entre les paramètres du TGT et les concentrations de xabans sont moins marquées avec ST-Genesia-TS[®], avec ou sans TM. De manière intéressante, à concentrations molaires comparables, les xabans allongent différemment les paramètres temporels des TGT : l'effet est plus marqué avec le rivaroxaban comparé à l'apixaban, et ceci avec les deux systèmes, quelles que soit les conditions expérimentales. Enfin, les résultats du TGT obtenus chez les patients avec les 2 systèmes de mesure montrent, pour des intervalles de concentration de xabans définis, une importante variabilité interindividuelle, reflétant un état d'hypercoagulabilité global sous-jacent pour une majorité de patients.

Conclusion. En conclusion, les TGT réalisés avec le Thrombodynamics[®] ou le ST-Genesia[®] permettent d'évaluer de manière fiable l'effet des xabans chez les patients très âgés traités pour FA. L'association potentielle des résultats des TGT avec des événements cliniques reste à rechercher.

12-32 Déficit en facteur XIII : aspects épidémiologique et clinicobiologique chez 31 cas au Sud tunisien

H. Chaabane¹, F. Megdiche^{*1}, S. Kacem¹, S. Maalej¹, M. Medhaffer², I. Maaloul³, I. Krichen¹, Y. Fakhfakh², O. Kassar², I. Frikha², L. Mbarek¹, F. Kotti, M. Hachicha³, M. Elloumi², C. Kallel¹

¹ Laboratoire d'hématologie, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie ; ² Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; ³ Service de pédiatrie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Introduction. Le déficit congénital sévère en facteur XIII (FXIII) de la coagulation, est une coagulopathie rare de l'hémostase (1/2000000 d'habitants), de transmission autosomique récessive s'exprimant à l'état homozygote ou double hétérozygote par un taux de facteur XIII $\leq 2\%$ dans le plasma, ce qui correspond à des manifestations cliniques de gravité variable. L'objectif de cette étude est de décrire l'aspect épidémiologique et le phénotype clinicobiologique chez 31 patients présentant un déficit sévère en facteur XIII au Sud Tunisie.

Patients et méthodes. 31 cas de déficit majeur en facteur XIII ont été colligés aux services d'hématologie et de pédiatrie du CHU Hédi Chaker

de Sfax durant une période allant de 2000 à 2018. Huit cas, appartenant à cinq familles non apparentées, ont été découverts au décours d'une enquête familiale. Nos patients ont bénéficié d'un dosage de l'activité enzymatique du FXIII par la méthode de dilution. L'exploration moléculaire des mutations du gène FXIII-A codant pour la sous-unité A catalytique du FXIII a été réalisée chez sept enfants.

Résultats. L'âge moyen des patients était de 11 ans ± 10 . Le sex-ratio était de 0,57. La consanguinité a été trouvée dans 77,4 % des cas. Tous les patients avaient un taux de FXIII $\leq 2\%$. Le syndrome hémorragique a été dominé par un saignement à la chute du cordon chez 22 patients (71 %), suivi par des ecchymoses chez 16 patients (51,6 %). Cinq patients ont présenté un saignement intracrânien, dont deux sont décédés suite à un microtraumatisme. En outre, d'autres manifestations hémorragiques non spécifiques du déficit en FXIII ont été observées telles que : les ménorragies, les hémopéritoines, et les hémorragies spléniques. L'analyse moléculaire réalisée chez sept patients a permis d'identifier deux mutations respectives du gène F13A1 (c.869 de l'ARNm et c.1226 de l'exon 10).

Conclusion. Le déficit congénital en FXIII est un trouble rare de l'hémostase dont la fréquence est proportionnelle à la consanguinité. Cette coagulopathie peut se déclencher à tout âge mais, en règle générale, elle est diagnostiquée à l'enfance, révélée par une hémorragie du cordon ombilical. Le déficit en FXIII engendre certaines complications hémorragiques telles que le saignement intracrânien et le retard de cicatrisation d'où la nécessité d'un diagnostic rigoureux et précoce. Les enquêtes familiales s'avèrent indispensables en vue d'obtenir un meilleur profil épidémiologique et moléculaire de ces patients tunisiens.

12-33 Le (Fab)uleux destin de l'idarucizumab : à propos d'un cas d'antagonisation complexe de dabigatran

N. Gendron^{*1}, H. Flament², S. Ortuno³, MC. Bourrienne¹, V. Gkalea¹, M. Gatin², E. Livinova², P. Marine⁴, M. Hurtado-Nedelec², N. Aizenberg¹, D. Faille¹

¹ Laboratoire d'hématologie, Inserm 1148, Hôpital Bichat - Claude Bernard (AP-HP), Paris ; ² Laboratoire d'immunologie-hématologie, Inserm 1149, Hôpital Bichat - Claude Bernard (AP-HP), Paris ; ³ Néphrologie, Hôpital Bichat - Claude Bernard (AP-HP), Paris ; ⁴ Laboratoire d'immunologie, Hôpital Bichat - Claude Bernard (AP-HP), Paris

Introduction. L'idarucizumab est un antidote spécifique du dabigatran. Nos rapports ici le cas d'un surdosage massif en dabigatran ayant nécessité de multiples administrations d'idarucizumab entraînant une interférence analytique de l'idarucizumab avec l'immunofixation (IF) des protéines urinaires.

Patients et méthodes. Une femme de 79 ans admise aux urgences pour asthénie progressive était traitée par dabigatran (150 mg $\times 2/j$) pour une fibrillation auriculaire non valvulaire. A son admission, elle présentait une anémie à 8 g/dL, une hyperleucocytose modérée et une numération plaquettaire normale. Les examens complémentaires ont montré des taux élevés d'urée et de créatinine plasmatiques à 40,9 mmol/L et 1031 mmol/L respectivement, une clairance de la créatinine d'après Cockcroft et Gault à 5 mL/min, et un surdosage majeur en dabigatran (concentration plasmatique à 2 881 ng/mL). La patiente ayant décrit un épisode d'hémoptysie le matin, une injection IV d'idarucizumab (2,5 g $\times 2$) a été réalisée.

Résultats. Aucun événement hémorragique n'a eu lieu durant l'hospitalisation, mais deux injections supplémentaires d'idarucizumab ont été réalisées à J2 et à J5 en raison de rebonds importants en dabigatran après les deux premières antagonisations (1200 et 695 ng/mL, respectivement). Devant cette anémie normocytaire arégenerative isolée sans carence vitaminique ni hypothyroïdie, une gammopathie monoclonale a été suspectée. Des IF des protéines sériques et urinaires ont été réalisées à J5. L'IF sérique était normale, tandis que l'IF urinaire montrait une chaîne légère kappa monoclonale (CLK) isolée mais non reconnue par l'anticorps anti-chaîne libre kappa. D'autre part, le dosage de chaînes légères libres sériques montrait un ratio kappa/lambda normal. L'IF urinaire a été répétée quotidiennement jusqu'à la disparition progressive de la CLK, 7 jours après la dernière injection d'idarucizumab. Par ailleurs, dès la troisième injection de l'antidote, la patiente a développé une hyperéosinophilie jusqu'à 3,5 G/L à J10 associée à une concentration élevée d'IgE totales à 209 kU/L (N < 114), faisant suspecter une réaction allergique à l'idarucizumab. Le myélogramme a permis d'exclure une hémopathie. Le diagnostic d'insuffisance rénale (IR) au stade terminal a été retenu et la patiente a été dirigée vers un centre de dialyse et l'anticoagulation a donc été reprise par warfarine.

Discussion. L'idarucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé (Fab) d'isotype IgG kappa dirigé contre le dabigatran. L'idarucizumab, le dabigatran et les complexes d'idarucizumab-dabigatran sont excrétés dans l'urine. Ainsi, l'élimination de l'idarucizumab est largement contrôlée par le taux de filtration glomérulaire et une IR sévère augmente la demi-vie initiale de l'idarucizumab.

Conclusion. Ce cas clinique montre l'interférence potentielle de l'idarucizumab avec l'IF des protéines urinaires et souligne que, dans ce contexte rare de fonction rénale très altérée et d'injections répétées d'idarucizumab, ce dernier peut être détecté dans les urines jusqu'à élimination totale et ne doit pas être confondu avec la présence d'une paraprotéine.

12-34 Antagonisation du dabigatran par l'idarucizumab : étude rétrospective française de 38 cas

N. Gendron¹, P. Billoir², J. Gay³, M. Tuffigo⁴, D. Faille¹, C. Ladhari⁵, E. De Raucourt⁶, L. Suneir⁷, C. Bonnet⁸, AC. Martin⁹, D. Lasne¹⁰, N. Ajzenberg¹, P. Gaussem³, V. Le Cam Duchez², PM. Roy¹¹, A. Lillo-Le Louët¹², D. Smadja³

¹ Laboratoire d'hématologie, Inserm 1148, Hôpital Bichat - Claude Bernard (AP-HP), Paris ; ² Hématologie Biologique, CHU-Hôpitaux de Rouen, Rouen ; ³ Hématologie biologique, Inserm 1140, Hôpital Européen Georges-Pompidou (AP-HP), Paris ; ⁴ Laboratoire d'hématologie, CHU d'Angers, Angers ; ⁵ Centre régional de pharmacovigilance, CHU de Montpellier, Montpellier ; ⁶ Unité fonctionnelle d'hématologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; ⁷ Laboratoire d'hématologie, Hôpital Saint-Antoine (AP-HP), Paris ; ⁸ Anesthésie, CHU Sud, Tambo, Réunion ; ⁹ Cardiologie, Inserm 1140, Hôpital d'Instruction des Armées Percy, Service de Santé des Armées, Clamart ; ¹⁰ Laboratoire d'hématologie, CHU Necker-Enfants malades, Paris ; ¹¹ Urgences, CHU Angers, Angers ; ¹² Centre régional de pharmacovigilance, Hôpital Européen Georges-Pompidou (AP-HP), Paris

Introduction. L'idarucizumab est le premier antidote des anticoagulants oraux directs mis sur le marché et il est spécifique du dabigatran. Il a été montré qu'un taux de dabigatran ≥ 200 ng/mL prédisait un risque de rebond en dabigatran après antagonisation.

Patients et méthodes. Ce travail est une étude nationale rétrospective basée sur la notification de cas d'utilisation de l'idarucizumab en France via le réseau de Pharmacovigilance et incluant des patients ayant reçu ≥ 1 injection(s) d'idarucizumab pour antagonisation du dabigatran et sans aucun critère d'exclusion. L'objectif principal était d'évaluer si l'utilisation de l'idarucizumab était conforme aux propositions actuelles du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'efficacité hémostatique de l'idarucizumab en cas de saignement majeur, d'évaluer les conséquences cliniques de l'antagonisation du dabigatran dont notamment les événements thrombotiques, la reprise de saignement, la mortalité toutes causes confondues à 5, 30 et 90 jours ainsi que d'évaluer la valeur pronostique de la mesure de dabigatran avant antagonisation sur le risque de rebond de concentration en dabigatran et sur la mortalité.

Résultats. Au total, entre mai 2016 et novembre 2018, 38 patients ont été inclus et ont reçu 43 injections d'idarucizumab : 21 (55,2 %) pour une hémorragie majeure et/ou menaçant le pronostic vital, 15 (39,5 %) pour des procédures invasives/chirurgicales urgentes et 2 pour surdosage en dabigatran sans saignement associé. L'utilisation de l'idarucizumab a été jugée appropriée chez 33 (84,6 %) patients et chez tous les patients avec un saignement majeur. Une hémostase efficace a été obtenue chez 18 patients sur 21 (85,8 %) présentant un saignement majeur et chez qui l'évaluation était possible. Au cours d'un suivi médian de 37 jours, 9 décès (23,7 %) ont été observés, 2 événements thrombotiques et une réaction anaphylactoïde. Dans le groupe de patients ayant reçu l'idarucizumab pour saignement, la mortalité à 5, 30 et 90 jours était respectivement de 19,0 %, 28,5 % et 28,5 %. Dans le groupe de patients ayant reçu l'idarucizumab pour procédures invasives/chirurgicales en urgence, les taux de mortalité à 5, 30 et 90 jours étaient respectivement de 13,3 %, 20,0 % et 20,0 %. Parmi tous les patients, 37 (97,4 %) ont eu un bilan d'hémostase avant l'injection d'idarucizumab et il était normal chez 10,8 % des patients avant injection. Vingt-quatre (64,9 %) patients ont eu une mesure de dabigatran avant antagonisation. Un seul échec d'antagonisation a été observé, 30 minutes après, chez une patiente avec un taux initial de dabigatran à 2 881 ng/mL. Chez les patients présentant une concentration plasmatique initiale de dabigatran ≥ 200 ng/mL, un rebond de concentration a été observé chez tous ces patients, dans un délai médian de 27 h, mais sans reprise de saignement ou mortalité associée.

Conclusion. Notre étude observe que l'idarucizumab était utilisé de façon appropriée en cas d'hémorragies graves et dans la majorité des cas nécessitant une procédure invasive/chirurgicale urgente. De plus, les résultats de notre étude confirment également que la concentration plasmatique de dabigatran avant antagonisation permet une meilleure utilisation et de prévoir les patients chez qui une seconde injection serait nécessaire et/ou ceux avec un risque de saignement prolongé.

12-35 Les thromboses veineuses splanchniques : particularités de prise en charge et enquête étiologique de 29 cas

N. Alwaraghi, W. Ammouri*, M. Bourkia, A. Maghraoui, H. Khibri, M. Bouaouad, A. L'Houssni, M. Maamar, H. Harmouche, M. Adnaoui, Z. Tazi Mezalek

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

Introduction. Les thromboses veineuses splanchniques (TVS) sont une forme rare de maladie thromboembolique veineuse. Elles incluent les

thromboses portomésentériques et les thromboses du système veineux hépatiques. Il s'agit de localisations thrombotiques inhabituelles qui nécessitent une enquête étiologique afin de proposer une thérapeutique appropriée.

Patients et méthodes. Nous rapportons une étude rétrospective de 24 observations de TVS, colligées au service de médecine interne du CHU Ibn Sina de Rabat entre janvier 2010 et janvier 2017.

Résultats. Il existait une prédominance féminine (sex-ratio : 0,76). La moyenne d'âge au diagnostic était de 43 ans [17-75 ans]. Les principaux signes révélateurs de TVS étaient les douleurs abdominales (79 %), les signes généraux : la fièvre (41 %), un amaigrissement (24 %) et les signes d'hypertension portale (hémorragie digestive (20 %), splénomégalie (27,5 %)). Deux cas étaient de découverte fortuite. Le diagnostic reposait essentiellement sur l'imagerie : le scanner abdominal (59 %) et l'échographie couplée au doppler (41 %). La thrombose porte isolée ainsi que la thrombose porto-mésentérique étaient les localisations les plus fréquentes dans (99 %) cas. Les thromboses extrasplanchniques étaient notées chez 13 % des patients. Concernant les étiologies de la TVS : un syndrome myéloprolifératif était identifié dans 31 % des cas (5 cas de polyglobulie de Vaquez, 2 cas de TE et 2 cas de LMC). La thrombophilie est retrouvée dans 17 % (2 cas déficit en protéine S, 2 cas déficit en protéine C et 1 cas déficit en protéine C et S), un SAPL probable a été nouvellement diagnostiqué chez 2 patientes. Les autres étiologies étaient : une cirrhose post-hépatite C, des métastases hépatiques, une vascularite à ANCA, post-splénectomie d'hémostase et une maladie d'HPN dans 3,4 % des cas respectivement. Un bilan étiologique est en cours chez 6 cas. 02 cas sont de cause idiopathique. Le traitement de la TVS était basé sur les anticoagulants ainsi que le traitement d'étiologie. Les complications de TVS étaient : le cavernome portal a été observé chez 5 cas, l'infarctus mésentérique chez 2 cas, l'infarctus splénique chez 2 patients et l'ischémie veineuse des anses jéjunales chez 2 cas.

Discussion. Les TVS sont une forme rare mais potentiellement grave de maladie thromboembolique (MTEV). Elles présentent une importante hétérogénéité clinique selon les facteurs étiologiques. Le diagnostic est établi souvent devant des douleurs abdominales mais aussi de manière fortuite sur l'imagerie à savoir l'échographie couplée au doppler et le scanner. Le site et l'extension de la thrombose, de même que la pathologie sous-jacente sont des critères capitaux pour déterminer le pronostic et la prise en charge des TVS. Le traitement repose sur l'anticoagulation, qui doit être individualisée en fonction du risque hémorragique du patient, notamment en présence d'hypertension portale.

Conclusion. La TVS constitue certainement un excellent modèle des problèmes quotidiens posés en médecine interne à cause de l'hétérogénéité des présentations cliniques et du nombre non négligeables des pathologies asymptomatiques. Son caractère multifactoriel doit inciter à la prescription d'un bilan étiologique complet pour pouvoir proposer un traitement adéquat. Un syndrome myéloprolifératif est la principale cause hématologique et doit être systématiquement recherché.

12-36 Évaluation de la performance de la nouvelle thromboplastine STA-NeoPTimal en comparaison avec STA-Neoplastine CI

D. Mourji¹, Z. Hafid², N. Messaoudi³

¹ Labora, Faculté De Médecine Et De Pharmacie De Rabat, Rabat, Maroc ;

² Laboratoire d'hématologie, Faculté De Médecine Et De Pharmacie De Rabat, Rabat, Maroc ; ³ Laboratoire d'hématologie, Faculté De Médecine Et De Pharmacie De Rabat, Rabat, Maroc

Introduction. Le taux de prothrombine (TP) est un test de coagulation de routine utilisé pour explorer la voie extrinsèque de la coagulation. Plusieurs types de réactifs de détermination du TP sont disponibles avec des caractéristiques spécifiques et d'origines différentes. Le STA-NeoPTimal est un nouveau réactif contenant une thromboplastine issue du tissu cérébral du lapin, avec un ISI proche de 1 (0,9 à 1,1). L'objectif de cette étude est de comparer sa performance par rapport au réactif actuellement utilisé au sein de notre laboratoire, à savoir le STA-Neoplastine CI.

Matériels et méthodes. Nous avons sélectionné 129 échantillons de plasmas frais de patients hospitalisés et de patients suivis en ambulatoire. Les dosages ont été réalisés sur les 2 STA-COMPACT Max équipant notre laboratoire. La précalibration a été utilisée pour les 2 réactifs testés et validée avec les contrôles internes de qualité. L'ISI, nécessaire au calcul de l'INR, est défini par Stago suivant les recommandations de l'OMS. L'analyse statistique, les coefficients de corrélation ainsi que les régressions linéaires ont été effectuées sous le logiciel SPSS.

Résultats. Il ressort de l'analyse statistique une concordance entre les caractéristiques statistiques des performances de STA-Neoplastine et STA-NeoPTimal. Les tests de corrélation entre les deux thromboplastines sont très significatifs, avec un coefficient de corrélation pour le TP de 98,8 % pour l'échantillon total (99,4 % pour l'INR) et 99,3 % pour les patients

sous AVK (98,9 % pour l'INR). L'application d'une régression linéaire sur les 2 réactifs indique un très bon coefficient de détermination R².

Discussion. Les différentes méthodes statistiques utilisées (statistiques descriptives, coefficients de corrélation et régressions linéaires) indiquent toutes une corrélation significative entre la performance de STA-NeoPTimal et celle de STA-Neoplastine utilisée au laboratoire. Ces résultats concernent aussi bien l'échantillon total de notre étude (129 personnes) que le groupe sous AVK (64 patients). De plus, que ce soit pour la détermination du TP ou celui de l'INR, la concordance de résultats entre les 2 réactifs est très satisfaisante.

Conclusion. L'adoption d'une thromboplastine avec un ISI proche de 1 résoudre le problème lié à l'expression des résultats du TP : les résultats exprimés en INR sont optimaux pour les patients sous AVK. De cette analyse, nous concluons que le réactif STA-NeoPTimal donne des résultats comparables à ceux obtenus avec STA-Neoplastine CI, et peut être donc utilisé au laboratoire.

12-37 Suivi des patients sous anti-vitamines K au service d'hémobiologie du CHU de Tizi-Ouzou

N. Si Smail¹, S. Rahli Ep Malki², F. Issiakhem¹, S. Belkacem¹, N. Salmi¹

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

² Hémobiologie et transfusion sanguine, CHU Nedir Mohamed, Tizi Ouzou, Algérie

Introduction. Les patients traités par les anti-vitamines (AVK) sont exposés en permanence à des déséquilibres et le maintien des AVK dans la zone thérapeutique est difficile à obtenir.

Le but de cette étude est de mettre en évidence les facteurs spécifiques des déséquilibres chez patients sous AVK, et faire le point sur le rôle de l'éducation thérapeutique sur l'amélioration de l'équilibre de ces patients.

Patients et méthodes. Nous avons réalisé à l'aide d'une fiche de renseignements complète et après un interrogatoire minutieux, une étude rétrospective et prospective portant sur 43 patients traités par le Sintrom, réalisée au niveau du service d'Hémobiologie ; unité d'Hémostase du CHU de Tizi-Ouzou.

Résultats. L'âge moyen de nos patients était de 59,86 ± 14,14 ans avec un sex-ratio de 0,59. Après dispensation d'une éducation thérapeutiques, le nombre de patients équilibrés a augmenté significativement de 27,9 % (48,8 % versus 76,7 %) et le nombre de patients non équilibrés a diminué significativement de 27,7 % (51 % versus 23,3 %). Il existe une relation statistique entre l'éducation thérapeutique et l'équilibre des patients (p = 0,02). Le nombre de contrôles d'INR chez les patients équilibrés a diminué significativement (p = 0,04) ; avec une augmentation du nombre d'INR compris dans la zone thérapeutique.

Conclusion. La prévention de la survenue des déséquilibres est le pilier d'une bonne prise en charge des patients sous AVK d'où l'importance et l'information et de l'éducation de ces patients pour palier aux complications iatrogéniques potentiellement mortelles encourues par ces patients. Dans notre étude, une éducation thérapeutique régulière a permis une amélioration objective des connaissances des patients sous AVK avec une forte tendance à un meilleur équilibre du patient.

12-38 Les relais anticoagulants directs vers antivitamine K : les recommandations de la Haute Autorité de santé sont-elles pertinentes ?

P. Toulon*, F. Fischer, A. Appert-Flory, J. Matheudi, D. Jambou

Hématologie, CHU Pasteur, Nice

Introduction. Dans de très rares cas, le passage d'un AOD à un AVK peut être nécessaire. La question de la durée du relais et des critères d'évaluation est peu documentée. Dans sa fiche concernant la « Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux ? » (juillet 2013, mise à jour mai 2018), la Haute Autorité de santé (HAS) recommande que « la prise de l'AOD devra être poursuivie après le début du traitement par AVK jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2, et que pour le dabigatran, les modalités de relais dépendent de la fonction rénale du patient. (Néanmoins), l'AOD pouvant perturber la mesure de l'INR, ce dernier doit être mesuré juste avant une prise du médicament. Il sera mesuré à nouveau 24 h après la dernière prise de l'AOD. » (p.6).

Matériels et méthodes. Pour tenter d'évaluer la pertinence de cette stratégie dans la vie réelle, nous avons mesuré l'INR avec le réactif HemosIL RecombiPlastin 2G (Instrumentation Laboratory) chez des patients traités par AOD et prélevés pour des bilans de routine juste avant une prise du médicament. Aucun ne recevait d'AVK ou tout autre traitement anticoagulant au moment du prélèvement, et tous avaient une fonction hépatique normale.

Résultats. Les résultats d'INR (médiane et valeurs extrêmes) étaient 1,32 (1,06-1,53) pour les 8 patients sous dabigatran, 1,82 (1,19-4,52) pour les 27 patients sous rivaroxaban et 1,54 (0,99-5,88) pour les 29 patients

sous apixaban. Si tous les patients sous dabigatran avaient un INR inférieur à 2,0, 9 patients sous rivaroxaban (33 %) et 6 patients sous apixaban (21 %) avaient un INR supérieur à cette valeur. Après neutralisation par DOAC-Remove 20 (5-Diagnostics), les INR étaient dans tous les cas < 1,20 avec des concentrations indétectable d'AOD.

Conclusion. Ces résultats suggèrent que se fier à un INR = 2,0 pour arrêter le traitement par OAD en cas de relais AOD/AVK ne pourrait être envisagé que pour les patients sous dabigatran, sous réserve d'une validation sur un nombre de patients plus important. En revanche, chez les patients sous rivaroxaban ou apixaban, une telle stratégie ne paraît pas assurer un niveau d'anticoagulation satisfaisante car cette valeur est obtenue en l'absence de tout traitement par AVK chez plus de 20 % des patients sous apixaban et 33 % des patients sous rivaroxaban.

12-39 Immunoglobuline M monoclonale et perturbation des tests d'hémostase

I. Turki¹, F. Megdiche², N. Reki², M. Ghorbel³, O. Kassar⁴, N. Loueti⁵, L. Mbarek⁶, F. Kallel³, I. Frikha⁴, M. Charfi⁴, S. Hdiij⁷, K. Choumous⁸, M. Elloumi⁹

¹ Université de Sfax, Centre régional de Transfusion Sanguine de Sfax, Sfax, Tunisie ; ² Laboratoire d'hématologie, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie ; ³ Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ;

⁴ Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; ⁵ Centre régional de transfusion sanguine de Sfax, Université de Sfax, Sfax, Tunisie ;

⁶ Laboratoire d'hématologie, centre hospitalo-universitaire Habib bourguiba, Sfax, Tunisie ; ⁷ Service d'hématologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ;

⁸ Laboratoire hématologie, Hôpital Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie ;

⁹ Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Introduction. La prédisposition aux thromboses sur terrain de néoplasie a été bien démontrée. Différents mécanismes de troubles du bilan d'hémostase peuvent en être la cause. Nous rapportons l'observation d'un patient ayant des troubles particuliers des tests d'hémostase associés à une gammopathie d'accompagnement secondaire à un lymphome non Hodgkinien.

Résultats. Il s'agit d'un homme âgé de 60 ans, suivi depuis 2011 pour une splénomégalie et une pancytopenie avec une enquête étiologique négative (exploration hépatique et BOM normales). Trois ans plus tard, l'évolution a été marquée, d'une part, par l'aggravation des cytopénies avec apparition d'une gammopathie monoclonale à IgM λ et d'autre part, par une perturbation du bilan d'hémostase (TP = 21%, ratio TCA (M/T) = 1,67, Fg = 3,2 g/l). Ce trouble de l'hémostase, sans symptomatologie clinique, a été confirmé sur deux prélèvements. L'épreuve de correction s'est avérée négative indiquant la présence d'un effet inhibiteur. Le temps de venin de vipère Russell dilué (DRVVT) a montré que cet effet inhibiteur était dû à un anticoagulant circulant type lupus anticoagulant (LA). Le dosage des facteurs VII, VIII, IX, XI, II, V et X a montré la diminution de la majorité des facteurs, plus importante pour ceux de la voie intrinsèque. La dilution du plasma et/ou l'utilisation d'un activateur moins sensible aux antiphospholipides (APL) a entraîné la normalisation de leurs taux permettant de conclure qu'il s'agissait d'un déficit artefactuel en facteurs et qu'il s'agit bien d'un anticorps de type APL probablement lié à l'IgM sécrétée chez le patient. Cette hypothèse a été appuyée par le parallélisme entre le taux de l'IgM et ces anomalies artefactuelles de l'hémostase. Une nouvelle exploration hématologique a conclu à un syndrome lymphoprolifératif B CD20+ (Matutes à 1) classé lymphome splénique de la zone marginale (LSZM) Le patient a été traité comme LSZM stade 4 médullaire symptomatique sécrétant avec gammopathie monoclonale type IgM de spécificité APL sans contact avec le VHC. L'évolution était la rémission après 6 cures RCD. Une première rechute est survenue après 1 an (LSZM CD20- avec activité anticoagulante de l'IgM toujours sans signes hémorragiques). Le patient a reçu un traitement de deuxième ligne (6 cures FC sans R + séances d'échange plasmatisque) avec une bonne réponse.

Discussion. L'association LSZM et auto-immunité était rapportée par la littérature jusqu'à 20 %. La présence d'anticoagulant circulant de type lupique (avec surtout des manifestations thrombotiques) a été décrite avec une fréquence jusqu'à 9 %. L'IgM monoclonale chez notre patient possède une spécificité APL responsable de l'effet anti-substitut plaquettaire phospholipidique utilisé dans les tests de coagulation *in vitro*. Les facteurs de la voie intrinsèque sont les plus touchés à l'état pur. Ceci pourrait être expliqué par le fait que les phospholipides se trouvent en excès dans les dosages dépendant du TP est en quantité limitée dans ceux dépendant du TCA. Le mécanisme d'interaction entre les phospholipides, le processus de coagulation et la production d'Ig monoclonales est resté compliqué et peu clair.

Conclusion. L'association de néoplasie et notamment le lymphome à des désordres immunitaires doivent faire rechercher des troubles de la coagulation associés, d'expression biologique particulière. Ces perturbations, hautement pourvoyeuses de complications thromboemboliques pourraient constituer un marqueur d'évolutivité du processus néoplasique.

12-40 Implication de la thrombophilie dans les accidents vasculaires cérébraux : expérience d'un centre tunisien

M. Cheikhrouhou^{*1}, MY. Kaabar², N. Dardouri³, E. Selmi³, S. Guermazi¹

¹ Laboratoire d'hématologie, Hôpital Charles Nicolle de Tunis, Tunis, Tunisie ; ² Laboratoire d'hématologie, Charles Nicolle, Tunis, Tunisie ;

³ Laboratoire d'hématologie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie

Introduction. Les marqueurs de thrombophilie sont des facteurs de risque établis de la maladie thromboembolique veineuse, mais leur association avec les événements thrombotiques artériels reste un sujet de controverse. L'objectif de notre étude était d'étudier l'implication de la thrombophilie dans la survenue des accidents vasculaires cérébraux (AVC) : Thrombose veineuse cérébrale (TVC) et accident ischémique cérébral (AIC) chez le sujet jeune.

Patients et méthodes. Notre étude était rétrospective relevant les résultats du bilan de thrombophilie effectué en 2018 chez des patients jeunes (<60 ans) ayant présenté une thrombose vasculaire (artérielle ou veineuse) cérébrale, confirmée par l'imagerie médicale, à distance de l'épisode inflammatoire aiguë. Nous avons exclu les patients sous traitement anticoagulant (prélèvement effectué au moins 10 jours après arrêt des AVK) ainsi que ceux présentant un taux de prothrombine bas ou un temps de thrombine allongé. Les déterminations quantitatives de l'antithrombine (AT), la protéine C (PC), la protéine S (PS) libre (déficit si < 60 %) ainsi que la recherche de RPCA (positive si ratio < 2,1) dans les plasmas citratés étaient effectuées sur analyseur ACL TOP/IL. La recherche en biologie moléculaire des mutations V Leiden et G20210A de la prothrombine était réalisée par PCR temps réel. Le dépistage du lupus anticoagulant (LA) était effectué sur analyseur STA-Compact/Stago.

Résultats. Au total, 73 patients ont été inclus dont 74 % avaient un AIC et 26 % présentaient une TVC. Le sex-ratio était proche de 1 (38 hommes/35 femmes). La médiane d'âge était de 40 ans. La prévalence de thrombophilie héréditaire était de 16,4 % (12/73) : 4 cas (dont 3 AIC) de déficit en PS libre, 3 cas (dont 2 TVC) de déficit en PC, 4 cas (dont 3 AIC) avec recherche de RPCA positive et un seul patient ayant une TVC avec un déficit combiné AT + PC. L'étude génétique a révélé une mutation V Leiden hétérozygote dans un cas de TVC. Un LA a été retrouvé chez 4 patients avec AIC.

Conclusion. La recherche des marqueurs de thrombophilie en cas d'AVC n'est pas systématique mais se discute en cas d'AVC du sujet jeune d'étiologie indéterminée et en présence d'antécédents familiaux ou personnels de thrombose artérielle ou veineuse. Sa prévalence dans notre étude était relativement élevée comparée à celles retrouvées dans la littérature qui est variable de 0,45 à 15 %. La découverte d'une thrombophilie permet d'instaurer un traitement spécifique pour éviter la récurrence ou l'apparition d'un nouvel AVC chez les porteurs sains.

12-41 Effet du dabigatran sur la thrombinographie et la fibrinographie mesurées avec le Thrombodynamics® : analyse in vitro et ex vivo chez les patients très âgés

C. Cavalie¹, G. Foulon-Pinto^{*1}, G. Jourdi², I. Gouin-Thibault³, E. Pautas⁴, P. Gaussem⁵, E. Curis⁶, V. Siguret¹

¹ UMR-S-1140/service d'hématologie biologique, Univ. Paris Descartes/Hôpital Lariboisière (AP-HP), Paris ; ² UMR-S-1140/service d'hématologie biologique, Univ. Paris Descartes/Hôpital Cochin (AP-HP), Paris ;

³ Hématologie biologique, CHU Pontchaillou Rennes, Rennes ; ⁴ UMR-S-1140/service de gériatrie, Univ. Paris Descartes/Hôpital Charles Foix (AP-HP), Ivry-sur-Seine ; ⁵ Umr-s-1140/service d'hématologie biologique, Univ. Paris Descartes/Hôpital Européen Georges Pompidou (AP-HP), Paris ; ⁶ Ap-hp, hôpital saint louis, paris, France, Laboratoire de biomathématiques, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris

Introduction. Le dabigatran est indiqué en première intention dans la fibrillation atriale (FA). L'influence des concentrations croissantes de dabigatran sur les différents paramètres de thrombinographie et de fibrinographie est très peu documentée dans la littérature. En particulier, il n'existe pas de données spécifiques chez les patients polyopathologiques très âgés.

L'objectif de notre étude était d'évaluer les relations entre les différents paramètres de thrombinographie et de fibrinographie mesurés à l'aide du système Thrombodynamics® et les concentrations plasmatiques de dabigatran chez les patients très âgés (> 80 ans) traités pour FA.

Patients et méthodes. Le système Thrombodynamics® (HemaCore, Russie) (Dashkevitch *et al.*, *Thromb Res* 2013) permet de mesurer sur un même échantillon de plasma différents paramètres de thrombinographie (temps de latence : LT, temps au pic : TTP, concentration maximale de thrombine : PH, potentiel endogène de thrombine : ETP, concentration

moyenne au front de thrombine : Ast et vitesse de propagation du pic de thrombine - Vt) et de fibrinographie (vitesse de croissance du caillot : V, vitesse initiale : Vi, temps de latence : LTF, taille du caillot à 30 minutes : Cs et densité du caillot : D). Les plasmas analysés sont ceux de patients très âgés issus de l'étude ADAGE (NCT02464488) traités pour FA par dabigatran et prélevés à des temps différents, connus, depuis la dernière prise. Une étude *in vitro* est menée parallèlement à l'aide de plasmas normaux surchargés en dabigatran à des concentrations allant de 50 à 400 ng/mL. Les concentrations plasmatiques de dabigatran sont mesurées par méthode chromométrique à l'aide d'un temps de thrombine modifié (Hemoclot DTI[®], Hyphen BioMed-Sysmex, France) avec un calibrant dédié (Hyphen).

Résultats. L'étude *in vitro* a permis de montrer d'excellentes corrélations entre la concentration plasmatique de dabigatran et chacun des paramètres de thrombinographie (LT, PH, TTP, ETP, Ast, Vt ; $p < 10^{-4}$), ainsi qu'avec plusieurs paramètres de fibrinographie (V, Vi, LTF, et Cs ; $p < 10^{-4}$). Parallèlement, 32 plasmas issus de 18 patients d'âge moyen 87 ± 4 ans (min-max 80-97) sont analysés. Les concentrations plasmatiques de dabigatran varient de 20 à 255 ng/mL (médiane 70 ng/mL). Dans cette étude *ex vivo*, d'excellentes corrélations entre les concentrations plasmatiques de dabigatran et tous les paramètres de thrombinographie (LT, PH, TTP, ETP ainsi que Ast ; $p < 10^{-4}$) sont observées. Concernant la fibrinographie, une association forte est mise en évidence entre les concentrations plasmatiques de dabigatran et le temps de latence ($p < 10^{-4}$), la vitesse de croissance du caillot ($p < 10^{-2}$) et la vitesse initiale ($p < 10^{-3}$). À concentrations similaires de dabigatran, les valeurs moyennes de vitesse de croissance du caillot, densité, ETP et concentration moyenne au front de thrombine sont significativement plus élevées chez les patients très âgés avec une importante variabilité interindividuelle comparées à celles obtenues dans l'étude *in vitro*, suggérant un état d'hypercoagulabilité sous-jacent.

Conclusion. En conclusion, nous montrons pour la première fois que le Thrombodynamics® permet une analyse fiable de l'effet concentration-dépendant du dabigatran aussi bien sur les paramètres thrombinographiques que certains paramètres fibrinographiques. L'importance de la variabilité interindividuelle doit être précisée sur un plus grand nombre de patients âgés.

12-42 Analyse des non-conformités préanalytiques dans un laboratoire d'hématologie et mesures correctives

S. Bouzidi*, F. Chelly, S. Layouni, B. Nsiri

Laboratoire d'hématologie Biologique, Hôpital militaire de Tunis, Tunis, Tunisie

Introduction. La phase préanalytique, étape clé du processus biologique, constitue une source majeure d'erreur. En hématologie, les prélèvements pour les analyses d'hémostase sont particulièrement vulnérables aux variables préanalytiques en raison de la nature de l'échantillon biologique, pouvant finalement conduire à des résultats de tests inappropriés. Le but de notre travail est de recenser les non-conformités (NC) de la phase préanalytique en hématologie et de proposer les actions correctives correspondantes.

Matériels et méthodes. Notre étude est rétrospective, menée au laboratoire d'hématologie sur une période d'une année, du janvier au décembre 2017. Elle s'est intéressée aux NC des prélèvements. Le recensement des non-conformités a été réalisé sur la base des données enregistrées sur le système informatique du laboratoire. Il consiste à un enregistrement quotidien des NC détectées par catégorie d'analyse, par type d'anomalie et par service clinique.

Résultats. Notre étude a révélé un taux de NC des échantillons destinés aux analyses d'hématologie de 2,91 %. La catégorie d'analyse la plus concernée par les NC était celle de l'hémostase où 4,46 % des prélèvements étaient non conformes. La non-conformité la plus fréquente correspondait aux prélèvements coagulés, soit 61,42 % des NC totales. Les services cliniques les plus touchés par les NC étaient les services d'endocrinologie (8,76 %), de psychiatrie (8,08 %), d'oncologie (7,56 %) et de néonatalogie (6,98 %).

Discussion. Sur la base des recommandations des référentiels qualité et en vue d'optimiser les modalités de recueil des échantillons primaires, des séminaires de formation sur les bonnes pratiques de prélèvements sanguins ont été organisés au profil de tout le personnel paramédical de l'hôpital avec des affiches se rapportant à l'acte de prélèvement. Un manuel de prélèvement précisant les conditions particulières de prélèvement. Une fiche de NC a été aussi mise à la disposition du personnel du laboratoire d'hématologie. L'installation du système informatique aux différents laboratoires de biologie clinique de l'hôpital a permis également de gérer les NC.

Conclusion. La phase préanalytique est une étape importante du système de management de la qualité. La maîtrise de ce processus reste un défi permanent et doit faire intervenir tous les acteurs : cliniciens, biologistes et paramédicaux.

12-43 Le facteur V Leiden augmente le risque d'une pré-éclampsie mais pas celle d'une complication maternelle et/ou fœtale de la pré-éclampsie

M. Sassi*¹, S. Ben Abdallah¹, R. Chaabane¹, L. Khefacha¹, H. Bergaoui², F. Jbali³, H. Babba¹

¹ Laboratoire de biologie, EPS Fattouma Bourguiba, Centre de Maternité et de Néonatalogie, Monastir, Tunisie ; ² Service de gynécologie obstétrique, EPS Fattouma Bourguiba, Centre de Maternité et de Néonatalogie, Monastir, Tunisie ; ³ Service de réanimation, EPS Fattouma Bourguiba, Centre de Maternité et de Néonatalogie, Monastir, Tunisie

Introduction. Les pathologies vasculaires placentaires regroupent des pathologies hétérogènes sur le plan clinique mais dont le point commun réside dans la présence d'anomalies de la vascularisation placentaire. La pré-éclampsie, qui en fait partie, reste une pathologie grave, d'origine multifactorielle et souvent pourvoyeuse de complications maternelles et/ou fœtales. L'implication des anomalies prothrombotiques dans la survenue d'une pré-éclampsie a fait l'objet de nombreux travaux dont les résultats ont été contradictoires au fil des années ce qui n'a pas aidé à trancher la question. Nous nous proposons d'étudier l'association de la pré-éclampsie et ses complications avec des paramètres non génétiques (épidémiocliniques et biologiques) et génétiques à travers une étude observationnelle analytique de type cas/témoin.

Patients et méthodes. Nous avons recruté 178 femmes prises en charge au centre de maternité et de néonatalogie : 80 femmes pré-éclampsiques constituant le « groupe cas » et 99 femmes constituant le « groupe témoin ». Dans le groupe cas, les femmes peuvent avoir des complications maternelles (éclampsie, hématome rétroplacentaire, HELLP syndrome) et/ou fœtales (prématurité, retard de croissance intra-utérin, mort fœtale in utero). Les données épidémiocliniques et biologiques classiques ont été recueillies. Les mutations G1691A du gène du facteur V (ou FV Leiden) et G20210A du gène de la prothrombine ont été recherchées par PCR-RFLP. L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel SPSS version 25. Pour mesurer les associations, l'odds ratio (OR) avec son intervalle de confiance à 95 % ont été calculés. L'OR après analyse univariée et l'OR ajusté aux facteurs confondants après régression logistique multivariée ont été rapportés. Le seuil de significativité est fixé à 0,05 pour tous les tests.

Résultats. En comparant les fréquences génotypiques relatives au polymorphisme 1691G > A du gène du facteur V entre les deux groupes, une différence statistiquement significative est retrouvée ($p = 0,033$) contrairement au polymorphisme G2020A du gène de la prothrombine ($p = 0,449$). L'analyse univariée a montré que le FV Leiden augmente le risque de pré-éclampsie de 7,8 fois (IC95% [0,92-66,74] ; $p = 0,047$). Après régression logistique, l'association significative entre le FV Leiden et la pré-éclampsie a été retrouvée (ORa : 10,7 [1,23-93,06] ; $p = 0,032$). 37,5% des femmes pré-éclampsiques ont présenté une complication : 30 % de complication maternelles et 70 % de complications fœtales. Par ailleurs, le FVL n'expose pas à un risque plus élevé de pré-éclampsie compliquée (ORa : 0,17 [0,01-1,94] ; $p = 0,115$) contrairement au faible poids de naissance (< 2 kg).

Conclusion. A travers cette étude qui regroupe le plus grand échantillon de patientes pré-éclampsiques chez qui les mutations prothrombotiques ont été étudiées et publiées dans notre pays, nous concluons que le FV Leiden augmente le risque de pré-éclampsie sans majorer le risque d'une pré-éclampsie sévère ou compliquée. Les données relatives à la mutation du gène de la prothrombine nécessitent d'être ré-évaluées sur un plus grand échantillonnage.

12-44 Prévalence des facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse en fonction de l'âge

S. Chouchene*¹, A. Hajlaoui¹, M. Gaaloul¹, R. Mezrigui¹, M. Sassi², L. Khefacha², S. Boukhris³, L. Adnene³, H. Mohsen¹

¹ laboratoire d'hématologie et banque du sang, CHU Fattouma Bourguiba Monastir, Monastir, Tunisie ; ² Laboratoire de biologie, EPS Fattouma Bourguiba, Centre de Maternité et de Néonatalogie, Monastir, Tunisie ; ³ Service hématologie, CHU Monastir, Monastir, Tunisie

Introduction. La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une pathologie multifactorielle. Elle est la conséquence d'une sommation de facteurs synergiques d'imputabilité variable. Par ailleurs, largement étudiée chez l'adulte, elle est considérée comme très rare chez les enfants et les adolescents. D'où l'intérêt de la présente étude qui va évaluer la prévalence des différents facteurs de risque de la thromboembolie veineuse en fonction de l'âge.

Matériels et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique. Les données étaient recueillies sur une fiche de renseignements renfermant les données sociodémographiques et cliniques, les antécédents personnels et familiaux, les circonstances de découverte de la maladie, la nature, le nombre et les dates des accidents thromboemboliques veineux, les résultats des bilans et les traitements en cours. Les résultats analysés moyennant le logiciel IBM® SPSS® 21,0.

Résultats. Notre étude a inclus 90 patients avec une moyenne d'âge de 34 ± 19 ans et des extrêmes de 1 mois et 80 ans. Cette population est répartie en 4 tranches d'âge : ≤ 20 ans ($n = 19$), entre 21 et 40 ans ($n = 43$), entre 41 et 60 ans ($n = 18$) et > 60 ans ($n = 10$). On n'a pas noté de différences statistiquement significatives pour les différents présentations cliniques de la MTEV en fonction de l'âge. Cependant, la répartition des patients selon le sexe varie significativement en fonction de l'âge ($p = 0,01$) et on a noté une prédominance féminine au niveau de la tranche d'âge 21-40 ans (81,4 %). Nous avons aussi observé une variation de la prévalence des facteurs de risque en fonction de l'âge. En effet, les maladies inflammatoires, l'obésité et le diabète sont plus fréquents chez les sujets d'âge avancé, alors que d'autres facteurs comme l'utilisation de contraceptifs oraux, la grossesse et le post-partum restent impliqués chez la femme en âge de procréer. Quant à la thrombophilie, il s'est avéré que les déficits surviennent surtout chez les patients ≤ 20 ans. L'évolution de la prévalence des autres facteurs de risque de MTEV dans les différents groupes d'âge était ambiguë. En analysant le nombre de facteurs de risque contribuant au développement de la MTEV en fonction de l'âge, nous avons montré une accumulation de facteurs de risque ($FDR \geq 3$) chez les patients les plus âgés (> 60 ans) ; comparativement aux patients des groupes d'âge plus jeune.

Conclusion. L'évaluation des facteurs de risque de la MTEV est fondamentale pour prévenir à court terme ses complications potentiellement mortelles et à plus long terme ses récurrences. En effet, l'information délivrée aux patients sur les risques encourus associée à une éducation sur l'éviction des facteurs modifiables, contribue indéniablement à la prévention de ces accidents vasculaires.

Hémostase Endothélium, Willebrand et hémophilie

12-45 Diagnostic moléculaire de la maladie de von Willebrand de type 1C avec trouble de la clairance et mutation de la région propeptide

MD. Dubois*¹, S. Pierre-Louis², C. Bourdin³, C. Denis⁴, J. Rabout², F. Michel⁵, MN. Yerro², S. Molcard², R. Nevier¹, ON. Pierre-Louis¹

¹ EA 7525 vulnérabilité cardiovasculaire dans un environnement caribéen, Université des Antilles Campus de Schoelcher, Schoelcher, Martinique ; ² Centre de ressource et de compétence des maladies hémorragiques et constitutionnelles, CHU de Martinique, Fort-de-France, Martinique ; ³ Laboratoire d'hématologie, Plateau technique du CHU de la Martinique, Fort-de-France, Martinique ; ⁴ UMR_s 770, Université Paris Sud XI- Faculté de Médecine, Le Kremlin-Bicêtre ; ⁵ Pharmacie, CHU de Martinique, Fort-de-France, Martinique

Introduction. La maladie de von willebrand de type 1 avec trouble de la clairance (VWD1C) est une pathologie hémorragique héréditaire peu décrite dans la littérature. Elle résulte de la présence de variants de séquence du domaine D3 du VWF, tel que décrit pour le variant Vicenza (p. Arg1205His). Cette étude décrit pour la première fois un groupe de mutations situées dans région propeptide et responsable du phénotype 1C, fortement représenté en région insulaire. Le VWF est synthétisé sous la forme d'un monomère composé de plusieurs domaines protéiques : il subira avant sa sécrétion, une modification post traductionnelle complexe au sein des cellules endothéliales (O'Sullivan et col., 2018). Ceci inclut à la fois les N-et O-glycosylations, la multimérisation de cette protéine et enfin le clivage protéolytique du propeptide (domaines D1 et D2), qui servira de protéine chaperonne : il pourrait ainsi jouer un rôle clef dans la multimérisation et le stockage du VWF. En raison du rôle régulateur possible du VWFpp sur la clairance du VWF mature, nous avons initié un recueil de données cliniques, biologiques et moléculaires. Ces résultats suggèrent la possible implication physiopathologique du VWFpp dans la régulation de la clairance du VWF.

Matériels et méthodes. Le diagnostic clinique de la VWD1C a été confirmé par la technologie IDT ciblant le gène codant le VWF. L'échantillonnage a été réalisé au Centre de Ressource Biologique/CRC-MHC.

Résultats. La VWD de type 1C a été diagnostiqué chez 21 patients Martiniquais, dont 15 femmes et 7 hommes âgés de 15 à 94 ans présentant en moyenne un taux de VWF:Ag = 21,4 UI/dL (majoritairement de groupe O+) avec un un ratio de VWF:Rco/VWF:Ag = 0,76 et un FVIII:C

= 28,2 %. L'analyse des multimères de 5 patients montre une réduction modérée des formes de haut poids moléculaires et le dosage du VWFpp démontre un ratio VWF:pp/VWF:Ag augmenté (de 3,85 à 7,25), évocateur d'une clairance augmentée du VWF mature. Différentes mutations faux sens et polymorphismes ont été identifiées dans la région propeptide et le VWF mature. Trois mutations faux-sens : p.Val510Val p.Ala631Val et p.Met740Ile décrites comme très peu délétères, sont localisées au niveau du domaine D2 du propeptide. La mutation p. Val510Val située dans l'exon 13, est non décrite dans la littérature et concerne tous les patients porteurs de VWD1C. Localisée dans l'exon 15, la mutation p.Ala631Val touche 15 patients de cette cohorte. Le polymorphisme p.Met740Ile, situé dans l'exon 17 impacte une vingtaine de patients d'origine afro-caribéenne.

Discussion. Nous constatons une grande variabilité des taux de VWF:Ag, VWF:Rco/VWF:Ag et FVIII:C : ceci étant probablement dû à la présence de polymorphismes spécifiques du VWF, tels que la p.Asp1472His, faussant les dosages biologiques. Pour la variante p.Val510Val, des logiciels bio-informatiques prédisent une possible anomalie d'épissage pouvant entraîner la délétion de 6 nucléotides, aboutissant à l'expression d'un VWF tronqué. A ce jour, les troubles de la clairance sont connus comme étant associés à une dérégulation fonctionnelle du VWF, ou une altération des récepteurs avec lesquels ils interagissent (LRP1, SR-AI, localisées à la surface des macrophages). Ceci pourrait également être en lien avec la dérégulation des fonctions endothéliales et hépatiques (O'Sullivan *et al.*, 2018).

Conclusion. La mise en place d'un suivi personnalisé et du conseil génétique est fortement recommandée pour les patients porteurs de VWD1C. La détermination du rôle physiopathologique du propeptide permettra de mieux appréhender les mécanismes moléculaires qui en découlent.

12-46 Étude des multimères du facteur Willebrand et de la mutation R1060W du gène ADAMTS13 dans une cohorte de 114 patients atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis

N. Beranger¹, S. Benghezal¹, S. Savigny¹, S. Capdenat¹, B. Joly¹, P. Coppo², A. Stepanian¹, A. Veyradier¹

¹ Hématologie biologique, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Université Paris Diderot, Paris ; ² Hématologie clinique, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Université Pierre et Marie Curie, Paris

Introduction. La protéase ADAMTS13 régule spécifiquement l'activité hémostatique du facteur Willebrand (VWF) en clivant ses multimères de haut poids moléculaire (MHPM). Le déficit fonctionnel sévère en ADAMTS13 définit le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), une forme de microangiopathie thrombotique pouvant être héréditaire (syndrome d'Uppshaw-Schulman, USS) ou acquise (principalement auto-immune). Le déficit en ADAMTS13 entraîne une accumulation de MHPM du VWF et la formation spontanée de microthrombi dans la circulation. Le PTT acquis est une urgence vitale nécessitant une prise en charge rapide, mais sa présentation clinique initiale est extrêmement hétérogène et pourrait être associée à la distribution multimérique du VWF. La méthode de référence pour l'étude des multimères du VWF est l'électrophorèse, méthode longue et complexe. Le premier axe de ce travail a donc été d'adapter une méthode d'appréciation de la distribution multimérique du VWF basée sur un test ELISA mettant en jeu sa capacité de liaison au collagène et de l'appliquer à une cohorte de patients atteints de PTT. La distribution multimérique du VWF a ensuite été comparée à la présentation clinicobiologique initiale de chaque patient. D'autre part, une mutation du gène ADAMTS13 (R1060W) classiquement rapportée chez des patients USS, a été décrite chez seulement 3 patients atteints de PTT acquis auto-immun. Le deuxième axe a consisté à rechercher la mutation R1060W du gène ADAMTS13 dans cette cohorte.

Patients et méthodes. Les données cliniques et biologiques d'une cohorte de 114 patients atteints de PTT acquis et de 9 patients USS utilisés comme contrôles ont été collectées. Chez tous les patients, la capacité de liaison au collagène (VWF:CB) a été mesurée, une électrophorèse des multimères du VWF a été réalisée et le taux de MHPM a été calculé. La distribution multimérique du VWF a été comparée à la présentation clinicobiologique de chaque patient (âge, sexe, présence de signes neurologiques, présence d'une insuffisance rénale, d'une ischémie d'organe, d'une auto-immunité anti-ADAMTS13, hémoglobine, plaquettes, LDH, créatinine). Enfin, la mutation R1060W du gène ADAMTS13 a été recherchée par la méthode de Sanger chez 98/114 PTT acquis.

Résultats. Chez les 114 PTT acquis la distribution multimérique du VWF est hétérogène avec cependant une prédominance de perte de MHPM ; à l'inverse cette étude révèle un excès de MHPM chez les 9 USS. Les études de corrélation effectuées entre le ratio VWF:CB/VWF:Ag et le pourcentage de MHPM du VWF et entre le VWF:CB et le taux de MHPM sont statistiquement significatives ($p < 10^{-4}$). Une association entre VWF:CB < 70 %, taux de MHPM $< 37,3$ UI/dL et présence d'une auto-immunité anti-ADAMTS13, sévérité des signes neurologiques et profondeur de la thrombopénie ($p < 0,05$) est mise en évidence. La mutation R1060W n'a été retrouvée chez aucun patient.

Conclusion. La mesure de VWF : CB est un reflet satisfaisant de la distribution multimérique du VWF. L'association clinicobiologique entre

perte de MHPM, auto-immunité anti-ADAMTS13 et gravité clinique initiale mise en évidence pose une hypothèse physiopathologique quant à la cinétique de formation des microthrombi dans le PTT acquis auto-immun. L'absence de mutation R1060W dans notre cohorte de PTT acquis permet vraisemblablement d'écarter son implication dans le développement de l'auto-immunité anti-ADAMTS13.

12-47 Étude de la conformation d'ADAMTS13 dans le purpura thrombotique thrombocytopénique acquis de l'enfant

B. Joly¹, E. Roose², S. Benghezal¹, S. Capdenat¹, S. Savigny¹, C. Pignoret¹, N. Vandeputte³, A. Vandenbulcke², A. Stepanian¹, K. Vanhoorelbeke², P. Coppo³, A. Veyradier¹, Centre national de référence des microangiopathies thrombotiques CNR-MAT, filière de santé maladies rares immuno-hématologiques MaRIH

¹ Hématologie biologique, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Université Paris Diderot, Paris ; ² Laboratory for thrombosis research, KU Leuven Kulak campus Kortrijk, Courtrai, Belgique ; ³ Hématologie clinique, CHU Saint-Antoine, Paris

Introduction. Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est une microangiopathie thrombotique (MAT) définie par un déficit fonctionnel sévère en ADAMTS13 (activité < 10 %), la protéase spécifique de clivage du facteur Willebrand. Le PTT est une maladie rare dont la prévalence annuelle est de ~ 10 cas par million d'habitants. Le déficit sévère en ADAMTS13 est soit congénital (mutations bialléliques du gène ADAMTS13, ~ 5 % des cas), soit acquis (autoanticorps anti-ADAMTS13, ~ 95 % des cas). Chez l'adulte (90 % des cas de PTT), dans la forme acquise idiopathique du PTT, la conformation d'ADAMTS13 est anormalement « ouverte » à la phase aiguë et vraisemblablement liée à la présence d'autoanticorps anti-ADAMTS13. L'objectif de ce travail est d'étudier la conformation d'ADAMTS13 dans les formes idiopathiques et non idiopathiques du PTT acquis de l'enfant.

Patients et méthodes. Du 1^{er} janvier 2000 au 31 décembre 2017, tous les patients pédiatriques présentant une forme acquise de PTT ont été colligés à partir du Registre du CNR-MAT. En sus de l'investigation d'ADAMTS13 nécessaire pour le diagnostic, l'antigène ADAMTS13 a été mesuré par un ELISA ultrasensible maison (3H9-ELISA). Chez les patients dont l'antigène ADAMTS13 est supérieur à 0,03 $\mu\text{g/mL}$, la conformation d'ADAMTS13 est étudiée par un ELISA maison mettant en jeu un anticorps anti-ADAMTS13 conformationnel (1C4), et un anticorps activateur anti-ADAMTS13 dirigé contre le domaine CUB1 d'ADAMTS13 (17G2). Les résultats sont exprimés en index conformationnel (IC) d'ADAMTS13 : un IC inférieur à 0,5 reflète une conformation fermée (normale) et un IC supérieur à 0,5 reflète une conformation ouverte (anormale).

Résultats. Quatre-vingt patients pédiatriques (44 échantillons plasmatiques disponibles à la phase aiguë et 36 en rémission) ont été colligés pour cette étude. À la phase aiguë de la maladie, 18/44 patients ont un taux d'antigène détectable (0,030-1,424 $\mu\text{g/mL}$), et 26/44 patients ont un taux d'antigène inférieur à 0,030 $\mu\text{g/mL}$. En rémission, 35/36 patients ont un taux d'antigène détectable (0,076-1,587 $\mu\text{g/mL}$). Nous ne rapportons pas de différence significative du taux d'antigène ADAMTS13 entre les groupes de PTT idiopathiques et non idiopathiques à la phase aiguë ($n = 26$ et $n = 18$, respectivement) ou en rémission ($n = 21$ et $n = 15$, respectivement). La conformation d'ADAMTS13 est étudiée chez tous les patients pédiatriques dont le taux d'antigène ADAMTS13 est supérieur à 0,03 $\mu\text{g/mL}$ (53 échantillons dont 18 en phase aiguë et 35 en rémission). À la phase aiguë du PTT, ADAMTS13 adopte une conformation ouverte chez 11 patients (11/18, 61 %), et fermée chez 7 patients (7/18, 39 %). En rémission, ADAMTS13 adopte une conformation fermée chez 21 patients (21/35, 60 %), et ouverte chez 14 patients (14/35, 40 %). Nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les profils de conformation d'ADAMTS13 des formes idiopathiques versus les formes non idiopathiques de PTT chez l'enfant.

Conclusion. Dans le PTT acquis à révélation pédiatrique, l'étude de la conformation d'ADAMTS13 montre une tendance similaire à celle de l'adulte avec cependant une dichotomie « conformation ouverte d'ADAMTS13 en phase aiguë/fermée en rémission » moins tranchée.

12-48 Un syndrome de Willebrand acquis sévère : deux rémissions obtenues grâce à plusieurs lignes de traitement du myélome indolent sous-jacent incluant daratumumab plus autogreffe

C. Nicol¹, JR. Eveillard², G. Guillerm², JC. Ianotto², H. Galinat³, B. Pan-Petesht¹

¹ Institut de cancérologie et d'hématologie, CHRU de Brest Hôpital Morvan, Brest ; ² Hématologie clinique, CHRU de Brest, hôpital Morvan, Brest ;

³ Laboratoire d'hématologie, CHRU de Brest, Brest

Introduction. Le syndrome de Willebrand acquis (SWA) est un syndrome rare et sous-diagnostiqué. Les hémopathies lymphoïdes représentent l'étiologie principale, en particulier indolentes comme des

MGUS (1). La prise en charge représente un défi par la gestion du risque hémorragique et sur la décision d'utiliser un traitement étiologique.

Résultats. Un homme de 60 ans est vu en consultation en décembre 2009 pour un syndrome hémorragique d'apparition récente, avec des gingivorragies un important hématome du bras. Son seul antécédent personnel est une amygdalectomie réalisée sans complications, et il n'y a pas d'histoire familiale hémorragique. L'examen clinique est sans particularité en dehors du syndrome hémorragique. Les explorations retrouvent un ratio TCA allongé à 1,56, un facteur VIII à 7 %, un dosage de VWF:Ag à 7 % et un VWF:RCo à 10 %. La NFS, le fibrinogène et le TP sont normaux. La TSH est normale. Un pic monoclonal sérique IgG kappa à 9,2 g/L et des chaînes légères libres kappa à 500 mg/L (ratio kappa/lambda = 30) sont détectés. La fonction rénale, le calcium et l'albumine sont normaux. Aucune lésion ostéolytique n'est retrouvée sur des radiographies corps entier. Le myélogramme montre un excès de plasmocytes > 10 %.

Un diagnostic de SWA lié à un myélome indolent est posé. Malgré l'absence des critères classiques de traitement d'un myélome, le traitement étiologique de ce SWA est commencé.

Le patient reçoit 3 cures de BMP (bortézomib, melphalan, prednisone) suivies de deux ans de thalidomide en entretien, induisant une disparition du syndrome hémorragique clinique et une normalisation biologique de l'hémostase corrélée à la réponse hématologique du myélome (TBRP). Le thalidomide est arrêté en mars 2012 sur toxicité neurologique.

En 2016, le patient subit 3 hémorragies digestives transfusion-requérantes sur une période de 3 mois, avec des dosages de VWF:Ag, VWF:Ac et de FVIII effondrés en corrélation à une réaugmentation du pic monoclonal à son niveau initial. Le myélome reste indolent selon les critères OMS 2016, mais une deuxième ligne de traitement du myélome par daratumumab et autogreffe est initiée, ainsi qu'une prophylaxie quotidienne en concentré de VWF.

À nouveau, l'efficacité du traitement sur le myélome (TBRP) est corrélée à la disparition du SWA clinique et la normalisation des paramètres d'hémostase, malgré la réduction progressive puis l'arrêt de la prophylaxie.

Discussion. Le SWA peut induire des hémorragies mortelles. La thérapeutique est axée sur le versant hémorragique (préventif et curatif), associée au traitement étiologique car seul traitement potentiellement curatif (1). Aucun examen existant n'affirme le lien de causalité entre une hémopathie indolente et un SWA. La corrélation des réponses SWA et du myélome aux deux lignes de traitement antimyéломateux rend ici la causalité très probable. De façon intéressante, la réponse biologique au myélome précède celle du SWA, et l'amélioration clinique du SWA précède son amélioration biologique.

Conclusion. Notre cas montre l'évolution sur neuf ans d'un SWA associé à un myélome indolent, marqués par des épisodes hémorragiques sévères et deux lignes de traitement antimyéломateux. Il montre à notre connaissance le premier cas de rémission d'un SWA associée à la TBRP du myélome sous-jacent en réponse au daratumumab suivi d'autogreffe.

12-49 Les anticoagulants circulants au cours de l'hémophilie : expérience du service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, hôpital 20-Août Casablanca

W. Matrane^{*1}, N. Khoubila², S. Laajouri², B. Oukkache³, S. Cherkaoui², M. Qachouh¹, M. Lamchahab⁴, M. Bendari², M. Rachid⁵, A. Madani², M. Harif², 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 Laboratoire d'hématologie, centre hospitalier universitaire 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. La survenue d'anticoagulant circulant au cours de l'hémophilie est considérée actuellement comme une des plus sérieuses complications du traitement substitutif. En compromettant à des degrés divers l'efficacité des facteurs antihémophiliques, ces inhibiteurs gênent en effet considérablement la prise en charge thérapeutique des hémophiles. L'objectif de notre travail est d'évaluer la fréquence de survenue d'anticoagulant circulant chez les patients suivis dans notre service et de déterminer le profil de ceux ayant développé des inhibiteurs.

Matériels et méthodes. C'est une étude rétrospective ayant porté sur l'ensemble des hémophiles de notre service. Le critère d'inclusion était l'acquisition d'anticoagulant circulant. Le traitement substitutif était administré selon la gravité de l'accident hémorragique, soit à l'hôpital du jour ou en hospitalisation. La recherche d'anticorps inhibiteurs était effectuée avec la méthode de Bethesda classique.

Résultats. Parmi les 250 hémophiles suivis dans notre structure, 10 % (n = 25) avaient développé d'anticoagulants circulants. La médiane d'âge était de 25 ans. L'exposition médiane (JCPA) était de 110 jours [15 j-430 j]. Dans notre série, 72 % (n = 18) des patients avaient une

hémophilie A majeure, 16 % (n = 4) avaient une hémophilie A modérée et 12 % (n = 3) avaient une hémophilie B majeure avec un phénotype hémorragique clinique sévère chez 72 % des patients et modéré chez 28 % des patients. La notion d'inhibiteurs dans la famille était signalée chez 12 % (n = 3) des cas. Nos patients sont traités soit par FAH recombinantes ou plasmatiques en fonction de la disponibilité, ou par PFC en cas de rupture des FAH. 56 % (n = 14) des cas avaient développé des Ac de type faible répondeur et 44 % (n = 11) des patients étaient des forts répondeurs. Les modalités thérapeutiques ayant été utilisées sont l'induction de tolérance immune, corticothérapie, immunothérapie et FVIIa recombinant (Novoseven).

Conclusion. Dans notre contexte les ressources économiques sont limitées et le système d'assurance-maladie est largement insuffisant pour assurer la prise en charge d'une pathologie aussi lourde et coûteuse. C'est pourquoi le traitement est majoritairement épisodique en cas d'accident hémorragique et la survenue d'inhibiteurs demeure un véritable challenge de PEC.

12-50 Chirurgie traumatologique chez l'hémophile : Le point sur les difficultés et les résultats

W. Matrane^{*1}, N. Khoubila², S. Laajouri², B. Oukkache³, S. Cherkaoui², M. Qachouh¹, M. Lamchahab⁴, M. Bendari², M. Rachid⁵, A. Madani², M. Harif², 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 Laboratoire d'hématologie, centre hospitalier universitaire 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. L'arthropathie hémophilique est douloureuse, destructrice et invalidante. Elle prédomine au niveau des articulations portantes. Son traitement chirurgical peut être extra ou intra-articulaire et le plus souvent par arthroplastie avec prothèse totale. Une prise en charge rigoureuse par un hématologue est primordiale lors de la phase pré, per et postopératoire immédiate, aussi pendant la rééducation.

Les services d'Hématologie et d'Orthopédie du centre hospitalier universitaire apportent conjointement les résultats de leur expérience dans la prise en charge des arthropathies hémophiliques.

Matériels et méthodes. Étude rétrospective de juin 2017 au septembre 2018. Ont été inclus tout les patients suivis pour hémophilie A ou B avec ou sans ACC, ayant subi une intervention chirurgicale orthopédique. Les indications ont été posées en RCP et le traitement substitutif était adapté à chaque patient en fonction du poids avec ajustement quotidien en fonction du taux du FAH résiduel et de la clinique.

Résultats. Durant la période d'étude seulement 8 patients avaient bénéficié d'une intervention chirurgicale orthopédique. La médiane d'âge était de 32 ans à l'opération. 62,5 % (n = 5) des patients avaient une hémophilie A majeure, 12,5 % (n = 1) avaient une HA modérée et 25 % (n = 2) avaient une hémophilie B majeure. Ils étaient tous de phénotype hémorragique sévère. La notion d'inhibiteurs a été retrouvée chez un seul patient. Nous rapportons 5 cas de prothèse totale du genou, un cas de prothèse totale de la hanche, un cas d'arthrodèse de la cheville et un cas de tarsectomie. Une plaque visée a été mise en place pour une fracture traumatique du fémur. L'amélioration fonctionnelle était très appréciable bien que la mobilité reste souvent assez limitée et les complications étaient peu fréquentes.

Conclusion. Nos résultats cliniques et radiologiques sont satisfaisants, assurant une bonne récupération de la qualité de vie chez ces patients. La limite de notre travail reste le nombre de cas limité. Ce dernier point est cependant inhérent à la rareté de la pathologie et au coût exorbitant de telle intervention. Cependant nous considérons que le résultat sur la reprise d'activité justifie ce coût.

12-51 La maladie de Willebrand : à propos de 9 cas

S. Gherras*, M. Allouda, K. Ait Seddik, N. Dali, H. Ait Ali

Service d'hématologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie

Introduction. La maladie de Willebrand (MW) est la plus fréquente des maladies constitutionnelles de l'hémostase. Elle est dû à un déficit quantitatif et/ou qualitatif en facteur Willebrand (Von Willebrand factor [VWF]) qui est une glycoprotéine qui joue un rôle clé dans l'hémostase. La prévalence de la MW, est de l'ordre de 1 % de la population générale. Elle est caractérisée par une grande hétérogénéité clinique, biologique et moléculaire. Sa transmission génétique se fait sur le mode autosomale le plus souvent dominant. Dans cette étude, nous rapportons les cas de 9 patients suivis dans un service d'hématologie adulte.

Patients et méthodes. Notre étude est rétrospective, descriptive. Allant de 1998 à 2018.

Nous avons analysé les aspects épidémiologiques, les caractéristiques clinico-biologiques et thérapeutiques des patients et leur évolution.

Résultats. Neuf patients ont été répertoriés. Il s'agit de 6 femmes et 3 hommes. L'âge médian est de 31 ans (20-67 ans). L'âge médian du début de la symptomatologie (âge de début des saignements) est de 15 ans (5 ans-37 ans).

Les hémorragies les plus fréquemment rencontrées étaient : épistaxis récidivantes chez 6 patients, ménorragies et/ou métrorragies chez 6 patientes, 1 cas d'hémorragie grave du post-partum, 1 cas d'hématome du psoas et 2 cas d'hémopéritoine. 2 patients ont présenté chacun 1 épisode d'hémorragie digestive. Nous n'avons noté aucun cas d'hémarthrose.

Le bilan d'hémostase était perturbé chez tous les patients (TS allongé, TCA allongé, TP et taux de fibrinogène normaux.) Les dosages de VWF : VWF:Ag et/ou VWF:RCo et de facteur VIII étaient comme suit : trois patients avaient un taux de VWF:Ag < 1,6 %. Les autres étaient égales à : 2 %, 5,6 %, 22 % et 45 %. Le taux de VWF:RCo : 4,5 % et 46 %. Pour le taux de facteur VIII : cinq patients avaient un taux < 4 % et un patient à 62 %.

Nous avons classé 5 patients de type 3 et 3 patients de type 1. Le taux médian d'Hb = 11,1 (4,4-13,8), le nombre médian de plaquettes = 284 G (182 G-415 G). Il n'y a eu aucun cas de thrombopénie au cours de l'évolution. Les études génotypiques et moléculaires n'ont pas pu être réalisées chez nos patients. Les patients type 3 ont tous été traités par des concentrés de facteurs Willebrand associés au facteur VIII (première inj) à plusieurs reprises. 7 patients ont nécessité des transfusions de culots globulaires. Deux patients ont présentés une allergie au facteur VIII. Un patient est porteur d'une Hépatite C. Deux pts ayant un score hémorragique élevé, reçoivent une prophylaxie par Willfactin 2 fois par semaine (une patiente depuis 2 ans et un autre depuis 2 mois) avec un bon résultat (diminution significative des épisodes hémorragiques).

Conclusion. La maladie de Willebrand est une maladie rare, qui nécessite une exploration biologique approfondie afin de préciser le type pour une meilleure prise en charge du patient.

Le type 3 est plus fréquent dans notre série contrairement à la littérature (< 5 %).

12-52 Suivi des hémophiles et prise en charge des complications

N. Ameer¹, M. Zaier^{*2}, M. Gormazi¹, K. Zahra¹, E. Bouslama², B. Achour², Y. Ben¹, K. Abderrahim²

¹ Hématologie, CHU F Hached, Sousse, Tunisie ; ² Hématologie clinique, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Introduction. L'hémophilie est une maladie héréditaire récessive liée au chromosome X. Seul les hommes sont atteints. Elle implique une diminution voire un déficit total en facteur VIII (hémophilie A) ou IX (hémophilie B) ce qui entraîne un trouble de la coagulation par conséquent des hémorragies répétées. Les hémorragies articulaires et musculaires conduisent progressivement à des arthropathies et des atrophies musculaires handicapantes suivies de retentissements sociaux, économiques, professionnelles, voire même psychologiques.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude descriptive exhaustive de tous les hémophiles suivis au service d'hématologie Farhat Hached Sousse Tunisie.

Résultats. Au total 102 hémophiles sont suivis dans notre service. 76 cas d'hémophilie A (74 %), 26 cas d'hémophilie B (25 %), d'âge moyen 24 ans (extrêmes 1 ans-58 ans) dont 29 % enfants (30 cas) et 70 % adultes (72 cas), 17 % (18 cas) sont classés hémophilie sévère, 46 % (47 cas) hémophilie modérée et 36 % (37 cas) hémophilie mineure. 93 cas sont sous traitement à la demande et 9 sous traitement prophylactique. 71 % (73 cas) sont traités par les facteurs plasmatiques et 28 % (29 cas) sont traités par les facteurs recombinants. 3 hémophiles ont présenté un épisode hémorragique grave ayant nécessité leur hospitalisation, 2 hématomes du psoas et une hémorragie digestive. 19 cas sont compliqués d'arthropathies dont 4 sont des enfants dont 2 ont bénéficié de synovectomie et 3 adultes jeunes ont eu des prothèses 1 PTH et 2 PTG. 3 cas ont développé un inhibiteur anti-VIII. 7 cas compliqués d'hépatite C et un cas de HIV.

Conclusion. L'amélioration de la qualité de vie des hémophiles nécessite une prise en charge multidisciplinaire et une intervention à plusieurs niveaux.

12-53 À propos d'une association entre une hémophilie A acquise et une maladie associée aux immunoglobulines G4 : existe-t-il un lien physiopathologique ?

S. Sanges¹, B. Carpentier¹, E. Jeanpierre^{*2}, S. Lacroix-Desmazes³, J. Russick³, S. Delignat³, B. Lopez⁴, R. Dubois⁵, E. Hachulla¹, PY. Hatron¹, C. Paris⁶, S. Susen², D. Launay¹, L. Terriou¹

¹ Département de médecine interne et immunologie clinique, CHU, INSERM U 995, Lille ; ² Institut d'hématologie-transfusion, CHU, INSERM U 1011, Lille ; ³ UMRS 1138, INSERM Cordeliers, Paris ; ⁴ Institut d'immunologie, CHU, Lille ; ⁵ Institut d'anatomopathologie, CHU, Lille ; ⁶ Institut d'hématologie-transfusion, CHU, Lille

Introduction. Un patient de 75 ans a été adressé pour lymphadénopathies cervicales. Un bilan sanguin systématique effectué avant la lymphadénectomie a révélé un allongement du TCA, des taux faibles de facteur VIII et un titre élevé d'anticorps anti-VIII, posant le diagnostic d'hémophilie A acquise (AHA). Le bilan histologique d'une adénopathie cervicale a révélé une hyperplasie folliculaire bénigne avec infiltration de plasmocytes IgG4 positifs ; et les taux sériques d'IgG4 étaient nettement élevés, ce qui est caractéristique de la maladie associée aux IgG4 (IgG4-RD). Ce patient présentait donc une AHA associée à une IgG4-RD et a été traité avec succès par prednisone durant 9 mois. Neuf mois après l'arrêt des corticostéroïdes, une rechute a nécessité l'instauration d'un traitement par rituximab.

En nous basant sur cette observation, nous avons voulu étudier la possibilité d'un lien physiopathologique entre les deux maladies, en déterminant l'isotype des autoanticorps anti-VIII.

Matériels et méthodes. Grâce à un dosage par technique ELISA modifiée, les taux circulants d'anticorps IgG4 et IgG1 anti-facteur VIII (isotypes les plus fréquents des inhibiteurs du facteur VIII) ont été mesurés dans le sérum de notre patient et dans un groupe témoin de 7 patients présentant une AHA mais sans IgG4-RD connu.

Résultats. L'inhibiteur du facteur VIII était principalement d'isotype IgG4, avec un rapport IgG4/IgG1 anti-VIII à 42 au diagnostic et à 268 lors d'une rechute chez notre patient atteint d'AHA associée à l'IgG4-RD. Ce ratio semblait inférieur dans le groupe témoin (médiane [min ; max] : 8,1 [0,4 ; 56]) ; cependant, les témoins n° 1 et n° 2 avaient des rapports IgG4/IgG1 anti-VIII élevés, proches de celui de notre patient au moment du diagnostic (56 et 41, respectivement). Aucun des témoins n'avait un rapport IgG4/IgG1 anti-VIII proche de la valeur observée lors de la rechute de notre patient. Globalement, ces résultats suggèrent une production préférentielle d'anticorps anti-VIII de la sous-classe d'IgG4 chez notre patient, bien que cela puisse ne pas être spécifique de l'AHA associée à l'IgG4-RD.

Les anticorps anti-VIII IgG4 ne représentaient qu'une faible proportion des anticorps sériques totaux IgG4 de nos patients, avec un rapport de $2,7 \times 10^{-3}$ au diagnostic et de $1,0 \times 10^{-3}$ lors de la rechute. Ces valeurs semblaient plus élevées dans le groupe témoin (médiane [min ; max] : $4,6 \times 10^{-2}$ [$4,4 \times 10^{-3}$; $1,79 \times 10^{-1}$]). Ceci suggère que la production d'anticorps IgG4 anti-VIII ne rend pas compte de l'augmentation des taux sériques d'IgG4 observés chez notre patient, confortant ainsi le caractère polyspécifique de la prolifération des plasmocytes dans l'IgG4-RD.

Conclusion. Nous rapportons ici un cas d'AHA associée à l'IgG4-RD, une combinaison inhabituelle de deux maladies immunologiques rares. Nous avons pu montrer que les anticorps anti-facteur VIII étaient principalement de l'isotype IgG4, en particulier lors d'une rechute, ce qui pourrait suggérer un lien pathogène entre les deux.

12-54 Coût annuel des facteurs de coagulation chez les patients atteints d'hémophilie A sévère : analyse ancillaire de l'étude HEMONIS

B. Polack^{*1}, M. Trossaert², C. Godard³, A. Pruvot⁴, K. Veerabudun⁵, JM. Pinguet⁶

¹ Hématologie, CHU de Grenoble, Grenoble ; ² Service d'hématologie biologique, CHU de Nantes, Nantes ; ³ Médico-économie, Roche SAS, Paris ; ⁴ Affaires médicales, Roche SAS, Paris ; ⁵ Recherche et développement, Aixial, Boulogne-Billancourt ; ⁶ Accès national, Roche SAS, Paris

Introduction. HEMONIS est une étude de cohorte nationale, multicentrique, rétrospective, ayant permis de détailler la prise en charge thérapeutique des patients français atteints de HA Sev. Cette prise en charge est basée sur le traitement substitutif de facteurs de la coagulation. Ces concentrés s'administrent sur demande (SD), lors de la survenue d'un accident hémorragique, ou bien en prophylaxie de façon continue, intermittente et/ou avant une circonstance favorisant les hémorragies telle qu'une intervention chirurgicale. Le développement d'un inhibiteur anti-FVIII oriente la prise en charge soit vers un protocole d'Induction de Tolérance Immune (ITI) par des injections fréquentes de fortes doses de FVIII, soit vers le traitement ou la prophylaxie des saignements par les agents by-passants (ABP). Cette analyse ancillaire de l'étude HEMONIS a pour objectif d'estimer le coût annuel des facteurs de coagulation chez les patients atteints de HA Sev.

Patients et méthodes. Les patients étaient inclus dans l'étude selon leur statut inhibiteur : Avec Inhibiteur anti-FVIII (AI) et Sans Inhibiteur (SI). Le coût de chaque régime thérapeutique (prophylaxie, SD et ITI) a été estimé par la consommation en facteur de coagulation. Les tarifs français ont été utilisés (Feiba[®]: 0,90 €/U ; Novoseven[®]: 0,60 €/µg ; FVIII : 0,64 €/U) pour déterminer le coût des traitements. Les coûts totaux ont été estimés individuellement pour chaque patient puis annualisés afin d'améliorer la comparabilité des résultats.

Résultats. Un échantillon représentatif de 66 patients HA Sev était analysé : 36 patients SI (âge médian : 32 ; poids médian : 75,3 kg) et 30 patients AI (âge médian : 22 ; poids médian 66,8 kg). À la dernière visite, le traitement le plus fréquent était la prophylaxie à base de FVIII chez les patients SI (81 %) et l'ITI chez les patients AI (40 %). Chez les patients SI

traités par FVIII, le coût moyen (médian) annuel par patient était de 216,11 € (204,92 €) pour les patients sous prophylaxie (n = 25) et 78,68 € (55,69 €) pour les patients sous traitement SD (n = 9). Chez les patients AI sous ITI (traités par FVIII), le coût total annuel par patient était de 1 215 799,00 € (641,52 €) pour le traitement de fond (n = 13) et 76,59 € (4,20 €) pour le traitement des saignements (n = 11). Les patients AI sous prophylaxie, (n = 6) ou SD (n = 9) (traités par ABP), le coût total annuel par patients était respectivement de 811,26 € (795,29 €) et 184,19 € (140,65 €).

Conclusion. Cette étude montre le fardeau économique élevé des patients HA Sev, particulièrement chez les patients avec inhibiteurs pour lesquels le coût de la prophylaxie est estimé à plus de 800 000 € par an. Cependant, cette stratégie de traitement est encore associée à des bénéfices limités sur la réduction des saignements et constitue un important fardeau pour les patients. Cette étude souligne le besoin de traitements coût-efficaces pour traiter les patients HA Sev.

12-55 Évaluation médico-économique d'émicizumab par rapport aux agents by-passants dans la prévention des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII

B. Polack¹, M. Trossaert², C. Godard³, M. Cousin⁴, S. Baffert⁴, A. Pruvot⁵, JM. Pinguet⁶

¹ Hématologie, CHU de Grenoble, Grenoble ; ² Service d'hématologie biologique, CHU de Nantes, Nantes ; ³ Médico-économie, Roche SAS, Paris ; ⁴ Médico-économie, CEMKA, Bourg la Reine ; ⁵ Affaires médicales, Roche SAS, Paris ; ⁶ Accès national, Roche SAS, Paris

Introduction. Le développement d'un inhibiteur anti-FVIII est la complication la plus grave de l'hémophilie A. Émicizumab a obtenu le 23 février 2018 une AMM dans la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII. Dans le cadre de son inscription sur la liste des produits remboursés par l'assurance-maladie, émicizumab a fait l'objet d'une évaluation par la Haute Autorité de santé (HAS) : la Commission de la Transparence (CT) lui a attribué un SMR important et une ASMR II, et une analyse médico-économique a été évaluée par la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Cette analyse a pour objectif d'évaluer le ratio coût-efficacité (RDCR) d'émicizumab par rapport à la prise en charge actuelle par agent by-passants (ABP) en fonction de l'âge des patients.

Matériels et méthodes. L'analyse repose sur un modèle de Markov à deux états de santé (vivant, décédé), sur un horizon temporel de 5 ans. Émicizumab est comparé à la prise en charge courante par ABP (aPCC et rFVIIa) en prophylaxie ou à la demande, conformément à leur utilisation en vie réelle dans la cohorte du Réseau FranceCoag (RFC). Le ratio coût-utilité est exprimé en euros par année de vie en pleine santé gagnée (Quality-Adjusted Life Year, QALY). Les taux de saignements sont issus de l'essai clinique HAVEN 1 pour émicizumab et les ABP à la demande, et d'une comparaison indirecte pour la prophylaxie par ABP. Les données de qualité de vie sont issues de l'essai HAVEN 1. Les coûts d'acquisition des traitements, des événements indésirables et des hospitalisations ont été pris en compte. Le prix utilisé dans le dossier CEESP est le prix sollicité par l'industriel. Des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes ont été réalisées pour évaluer l'incertitude autour du résultat.

Résultats. La prophylaxie par émicizumab est une stratégie dominante chez les enfants de moins de 18 ans : elle est plus efficace et moins coûteuse que la stratégie courante par ABP. Chez les adultes de 18 ans et plus, le RDCR d'émicizumab versus la stratégie courante par ABP est de 189 860 €/QALY. Le prix d'émicizumab a un impact très important sur le résultat de 5,6 % de son prix, émicizumab devient une stratégie dominante chez les adultes. L'exploration de l'incertitude ne modifie pas ces résultats.

Conclusion. L'analyse médico-économique montre l'efficacité d'émicizumab versus ABP, en particulier chez les enfants. La méthodologie employée a été acceptée par la CEESP dans son Avis du 9 octobre 2018. Les limites de cette analyse reposent principalement sur l'absence d'estimation des conséquences de la réduction des saignements sur l'évolution à long terme de l'arthropathie et du handicap. Suite aux négociations avec le CEPS, cette analyse sera mise à jour avec le tarif publié d'émicizumab.

12-56 Purpura thrombotique thrombocytopenique acquis : premières données de vie réelle du traitement par caplacizumab de la cohorte française suivie par le centre national de référence (CNR-MAT)

P. Coppo¹, E. Maury², E. Azoulay³, JF. Augusto⁴, A. Dossier⁵, JM. Halimi⁶, C. Barbet⁶, A. Seguin⁷, M. Hamidou⁸, S. Malot¹, A. Veyradier⁹, P. Poullin¹⁰

¹ Hématologie clinique, CHU Saint-Antoine, Paris ; ² Réanimation médicale, CHU Saint-Antoine, Paris ; ³ Réanimation médicale, CHU Saint-Louis, Paris ; ⁴ Néphrologie, CHU Angers, Angers ; ⁵ Médecine interne, CHU Bichat, Paris ; ⁶ Néphrologie, CHU Bretonneau, Tours ; ⁷ Réanimation médicale,

CHU Hôtel Dieu, Nantes ; ⁸ Médecine interne, CHU Hôtel Dieu, Nantes ; ⁹ Hématologie biologique, CHU Lariboisière, Paris ; ¹⁰ Hémaphèrese, CHU La Timone, Marseille

Introduction. Le caplacizumab est un nanocorps anti-facteur Willebrand qui s'est montré efficace dans la prise en charge du purpura thrombotique thrombocytopenique acquis (PTTA) en association au traitement standard. Avec la mise à disposition dans le cadre d'une ATU du caplacizumab, nous rapportons ici les premières données d'utilisation en vie réelle du produit.

Patients et méthodes. Cette prise en charge nationale des patients traités pour un PTTA a été préconisée selon les 3 critères suivants : (i) diagnostic de PTTA reposant sur le score clinique français (syndrome de MAT sans contexte associé, plaquettes < 30 × 10⁹/L, créatinine sérique < 200 µmol/L) permettant d'initier le traitement sans délai, (ii) traitement par échanges plasmatiques (EP) quotidiens associé à un traitement par caplacizumab précoce et un traitement immunosuppresseur (corticostéroïde 1,5 mg/kg/j et rituximab 375 mg/m² 3 à 4 injections), (iii) arrêt des EP sans entretien après normalisation du taux de plaquettes durant 2 jours. Le caplacizumab a été administré à la dose de 10 mg IV avant le premier EP puis par voie sous-cutanée au décours de chaque EP puis pour une durée de 30 jours supplémentaires après le dernier EP. Les données des patients ont été recueillies à la date du 21 décembre 2018.

Résultats. 12 patients ont été traités pour un PTTA dans 7 centres du CNR-MAT ; huit femmes et 4 hommes âgés de 23 à 71 ans. 11 patients ont été traités pour un premier épisode, un patient était traité pour une troisième rechute. 10 patients avaient une atteinte cérébrale. Une seule suspicion d'infection a été reportée.

Une suspicion clinique de PTTA (plaquettes 20 × 10⁹/L mais créatininémie 532 µmol/L) a été finalement redressée en diagnostic de syndrome hémolytique et urémique associé à une shigatoxine au deuxième jour de traitement et le patient a été exclu de l'analyse. Les 11 patients finalement inclus avaient un taux de plaquettes à l'initiation des EP inférieur à 30 × 10⁹/L et une créatinine sérique inférieure à 200 µmol/L. Chez tous les patients, un déficit sévère (<10%) acquis (IgG positives) en ADAMTS13 a été documenté. Tous ont été traités par l'association EP, caplacizumab et rituximab. Le délai médian entre les premiers symptômes et la première séance d'EP était de 2 j (min 0 j-max 35 j) et celui entre le début des EP et l'initiation de caplacizumab était de 2 j (min 0 j-max 10 j). Tous les patients (100 %) ont guéri sans séquelles. Le nombre médian d'EP a été de seulement 7 (min 3-max 48). L'arrêt des EP quotidiens s'est fait sans entretien dans 10/11 cas. Le délai médian entre l'initiation du caplacizumab et la normalisation du taux de plaquettes était de 4 jours (min 0 j-max 14 j). 8 patients ont terminé leur traitement par caplacizumab, dont la durée médiane a été de 35 j (min 29 j-max 127 j), les 3 autres poursuivent le traitement à la date de soumission. Aucun effet secondaire significatif en rapport avec le caplacizumab n'a été rapporté.

Conclusion. Nous montrons sur ces premiers patients la possibilité d'utiliser le score clinique français associant taux de plaquettes et créatinine sérique pour diagnostiquer en urgence le PTTA. L'initiation conjointe des EP, du caplacizumab et du traitement immunosuppresseur en urgence permet ainsi de cibler à la fois le déficit sévère en ADAMTS13 et les microthrombi, cause de morbidité précoce. Une évaluation des 50 premiers patients traités par ce nouveau standard thérapeutique permettra de savoir si celui-ci diminue le taux de mortalité historique du PTTA qui demeure de 15 %.

12-57 Résultats d'efficacité d'une analyse intégrée des essais cliniques de phase 2 et 3 évaluant caplacizumab dans le purpura thrombotique thrombocytopenique acquis

P. Coppo¹, M. Scully², S. Cataland³, F. Peyvandi⁴, P. Knoebli⁵, HJ. Kremer⁶, A. Melijan⁷, J. De La Rubia⁸, K. Pavenski⁹, F. Callewaert¹⁰, D. Biswas¹⁰, H. De Winter¹⁰, RK. Zeldin¹¹

¹ Hématologie clinique, CHU Saint-Antoine, Paris ; ² Department of haematology, University college london hospitals nhs trust, Londres, Royaume Uni ; ³ Division of hematology, Université d'État de l'Ohio, Columbus, États-Unis ; ⁴ Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italie ; ⁵ Department of Medicine 1, Division of Hematology and hemostasis, Vienna University Hospital, Vienne, Autriche ; ⁶ University clinic of hematology and central hematology laboratory, Inselspital, University Hospital of Bern, Bern, Suisse ; ⁷ Division of hematology, Duke University Medical Center, Durham, États-Unis ; ⁸ Hematology department, Universidad Católica de Valencia Hospital Dr. Peset, Valence, Espagne ; ⁹ Department of laboratory medicine and pathobiology, St. Michael's Hospital/Research Institute, Toronto, Canada ; ¹⁰ Clinical Development, Ablynx NV, Zwijnaarde, Belgique ; ¹¹ Clinical Development, Chief Medical Officer, Ablynx NV, Zwijnaarde, Belgique

Introduction. L'efficacité du caplacizumab dans le Purpura Thrombotique Thrombocytopenique acquis (PTTA) a été démontrée vs bras contrôle

placebo, les deux bras conjointement à une association échanges plasmatiques et traitement immunosuppresseur, dans les essais de phase 2 TITAN et de phase 3 HERCULES. Sont présentés ici les résultats intégrés d'efficacité des deux essais.

Patients et méthodes. Tous les patients randomisés dans les essais TITAN et HERCULES ont été inclus dans cette analyse de population. Les patients étaient traités en simple (TITAN) ou double (HERCULES) aveugle puis suivis 30 jours. Les patients de l'essai HERCULES bénéficiaient d'un switch vers un bras ouvert caplacizumab en cas de récurrence sous traitement à l'étude. Le critère primaire était la normalisation plaquettaire, analysée selon les définitions propres aux deux essais.

Résultats. Un total de 220 patients a été randomisé (108 bras caplacizumab, 112 bras placebo). Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient bien équilibrées à l'inclusion hormis les antécédents de PTT plus nombreux dans le bras placebo. Le temps de normalisation plaquettaire est significativement écourté dans le bras caplacizumab ($p < 0,001$; ratio de normalisation plaquettaire [IC95%] de 1,65 [1,24, 2,20]). Le traitement par caplacizumab a réduit de 72,6 % la proportion de patients ayant déclaré un décès lié au PTTa, une récurrence sous traitement en aveugle ou au moins un événement thromboembolique majeur ($p < 0,0001$). Une réduction des récurrences de 84,0 % durant le traitement en aveugle et de 49,4 % durant la durée globale de l'étude a été constatée Vs bras placebo ($p < 0,0001$ et $p < 0,005$, respectivement). Aucun patient n'était réfractaire au traitement du bras caplacizumab Vs 7 (6,3 %) dans le bras placebo ($p < 0,01$). Le taux de mortalité est significativement réduit dans le bras caplacizumab (0 décès) Vs bras placebo (4 décès) durant le traitement en aveugle ($p < 0,05$). Durant la période globale de l'étude, un décès est survenu dans le bras caplacizumab durant la période de suivi et jugé sans lien avec le produit à l'étude par l'investigateur Vs 5 décès dans le bras placebo. Le nombre moyen de jours avec échanges plasmatiques est réduit de 3,9 j durant la période globale de l'étude Vs bras placebo.

Conclusion. Cette analyse intégrée des résultats d'efficacité confirme les résultats des études TITAN et HERCULES prises individuellement et montre une normalisation plaquettaire significativement écourtée dans le bras caplacizumab Vs bras placebo. Par ailleurs, Ce traitement permet également une réduction significative (1) des décès liés au PTT, des récurrences de PTT ou des événements thromboemboliques majeurs sous traitement, (2) des décès liés au PTT sous traitement, (3) des récurrences sous traitement et durant la totalité de l'étude, (4) des patients réfractaires et (5) du nombre moyen de jours sous échanges plasmatiques.

12-58 Dosage du facteur VIII et titrage d'inhibiteurs anti-VIII chez des patients traités par émicizumab : quelle méthode utiliser ?

C. Achard^{*1}, Y. Jourdy², E. Joussemle², C. Negrier³, C. Nougier²

¹ Laboratoire d'hématologie, Centre de Biologie et Pathologie Est, HCL, Bron ; ² Laboratoire d'hématologie, Centre de Biologie et Pathologie Est - HCL, Bron ; ³ Centre régional de traitement de l'hémophilie, Hôpital Louis Pradel, Bron

Introduction. Le développement d'inhibiteurs anti-facteur VIII (FVIII) chez des patients atteints d'hémophilie A (HA) sévère est une complication majeure rendant inefficace le traitement substitutif standard. Le développement d'un nouvel anticorps bispécifique mimant l'action du FVIII, l'émicizumab, est une avancée majeure pour le traitement des patients atteints d'HA avec inhibiteurs. Cependant, l'émicizumab semble interférer avec les tests standards de coagulation, notamment ceux basés sur le principe du TCA : dosage chromométrique de l'activité du FVIII (FVIII : C), dépistage et titrage d'inhibiteurs anti-FVIII qui sont pourtant parfois nécessaires pour la surveillance et le choix thérapeutique des patients. L'objectif de notre étude a été de comparer les dosages d'activités du FVIII et les titrages d'inhibiteurs sur des échantillons de patients recevant une prophylaxie par émicizumab, en utilisant la technique chromométrique et différents dosages chromogéniques du FVIII.

Matériels et méthodes. Trente-et-un échantillons provenant de neuf patients atteints d'HA sévère ont été inclus. Cinq d'entre eux avaient développé un inhibiteur avant le début de la prophylaxie par émicizumab. Les dosages d'activité FVIII et les titrages d'inhibiteurs à l'aide de la technique Bethesda ont été réalisés avec les réactifs Hemosil[®] SynthASil et Hemosil[®] Factor VIII déficient plasma pour la technique chromométrique, et les réactifs Hyphen[®], Coamatic[®], Technoclone[®] et Siemens[®] ont été utilisés pour le dosage chromogénique du FVIII. L'ensemble des dosages a été réalisé sur ACL TOP[®] 750 (Werfen).

Résultats. La technique chromométrique montre une interférence importante de l'émicizumab avec l'obtention de résultats d'activités très élevés (de 166 à 449 %) pour tous les échantillons. Des activités modérées (de 5 à 32 %) ont été obtenues avec le dosage chromogénique utilisant des réactifs d'origine humaine (Hyphen[®]). Enfin, des activités indétectables ont été mesurées à l'aide des techniques chromogéniques utilisant des réactifs d'origine bovine (Coamatic[®], Technoclone[®] et Siemens[®]), montrant l'absence d'interférence de l'émicizumab. Les patients sans

inhibiteur (14 échantillons) avant traitement sont restés négatifs ($< 0,6$ UB/ml) avec toutes les techniques, avec un FVIII résiduel significativement inférieur ($p < 0,0001$) avec les réactifs bovins. Les titres d'inhibiteurs mesurés sont significativement supérieurs chez 4 patients sur 5 (14 échantillons) avec le dosage Coamatic[®] par rapport au dosage Hyphen[®] et à la technique chromométrique ($p < 0,0001$).

Conclusion. L'interférence de l'émicizumab à la fois sur la méthode chromométrique et le dosage chromogénique avec des réactifs humains entraîne une surestimation de l'activité du FVIII, avec pour conséquence une sous-estimation du titrage des inhibiteurs anti-FVIII, ainsi qu'un risque augmenté de faux négatifs. L'utilisation d'un dosage chromogénique avec des réactifs d'origine bovine, supprimant l'interférence, est indiquée pour le dépistage et titrage des inhibiteurs anti-FVIII chez les patients hémophiles traités par émicizumab.

12-59 Développement et caractérisation d'un fragment d'anticorps à domaine unique (nanobody ou VHH) qui inhibe le facteur VIIa en absence mais non en présence de facteur tissulaire

S. Ferriere^{*1}, A. Kauskot², P. Lenting³, C. Denis³, O. Christophe³

¹ ULR-S Inserm 1176, Université Paris Sud XI, Le Kremlin-Bicêtre ; ² ULR-S Inserm 1176, Université Paris Descartes, Paris ; ³ ULR-S Inserm 1176, Université Paris Sud XI- Faculté de Médecine, Le Kremlin-Bicêtre

Introduction. L'hémophilie A résulte de l'absence fonctionnelle du facteur VIII (FVIII) de la coagulation. Le traitement fait appel à une thérapie de substitution utilisant des concentrés de FVIII. Toutefois des agents court-circuitant le FVIII sont parfois nécessaires, tels que le facteur VIIa (FVIIa). Le suivi biologique du FVIIa dans le plasma est complexe car il forme des complexes avec son cofacteur, le facteur tissulaire et/ou avec son inhibiteur, l'antithrombine.

Matériels et méthodes. Nous avons donc eu pour objectif d'isoler un nanobody spécifique pour le FVIIa. Pour cela nous avons criblé une banque de VHH de lama par phage display. Un nanobody candidat, nommé KB-FVIIa-004 a été sélectionné pour des études plus poussées.

Résultats. Ce nanobody se lie de manière spécifique au FVIIa mais pas à son précurseur le FVII ni à des protéines homologues telles que la prothrombine, le facteur X ou leurs dérivés actifs.

Au niveau de son effet inhibiteur, le KB-FVIIa-004 s'est révélé être un inhibiteur efficace de l'activité du FVIIa dans différents tests (concentration inhibitrice à 50 % à 60 ± 4 nM).

Des analyses cinétiques ont révélé que le KB-FVIIa-004 agissait comme un inhibiteur compétitif, suggérant qu'il interagissait avec une région très proche ou même dans le site actif du FVIIa. En effet, quasiment aucune liaison résiduelle du nanobody pour le FVIIa n'a été observée quand le site actif du FVIIa était bloqué par un inhibiteur général des sérines protéases ou par l'antithrombine. A l'opposé, en présence du KB-FVIIa-004, l'inhibition du FVIIa par l'antithrombine était diminuée par un facteur 2.

L'étape suivante a consisté à analyser l'effet du facteur tissulaire, le cofacteur qui stimule l'activité du FVIIa. De manière intéressante, l'effet inhibiteur du KB-FVIIa-004 était fortement réduit en présence de facteur tissulaire (concentration inhibitrice à 50 % > 10 mM). Il semble donc que le facteur tissulaire induise un changement de conformation dans le site actif du FVIIa qui détruit le site de liaison du nanobody.

Conclusion. En conclusion, nous avons généré un nanobody se liant spécifiquement au site actif du FVIIa. L'intérêt de cet anticorps est double. D'une part, il pourrait nous permettre de détecter la présence et la pharmacocinétique du FVIIa libre après traitement des patients hémophiles A avec cette protéine. D'autre part, en réduisant l'inhibition du FVIIa par l'antithrombine, ce qui entraîne une durée de vie très courte du FVIIa, notre nanobody pourrait permettre d'augmenter la demi-vie de la protéine thérapeutique.

12-60 L'hémophilie A acquise : à propos de 6 cas

I. Ben Amor^{*1}, I. Frikha¹, F. Magdiche², S. Hdi¹, F. Kallel¹, C. Kallel², M. Elloumi¹

¹ Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; ² Laboratoire d'hématologie, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie

Introduction. L'hémophilie A acquise est une affection hémorragique rare liée au développement d'un autoanticorps dirigé contre le facteur VIII. A travers cette étude nous décrivons les signes cliniques, les critères diagnostiques, les stratégies thérapeutiques et l'évolution des patients atteints d'hémophilie acquise dans notre service.

Patients et méthodes. C'est une étude rétrospective ayant concerné 6 patients suivis pour une hémophilie A acquise au service d'hématologie de Sfax entre 2005 et 2018. Le diagnostic reposait sur l'association d'un allongement isolé du TCA non corrigé par le test du mélange, d'une baisse de l'activité du facteur VIII et de la présence d'un autoanticorps anti-Facteur VIII titré par la méthode de Bethesda.

Résultats. Il s'agit d'un homme âgé de 48 ans et de 5 femmes (dont 3 jeunes avec un âge < à 35 ans et 2 âgées de plus de 75 ans). La présentation clinique était de type hématomes importants de sièges différents (musculaire, vaginale, plaie chirurgicale, tronc) chez 5 patients et d'extraction dentaire hémorragique chez un patient. L'activité coagulante du facteur VIII était < à 10 % chez tous les patients. Le titrage de l'anticorps anti-FVIII varie entre 2 et 118 unités Bethesda. L'enquête étiologique a conclu à un contexte du post-partum chez 3 femmes, une cirrhose biliaire primitive dans un cas et idiopathique pour 2 patients. Pour contrôler l'épisode hémorragique, tous les patients ont reçu le facteur VII activé (Novoseven) à la dose de 90 µg/kg avec nombre d'injections variable entre 3 et 9 injections. Un traitement immunosuppresseur par corticoïdes seuls à la dose de 1 mg/kg (4 patients) ou avec le cyclophosphamide (2 patients) a été associé. Ces traitements ont permis l'arrêt du saignement pour 5 patients mais dont un patient est décédé par une complication infectieuse du traitement immunosuppresseur. Une patiente en situation du post-partum chez laquelle le traitement par le facteur VII activé a été inefficace, est décédée suite à un choc hémorragique.

Conclusion. L'hémophilie acquise est rare. Il existe 2 pics de fréquence entre 20 et 35 ans chez la femme (post-partum) et chez le sujet âgé de plus de 60 ans comme le cas de nos patients. La présentation clinique est variable, mais il s'agit souvent de syndrome hémorragique grave. Dans la littérature, ce syndrome est idiopathique dans la moitié des cas (30 % dans notre série). Pour nos patients, l'étiologie la plus fréquente est la situation du post-partum (3 patientes/6) et qui est l'étiologie la plus décrite dans la littérature. Les agents « by-passant » constituent un traitement crucial des épisodes hémorragiques, avec un taux de réponse autour de 90 % (84 % chez nos patients) et une efficacité comparable entre le facteur VII activé et le concentré de complexes prothrombiniques (FEIBA).

12-61 Efficacité d'un traitement préemptif par rituximab sous-cutané dans le purpura thrombotique thrombocytopénique auto-immun

M. Delrue*¹, M.T. Baylatry², Z. Marjanovic³, N. El-Khoury-Hanna⁴, F. Féger⁵, A. Stépanian¹, A. Veyradier¹, P. Coppo³

¹ Service d'hématologie biologique, Hôpital Lariboisière AP-HP, Paris ; ² Pharmacie, Hôpital Saint-Antoine, Paris ; ³ Service d'hématologie clinique, Hôpital Saint-Antoine, Paris ; ⁴ Service de néphrologie, CH Régional ORLÉANS, Orléans ; ⁵ Service d'immunohématologie biologique, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Introduction. Le purpura thrombotique thrombocytopénique auto-immun (PTTi) se complique de rechutes en rapport avec la persistance ou la réapparition d'autoanticorps anti-ADAMTS13 responsables d'un déficit enzymatique sévère (activité ADAMTS13 < 10 %), qui est le premier événement avant la rechute clinique. Chez les patients en rémission clinique dont l'activité ADAMTS13 est < 10 % soit de manière persistante au décours d'un épisode aigu soit au cours du suivi biologique à plus long terme, ces rechutes peuvent être prévenues dans la majorité des cas par l'administration de rituximab (1). Actuellement, le rituximab est administré par voie intraveineuse (IV) à la dose de 375 mg/m². La forme sous-cutanée (SC), utilisée dans les hémopathies lymphoïdes (2), est moins contraignante et n'a pas été évaluée dans le PTTi. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du rituximab préemptif SC chez des patients en rémission clinique d'un PTTi mais ayant au décours d'un épisode aigu ou durant le suivi un déficit sévère en ADAMTS13.

Patients et méthodes. Les patients étaient traités par injection de rituximab 1 400 mg SC puis suivis à 1 mois puis tous les 3 mois jusqu'à 27 mois. Le suivi biologique a compris la mesure d'activité ADAMTS13 (méthode fluorimétrique FRET5-VWF73) et une numération des lymphocytes B (CD19+) circulants. Le taux de rechutes cliniques, le nombre de perfusions de rituximab nécessaires pour maintenir une activité ADAMTS13 détectable (>10%) et les effets secondaires ont été colligés. Les valeurs sont exprimées en médiane (25e-75e percentile).

Résultats. 9 femmes et 2 hommes d'âge médian de 44 ans (36-52 ans) ont été inclus entre août 2015 et décembre 2018. Tous ont reçu une injection unique de rituximab SC. À 1 mois de l'injection, l'activité ADAMTS13 était de 49 % (45-84 %) (N = 11 patients) et le taux de lymphocytes B indétectable (N = 2 patients). À 3 mois, l'activité d'ADAMTS13 était de 65 % (64-89 %) et tous les patients avaient une activité détectable. Avec un suivi médian de 14 mois (8-18 mois), 9 patients ont maintenu une activité ADAMTS13 détectable sans nécessiter de nouvelle perfusion. Un patient a nécessité 1 nouvelle perfusion de rituximab à 2 ans compte tenu d'une récurrence du déficit sévère en ADAMTS13. Un patient non répondeur après 4 perfusions IV à la phase aiguë a bénéficié d'un traitement intensif comportant des perfusions de rituximab SC tous les 2 mois durant 22 mois (11 au total), permettant finalement une normalisation durable de l'activité ADAMTS13. Aucun patient n'a présenté de rechute clinique au cours du suivi. La tolérance a été acceptable.

Conclusion. L'administration préemptive de rituximab SC semble être aussi efficace que la forme IV dans la prévention des rechutes de PTTi et

mieux tolérée, et pourrait constituer une nouvelle recommandation thérapeutique, en particulier chez les patients nécessitant des perfusions répétées (traitement intensif). Une analyse de comparaison avec les patients traités par la voie IV est en cours sous l'égide du CNR-MAT.

12-62 Évaluation des dosages de rFIX-Fc par 19 combinaisons automates/réactifs différentes

T. Sinegre¹, A. Trayaud¹, M. Tardieu¹, V. Fourneyron¹, L. Talon¹, M. Tillier¹, S. Senectaire¹, P. Gembara², AL. Barbin³, A. Vaissade¹, A. Lebreton*²

¹ Hématologie biologique, CHU Estaing, Clermont-Ferrand ; ² Centre de ressources et compétences des maladies hémorragiques constitutionnelles, CHU Estaing, Clermont-Ferrand ; ³ Centre de ressources et compétences des maladies hémorragiques congénitales, CHU Estaing, Clermont-Ferrand

Introduction. Le rFIXFc est un concentré de rFIX couplé au fragment Fc (concentré à demi-vie allongée) pour le traitement préventif et curatif des saignements chez l'hémophile B. Une forte variabilité automate/réactif dépendante a pu être démontrée pour le dosage du rFIXFc. Le but de cette étude monocentrique était de comparer 19 combinaisons automates/réactifs différentes, incluant les principaux tests chromométriques et chromogéniques du marché, sur l'ensemble de la gamme de mesure, avec un focus sur les valeurs basses.

Matériels et méthodes. Un plasma humain d'hémophile B sévère (George King Biomedical) a été spiké avec du rFIXFc à 150, 100, 80, 20, 5, 2 et 1 %. Les taux de récupération ont été évalués par 3 automates (STARMAX (Stago), ACLTOP700 (Werfen) et Cs2100 (Siemens)) avec pour chaque fournisseur les réactifs TCA captifs avec de la silice comme activateur de la phase contact (PTT Automate, Synthasil et Pathromin respectivement) et non silice (CK Prest et Synthafax). Trois réactifs chromométriques ont été évalués sur l'ensemble des automates (Cephascreen (Stago), Synthafax (Werfen) en raison de leur caractère potentiellement « universel » pour doser les concentrés à demi-vie prolongée. L'actinFS (Siemens), qui a servi à titrer la molécule chez le fournisseur, a également été évalué sur les 3 automates. Les 2 tests chromogéniques disponibles ont également été évalués sur tous les automates (ROSFIXa (Rossix) et Biophen FIX : C (Siemens)). L'ensemble des tests a été réalisé au plus proche des recommandations fournisseurs, en triplicate sur plusieurs dilutions le cas échéant. Le taux de récupération (%) a été calculé de la manière suivante : (moyenne des 3 valeurs/FIX cible) × 100. Des taux de récupération compris entre 70 et 130 % étaient considérés comme acceptables.

Résultats. Nous confirmons que les tests chromométriques à base de kaolin sous estiment le rFIXFc sur l'ensemble de la gamme, y compris dans les valeurs basses. Des récupérations acceptables sont retrouvées pour le PTT automate de 150 à 5 % et une sous-estimation apparaît pour les valeurs basses de 2 et 1 %. Le Pathromin et l'ActinFS sur l'automate Cs2100 ont des récupérations acceptables sur l'ensemble de la gamme. L'ActinFS sur les automates Stago et Werfen a des récupérations acceptables de 150 à 20 % mais surestime les valeurs basses de 5 à 1 %. Le Synthasil sur ACLTOP a des récupérations acceptables de 150 à 20 % mais surestime les valeurs basses de 5 à 1 %. Le Cephascreen a des récupérations acceptables sauf pour les valeurs de 2 et 1 % sur l'ACTOP (surestimation). Le Synthafax a des récupérations acceptables sur l'ACTOP sur toute la gamme de mesure. Ce réactif adapté sur STARMAX surestime les valeurs de rFIXC et une surestimation est également retrouvée sur Cs2100 pour les valeurs basses de 5 à 1 %. Les 2 tests chromogéniques ont des récupérations acceptables sur l'ensemble des automates sauf pour les valeurs basses à partir de 2 % pour le ROSFIXa et de 50 % pour le BiophenFIX : C.

Conclusion. Cette étude fournit le profil de différentes combinaisons automates/réactifs pour les dosages de rFIXFc sur l'ensemble de la gamme de mesure et confirme une forte variabilité, surtout pour les valeurs basses de rFIXFc. Ces données sont importantes à prendre en considération en raison de l'impact potentiel d'une sous- ou surestimation dans un contexte de monitoring périopératoire ou dans l'évaluation des taux résiduels de rFIXFc. L'évaluation de plasma de patients traités par rFIXFc est en cours.

12-63 À propos d'un cas original d'hémophilie acquise idiopathique d'une enfant

P. Mouthon¹, A. Ryman¹, Y. Attia¹, C. James*¹, Y. Huguenin²

¹ Laboratoire d'hématologie, CH Universitaire de Bordeaux, Bordeaux ; ² Crith, CH Universitaire de Bordeaux, Bordeaux

Introduction. L'hémophilie A acquise (AHA) est un trouble acquis de la coagulation, particulièrement rare et grave, due à la présence d'un auto-anticorps de type IgG dirigé contre le facteur VIII. L'incidence annuelle est proche de 1 cas/million d'individus et la mortalité entre 9 et 22 % des patients. On recense 2 grands pics d'apparition : chez la femme en per- ou postpartum et autour de 75 ans. L'AHA est souvent associée à un contexte auto-immun (10/20 %), néoplasique (10/20 %), ou à certains médica-

ments (pénicilline, phénytoïne). Cependant, sa survenue reste idiopathique dans 50 % des cas.

Résultats. Nous rapportons ici le cas d'une jeune fille de 8 ans qui se présente aux urgences pédiatriques pour une douleur brutale de la cuisse droite, révélant une hémarthrose de la hanche droite. À l'interrogatoire, on retrouve des hématomes fréquents des jambes. L'histoire familiale ne rapporte pas de maladies hémorragiques, mais un contexte dysimmunitaire chez la mère (dysthyroïdie) et la grand-mère maternelle (dysthyroïdie et vitiligo). Le TCA est à 3,8, TCK à 2,2, et le VIII < 2 %. Le diagnostic d'hémophilie acquise est posé avec un anti-FVIII à 5,8 UB/mL.

Sur le plan étiologique, le bilan auto-immun est normal (AAN, ENA, complément), l'électrophorèse des protéines montre une hyper- α 1- et α 2-globulinémie, l'IRM corps entier n'objective aucune masse. Au total, le diagnostic d'hémophilie acquise idiopathique est retenu.

La prise en charge thérapeutique a consisté en une corticothérapie *per os* à 1 mg/kg/jour. L'apparition d'un hématome du long adducteur droit a nécessité l'administration de 2000 unités FEIBA par 8 h, progressivement espacée pour un arrêt 7 jours plus tard. Le suivi clinico-biologique a montré une décroissance du taux d'anti-facteur avec une négativation après 4 mois de corticothérapie, et une remontée en parallèle du taux facteur VIII à 75 %. En l'absence de rechute, la corticothérapie a été prolongée durant 10 mois avec une diminution des doses par paliers. Le recours à l'immunothérapie n'a pas été nécessaire.

Conclusion. L'hémophilie acquise du jeune enfant est particulièrement rare : l'incidence est proche de 0,045 par million d'individus/an. La littérature rapporte 28 cas chez l'enfant. L'AHA pédiatrique se présente classiquement par des saignements cutanéomuqueux, l'hémarthrose étant extrêmement rare (1 cas). Dans la moitié des cas, l'AHA était associée à un contexte infectieux ou à la prise de pénicillines. La prise en charge thérapeutique reste sensiblement proche de l'AHA de l'adulte, avec des agents by-passants type FEIBA ou facteur VII recombinant si hémorragies, associés à des traitements immunosuppresseurs ou des immunoglobulines IV pour éradiquer l'autoanticorps. Par rapport à l'adulte, l'AHA du jeune semble être de meilleur pronostic avec une cinétique plus rapide d'éradication de l'autoanticorps (médiane de 2,5 mois) et même dans certains cas une disparition spontanée de l'autoanticorps.

12-64 Titrage des inhibiteurs anti-FVIII dans l'hémophilie : à propos de 73 cas

F.Z. Bennis*, S. Benkirane, Y. Mechal, M.Z. Saoud, Y. Elaissauvi, H. Mamad, A. Woumki, Z. Berchane, A. Masrar

Laboratoire central d'hématologie, Hôpital Ibn Sina, Rabat, Maroc

Introduction. L'hémophilie A est une maladie hémorragique constitutionnelle à transmission récessive liée au chromosome X. La thérapie substitutive est actuellement dans les stratégies de traitement préventif et curatif de la maladie. Sa complication iatrogène la plus redoutable est la survenue des inhibiteurs anti-FVIII. Dans ce travail, nous présentons notre expérience dans le titrage des anti-FVIII en rapportant les techniques utilisées pour leur détection.

Matériels et méthodes. Dépistage et titrage des inhibiteurs par la méthode de Nijmegen chez 73 patients hémophiles A par détection optique des tests d'hémostase.

Résultats. 28 cas sur les 73 hémophiles A ont présenté des inhibiteurs anti-FVIII soit 38 % des cas. Parmi ces patients, 65 % sont des forts répondeurs et 35 % des faibles répondeurs.

Discussion. Les inhibiteurs anti-FVIII sont des anticorps qui neutralisent l'activité coagulante par des mécanismes variés et dont leur détection repose sur la recherche d'effet inhibiteur par le test de correction, le dosage de l'activité FVIIIc par technique chronométrique avec exclusion des autres anomalies de l'hémostase qui allongent le TCA et enfin le dépistage et le titrage de l'inhibiteur anti-FVIII par la méthode Nijmegen. Notre étude est une mesure de prévalence des inhibiteurs anti-FVIII, qu'il faut la compléter par une analyse approfondie de différents facteurs de risques amenant à la survenue de cette complication.

Conclusion. Malgré une certaine standardisation, la technique Nijmegen est encore sujette à une importante variabilité. À l'avenir, de nouvelles méthodes innovantes de détection des anti-FVIII devraient voir le jour.

12-65 Syndrome de Willebrand acquis et syndromes lymphoprolifératifs chroniques B

V. Goncalves¹, P. Gautier¹, X. Troussard¹, A.C. Gac², S. Chantepie², M. Macro², S. Cheze², K. Benabed², H. Johnson-Ansah², G.L. Damaj², D.A. Borel¹, Y. Repessé*¹

¹ Laboratoire d'hématologie, CHU Caen, Caen ; ² Institut d'hématologie bas normand, CHU Caen, Caen

Introduction. Le syndrome de Willebrand acquis (AvWS) est une pathologie rare avec une prévalence estimée entre 0,04 et 0,5 % (Tiede *et al.*, 2011). Les étiologies des AvWS sont multiples et répondent à des

mécanismes physiopathologiques hétérogènes. Elles comprennent principalement les pathologies cardiovasculaires, les pathologies auto-immunes et les syndromes lymphoprolifératifs.

Patients et méthodes. L'étude SYLYWACQ (Syndrome Lymphoprolifératif et syndrome de Willebrand ACquis) est une étude prospective observationnelle, initiée au CHU de Caen, ayant pour objectif de dépister un AvWS chez des patients suivis pour un SLPC B et d'en décrire les phénotypes cliniques et biologiques sur un suivi de 5 ans. Les critères d'inclusion étaient le diagnostic d'un SLPC B chez des patients ne présentant pas d'antécédents hémorragiques personnels et/ou familiaux. Le phénotype hémorragique des patients était évalué par le score de Tossetto (Tossetto *et al.*, 2007). Un bilan biologique incluant la mesure du temps d'occlusion en présence d'ADP, le dosage de l'antigène Willebrand (VWF:Ag), l'activité cofacteur de la ristocétine (VWF:RCo) et le dosage du facteur VIII (FVIII:C) était réalisé pour tous les patients inclus à chaque visite. Un AvWS était suspecté pour des taux de VWF:RCo < 45 % et/ou un ratio VWF:RCo/VWF:Ag < 0,7. Une caractérisation biologique avec la détermination du profil multimérique, du VWF:CB et du VWF:pp était ensuite réalisée.

Résultats. 147 patients ont été inclus. 37 % (55/147) des patients présentaient une leucémie lymphoïde chronique (LLC), 33 % (48/147) une gammopathie de signification indéterminée (MGUS), 15 % (22/147) un lymphome B non hodgkinien, 6 % (9/147) un myélome multiple, 3 % (4/147) une maladie de Waldenström et 6 % (9/147) un autre SLPC B. Parmi les 147 patients, 6 patients ont présenté les critères de AvWS à l'inclusion (cinq patients avec MGUS à IgG et un patient avec un lymphome folliculaire) avec des profils biologiques de maladie de Willebrand de type 2. Le score hémorragique médian des 6 patients était de 4,5 [-1-12]. Pendant les 5 ans de suivi, 4 nouveaux cas d'AvWS ont été mis en évidence avec l'apparition de déficits qualitatifs en VWF chez des patients présentant une LLC (1/4), un MUGS (2/4) et un lymphome B non hodgkinien (1/4). De plus, nous avons mis en évidence une normalisation complète spontanée des bilans d'hémostase primaire chez deux patients, associée à une réduction significative de la symptomatologie hémorragique, lors de l'évolution de MGUS au stade myélome multiple. De manière intéressante, chez ces deux patients, le traitement par chimiothérapie était associé à une récurrence du syndrome de Willebrand acquis.

Conclusion. À notre connaissance, il s'agit de la première étude prospective évaluant la fréquence et le suivi d'AvWS associés au SLPC B. Les observations concernant l'évolution des profils biologiques des AvWS chez les patients avec MGUS progressant en myélome multiple ouvrent de nouvelles perspectives concernant la physiopathologie des AvWS.

12-66 Rôle de la capacité de liaison du facteur VIII au facteur Willebrand dans la réponse immunitaire anti-FVIII chez le patient hémophile A sévère

Y. Repessé*¹, C. Costa², R. Palla³, E. Farrokhi⁴, A. Borel Derlon¹, R. D'oirion⁵, J. Oldenburg⁶, A. Pavlova⁶, F. Rosendaal⁷, F. Peyvandi³, S. Kaveri⁴, S. Lacroix-Desmazes⁴

¹ Laboratoire d'hématologie, CHU Caen, Caen ; ² Laboratoire de génétique moléculaire, Hôpital Cochin, Paris ; ³ Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italie ; ⁴ UMRS 1138, INSERM Cordeliers, Paris ; ⁵ Centre régional de traitement de l'hémophilie et des maladies hémorragiques, CHU Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre ; ⁶ Institute of Experimental Haematology and Transfusion Medicine, University Clinic Bonn, Bonn, Allemagne ; ⁷ Leiden University Medical Center, Department of Clinical Epidemiology, Leiden, Pays-Bas

Introduction. Le développement d'anticorps anti-facteur VIII (FVIII) est la principale complication du traitement substitutif des patients hémophiles A sévères. Des données expérimentales et cliniques suggèrent un rôle régulateur du facteur Willebrand (VWF) sur l'immunogénicité des concentrés thérapeutiques de FVIII. Néanmoins, un rôle immunoprotecteur direct du VWF plasmatique endogène du patient reste indéterminé. Notre objectif était d'évaluer le rôle du VWF plasmatique endogène sur la réponse immunitaire anti-FVIII chez des patients hémophiles A sévères.

Patients et méthodes. Des échantillons plasmatiques de 49 patients hémophiles A sévères ont été étudiés afin de déterminer les capacités de liaison du FVIII au VWF (VWF:FVIIIb). Les taux de VWF:FVIIIb ont été évalués par technique immunoenzymatique (Caron *et al.*, 2006). Par séquençage direct, nous avons analysé les exons 18 à 23 du gène *vwf* codant les domaines D' et D3. Nous avons ensuite évalué l'association entre le taux de VWF:FVIIIb et le statut inhibiteur des patients ou l'identification de polymorphismes dans le gène *vwf*. L'association entre la présence de polymorphismes dans le gène *vwf* et le statut inhibiteur a également été étudiée chez 235 patients hémophiles A sévères inclus dans l'étude SIPPET (Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers) (Peyvandi *et al.*, 2016).

Résultats. Chez les patients avec inhibiteur (INH-pos), les taux de VWF:FVIIIb étaient significativement inférieurs ($86,42 \pm 5,1$ %) à ceux des patients sans inhibiteur (INH-Neg) ($103,6 \pm 5,8$ %) ($P = 0,035$). Il existait également une association entre la présence d'un polymorphisme

dans le gène *vwf* (c.2555G>A, p.Arg852Gln) et les taux de VWF: FVIII B ; l'allèle A de ce polymorphisme étant associé à des taux de VWF: FVIII B plus bas. La recherche de ce polymorphisme chez 235 patients inclus dans la cohorte SIPPET (163 INH-Neg et 72 INH-Pos) a permis d'évaluer son association avec le développement d'inhibiteur. La présence de l'allèle A du polymorphisme c.2555G>A n'était pas associée au développement d'inhibiteur (P = 0,28, OR 0,61, 95 % CI 0,28-1,32). Une analyse dans le sous-groupe de patients traités par FVIII recombinant (n = 118), n'ayant jamais été traités avec du VWF exogène, retrouvait des résultats comparables (P = 0,79, OR 1,16, 95 % CI 0,41-3,30).

Conclusion. Nos résultats suggèrent que le VWF endogène des patients hémophiles a un rôle immunoprotecteur modéré dans la réponse immunitaire anti-FVIII. Le rôle immunoprotecteur du VWF est modulé par la nature multifactorielle des facteurs de risque d'inhibiteurs.

12-67 Parcours et profil clinique des enfants atteints d'hémophilie à Brazzaville

FO. Galiba Atipo Tsiba¹, L. Ngolet², F. Malanda¹, A. Elira Dokekias³

¹ Hématologie clinique, CHU de Brazzaville, Brazzaville, République du Congo ; ² Hématologie, CHU Brazzaville, Brazzaville, République du Congo ; ³ Hématologie, CHU de Brazzaville (CHU), Brazzaville, République du Congo

Introduction. Peu de données existent sur l'hémophilie dans notre pays. Elle reste une maladie encore peu connue dont le diagnostic est généralement fait à un stade tardif. L'objectif de ce travail était de décrire le parcours des enfants atteints d'hémophilie avant leur admission dans le service d'hématologie clinique du CHU (unité de référence pour la prise en charge des maladies hémorragiques congénitales) ainsi que leurs caractéristiques cliniques.

Matériels et méthodes. Étude transversale et rétrospective réalisée sur une année (juin 2017-mai 2018) à partir des dossiers médicaux. Ont été inclus tous les patients âgés de moins de 18 ans présentant une hémophilie confirmée par le dosage de facteur VIII ou IX et régulièrement suivis durant la période d'étude. Nous nous sommes intéressés au délai diagnostique, aux manifestations hémorragiques et à la prise en charge avant leur admission en hématologie. L'étude a inclus 8 patients dont 2 frères. L'âge moyen était de 9 ans [3 ; 16]. Les hémophilies A et B étaient retrouvées en proportions égales (n = 4 chacune). La forme sévère représentait 5/8 cas.

Résultats. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 3 ans alors que celui d'apparition des premières manifestations hémorragiques était de 5,5 mois. Celles-ci étaient dominées par l'hémorragie post-circuncisionnelle : 7/8 cas. Au cours de l'évolution, hématomes, hémarthroses et hémorragies endobuccales étaient les signes les plus fréquemment rapportés, représentant respectivement 42 % et 28 % chacune de l'ensemble des manifestations. Elles avaient fait l'objet de 2 hospitalisations en moyenne par enfant avec des extrêmes de 1 et 4. Les hémarthroses prédominaient au niveau des genoux et coudes, les hématomes au niveau des membres supérieurs et inférieurs. Les services concernés étaient la pédiatrie (60 %) et la chirurgie (40 %). Six enfants y avaient été transfusés au moins une fois. Un enfant avait subi une incision au niveau d'un hématome de l'avant-bras. Au cours de la première hospitalisation, un bilan d'hémostase et/ou un avis d'hématologie avait été demandé chez 3/8 enfants. La première consultation et/ou admission au service d'hématologie résultait de l'initiative des familles dans 3/8 cas. Au diagnostic, deux enfants présentaient déjà des séquelles ostéoarticulaires.

Conclusion. Le retard au diagnostic et la morbidité importante liée à la maladie soulignent la nécessité d'une meilleure sensibilisation du corps médical et des populations sur l'existence de cette affection.

12-68 Hémophilie A congénitale compliquée d'inhibiteur : à propos de 2 cas

M. Kasdallah¹, S. S. Hizem², M. M. Zaier³, W. W. Moatemri², M. M. Kortas², K. Abderrahim³

¹ Laboratoire d'hématologie biologique, Hôpital Farhat Hached Sousse, Sousse, Tunisie ; ² Laboratoire d'hématologie biologique, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie ; ³ Hématologie clinique, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Introduction. L'hémophilie A constitutionnelle est une maladie hémorragique rare et à transmission récessive liée au sexe. Elle est due au déficit en Facteur VIII. Son diagnostic est facile et repose sur le dosage spécifique de l'activité coagulante du facteur VIII (FVIII). La gravité de l'hémorragie dépend essentiellement de la sévérité du déficit en FVIII. Ainsi, le traitement est substitutif par le facteur VIII plasmatique ou recombinant. Bien que cette thérapie ait amélioré la qualité de vie de plusieurs patients, elle a pu entraîner plusieurs effets indésirables dont le plus important est le développement d'alloanticorps inhibiteurs dirigés contre le facteur administré.

Résultats. Patient 1 : Il s'agit d'un enfant âgé de 7 ans suivi pour une hémophilie A modérée (FVIII = 2%) diagnostiquée dès les premiers jours de vie, avec des antécédents familiaux d'hémophilie non étiquetée. Suite à

une circoncision compliquée d'hémorragies importantes et prolongées, un traitement substitutif en FVIII plasmatique a été instauré sur plusieurs jours. Devant cette exposition massive, un dépistage de l'anticorps anti-FVIII a été fait et revenu positif à 32 unités Bethesda (UB). L'induction de la tolérance immune (ITI) a été pratiquée sur un an associée au FVII recombinant pour couvrir les épisodes hémorragiques. Cependant, le titre de l'inhibiteur a continué à s'élever (64 UB) ce qui nous a amené à arrêter l'ITI et attendre la baisse spontanée de l'inhibiteur.

Patient 2 : C'est un homme âgé de 50 ans, suivi pour une hémophilie A sévère (FVIII < 1 %), avec des antécédents familiaux d'hémophilie, sans histoire personnelle ou familiale d'inhibiteur. Il était sous FVIII recombinant à la demande. Compte tenu de la nature de son métier (forgeron), il a été exposé à des traumatismes fréquents et a subi des interventions chirurgicales sous couverture de FVIII recombinant en doses importantes pendant une période prolongée. Ce qui était probablement à l'origine du développement d'anticorps anti-facteur VIII (32 UB). L'ITI n'était pas possible vu son coût élevé. Le FVII recombinant a été réservé aux épisodes hémorragiques. L'évolution a été marquée de la disparition complète de l'inhibiteur au bout d'un an.

Conclusion. L'hémophilie reste un problème de santé dans les pays en voie de développement, d'un côté par la gravité de certains tableaux hémorragiques qui peuvent entraver le pronostic vital ou fonctionnel. Et d'un autre côté par le développement d'inhibiteur, qui reste la complication la plus redoutable du traitement substitutif de l'hémophilie et qui constitue un vrai défi aussi bien pour les patients que pour l'équipe soignante.

12-69 Dépistage et surveillance biologique des patients hémophiles

LT. Ocko Gokaba¹, O. Galiba Atipo Tsiba², LO. Ngolet³, I. Kocko³, F. Malanda³, A. Elira Dokekias⁴

¹ Laboratoire d'Hématologie, CHU de Brazzaville (CHU), Brazzaville, République du Congo ; ² Service d'hématologie, CHU, Brazzaville, République du Congo ; ³ Hématologie clinique, CHU de Brazzaville, Brazzaville, République du Congo ; ⁴ Hématologie, CHU de Brazzaville (CHU), Brazzaville, République du Congo

Introduction. L'hémophilie est une maladie hémorragique constitutionnelle dont la prise en charge dans les pays en voie de développement demeure un défi aussi bien au plan médical que social. Grâce à l'appui de l'AFATH et la Fédération Mondiale de l'hémophilie, le diagnostic, les facteurs antihémophiliques et la surveillance biologique sont accessibles à la population. Ainsi, l'objectif de la présente étude est de décrire le dépistage et le suivi biologique des patients hémophiles.

Patients et méthodes. Une étude transversale et descriptive a été menée, entre octobre 2017 et février 2018, au CNRD chez des participants consentants à participer à l'étude et ayant des antécédents d'hémophilie dans la famille ou d'hémorragie à type de circoncision, d'avulsion dentaire, d'hémarthrose ou de saignement prolongé post-traumatique, et des patients hémophiles connus. Les prélèvements sanguins recueillis sur tube contenant du citrate trisodique 0,109 M ont servi à la mesure du TCA et au dosage des FVIII et FIX par méthode chronométrique. La recherche des inhibiteurs a été faite par la méthode de Bethesda Nijmegen modifiée. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Epi Info 7,1.3.3.

Résultats. Douze patients hémophiles (31,5 %) ont été dépistés sur 38 participants. Ils avaient un âge médian de 10 ans [7,2-17,2] avec des antécédents d'hémorragie le plus souvent à la circoncision (44 % de cas) suivie d'hémarthrose (28 % de cas), d'hématome (17 % de cas) et d'autres (11 % de cas). Le TCA moyen au dépistage était de 89,6 secondes [65,7 ; 120] ; 96,6 secondes [65,7 ; 107,2] chez les patients hémophiles A et 82,5 secondes [66,4 ; 120] chez les patients hémophiles B. La concentration médiane des facteurs VIII et IX était de 0,3 % [0,2 ; 0,6]. L'effectif des patients était de 6 cas dans chaque type d'hémophilie. La forme sévère était la plus retrouvée avec 83,3 % de cas suivie de la forme modérée, 16,7 % de cas. La prise en charge était efficace : 60 % de cas sévères ont évolué vers la forme modérée à l'issue de 4 mois et deux patient (16,7 % de cas) ont développé des inhibiteurs du facteur VIII. La concentration moyenne en inhibiteur était de 41 UB dès le troisième mois du traitement.

Conclusion. L'hémophilie, dont la fréquence est importante dans notre série, a été dépistée chez les sujets relativement jeunes. Sa prise en charge efficace a été émaillée par la survenue des anticorps anti-facteur VIII.

12-70 Hémophilie A acquise : à propos de 2 cas

M. Kasdallah¹, S. S. Hizem², W. W. Moatemri², M. M. Kortas², M. M. Zaier³, K. Abderrahim³

¹ Laboratoire d'hématologie biologique, Hôpital Farhat Hached Sousse, Sousse, Tunisie ; ² Laboratoire d'hématologie biologique, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie ; ³ Hématologie clinique, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Introduction. L'hémophilie A acquise (HAA) est une maladie hémorragique rare liée au développement d'un autoanticorps dirigé contre le facteur VIII (FVIII). Elle est souvent idiopathique ou associée à des maladies auto-immunes ou à des néoplasies. L'âge médian au diagnostic varie entre 70 et 80 ans avec une légère prédisposition masculine. Elle est responsable d'un tableau hémorragique parfois grave sans notion d'antécédent hémorragique personnel ou familial. Le diagnostic biologique repose sur l'association d'un allongement isolé du temps de céphaline activées (TCA) non corrigé par le test du mélange et d'une baisse de l'activité du FVIII en rapport avec la présence d'un autoanticorps anti-FVIII.

Résultats. Patient 1 : Il s'agit d'un homme âgé de 60 ans, sans antécédents pathologiques notables qui a consulté pour une apparition spontanée d'un hématome de l'avant-bras droit et des ecchymoses étendues. Le bilan d'hémostase montrait un allongement isolé du TCA (75,2 s/32 s) avec à l'épreuve de correction une absence de correction du TCA et un déficit en FVIII (FVIII = 2,5%) en rapport avec des anticorps anti-FVIII (512 UB). Une interférence avec un lupus anticoagulant a été suspectée. Par ailleurs, le bilan étiologique retrouvait des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) positifs. Devant l'absence d'hémorragie compromettant le pronostic fonctionnel du membre ou vital du patient, l'objectif de la prise en charge était d'éradiquer l'anti-FVIII d'où sa mise sous corticothérapie. L'évolution a été marquée par la persistance du taux d'Anti-FVIII élevé avec une disparition du syndrome hémorragique. Le passage à un immunosuppresseur a permis la baisse du titre de l'anti-FVIII à 128 UB.

Patient 2 : Un patient âgé de 58 ans, sans antécédents hémorragiques, victime d'un choc électrique, présente des ecchymoses étendues et un hématome étendu compressif du membre inférieur. Le bilan d'hémostase montrait un TCA allongé (50,9 s/32 s), une épreuve de correction non corrigée, un FVIII bas (4 %) avec un titre de l'inhibiteur égal à 128 UB. Un traitement en urgence par le facteur VII recombinant associé à une corticothérapie a permis de juguler le syndrome hémorragique. Mais devant la persistance d'un titre élevé de l'inhibiteur, un immunosuppresseur a été associé permettant l'éradication de l'anti-FVIII.

Conclusion. L'HAA est une pathologie rare et souvent sous-estimée. Elle représente une des hypothèses à évoquer devant toute hémorragie spontanée du sujet âgé sans antécédents hémorragiques présentant un allongement isolé du TCA. La prise en charge de cette pathologie nécessite le démarrage précoce du traitement et une bonne expérience du laboratoire dans la recherche et le titrage des inhibiteurs.

12-71 Hémophilie acquise et anticorps anti-facteur VIII « non inhibiteur » : à propos d'un cas

D. Faillat¹, N. Gendron¹, J. Amiral², MC. Bourrienne¹, V. Gkalea¹, T. Mahevas³, M. Roriz³, A. Dossier³, N. Ajzenberg¹

¹ Département d'hématologie et d'immunologie biologiques, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris ; ² Hyphen Biomed SAS, Neuville-sur-Oise ; ³ Service de médecine interne, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Introduction. Une hémophilie A acquise doit être suspectée devant tout syndrome hémorragique associé à un allongement isolé du TCA et à un déficit isolé en facteur VIII sans antécédent personnel ni familial. Le diagnostic est habituellement confirmé par la mise en évidence de l'effet inhibiteur du plasma du patient sur l'activité coagulante du facteur VIII d'un plasma témoin et l'activité inhibitrice de l'autoanticorps est alors titrée par la méthode Bethesda. Nous rapportons ici un cas d'hémophilie A acquise due à un autoanticorps anti-FVIII sans activité inhibitrice mais détecté par ELISA.

Patients et méthodes. Une femme de 85 ans a été hospitalisée pour un volumineux hématome de l'épaule droite étendu au flanc droit et perte d'autonomie. Il s'agit d'une patiente de groupe O ayant pour antécédents une psychose hallucinatoire chronique traitée notamment par inhibiteur de recapture de la sérotonine, une anémie liée à une insuffisance rénale chronique, une hypothyroïdie, ainsi qu'une pose de prothèse intermédiaire de hanche en 2017 sans complication hémorragique.

Résultats. A l'entrée, la NFS retrouvait une anémie à 8,9 g/dL normochrome normocytaire arégénérative isolée, le TCA était isolément allongé (ratio 1,56) mais le TCK normal. Devant l'allongement du TCA (ratio 2,5) et du TCK (ratio 1,5) pendant l'hospitalisation, l'apparition d'un méléna et une déglobulisation (hémoglobine à 6,1 g/dL), le dosage des facteurs de la voie endogène a été réalisé et a retrouvé un déficit en facteur VIII à 36 %. Le facteur Willebrand d'activité était de 311 % (HemosIL AcuStar VWF:RCO, Werfen). Le test de Bethesda était négatif, ne permettant pas de conclure. En revanche, la recherche d'anticorps anti-FVIII par ELISA a mis en évidence un taux significatif d'anti-FVIII d'isotype IgG (100 UA/mL), soutenant le diagnostic d'hémophilie A acquise. Durant l'hospitalisation plusieurs transfusions de culots globulaires ont été nécessaires. Un traitement par rFVIIa ainsi qu'une corticothérapie ont été engagés. Compte tenu de la profondeur des troubles cognitifs de la patiente, il a été décidé de ne pas entreprendre de thérapeutique immunosuppressive lourde (cyclophosphamide ou rituximab). Au décours de l'hospitalisation, un allongement du TCA (ratio 3,91) et une chute du facteur VIII à 3 % ont pu être observés sans nouvelle déglobulisation, la patiente décédant des suites de son état grabataire avancé.

Conclusion. Ce cas clinique met en évidence que les autoanticorps anti-FVIII non neutralisants sont potentiellement délétères et responsables d'hémophilie A acquise. Le dépistage par ELISA est alors utile pour confirmer le diagnostic d'hémophilie A acquise lorsque le test Bethesda est négatif. Le mode d'action de ces anticorps non neutralisants (augmentation de la clairance du FVIII par exemple) reste à définir.

12-72 L'épitope HNA-3a exprimé par la protéine CTL-2 est essentiel pour l'interaction du neutrophile avec le facteur Von Willebrand

G. Zirka¹, P. Robert², P. Legendre³, MC. Alessi⁴, P. Lenting³, PE. Morange⁴, G. Thomas¹

¹ Inserm, Inra, C2VN, Aix-Marseille Univ, Marseille ; ² Laboratoire d'immunologie, CNRS, Inserm, Iai, Aix Marseille Univ, APHM, CHU de la Conception, Marseille ; ³ UMR_S 1176, Université Paris Sud XI-Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre ; ⁴ Inserm, Inra, C2VN, laboratoire d'hématologie, Aix-Marseille Univ, APHM, CHU de la Timone, Marseille

Introduction. *SLC44A2* a récemment été identifié comme étant un nouveau gène de susceptibilité à la thrombose veineuse (TV). Une étude d'association pangénomique a permis d'identifier le polymorphisme *SLC44A2* rs2288904 (461G > A) comme pouvant moduler le risque de TV chez l'homme. Ce polymorphisme conduit à l'expression de l'épitope HNA-3a (*human neutrophil antigen-3a*) ou de l'épitope HNA-3b sur la protéine CTL-2, HNA-3b étant associé à une diminution du risque de TV de 30 %. Le gène *SLC44A2* code pour la protéine *choline transporter-like protein 2* (CTL-2). C'est une protéine ubiquitaire exprimée par les cellules circulantes et qui a été récemment décrite comme étant un nouveau récepteur du facteur Von Willebrand (FVW). Comme le neutrophile et le FVW sont des acteurs essentiels dans la TV, le but de ce travail a été de déterminer si ce polymorphisme pouvait moduler l'adhésion et l'activation des neutrophiles au FVW.

Résultats. Des cellules HEK293 transfectées pour surexprimer des niveaux équivalents de CTL-2/HNA-3a ou de CTL-2/HNA-3b ont été perfusées sur une matrice de FVW à un taux de cisaillement de type veineux (100 s⁻¹). Des neutrophiles purifiés de donneurs sains homozygotes exprimant CTL-2/HNA-3a ou CTL-2/HNA-3b ont été perfusés dans les mêmes conditions. L'expression de l'épitope HNA-3a s'est avérée être importante pour l'adhésion des cellules HEK293 et des neutrophiles au FVW à 100 s⁻¹. Cette adhésion est inhibée en présence d'anticorps bloquant du domaine A1 du FVW. L'utilisation de souris *SLC44A2* KO nous a permis de confirmer l'importance de CTL-2 dans l'interaction du neutrophile à la paroi vasculaire activée : les souris déficientes en CTL-2 ont un « rolling » des neutrophiles fortement réduit au niveau des veinules mésentériques dans un modèle de dégranulation endothéliale à l'histamine.

Nous avons ensuite étudié l'effet de ce polymorphisme sur l'activation du neutrophile en présence de FVW. Nous avons observé que le FVW pouvait induire la formation de *neutrophil extracellular traps* (NET) en conditions statiques. En flux, nous avons observé une adhésion et une activation massive des neutrophiles avec formation de NETs lorsque les neutrophiles étaient perfusés sur du FVW en présence de calcium et en dans des conditions rhéologiques particulières. Ce phénomène est apparu exacerbé en conditions inflammatoires mimées par préstimulation des neutrophiles au LPS. Les neutrophiles exprimant l'épitope HNA-3b quant à eux n'adhéraient pas au FVW et ne formaient pas de structures de type NETs dans ces conditions.

Conclusion. Ces résultats suggèrent que la protéine CTL-2 pourrait affecter la TV en modulant l'adhésion et l'activation du neutrophile au FVW. L'épitope HNA-3a apparaît essentiel pour le recrutement et l'activation des neutrophiles au niveau d'une zone vasculaire inflammatoire et ces résultats pourraient ainsi justifier l'association de l'épitope HNA-3b avec une réduction du risque de TV chez l'homme.

Hémostase Plaquettes

12-73 Thrombopathie congénitale et grossesse à propos d'une observation

N. Siali¹, S. Benichou², Z. Z. Zouaoui³

¹ Hématologie, CHU Hassani Abdelkader, Sidi Bel Abbès, Algérie ; ² hématologies, CHU Hassani Abdelkader, Sidi Bel Abbès, Sidi Bel Abbès, Algérie, Sidi Bel Abbès, Algérie ; ³ Hématologie, CHU Bel Abbès, Sidi Bel Abbès, Algérie

Introduction. Les atteintes fonctionnelles plaquettaires sont des causes importantes de saignement clinique. L'exploration biologique repose essentiellement sur la numération plaquettaire, l'observation microscopique de l'architecture plaquettaire, l'étude agrégométrique des fonctions plaquettaires, l'analyse phénotypique membranaire plaquettaire par cytométrie en flux et l'étude en biologie moléculaire à la recherche de variants génétiques. Les causes acquises sont plus fréquentes que les causes constitutionnelles ou congénitales qui sont dominées par la thrombopathie de Glanzmann et la maladie de Bernard et Soulier.

Résultats. Nous vous rapportons le cas d'une jeune femme Y.F âgée de 23 ans mariée et issue de parents consanguins et d'ATCDS F d'hémorragie familiale (frère connu pour des hémorragies à répétition et ayant nécessité des transfusions de plaquettes pour sa circoncision et une nièce âgée de 13 ans présentant des ménorrhagies depuis son ménarche), et aux ATCDS P d'hémorragie à répétition et de saignements prolongés à l'occasion de blessures et des ménorrhagies et un avortement à l'âge de 10 semaines d'aménorrhée, s'est présentée à notre service d'hématologie avec une grossesse de 32 semaines, elle ne présentait pas de syndrome hémorragique cutanéomuqueux, sa FNS : une anémie à 10 g/dl un taux de GB correct mais une thrombopénie sévère à 7 000/mm³, un bilan d'hémostase (TP, TCA, fibrinogène) normal, elle ne répondait pas aux corticoïdes ni aux immunoglobulines, un dosage du facteur von Willebrand est revenu normal, les fonctions plaquettaires ne pouvant se faire, considérant la thrombopénie sévère cependant une cytométrie en flux est revenue en faveur d'un syndrome de Bernard Soulier CD42b (GPIIb) = 0,36/0,38 et CD42a (GpIIX) = 0,24/0,35 nettement déficitaires.

La malade a reçu des transfusions de Culots plaquettaires, et fut programmée pour une césarienne à la 37 S, un protocole à base d'injections de NovoSeven a été mis en place en pré et péri- et post-césarienne avec en parallèle des transfusions de CUP, elle a accouché sans accident hémorragique et le NovoSeven a été maintenu jusqu'à l'ablation du fil.

Conclusion. Cette pathologie plaquettaire congénitale résulte d'un déficit ou d'une anomalie qualitative du complexe GP IIb-IIIa qui se traduit par un syndrome hémorragique important. La transmission est habituellement autosomale récessive dans un cas, une transmission sur un mode dominant a été rapportée. L'enquête familiale a retrouvé son frère et sa nièce ayant le même déficit L'anomalie fonctionnelle majeure concerne le défaut d'adhésivité des plaquettes au vWF. Cette pathologie très rare, initialement appelée « dystrophie thrombocytaire hémorragique ».

12-74 Effets indésirables du traitement de la thrombopénie immunologique chez l'adulte

K. Tayebi^{*1}, A. El Mestari¹, N. Zemri¹, M. Chereti¹, N. Siali¹, F. Ouaddah¹, Z. Zouaoui¹, A. Merbouh²

¹ Service d'hématologie, CHU Hassani Abdelkader, Sidi Bel Abbès, Algérie ; ² Service d'épidémiologie, CHU Hassani Abdelkader, Sidi Bel Abbès, Algérie

Introduction. La thrombopénie immunologique (PTI) est une pathologie auto-immune prédisposant à un risque hémorragique d'intensité variable. Son traitement (TRT) comprend plusieurs lignes thérapeutiques qui peuvent avoir des effets secondaires importants mettant parfois le pronostic vital en jeu.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude prospective sur une période de 3 ans.

D'octobre 2015 à septembre 2018, 100 patients PTI adultes ont été suivis au niveau de notre service d'hématologie, 77 % des patients étaient de sexe féminin et 23 % de sexe masculin, le sex-ratio H/F : 0,29.

L'âge médian des malades au moment du diagnostic était de 47 ans [16 ans-92 ans].

Un syndrome hémorragique était présent chez 77 patients, supérieur à 8 chez 19 d'entre eux soit 25 %.

Résultats. Le traitement a été initié chez 77 patients.

La corticothérapie a été le TRT de première ligne chez 98 % d'entre eux. Les immunoglobulines ont été utilisées en TRT d'urgence chez 20 % des patients et les alcaloïdes de la pervenche dans 8 % des cas (6 P).

Le TRT de deuxième ligne a été essentiellement le rituximab dans 14 cas soit 18 % et le danazol dans 7 % des cas.

Le TRT du PTI chronique a été la splénectomie et le romiplostim chez 11 % (8 P) des patients chacun.

Les principaux effets secondaires observés au cours du TRT étaient :

Sous TRT corticoïde : Un diabète cortico-induit dans 8 % des cas, des complications infectieuses : infections non spécifiques dans 14 % des cas, zona cutané dans 1 cas, et une tuberculose pulmonaire dans 1 cas.

Sous TRT par alcaloïdes de la pervenche : une toxicité hématologique grade 2 chez 1 patient, céphalées associées à des myalgies dans 1 cas.

Sous romiplostim : arthralgies et myalgies observées chez 3 patients, céphalées importantes chez 1 patient.

Discussion. 28 % des patients traités ont présenté un effet indésirable inhérent au TRT.

60 % des effets secondaires étaient sévères nécessitant un TRT spécifique ou une hospitalisation.

10 % des patients traités ont changé leur TRT suite aux effets indésirables.

Conclusion. Les effets secondaires liés au TRT de la thrombopénie immunologique sont fréquents, les connaître permettrait d'anticiper et d'améliorer leur prise en charge.

12-75 Thrombopénie immunologique et grossesse

K. Tayebi^{*1}, M. Chereti¹, A. El Mestari¹, N. Zemri¹, N. Siali¹, Z. Zouaoui¹, A. Merbouh²

¹ Service d'hématologie, CHU Hassani Abdelkader, Sidi Bel Abbès, Algérie ; ² Service d'épidémiologie, CHU Hassani Abdelkader, Sidi Bel Abbès, Algérie

Introduction. La thrombopénie est observée dans 6 à 10 % des grossesses, la thrombopénie immunologique (PTI) représente 5 % de ces cas [1], elle expose aux risques de complications hémorragiques, obstétricales et néonatales.

But de l'étude. Analyser les caractéristiques clinico-biologiques, évolutives et thérapeutiques de nos patientes.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective s'étalant sur 6 ans, et concernant des femmes ayant présenté une thrombopénie immunologique au cours de leur grossesse.

Résultats. Entre janvier 2012 et décembre 2017, 16 femmes présentant une thrombopénie immunologique au cours de leur grossesse ont été suivies au niveau de notre service, (14 PTI de novo, 2 PTI chronique).

L'âge médian de ces patientes était de 29 ans [20-38 ans].

La thrombopénie a été découverte au premier trimestre de la grossesse dans 31 % des cas (5 femmes), au deuxième trimestre dans 25 % des cas (4 patientes) et au troisième trimestre chez 44 % des patientes (7 femmes). Cliniquement, un syndrome hémorragique a été retrouvé dans 25 % des cas.

Biologiquement, une thrombopénie inférieure à 50 000 elts/mm³ a été retrouvée chez 69 % des patientes (11 P) dont 37,5 % (6 P) avaient moins de 20 000 elts/mm³, une thrombopénie modérée supérieure à 50 000/mm³ a été notée chez 31 % des patientes (5 P).

Une anémie ferriprive associée a été retrouvée chez 4 patientes.

L'évolution obstétricale a été marquée par un avortement spontané dans un cas et un accouchement à terme pour le reste des patientes.

6 patientes ont accouché par césarienne et 9 par voie basse, un accouchement s'est compliqué d'une hémorragie de la délivrance ayant nécessité une hystérectomie d'hémostase.

Les corticoïdes ont été prescrits chez toutes les patientes, les immunoglobulines polyvalentes leur ont été associées dans 31 % des cas (5 P). Une transfusion de plaquettes a été indiquée chez 4 patientes.

Tous les nouveaux nés étaient vivants, 2 d'entre eux ont présenté une thrombopénie modérée (100 000/mm³) disparaissant au bout de 2 mois.

L'évolution du PTI chez les mamans a été marquée par un passage à la chronicité chez 31,25 % des femmes (5 P), et une rémission complète chez 68,75 % d'entre elles.

Discussion. L'utilisation des corticoïdes et des immunoglobulines a permis aux patientes d'arriver à terme de leur grossesse et de limiter le risque hémorragique au moment de l'accouchement.

La complication la plus dangereuse ayant mis le PC vital en jeu a été observée chez la patiente présentant un PTI chronique réfractaire.

Conclusion. La survenue d'une thrombopénie immunologique au cours d'une grossesse est rare, néanmoins l'association pose un véritable problème de prise en charge thérapeutique des patientes.

Une collaboration entre hématologistes, obstétriciens et anesthésistes réanimateurs est fondamentale pour améliorer cette prise en charge.

12-76 Les thrombopénies d'origines périphériques en pédiatrie : à propos de 80 cas

M. Majdoubi, M. Jday, H. Jouini*, A. Benzarti, M. Becheur, NEH. Toumi

Laboratoire d'hématologie, Hôpital d'enfants, Tunis, faculté de pharmacie de Monastir, Tunisie, Tunisie

Introduction. Une thrombopénie est définie par un chiffre de plaquettes inférieur à 150 G/L. Elle peut être d'origine centrale par défaut de production ou périphérique par consommation (CIVD), anomalie de la répartition (microangiopathie), ou liée à un mécanisme immunologique. Dans ce travail les auteurs décrivent les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, cytologiques, thérapeutiques et évolutives des thrombopénies d'origine périphériques (TOP) en pédiatrie.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective menée sur deux ans (janvier 2017-décembre 2018). Elle concerne 80 patients

hospitalisés pour exploration d'une thrombopénie. Tous ont bénéficié d'une ponction de moelle.

Résultats. Sur les 80 cas de TOP colligés, l'âge moyen est de 3 ans 6 mois. Une légère prédominance masculine est notée (61 %). La répartition saisonnière a montré un pic de fréquence en été (41,25 %). Le purpura thrombopénique idiopathique (PTI) est la cause la plus fréquente des thrombopénies. En effet, 70 % des patients ont une PTI isolée. Les infections sont retrouvées dans 20 % des cas. D'autres étiologies sont identifiées : médicament tel que le valproate de Na, la CIVD, le PTT et les vaccins antipneumocoque.

Sur le plan clinique, la thrombopénie s'est révélée par un syndrome hémorragique cutané dans 79 % des cas. Le purpura est le signe majeur (100 %). D'autres signes qui sont rares : saignement muqueux (12 %), hémorragies viscérales (5,9 %) et bulles hémorragiques (7,5 %). Le taux des plaquettes est très effondré (<5 G/L) chez 48 patients (60 %) et compris entre 5 et 50 G/L chez 30 patients (37,5 %).

La thrombopénie est isolée chez 52 patients (65 %). Elle est associée : à une anémie chez 10 patients (12,5 %), à une bicytopenie (anémie et neutropénie) chez 7 patients (8,75 %) et à une hyperleucocytose chez 11 patients (13,75 %). Sur le frottis sanguin (FS), on a noté la présence de PNN avec granulations toxiques chez 27,5 % des patients et des lymphocytes activés chez tous les patients.

Le myélogramme a confirmé l'origine périphérique de la thrombopénie. Dans 12,5 % des cas, des signes de dysgranulopoïèse sont notés (pseudo-Pelger et hypogranulations). Un excès de polynucléaires éosinophiles et de plasmocytes sont retrouvés dans tous les cas. Leur pourcentage dans la moelle est > 5 % chez 30 patients (37,5 %). La coloration de Perls a montré un fer extracellulaire effondré et un taux de sidéroblaste bas (<1%) pour 25 % des cas. Le bilan d'hémostase est perturbé chez deux patients. Concernant la prise en charge, 12 patients ont été transfusés par des culots plaquettaires mais sans aucune amélioration clinique. 15 patients étaient résistants aux corticothérapies et aux IGIV.

Conclusion. Le PTI est la première cause de thrombopénie chez l'enfant. Le diagnostic de sa forme aiguë repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. Les infections et les vaccins semblent être très impliqués. Les formes hémorragiques graves sont rares mais doivent être recherchées systématiquement car elles nécessitent un traitement en urgence. Les IGIV et les corticoïdes sont prescrits malgré les cas résistants.

12-77 Thrombopénie immunologique paranéoplasique

K. Tayebi¹, A. El Mestari¹, N. Zemri¹, M. Chereti¹, N. Siali¹, F. Ouaddah¹, S. Benichou¹, F. Bouchiba¹, Z. Zouaoui¹, A. Merbouh²

¹ Service d'hématologie, CHU Hassani Abdelkader, Sidi Bel Abbès, Algérie ; ² Service d'épidémiologie, CHU Hassani Abdelkader, Sidi Bel Abbès, Algérie

Introduction. L'association d'une thrombopénie immunologique (PTI) à une tumeur solide est une circonstance rare, peu documentée [1] et pose parfois des problèmes d'ordre thérapeutique.

But de l'étude : étudier les caractéristiques clinico-biologiques, thérapeutiques et évolutives de nos patients porteurs de cette association.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, concernant des patients présentant un PTI associé à une néoplasie.

Résultats. 12 patients présentant une association PTI-tumeur solide ont été colligés.

Le sex-ratio H/F était de 1 (6 hommes et 6 femmes), l'âge médian des patients était de 56 ans [40 ans-80 ans]. Toutes les néoplasies présentées étaient non métastasées. Il s'agissait de tumeur de la prostate : 4 patients, une tumeur du col utérin, du sein, et de la thyroïde dans 2 cas, un cancer gastrique, un carcinome épidermoïde adénoïde de la fosse nasale, une tumeur rectale : un cas. (Un patient présentant 2 cancers : premier cancer : tumeur du rectum, deuxième cancer : tumeur de prostate).

Dans 25 % des cas, le PTI était apparu avant la néoplasie, le délai médian entre les 2 diagnostics (Dg) était de 4 ans. [02 ans-05 ans]. Au moment du Dg de la néoplasie, tous les patients étaient en réponse complète (après corticothérapie et/ou splénectomie).

Dans 42 % des cas, le PTI est apparu après la néoplasie, avec un délai médian de 6 ans. [03 ans-10 ans]. Tous les patients étaient en rémission de leur néoplasie, leur taux de plaquettes médian au moment du Dg était de 23 000 elts/mm³ [1 000-54 000]. La réponse au TRT était une réponse complète chez 1 patient, une réponse globale chez 3 patients et un échec dans un cas.

Dans 25 % des cas, le diagnostic de la thrombopénie immunologique a été posé en concomitance avec le Dg de la néoplasie. Pour ces patients, une biopsie ostéoméduillaire a été faite en plus du bilan systématique d'investigation de la thrombopénie. Leur taux de plaquettes médian était de 20 000/mm³. La réponse au TRT du PTI était 1 RC, 1 RG, et un échec. Pour le patient présentant 2 néoplasies : la première tumeur a été diagnostiquée et traitée 4 ans avant son diagnostic de PTI, découvert lors d'un bilan préthérapeutique pour sa deuxième néoplasie. Le patient est en RC de ses néoplasies, mais en échec pour son PTI.

Discussion. L'association PTI-tumeur solide est rare.

Dans notre série le cancer de la prostate a été la néoplasie la plus fréquente contrairement à ce qui a été retrouvé dans les cas publiés [1,2].

Le PTI peut survenir à n'importe quel moment de l'évolution de la néoplasie. Parmi les patients ayant développé un PTI en concomitance avec une néoplasie, la réponse au TRT du PTI par corticoïdes a été de 2/3.

Conclusion. L'association PTI-tumeur solide est rare, elle nécessiterait plus d'attention pour une meilleure compréhension de ses mécanismes et une amélioration de sa prise en charge.

12-78 Les erreurs diagnostiques de la thrombopénie immunologique

K. Tayebi*, M. Chereti, N. Zemri, N. Siali, Z. Zouaoui

Service d'hématologie, CHU Hassani Abdelkader, Sidi Bel Abbès, Algérie

Introduction. La thrombopénie est un symptôme fréquent de consultation généralisée.

Lorsqu'elle est isolée, elle est souvent diagnostiquée à tort comme PTI.

Patients et méthodes. Durant l'année 2017-2018, 3 diagnostics ont été redressés lors du suivi de patients diagnostiqués PTI.

Résultats. 1. Patiente âgée de 20 ans, suivie par un médecin généraliste pour PTI chronique, ne répondant pas au TRT par corticoïdes, nous a été orientée pour un suivi durant sa grossesse.

Cliniquement : un syndrome hémorragique cutanéomuqueux. Biologiquement :

FNS : une thrombopénie à 25 000/mm³, FSP : plaquettes rares, présence de grosses plaquettes isolées. Bilan de coagulation normal. Bilan étiologique standard normal.

L'interrogatoire retrouve la notion d'une hospitalisation d'une nièce pour une ménarche hémorragique associée à une thrombopénie.

Devant la symptomatologie familiale identique, le bilan de coagulation normal, une étude des fonctions plaquettaires et une cytométrie en flux ont été faites chez elle, concluant à une thrombopathie congénitale type Bernard Soulier.

2. Patient âgé de 16 ans aux ATCDs d'un suivi pédiatrique pour un PTI chronique, présente, Cliniquement : un syndrome hémorragique essentiellement muqueux. Biologiquement : FNS : une thrombopénie à 37 000/mm³, FSP : plaquettes < +, de grande taille et paraissent claires. Bilan de coagulation normal. Bilan étiologique systématique normal.

L'interrogatoire retrouve la notion d'épistaxis chronique chez 2 tantes paternelles.

Une étude des fonctions plaquettaires et une cytométrie en flux ont été faites concluant à un thrombopathie congénitale type syndrome des plaquettes grises.

03/Patiente âgée de 77 ans suivie depuis 1 an pour un PTI modéré, en abstention thérapeutique. Cliniquement : Pas de syndrome hémorragique. Biologiquement : FNS : Hb : Taux normal à 13,6 g/dL, VGM : 103 fL, CCMH : 33 %, GB : 6 600/mm³ (59-02-01-35-03), Plq : 39 000/mm³. FSP : plaquettes < +, présence de grosses plaquettes isolées. Bilan de coagulation normal. Bilan étiologique standard normal.

L'investigation de la macrocytose retrouve un taux de réticulocytes inférieur à 120 000/mm³.

Un dosage vitaminique objective un taux de folates sériques bas.

Une substitution par de l'acide folique a corrigé la numération sanguine en 1 mois (taux de plaquettes est remonté à 208 000/mm³, et le VGM est redevenu normal à 92 fL).

Discussion. L'interrogatoire est un temps fondamental dans l'examen du patient, le négliger peut faire retarder ou méconnaître le diagnostic.

La thrombopénie associée aux carences en facteurs antipernicieux est connue, néanmoins c'est rare de retrouver une macrocytose modérée sans anémie associée à une thrombopénie franche, d'où l'importance d'une bonne interprétation de tous les paramètres de l'hémogramme.

Conclusion. Une thrombopénie isolée peut relever de différentes pathologies, un interrogatoire bien conduit et une interprétation minutieuse des anomalies les plus discrètes peuvent aider à poser le bon Dg.

12-79 Bcl-xl est nécessaire pour la survie des mégacaryocytes et la formation des proplaquettes chez l'homme : une diminution de sa concentration mégacaryocytaire pourrait expliquer certaines thrombopénies chroniques acquises

E. Rivière¹, A. Guy², B. Jaspard-Vinassa², X. Pillois³, M. Pernot², A. Métras⁴, B. Kilani², M. Tuffigo⁵, C. Gary⁶, E. Josefsson⁷, M. Priault⁸, J.F. Viillard¹, C. James²

¹ Médecine interne, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac ; ² U1034, Inserm, Pessac ; ³ Unité 1034, Inserm, Pessac ; ⁴ Chirurgie cardiaque, CHU de Bordeaux, Pessac ; ⁵ Laboratoire d'hématologie du Pr MAHON, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac ; ⁶ Pharmacie, CHU de Bordeaux Haut Lévêque, Bordeaux ; ⁷ Cancer and haematology, WEHI, Melbourne, Australie ;

⁸ Université de bordeaux, IBGC, Bordeaux

Introduction. Les thrombopénies chroniques acquises sont des situations fréquentes en médecine. La plupart sont liées à une destruction auto-immune des plaquettes et des mégacaryocytes dans le cadre des thrombopénies auto-immunes ou PTI. Nous avons démontré que chez certains patients identifiés comme atteints d'un PTI chronique, la thrombopénie n'était pas d'origine immunologique mais plutôt hémato-logique. En effet, les mégacaryocytes de certains de ces patients n'étaient pas capables de former correctement des proplaquettes. Nous avons également démontré chez la souris que Bcl-xL, une molécule anti-apoptotique de la famille Bcl-2 est indispensable pour la formation des proplaquettes. Nous avons donc formulé l'hypothèse d'une dérégulation de cette protéine dans les mégacaryocytes et les plaquettes humaines conduisant à cet état de thrombopénie chronique acquise.

Résultats. Pour étudier le rôle de Bcl-xL dans la mégacaryopoïèse humaine, nous avons utilisé un shRNA ou de l'ABT-263 (le navitoclax) pour l'inhiber à différents temps de la mégacaryopoïèse humaine *in vitro*. Nous avons ainsi montré que Bcl-xL est, contrairement à la souris, nécessaire à la survie de mégacaryocytes tout au long de la mégacaryopoïèse et non uniquement au stade plaquetogène. Nous avons également observé qu'une diminution partielle de Bcl-xL n'affectait que la survie des mégacaryocytes plaquetogènes, ressemblant donc au phénotype observé chez certains patients avec thrombopénies acquises.

Nous avons soulevé l'hypothèse qu'une mutation acquise de *bcl-x* ou une dérégulation de l'ARN messager ou de la protéine Bcl-xL pouvait expliquer certaines thrombopénies acquises chroniques. Pour cela, nous avons sélectionné 88 patients divisés en 2 groupes : un premier sans stigmate d'auto-immunité appelé ICTUS (*Idiopathic Chronic Thrombocytopenia of Undetermined Significance*, n = 35) et un second avec ces stigmates et considérés comme atteints de PTI persistant ou chronique (n = 53). Nous n'avons pas pu mettre en évidence de mutation dans la séquence codante. En revanche, nous avons trouvé moins d'ARN messager et une quantité inférieure de protéines Bcl-xL chez certains patients ICTUS. En infectant les mégacaryocytes de 3 de ces patients dès J1 par un plasmide surexprimant Bcl-xL, nous avons été capables de restaurer la formation des proplaquettes chez ces patients.

Conclusion. Nous montrons donc que (1) l'apoptose doit plutôt être inhibée dans la mégacaryopoïèse humaine pour la bonne formation des proplaquettes et des plaquettes, et (2) qu'une dérégulation de Bcl-xL pourrait expliquer certains cas de thrombopénies chroniques acquises de l'adulte.

12-80 Thrombopénie immunologique du sujet âgé à propos de 80 patients

M. Bradai¹, H. Brahimi¹, C. Guezlane¹, S. Taoussi¹, F. Lamraoui¹, M. Mezroud², S. Oukid¹, N. Rekab¹, MT. Abad¹

¹ Hématologie, CAC, Laboratoire de recherche sur les hémopathies malignes et les hémoglobinoopathies, Université Blida 1, Blida, Algérie ;
² Hématologie, CAC Centre anticancer, Blida, Blida, Algérie

Introduction. La thrombopénie immunologique (PTI) survient plus fréquemment chez l'adulte jeune. À l'heure actuelle il n'existe pas de recommandations pour une prise en charge spécifique du sujet âgé bien et le traitement reste conditionné par les comorbidités.

Notre objectif est de décrire les aspects cliniques, biologiques, évolutifs et thérapeutiques du PTI du sujet âgé.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective entre 1989 et 2018 ayant inclus 80 patients d'âge moyen de 72 ans (65-88), sex-ratio 2 (54 F/26 H) ; 24 patients ont plus de 75 ans. Dans tous les cas, une myélodysplasie était éliminée sur le myélogramme ; 49 patients ont des antécédents pathologiques diversement associés (diabète 13, HTA 31, cardiopathie 8, ulcère gastroduodéal 2, ostéoporose 1, pathologie respiratoire : 3, néoplasie 1).

Résultats. La découverte était fortuite chez 22 patients, 16 étaient asymptomatiques, 64 ont présenté un syndrome hémorragique dont 25 cutané et muqueux et 1 hémorragie digestive.

Le taux de plaquettes moyen est de $19\ 000/\text{mm}^3$ (0-78) : dans 61 cas $\leq 30\ 000/\mu\text{L}$ dont 41 $\leq 10\ 000/\mu\text{L}$, le taux moyen d'hémoglobine est de 11 g/dL (3,6-15,7) ; Hb < 10 g/dL : 23 cas.

Sur le plan thérapeutique, une corticothérapie initiale (0,5 à 1 mg/kg/j) a été mise en route chez 71 patients. Une association immunoglobulines intraveineuses (IgIV) et/ou bolus de corticoïdes dans 5 cas. Abstention thérapeutique chez 7 patients dont 3 ont nécessité secondairement un traitement par corticoïdes.

Treize patients ont présenté des complications aux corticoïdes : diabète cortico-induit 5, HTA cortico-induite 1, infections cutanées sévères 4, ostéoporose 1, insuffisance surrénalienne 1, déséquilibre diabétique 1.

Sur le plan évolutif, sur 61 patients évaluables, 59 traités par corticoïdes, une bonne réponse obtenue chez 54 patients (RC : 40, R : 14), échec : 3 ; corticodépendance à forte dose : 1 ; seul un patient est splénectomisé.

Les rechutes ont été observées dans 8 cas dans un délai de 25 mois (3-61). Au total, une bonne réponse est maintenue chez 80 % des patients.

À plus long terme nous avons noté l'apparition d'AHAI : 1, LED : 1 ; accident thrombotique : 1, FAN positifs à un filtre faible : 1 et une patiente en RC a présenté une maladie d'Hodgkin 63 mois après.

Conclusion. Le PTI du sujet âgé représente une entité particulière par sa sévérité et les difficultés thérapeutiques imputables au terrain. Une attention particulière doit être observée pour éviter les complications iatrogènes.

12-81 Suivi à long terme de 61 patients splénectomisés pour purpura thrombopénique immunologique, recul minimal de 10 ans

H. Brahimi¹, C. Guezlane¹, S. Taoussi¹, S. Oukid¹, F. Lamraoui¹, M. Mezroud², MY. Bochakor¹, N. Rekab¹, MT. Abad¹, M. Bradai¹

¹ Hématologie, CAC, Laboratoire de recherche sur les Hémopathies Malignes et les Hémoglobinoopathies, Université Blida 1, Blida, Algérie ;
² Hématologie, CAC centre anticancer, Blida, Blida, Algérie

Introduction. La splénectomie reste toujours le gold standard du traitement du PTI chronique (PTIC). Malgré l'avènement d'autres alternatives thérapeutiques, aucun traitement disponible ne donne un taux de rémission prolongée comparable. Cependant, il existe un risque d'échec, d'infections mortelles et un risque thromboembolique. L'objectif de notre travail est d'évaluer l'efficacité et les risques de la splénectomie chez une cohorte de 61 patients après un recul minimal de 10 ans.

Patients et méthodes. Étude rétrospective mono centrique ayant inclus 61 patients splénectomisés pour PTI, d'âge moyen au diagnostic de 26 ans (5-64), Sex-ratio F/H = 2,5 ; dont 17 enfants (5-16). L'âge moyen au moment de la splénectomie = 29 ans (5-65), 14 avaient moins de 16 ans. Le délai moyen entre le diagnostic du PTI et la splénectomie est de 23 mois (2-108) dont 24 avant 12 mois. La vaccination antipneumococcique avec rappel vaccinal a été systématique ; seuls 3 patients ont été vaccinés après chirurgie.

Résultats. Neuf patients ont été opérés par laparoscopie et 52 par laparotomie ; une préparation préopératoire par bolus de corticoïdes a été assurée chez 16 patients. Une rate accessoire a été retrouvée en préopératoire une seule fois. Deux patients ont secondairement été réopérés pour rates accessoires passées inaperçues, à l'origine de rechutes plusieurs années après.

Un mois après, taux de plaquettes $> 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ chez 57 patients, 4 échecs (5 %).

Les rechutes après splénectomie ont été observées chez 23 patients dans un délai moyen de 65 mois (3-232) dont 4 au-delà de 10 ans. Aucun événement infectieux grave n'a été noté, cependant 6 patients ont présenté des infections non spécifiques, une seule patiente avait présenté une thrombophlébite récidivante du membre inférieur.

Après 10 ans, 3 patientes sont décédées 18 ans, 12 ans et 17 ans après splénectomie suite à une AHAI très sévère dans 2 cas et à une hémorragie cérébrale dans le troisième cas. Ainsi donc une bonne réponse maintenue chez 34 patients soit 56 %.

Chez les patients en échec, le traitement a reposé sur : rituximab : 7, immunosuppresseurs 1, Romiplostim 1, abstention 1 et reprise des corticoïdes dans les autres cas.

Conclusion. Ces résultats démontrent que la splénectomie reste une procédure efficace, peu coûteuse et accessible. Cependant les facteurs prédictifs d'une bonne réponse ainsi que sa durabilité restent incertains et doivent être comparés par rapport aux nouvelles thérapeutiques (anti-CD20, agonistes du récepteur de la thrombopoïétine).

12-82 Influence de la grossesse sur l'évolution du purpura thrombopénique immunologique : étude rétrospective de 36 cas

W. Chenbah¹, B. Achour², H. Regaig³, E. Bouslama², N. Bensayed², YY. Ben², K. Abderrahim²

¹ Hématologie, Hôpital Farhat Hached Sousse, Monastir, Tunisie ;
² Hématologie clinique, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie ;
³ Hématologie, Hôpital Farhat Hached Sousse, Sousse, Tunisie

Introduction. L'influence de la grossesse sur l'évolution du purpura thrombopénique immunologique (PTI) est mal établie.

Patients et méthodes. Étude rétrospective monocentrique incluant toutes les patientes avec un PTI ou un antécédent de PTI et ayant eu au moins une grossesse entre 2012 et 2016.

Résultats. Trente-six patientes avec un âge moyen de 32 ans (21-40). Quinze patientes avaient un antécédent de PTI, 21 un PTI nouvellement diagnostiqué (10 au premier trimestre, 4 au deuxième trimestre, 7 au troisième trimestre). Le nombre moyen de plaquettes avant grossesse, pendant la grossesse était de $53\ 000/\text{mm}^3$ (6 000-114 000) et

35 000/mm³ (1 000-86 000) respectivement. Pendant la grossesse et lors de l'accouchement, toutes les femmes ont reçu diverses sortes de traitement pour augmenter le nombre de plaquettes. Quatre patientes ont reçu une transfusion de plaquettes. Toutes les parturientes ont été traitées avec des corticostéroïdes et 13 par des IgG IV. Au terme de la grossesse, la médiane des plaquettes était à et 69 000/mm³ (3 000-149 000). Une césarienne a été pratiquée chez 9 patientes et un accouchement par voie vaginale dans 27 cas. Une complication hémorragique maternelle à l'accouchement est survenue dans 3 cas. Une thrombopénie néonatale (< 150 G/L) est survenue dans 5 cas, nécessitant un traitement dans 3 cas sans aucune complication hémorragique.

Conclusion. En cas de PTI ou d'antécédent de PTI, une majoration de la thrombopénie peut être observée pendant la grossesse ainsi qu'une thrombopénie néonatale. Ceci justifie une intervention thérapeutique indépendamment de la seule préparation à l'accouchement.

12-83 La rupture de l'interaction entre la filamine A et le complexe $\alpha\text{IIb}\beta_3$ conduit à l'activation de la voie RhoA entraînant une macrothrombocytopenie

A. Donada^{*1}, N. Balayn¹, D. Sliwa¹, L. Larissa¹, V. Ceglia¹, F. Baschieri¹, C. Goizet², R. Favier³, L. Tosca⁴, G. Tachdjian⁴, C. Denis⁵, I. Plo¹, W. Vainchenker¹, N. Debili¹, JP. Rosa⁶, M. Bryckaert⁶, H. Raslova¹

¹ Inserm U1170, Gustave Roussy, Villejuif ; ² Inserm U1211, Hôpital Pellerin, Bordeaux ; ³ CHU Paris Est, Hôpital Trousseau, Paris ; ⁴ Inserm U967, Hôpital Antoine-Béclère, Clamart ; ⁵ UMR-S 770, Université Paris Sud XI- Faculté de Médecine, Le Kremlin-Bicêtre ; ⁶ UMR-S 1176, Université Paris Sud XI- Faculté de Médecine, Le Kremlin-Bicêtre

Introduction. Les mutations dans *FLNA*, localisé sur le chromosome X, sont associées à un large spectre de maladies rares chez la femme, affectant de nombreux tissus et appelées des filaminopathies A. Ces conditions sont souvent associées à une thrombocytopenie avec la présence de deux populations de plaquettes, l'une de grande taille et l'autre de taille normale (1). Ceci peut être expliqué par le fait qu'en fonction du X actif les mégacaryocytes (MK) vont exprimer soit la *FLNA* mutée (*FLNA*^{mut}) soit la *FLNA* sauvage (*FLNA*^{wt}). Les MK exprimant la *FLNA*^{mut} seraient donc à l'origine des macroplaquettes.

Matériels et méthodes. Pour confirmer cette hypothèse et étudier le mécanisme physiopathologique de la maladie, nous avons généré des cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) de deux patientes. Chaque lignée iPSC étant dérivée d'une seule cellule, elles vont exprimer soit l'allèle sauvage soit l'allèle muté. Ce système permet d'étudier l'implication des mutations *FLNA* dans la MK-poïèse en les comparant à un contrôle isogénique venant du même patient.

Résultats. Nous avons obtenu plusieurs lignées iPSCs exprimant soit la *FLNA*^{mut} soit la *FLNA*^{wt}. Nous avons pu détecter des niveaux réduits d'ARNm de *FLNA*^{mut} par rapport au *FLNA*^{wt} et une absence totale de la protéine mutée. Après différenciation *in vitro* des iPSC en MK, nous avons pu observer que l'absence de *FLNA* n'affecte pas les stades précoces de la MK-poïèse, mais entraîne un défaut profond des MK *FLNA*^{mut} à produire des proplaquettes (PPT). De façon très surprenante, l'adhésion des MK *FLNA*^{mut} au fibrinogène induit la formation des fibres de stress, suggérant un excès de contractilité de l'acto-myosine qui pourrait être corrélé à une activation anormale de la voie RhoA (2). Pour mesurer l'activité de cette GTPase directement, plusieurs lignées iPSC exprimant un bio-senseur capable de détecter l'activité de RhoA via le transfert d'énergie par résonance de fluorescence, ont été générées. Une augmentation significative de l'activité RhoA en absence de *FLNA* est observée en présence de fibrinogène, le ligand de l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta_3$. En revanche, aucune différence n'a été détectée avec d'autres substrats (collagène I, VWF, vitronectine, fibronectine), suggérant que cette activité accrue de RhoA implique l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta_3$. Pour mieux comprendre le rôle de la *FLNA*, nous avons introduit par recombinaison homologe différents mutants de cette protéine dans une lignée d'iPSC n'exprimant pas la *FLNA*^{wt}. Ces mutants correspondent à des protéines dépourvues de différents domaines d'interaction entre la *FLNA* et ses partenaires qui jouent un rôle important dans la MK-poïèse. Un défaut profond à former des PPT, similaire à la lignée *FLNA*^{mut}, a été noté pour les lignées surexprimant les mutants dépourvus des domaines d'interactions avec β_3 ou avec les petites GTPases. Une activité augmentée de RhoA a été détectée aussi pour ces deux mutants, confirmant le lien entre le récepteur de fibrinogène, la filamine A et les petites GTPases. Enfin, le défaut de formation de PPT liée à l'activité de RhoA augmentée a pu être corrigé en utilisant un inhibiteur chimique de l'effecteur majeur de RhoA, ROCK1/2.

Conclusion. En conclusion, nous montrons pour la première fois que l'absence de *FLNA* dans les MK induit un défaut de maturation de MK en raison d'une signalisation accrue de RhoA, normalement réprimée par l'interaction entre *FLNA* et l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta_3$. Ce mécanisme pourrait être impliqué dans d'autres macrothrombocytopenies, comme celles mutées dans les gènes *ITGA2B* ou *ITGB3*.

12-84 Apport du séquençage de nouvelle génération dans le diagnostic et la prise en charge des pathologies plaquettaires constitutionnelles au sein d'un service d'hémostase spécialisée

V. Majerus¹, C. Paris¹, A. Bauters¹, V. Tintillier¹, S. Susen¹, A. Vincenoit², MC. Alessi³, N. Trillot¹, A. Dupont^{*1}

¹ Service d'hémostase et transfusion, CHU de Lille, Lille ; ² Service d'hématologie biologique - centre de référence des pathologies plaquettaires, Hôpital Robert-Debré, Paris ; ³ Centre de référence des pathologies plaquettaires, Laboratoire NORT - Inserm 1062 INRA 1260 AMU - Faculté de Médecine Timone, Marseille

Introduction. Les pathologies plaquettaires constitutionnelles (thrombopénies et/ou thrombopathies) forment un groupe hétérogène de maladies à l'origine de syndromes hémorragiques cutanéomuqueux de sévérité variable. Leur hétérogénéité phénotypique et génotypique rend leur diagnostic complexe et souvent difficile. En cas de phénotype évocateur de thrombopénie et/ou de thrombopathie, les nouvelles techniques de séquençage à haut débit (*next generation sequencing*, NGS) permettent désormais un séquençage simultané d'un large panel de gènes candidats pour identifier la (les) mutation(s) causale(s). L'objectif de ce travail est d'évaluer, dans un service d'hémostase spécialisée, l'apport du NGS dans le diagnostic et la prise en charge de ces pathologies.

Patients et méthodes. Vingt-deux patients (âge moyen : 39 ans) issus de 18 familles suivis dans notre centre et présentant une symptomatologie hémorragique évocatrice d'une anomalie de l'hémostase primaire, sans anomalie du facteur Willebrand, ni thrombopénie ou thrombopathie de diagnostic connu, ont été inclus dans cette étude. Une analyse a été réalisée par séquençage NGS des régions codantes de 39 gènes en cas de thrombopénie isolée (CRPP Hôpital Robert Debré, Paris, 8 patients) ou de 60 gènes en cas de thrombopathie associée ou non à une thrombopénie (CRPP, hôpital La Timone, Marseille, 14 patients).

Résultats. L'analyse par NGS a permis un diagnostic moléculaire pour 16 patients sur 22 (72 %) dont certains sont très rares : stostérolémie homozygote, filaminopathie de type A, défaut de signalisation de P13 kinase. Treize variants candidats différents ont été identifiés, 11 sont très favorables d'un caractère délétère et 7 n'ont jamais été décrits auparavant dans la littérature. Pour 2 patients, l'association de 2 mutants différents a été observée (dans les gènes *ACTN1* et *FLNA* pour une patiente et *GFI1B* et *RCOR1* pour une autre). En plus d'apporter un diagnostic moléculaire précis, l'analyse en NGS a permis d'orienter les patients vers une prise en charge adaptée : mise en place d'un régime pauvre en stérols végétaux pour la stostérolémie, suivi obstétrique rapproché pour la filaminopathie ou surveillance hématologique pour la mutation *RUNX1*. Pour 6 patients, l'analyse en NGS n'a pas permis de diagnostic précis : 3 d'entre eux présentaient une thrombopénie isolée ; pour un patient, le nombre de granules denses était modérément diminué et pour 2 autres, une anomalie récurrente d'agrégation à l'ADP a été observée. Une étude par séquençage complet de l'exome pourrait être envisagée chez ces patients.

Conclusion. En conclusion, cette stratégie par NGS a permis l'identification de nouveaux variants ce qui apporte des éléments de compréhension concernant les relations génotype-phénotype des pathologies plaquettaires constitutionnelles. Elle représente également un progrès important, au sein d'un service d'hémostase spécialisée, dans le diagnostic des pathologies plaquettaires constitutionnelles et le suivi des patients.

12-85 Résultats thérapeutiques du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte par rituximab

S. Gherras^{*}, N. Belkacem, M. Allouda, H. Laga, H. Ait Ali

Service d'hématologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie

Introduction. Le PTI est une thrombopénie acquise, périphérique dû à la présence dans d'organisme d'autoanticorps antiplaquettes responsable d'une destruction périphérique, accélérée et prématurée des plaquettes opsonisées. Les corticoïdes, les immunoglobulines intraveineuses et la splénectomie gardent une place importante dans l'arsenal thérapeutique du PTI. Mais une autre voie thérapeutique intéressante reposant sur l'utilisation du rituximab, un anticorps monoclonal chimérique spécifique pour le CD20 humain indiqué principalement en cas de résistance aux thérapeutiques classiques.

Le but de ce travail est de ressortir l'intérêt du rituximab dans le traitement du PTI.

Patients et méthodes. C'est une étude rétrospective monocentrique, faite sur une période de 7 ans (juillet 2008-juillet 2015) portant sur des patients présentant un PTI ayant bénéficié d'un traitement par rituximab. **Résultats.** Durant cette période, 126 patients atteints de PTI ont été colligés. Parmi eux 11 onze patients ont reçu du rituximab. La médiane d'âge est de 44 ans (27-81 ans).

Le syndrome hémorragique est cutané chez 27 %, cutanéomuqueux chez 54 %. Les hémorragies muqueuses étaient dominées par les bulles endobuccales, gingivorragies et métrorragies.

Le taux médian de plaquettes était de 12 G/L (-63 G/L) un nombre inférieur à 20 G/L dans 90 % des cas parmi lesquels, 27 % avaient plq.

Le bilan étiologique était négatif chez tous nos patients. Sur le plan thérapeutique, le rituximab à la dose de 375 mg/m² une fois par semaine pendant 4 semaines a été introduit chez 11 patients : soit 8 pts en deuxième intention après échec à la corticothérapie, et 3 pts en troisième intention après échec aux corticoïdes et échec à la splénectomie. Les résultats du traitement par rituximab étaient :

En deuxième intention, 4 (50 %) de RC, 3 (37 %) RP et 1 échec et en troisième intention, 2 RP et 1 échec.

Conclusion. La corticothérapie reste le traitement de première intention du PTI de l'adulte. Néanmoins les échecs aux traitements classiques posent un problème thérapeutique.

La déplétion lymphocytaire induite par le rituximab, a fait que cette biothérapie émerge comme alternative thérapeutique dans la prise en charge du PTI réfractaire.

Mais de nombreuses questions restent en suspension et justifient la poursuite d'essais thérapeutiques prospectifs pour mieux définir la place de ce produit.

12-86 L'assistance circulatoire mécanique à flux continu induit le shedding des récepteurs d'adhésion plaquettaire GPIb et GPVI

M. Desvages*¹, A. Rauch¹, E. Jeanpierre¹, A. Ung¹, V. Loobuyck², F. Juthier², A. Vincentelli², M. Moussa³, E. Robin³, F. Vincent⁴, E. Van Belle⁴, A. Dupont¹, S. Susen¹

¹ Institut d'hématologie - transfusion, CHU de Lille - UMR INSERM 1011 - EGID - Université Lille - Institut Pasteur, Lille ; ² Service de chirurgie cardiaque, CHU de Lille - UMR INSERM 1011 - EGID - Université Lille - Institut Pasteur, Lille ; ³ Service d'anesthésie réanimation cardiovasculaire, CHU de Lille - UMR INSERM 1011 - EGID - Université Lille - Institut Pasteur, Lille ; ⁴ Service de cardiologie, CHU de Lille - UMR INSERM 1011 - EGID - Université Lille - Institut Pasteur, Lille

Introduction. Les complications hémorragiques, en particulier les saignements muqueux, sont très fréquentes au cours de l'utilisation d'une assistance circulatoire mécanique à flux continu (ACM-FC) telle que l'*extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO). L'ACM-FC pourrait avoir un impact sur le phénotype des plaquettes par l'exposition de ces éléments clés de l'hémostase primaire à des forces de cisaillement élevées. Un clivage protéolytique (shedding) des récepteurs d'adhésion plaquettaire GPIb et GPVI a été décrit sous forces de cisaillement élevées. Ceci pourrait contribuer aux complications hémorragiques des patients ayant un support par ACM-FC. L'objectif de cette étude est de déterminer si les ACM-FC favorisent le shedding de GPIb et de GPVI *in vitro* et *in vivo* et évaluer la cinétique de ce processus au cours d'une ACM-FC.

Patients et méthodes. Le shedding des récepteurs GPIb et GPVI a été analysé par cytométrie en flux. Il a tout d'abord été étudié *in vitro* dans un modèle fermé d'ACM-FC (Impella-CP[®], Abiomed). Des plaquettes de sujets sains ont ainsi été collectées avant et après 2, 5, 30, 60 et 180 min de passage dans le modèle *in vitro* d'ACM-FC à vitesses intermédiaire (2,6 L/min, n = 4) et maximale (3,6 L/min, n = 4). Le shedding plaquettaire a également été étudié dans des échantillons de sang prélevés chez 20 patients sous ECMO (protocole WITECMO-h) et 20 volontaires sains (contrôles).

Résultats. Une diminution au cours du temps des MFI de GPIb et de GPVI a été observée pour les plaquettes perfusées dans le modèle *in vitro* Impella-CP[®] à vitesses maximale et intermédiaire (p < 0,05). Elle est majorée par l'augmentation du débit de l'ACM-FC. Après 180 min, les expressions de GPIb et de GPVI étaient diminuées pour les plaquettes exposées à l'ACM-FC à vitesse maximale comparées à une condition statique (p < 0,05). *In vivo*, les MFI de GPIb et de GPVI étaient réduites avant implantation de l'ECMO par rapport aux sujets sains (p < 0,001). Après l'implantation de l'ECMO, aucune variation significative des MFI de GPIb et de GPVI n'a été observée.

Conclusion. L'ACM-FC induit *in vitro* le shedding plaquettaire de GPIb et de GPVI. Ce dernier est dépendant de l'intensité des forces de cisaillement. Le shedding de GPIb et de GPVI est préexistant à l'implantation de l'ECMO et reste significativement élevé tout au long de l'ACM-FC. La perte des récepteurs plaquettaires GPIb et GPVI chez les patients bénéficiant d'une ACM-FC pourrait contribuer aux complications hémorragiques observées chez ces patients.

12-87 Purpura thrombopénique immunologique et drépanocytose : expérience du service d'hématologie CHU Annaba (Algérie)

S. Bentorki*¹, A. Djenouni², F. Grifi³

¹ Hématologie, CHU Annaba, Annaba, Algérie ; ² Hématologie, Faculté de médecine, Annaba, Algérie ; ³ Hématologie, Faculté de médecine, Algiers, Algérie

Introduction. Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) reste une pathologie bénigne définie par une thrombopénie acquise, liée à une destruction périphérique auto-immune des plaquettes associée à un défaut

de production médullaire. La drépanocytose est une hémoglobinopathie de transmission autosomale récessive et d'expression clinique variable. La complexité de la prise en charge du PTI au cours de la drépanocytose est liée à la nécessité de la mise en route d'une corticothérapie à l'origine de crises vaso-occlusives sévères.

L'objectif de notre étude est d'évaluer les modalités de la prise en charge du PTI chez nos drépanocytaires.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude ayant intéressé une cohorte de six patients drépanocytaires, présentant un PTI suivis au service d'hématologie CHU Annaba. Les modalités thérapeutiques différaient selon le stade évolutif du PTI et le génotype de la drépanocytose.

Résultats. Tous nos patients étaient des femmes avec un âge moyen de 42 ans [30-62]. Le type d'hémoglobinopathies :

Type d'hémoglobinopathies	(n)
S/S	2
S/C	1
A/S	2
A/C	1

La découverte du PTI était fortuite chez toutes nos patientes.

Dans notre cohorte, le score hémorragique moyen était de 1 [0-3] et le taux de plaquette moyen était de 39 G/L [4-86]. Le bilan étiologique : négatif chez 3 patientes, une patiente hétérozygote S/C avait un AC anti-phospholipides positif, alors que la prise d'AINS chez 2 drépanocytaires S/S pour des CVO a révélé la thrombopénie, une fenêtre thérapeutique était faite sans amélioration du taux de plaquettes.

Sur le plan thérapeutique :

– le PTI nouvellement diagnostiqué : une corticothérapie à 1 mg/Kg/jr était instaurée chez 2 patientes, avec des échanges transfusionnels chez la patiente S/S. Pour les 4 autres, une abstention thérapeutique suffisait vu le score hémorragique bas. L'apparition d'un STA chez la patiente homozygote à J3 de la corticothérapie a incité l'arrêt de la corticothérapie.

– au stade de PTI persistant, 2 patientes ont été traitées par le rituximab en 4 injections hebdomadaires, signant la rémission complète.

– au stade de PTI chronique : le recours aux agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine en troisième intention était justifié chez une patiente A/C réfractaire et refusant la splénectomie. Une corticothérapie était engagée chez une autre patiente A/S pour une thrombopénie à 21 G/L.

Sur le plan évolutif : Le taux de RC était de 50 % et le taux de RP de 50 %.

Conclusion. La drépanocytose est une pathologie génétique considérée comme systémique vu la multitude et la variété des atteintes organiques. La survenue d'un PTI au cours de son évolution rend la prise en charge plus complexe.

12-88 Comparaison des paramètres plaquettaires sur tubes sulfate de magnésium, citrate trisodique, et EDTA-K2 obtenus par impédancétrie et fluorocytométrie sur Sysmex XN series[®]

F. George*¹, S. Le-Quellec², C. Nougier¹, S. Girard¹

¹ Laboratoire d'hématologie, Centre de Biologie et Pathologie Est - HCL, Bron ; ² Unité d'hémostase clinique, Hôpital Louis Pradel - HCL, Bron

Introduction. La pseudo-thrombopénie à l'EDTA est un phénomène pré-analytique rare expliqué par une agglutination *in vitro* des plaquettes, visible lors d'un examen microscopique d'un frottis sanguin. Dans ce contexte, il est actuellement recommandé de contrôler la numération plaquettaire (NP) sur tube contenant du citrate trisodique. La forme liquide de cet anticoagulant entraîne une dilution du sang prélevé et donc une sous-estimation de la NP d'environ 10 %. Un autre anticoagulant, le sulfate de magnésium (MgSO₄), présent dans les tubes S-Monovette[®] ThromboExact (Sarstedt[®]), permet de s'affranchir du risque d'agglutination *in vitro* des plaquettes et n'induit pas de dilution du prélèvement. L'objectif de cette étude était de comparer les paramètres plaquettaires sur tubes MgSO₄, citrate trisodique, et EDTA-K2 obtenus par impédancétrie et fluorocytométrie sur les automates Sysmex XN series[®] chez des patients volontaires sains.

Matériels et méthodes. Du sang total de 34 volontaires sains a été prélevé dans 3 tubes contenant chacun un anticoagulant différent (EDTA-K2, citrate trisodique et MgSO₄). La NP et le volume plaquettaire moyen (VPM) ont été analysés par impédancétrie, puis la NP et la fraction de plaquettes immatures (IPF) ont été analysés par fluorocytométrie en utilisant le même automate Sysmex XN series[®]. Les résultats des différents groupes pour une même méthode de mesure ont été comparés par analyse de variance (ANOVA), et par méthode de Bland-Altman.

Résultats. Les moyennes $\pm$ écart-type (ET) des NP obtenues sur tubes citrate étaient significativement inférieures à celles obtenues sur tube EDTA (pANOVA < 0,0001), selon les deux méthodes de mesure. En impédancemétrie les moyennes $\pm$ ET des NP étaient significativement inférieures avec le MgSO₄ (230,2 $\pm$ 42,5) par rapport à l'EDTA (257,5 $\pm$ 49,8 ; pANOVA < 0,0001). Les moyennes $\pm$ ET des VPM étaient significativement inférieures lorsqu'ils étaient mesurés sur tubes MgSO₄ (9,2 $\pm$ 0,6) et citrate trisodique (9,6 $\pm$ 0,8) par rapport à EDTA (10,2 $\pm$ 0,7 ; pANOVA < 0,0001 et pANOVA < 0,0001, respectivement), quel que soit le test statistique utilisé. En mesure de fluorescence, il n'existait aucune différence significative entre les moyennes $\pm$ ET des NP obtenues sur tubes EDTA (256,2 $\pm$ 51,8) et sur tubes MgSO₄ (253,3 $\pm$ 51,0) alors que les moyennes $\pm$ ET des IPF étaient significativement inférieures pour les tubes MgSO₄ (pANOVA < 0,0001).

Conclusion. Quelle que soit la méthode de mesure utilisée, impédancemétrie ou fluorocytométrie, les tubes citrate trisodique sous-estimaient systématiquement les résultats de paramètres plaquettaires par rapport aux tubes EDTA-K2. Les tubes S-Monovette[®] ThromboExact, contenant l'anticoagulant MgSO₄, montraient des résultats de paramètres plaquettaires (NP et VPM) comparables à ceux étudiés sur tubes EDTA-K2, lorsqu'ils étaient mesurés par fluorocytométrie. Par ailleurs, aucun facteur de commutabilité n'est à appliquer au résultat brut de la NP. Les tubes S-Monovette[®] ThromboExact pourraient donc être une alternative intéressante à l'utilisation des tubes citrate trisodique pour les contrôles de NP en cas de pseudo-thrombopénie à l'EDTA.

12-89 Caractérisation de l'effet de l'aspirine sur les événements hémostatiques induits par des bactéries par l'automate Thrombodynamics

N. Hannachi¹, L. Camoin Jau^{*2}

¹ Mephi, Aix Marseille Université. École doctorale N°62 EDSVS. IHU Méditerranée Infection M, Marseille ; ² Service d'hématologie, CHU Timone, Marseille

Introduction. Les bactéries induisent des événements hémostatiques, notamment l'agrégation plaquettaire selon des mécanismes différents en fonction des espèces bactériennes. L'effet de l'aspirine sur les événements hémostatiques induits par différentes espèces bactériennes est aujourd'hui encore controversé.

L'automate Thrombodynamics[®] (Hemacore[®]) est un système innovant permettant une étude simultanée de la formation des caillots, de la génération de thrombine (GT) et de la fibrino-formation par vidéo-capture.

L'objectif de cette étude est d'étudier avec le système Thrombodynamics[®], l'effet de l'aspirine sur la formation de caillots induite par deux espèces bactériennes (*Staphylococcus aureus* et *Streptococcus sanguinis*).

Matériels et méthodes. Des échantillons de sang veineux ont été prélevés sur citrate de sodium chez des sujets sains. Un plasma riche en plaquettes (PRP) a été préparé et ajusté à 100 G/L de plaquettes. Le PRP était divisé en deux parties dont la première est restée sans traitement et la deuxième traitée par l'aspirine à une concentration finale de 2 mM.

Deux souches bactériennes ont été utilisées (*S. aureus*_{SP6142} et *S. sanguinis*_{SP63}) à une concentration de 10⁹ CFU/mL. Un mélange contenant 115 μ L de PRP (traités ou non par l'aspirine) et 10 μ L de bactéries a été déposé dans les cuvettes du kit Thrombodynamics 4D PLS spécifique de l'analyseur de thrombodynamique modèle T2-T (HemaCore). Le temps d'acquisition était de 1 heure.

Les paramètres évalués concernaient le taux de croissance du caillot (V), la densité du caillot (D), la coagulation spontanée (Tsp) et pourcentage de la superficie occupée par les agrégats spontanés dans la zone dédiée à cet effet. Les paramètres relatifs à la génération de thrombine évalués sont : amplitude stationnaire du pic de thrombine (Ast), vitesse de propagation du pic de thrombine (Vt), potentiel de thrombine activateur (ETP_ATG), concentration maximale de thrombine ATG (Cmax_ATG). En contrôle, du PRP non infecté a été utilisé pour valider notre protocole.

Résultats. En présence de *S. aureus*, l'aspirine diminue significativement la vitesse de développement du caillot de 43,47 à 37,08 μ m/min (p = 0,031), sa densité de 24 417 à 22 647 a.u. (p = 0,008), le temps de latence pour l'apparition des agrégats spontanés de 31,65 min à plus d'une heure (p = 0,01) ainsi que le pourcentage de surface qu'ils occupent passant de 76,91 % à 4,25 % (p = 0,02) par rapport au PRP contrôle. En revanche, en présence de *S. sanguinis*, l'aspirine n'a montré qu'un effet mineur sur la densité du caillot passant de 19 668 a.u. à 18 332 a.u. (p = 0,012). Aucun effet significatif n'a été observé sur les autres paramètres mesurés par rapport au PRP contrôle.

Conclusion. L'automate Thrombodynamics[®] permet de caractériser les étapes de l'hémostase induites par les agents bactériens. Nos résultats démontrent le bénéfice de l'aspirine uniquement sur *S. aureus*.

12-90 Les antiplaquettaires inhibent l'effet antibactérien des plaquettes sur *Staphylococcus aureus*

N. Hannachi¹, J.P. Baudoin¹, G. Habib², L. Camoin Jau^{*3}

¹ Mephi, Aix Marseille Université. École doctorale N°62 EDSVS. IHU Méditerranée Infection M, Marseille ; ² Département de cardiologie, hôpital de la timone, Assistance Publique-Hôpitaux Marseille, Marseille ; ³ service d'hématologie, CHU Timone, Marseille

Introduction. Les plaquettes possèdent une activité anti-infectieuse. Cette action repose notamment sur les tPMP sécrétées par des granules alpha lors de l'activation plaquettaire. Cependant, l'effet des traitements antiplaquettaires sur la capacité antibactérienne des plaquettes est mal connu. Le but de cette étude est d'étudier l'effet antibactérien des plaquettes sur trois espèces bactériennes et d'évaluer l'effet des antiplaquettaires tels que l'aspirine et les inhibiteurs de P2Y₁₂ sur cet effet.

Matériels et méthodes. Des prélèvements de sang veineux ont été réalisés sur citrate de sodium chez des sujets sains et des patients traités par antiplaquettaire au long court. Trois espèces bactériennes ont été étudiées : *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* et *Streptococcus sanguinis*. Pour chaque espèce, 4 souches différentes ont été testées. Les bactéries (1,5 ; 3 et 10 $\times$ 10⁸/mL) ont été incubées avec des plaquettes lavées (4 $\times$ 10⁸/mL) à 37 °C pendant quatre heures. Après des dilutions en série, le mélange a été ensemencé sur gélose au sang pour dénombrer les colonies après 18 h d'incubation. En parallèle, des plaquettes de sujets sains, traitées *in vitro* par de l'aspirine ont été testées dans les mêmes conditions. En contrôle, les souches bactériennes seules ont été ensemencées dans les mêmes conditions de concentration, de température et de durée.

Résultats. L'effet antibactérien des plaquettes est différent selon les espèces bactériennes. Les plaquettes diminuent de manière significative la croissance des souches de *S. aureus* (p < 0,05 pour les 4 souches, n = 11). La croissance d'*E. faecalis* n'est pas modifiée et Streptococcus sanguinis quelle que soit la souche testée (p > 0,05 pour les 4 souches, n = 11). En revanche, les plaquettes ont induit une augmentation de la croissance de 4 souches de *S. sanguinis* testées par rapport au contrôle (p < 0,05 pour les 4 souches, n = 11).

En présence de plaquettes provenant de patients traités par aspirine ou d'inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂, la croissance de *S. aureus* est comparable au contrôle. Les traitements antiplaquettaires induisent donc la perte de l'activité bactéricide des plaquettes sur les 4 souches de *S. aureus* testées. Un résultat comparable a été obtenu à partir des plaquettes provenant de sujets sains ayant été traitées *in vitro* par de l'aspirine. En revanche, les traitements antiplaquettaires ne modifient pas l'effet des plaquettes sur les souches de *E. faecalis* et *S. sanguinis*.

Conclusion. Notre étude démontre que les plaquettes ont un effet antibactérien différent en fonction des espèces bactériennes. En outre, les antiplaquettaires diminuent exclusivement l'effet antibactérien des plaquettes sur *S. aureus*.

12-91 Eltrombopag chez les patients atteints de thrombopénie constitutionnelle en préparation aux actes invasifs programmés à risque hémorragique. Mise en place d'un essai multicentrique du réseau de la filière MHEMO

P. Sié^{*1}, M. Fiore², M.F. Hurtaud-Roux³, E. Demaistre⁴, R. Favier⁵, V. Proulle⁶, S. Blanche⁷, T. Leblanc⁸, M.C. Alessi⁹

¹ laboratoire d'Hématologie, CHU de Toulouse Hôpital Rangueil, Toulouse ;

² Laboratoire d'hématologie, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac ; ³ Service d'hématologie biologique, Hôpital Robert-Debré (AP-HP), Paris ; ⁴ Hématologie biologique, CHU Dijon, Dijon ; ⁵ CHU Paris Est, Hôpital Trousseau, Paris ; ⁶ Service Hématologie Biologique, CHU Bicêtre, AP-HP, Université Paris Sud, Inserm U1176, Le Kremlin-Bicêtre ; ⁷ Service d'hématologie-immunologie et rhumatologie pédiatrique, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Paris ; ⁸ Service d'hématologie pédiatrique, Hôpital Robert-Debré, Paris ; ⁹ Centre de référence des pathologies plaquettaires, Laboratoire NORT - Inserm 1062 INRA 1260 AMU - Faculté de Médecine Timone, Marseille

Introduction. Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (AR-TPO, eltrombopag, romiplostim) ont enrichi les possibilités thérapeutiques des thrombopénies immunes de l'enfant et de l'adulte (PTI) et comme traitement de support des thrombopénies secondaires. Les données concernant les thrombopénies constitutionnelles (TC) sont en revanche rares. Des résultats favorables de traitement court par eltrombopag ont été rapportés dans des petites séries de TC macrocytaires (syndromes MYH9) ou liées à l'X (syndromes de Wiskott-Aldrich). Dans l'essai le plus large conduit à ce jour sur 6 semaines (Zaninetti 2018), la réponse biologique chez 21/23 patients était voisine de celle observée dans le PTI, en termes d'amplitude, de délai et de doses utiles de médicaments, sans effets secondaires sérieux, accompagnée de la disparition ou réduction des épisodes hémorragiques chez 10 des 12 sujets qui

saignaient spontanément avant traitement. Sous confirmation des résultats lors de traitements prolongés, les AR-TPO pourraient ainsi être proposés aux patients les plus symptomatiques, pour améliorer la qualité de vie, mais ils n'ont pas été évalués pour la préparation à un acte invasif à risque hémorragique.

Matériels et méthodes. Les AR-TPO représentent une alternative potentiellement avantageuse à la seule option actuelle (transfusion de concentrés plaquettaire [CP]), par l'absence de réaction et de risque transfusionnels, dont l'allo-immunisation anti-HLA, la facilité de mise en œuvre et l'économie de produits sanguins. Un essai ouvert sans comparateur auquel participent 25 centres hospitaliers français dans le réseau de la filière MHEMO est mis en place (PHRCn-2016, **NCT03638817**). Les patients (TC symptomatique, 6-75 ans, devant bénéficier d'un acte invasif programmé à risque hémorragique) seront inclus en fonction de critères de sécurité. Eltrombopag, fourni gracieusement par Novartis, sera administré *per os* pendant 3 à 4 semaines avant l'intervention, à dose ajustée à la réponse plaquettaire.

Résultats. Le critère principal d'évaluation est la réalisation de la procédure sans recours à la transfusion de CP. Cet objectif primaire suppose 1) l'obtention la veille de l'acte d'une numération plaquettaire au-dessus du seuil prédéfini de 80 G/L, évitant la transfusion de CP préopératoire systématique, 2) l'absence de saignement significatif *per-ou* postopératoire, évitant une transfusion de CP de sauvetage. Les objectifs secondaires sont les données d'efficacité (qualité de l'hémostase évaluée par l'équipe médicale et un comité d'adjudication indépendant), de sécurité pendant 30 jours suivant la dernière prise du médicament (effets indésirables, incluant la survenue d'une complication thrombotique), et la réponse plaquettaire (cinétique fonction des caractéristiques du patient, du type de TC et du taux basal de TPO endogène. La durée de la période d'inclusion est de 30 mois (début de l'essai 01/2019) pour un nombre total attendu d'observations de 25.

Discussion. De rares cas cliniques de procédures préparées avec succès par l'administration d'un AR-TPO en cure courte ont été rapportés, justifiant la mise en place d'un essai prospectif pour évaluer l'efficacité et la tolérance de cette approche dans une population plus large, de TC de différentes natures, chez l'enfant et l'adulte, et pour tous types d'actes invasifs. La présentation décrit le protocole et les résultats attendus.

Conclusion. Au terme de cet essai, des recommandations de portée générale pour la prise en charge péri opératoire des patients porteurs de différentes TC pourront être établies.

12-93 Résultats de la splénectomie dans le purpura thrombopénique immunologique

H. Laga^{*1}, M. Allouad², S. Gherras¹, AS. Kamel³, N. Dali¹, H. Ait Ali¹, D. Amirouche²

¹ Service d'hématologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie ;

² Hématologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie ; ³ Hématologie, CHU Nedir Mohamed, Tizi Ouzou, Algérie

Introduction. Chez l'adulte comme chez l'enfant, la splénectomie constitue le meilleur traitement curatif d'un PTI chronique, elle est efficace dans 70 % des cas, cependant il existe un risque de rechute dans 15 % des cas. Le but de notre travail est d'évaluer les résultats de la splénectomie chez ces patients.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique de 230 patients atteint de PTI colligé dans notre service d'hématologie sur une période de 10 ans de janvier 2007 à décembre 2017 dont 45 pts (20 %) ont bénéficié d'une splénectomie.

Résultats. L'âge moyen au diagnostic est de 36 ans [14-68 ans]. On note une prédominance féminine (15 hommes, 30 femmes) avec un sex-ratio H/F = 0,5. Six pts avaient des comorbidités au diagnostic : diabète, HTA, hypothyroïdie, ACFA. La maladie était asymptomatique chez 9 pts (20 %) et révélée par des hémorragies cutanées isolées chez 10 cas (22 %), hémorragies cutanéomuqueuse chez 25 cas (56 %), une hémorragie digestive a été retrouvée chez un patient. Le score hémorragique était ≥ 8 chez 14 pts (31 %). Le taux moyen de plaquettes : 14 G/L [0-63 G/L] dont 22 pts (49 %) avaient un taux de $plq < 10$ G/L. L'âge moyen au moment de la splénectomie est de 37 ans [15-69 ans]. Le délai moyen entre le diagnostic et la splénectomie était de 29 mois [2-120 mois]. Elle a été réalisée en deuxième intention chez 33 pts (73 %), en troisième intention chez 12 pts (27 %). Le motif de la splénectomie était la corticorésistance dans 24 cas (53 %) et corticodépendance dans 21 cas (47 %). Une préparation préopératoire a été assurée chez tous les patients par : des corticoïdes, immunoglobulines chez 17 pts (38 %) associée à une transfusion de plaquettes chez un cas. Une vaccination anti-pneumococcique systématique avant l'intervention chez tous les patients. Tous les pts ont été opérés par laparotomie et les suites opératoires étaient favorables chez tous les patients sauf chez 1 pt : décédé par choc septique. Après splénectomie une RC a été observée chez 31 pts (69 %), une RP chez 5 pts (11 %), un échec chez 8 pts (18 %) et un décès (2 %). Parmi les échecs 3 pts (37,5 %) ont été traités par rituximab, reprise de la

corticothérapie chez 4 pts (50 %) et un pt (12,5 %) a reçu du danazol. Huit pts (22 %) ont rechuté après un suivi moyen de 20 mois, ils ont été traités par corticothérapie (RC : 4 pts, RP : 2 pts, échec : 2 pts) parmi ces échecs une deuxième splénectomie a été nécessaire pour rate surnuméraire chez un pt. Au total, après un suivi moyen de 66 mois : 33 pts (73,5 %) sont toujours en RC, 6 pts (13,5 %) en RP, 1 pt (2 %) en échec, 4 pts (9 %) PDV, un décès (2 %).

Conclusion. Malgré les nouvelles armes thérapeutiques (rituximab, agonistes du récepteur de la thrombopoïétine) la splénectomie garde sa place de choix dans la prise en charge du PTI chronique notamment en deuxième intention.

12-94 Aspects cliniques biologiques et thérapeutiques du purpura thrombopénique immunologique du sujet âgé

H. Laga^{*1}, M. Allouad², S. Gherras¹, SK. Ait², D. Amirouche², N. Dali¹, H. Ait Ali¹

¹ Service d'hématologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie ;

² Hématologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie

Introduction. Le PTI survient préférentiellement chez l'adulte jeune. À l'heure actuelle il n'existe pas de recommandations de prise en charge spécifique du sujet âgé bien que le traitement soit dans la plupart des cas conditionné par les comorbidités. L'objectif de notre travail est de décrire les aspects cliniques, biologiques, évolutifs et thérapeutiques du PTI chez le sujet âgé.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive d'une série de 52 cas de PTI pris en charge dans notre service de janvier 2007 à décembre 2017 (10 ans). Tous les patients âgés de 60 ans ou plus ont été inclus.

Résultats. Cinquante deux patients (pts) ont été colligés durant cette période dont 18 hommes et 34 femmes avec un sex-ratio H/F = 0,53 d'âge moyen de 70 ans [61-87]. Quatorze pts avaient plus de 75 ans. Trente-quatre pts avaient des antécédents pathologiques : HTA : 13, diabète : 10, cardiopathie : 5, dysthyroïdie : 3, asthme : 1, broncho-pneumopathie obstructive : AVC : 1, ulcère gastrique : 1 cas. La thrombopénie était de découverte fortuite chez 23 cas (44 %), avec un syndrome hémorragique chez 29 pts (56 %) : cutané isolé chez 8 pts (27 %), cutanéomuqueux chez 21 pts (72 %) et viscéral chez 2 pts. Le score hémorragique était > 8 chez 15 pts (28 %). Sur le plan biologique, le taux moyen de plaquettes était de 26 G/L [0-94 G/L], 23 pts (45 %) avaient un taux de plaquettes < 10 G/L, le taux moyen d'hémoglobine est de 12 g/dL. Un médullogramme a été réalisé chez tous les pts revenant normal. L'abstention thérapeutique a été préconisée chez 9 pts tandis que 43 pts (82 %) ont reçu une corticothérapie à 1 mg/kg/j précédée d'une cure immunoglobuline chez 16 pts (38 %) (score hémorragique > 8), 3 pts (7 %) ne sont pas évaluable car perdus de vue précocement au cours du traitement), une RC a été obtenue chez 29 pts (soit 67 %), une RP chez 10 pts (soit 24 %), un échec chez 1 pts (2 %). Six patients (13 %) ont présenté des complications aux corticoïdes : diabète, HTA, OAP, insuffisance surrénalienne, complications infectieuses. La splénectomie a été réalisée chez un seul pts, il était en RP et un pts a bénéficié d'un traitement par rituximab c'était un échec. Après un suivi moyen de 41 mois, 42 pts (80 %) étaient en rémission globale (RC : 54 %, RP 26 %), 3 pts (6 %) en échec, 3 pts (6 %) sont décédés et 4 pts (8 %) sont perdus de vue.

Conclusion. Dans notre série, on retrouve une prédominance féminine avec une fréquence élevée des complications hémorragiques liée à la sévérité de la thrombopénie et la prise concomitante des antiagrégants plaquettaire chez la majorité des sujets âgés. La réponse aux corticoïdes était aussi bonne chez les patients âgés que les sujets jeunes mais le recours à la splénectomie était beaucoup moins fréquent. Le PTI du sujet âgé est une entité particulière par sa présentation clinique et biologique souvent sévère, par la prise d'antiagrégants plaquettaire, d'anticoagulants chez certains patients et par les comorbidités fréquemment retrouvées et qui peuvent constituer un vrai problème thérapeutique.

12-95 Phase pré-analytique en hémostase : évaluation des connaissances des techniciens dans un laboratoire polyvalent de biologie clinique

N. Daoud^{*}, MH. Ghrab, S. Lanchly, K. Kalai, S. Benrejeb, S. Bezaouia, S. Mami, N. Ben Salah

Laboratoire de biologie clinique, Hôpital Régional de Ben Arous, Ben Arous, Tunisie

Introduction. La maîtrise des conditions pré-analytiques en hémostase est cruciale pour la fiabilité des résultats. En effet, la phase pré-analytique représente l'une des principales sources d'erreurs. Notre objectif est d'évaluer les connaissances des techniciens d'un laboratoire polyvalent de biologie clinique concernant la phase pré-analytique en hémostase et de détecter les lacunes afin d'apporter des mesures correctives.

Matériels et méthodes. Il s'agit d'une étude transversale évaluative. Un questionnaire anonyme a été distribué aux techniciens du laboratoire polyvalent de biologie clinique de l'hôpital régional de Ben Arous. Il comportait 7 questions à choix multiples abordant les différentes étapes de la phase pré-analytique en hémostase, en se référant aux recommandations du groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT). Nous avons évalué le taux de bonnes réponses par question.

Résultats. Dix-neuf techniciens parmi 21 ont répondu au questionnaire. Concernant la méthode de prélèvement, tous les participants ont répondu correctement aux questions portant sur la durée de pose du garrot. Le remplissage du tube a été maîtrisé par 18 participants et la nature de l'anticoagulant par 17. Toutefois, tous les participants ont choisi la bonne couleur de tube. Les réponses concernant le délai d'analyse des prélèvements et les conditions de centrifugation étaient correctes dans 16 cas et 17 cas respectivement. Les principales erreurs étaient en rapport avec le non-respect de l'ordre des tubes (10/19) lors du prélèvement. Aucune différence dans le taux de bonnes réponses n'a été notée entre les participants, en regard de leur profil professionnel, leur ancienneté, et l'unité d'exercice dans le laboratoire.

Conclusion. Notre étude a révélé la présence de lacunes en rapport avec certaines étapes de la phase pré-analytique en hémostase. Ceci reflète la nécessité d'instaurer des mesures correctives ainsi qu'une formation continue afin de garantir la fiabilité des résultats des bilans d'hémostase.

12-96 Potentiel antiagrégant plaquettaire et antithrombotique d'un peptide antagoniste orthostérique de l'interaction TSP-1: CD47

T. Sarazin¹, A. Jeanne¹, M. Charlé², C. Kaweckj³, J. Orillon¹, N. Hézard⁴, S. Dedieu¹, P. Maurice¹

¹ CNRS UMR 7369 Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire (MEDyC), UFR Sciences Exactes et Naturelles, Université de Reims Champagne-Ardenne, Reims ; ² Satt, Nord, Lille ; ³ Bâtiment Grégory Pincus, Hôpital Bicêtre (AP-HP), Le Kremlin-Bicêtre ; ⁴ Service d'hématologie biologique, CHU de Reims - Hôpital Robert-Debré, Reims

Introduction. La thrombospondine-1 (TSP-1), produit de sécrétion majeur des granules α des plaquettes activées, est une glycoprotéine homotrimerique qui joue un rôle majeur dans l'hémostase et la thrombose. La TSP-1 libérée par les plaquettes est capable d'interagir avec différents récepteurs présents à la membrane de celles-ci, dont le récepteur CD47. Cette interaction amplifie l'adhérence et l'agrégation des plaquettes et contribue à la stabilisation des agrégats à l'origine de complications thrombotiques (Isenberg *et al.*, 2008). En outre, TSP-1 et CD47 sont surexprimés au sein de la paroi vasculaire des patients athérosclérotiques (Rogers *et al.*, 2014). Ainsi, le ciblage spécifique de l'axe TSP-1/CD47 offre des perspectives thérapeutiques intéressantes. Des travaux antérieurs de notre équipe ont permis la conception d'un dodécapéptide cyclique agissant comme antagoniste orthostérique de l'interaction TSP-1 : CD47.

Résultats. Dans cette étude, nous avons testé l'effet de ce peptide (100-800 μ M) sur l'agrégation des plaquettes humaines induite par le collagène. L'agrégation plaquettaire a été significativement diminuée de $38,5 \pm 15,2$ % ($n = 3$) en sang total, de $21,4 \pm 9,6$ % ($n = 8$) en plasma riche en plaquettes, et de $80,3 \pm 11,4$ % ($n = 3$) en plaquettes lavées, par rapport à un peptide contrôle. Des résultats comparables ont été obtenus avec d'autres agonistes plaquettaires (ADP et TRAP). Au niveau des plaquettes lavées, cette inhibition de l'agrégation se traduit par une modification significative du profil de phosphorylation des protéines plaquettaires. Par ailleurs, des expériences de co-immunoprécipitation réalisées à partir de plaquettes lavées humaines et murines montrent une diminution significative de la quantité de TSP-1 co-immunoprécipitée avec CD47 quand les plaquettes ont été incubées avec notre peptide (800 μ M versus peptide contrôle) de $84,8 \pm 13,1$ % ($n = 4$) et de $43,0 \pm 12,8$ % ($n = 3$), respectivement. Dans un modèle de chambre de perfusion microfluidique sur *coating* de collagène, nous montrons que notre peptide (100 μ M) réduit de $38,1 \pm 11,0$ % ($n = 10$) la surface recouverte par les plaquettes après 5 minutes de perfusion de sang total à des taux de cisaillement artériels. Enfin, nous avons étudié l'effet de notre peptide dans deux modèles murins de thrombose artérielle chimio-induite par FeCl₃, l'un au niveau mésentérique et l'autre carotidien. Dans chaque modèle, l'administration systémique de peptide (10 mg/kg i.v. versus peptide contrôle) prolonge significativement le temps d'occlusion thrombotique totale de $236,2 \pm 36,0$ % pour les artérioles mésentériques ($n = 15$) et de $174,5 \pm 16,4$ % pour les carotides ($n = 16$), respectivement. Ces temps étant similaires à ceux obtenus avec des souris déficientes pour le gène codant la TSP-1 (*Thbs1*-/-).

Conclusion. Nos données mettent en lumière la contribution de l'interaction TSP-1 : CD47 aux phénomènes d'activation plaquettaire et de thrombose et permettent d'envisager notre peptide comme nouvelle option thérapeutique antithrombotique innovante.

12-97 Polymorphisme C677T de la MTHFR dans les accidents vasculaires cérébraux ischémiques chez une population tunisienne jeune

L. Mbarek¹, F. Megdiche¹, S. Maalej¹, S. Kacem¹, F. Kotti¹, H. Chaabane¹, M. Dammak², C. Mhiri², C. Kallel¹

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

² Service de neurologie, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie

Introduction. L'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi) est un problème majeur de la santé publique. Il s'agit de la deuxième cause de mortalité en Tunisie et dont l'étiologie implique plusieurs facteurs de risque. Le polymorphisme C677T du gène de la 5,10-méthyltétrahydrofolate réductase (MTHFR) étant impliqué dans cette pathologie reste à confirmer dans la population tunisienne. De ce fait, cette étude avait pour objectif de déterminer les caractéristiques épidémiologiques et moléculaires des sujets jeunes ayant présenté des AVCi en Tunisie.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude cas-témoin comportant 143 patients du sud Tunisien, âgés de moins de cinquante-cinq ans, ayant développé au moins un épisode d'AVCi et 92 témoins appariés en âge. La détection du polymorphisme C677T de la MTHFR a été établie par PCR-RFLP (Réaction en chaîne de la polymérase-polymorphisme de longueur des fragments de restriction). L'analyse statistique comparative était basée sur les tests de Chi-carré.

Résultats. L'âge moyen de nos patients était de $32 \text{ ans} \pm 14 \text{ ans}$ avec un sex-ratio de 1. Les fréquences génotypiques du polymorphisme C677T de la MTHFR étaient successivement de 37 % CC (homozygote normale), 47 % CT (hétérozygotes mutés) et 16 % TT (homozygotes mutés) chez les patients et de 74 % CC, 24 % CT et 2 % TT chez les témoins. L'exploration moléculaire a montré une fréquence significative du polymorphisme C677T de la MTHFR chez les patients par rapport aux témoins ($p \leq 0,001$) ainsi qu'une augmentation de 2,386 fois du risque de survenue de l'AVCi (Odds ratio (OR) 2 386 ; IC95% (1,653-3,443)). L'hétérozygotie et l'homozygotie du polymorphisme C677T de la MTHFR ont fait augmenter le risque de survenue d'AVCi chez les sujets jeunes, respectivement de 2,053 fois (IC95% (1,356-3,106)) et de 7,077 fois (IC95% (1,704-29,385)).

Conclusion. Nos résultats confirment l'implication du polymorphisme C677T de la MTHFR dans la survenue d'AVCi, et soulignent que la forme hétérozygote seule pourrait augmenter le risque de cette pathologie. De plus, les patients de génotype homozygote pour la mutation C677T de la MTHFR présentent des niveaux élevés d'homocystéine dans le plasma. En effet, l'implication de l'hyperhomocystéinémie dans les thromboses artérielles a été confirmée dans la littérature. De ce fait, il faudrait pousser les recherches moléculaires à travers le dépistage d'autres anomalies génétiques pour expliquer et de prédire l'hyperhomocystéinémie et en vue de garantir une meilleure prise en charge de ces patients.

12-98 Facteurs prédictifs du diagnostic du purpura thrombopénique immunologique chez les patients avec thrombopénie

M. Kechida¹, R. Mezrigui², S. Daada¹, S. Chouchen², R. Klii¹, S. Hammami¹, I. Khochtali¹, M. Hassine²

¹ Médecine interne et endocrinologie, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie ; ² Hématologie biologique, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

Introduction. Le diagnostic du PTI demeure un diagnostic d'élimination basé sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. Le but de cette étude est de déterminer les facteurs prédictifs du diagnostic du PTI chez des patients avec thrombopénie.

Patients et méthodes. Étude rétrospective comparative des patients avec thrombopénie secondaire à un PTI (groupe 1) ou à une autre étiologie (groupe 2) hospitalisés dans un service de médecine interne entre janvier 2004 et décembre 2017. La thrombopénie est définie par un chiffre de plaquettes inférieur à 150 000 éléments/mm³. Les facteurs prédictifs de PTI sont déterminés par une régression logistique binaire.

Résultats. Il s'agit de 131 patients d'âge moyen de $42 \text{ ans} \pm 19,7$ (14-89 ans) et un sex-ratio de 0,63. La thrombopénie était de découverte fortuite chez 35 patients (26,7 %). Elle était isolée chez 78 patients (29 %), associée à une bicytopenie chez 57 patients (43,5 %) et à une pancytopenie chez 34 patients (26 %). Le taux moyen des plaquettes était de 61 455 éléments/mm³. La thrombopénie était centrale dans 48 cas (36,6 %) et périphérique dans 83 cas (63,4 %). Le diagnostic de PTI était retenu chez 21 patients (16 %). L'étude comparative entre les groupes 1 et 2 a montré que les patients avec PTI étaient significativement plus jeunes ($30,4 \text{ ans}$ vs $44,8 \text{ ans}$) ($p = 10^{-3}$), avaient un taux moyen de plaquettes significativement plus bas ($32 819$ vs $66 922$ éléments/mm³) ($p = 10^{-3}$) et un score hémorragique plus important ($6,09$ vs $2,22$) ($p = 10^{-3}$). Au plan thérapeutique ils avaient nécessité significativement plus de transfusion plaquettaire (71,7 % vs 24,5 %), plus de corticoïdes (100 % vs 38,2 %) et plus d'immunoglobulines (61,9 % vs 18,2 %). En régression logistique binaire, seuls l'âge jeune et la nécessité des immunoglobulines étaient indépendamment prédictifs du diagnostic de PTI

(ORa = 0,96, IC95% [0,93-0,99], p = 0,41) et (ORa = 5,22, IC95% [1,82-14,97], p = 0,002) respectivement.

Conclusion. Le PTI est une étiologie fréquente des thrombopénies en médecine interne. L'âge jeune et la nécessité des immunoglobulines seraient prédictifs du diagnostic devant une thrombopénie.

12-99 Purpura thrombopénique immunologique : étude rétrospective et descriptive de 130 patients

R. Ouerghi*¹, N. Ben Sayed¹, E. Bouslama¹, H. Regaieg¹, B. Achour¹, Y. Ben Youssef¹, A. Khelif²

¹ hématologie clinique, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie ;

² Hématologie clinique, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Introduction. Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une maladie auto-immune caractérisée par une thrombopénie d'intensité variable liée à la présence d'anticorps antiplaquettes à l'origine d'une destruction des plaquettes par les macrophages spléniques associée à une production médullaire quantitativement ou qualitativement inadaptée. Le traitement du PTI reste à ce jour mal codifié.

Nous rapportons les résultats d'une étude clinique, biologique et thérapeutique réalisée sur 130 patients atteints PTI.

Patients et méthodes. Étude rétrospective monocentrique de 130 patients atteints de PTI avec un taux de plaquettes $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ hospitalisés entre 2008 et 2018 dans le service d'hématologie Farhat Hached Sousse.

Résultats. Les données de 130 patients ont été analysées. Il s'agissait de 98 femmes et de 32 hommes, d'âge moyen 40 ans. Le taux médian de plaquettes au diagnostic était de $16\ 000/\text{mm}^3$ (entre 3 000 et 88 000/ mm^3). Le PTI était révélé par un syndrome hémorragique dans 73 % des cas, le plus souvent 107 patients (82 %) d'intensité faible ou modérée (score ≤ 8) en effet malgré un chiffre moyen de plaquettes très bas, aucune manifestation hémorragique engageant le pronostic vital n'a été observée. 5 patients (3,8 %) ont nécessité une transfusion de concentré plaquettaire pour une déglobulisation. Un traitement de première ligne à base de corticoïde a été prescrit chez 92 % des patients et à base d'immunoglobulines intraveineuses chez 8 % des patients. Le taux de réponse au traitement à J21 était de 77 % (RC 58 %). Une rechute est survenue chez 28 % des patients traités initialement et le PTI a évolué vers la chronicité dans 47 % des cas. Seuls 3 patients (2,3 %) ont été splénectomisés, un seul était en RC ; 22 patients (17 %) ont bénéficié d'un traitement par le rituximab, le taux de réponse était de 45 %. Après un suivi médian de 32 mois, 1 seul décès est survenu il n'était pas lié au PTI.

Conclusion. Le PTI est une maladie rare, qui touche une population d'âge moyen. Bien qu'évoluant le plus souvent sur un mode chronique, son pronostic reste bon et seule une minorité des patients évolue vers une forme sévère de la maladie. En effet les taux de rechute ou de non-réponse restent importants et imposent le recours à plusieurs lignes thérapeutiques. Les nouveaux traitements comme les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO) ou les nouvelles thérapeutiques antilymphocytaires B prennent de la place.