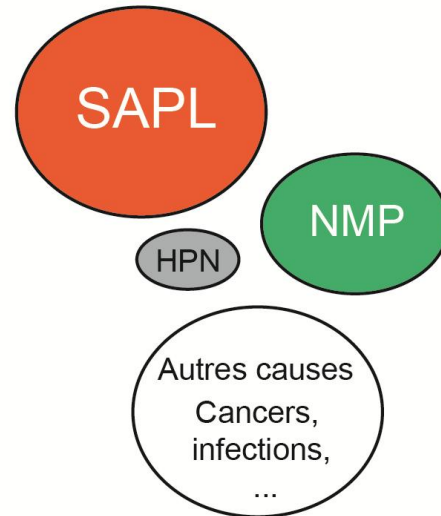


Rôle de l'hématopoïèse clonale de signification indéterminée et de la NETose dans la maladie thrombo-embolique veineuse inexpliquée : résultats intermédiaires de l'étude CLODETTE

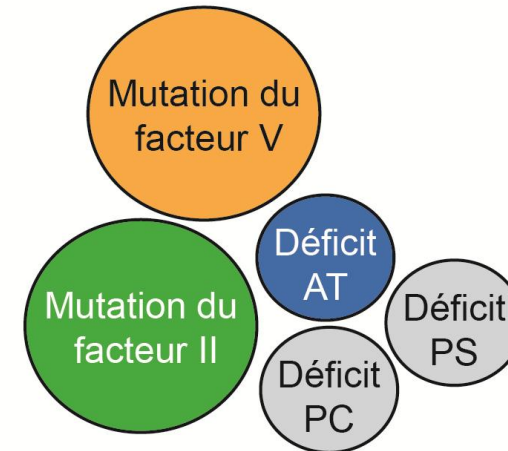
Aymée Valeau¹, Sophie Skopinski², Anne Ryman³, Mathieu Fiore^{3,4}, Joel Constans¹, Nathalie Trillot⁵, Mélanie Daniel^{5,6}, Pierre Suchon⁷, Sylvie Labrousche-Colomer^{3,4}, Christine Mouton³, Victor-Emmanuel Brett^{3,4}, Marie-Lise Bats^{4,8}, Olivier Mansier^{3,4}, Chloé James^{3,4}, **Alexandre Guy**^{3,4}

¹ Service de Médecine vasculaire, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France, ² Unité ambulatoire de médecine interne et vasculaire, CHU de Bordeaux, Bordeaux, ³ Laboratoire d'Hématologie, CHU de Bordeaux, Pessac, France, ⁴ Univ. Bordeaux, INSERM, BMC, U1034, F-33600 Pessac, France, ⁵ Institut Hématologie-Transfusion, CHU de Lille, Lille, France, ⁶ Institut Pasteur de Lille, U1011-EGID, Lille France, ⁷ Laboratoire d'Hématologie, CHU de Marseille, Marseille, France, ⁸ Laboratoire de Biochimie, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

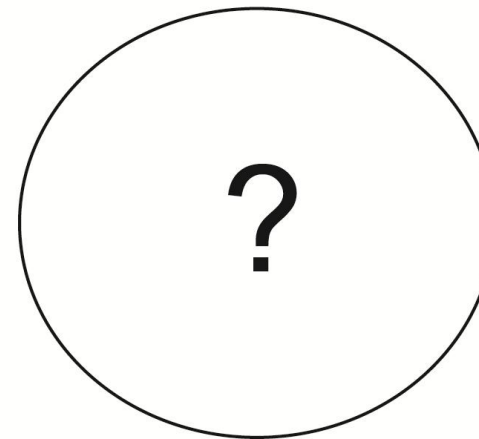
Thrombophilie acquise



Thrombophilie constitutionnelle

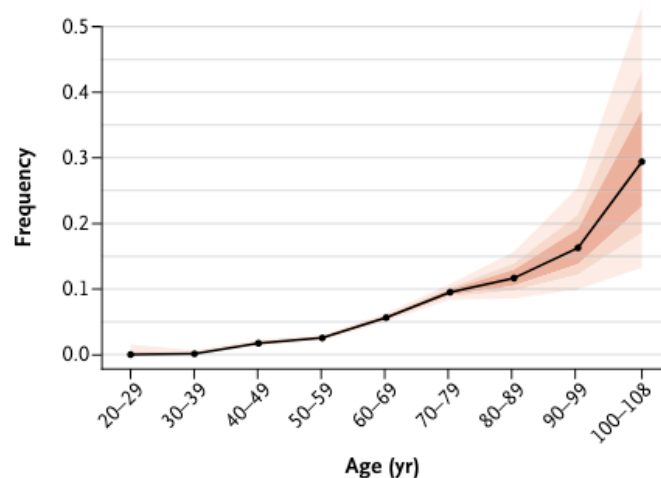


Il y a certains patients jeunes pour
lesquels ne sont pas trouvées
d'explications: thromboses
« inexpliquées »

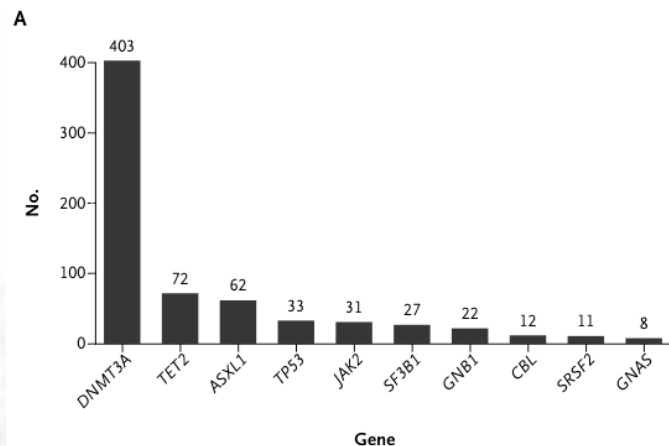




Un rôle de l'hématopoïèse clonale dans la survenue de thromboses veineuses?



No. with Mutation	0	1	50	138	282	219	37	14	5
Total	240	855	2894	5441	5002	2300	317	86	17



Jaiswal et al., N Eng J Med, 2014

A CHIP and Coronary Heart Disease, According to Mutated Gene

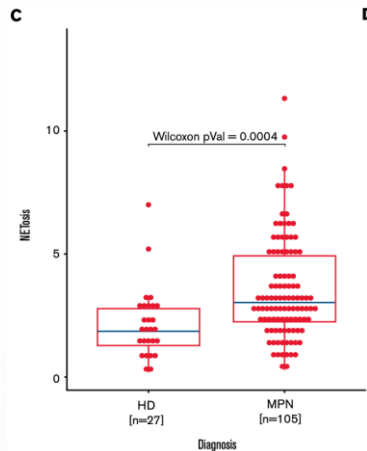
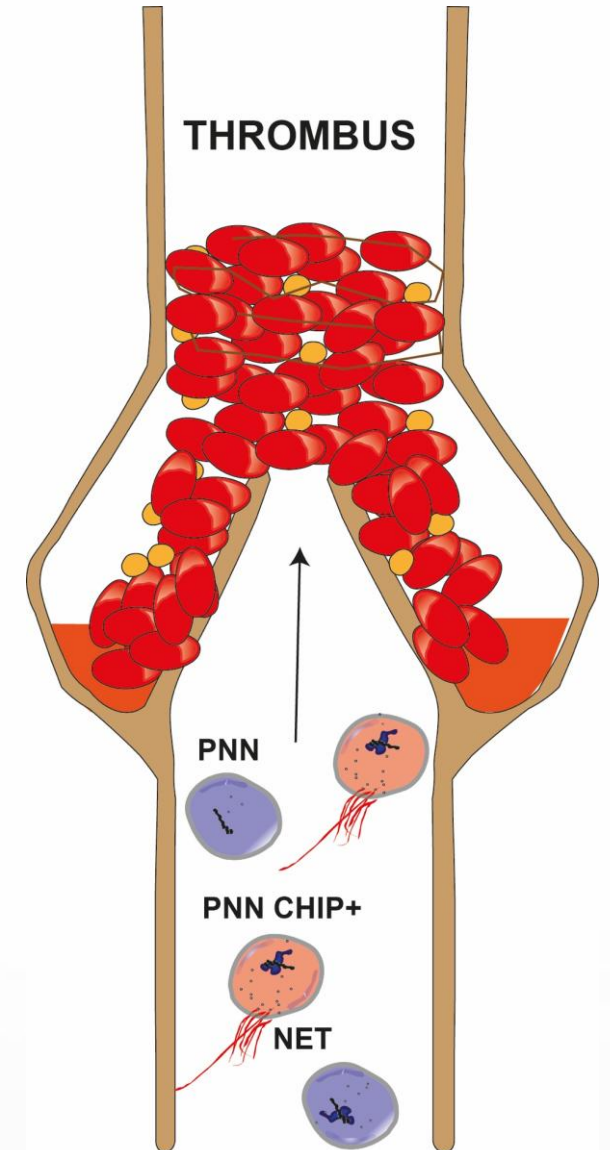
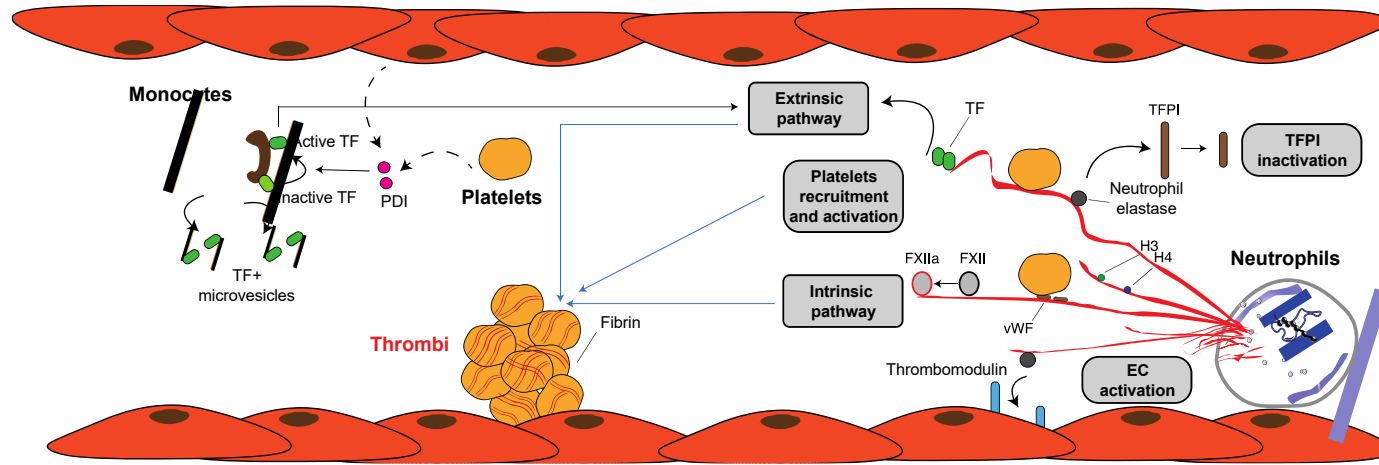
Subgroup	No. of Participants with Myocardial Infarction/ No. at Risk	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
No mutation			
BiImage	94/326		
MDC	299/607		
JHS/FUSION/FHS	169/3505		
DNMT3A			
BiImage	5/14	1.7 (0.7-4.1)	0.27
MDC	11/15	2.5 (1.4-4.7)	0.003
JHS/FUSION/FHS	8/99	1.1 (0.5-2.2)	0.90
Fixed-effects meta-analysis		1.7 (1.1-2.6)	0.01
TET2			
BiImage	3/7	1.6 (0.5-5.0)	0.46
MDC	2/6	0.8 (0.2-3.3)	0.76
JHS/FUSION/FHS	4/16	3.5 (1.3-9.6)	0.01
Fixed-effects meta-analysis		1.9 (1.0-3.7)	0.06
ASXL1			
BiImage	4/6	2.1 (0.7-5.8)	0.16
MDC	3/6	1.4 (0.5-4.6)	0.53
JHS/FUSION/FHS	2/10	2.8 (0.7-11.4)	0.15
Fixed-effects meta-analysis		2.0 (1.0-3.9)	0.05
JAK2			
BiImage	0/0		
MDC	2/2	10.0 (2.4-41.5)	0.001
JHS/FUSION/FHS	1/3	17.4 (2.4-127.6)	0.005
Fixed-effects meta-analysis		12.0 (3.8-38.4)	<0.001
Other			
BiImage	7/17	1.8 (0.8-3.9)	0.16
MDC	3/4	1.9 (0.6-6.0)	0.28
JHS/FUSION/FHS	6/35	3.0 (1.3-6.9)	0.009
Fixed-effects meta-analysis		2.2 (1.3-3.7)	0.002

Jaiswal, N Eng J Med, 2017

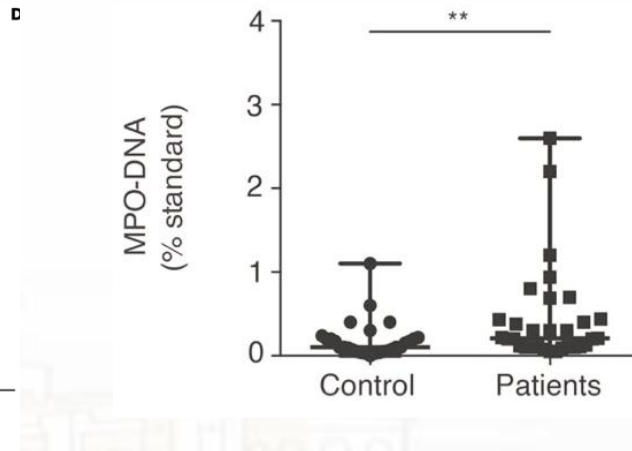
Peu de données dans la thrombose veineuse



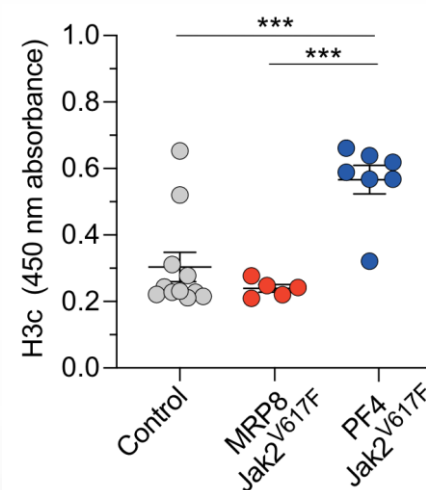
Un lien entre hématopoïèse clonale et NETose augmentée?



Schmidt et al, Blood Advances, 2021



Guy et al., Leukemia, 2019



Guy et al., JTH, 2024

Hypothèse et objectifs de l'étude CLODETTE

- Hypothèse: les patients < 50 ans avec thrombose veineuse « inexpliquée » ont une CHIP et/ou une formation de NETs augmentée.
- Objectifs:
 - Etudier la **prévalence de l'hématopoïèse clonale de signification indéterminée (CHIP) et la formation des NETs chez des patients avec MTEV ou thromboses atypiques inexpliquées.**
 - Etudier la corrélation entre la présence de CHIP et la formation de NETs
- Objectif d'inclusion: **140 patients**

Méthodes

Etude **prospective multicentrique (CHU de Bordeaux, Lille, Marseille)**

Critères d'inclusion:

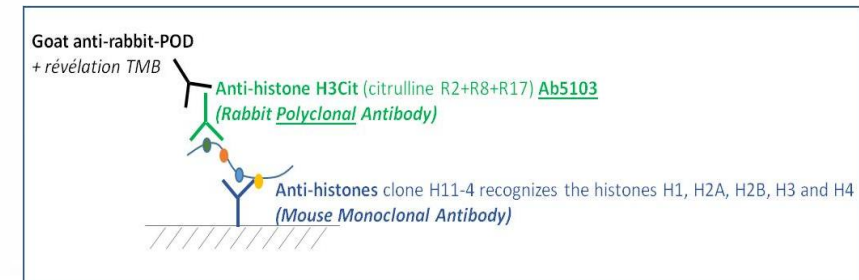
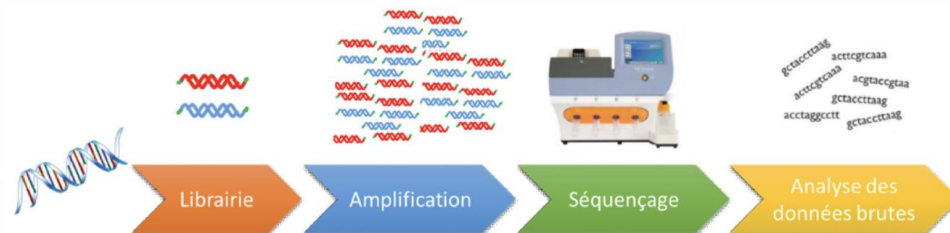
- Patient **< 50 ans** avec thrombose veineuse:
 - EP
 - TVP MI
 - TV Membre supérieur
 - Thrombose veineuse splanchnique
 - Thrombose veineuse cérébrale

Critères d'exclusion:

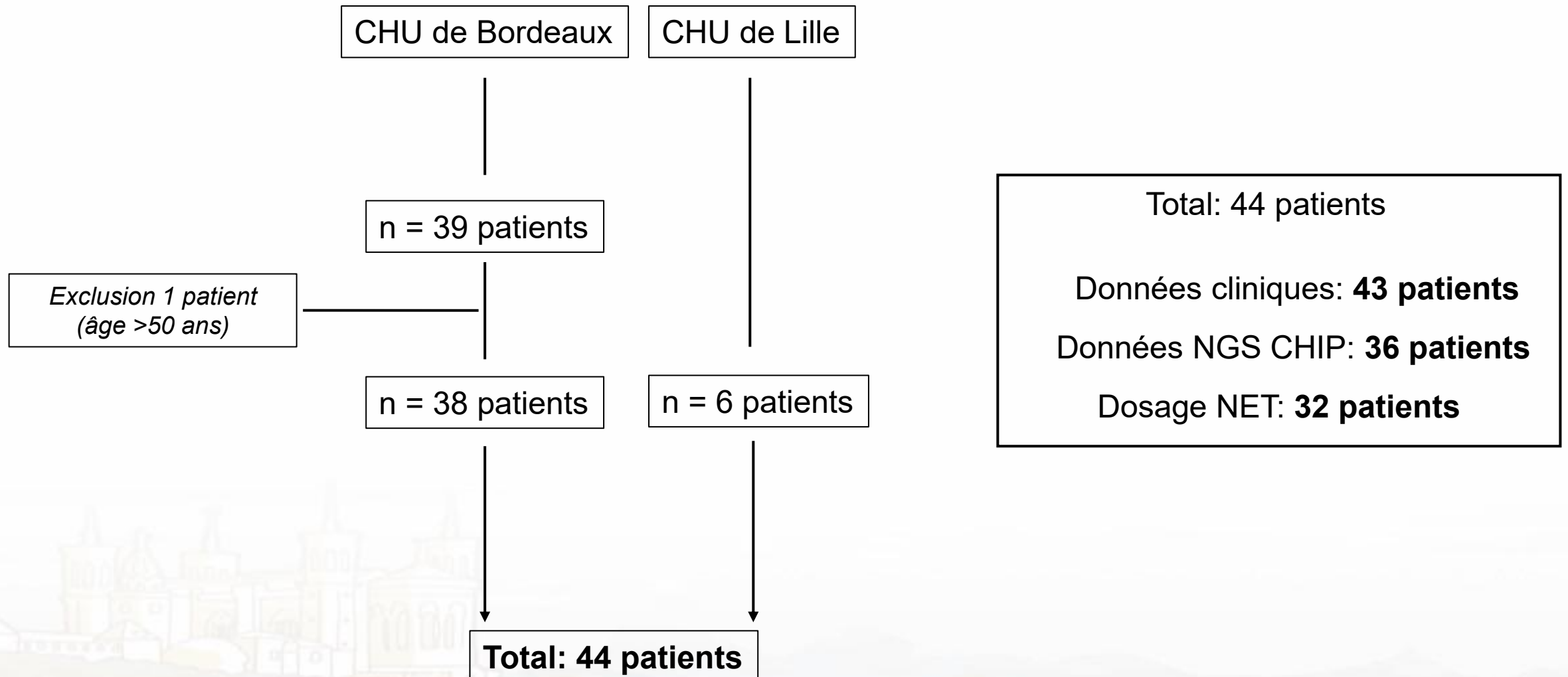
- **Présence d'un facteur favorisant clinique** (mineur/majeur transitoire/persistant)
- Traitement par héparine au moment du prélèvement
- **Présence d'une anomalie au bilan de thrombophilie** (PC/PS/AT/II/V et APL)

Méthodes

- Recherche de CHIP:
 - Séquençage ciblé d'un panel de **62 gènes**
 - Comparaison à une prévalence théorique
- Analyse de la NETose
 - H3Cit, H3Cit-DNA, DNase: technique ELISA
 - Calprotectine plasmatique: Immunoturbidimétrie
 - Comparaison à un échantillon de témoins sains



Résultats



Données cliniques à l'inclusion

	Caractéristiques cliniques
Genre (n=)	H : 27, F : 16
Sex ratio (H/F)	1.69
Age (Moyenne +/- SEM)	42,1 +/- 1,41
Age (min-max)	27-52
IMC (Médiane-IQ) <i>* données disponibles pour 33 patients</i>	28.04 (23.5-33.3)
IMC (min-max) <i>* données disponibles pour 14 patients</i>	18.3-49.9
IMC ≤ 20 (n, %)	1 (0.3)
IMC 20-25 (n, %)	11 (33.3)
IMC 25-30 (n, %)	10 (30.3)
IMC ≥ 30 (n, %)	11 (33.3)
Thromboses veineuses (n, %)	43 (100)
Thromboses artérielles (n, %)	0 (0)
Facteurs de risque cardio-vasculaires <i>* données disponibles pour 42 patients</i>	
Tabagisme actif (n, %)	17 (40.4)
Dyslipidémie (n, %)	2 (4.8)
Hypertension artérielle (n, %)	9 (21.4)
Anticoagulation à l'inclusion	23 (92)
Apixaban (n, %)	21 (48.9)
Rivaroxaban (n, %)	11 (25.6)
Absence de traitement anticoagulant curatif (n, %)	7 (16.3)
Coumadine (n, %)	3 (6.9)
Non connu (n, %)	1 (2.3)

Surpoids chez 63.6%
des patients

Pas d'antécédents de
thrombose artérielle

AOD chez 74.2%
des patients

Données cliniques à l'inclusion

Épisodes thrombotiques veineux (moyenne +/- SEM)	1,60 (0.11)
1 épisode (n, %)	22 (51.1)
2 épisodes (n, %)	16 (37.2)
3 épisodes (n, %)	5 (11.6)
Sites de thrombose veineuse (69 évènements thrombotiques)	
Embolie pulmonaire (n, %)	22 (31.9)
Thrombose veineuse profonde membre inférieur (n, %)	19 (27.5)
Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde membre inférieur (n, %)	15 (21.7)
Thrombose veineuse splanchnique (n, %)	10 (14.5)
Thrombose du membre supérieur (n, %)	1 (1.4)
Thrombose veineuse superficielle du membre inférieur (n, %)	1 (1.4)
Territoire non connu (n, %)	1 (1.4)

≥ 2 épisodes chez
48.8% des patients

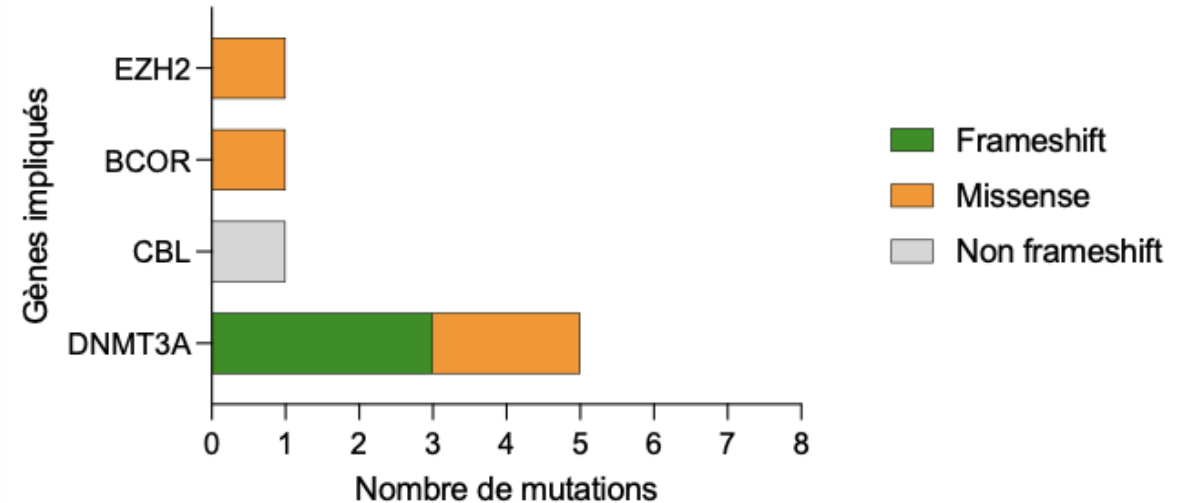
53.6% des épisodes
étaient des EP

La prévalence de CHIP est élevée chez les patients avec MTEV inexplicquée

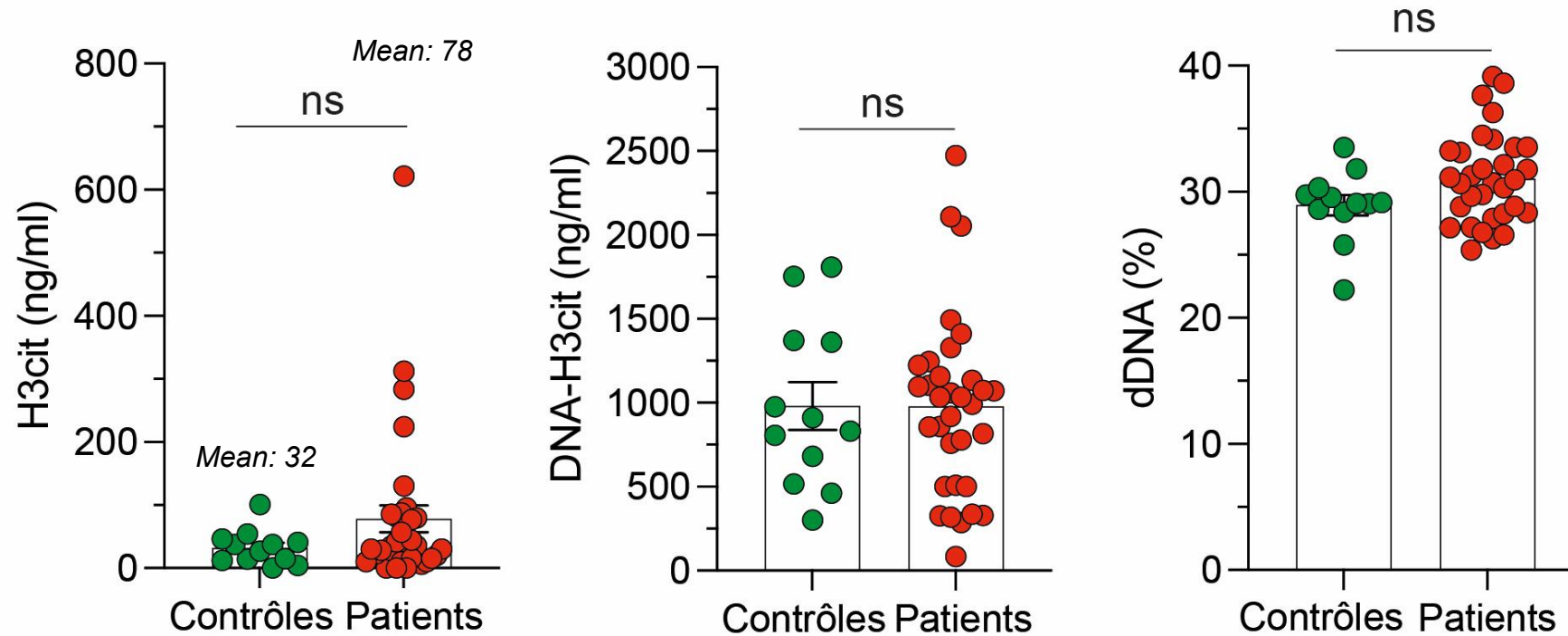
Nombre de patients avec CHIP dont la VAF est supérieure à 2%: 5/36: **13.9%**

Nombre de patients avec CHIP dont la VAF est supérieure à 1%: 6/36: **16.7%**

Identification de 8 mutations

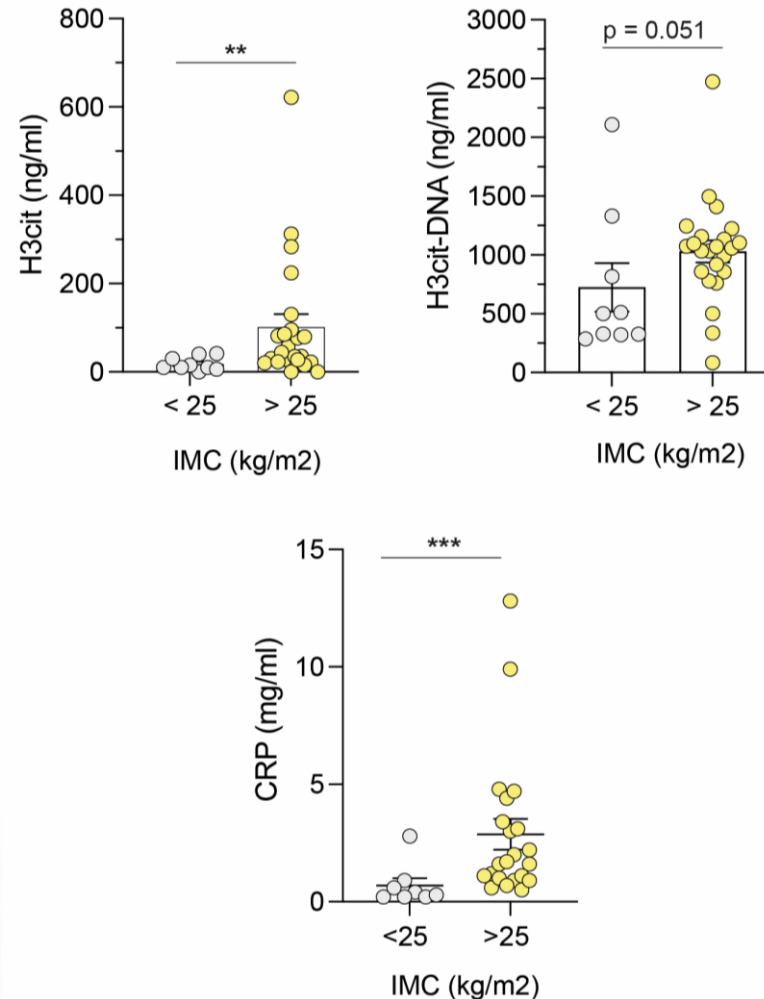


Les patients avec MTEV inexpliquée n'ont pas une augmentation des marqueurs de NET



32 patients MTEV versus 12 patients contrôles

Les patients avec MTEV et IMC >25kg/m² ont une NETose augmentée



La NETose n'est pas augmentée chez les patients avec CHIP

Statut de CHIP (VAF >2%)			
	CHIP (n=5)	Non CHIP (n=27)	p-value
H3Cit (ng/ml)	35,62 (28,91-154,80)	35,24 (15,50-81,62)	0,47
H3Cit-DNA (ng/ml)	991,00 (622,50-1084,00)	1034,00 (502,00-1247,00)	0,64
DNase (%DNA)	32,77 (27,74-35,94)	30,68 (27,98-33,20)	0,58
Calprotectine (µg/L)	0,53 (0,365-0,62)	0,38 (0,29-0,64)	0,63
CRP (mg/l)	1,70 (0,65-8,1)	1,10 (0,60-2,90)	0,47

*Cohorte de patients avec IDM
>75 ans:*

*Augmentation NET chez
patients CHIP+*

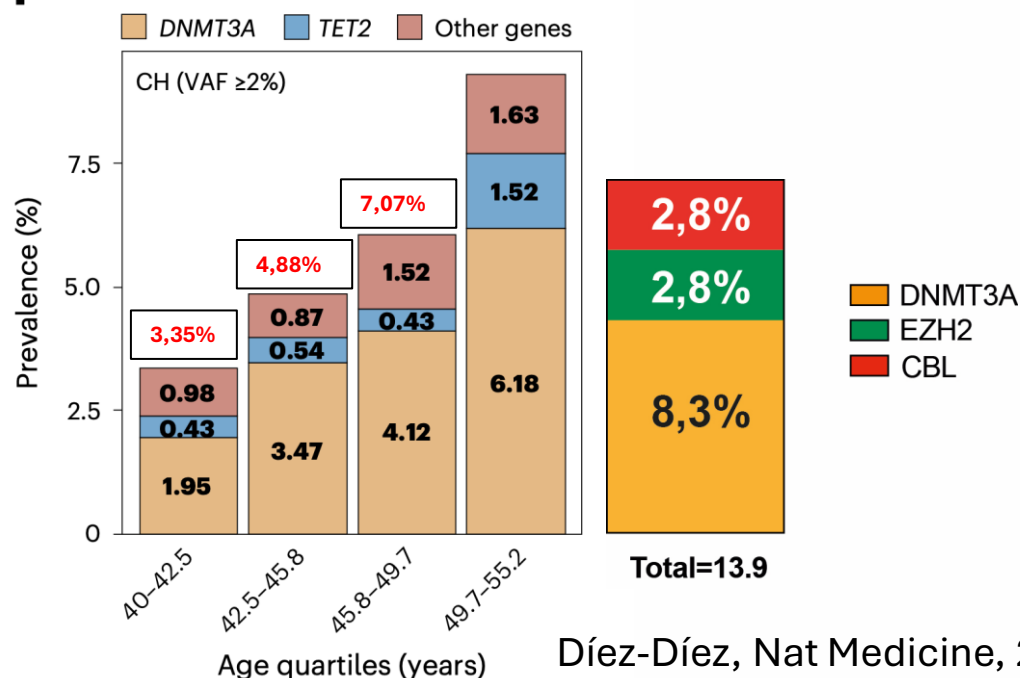
CO Lara Josserand
Vendredi 03/10
08h30
Salle Rhône 2



**Une prévalence de CHIP plus élevée
que celle décrite dans la littérature
chez des patients sans MTEV**

**Absence de NETose augmentée
à l'état basal chez les patients
avec MTEV inexpliquée**

f



3692 patients
NGS 54 gènes
VAF >2%

Le surpoids: un état pro inflammatoire

- ✓ Augmentation significative des marqueurs de NETs et de la CRP en cas d'IMC >25kg/m²
- ✓ Participation des NETs dans le surrisque thrombotique lié au surpoids/obésité ?

Etude de Soudet¹ et al.:

Prévalence CHIP >2%: **10% des patients (6/61 patients)**

Prévalence CHIP >1%: **20% des patients (12/61 patients)**

**Résultats préliminaires à
confirmer sur de plus grands
effectifs!**

¹Soudet et al., Thromb Haemost, 2021

Merci pour votre attention et merci à:

**Laboratoire d'Hématologie
CHU de Bordeaux**

Chloé James
Olivier Mansier
Fanny Robbesyn
Audrey Bidet
Christine Mouton
Victor-Emmanuel Brett
Mathieu Fiore
Sylvie Labrousche-Colomer
Anne Ryman

Médecine Vasculaire CHU de Bordeaux

Aymée Valeau
Sophie Skopinski
Joel Constans

CHU de Lille

Nathalie Trillot
Mélanie Daniel

CHU de Marseille

Pierre Suchon
Pierre-Emmanuel Morange

Tous les patients



SFTH
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE THROMBOSE
ET D'HÉMOSTASE

CONGRÈS de LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE de THROMBOSE ET d'HÉMOSTASE

1^{ER}-3 OCTOBRE 2025



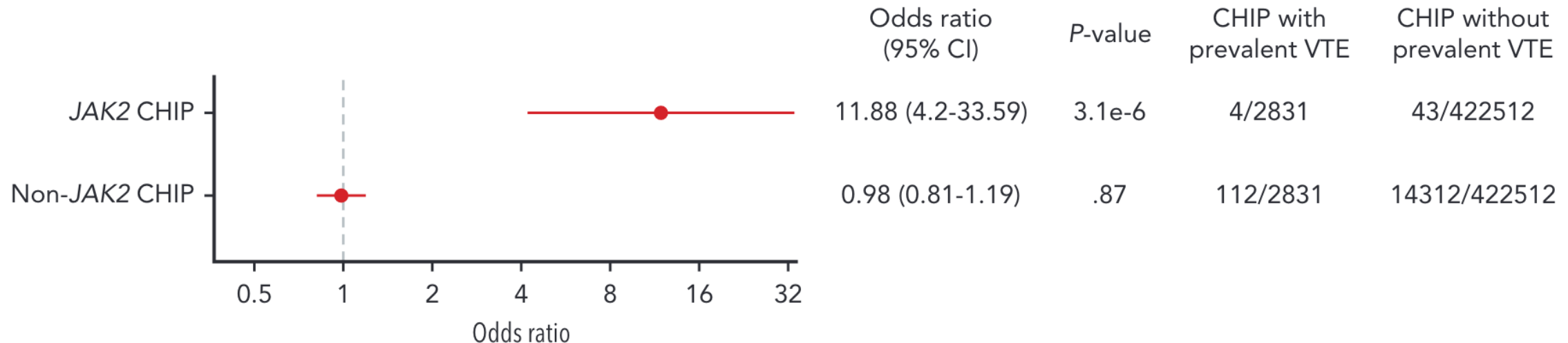
**Une prévalence de CHIP plus élevée
que celle décrite dans la littérature
chez des patients sans MTEV**

Soudet et al.:

Etude rétrospective patients avec MTEV non provoquée <65 ans

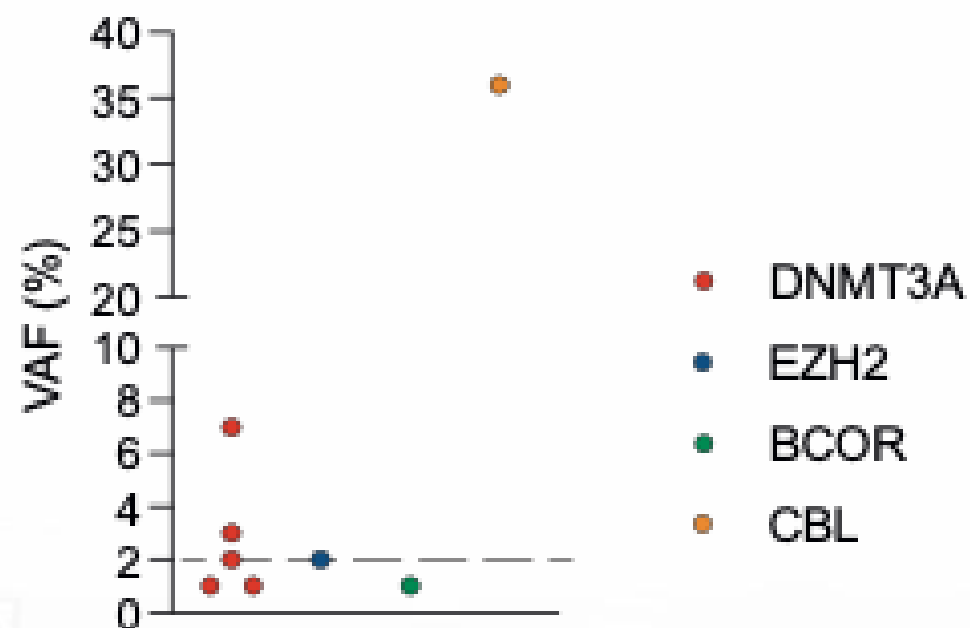
Etude de 5 gènes: *DNMT3A*, *ASXL1*, *SF3B1*, *TET2*, *TP 53*

Prévalence CHIP >2%: **10% des patients (61 patients)**



Zon et al, Blood, 2024

VAF en fonction des mutations retrouvées au sein de la population d'étude



Les caractéristiques de NFS ne diffèrent pas significativement entre les patients avec CHIP et ceux sans CHIP

Numération formule sanguine <i>*données disponibles pour 31 patients</i>	CHIP (n=5)	Non CHIP (n=31)	p-value
Hémoglobine (g/dl)	15,10 (13,85-16,1)	14,85 (13,55-15,40)	0,44
Hématocrite (%)	46,6 (42,15-47,90)	43,3 (41,2-45,40)	0,16
Plaquettes (G/L)	223 (195,5-345)	251 (205,8-278,3)	0,86
Leucocytes (G/L)	6,49 (6,3-8,36)	6,43 (4,63-7,62)	0,48

Les caractéristiques cliniques ne diffèrent pas significativement entre les patients avec CHIP et ceux sans CHIP

	CHIP+ (n=5)	CHIP- (n=31)	p-value *
Age (années)	48 (42,5-50,5)	42 (33-47)	0,09
Genre masculin, n (%)	3 (60)	17 (63)	1
IMC	28,4 (23,6-38,9)	27,2 (23,9-30,5)	0,76
IMC 18.5-25, n	1	8	
IMC 25-30, n	2	12	
IMC >30, n	1	7	
Nombre d'évènements thrombo-emboliques veineux par patient			
1 épisode, n (%)	1 (20)	14 (52)	0,34
>1 épisode, n (%)	4 (80)	13 (48)	
2 épisodes, n	3	9	
3 épisodes, n	1	4	
Localisation de(s) évènements thrombo-embolique(s) veineux			
Thrombose veineuse profonde isolée (n,%)	2 (40)	3 (11)	0,16
Au moins 1 épisode d'embolie pulmonaire (n,%)	3 (60)	15 (56)	1
Au moins 1 épisode de thrombose veineuse splachnique (n,%)	0	8 (30)	0,29
Au moins 1 épisode de thrombose veineuse du membre supérieur (n,%)	0	1 (3)	1

Données biologiques à l'inclusion de tous les patients

Numération formule sanguine	
Hémoglobine(g/dl) (moyenne +/- SEM)	14.4+/- 0.29
Hématocrite (%) (moyenne +/- SEM)	42.9 +/- 0.8
Plaquettes (G/L) (moyenne +/- SEM)	254.4 +/- 10.6
Leucocytes (G/L) (moyenne +/- SEM)	6.1 +/- 0.26
Taux de CRP (mg/l) (moyenne +/- SEM)	3,9 +/- 1.2