SFTH
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE THROMBOSE ET D'HÉMOSTASE
CONGRÈS DE LA SOCIETE FRANÇAISE DE THROMBOSE ET D'HÉMOSTASE
30 SEPT. 02 OCT. 2026

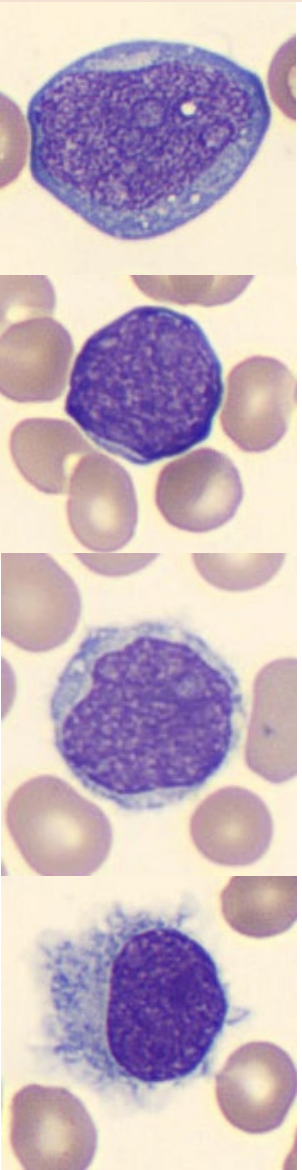
Fibrinolyse et pathologies onco-hématologiques : Nouvelles perspectives

Marie-Charlotte BOURRIENNE – CHU Orléans

Conflits d’intérêts

- Aucun

Généralités



- **Epidémiologie :**
  - 12% des nouveaux cas de cancer en France (45 000 nouveaux cas/an en France)

- **Groupe hétérogène de pathologies** (Lymphoïde ≈ 2/3, Myéloïde ≈ 1/3)

- **Traitements différents**
  Chimiothérapie
  Thérapies ciblées (anticorps monoclonaux ; inhibiteurs : du protéasome, de BCL2, de protéine kinase; immunomodulateurs; CAR-T cells)
  Greffe de moelle, EPO

- **Pronostics différents** (fonction de la pathologie, profil biologique, comorbidités, performance status…)

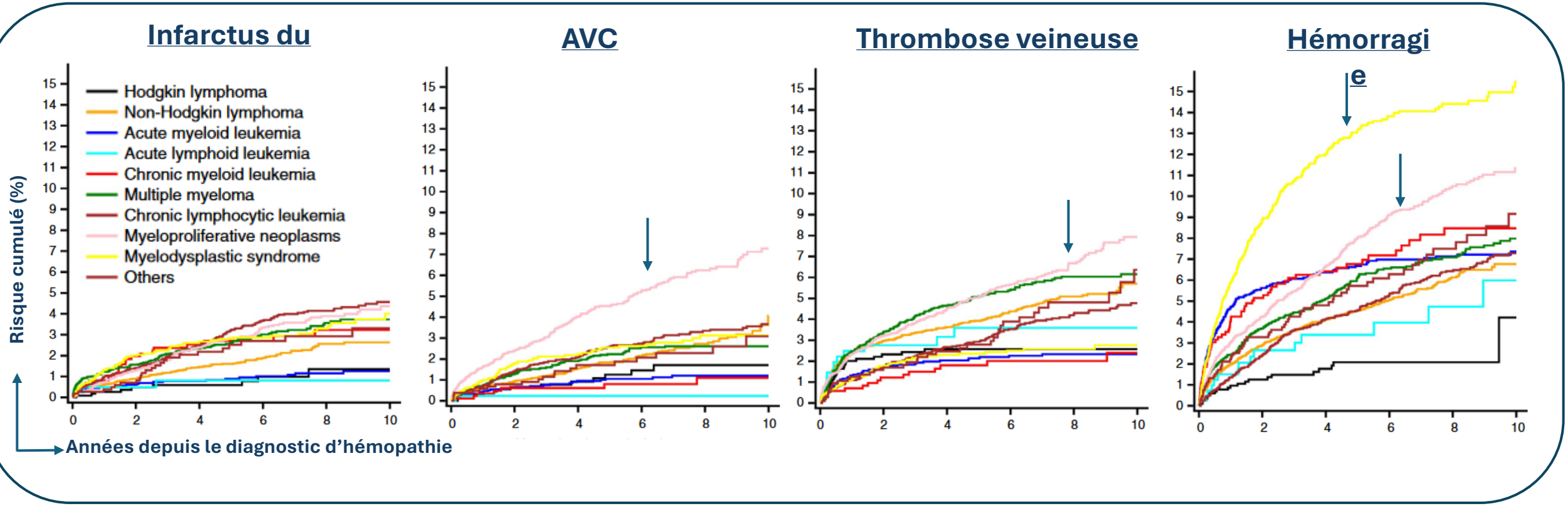
- **↑ risque thrombotique** (artériel x 1,4 - veineux x 3,4) **et hémorragique** (x 2,4)

Adelborg et al, JTH, 2019 ; Wang et al, Scientific Reports, 2024

Hémopathies malignes

Risque thrombotique et hémorragique

n=32 141 patients



Profils différents et évolutifs dans le temps selon :

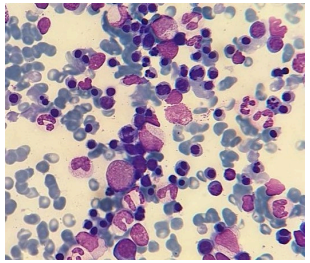
- Le sous-groupe d'hémopathie
- L'exposition aux traitements

Adelborg et al, JTH, 2019

Hémopathies malignes & complications thrombotique/hémorragique

Mécanismes « Classiques »

Type d'hémopathie



Comorbidités
Tabac, HTA, dyslipidémie, diabète…

Antécédents personnels de thrombose

Immobilisation

Cathéter veineux central

Infection

Thrombose **Hémorragie**

Traitements à visée antitumorale

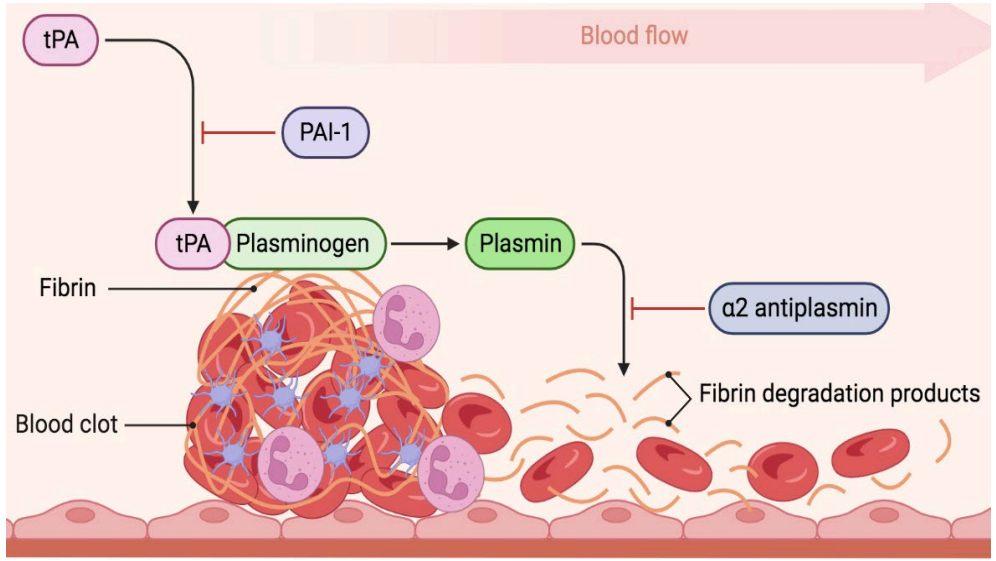
Traitements antithrombotiques

Anomalie(s) de l'hémogramme

Age

Fibrinolyse & hémopathies malignes

Quel(s) rôle(s) de la fibrinolyse dans les hémopathies ?



Hémopathies

↓↑ ?

Fibrinolyse

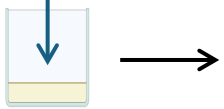
Fibrinolyse & hémopathies malignes

Des profils spécifiques en fonction des hémopathies

n=79
Hémopathies au diagnostic

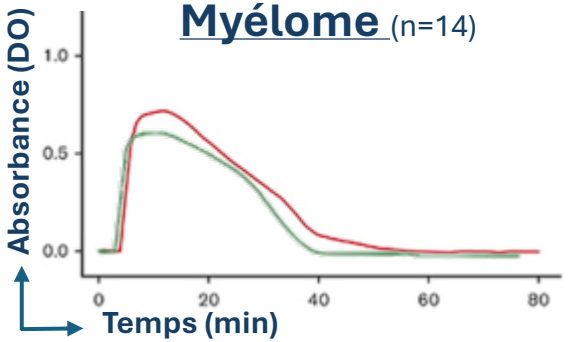
Test de lyse du caillot au tPA

tPA

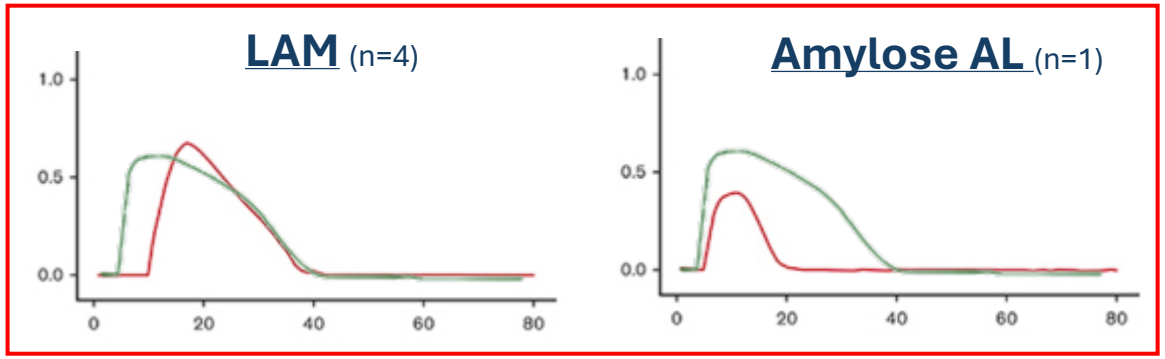


Mesure turbidimétrique

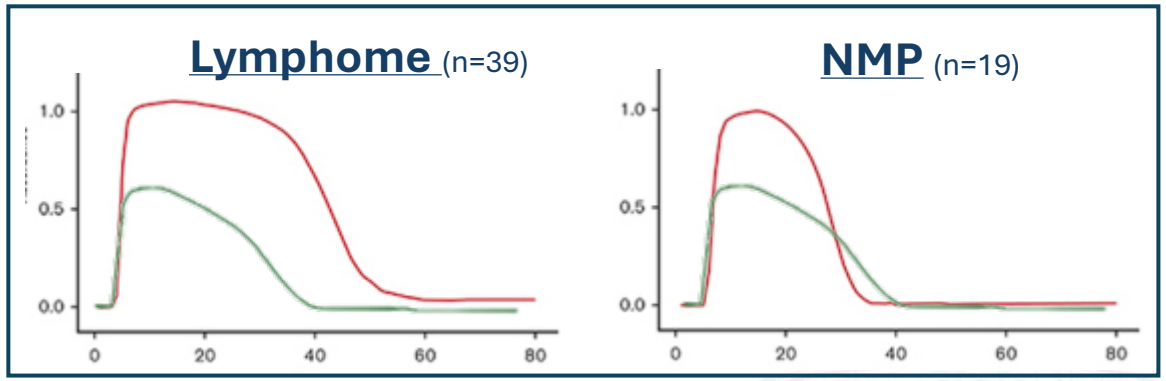
Caillot de fibrine (PPP)



Hyperfibrinolyse



Hypofibrinolyse

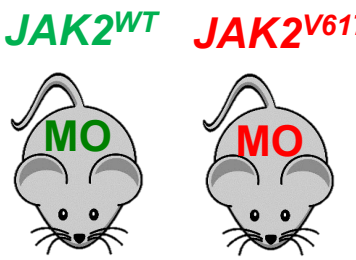


Bønløkke et al, Blood Adv. 2023

Hypofibrinolyse : Modèle des néoplasies myéloprolifératives *JAK2*^{V617F}

A- Rôle des protéines du système fibrinolytique

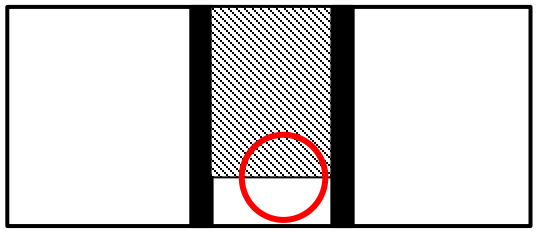
Modèle expérimental



Test du front de lyse induit par le tPA

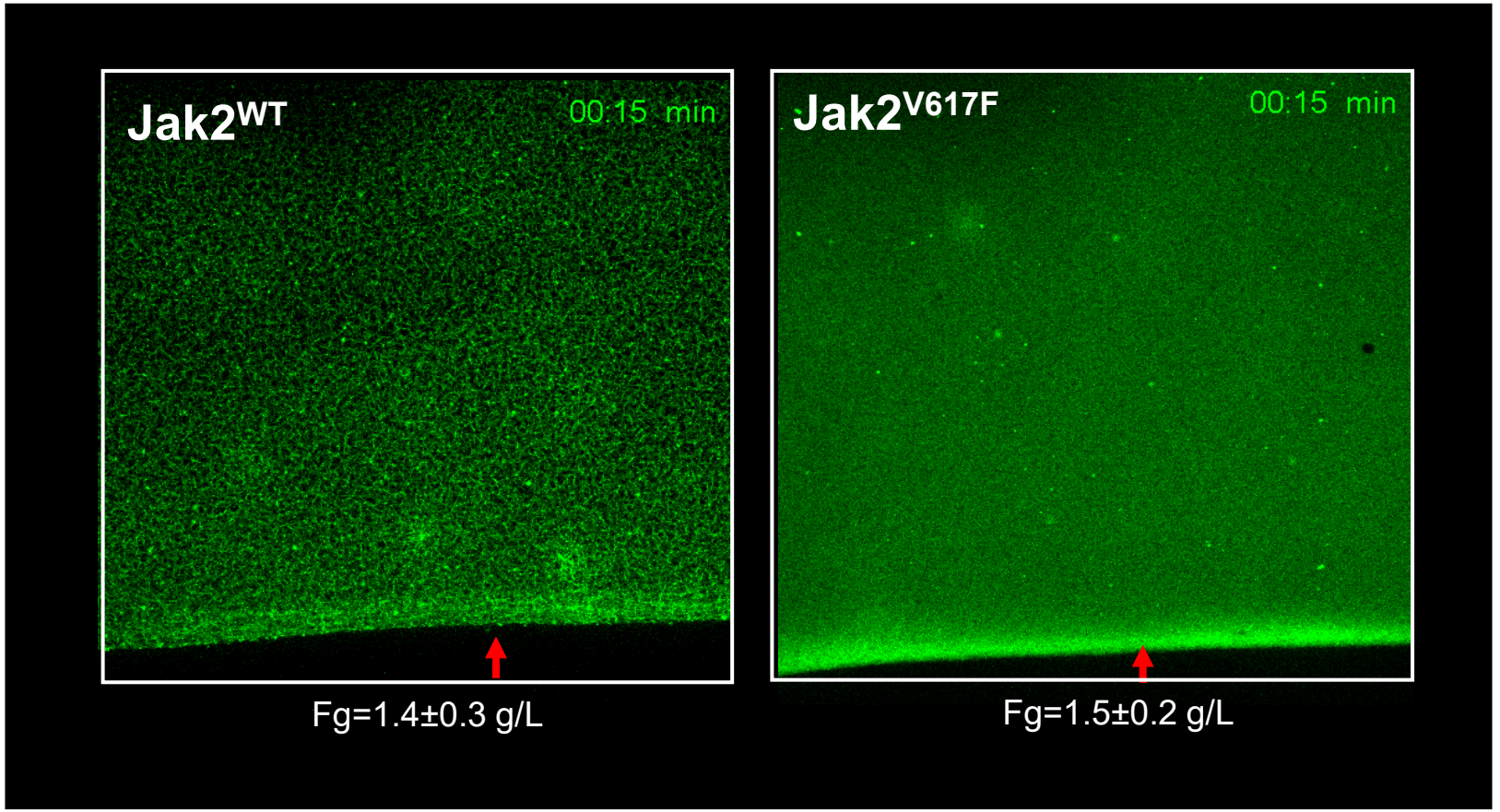
Formation du caillot

(PPP + Fg-AF 647 + Thrombine + $CaCl_2$)



Suivi de la fibrinolyse (tPA)

(X40 immersion)



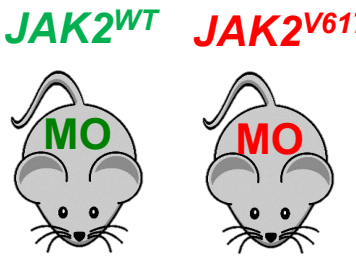
- ↓ **vitesse de fibrinolyse chez la souris Jak2^{V617F} *vs* Jak2^{WT}**
- **Structure différente de la fibrine**

Bourrienne et al, JTH 2024

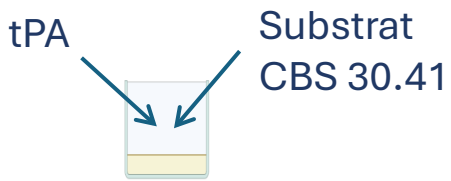
Hypofibrinolyse : Modèle des néoplasies myéloprolifératives *JAK2*^{V617F}

A- Rôle des protéines du système fibrinolytique

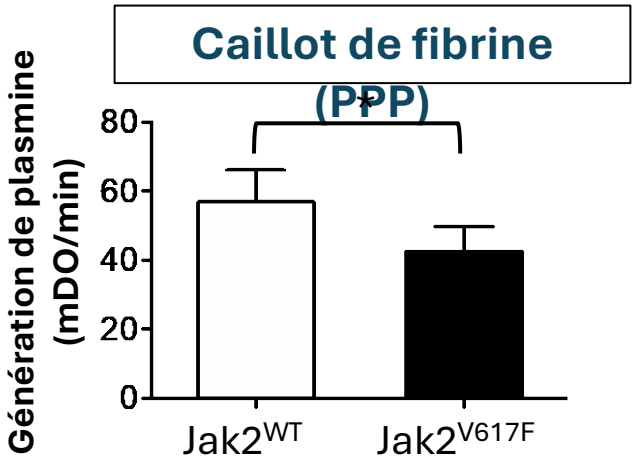
Modèle expérimental



Test de génération de plasmine



Caillot de fibrine (PPP)

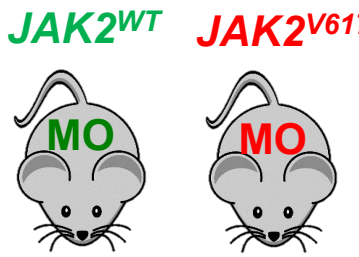


Bourrienne et al, JTH 2024

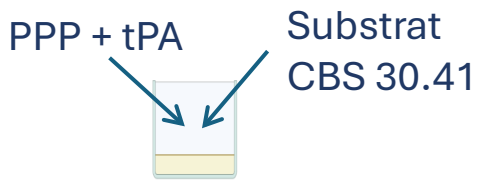
Hypofibrinolyse : Modèle des néoplasies myéloprolifératives *JAK2*^{V617F}

A- Rôle des protéines du système fibrinolytique

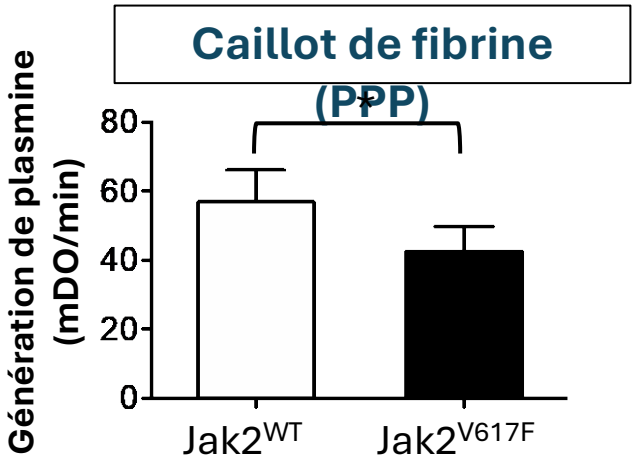
Modèle expérimental

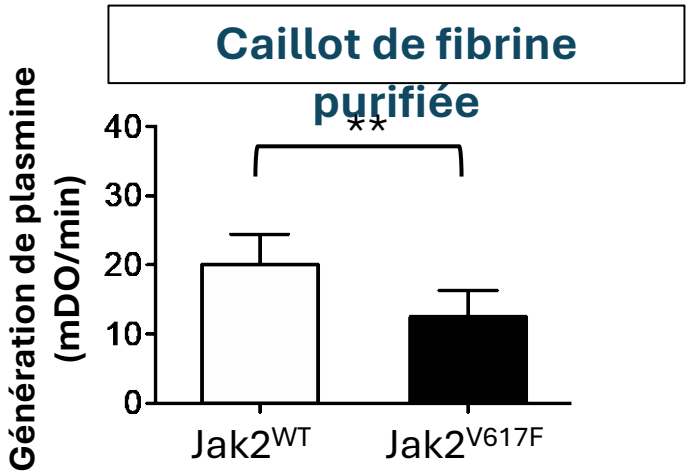


Test de génération de plasmine



Caillot de fibrine purifiée





Chez la souris Jak2^{V617F} *vs* Jak2^{WT}:

- ↓ Génération de plasmine indépendamment de la structure de la fibrine
- ↑ PAI-1 et PF4 plasmatique

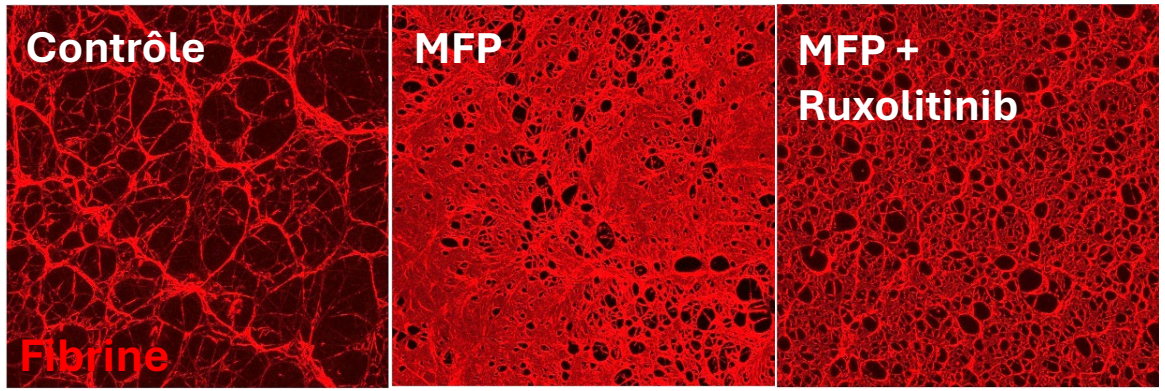
Profil hypofibrinolytique => ↑ activation plaquettaire

Hypofibrinolyse : Modèle des néoplasies myéloprolifératives *JAK2*^{V617F}

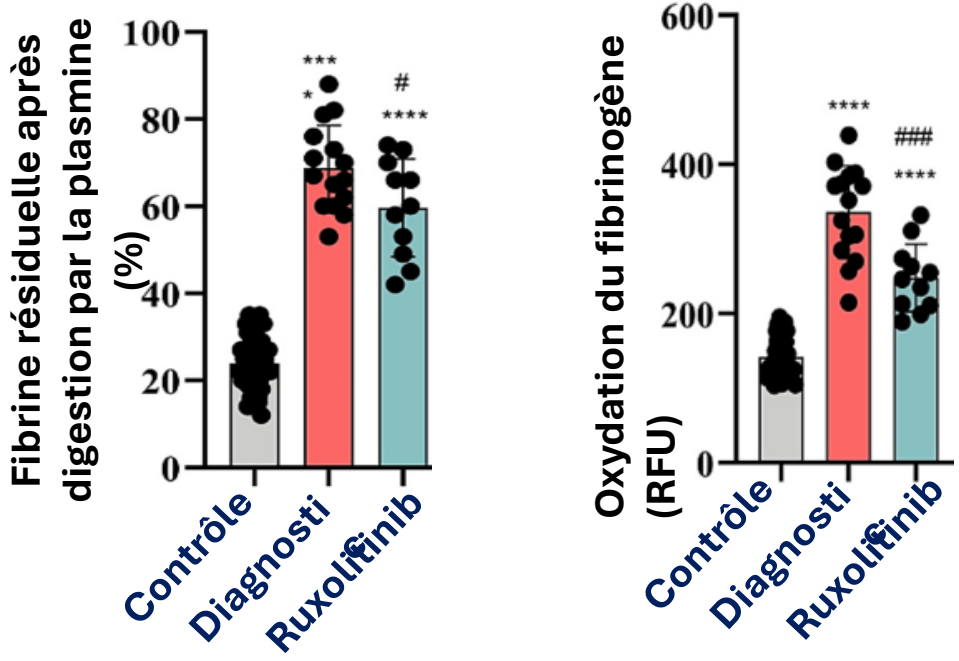
B- Rôle de la structure de la fibrine

Myélofibrose (≈80% *JAK2*^{V617F})
- Diagnostic (n=15)
- Post-ruxolitinib (n=39)

Purification et analyse du fibrinogène/fibrine



Microscopie confocale



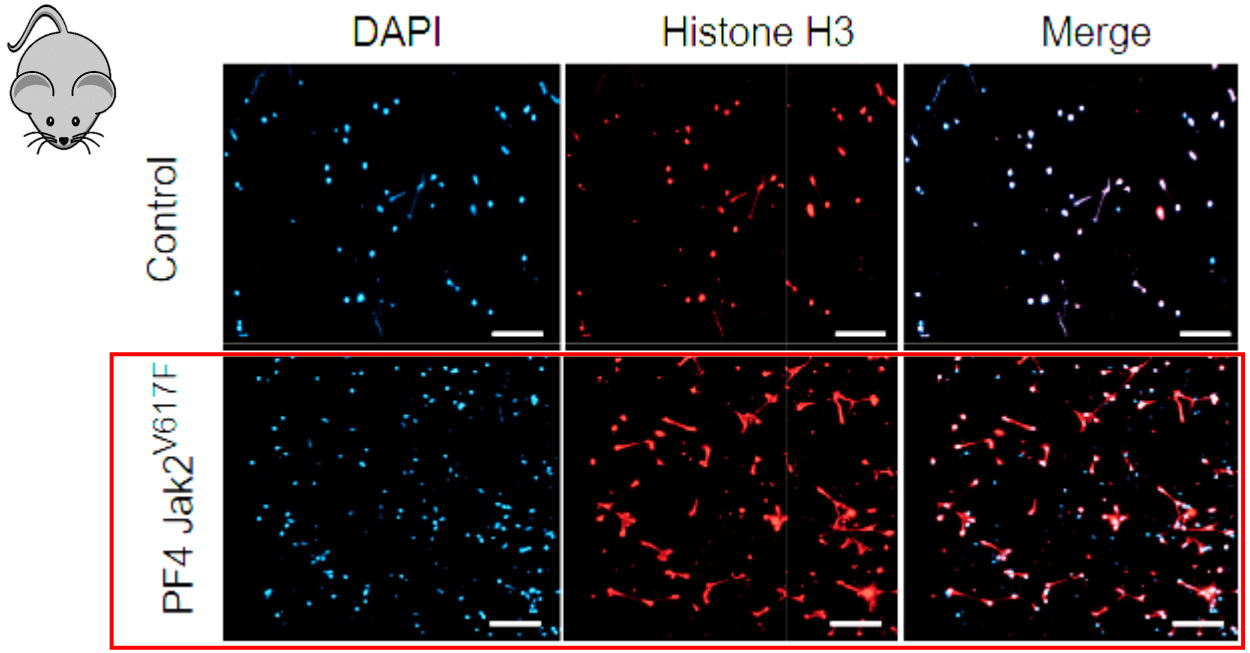
- **Chez les patients avec NMP :**
  - Structure dense +++ de la fibrine
  - ↑ Résistance à la fibrinolyse
  - ↑ Oxydation du fibrinogène (↑ ROS)
  - +/- Réversible sous ruxolitinib

Profil hypofibrinolytique => ↑ mécanismes pro-oxydants

Nensini et al, Thombosis Research 2025 *Poisson et al, JCI, 2020*

Hypofibrinolyse : Modèle des néoplasies myéloprolifératives *JAK2*^{V617F}

C- Rôle des NETs



↑ Formation de NETs chez la souris Jak2^{V617F}

Modèle de thrombose pulmonaire :

- ↓ des thrombi sous DNAse

Modèle de thrombose de la veine cave inférieure

- ↓ NETs et de la thrombose sous ruxolitinib

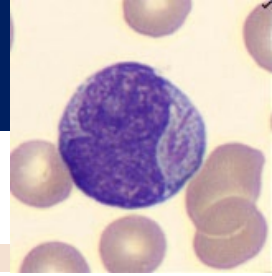
Profil hypofibrinolytique => ↑ NETs

NMP (≈80-90% *JAK2*^{V617F}) (n=394)

↑ **H3Cit-DNA** chez les patients avec **PV thrombose +** ***vs*** **thrombose -**

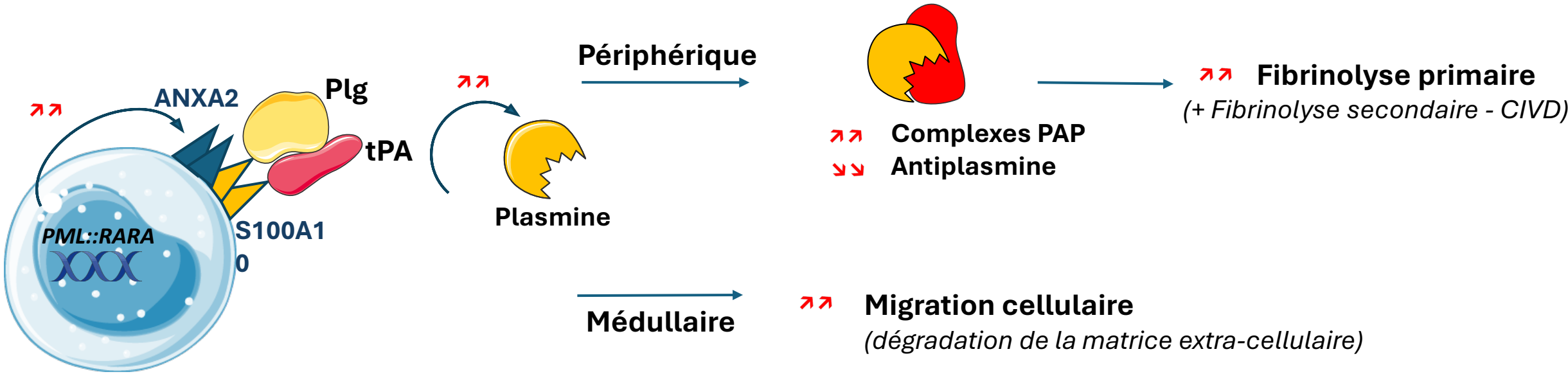
Wolach et al, Sci. Transl. Med. 2018 ; Guy et al, JTH, 2024 ; Guy et al, Leukemia, 2026

Hyperfibrinolyse : Modèle de la LAM « promyélocytaire »



Le système fibrinolytique : des fonctions pléiotropes

- ↑ **transcription et expression de l'Annexine A2 et S100A10** :
  - En modèle de culture cellulaire (U937) transfectée avec *PML::RARA*
  - Chez les patients avec LAM3
- ↑ **génération de plasmine à la surface des blastes**

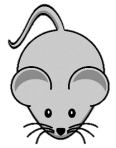


Menell et al, NEJM, 1999 ; Huang et al, Front. Med., 2017 ; Liu et al, Leuk. Res. 2011

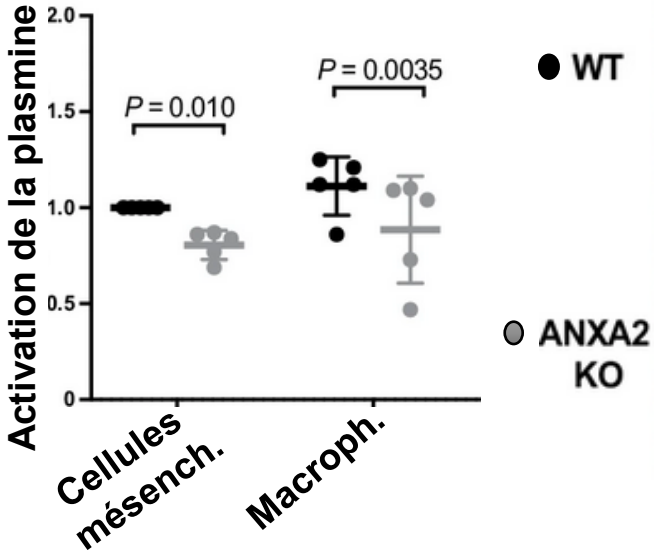
Fibrinolyse & microenvironnement médullaire

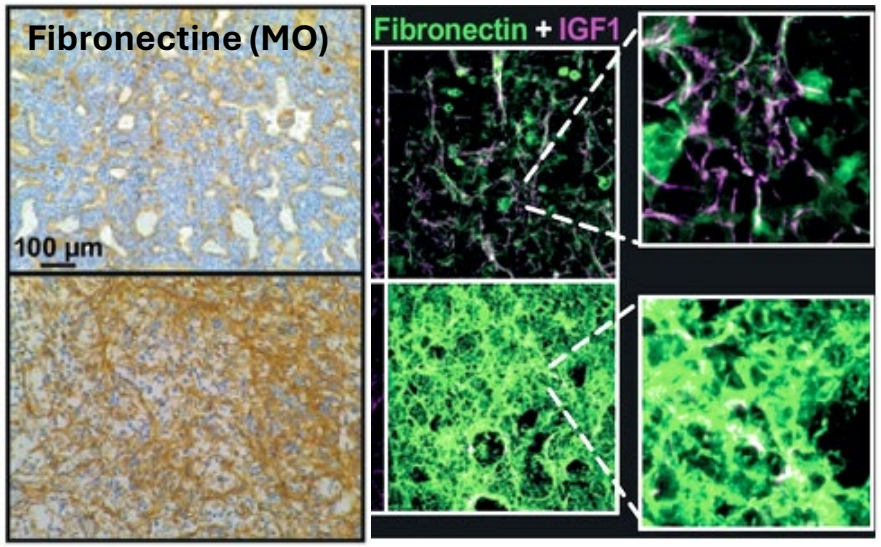
Système plasminergique & remodelage de la matrice extra-cellulaire (MEC)

Modèle murin LAL Phi+



- ↑ expression de l'Annexine A2 par les cellules mésenchymateuses
- Chez la souris KO ANXA2 : ↑ de la survie comparativement aux souris WT



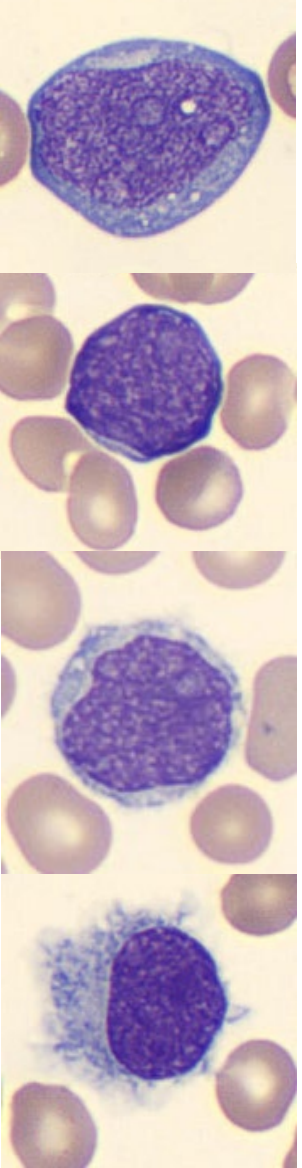


- ↑ de l'activation de la plasmine dépendante de l'ANXA2
- ↑ remodelage de la MEC
- ↑ Disponibilité des facteurs de croissance (IGF-1) et masse tumorale
- ↓ masse tumorale sous inhibiteur de la fibrinolyse (EACA)

Activation de la fibrinolyse => Progression de la LAL Phi+

Minciacchi et al, Nature, 2024

Conclusions & perspectives



- **Signatures fibrinolytiques propres à chaque hémopathie**
- **Des mécanismes sous-jacents diversifiés**
- **De multiples rôles du système fibrinolytique:**
  - Phénotypes hémorragique et thrombotique
  - Acteur du microenvironnement tumoral
- **Implications cliniques et thérapeutiques**
  - Biomarqueurs de la fibrinolyse : quelle valeur pronostique ?
  - La modulation de la fibrinolyse : une nouvelle approche thérapeutique ?

Merci de votre attention

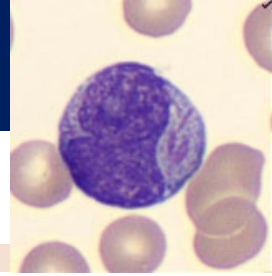
Remerciements

Laboratoire d'Hématologie - Immunologie
Dr T. Brungs

Pr N. Ajzenberg
Pr M. Mazighi
B. Ho-Tin-Noé
S. Loyau
M. Solo-Nohomenjahary
V. Ollivier
S. Dupont
V. Ollivier
S. Dupont
M. Jandrot-Perrus
Dr D. Faille
Dr C. Farkh
Dr J. Gay

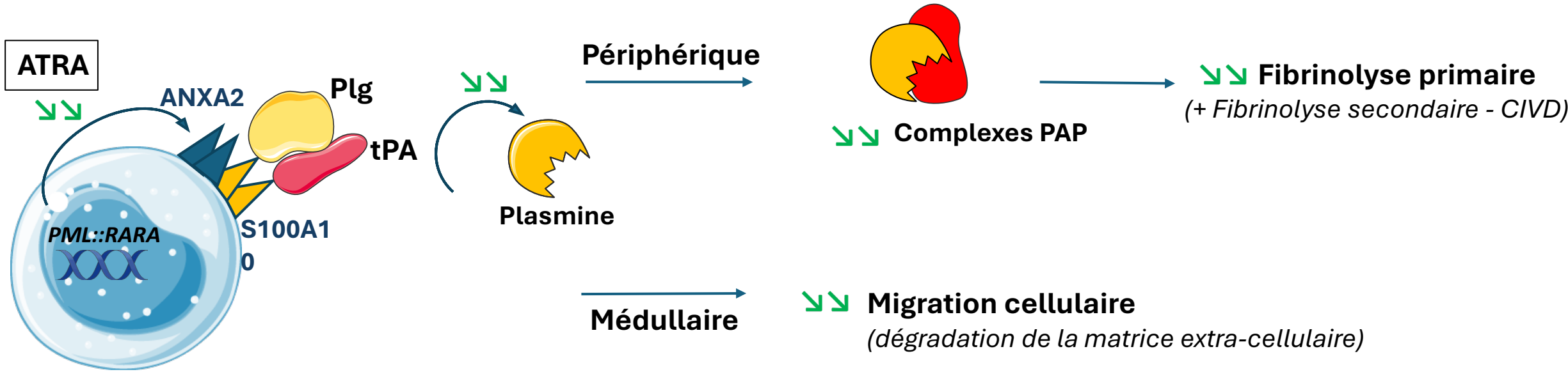
INSERM UMR 1170
I. Plo
JL Villeval
V. Edmond

Hyperfibrinolyse : Modèle de la LAM « promyélocytaire »



Le système fibrinolytique : des fonctions pléiotropes

- ↑ **transcription et expression de l'Annexine A2 et S100A10** :
  - En modèle de culture cellulaire (U937) transfectée avec PML::RARA
  - Chez les patients avec LAM3
- ↑ **génération de plasmine à la surface des blastes**
- **Sous ATRA :** ↓ de l'expression de ANXA2/S100A10, ↓ de la génération de plasmine



Menell et al, NEJM, 1999 ; Huang et al, Front. Med., 2017 ; Liu et al, Leuk. Res. 2011