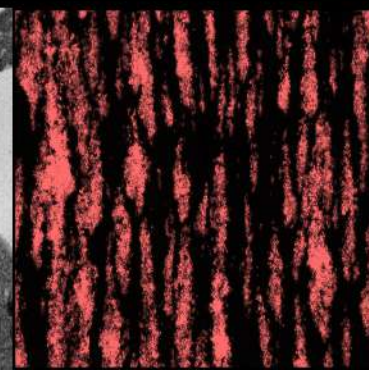
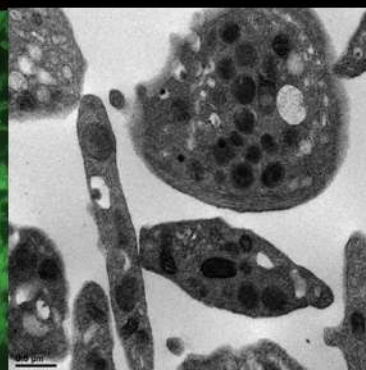
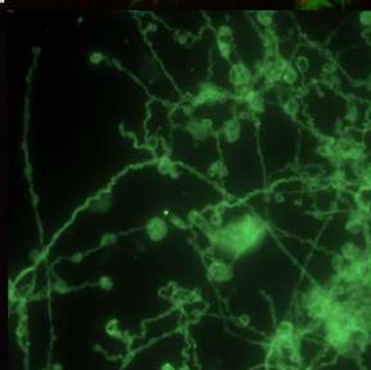
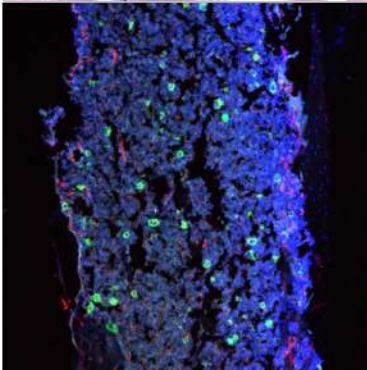
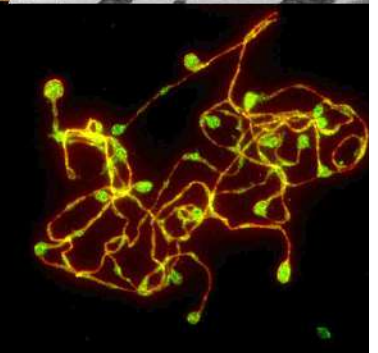
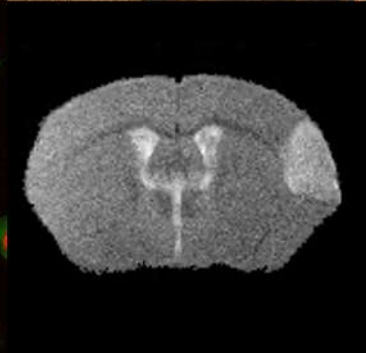
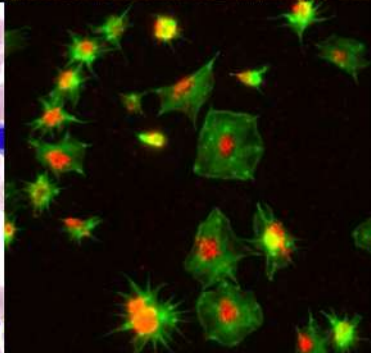
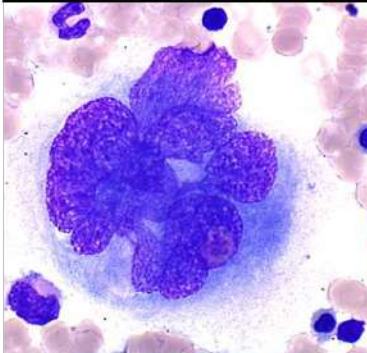
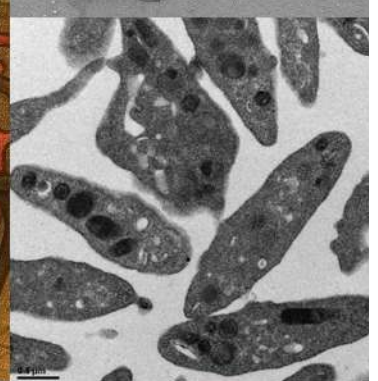
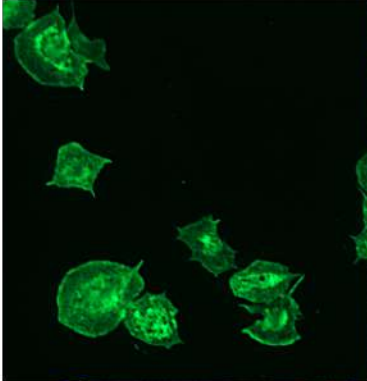
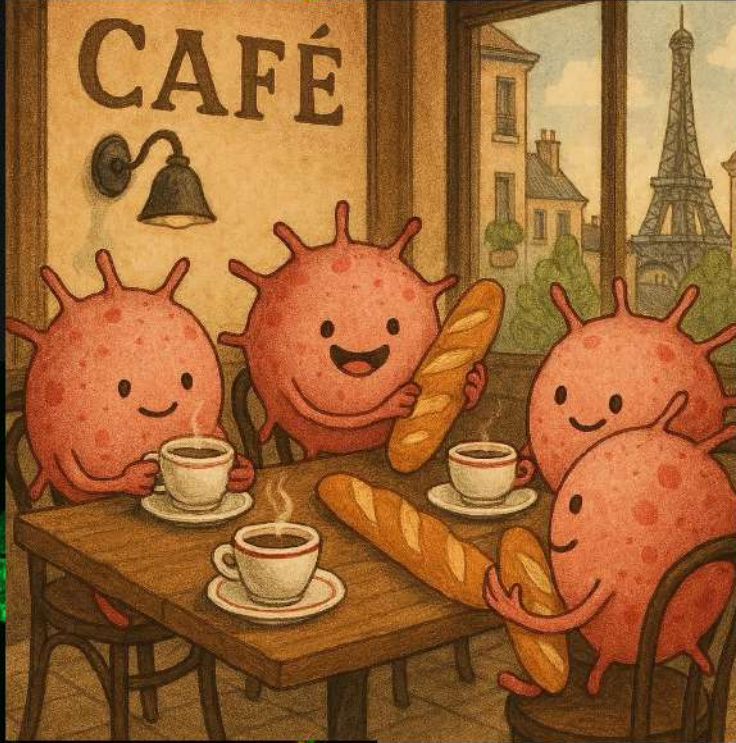
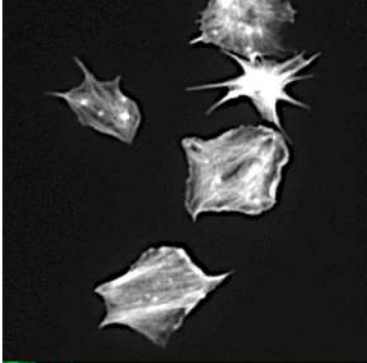
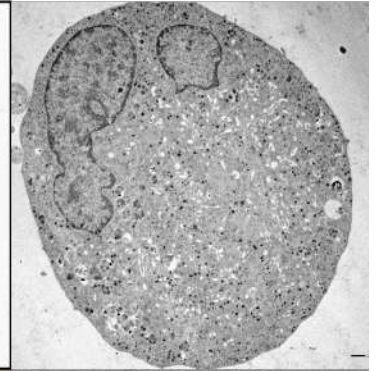
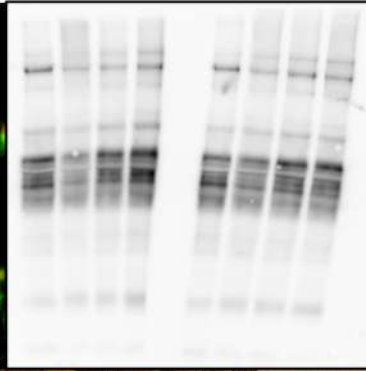
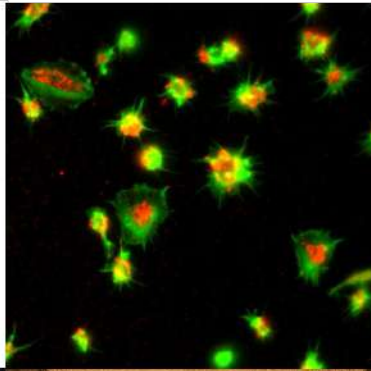


12th **C**lub

Français des
Plaquettes et des
Mégacaryocytes

Paris 2025





C'est avec un immense plaisir que nous vous accueillons à Paris les **27 et 28 novembre 2025** pour ce CFPM consacré aux avancées récentes dans l'étude des cellules souches, de la mégacaryopoïèse, des plaquettes et de leurs implications physiopathologiques et thérapeutiques.

Au fil de ces deux journées, le programme mettra en lumière des thématiques allant des trajectoires alternatives de différenciation hématopoïétique aux innovations en bioréacteurs et iPSC, en passant par la thromboinflammation, les anticorps thérapeutiques et les nouvelles approches ciblant les plaquettes et la thrombose. Nous aurons le privilège d'écouter des conférenciers internationaux, ainsi que de jeunes chercheurs qui partageront leurs travaux lors des sessions de présentations courtes.



Au-delà de la richesse scientifique, ce congrès se déroule au cœur de Paris, ville de lumière et d'histoire. Nous espérons que vous profiterez de votre séjour pour goûter à l'atmosphère unique de la capitale : une promenade au fil de la Seine, une découverte de ses musées et quartiers emblématiques, ou simplement l'art de savourer un café en terrasse face aux monuments qui font le charme intemporel de la ville.

Nous vous souhaitons à toutes et à tous un congrès stimulant, inspirant et convivial, où échanges scientifiques et moments parisiens se mêleront harmonieusement.

Hana, Benoît et Alexandre

Comité d'organisation local

Hana Raslova
Benoît Ho-Tin-Noé
Alexandre Kauskot

Comité national

Marie-Pierre Gratacap
Pierre Mangin
Fabrice Cognasse
Hana Raslova
Benoît Ho-Tin-Noé
Alexandre Kauskot
Mathieu Fiore
Laurence Panicot-
Dubois

Lieu du dîner

Patrick's –
le ballon vert
33 rue de Montreuil
75011 Paris

Partenaires / Sponsors

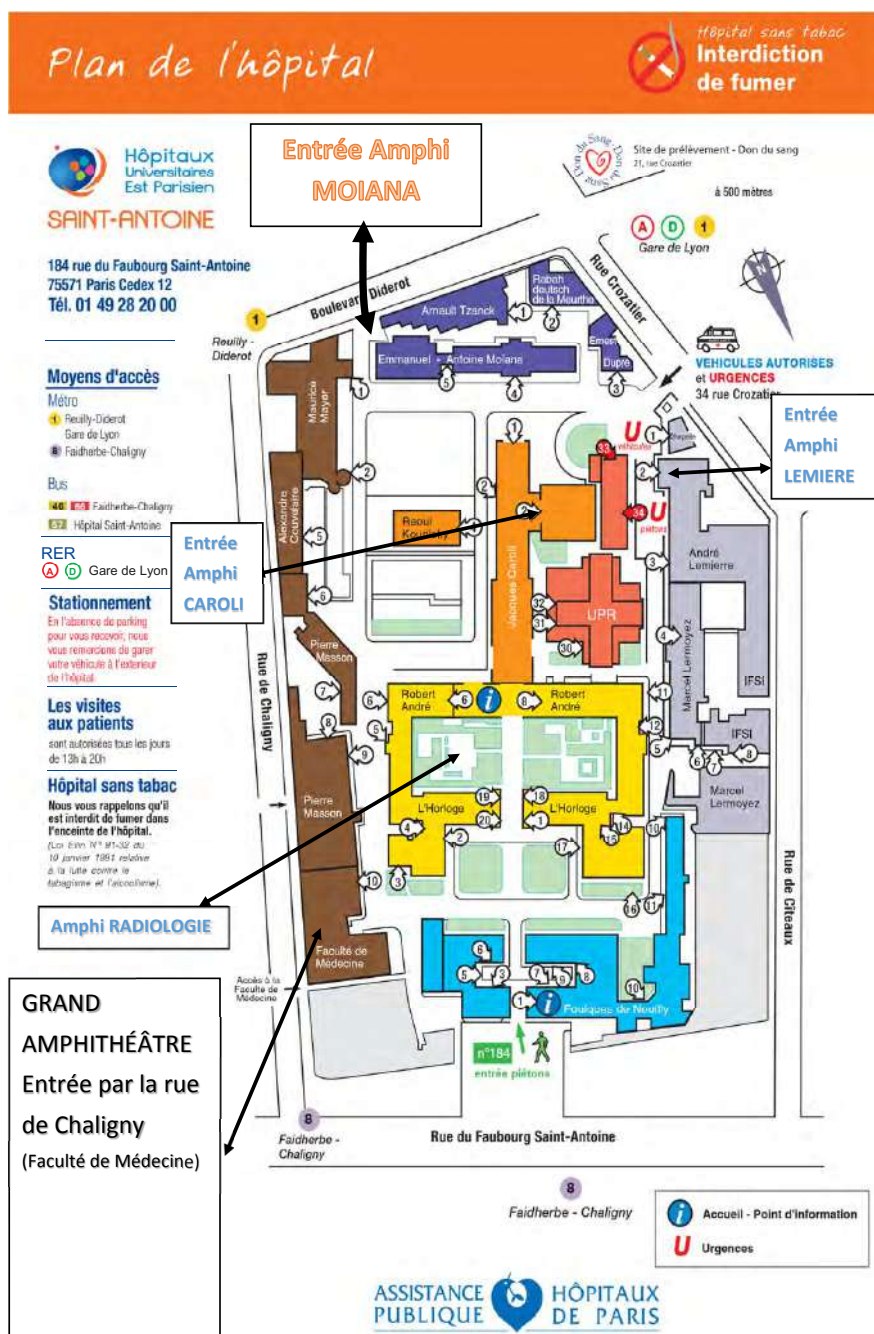


Où se rendre ?

Hôpital Saint-Antoine
184 rue du Faubourg Saint-Antoine
75012 Paris

Métro : **1** arrêt Reuilly-Diderot **8** arrêt Faidherbe-Chaligny

→ Amphithéâtre Caroli



Programme du CFPM 2025

27 novembre 2025

9h15-10h **Accueil des participants**

10h-10h15 **Introduction**

10h15-12h **Session I : Cellules souches biaisées mégacaryocytes, mégacaryopoïèse**

Modération : Hana Raslova (INSERM U1287, Villejuif) & Catherine Léon (INSERM U1255, Strasbourg)

10h15 - Stefania Mazzi (Karolinska Institutet; Stockholm, Suède) : [Alternative platelet differentiation pathways initiated by nonhierarchically related hematopoietic stem cells](#)

10h45 - Caroline Marty-Schwartz (INSERM U1287, Villejuif) : [Mutations de la calréticuline dans les néoplasmes myéloprolifératifs : des cellules souches hématopoïétiques initiatrices exprimant le facteur de von Willebrand aux mégacaryocytes](#)

Communications orales :

11h15 - Noémie Brassard-Jollive - INSERM U1255, Strasbourg

La délétion des facteurs de transcription mécanosensibles YAP/TAZ perturbe l'actomyosine et entraîne une microthrombocytose.

11h30 - Justine Suffit - INSERM U1263, Marseille

RPS6 : une nouvelle cible pour moduler la maturation mégacaryocytaire ?

11h45 - Cécilia Marin-Oyarzun - INSERM U1287, Villejuif

Role of RUNX1 in immune-like megakaryocytes

Sponsor :

12h Société Vazyme

12h15-13h30 **Déjeuner / buffet**

13h30-15h30 **Session II : Bioréacteur et iPSC, vers une meilleure production des cellules sanguines ?**

Modération : Catherine Strassel (INSERM U1255, Strasbourg) & Alexandra Mazharian (INSERM U1263, Marseille)

13h30 - Alessandra Balduini (University Pavia, Italie) : [Bioréacteur; production de globules rouges et plaquettes](#)

14h - Brahim Arkoun (INSERM U1287, Villejuif) : [Amélioration de production plaquettaire par modification génétique des iPSC](#)

Communications orales :

14h30 - Mathias Brunet-Manquat - Centre de Recherche Saint-Antoine, Paris

Progéniteurs mégacaryocytaires et érythroïdes immortalisés pour la production de mégacaryocytes et de plaquettes chez l'homme

14h45 - Guignard Rose - INSERM U1287, Villejuif
Identification de cibles thérapeutiques pour traiter la myélofibrose

15h - Marine Devaux - INSERM U1255, Strasbourg
Le canal mécano-sensible Piezo1 : médiateur des contraintes mécaniques dans les cellules endothéliales de moelle osseuse

15h30-16h **Pause café**

16h-18h **Session III: Thromboinflammation**

Modération : Valérie Proulle (CNRS 7369, Reims) & Alexandre Guy (INSERM U1034, Bordeaux)

16h - Guy Alexandre (INSERM U1034, Bordeaux) : [Rôle de la thromboinflammation dans la thrombose associée aux néoplasies myéloprolifératives](#)

16h30 - Marc Clément (INSERM U1148, Paris) : [Altered megakaryopoiesis and platelet functions in inflammatory microvascular diseases: A new trigger for pathological tissue remodeling in glomerulonephritis?](#)

Communications orales :

17h - Chloé Heranney - INSERM U1059, Saint-Etienne
Impact des médiateurs lipidiques sur la fonction plaquettaire en fonction de l'âge

17h15 - Alexandra Mazharian - INSERM U1263, Marseille
TLT-1 est un récepteur ITIM non-conventionnel, régulateur positif de l'activation plaquettaire et de la thrombose

17h30 - Alessandro Aliotta - CHUV, Lausanne, Suisse
Rôle du canal calcique mitochondrial (MCU) dans la formation des plaquettes procoagulantes

17h45 - [Vote pour le logo du CFPM](#)

19h - Dîner

Lieu du dîner du jeudi 27 novembre

Patrick's – le ballon vert

33 rue de Montreuil

75011 Paris



Le dîner officiel du **CFPM** se déroulera cette année dans un lieu qui promet chaleur, convivialité et esprit festif : **Patrick's – Le Ballon Vert**, un pub irlandais emblématique du **11^e arrondissement**, à deux pas de l'hôpital Saint-Antoine.

Adresse & ambiance :

33, rue de Montreuil, 75011 Paris — facilement accessible en métro (stations **Faidherbe-Chaligny** ou **Rue des Boulets**). À l'intérieur, une déco boisée, fauteuils confortables, comptoir chaleureux : bref, le cadre parfait pour mêler travail, échanges et détente.

Ce qui vous attend :

- Une sélection de bières pression (dont la mythique Guinness) et cidres : le pub met l'Irlande à l'honneur.
- Une carte "pub food" réconfortante : fish & chips, bœuf façon irlandaise, burgers généreux, frites + cheddar... de quoi ravir les gourmands.

 **Pourquoi y être ?** Ce dîner sera l'occasion idéale de prolonger les échanges de la journée, de mieux faire connaissance, de partager des anecdotes, des idées, et, surtout, de lever le verre ensemble dans une atmosphère décontractée et chaleureuse.

À retenir

Date : jeudi 27 novembre

Heure : 19h

Lieu : Patrick's – Le Ballon Vert, 33 rue de Montreuil, Paris 11^e

8h30-9h **Accueil des participants**

9h-10h45 **Session IV : Les anticorps en diagnostic et thérapeutique**

Modération : Jérôme Rollin (INSERM U1327, Tours) & Hind Hamzeh-Cognasse (INSERM U1059, Saint-Etienne)

9h - Caroline Vayne (INSERM U1327, Tours) : Apport des anticorps monoclonaux anti-FP4 pour l'étude et le diagnostic des syndromes VITT/VITT-like

9h30 - Yotis Senis (INSERM U1263, Marseille) : CAPRIs: a novel class of MK/platelet immunotherapeutics

Communications orales :

10h - Stéphane Loyau - INSERM U1148, Paris
Platelet PN-1 regulates clot structure and retraction

10h15 - Gaëlle Rousselet - CNRS 7369, Reims
Ciblage sélectif de TSP-1/CD47 : une approche novatrice pour moduler la thrombose sans altérer l'hémostase

10h30 - Charlotte E. Fauth - INSERM U1255, Strasbourg
Une nouvelle stratégie anticoagulante ciblée pour traiter la thrombose artérielle

10h45-11h15 **Pause café**

11h15-13h **Session V : Nouvelles thérapies plaquettaires**

Modération : Yacine Boulaftali (INSERM U1148, Paris) & Georges Jourdi (INSERM U1144, Paris)

11h15 - Stéphanie Roulet (INSERM U1176, Le Kremlin-Bicêtre) : Nanoparticules de synthèse mimant les plaquettes

11h45 - Elisa Rossi (INSERM U1144, Paris) : L'endogline membranaire et sa forme soluble : une cible thérapeutique potentielle au regard de leurs fonctions émergentes dans la stabilisation du thrombus et l'agrégation plaquettaire

12h15 - Anthony Ficany - INSERM U1144, Paris
Peptides dérivés de l'endogline : une nouvelle approche thérapeutique pour les épistaxis dans la télangiectasie hémorragique héréditaire.

12h30 - Mialitiana Solo Nomenjanahary - INSERM U1144, Paris
DNase 1 reveals and enhances the thrombolytic effect of intravenous tPA on thrombi from large vessel occlusion stroke

12h45 - Catherine Bourdon - INSERM U1255, Strasbourg
Nouveau modèle murin de thrombose de stent aiguë

13h-14h30 **Déjeuner / buffet**

14h30-15h30 Session VI : Vaisseaux, Plaquettes & Thrombose

Modération : Benoit Ho-Tin-Noé (INSERM U1144, Paris) & Frédéric Adam (INSERM U1176, Le Kremlin-Bicêtre)

14h30 - Pierre Mangin (INSERM U1255, Strasbourg) : Développement de modèles innovants pour l'étude de la thrombose de stent

15h - Marie-Pierre Gratacap (INSERM U1297, Toulouse) : PI3KC2 β : une Cible Thérapeutique Innovante pour Prévenir l'Intégrité du Tissu Sanguin lors d'une Thrombo-inflammation

15h30- Remise du prix de la meilleure communication & conclusions

ABSTRACTS

Session I : Cellules souches biaisées mégacaryocytes, mégacaryopoïèse

Identification and characterization of distinct stem-progenitor cell pathways for platelet replenishment

Stefania Mazzi¹, Tetsuichi Yoshizato¹, Joana Carrelha^{2,3,4}, Axel Winroth¹, Kari Högstrand¹, Madeleine Lehander¹, Masafumi Seki¹, Bishan Wu^{2,3}, Ellen Markljung⁵, Amy Hillen⁵, Edwin Chari¹, Petter S. Woll¹, Sten Eirik W. Jacobsen^{1,2,3,5,6}

1 Department of Medicine Huddinge, Center for Hematology and Regenerative Medicine, Karolinska Institutet; Stockholm, Sweden.

2 Haematopoietic Stem Cell Biology Laboratory, MRC Weatherall Institute of Molecular Medicine, University of Oxford; Oxford, UK.

3 MRC Molecular Haematology Unit, MRC Weatherall Institute of Molecular Medicine, University of Oxford; Oxford, UK.

4 Centre for Inflammatory Disease, Department of Immunology and Inflammation, Imperial College London; London, UK.

5 Department of Cell and Molecular Biology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

6 Department of Hematology, Karolinska University Hospital; Stockholm, Sweden.

Rare multipotent hematopoietic stem cells (HSCs) safeguard the replenishment of millions of blood cells per second in humans, passing through multiple stages of increasingly lineage-restricted progenitors. The turn-over and therefore need for replenishment is particularly high for the short-lived myeloid lineages, including platelets. Established models of hematopoiesis implicate only one, mandatory, differentiation pathway by which rare multipotent HSCs replenish short-lived blood cells through multiple stages of increasingly lineage-restricted progenitors. We previously identified a distinct HSC expressing *von Willebrand factor* (*Vwf*⁺ HSCs) that almost exclusively and stably replenishes platelets, unlike canonical *Vwf*⁻ HSCs that replenish all the mature lineages. Through single HSC transplantation studies, we established a nonhierarchical relationship between these two distinct HSCs and we showed that they utilize two cellularly and molecularly distinct differentiation pathways. Strikingly, single-cell RNA sequencing (scRNAseq) of the progenitor trajectories replenished by the two distinct HSC subsets revealed the absence of *Flt3* RNA expression through the entire *Vwf*⁺ HSC progenitor pathway (*Flt3*⁻ pathway). This finding allowed us to use *Flt3*Cre^{tg/+} *R26*^{Tomato/+} mice for tracing the contribution of the two pathways both in steady-state and in response to hematopoietic challenges. Importantly we were not only able to confirm the presence of the pathway in steady-state, but we also observed a selective activation of the *Flt3*⁻ pathway upon myeloablative treatment. These findings establish the existence of alternative HSC-progenitor pathways in platelet replenishment and provide a framework for enhancing platelet replenishment in settings where slow platelet recovery of platelets remains a significant challenge.

Mutations de la calréticuline dans les néoplasmes myéloprolifératifs : des cellules souches hématopoïétiques initiatrices exprimant le facteur de von Willebrand aux mégacaryocytes

Caroline Marty-Schwartz

INSERM U1287, Villejuif

Les mutations somatiques du gène de la calréticuline (CALR) présentes dans 30 % des cas de thrombocythémie essentielle et de myélofibrose, comprennent principalement *CALRdel52* et *CALRins5*. Ces mutants de CALR possèdent une nouvelle queue C-terminale qui stabilise leur interaction avec le récepteur MPL à la thrombopoïétine, activant sa signalisation oncogénique tandis que la perte du motif KDEL de rétention dans le réticulum endoplasmique (RE) favorise leur sécrétion et induit un stress du RE.

L'identité des cellules souches hématopoïétiques (CSH) initiatrices de la maladie et les mécanismes de leur expansion clonale restent cependant mal définis.

À l'aide de souris knock-in *CALRdel52* et *CALRins5*, croisées avec des souris transgéniques exprimant la GFP sous le contrôle du promoteur du facteur von Willebrand (*Vwf*), nous montrons que les CSH exprimant le *Vwf*, à biais plaquettaire, sont à l'origine de la maladie. La thrombocytose résulte à la fois de leur expansion et d'une production accrue de plaquettes par les CSH *Vwf*-négatives. L'expansion clonale, plus marquée pour les CSH *CALRdel52* que pour les CSH *CALRins5*, s'accompagne d'une activation plus importante de la signalisation MPL et de la réponse intégrée au stress du RE (ISR), particulièrement dans les CSH *Vwf*-positives. L'inhibition pharmacologique de PERK, kinase clé de l'ISR, réduit spécifiquement et significativement la division des CSH *CALRdel52*. Ces résultats ouvrent la voie à de nouvelles approches thérapeutiques ciblant la cellule d'origine des NMP *CALR* mutés.

Session II : Bioréacteur et iPSC, vers une meilleure production des cellules sanguines ?

Bioréacteur; production de globules rouges et plaquettes

Alessandra Balduini

Department of Molecular Medicine, University of Pavia, Italy

The bone marrow microenvironment regulates hematopoiesis through complex interactions between hematopoietic stem and progenitor cells (HSPCs) and the extracellular matrix (ECM). Mesenchymal stem cells (MSCs) secrete key ECM components, including collagens and fibronectin, whose balanced deposition organizes specialized niches controlling lineage commitment, megakaryocyte development, and platelet and red cell production. Replicating bone marrow physiology is essential to understanding hematopoietic regulation and disease mechanisms. While several biomaterial-based scaffolds and organoid systems mimic aspects of native tissue, integrating well-controlled ECM environments remains challenging. We developed a silk fibroin-based bone marrow model supporting both thrombopoiesis and erythropoiesis. By optimizing silk processing, we engineered scaffolds with tunable mechanical properties to study ECM roles in regulating platelet and red blood cell formation. Structural and mechanical analyses of native bone marrow guided scaffold design, reproducing trabecular porosity and elasticity. MSC-derived ECMs within the silk scaffolds supported human HSPC differentiation into megakaryocytes and erythroid cells under thrombopoietin (TPO) and erythropoietin (EPO) stimulation. Integration into programmable flow chambers enabled platelet sprouting and red cell maturation in a perfused environment mimicking the bloodstream. This configuration promoted MSC engraftment and balanced secretion of Type I collagen and fibronectin, enhancing differentiation into β 1-tubulin⁺CD42b⁺ megakaryocytes and hemoglobinized erythroid cells capable of producing functional platelets and enucleated red blood cells. This bioengineered silk platform provides a physiologically relevant and tunable model to study ECM-mediated regulation of hematopoiesis and to investigate disease mechanisms affecting platelet and red cell formation.

Amélioration de la production plaquettaire par modification génétique des iPSC

Brahim Arkoun

INSERM U1287, Villejuif

La production *ex vivo* de plaquettes à partir de cellules souches pluripotentes induites humaines (iPSCs) pourrait constituer une alternative aux systèmes de transfusion dépendants des donneurs. Cependant, l'obtention optimisée d'un nombre suffisant de plaquettes cliniquement requis n'est pas encore maîtrisée, en raison de la faible capacité des mégacaryocytes (MK) embryonnaires dérivés d'iPSCs à produire des plaquettes, liée à leur faible ploïdie comparée à celle des MK adultes. Dans cette étude, nous avons cherché à élucider les mécanismes régulant les changements de la mégacaryopoïèse en fonction de la ploïdie et du stade ontogénique. L'approche par séquençage ARN en cellules uniques (scRNA-seq) a révélé que les MK embryonnaires 2N sont enrichis en gènes du cycle cellulaire en phase G1, associés à la signature TP53 qui diminue au cours des stades ontogéniques, parallèlement à la voie Rho. Inversement, les MK adultes 8N présentent un enrichissement en signatures de la phase G2/M, notamment la kinase du point de contrôle de l'assemblage du fuseau mitotique MPS1, ainsi que SRF. L'inactivation de TP53 (TP53^{KD}) déverrouille le blocage en G1,

augmentant ainsi la prolifération des progéniteurs MK. Cette invalidation agit en synergie avec l'inhibition des kinases MPS1 et DYRK1A, un régulateur négatif de SRF, pour augmenter significativement la ploïdie des MK embryonnaires (40 % contre 1,2 % de cellules >4N). Cette augmentation de la ploïdie est corrélée à une production plaquettaire accrue, avec 60 plaquettes générées par MK contre seulement 5 dans le témoin en présence de l'inhibiteur de ROCK1/2. De manière intéressante, les inhibiteurs de MPS1 et DYRK1A, dans les contextes p21^{CIP1} KO ou p19^{INK4D} KO, reproduisent les niveaux de ploïdie obtenus avec TP53^{KD}, sans toutefois augmenter la production plaquettaire comparativement au témoin. En revanche, en contexte double KO pour p21^{CIP1} et p19^{INK4D}, ces inhibiteurs augmentent drastiquement la ploïdie, atteignant une ploïdie modale de 10N contre 2,3N chez le témoin, accompagnée d'une légère augmentation de la production plaquettaire. L'ajout de Palbociclib, un inhibiteur de CDK4/6, en phase terminale de différenciation, permet d'optimiser le rendement plaquettaire dans les MK double KO pour p21^{CIP1}/p19^{INK4D}, avec une moyenne de 50 plaquettes par MK, se rapprochant ainsi du niveau obtenu pour TP53^{KD}. Enfin, les tests fonctionnels d'activation membranaire et de remodelage de l'actine en réponse à la thrombine ont montré que TP53^{KD}, en présence des inhibiteurs de MPS1 et DYRK1A, n'altère pas la fonction des plaquettes.

Session III : Thromboinflammation

Rôle de la thromboinflammation dans la thrombose associée aux néoplasies myéloprolifératives

Guy Alexandre

INSERM U1034, Bordeaux

La thrombose est la complication principale des néoplasies myélo-prolifératives (NMP), responsable d'une morbi-mortalité importante. Du fait d'altérations quantitatives et qualitatives multiples retrouvées au cours des NMP, les mécanismes concourant au sur-risque thrombotique sont complexes. Dans cette présentation, nous insisterons sur le rôle de l'immuno-thrombose dans cette physiopathologie. Ce mécanisme, initialement décrit dans les processus de défense anti-infectieuse, est maintenant largement décrit dans les mécanismes physiopathologiques de la thrombose artérielle et veineuse. Nous insisterons particulièrement sur les travaux récents, dont ceux de notre équipe, qui ont étudié le rôle des neutrophiles, des *neutrophil extracellular traps* (NET) et l'interaction entre plaquettes et neutrophiles dans cette physiopathologie. Nous parlerons également des potentielles conséquences thérapeutiques induites par ces découvertes et notamment du rôle de l'aspirine dans la prévention de la thrombose de ces maladies.

Altered megakaryopoiesis and platelet functions in inflammatory microvascular diseases: A new trigger for pathological tissue remodeling in glomerulonephritis?

Marc Clément

INSERM U1148, LVTS, Paris

Nos travaux montrent que la dérégulation de la mégacaryopoïèse et l'activation plaquettaire constituent des mécanismes centraux dans la progression des vascularites rénales. Dans un modèle murin de vascularite rénale médiée par des anticorps (anti-GBM), nous avons démontré que le rein lésé devient une source pathologique de thrombopoïétine (TPO), stimulant anormalement la mégacaryopoïèse. Cela entraîne une hyperproduction de plaquettes dysfonctionnelles qui entretiennent une boucle pathologique rein-moelle osseuse, responsable d'une thrombo-inflammation chronique, d'une fibrose glomérulaire dépendante du TGF β et d'une perte progressive de la fonction rénale.

Chez l'homme, les analyses de patients atteints de glomérulonéphrite extracapillaire (vascularite à ANCA et maladie à anti-GBM) confirment ces observations : la TPO circulante et les marqueurs d'activation plaquettaire (CD62P, PF4, TGF β) sont fortement augmentés et corrélés à l'activité de la maladie, traduisant une activation persistante de la mégacaryopoïèse et des plaquettes malgré les traitements standards.

La neutralisation expérimentale de la TPO chez la souris rétablit une mégacaryopoïèse équilibrée, réduit la production plaquettaire et la thrombo-inflammation, et améliore la fonction rénale. Ensemble, ces données précliniques et cliniques valident la pertinence translationnelle de nos résultats et positionnent la mégacaryopoïèse comme un acteur central du processus inflammatoire favorisant la progression des maladies rénales chroniques.

Session IV : Les anticorps en diagnostic et thérapeutique

Apport des anticorps monoclonaux anti-facteur plaquettaire FP4 pour l'étude et le diagnostic des syndromes VITT/VITT-like

Caroline Vayne

Université de Tours, INSERM U1327, Tours, France ; CHRU de Tours, Hématologie-Hémostase, Tours, France

En 2021, des auto-anticorps dirigés contre le facteur plaquettaire 4 (IgG anti-FP4) ont été identifiés comme une cause émergente de thromboses veineuses atypiques et sévères lors de l'utilisation de vaccins à vecteur adénoviral contre la COVID-19. Le syndrome associé, appelé thrombopénie et thromboses induites par la vaccination (VITT), était extrêmement grave, en lien avec des thromboses multiples, notamment veineuses cérébrales (TVC). En 2023, les premiers cas de syndromes « VITT-like » ont été signalés chez des patients ayant développé une TVC et des IgG anti-FP4 après de simples infections à adénovirus, une chirurgie, pendant la grossesse ou au décours de gammopathies monoclonales. Ces syndromes, bien que rares, sont probablement sous-diagnostiqués, et peuvent s'avérer difficiles à distinguer des thrombopénies induites par l'héparine (TIH) chez certains patients sous héparinothérapie.

Notre équipe a développé l'anticorps monoclonal chimérique 1E12, une IgG1 anti-FP4 avec un fragment Fc humain, et a montré qu'il reproduisait efficacement les effets cellulaires des anticorps de VITT/VITT-like, notamment en activant fortement les plaquettes et les neutrophiles via FcγRIIA. Cet anticorps, utilisé comparativement à 5B9, une IgG1 anti-FP4/H mimant les anticorps de TIH, nous a permis de montrer *in vitro* que les anticorps de type VITT étaient plus à même d'induire la formation de thromboses riches en fibrine, qu'ils induisent une génération de thrombine plus importante, associée à une formation accrue de plaquettes et de microvésicules procoagulantes. De plus, une forme déglycosylée de 1E12 (DG-1E12), qui se lie toujours au FP4 mais n'interagit plus avec les FcγRs, inhibe l'activation des plaquettes, des neutrophiles et la formation de thromboses *in vitro* induites par des plasmas de VITT, et pourrait ainsi contribuer au développement d'une nouvelle approche thérapeutique. L'anticorps 1E12 a également permis de développer un test immunologique compétitif capable d'inhiber la liaison des anticorps de VITT au FP4, mais pas celle des anticorps de TIH. A termes, ce test pourrait s'avérer utile pour confirmer le diagnostic de VITT/VITT-like et le distinguer d'une TIH chez les patients lorsque les deux diagnostics sont envisageables.

CAPRI: A novel class of MK/platelet immunotherapeutics

Yotis A Senis

Centre for Cardiovascular and Nutrition Research, Inserm 1263, Faculty of Medicine, Aix-Marseille University, Marseille, France

It is assumed that thrombosis and hemostasis can be uncoupled. Yet, all current anti-platelet therapeutics that inhibit thrombosis also cause bleeding. The commonality is that they inhibit critical activation receptors and feedback pathways. To address this shortcoming, we have developed a novel class of immunotherapeutics that harness the immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif (ITIM)-containing co-inhibitory receptor G6b-B to inhibit

immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM)-containing receptor-mediated platelet activation and thrombosis. These bispecific single-chain variable fragments (bi-scFvs), termed *cis*-acting platelet receptor inhibitors (CAPRIs) mimic ligand-mediated hetero-clustering of G6b-B with either the ITAM-containing immunoglobulin receptor FcγRIIA (CD32A) or the collagen receptor GPVI, attenuating signalling from both receptors and platelet reactivity to immune complexes and collagen, respectively. Comparison of the inhibitory activities of CAPRIs with conventional CD32A and GPVI Fab antagonists revealed distinct advantages of CAPRIs in flow-based platelet adhesion assays. Additional CAPRIs are being developed to inhibit inhibitory signalling of G6b-B and potentially increase platelet production and hemostatic activity. CAPRIs provide a more versatile, selective and potentially efficacious means of regulating platelet reactivity than current therapeutics.

Session V : Nouvelles thérapies plaquettaires

Nanoparticules de synthèse mimant les plaquettes

Stéphanie Rouillet

Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Paul Brousse, AP-HP, Villejuif

Université Paris-Saclay, Inserm U1176, Hémostase Inflammation Thrombose, Le Kremlin-Bicêtre

Les nanoparticules de synthèse mimant les plaquettes sont des vésicules phospholipidiques recouvertes de peptides : le collagen-binding peptide, le von Willebrand-binding peptide, dérivé du fragment C2 du facteur VIII, et le fibrinogen-mimetic peptide, qui peut se lier à la forme active du récepteur GPIIb/IIIa. Ainsi, ces nanoparticules ont des propriétés d'adhésion, d'agrégation, et d'interaction avec les plaquettes circulantes. Il est possible d'ajouter à la surface des vésicules de la phosphatidylsérine, les rendant ainsi procoagulantes. Ces nanoparticules peuvent également servir de cargo pour apporter au site de la lésion vasculaire de l'acide tranexamique ou de la thrombine.

Les nanoparticules de synthèse interagissent avec les plaquettes activées et améliorent l'hémostase dans des modèles animaux de traumatisme ou de maladies de Willebrand.

L'endogline membranaire et sa forme soluble : une cible thérapeutique potentielle au regard de leurs fonctions émergentes dans la stabilisation du thrombus et l'agrégation plaquettaire

Elisa Rossi

PU en Hématologie, INSERM U1144 - OPTeN, UFR-Pharmacie, Université Paris Cité

L'endogline, également connue sous le nom de CD105, est une glycoprotéine endothéliale humaine principalement reconnue comme co-récepteur du facteur de croissance transformant β (TGF- β). Son rôle crucial dans l'angiogenèse et les processus dépendants de l'angiogenèse est bien documenté, tout comme son implication dans une maladie vasculaire rare, la télangiectasie hémorragique héréditaire de type 1 (HHT1).

Ces dernières années, un nombre croissant de preuves a révélé de nouvelles fonctions vasculaires de l'endogline, notamment dans les processus d'adhésion cellulaire en conditions inflammatoires pathologiques et dans l'hémostase primaire.

De plus, sa forme soluble (sEng) semble agir comme un antagoniste de l'endogline membranaire et comme un compétiteur du fibrinogène lors de la formation du thrombus, ce qui suggère un rôle biologique plus large, au-delà de sa fonction de simple biomarqueur de plusieurs maladies.

Il a été récemment démontré que l'endogline, qu'elle soit membranaire ou soluble, peut être clivée par la thrombine en cas de dysfonctionnement endothélial, comme dans la prééclampsie. La thrombine clive l'endogline en plusieurs sites, générant des fragments de poids moléculaires variés, lesquels pourraient contribuer à l'apparition ou à la progression de la maladie et représenter une nouvelle cible thérapeutique.

Session VI : Vaisseaux, Plaquettes & Thrombose

Développement de modèles innovants pour l'étude de la thrombose de stent

Pierre Mangin

EFS, INSERM U1255, Strasbourg

La thrombose de stent constitue une complication grave et potentiellement fatale de l'angioplastie avec pose de stent, particulièrement critique dans le cas de patients présentant une lésion tandem, où le taux d'incidence peut atteindre 20%. La compréhension fine des mécanismes thrombogènes intrinsèques aux stents est essentielle pour développer des stratégies préventives efficaces. Deux facteurs principaux sont en jeu : la plaque d'athérome rompue et le stent lui-même, dont le rôle précis demeure à élucider.

Pour étudier cette thrombogénicité intrinsèque, nous avons développé un modèle macrofluidique reproduisant fidèlement la géométrie de l'artère carotide humaine. L'utilisation combinée de vidéo-microscopie en temps réel et de microscopie électronique à balayage a permis de mettre en évidence une thrombogénicité élevée pour les stents tressés, principalement localisée aux intersections métalliques du tressage. À l'inverse, le stent « laser-cut » montre une moindre propension à la formation de thrombi.

L'analyse par modélisation de la dynamique des fluides indique que les croisements de fils métalliques génèrent un environnement local créant un taux de cisaillement élevé, propice à la formation de thrombus. La pharmacologie a démontré que l'administration d'aspirine ou de l'agent bloquant $\alpha\text{IIb}\beta_3$, abciximab, permet d'effacer cette thrombogénicité, en confirmant le rôle central de l'activation plaquettaire dans ce processus.

En conclusion, nos travaux soulignent que la conception structurale des stents influence fortement leur profil thrombogène. La mise au point de nouveaux modèles et la compréhension des flux locaux ouvrent des pistes pour optimiser la conception de futurs stents carotidiens. Ces résultats apportent des éléments fondamentaux pour l'ingénierie de dispositifs de stents plus sûrs, adaptés aux contextes cliniques sensibles, notamment en cas de pathologies thrombogènes aiguës.

PI3KC2 β : une cible thérapeutique innovante pour préserver l'intégrité vasculaire lors de la thrombo-inflammation

Laura Bouvet, Gaëtan Chicanne, Mathilde Miquel, Bart Vanhaesebroeck, Christophe Dubois, Laurence Panicot-Dubois, Bernard Payrastre, Marie-Pierre Gratacap

UMR1297 Inserm/Université de Toulouse | Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires (I2MC), 1 Avenue Jean Poulhes | 31432 Toulouse

L'endothélium vasculaire, interface dynamique entre le sang et la paroi des vaisseaux, joue un rôle central dans l'homéostasie vasculaire grâce à ses fonctions anti-inflammatoires et antithrombotiques, essentielles au maintien de l'intégrité de la barrière endothéliale. Cependant, des stimuli inflammatoires excessifs peuvent altérer le phénotype des cellules endothéliales, induisant une dysfonction caractérisée par un phénotype pro-inflammatoire et pro-thrombotique, associé à une perte d'intégrité de la barrière vasculaire. Cette altération constitue un événement clé dans l'initiation et le développement de pathologies vasculaires thrombo-inflammatoires rencontrées dans l'athérosclérose, l'accident vasculaire cérébral (AVC) ou le sepsis. Une meilleure compréhension de ces mécanismes pourrait permettre de

nouvelles perspectives thérapeutiques pour protéger l'endothélium et ainsi améliorer la prise en charge de ces pathologies.

Nous avons focalisé nos études sur la **PI3KC2 β** , un isoforme de la famille des phosphoinositide 3-kinases de classe II (PI3KC2) impliqué dans le trafic intracellulaire. Bien que son inhibition chez la souris (*PI3KC2 β kinase-dead*) n'entraîne pas de phénotype spontané, elle protège l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) dans le contexte inflammatoire de l'AVC. *In vitro*, nous montrons que cet effet protecteur dépend de la production d'un pool spécifique de phosphatidylinositol-3-phosphate (PI3P), essentiel à la maturation endosomale. La perturbation de cette voie favorise le recyclage de la VE-cadhérine vers la membrane plasmique plutôt que sa dégradation lysosomale, stabilisant ainsi les jonctions endothéliales et limitant la perméabilité vasculaire en conditions inflammatoires. Nos données récentes indiquent qu'au-delà de son rôle dans le trafic endosomal, la déplétion de la **PI3KC2 β** dans les cellules endothéliales diminue significativement la signalisation induite par les cytokines pro-inflammatoires ainsi que l'expression des molécules d'adhésion VCAM-1 et ICAM-1, sans affecter la réponse aux facteurs de croissance. *In vivo*, dans deux modèles de dysfonction endothéliales, cela se traduit par une diminution du recrutement des leucocytes et des plaquettes à l'endothélium activé, rompant ainsi la boucle d'amplification de l'inflammation vasculaire. Enfin, cet effet protecteur est également observé dans un modèle de sepsis polymicrobien, suggérant que l'inhibition de la **PI3KC2 β** pourrait constituer une stratégie thérapeutique d'intérêt pour préserver l'intégrité vasculaire dans différents contextes thrombo-inflammatoires et lits vasculaires.