

Avis de Soutenance

Monsieur Hamdi REZIGUE

Recherche Clinique

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés
Développement et utilisation des tests globaux d'hémostase pour l'évaluation des thérapeutiques pro et anticoagulantes

Travaux dirigés par Madame Yesim DARGAUD

Soutenance prévue le **mardi 28 avril 2026** à 14h00

Lieu : Lyon 1 Université - Salle des thèses, Faculté de médecine Lyon Est 8 avenue Rockefeller 69008
Lyon

Composition du jury proposé

Mme Yesim DARGAUD	Professeur des universités - praticien hospitalier	Université Lyon 1	Directrice de thèse
M. Christophe NOUGIER	Praticien Hospitalier	Hospices Civils de Lyon	Co-encadrant de thèse
M. Pierre FONTANA	Professeur	Université de Genève Suisse	Rapporteur
Mme Claire POUPLARD	Professeure des universités - praticienne hospitalière	Université de Tours	Examinatrice
M. Pierre-Emmanuel MORANGE	Professeur des universités - praticien hospitalier	Aix-Marseille Université	Rapporteur
Mme Christine VINCIGUERRA	Professeure des universités - praticienne hospitalière	Université Lyon 1	Examinatrice

Mots-clés : test de generation de thrombine, thrombelastométrie rotative, hemophilie, accident vasculaire cérébral

Résumé :

L'hémostase est un processus dynamique intégrant l'adhésion et l'agrégation plaquettaires, la coagulation plasmatique et la fibrinolyse afin de préserver l'intégrité vasculaire. Les tests conventionnels (taux de prothrombine, temps de céphaline activé, fibrinogène) n'explorent que des étapes isolées, sans refléter la contribution plaquettaire ni la fibrinolyse, et leur délai de rendu (≥ 30 minutes) limite leur pertinence en situation d'urgence vitale. À l'inverse, les tests globaux d'hémostase, tels que la thromboélastométrie ROTEM®, le test de génération de thrombine (TGT) et le test de génération de plasmine (TGP), fournissent des résultats rapides et appréhendent

l'hémostase dans sa globalité, constituant des outils plus adaptés à la décision clinique. Cette thèse a évalué l'apport de ces tests pour guider les stratégies thérapeutiques en réanimation, en hémostase clinique et en neurologie. Le premier axe a consisté à adapter le test XATEM du ROTEM®, utilisant le venin de vipère de Russell pour activer le facteur X, afin d'estimer rapidement les concentrations plasmatiques d'anticoagulants oraux directs (AOD) anti-Xa chez des patients présentant une hémorragie grave. Un temps de coagulation (CT-XATEM) > 159 s identifie des concentrations ≥ 50 ng/mL avec une sensibilité de 92 % et une spécificité de 100 %. Ce seuil correspond au niveau recommandé pour la réversion et permet d'éviter une administration injustifiée d'antidote, tout en étant compatible avec l'urgence. Le deuxième axe a porté sur la surveillance des patients atteints d'hémophilie A traités par thérapies innovantes. L'emicizumab et les concentrés de facteur VIII (FVIII) à demi-vie prolongée améliorent la prophylaxie, mais leur évaluation par les tests standards demeure limitée. L'optimisation du TGT avec une faible concentration de facteur tissulaire (1 pM) permet de mieux détecter l'effet hémostatique combiné de l'emicizumab et des FVIII prolongés. La génération de thrombine augmente de manière dose-dépendante avec la concentration de FVIII, sans hypercoagulabilité excessive, soutenant la sécurité de ces associations en contexte hémorragique aigu ou chirurgical. L'évaluation du Mim8 par le TGT et le test NATEM du ROTEM® montre que son association au FVII recombinant activé normalise la coagulation, tandis que la combinaison avec un concentré de complexe prothrombinique activé induit une génération excessive de thrombine. Ces données soulignent l'intérêt des tests globaux pour guider le choix des agents by-passants et limiter le risque thrombotique. Le troisième axe a exploré la fibrinolyse chez des patients thrombolysés par alteplase après un AVC ischémique. Le TGP développé met en évidence qu'une génération élevée de plasmine est associée à une hypofibrinogénémie sévère post-thrombolyse, permettant d'identifier des patients hypersensibles à l'alteplase. Ce test pourrait contribuer à individualiser la posologie du thrombolytique et à réduire le risque d'hémorragie intracrânienne. Ces travaux confirment que les tests globaux apportent des informations complémentaires aux examens de routine et favorisent une personnalisation thérapeutique. Ils présentent néanmoins des limites : aucun test ne reflète à lui seul toutes les composantes de l'hémostase ; leur variabilité pré-analytique et l'absence de standardisation nécessitent des validations multicentriques ; leur coût et leur mise en œuvre exigent une expertise spécifique. En conclusion, cette thèse illustre un changement de paradigme, passant d'une approche fragmentaire à une approche globale de l'hémostase. Les tests globaux permettent des décisions rapides et adaptées en situation critique et ouvrent la voie à une médecine de précision visant à réduire les risques hémorragiques et thrombotiques et à améliorer la sécurité des patients.

Summary:

Hemostasis is a dynamic physiological process integrating platelet adhesion and aggregation, plasma coagulation, and fibrinolysis to preserve vascular integrity. Conventional laboratory assays—such as prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and fibrinogen measurement—explore isolated steps under artificial conditions, without incorporating platelet contribution or fibrinolysis. In addition, their turnaround time (≥ 30 minutes) limits their usefulness in life-threatening emergencies. In contrast, global hemostasis assays, including ROTEM® thromboelastometry, the thrombin generation test (TGT), and the plasmin generation test (PGT), provide results within minutes and offer a more integrated assessment, better suited to real-time clinical decision-making. The aim of this work was to evaluate the contribution of global assays to therapeutic guidance in intensive care, clinical hemostasis, and neurology. The thesis is structured around three main areas: adaptation of thromboelastometry for rapid assessment of direct oral anticoagulant (DOAC) levels, optimization of the TGT for monitoring novel hemophilia A therapies, and development of a PGT to investigate fibrinolysis. The first study evaluated the ROTEM® XATEM assay, which uses Russell's viper venom to directly activate factor X, to estimate anti-Xa DOAC concentrations in patients with severe bleeding. A clotting time (CT-XATEM) >159 seconds identified

anti-Xa levels ≥ 50 ng/mL with 92% sensitivity and 100% specificity. This threshold corresponds to the level recommended for reversal, helping to avoid unnecessary antidote administration while meeting emergency time constraints. The second study addressed monitoring of hemophilia A patients receiving innovative treatments. Emicizumab and extended half-life factor VIII concentrates have transformed management, yet standard assays inadequately reflect their effects. Optimization of the TGT using low tissue factor (1 pM) improved detection of the combined hemostatic effect of emicizumab and factor VIII. Thrombin generation increased dose-dependently with factor VIII concentration, without evidence of excessive hypercoagulability, supporting the safety of such combinations in acute bleeding or surgical settings. Evaluation of Mim8 with the TGT and ROTEM® NATEM assay further showed that its combination with recombinant activated factor VII normalized coagulation, whereas association with activated prothrombin complex concentrate induced excessive thrombin generation. These findings highlight the role of global assays in guiding bypassing strategies and limiting thrombotic risk. The third study investigated fibrinolysis in patients treated with alteplase for acute ischemic stroke. A PGT was developed to assess fibrinolytic dynamics. Increased plasmin generation was associated with severe post-thrombolysis hypofibrinogenemia, identifying patients hypersensitive to alteplase. This approach may support individualized thrombolytic dosing and reduce intracranial hemorrhage risk. Although no single global assay captures all aspects of hemostasis, and standardization and specialized expertise remain necessary, these results support a shift from a fragmented to a global assessment strategy. Global assays enable rapid, tailored decisions in critical settings and contribute to precision medicine aimed at reducing both hemorrhagic and thrombotic complications.