



UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE



Hôpitaux  
Universitaires  
Genève

# Maladies de l'hémostase 3 (coagulation et fibrinolyse)

Pr Alessandro Casini

Département de médecine, Service angiologie-hémostase

[alessandro.casini@unige.ch](mailto:alessandro.casini@unige.ch)



Speakup: salle

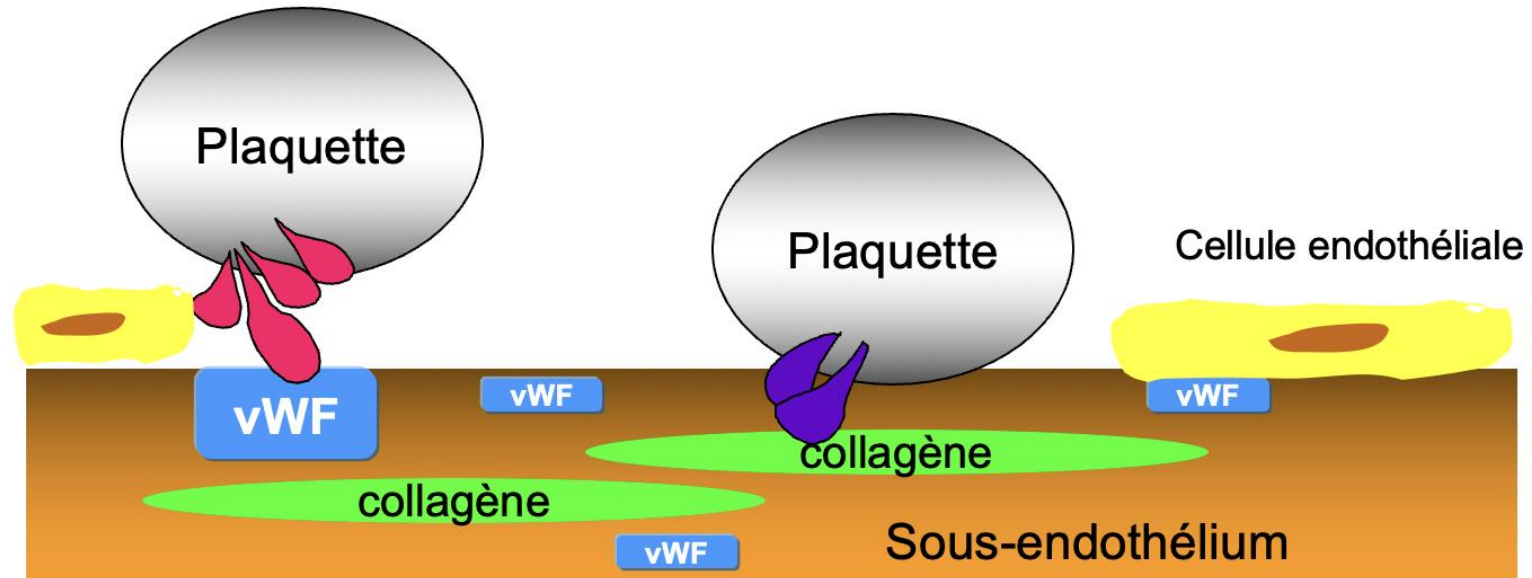
02592

# Lundi 20.04.2024: l'hémostase primaire

---

- › Connaître les acteurs
  - › vaisseau (tissu) - plaquettes (cellules du sang)
  - › facteur von Willebrand et fibrinogène
- › Grandes lignes du scénario
- › Notions sur les anomalies et la manière de les explorer au laboratoire
- › Connaître les mécanismes d'action des médicaments inhibant le fonctionnement des plaquettes

# L'hémostase primaire: rappels



Adhérence initiale puis **FERME**



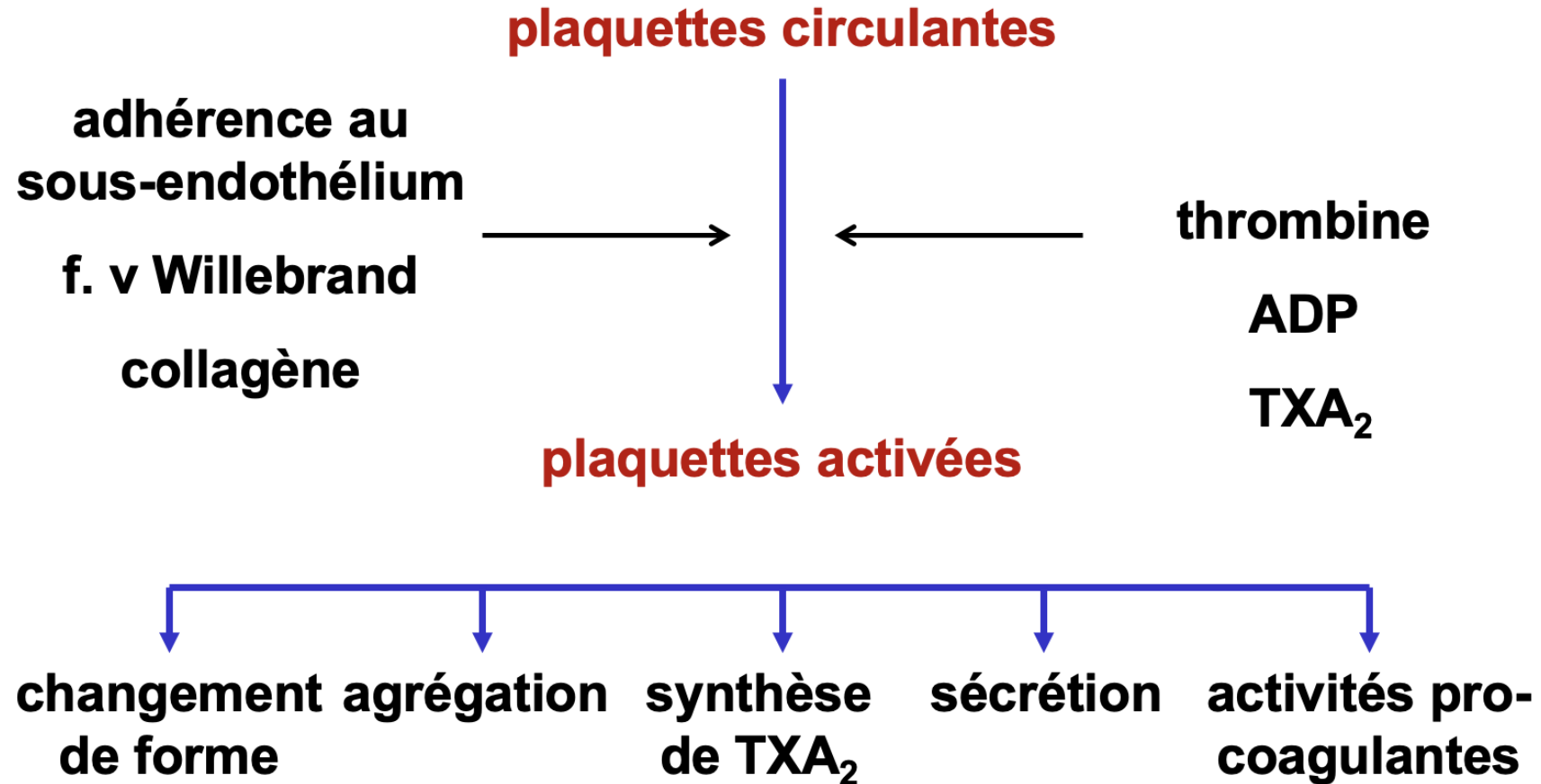
**GPIb-IX-V**



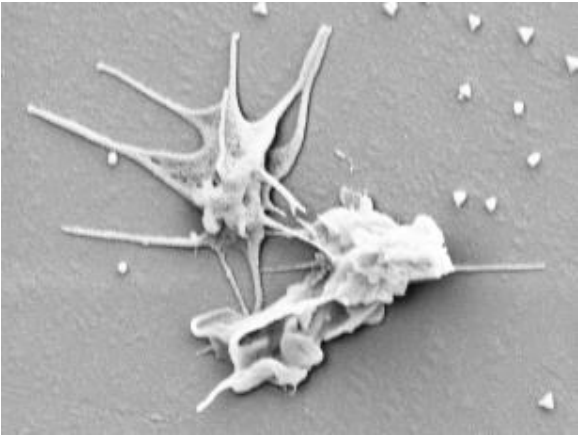
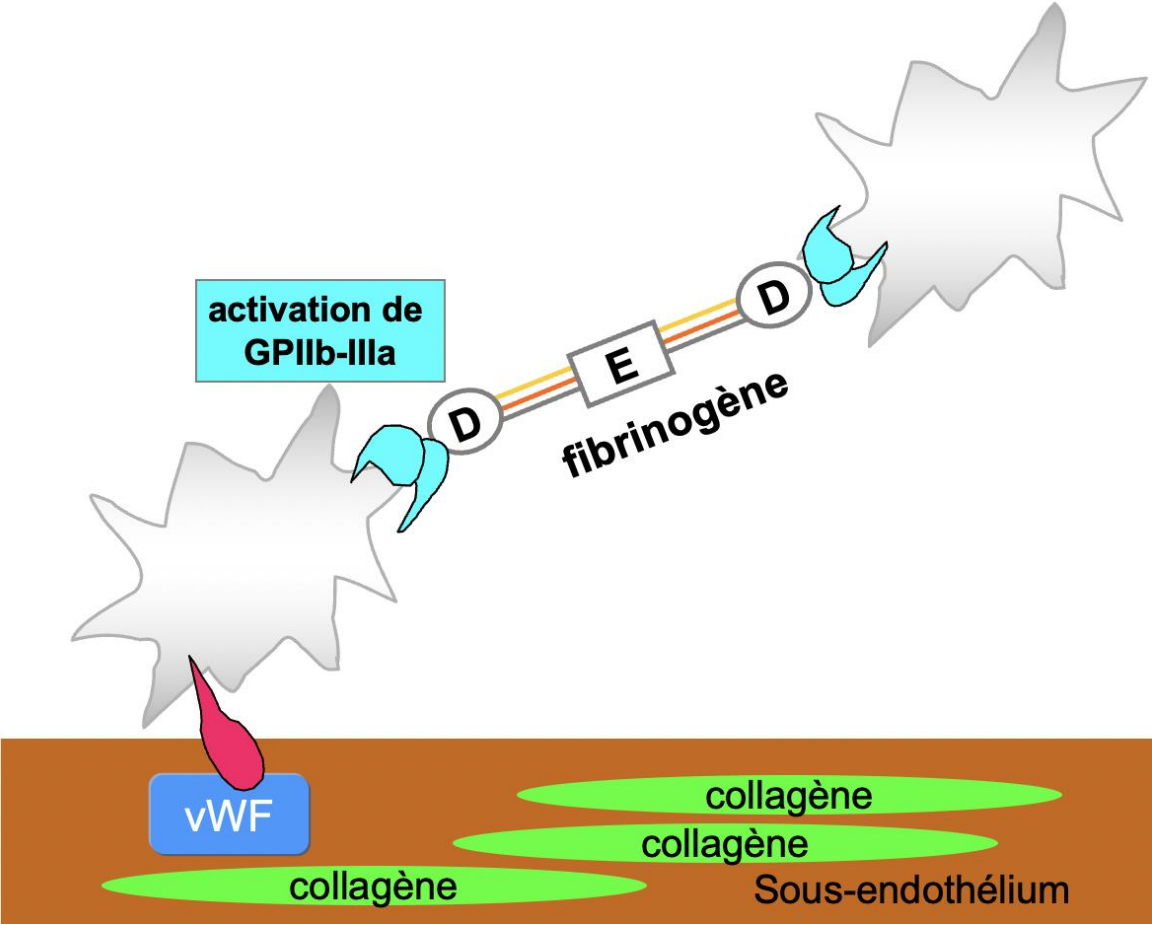
**autres systèmes d'ancrage**

# Activation plaquettaire

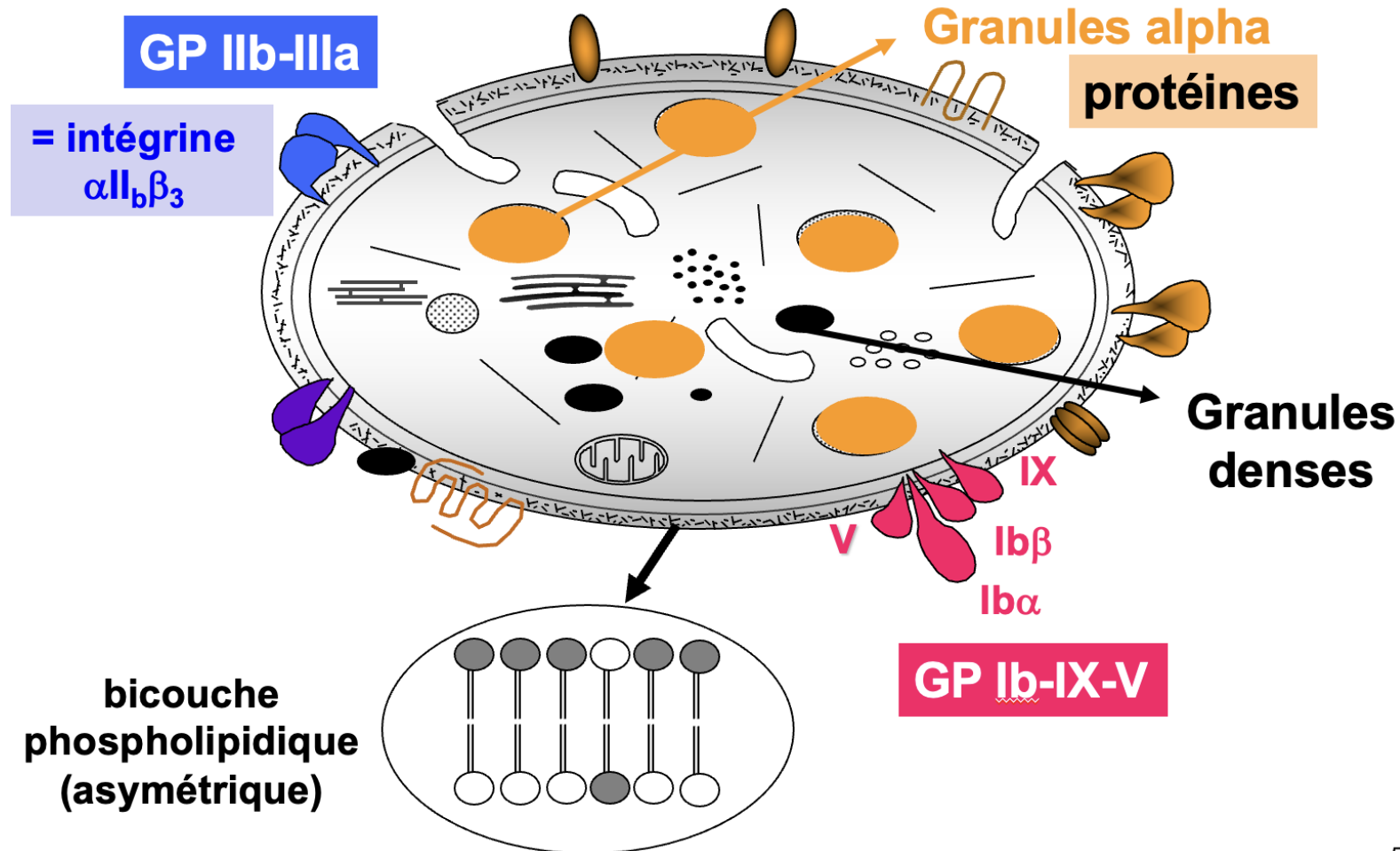
---



# Liaison au fibrinogène

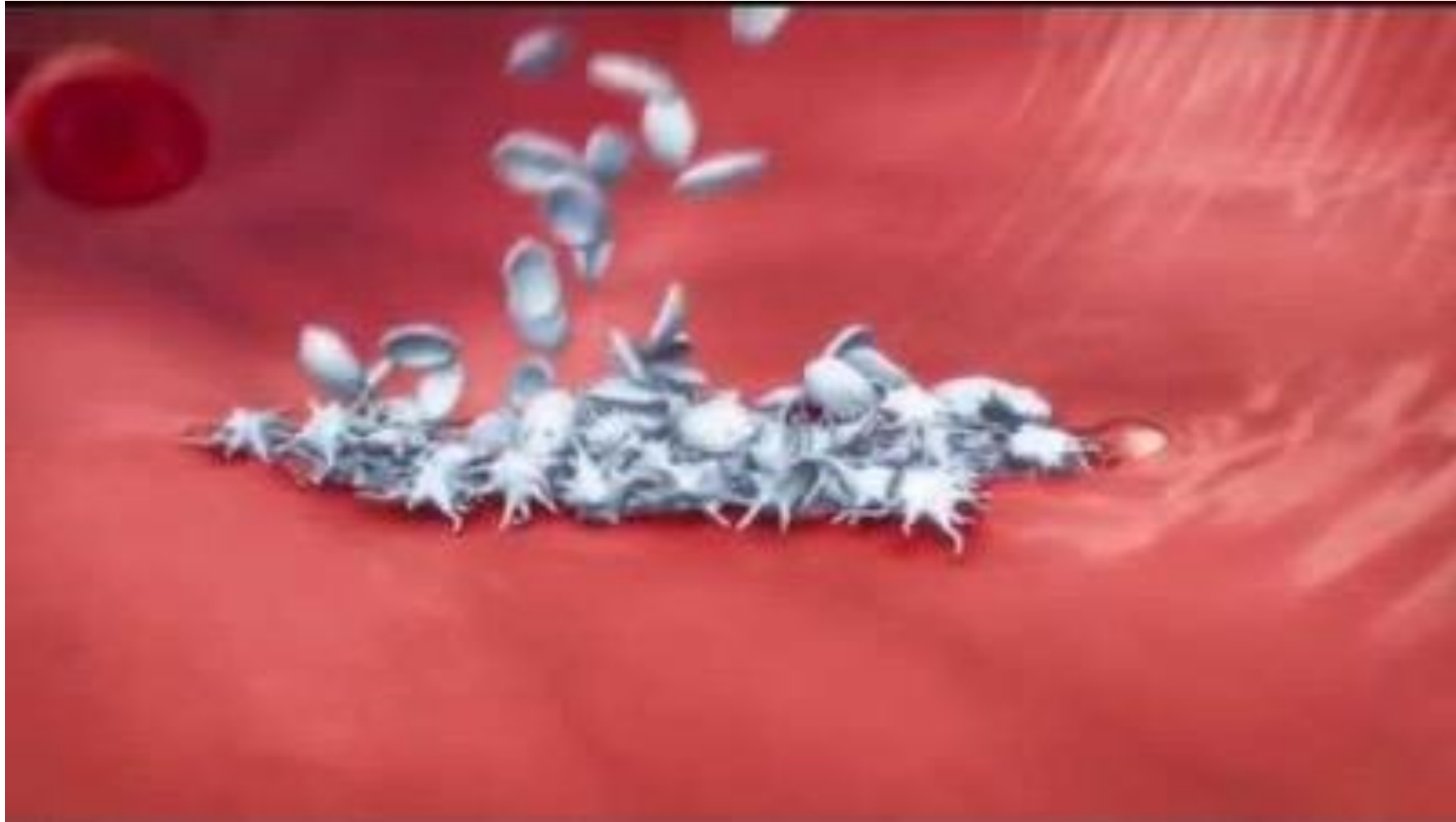


# Structure des plaquettes



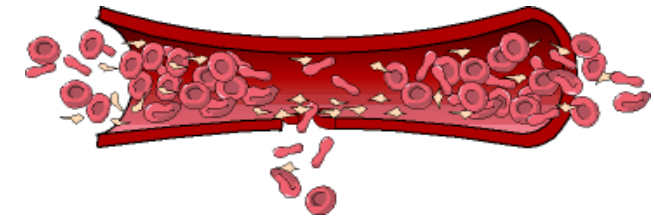
# Rappel en image

---

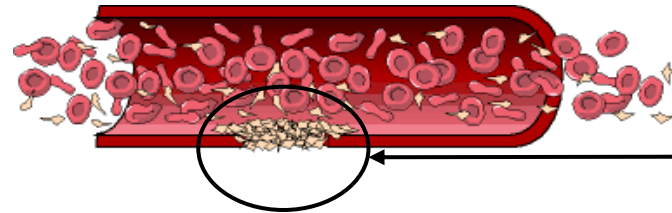


# Les trois phases de l'hémostase

Brèche vasculaire



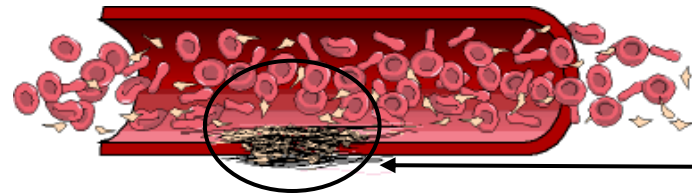
Arrêt initial,  
rapide du saignement



Hémostase primaire

clou plaquettaire

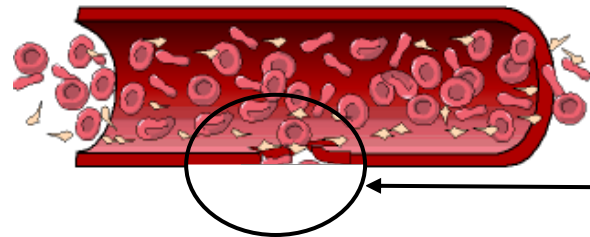
Arrêt sécurisé du  
saignement



Coagulation

consolidation par la fibrine

Cicatrisation



Fibrinolyse

dissolution du caillot de fibrine

# Coagulation et fibrinolyse: objectifs du cours

---

- › Connaître le **schéma de la coagulation** et le rôle de la **vitamine K**
- › Connaître les **anomalies de la coagulation** et la manière de les **détecter** (investigation d'un allongement des temps de coagulation)
- › Connaître les principes de base de la **fibrinolyse**
- › Connaître les **inhibiteurs de la coagulation** et leurs rôles

# Coagulation et fibrinolyse: plan du cours

---

- › Coagulation: fonctionnement
  - › Le rôle
  - › Les acteurs
  - › Le scénario
- › Coagulation: sémiologie et exploration
- › Fibrinolyse
- › Inhibiteurs de la coagulation
- › Hémophilie et autres déficits factoriels

# Coagulation et fibrinolyse: plan du cours

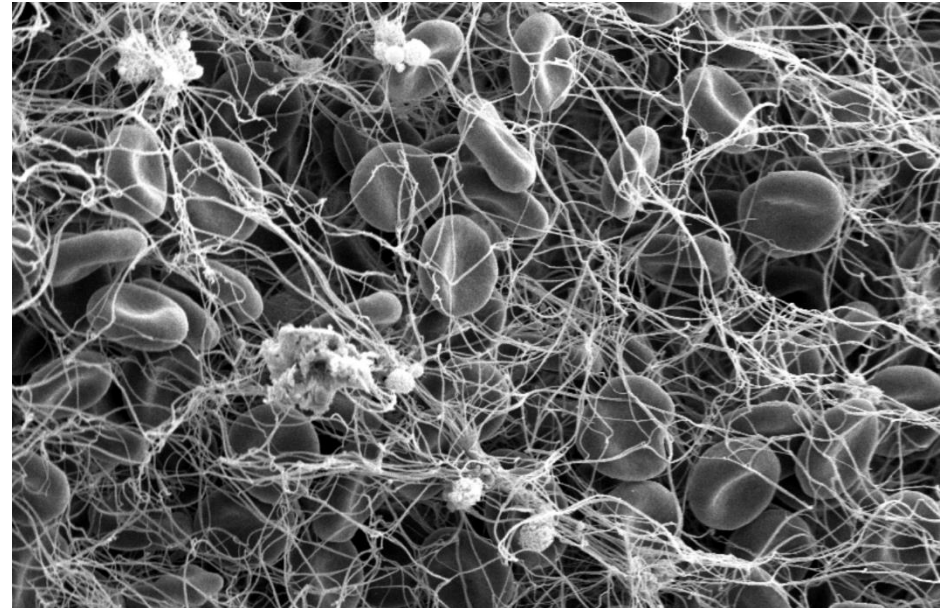
---

- › Coagulation: fonctionnement
  - › Le rôle
  - › Les acteurs
  - › Le scénario
- › Coagulation: sémiologie et exploration
- › Fibrinolyse
- › Inhibiteurs de la coagulation
- › Hémophilie et autres déficits factoriels

# La coagulation: le rôle

---

- › La coagulation est la consolidation du clou plaquettaire par la fibrine
- › Transformation d'une protéine soluble, le fibrinogène, en un réseau insoluble de fibrine (gel)
- › La coagulation du fibrinogène en fibrine est un changement d'état physique du sang



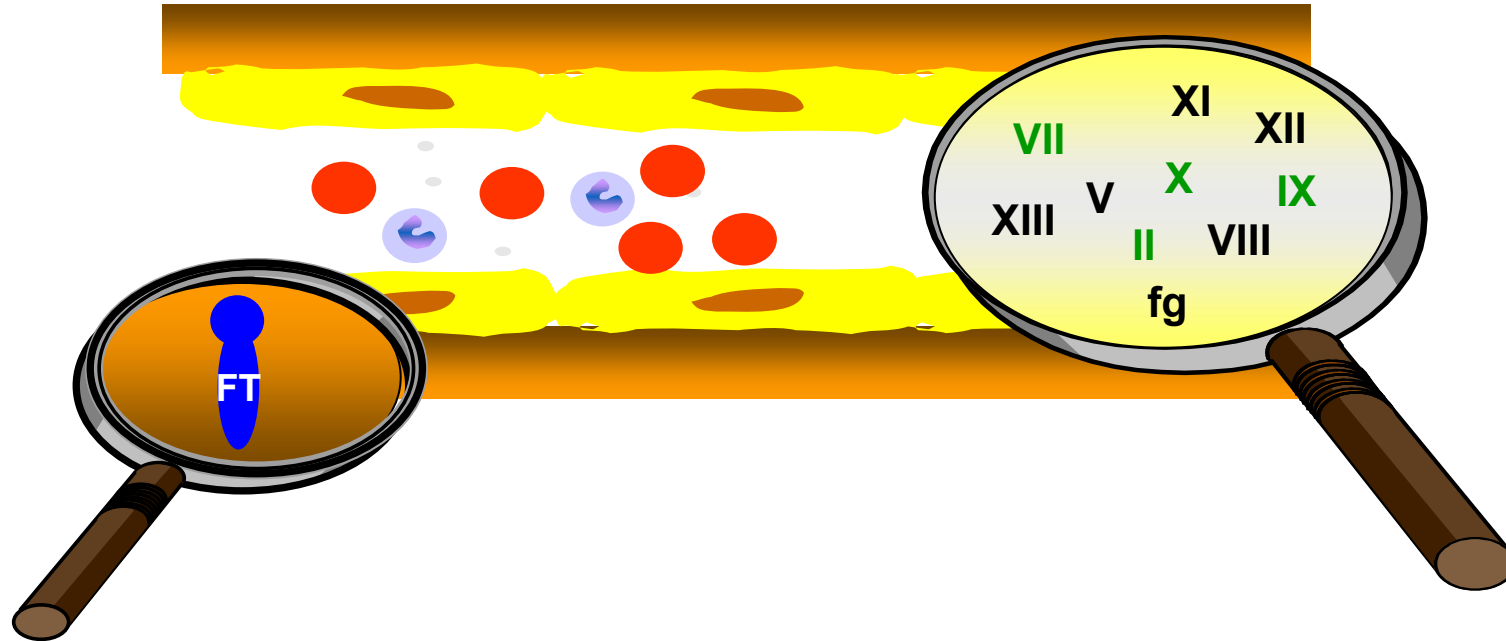
# Coagulation et fibrinolyse: plan du cours

---

- › Coagulation: fonctionnement
  - › Le rôle
  - › Les acteurs
  - › Le scénario
- › Coagulation: sémiologie et exploration
- › Fibrinolyse
- › Inhibiteurs de la coagulation
- › Hémophilie et autres déficits factoriels

# Acteurs (protéines de la coagulation)

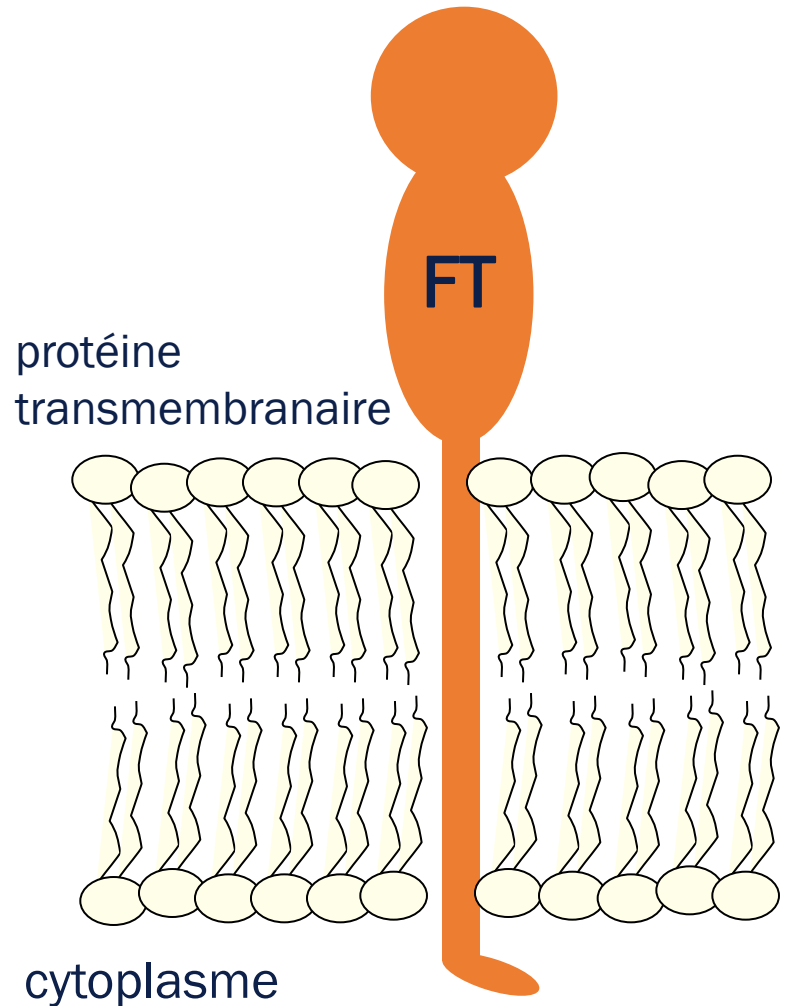
---



- › Un facteur initiateur: le **facteur tissulaire (FT)**
- › Des protéines dans le plasma: **les facteurs de la coagulation**, qui doivent être activées
- › Un substrat final: le **fibrinogène (fg)**

# Facteur tissulaire

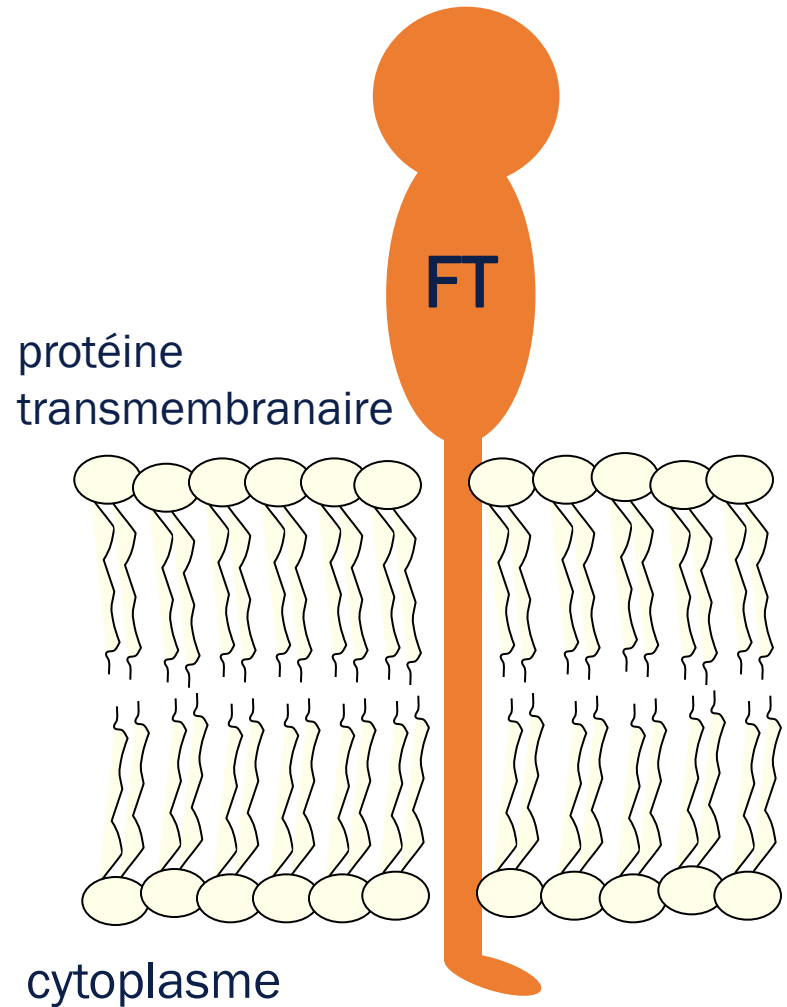
---



- › Présent à la surface des **fibroblastes** (paroi des vaisseaux)
- › En condition physiologique, le facteur tissulaire **n'est pas exprimé** par les cellules en contact avec le sang (cellules endothéliales)
- › Il rentre en contact avec le sang uniquement lors l'une **lésion vasculaire**

# Facteur tissulaire

---



## › Autres sources de FT (pathologique):

- Cerveau
- Placenta
- Monocytes activés

# Facteurs de la coagulation

---

Les facteurs de la coagulation sont divisés en:

## 1. Précurseurs (pro-enzymes ou zymogènes) d'enzymes

- Facteur II (prothrombine)
- Facteur VII
- Facteur IX
- Facteur X
- Facteur XI
- Facteur XII
- Facteur XIII



Facteur IIa  
Facteur VIIa  
Facteur IXa  
Facteur Xa  
Facteur XIa  
Facteur XIIa  
Facteur XIIIa

## 2. Cofacteurs

- Facteur V
- Facteur VIII



Facteur Va  
Facteur VIIIa

## 3. Substrat

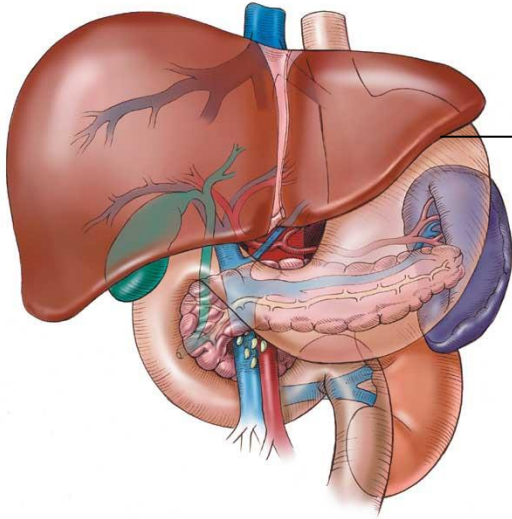
- Fibrinogène

# Nomenclature (en savoir plus)

N°	Nom	Fonction
I	Fibrinogène	forme des caillots (fibrine)
II	Prothrombine	active I, V, VIII, XI, XIII, protéine C, plaquettes. Vitamine K dépendant
III	Thromboplastine	cofacteur VIIa
IV	Calcium	
V	Proaccélérine	cofacteur X.
VI	(accélérine, ancien nom du Facteur Va)	
VII	Proconvertine	active IX, X. Vitamine K dépendant
VIII	Facteur anti-hémophile A	cofacteur IX
IX	Facteur Christmas ou facteur anti-hémophile B	active X. Vitamine K dépendant
X	Facteur Stuart-Prower	active II. Vitamine K dépendant
XI	Facteur Rosenthal, Antécédent de la thromboplastine plasmatique	active XII, IX et prékallikréine
XII	Facteur Hageman	active prékallikréine et fibrinolyse
XIII	Facteur fibrin-stabilizing	crosslinks fibrin
	Facteur de von Willebrand	lie VIII, intermédiaire de l'adhésion des plaquettes
	prékallikréine ou Facteur Fletcher	active XII et prékallikréine ; scinde HMWK
	Kininogène de haut poids moléculaire (HPMK)	soutient l'activation réciproque de XII, XI, et prékallikréine
	fibronectine	médiateur adhésion cellulaire

# Synthèse des facteurs de la coagulation

---



→ Hépatocytes →

Facteur I (fibrinogène)  
Facteur II (prothrombine)  
Facteur V\*  
Facteur VII  
Facteur VIII\*\*  
Facteur IX  
Facteur X  
Facteur XI  
Facteur XII  
Facteur XIII\*\*\*

\* Petite synthèse aussi par les mégacaryocytes, présent dans les plaquettes

\*\* Hépatocytes et cellules endothéliales

\*\*\* Hépatocytes, monocytes et mégacaryocytes

**La vitamine K est nécessaire à une modification post-traductionnelle des facteurs II, VII, IX et X**

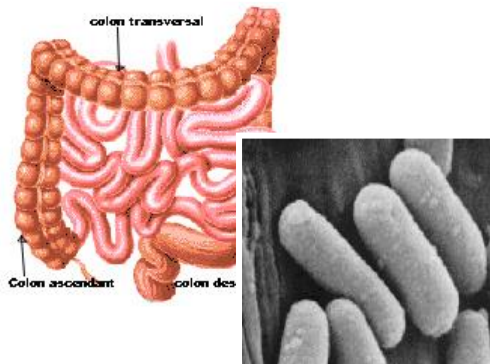
# Vitamine K

---

- Vitamine K1 (aliments)



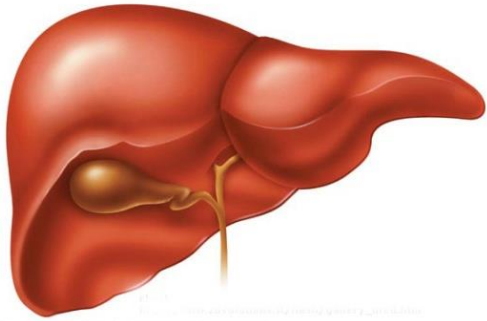
- Vitamine K2 (intestin, bactéries saprophytes)



- › Liposoluble, absorbée en présence de bile. Parvient au foie par le système porte
- › Carence en vitamine K:
  - › **Défaut d'apport** (régime, malnutrition, nouveau-né)
  - › **Défaut d'absorption** (ictère cholestatique)
  - › **Défaut de synthèse endogène** (modification de la flore intestinale, par ex. antibiothérapie)

# Facteurs vitamino-K dépendants

---

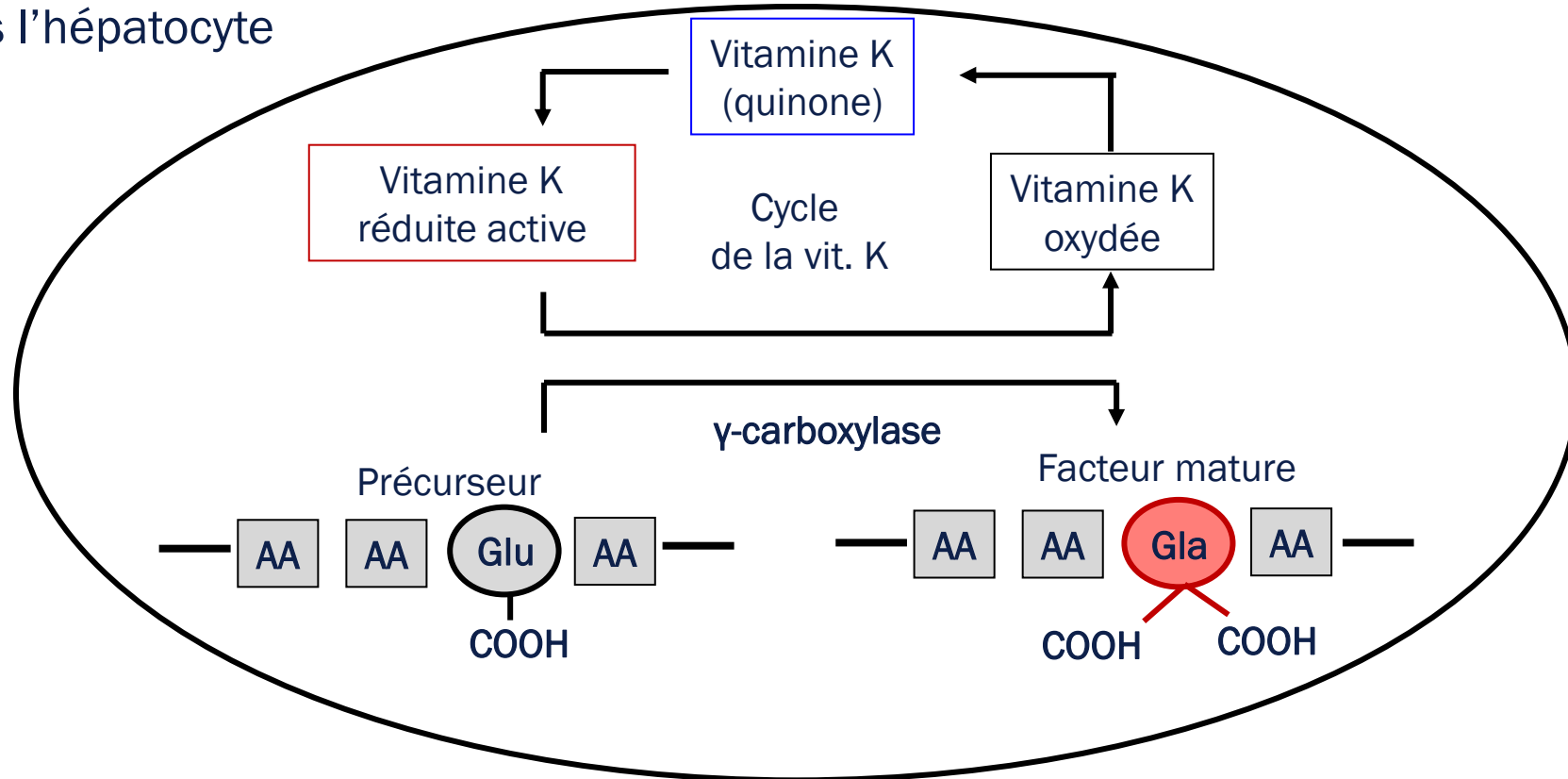


Facteurs II, VII, IX, X: chaîne polypeptidiques non fonctionnelles

- La vitamine K fait acquérir à ces 4 facteurs la **capacité de se fixer aux phospholipides membranaires** en présence de  $\text{Ca}^{++}$
- Synthétisés en l'absence de vitamine K, ces facteurs ne se fixent pas, ils sont donc inefficaces

# Métabolisme de la vitamine K

Dans l'hépatocyte



La maturation des facteurs dépendants de la vitamine K est assurée par une enzyme la **glutamyl-carboxylase**, en présence de vitamine K (réduite). Les résidus glutamiques (Glu) des protéines sont carboxylés en **acides gamma-carboxy-glutamiques (Gla)**

# Le fibrinogène

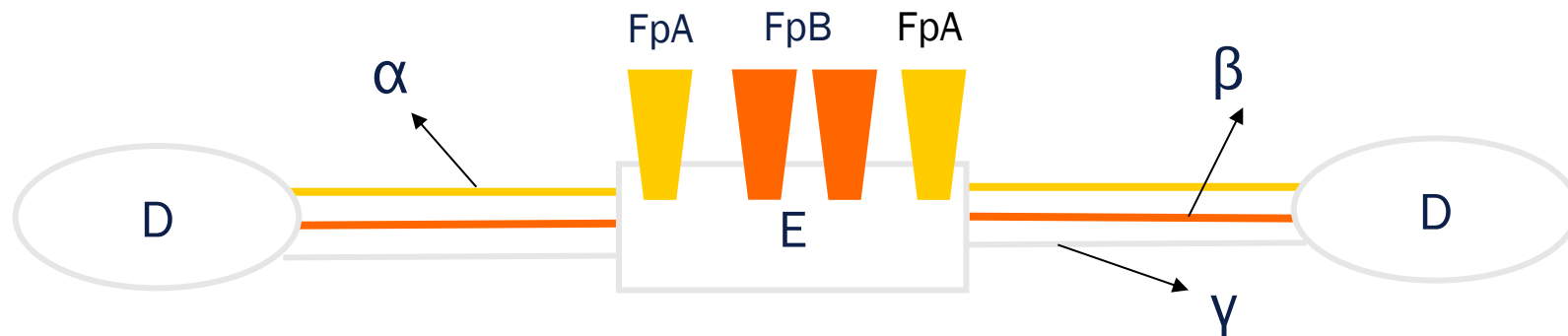
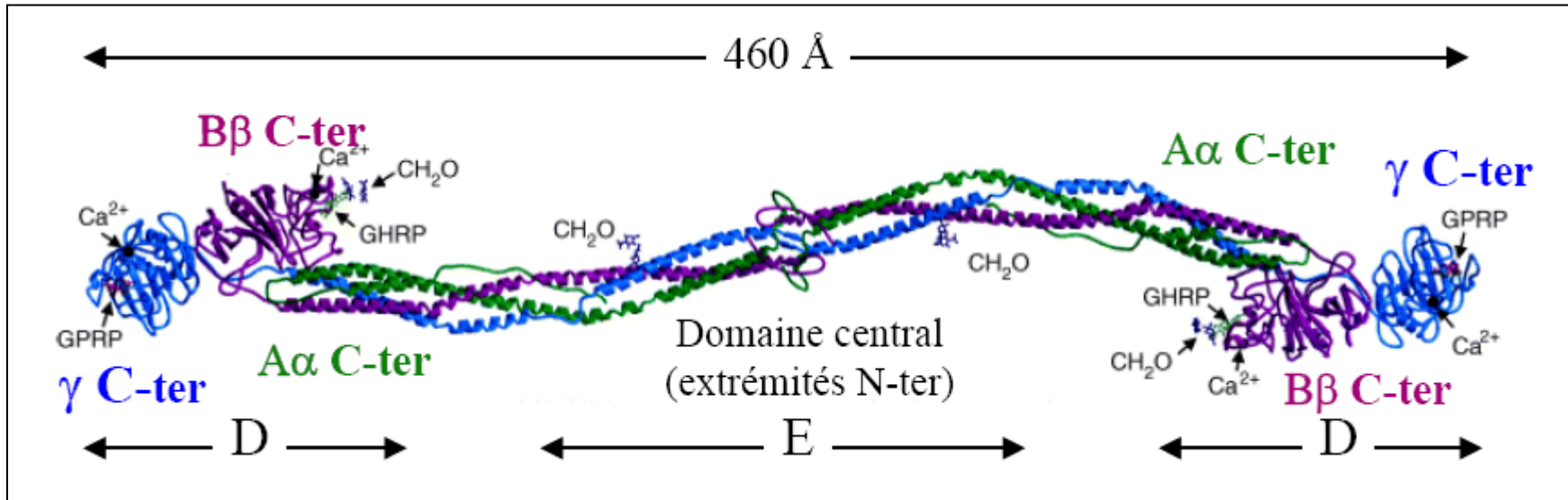
---

- › Synthèse par le foie
- › Présence dans
  - › le plasma (1,5 à 4 g/L)
  - › les granules alpha des plaquettes
- › Fonctions en hémostase
  - › Agrégation des plaquettes (hémostase primaire) en se liant au GPIIb-IIIa
  - › Précurseur de la fibrine (gel)

Le fibrinogène est le substrat final de la coagulation →  
arrêt du saignement

# La structure du fibrinogène

molécule symétrique  $A\alpha_2 / B\beta_2 / \gamma_2$



# Le facteur XIII

---

- › Protéine du **plasma et intracellulaire** (mégacaryocytes, plaquettes, monocytes, macrophages...)
- › **Activé** par la thrombine
- › Il **stabilise le caillot** de fibrine par cross-linking des chaînes de fibrine
- › Il a aussi un rôle essentiel pour la **grossesse et la cicatrisation**

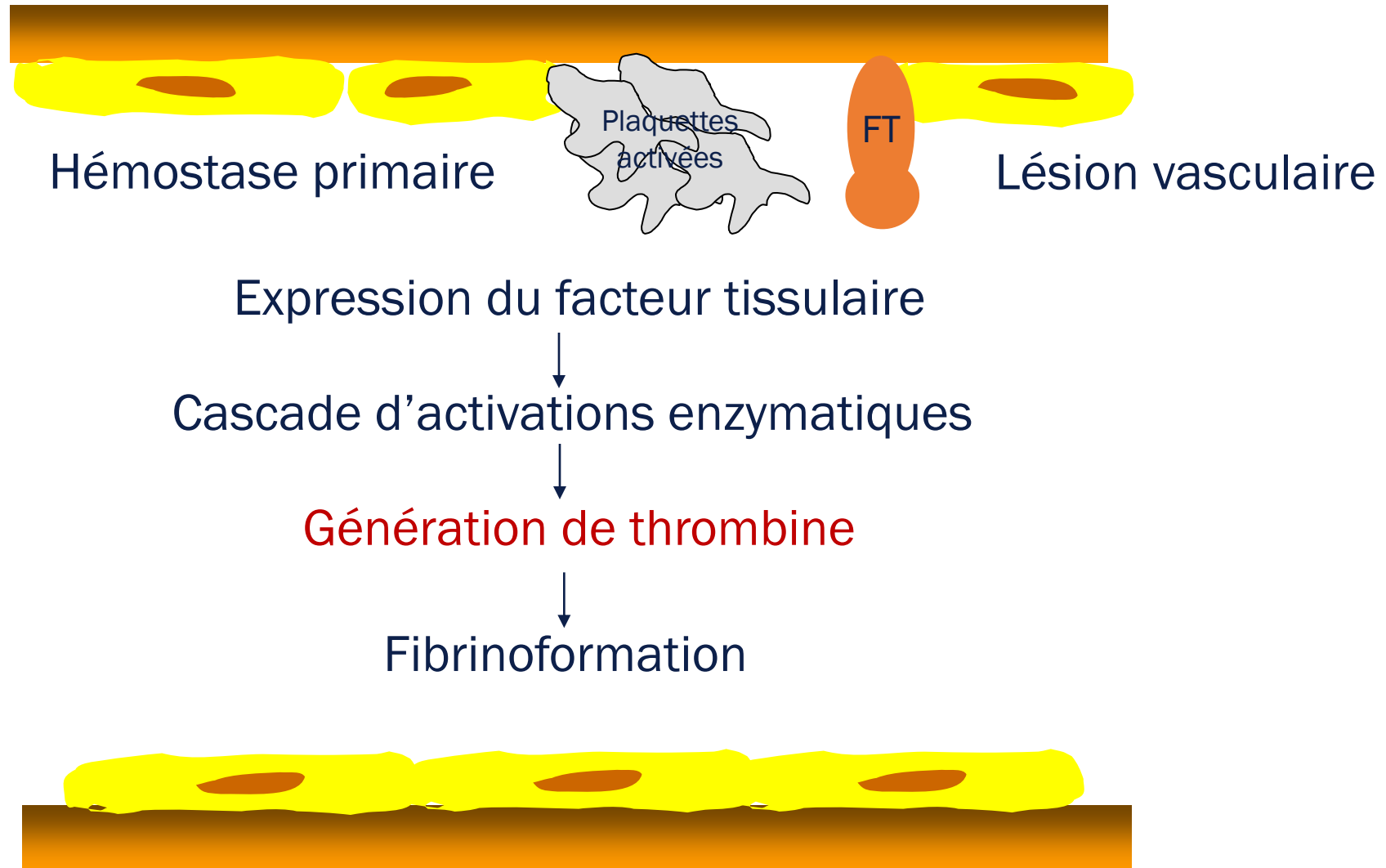
# Coagulation et fibrinolyse: plan du cours

---

- › Coagulation: fonctionnement
  - › Le rôle
  - › Les acteurs
  - › Le scénario
- › Coagulation: sémiologie et exploration
- › Fibrinolyse
- › Inhibiteurs de la coagulation
- › Hémophilie et autres déficits factoriels

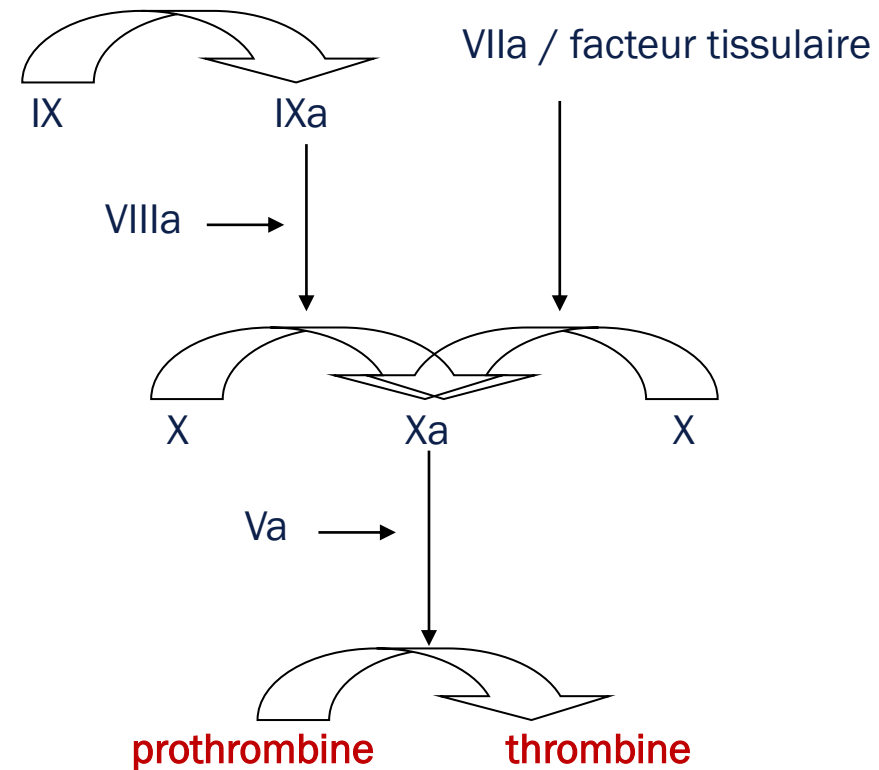
# La coagulation: quel scénario?

---



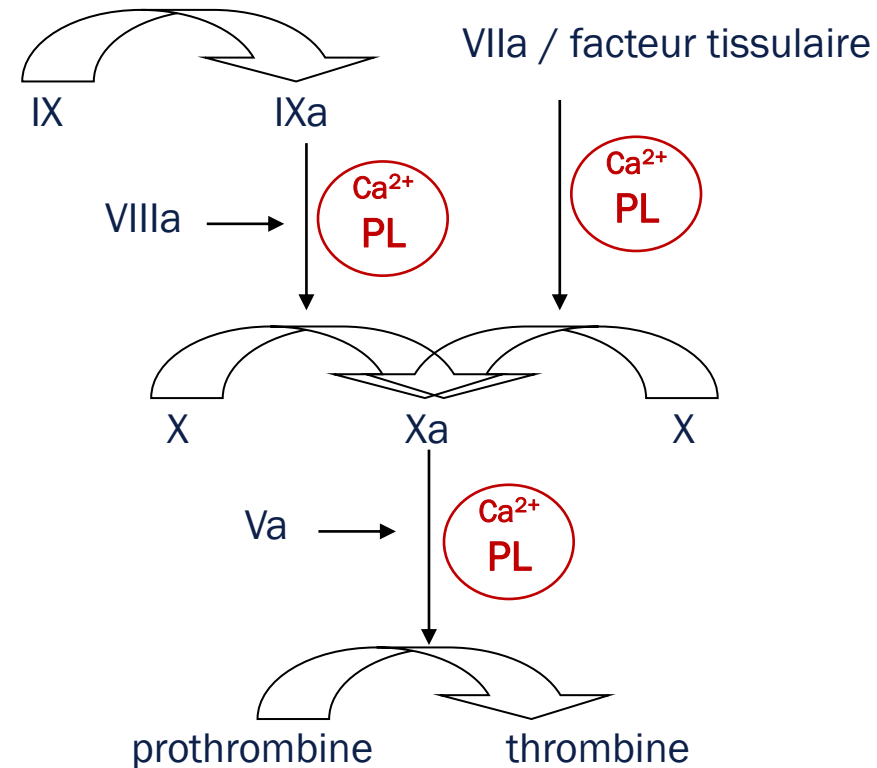
# Génération de thrombine

---



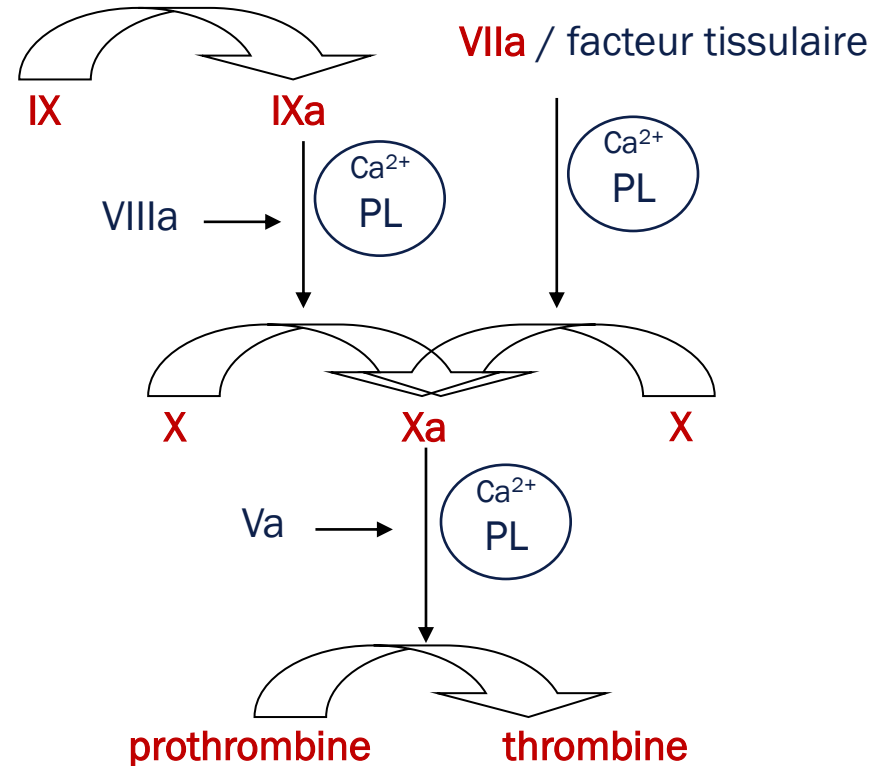
Cascade de coagulation = démultiplication

# Rôle des phospholipides et du calcium



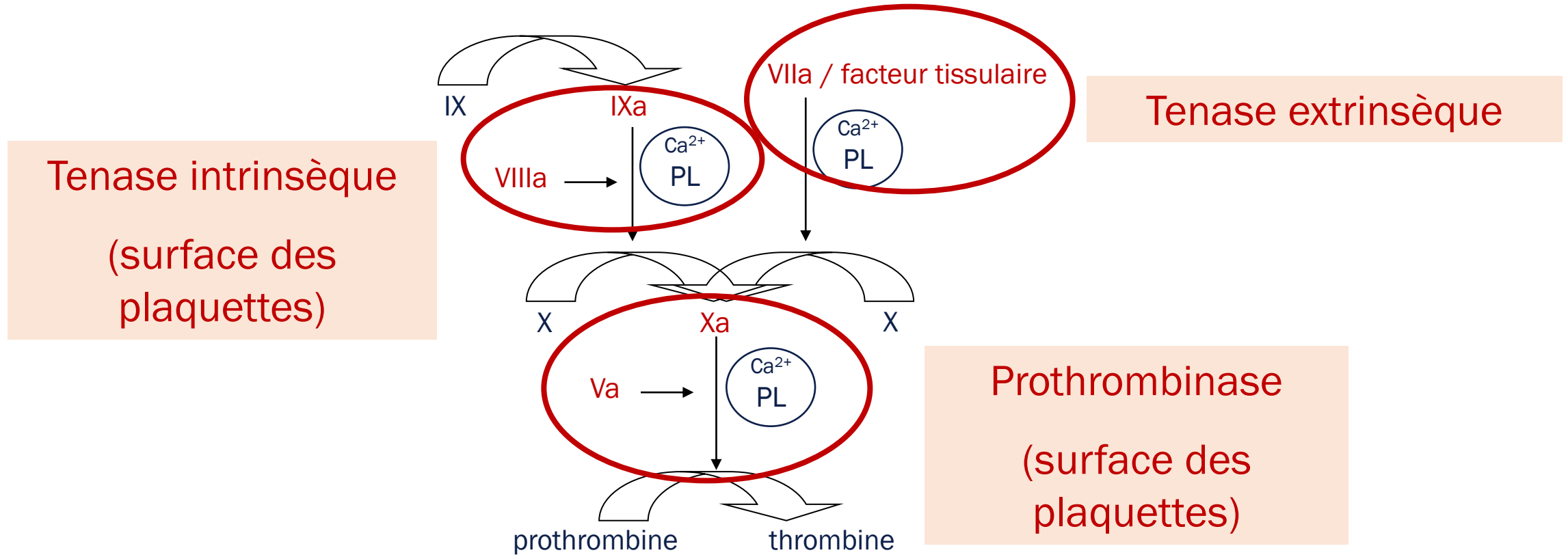
PL= phospholipides procoagulants à la surface des plaquettes activées

# Rôle des facteurs vitamino-K dépendants

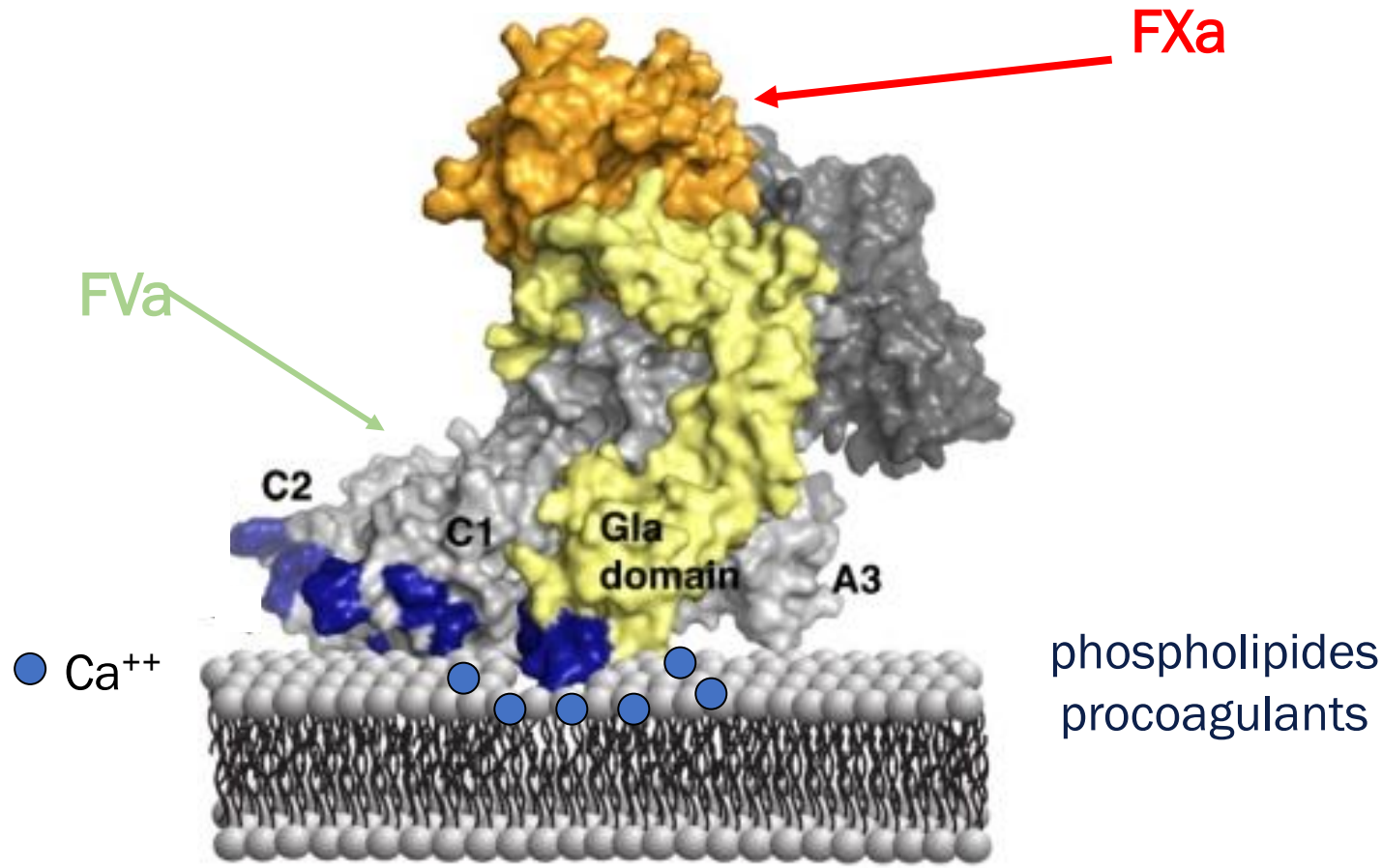


Facteurs vitamino-K dépendants avec résidu Gla

# Les complexes moléculaires

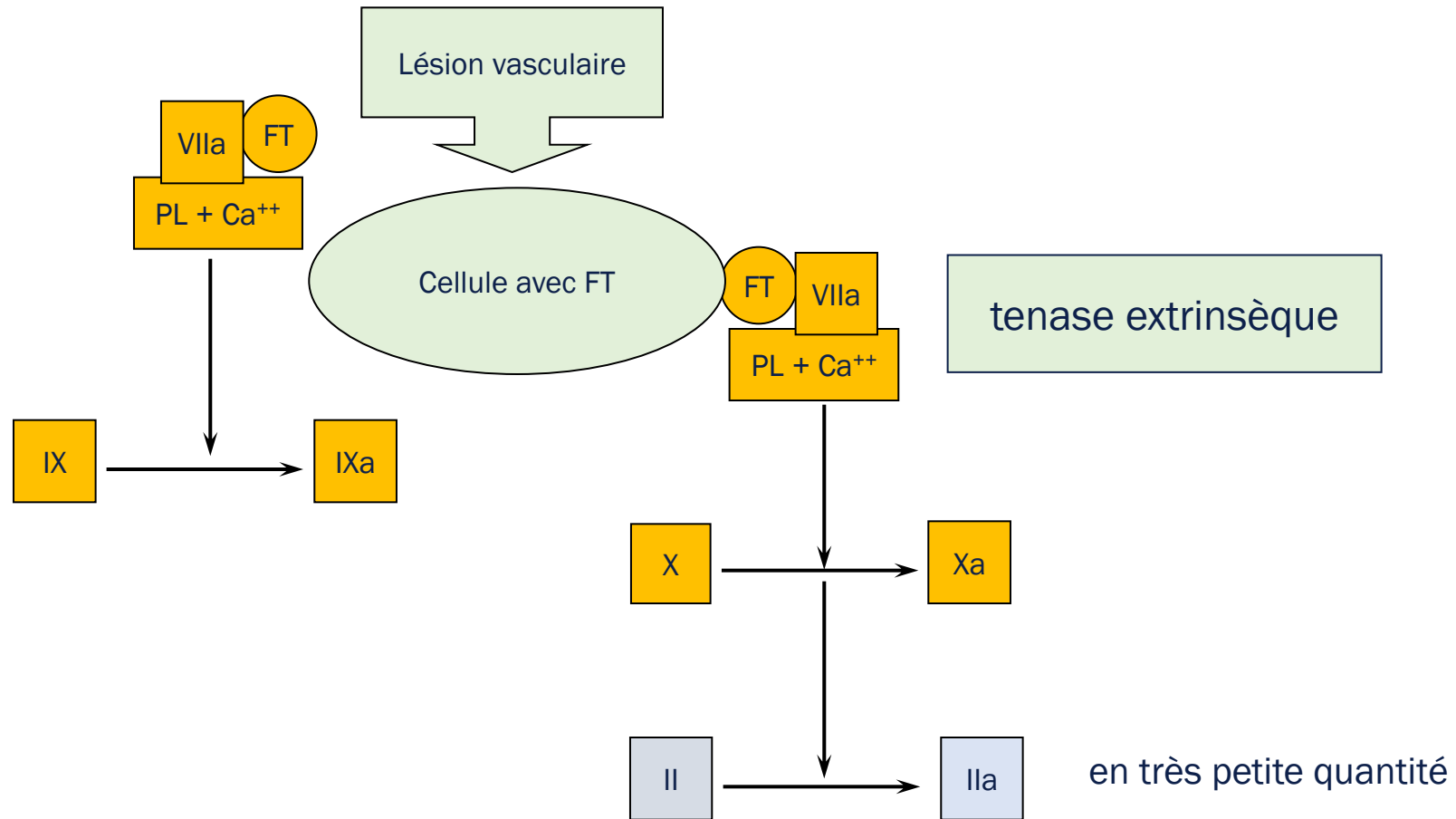


# La prothrombinase



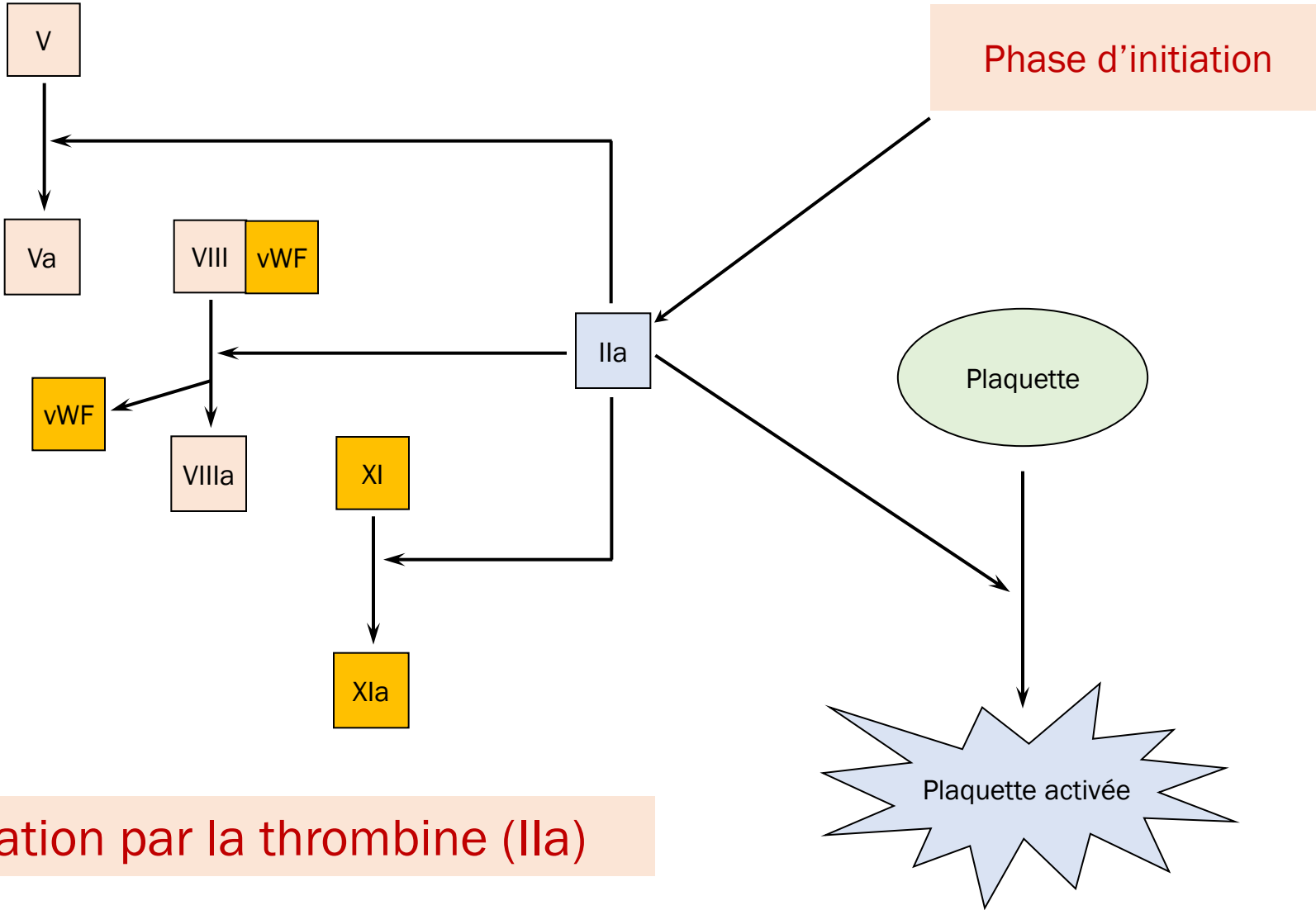
- › Le FXa avec le FVa augmente l'activité d'environ **300'000x**
- › Le complexe prothrombinase fait en 1 minute ce que le FXa isolé ferait en 300'000 minutes (5000 heures, 200 jours)

# Génération de thrombine: initiation

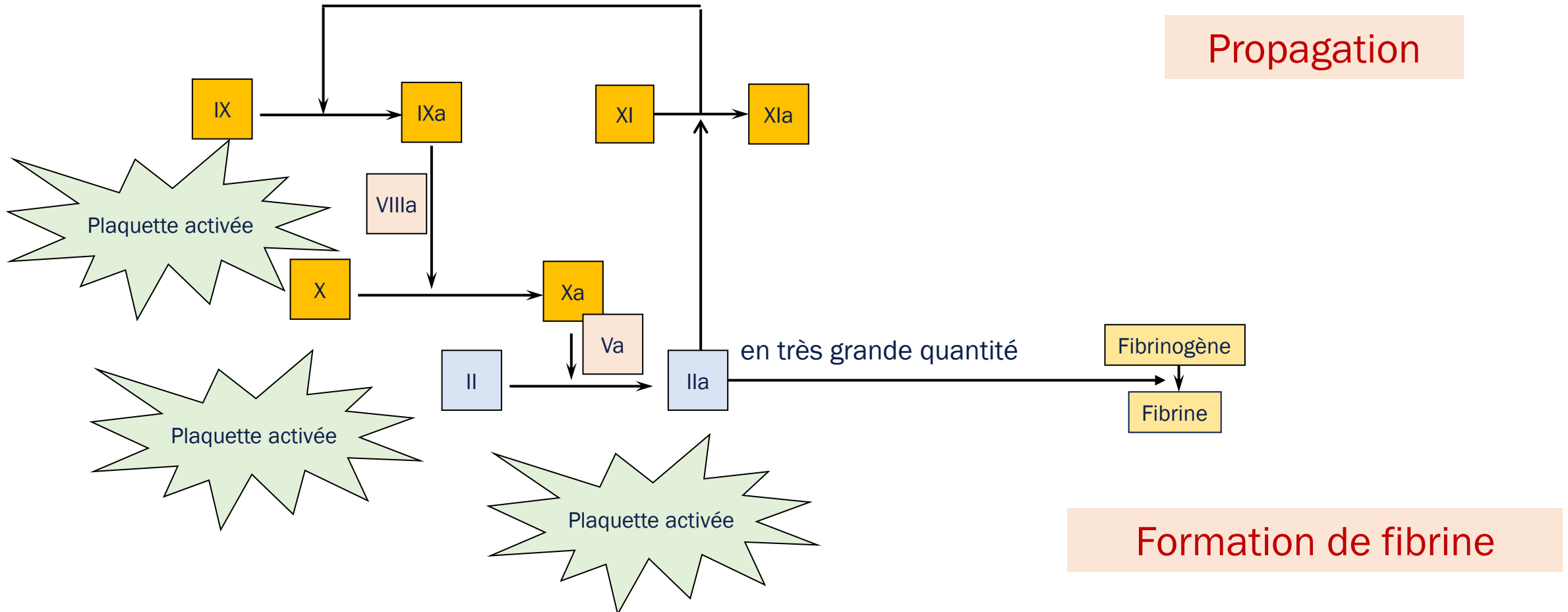


Phase d'initiation

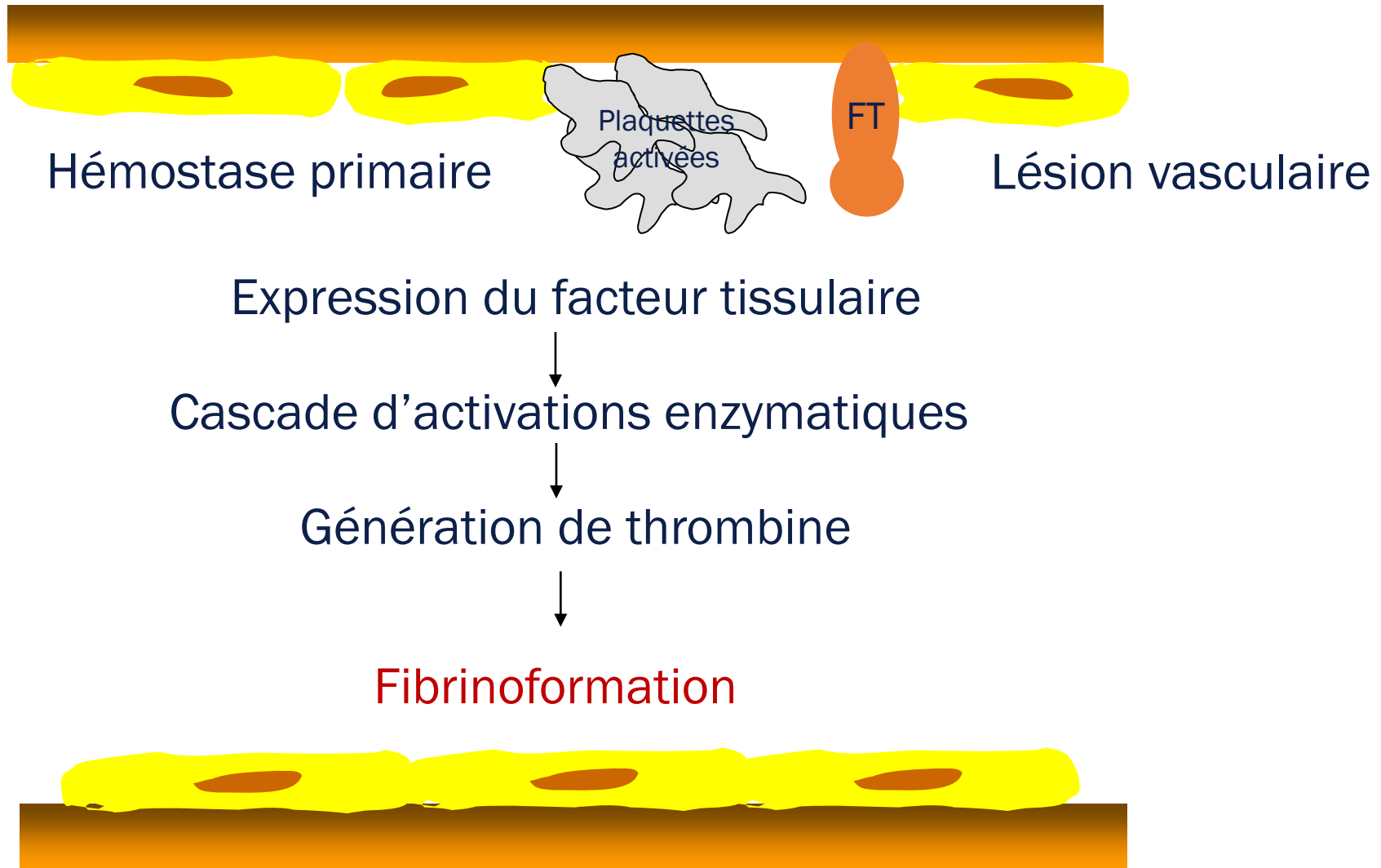
# Génération de thrombine: amplification



# Génération de thrombine: propagation

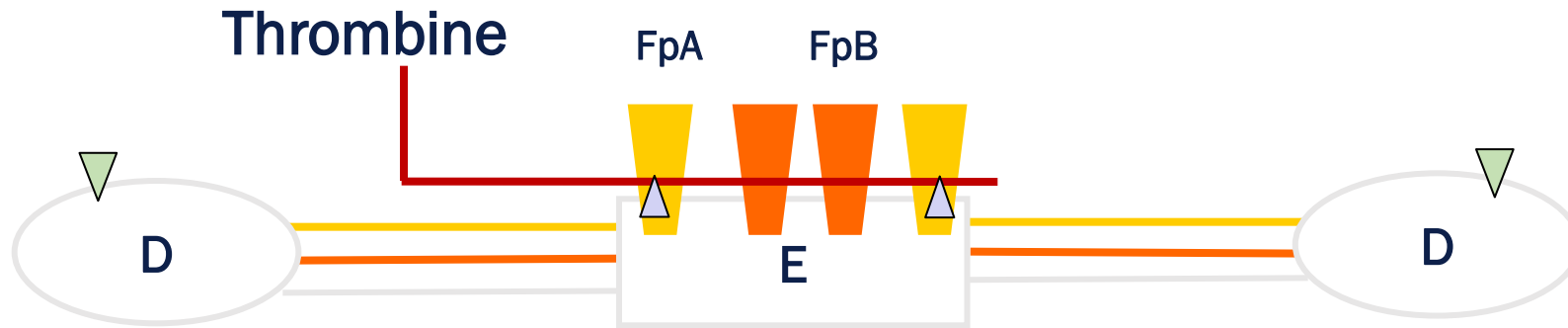


# La coagulation: quel scénario



# Formation de la fibrine

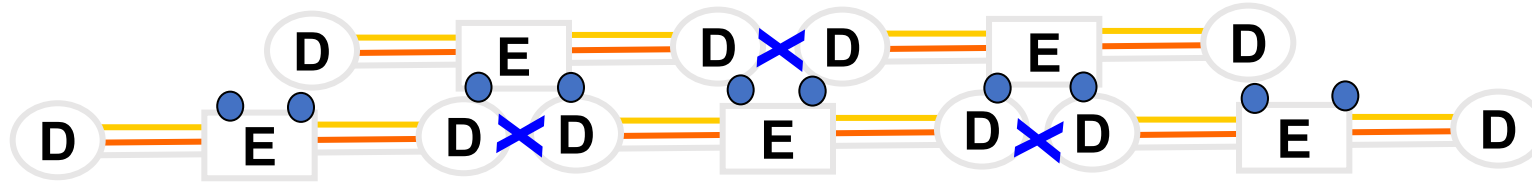
---



- › Fibrinogène **soluble**
- › La thrombine clive les **fibrinopeptides A et B** (FpA et B) permettant l'exposition des sites de liaisons entre les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  et les chaînes  $\gamma$
- › Il s'en suit la formation de **monomères de fibrine**

# Polymérisation de la fibrine

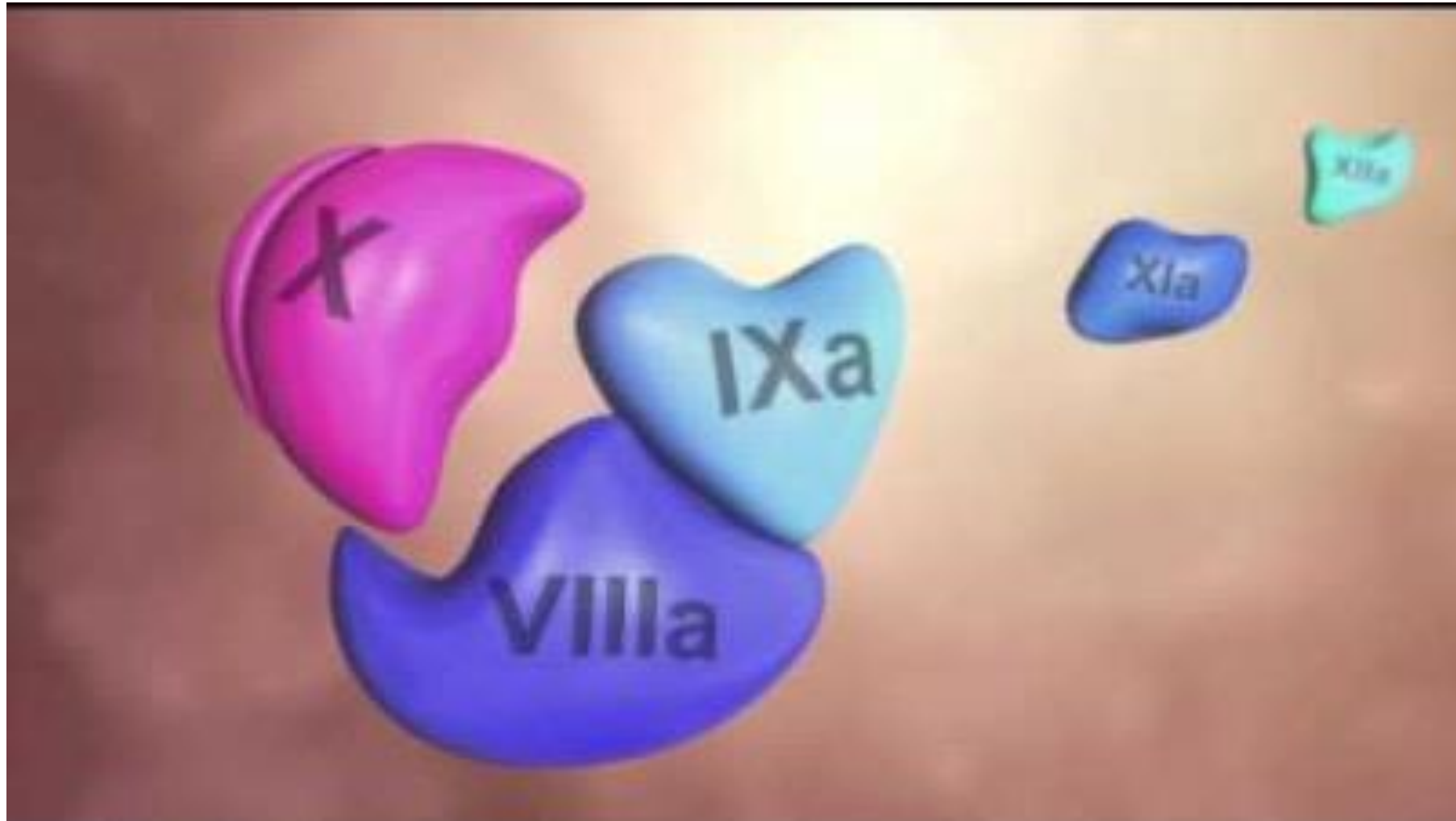
---



- › Les monomères de fibrine vont avoir une polymérisation spontanée avec **formation de protofibrilles** qui vont finalement former une fibre de fibrine
- › Le **facteur XIIIa** agit sur la fibrine pour y apporter des liaisons covalentes
- › Ces liaisons covalentes **stabilisent la fibrine**

# La coagulation, synthèse en image

---



# Question 1

---

- › Concernant les facteurs de la coagulation:
  - A. Les facteurs V, VIII, XI, XII sont vitamino-K dépendants
  - B. Le facteur XIII n'est pas une proenzyme
  - C. Le facteur VIII est synthétisé par les hépatocytes et les cellules endothéliales
  - D. Les facteurs V et VIII sont des cofacteurs

## Question 2

---

- › Concernant la génération de thrombine:
  - A. La phase d'initiation se déroule à la surface des plaquettes activées
  - B. La phase d'amplification est favorisée par le facteur XIIIa
  - C. A comme objectif final la formation de la fibrine
  - D. La phase de propagation permet la formation de thrombine en grande quantité

## Question 3

---

- › Concernant le fibrinogène:
  - A. Il se lie au GpIIb-IIIa
  - B. Il est présent dans les granules alpha
  - C. Il est le substrat du facteur Xa
  - D. Il est synthétisé dans l'endothélium

Pause



# Coagulation et fibrinolyse: plan du cours

---

- › Coagulation: fonctionnement
  - › Le rôle
  - › Les acteurs
  - › Le scénario
- › Coagulation: sémiologie et exploration
- › Fibrinolyse
- › Inhibiteurs de la coagulation
- › Hémophilie et autres déficits factoriels

# Anamnèse d'une pathologie de l'hémostase (saignements)

---



L'interrogatoire et l'examen clinique peuvent orienter vers une pathologie de l'hémostase en déterminant **la sévérité des symptômes et la typologie**



Il faut préciser le mode d'apparition de la symptomatologie hémorragique: **spontanée vs provoquée**, par ex. à la suite d'un geste invasif, à la suite d'un traumatisme mineur



**La localisation** des saignements est importante: plusieurs sites, saignement cérébral, saignements muco-cutanés, saignement intramusculaire, saignement articulaire

# Anamnèse d'une pathologie de l'hémostase (saignements)

---

- › L'interrogatoire permet aussi d'orienter vers une pathologie **constitutionnelle ou acquise**
- › La **temporalité** des saignements peut être évocatrice: apparition des saignements dans la première enfance ou plus tard dans la vie, apparition dès les premiers challenges de l'hémostase
- › **L'anamnèse familiale** est fondamentale car elle permet de mettre en évidence une symptomatologie hémorragique chez les autres membres de la famille

# Syndrome hémorragique

---

**Constitutionnel**

**Rare**

**Présent dès l'enfance**

**Antécédents familiaux**

**Acquis**

**Commun**

**Survient plutôt chez l'adulte**

**Etiologie sous-jacente**

# Examen physique et exploration au laboratoire

---

- › Toujours effectuer un examen général
- › Rechercher des signes d'anémie et des signes de gravité
- › Formule sanguine complète (avec plaquettes) = hémogramme → Hémostase primaire
- › Les tests de la coagulation (temps de coagulation) → Coagulation

# Les tests de la coagulation

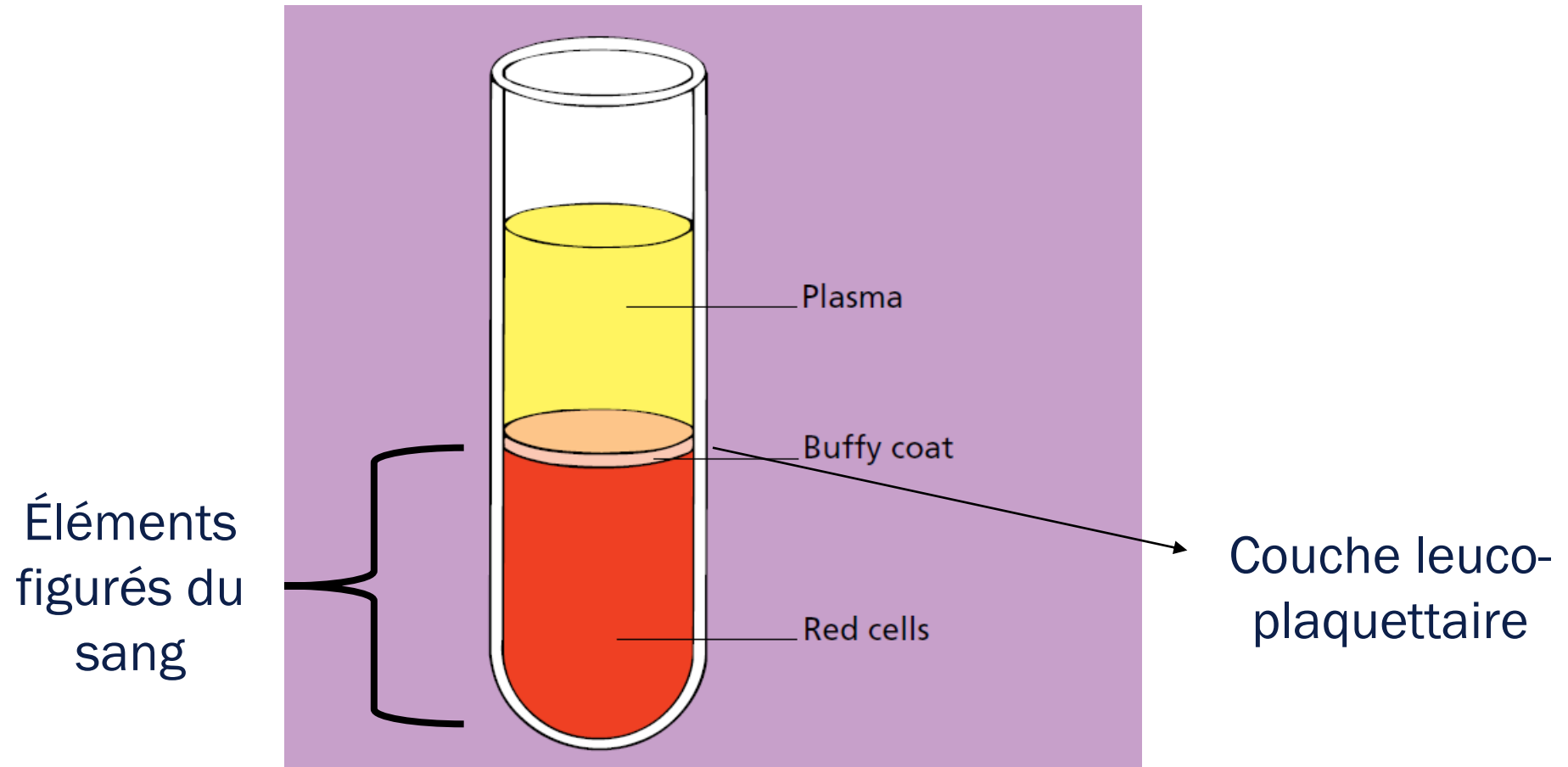
---

- › Détection d'une anomalie
  - › **Temps de prothrombine** (secondes) ou **temps de Quick** (%)
  - › **Temps de thromboplastine partielle activée** ou **aPTT** (secondes)
  - › Temps de thrombine (secondes)
- › Confirmation et diagnostic
  - › Mesure séparée (spécifique) des facteurs de la coagulation

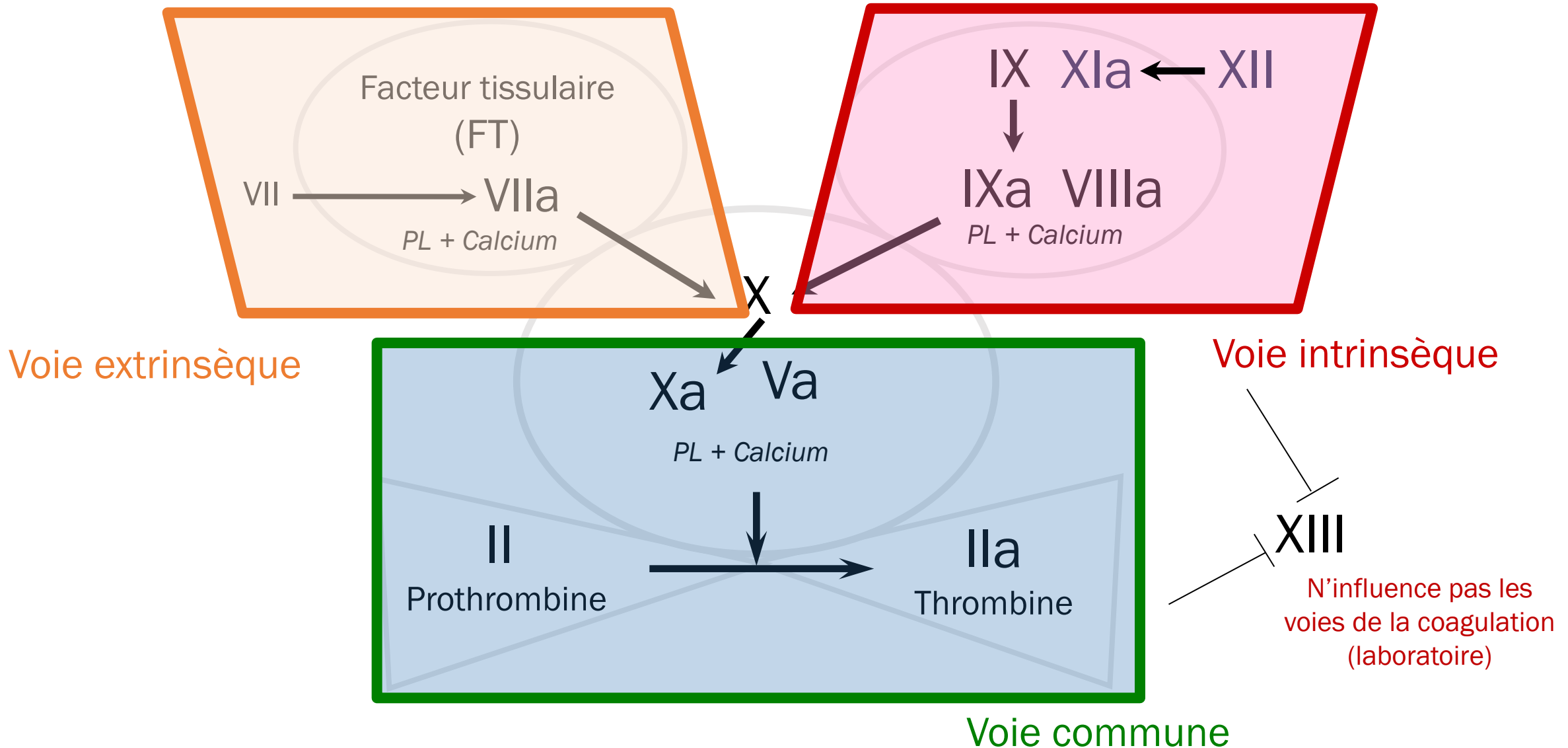


# Centrifugation

---

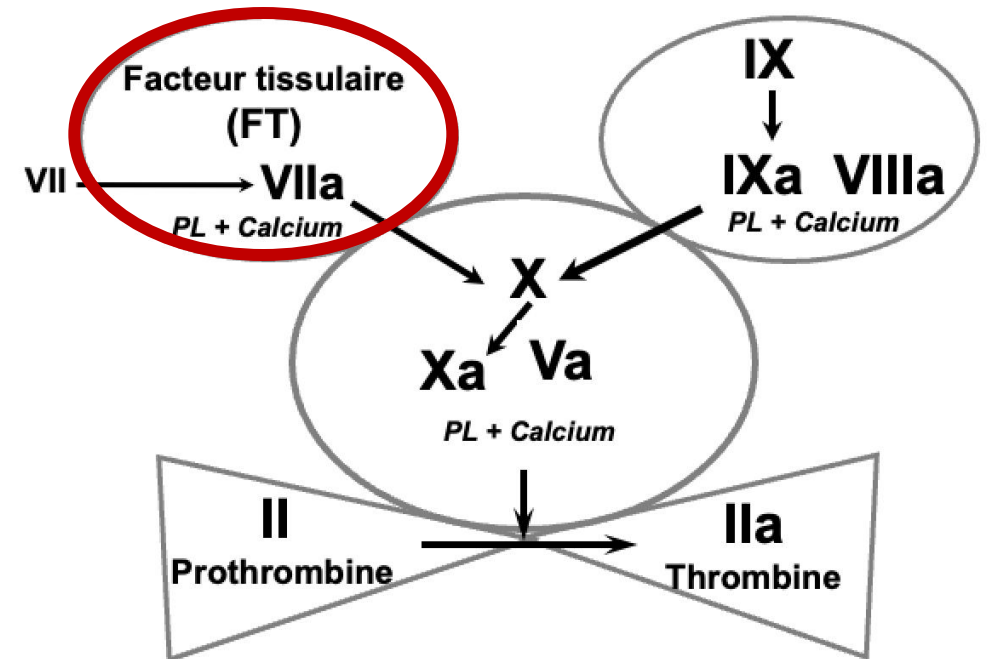


# Les voies de la coagulation au laboratoire



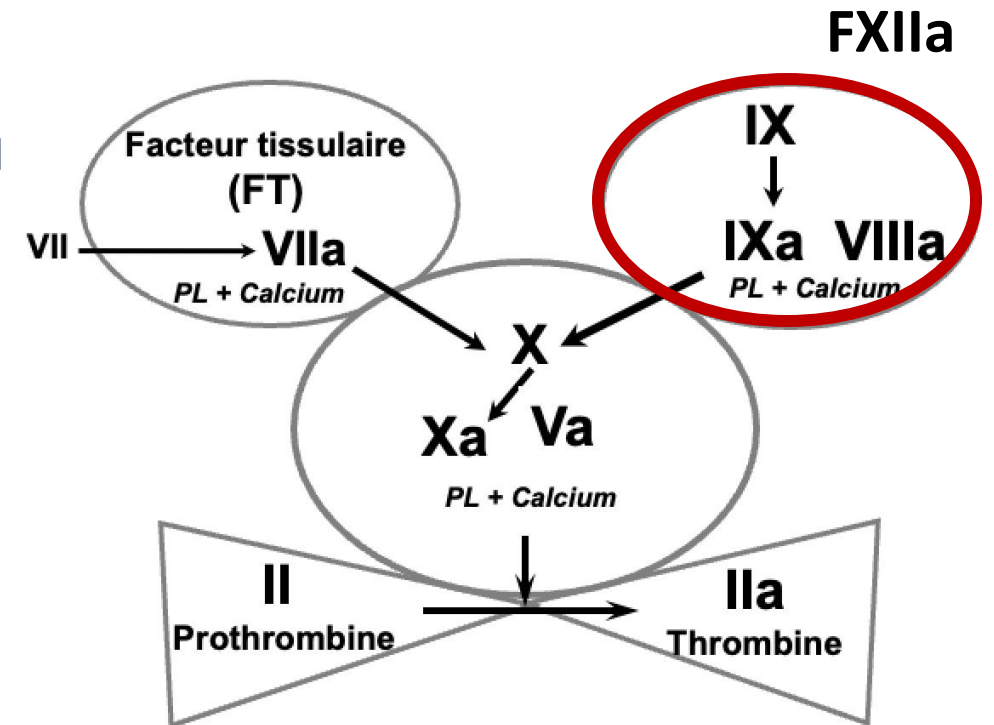
# Les voies de la coagulation: voie extrinsèque

- › Débute par l'interaction du **FVIIa** avec le **FT** en présence de  $\text{Ca}^{++}$
- › Le complexe FT-FVIIa est le complexe principal d'activation de la coagulation qui active directement (et indirectement via l'activation du facteur IX) **le facteur X**
- › *In vitro*, pour investiguer la voie extrinsèque on utilise un réactif appelé **thromboplastine**
- › La thromboplastine contient du **FT** en très grandes quantités et des **phospholipides**

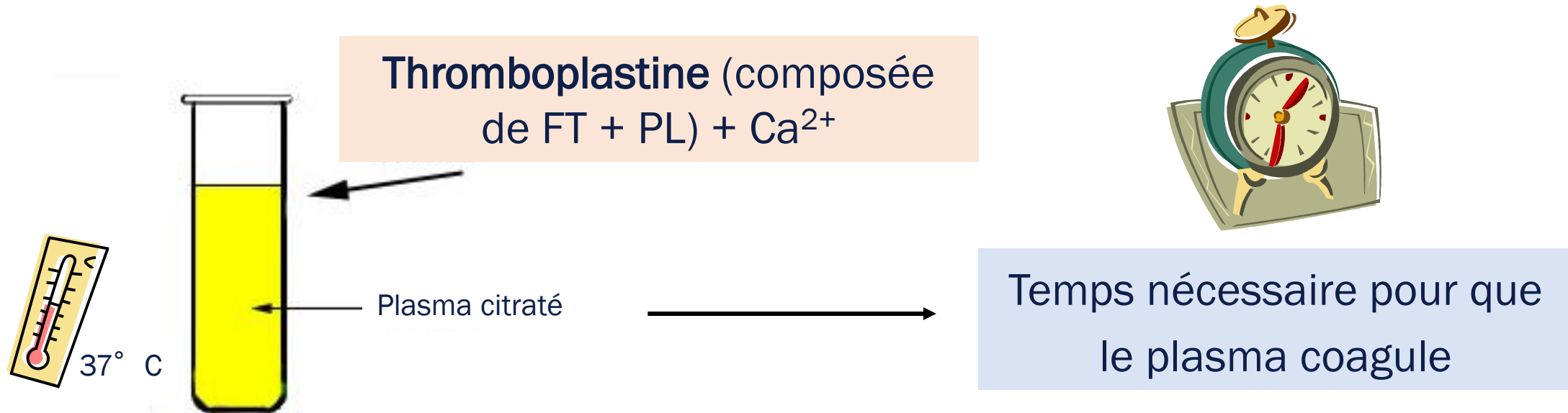


# Les voies de la coagulation: voie intrinsèque

- › *In vivo*, le FXII et la phase de contact ne sont **pas indispensables**
- › *In vitro*, elle commence par l'activation initiale du FXII en FXIIa par le contact du sang avec des **surface artificielles** (système de contact: prékallicréine et kininogène de haut poids moléculaire)
- › Pour investiguer la voie intrinsèque on utilise un réactif appelé **thromboplastine partielle**
- › La thromboplastine partielle contient un activateur (silice ou kaoline) et des phospholipides



# Le temps de prothrombine ou temps de Quick (taux de prothrombine)

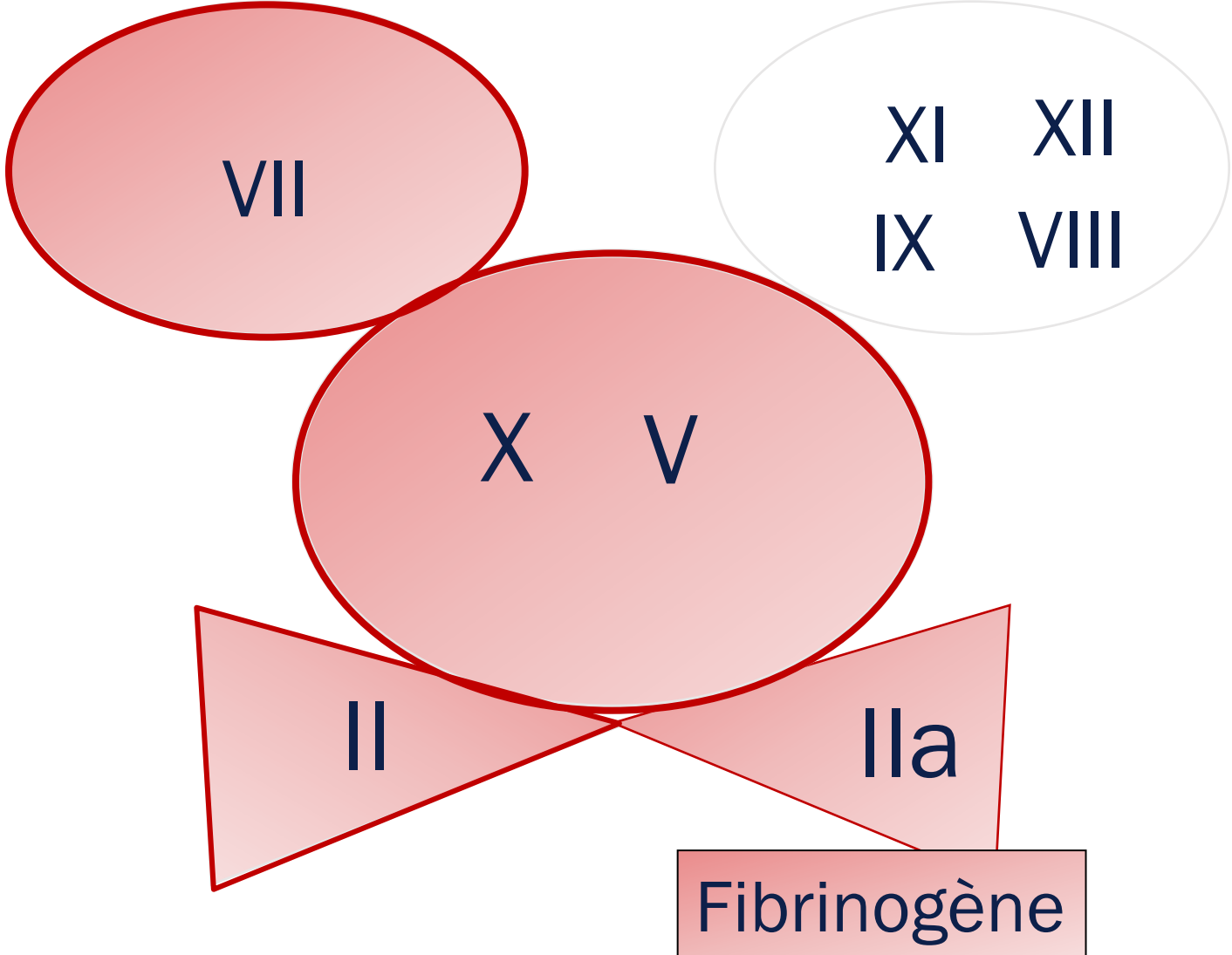


Le temps de prothrombine (TP) est exprimé en secondes

Le temps de Quick (ou taux de prothrombine) est une expression en % dérivée du TP

# Le temps de prothrombine ou temps de Quick (taux de prothrombine)

---



# INR

---

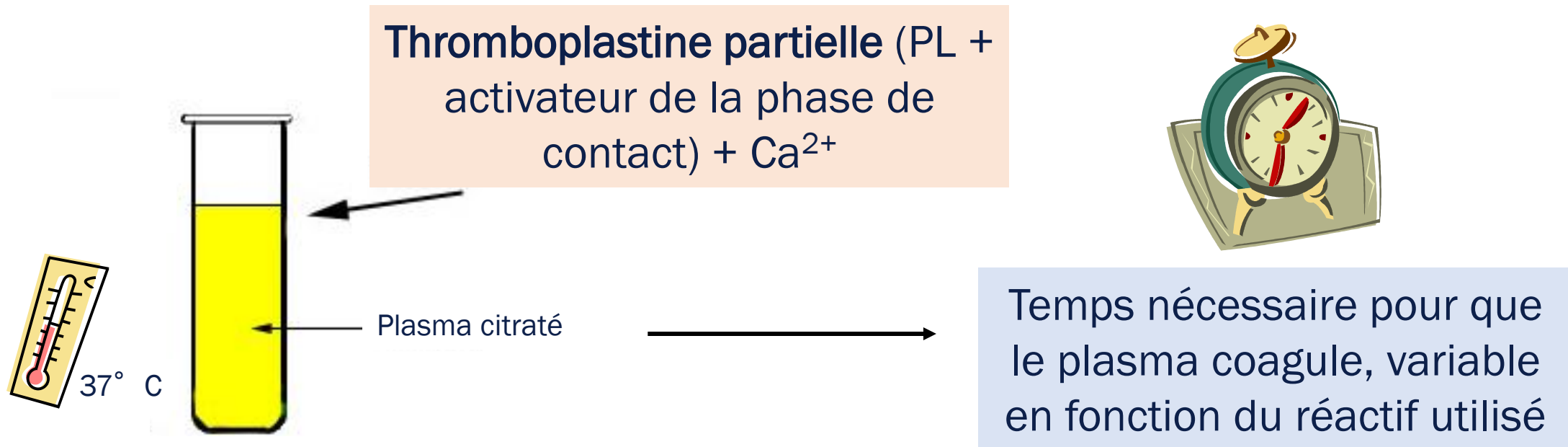
- › L'INR est l'International Normalised Ratio
- › Il dépend d'un **indice de sensibilité international (ISI)** spécifique du réactif utilisé
- › L'INR est une standardisation du TP (Quick) pour la surveillance de l'anticoagulation par les antagonistes de la vitamine K
- › Il permet de comparer les résultats entre laboratoires

$$\text{INR} = \left( \frac{\text{TQ patient}}{\text{TQ témoin}} \right)^{\text{ISI}}$$

↑ Temps de Quick

← Indice de sensibilité international, spécifique du réactif thromboplastine utilisé

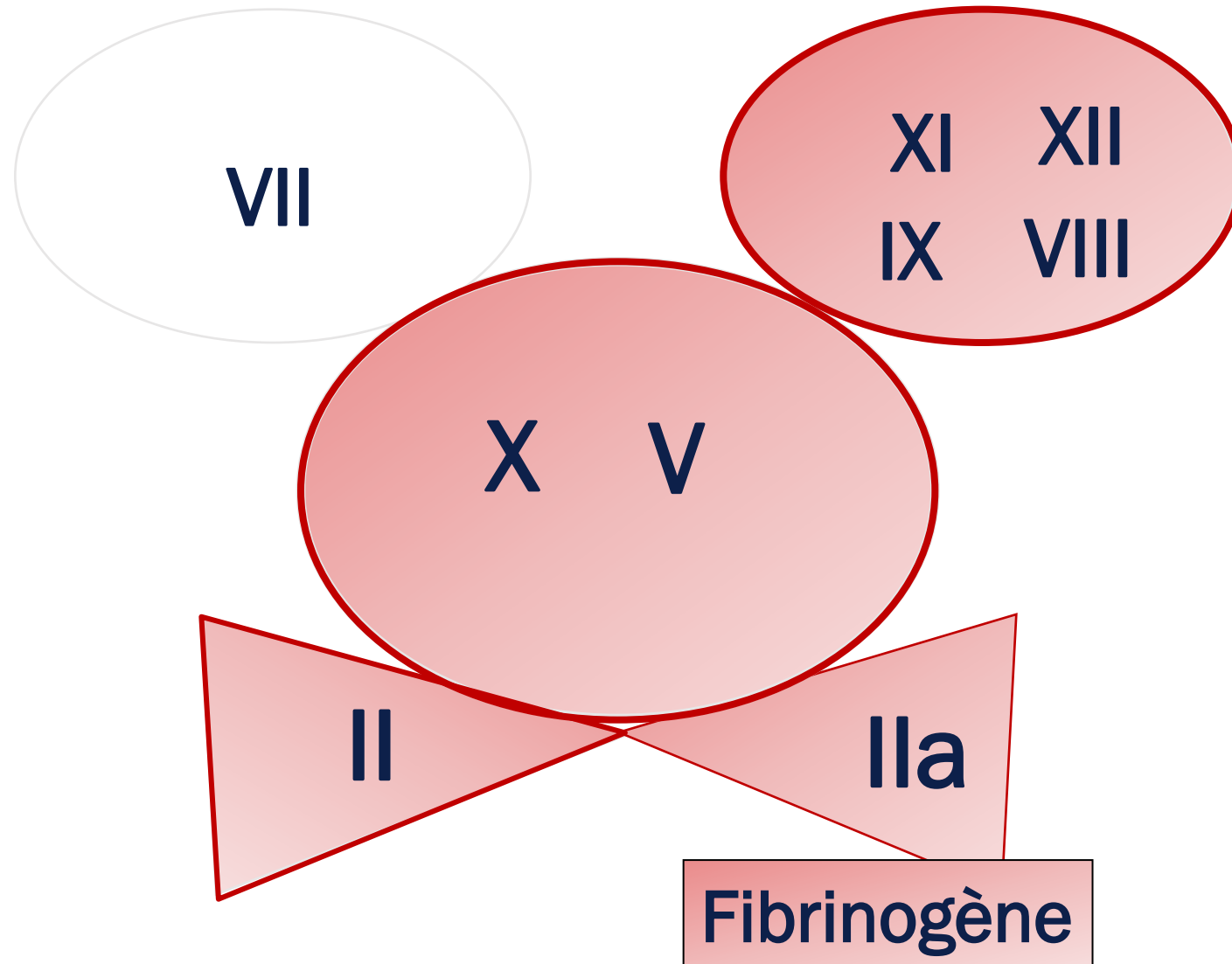
# aPTT



L'aPTT est exprimé en secondes

# Le temps de thromboplastine partielle activé (aPTT)

---



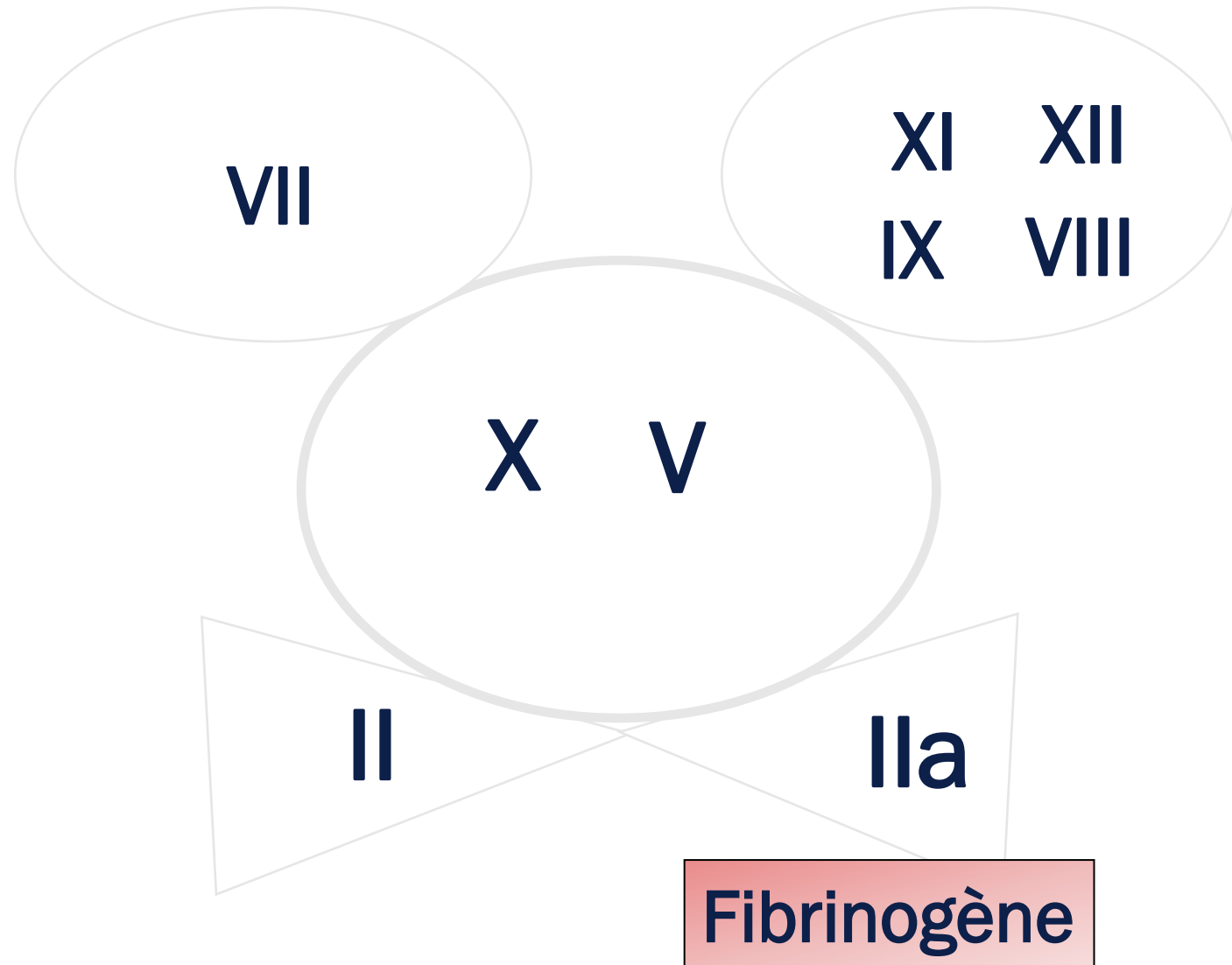
# Temps de thrombine (TT)

---

- › Le temps de thrombine est le temps de coagulation du plasma citraté après adjonction de thrombine (réactif: **thrombine exogène**)
- › Il **dépend du fibrinogène**, avec allongement du TT en cas de:
  - › Hypofibrinogénémie
  - › Dysfibrinogénémie (fibrinogène dysfonctionnel)
- › Les inhibiteurs de la thrombine **prolongent** le TT, comme certains anticoagulants:
  - › Héparine
  - › Dabigratan
  - › Argatroban

# Temps de thrombine (TT)

---



# Exploration de la coagulation

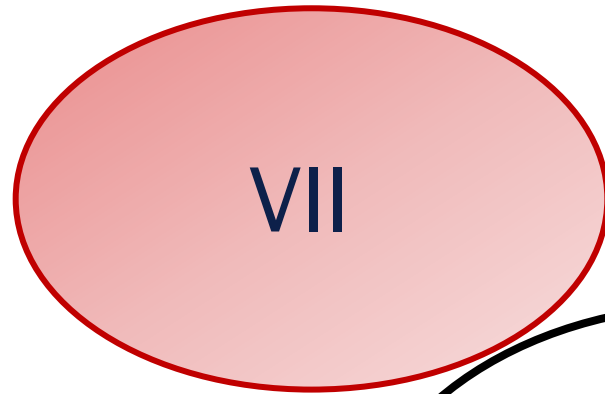
---

- › Savoir interpréter les examens d'orientation
- › Savoir prescrire les examens nécessaires à la confirmation du diagnostic
  - › Quick (taux de prothrombine): voie extrinsèque et voie commune
  - › PTT: voie intrinsèque et voie commune
  - › TT: fibrinogène

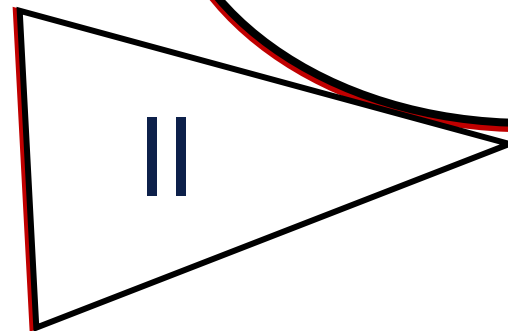
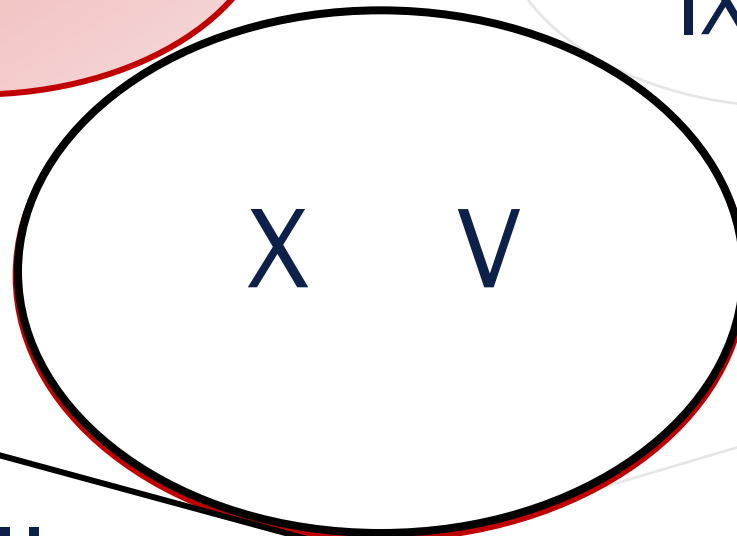
# Exemple 1

---

↓ Quick  
(en %)



aPTT normal



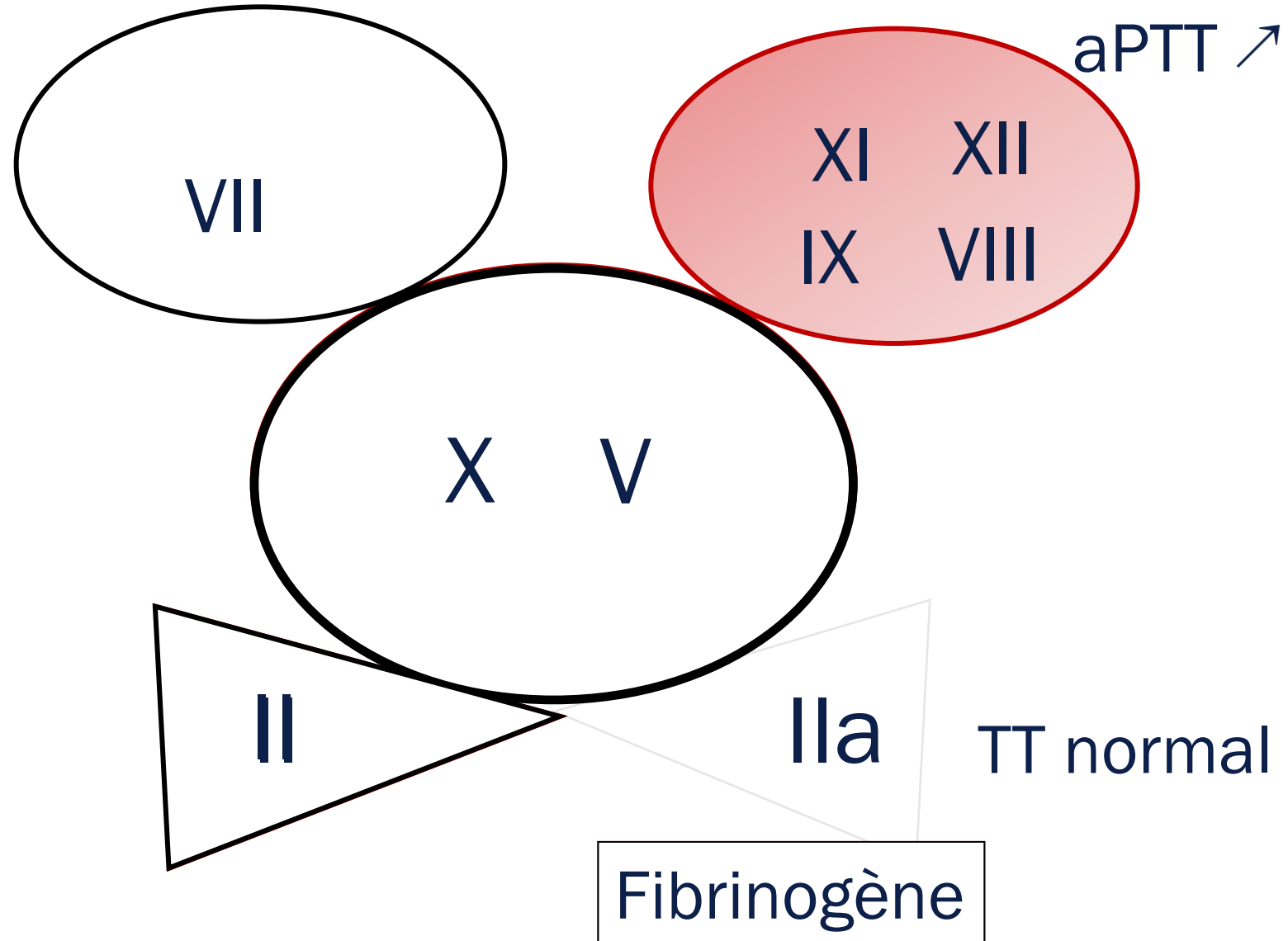
TT normal



## Exemple 2

---

Quick normal



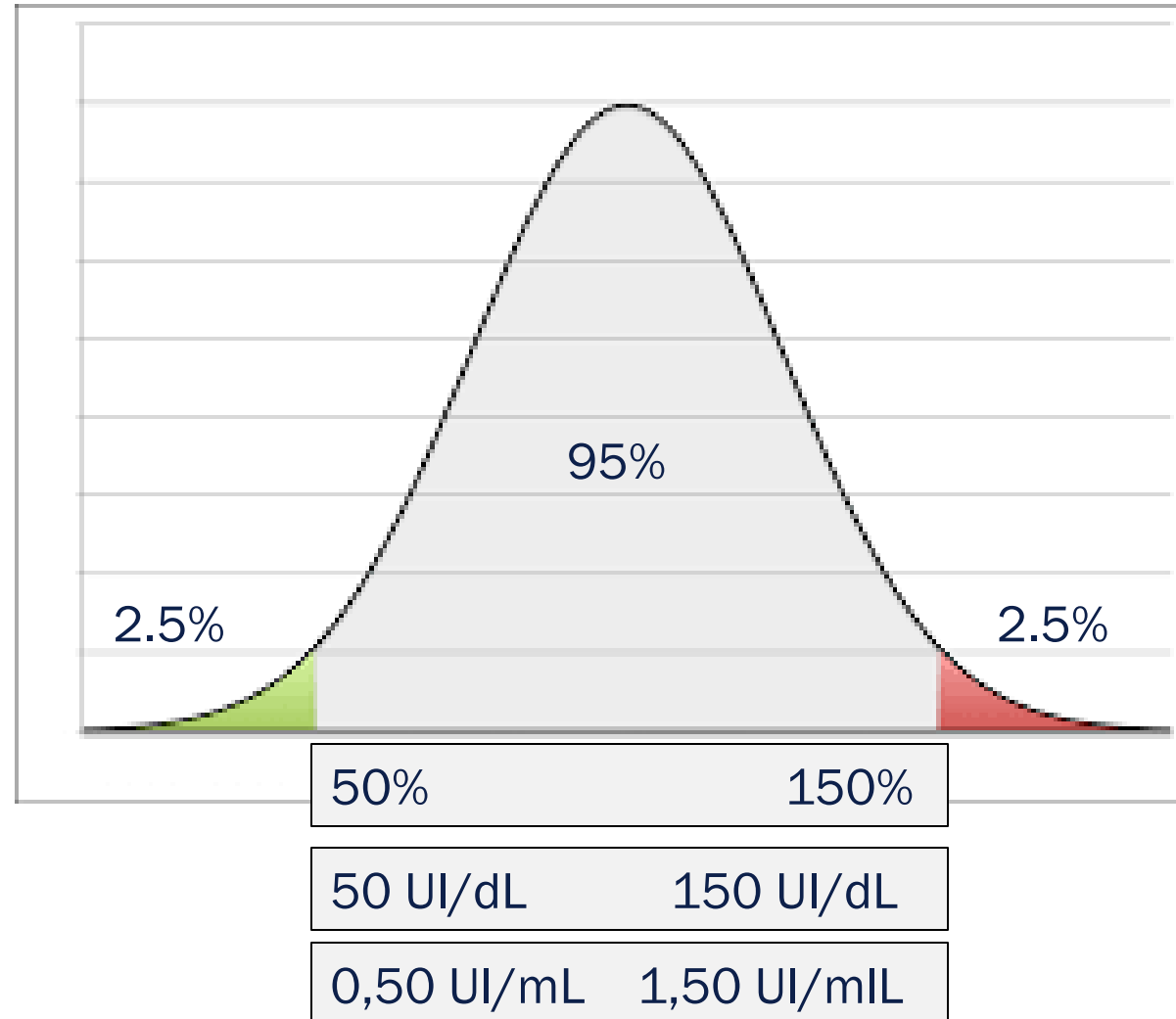
# Allongement isolé du aPTT

---

- › Mesure des facteurs VIII, IX, XI, XII
- › Valeurs normales usuelles: **50 - 150%**
- › Le déficit en FXII n'a **aucune conséquence** hémorragique
- › Il existe d'autres causes d'allongement du aPTT

# Détermination des valeurs de facteurs de la coagulation

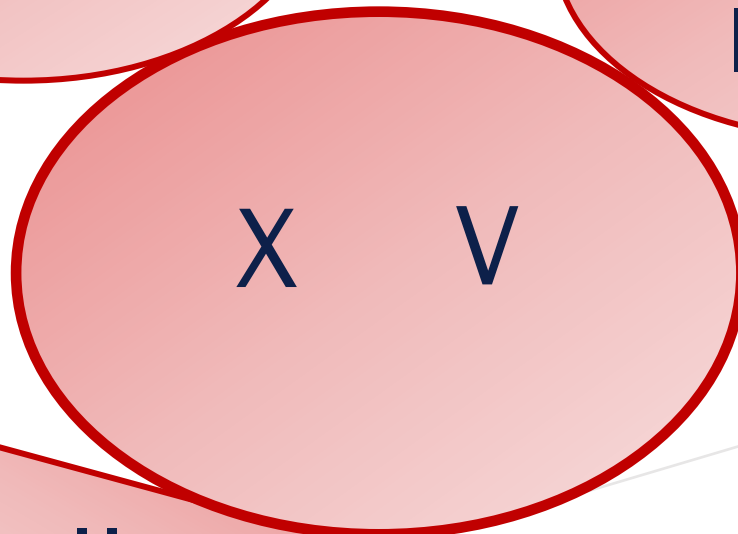
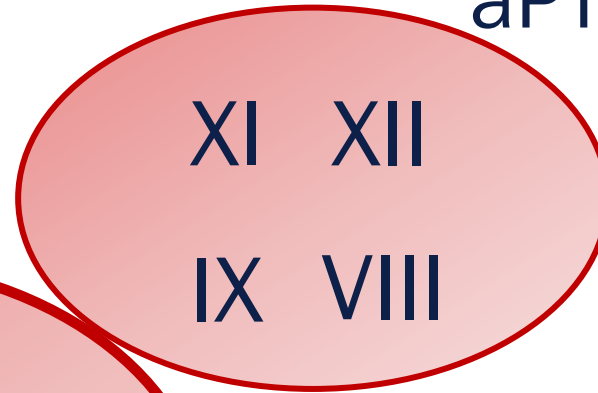
---



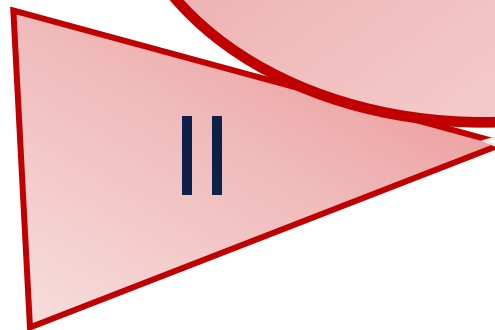
# Exemple 3

↗ temps de prothrombine (en sec)

aPTT ↗



Traitement par antagoniste de la vitamine K



TT normal

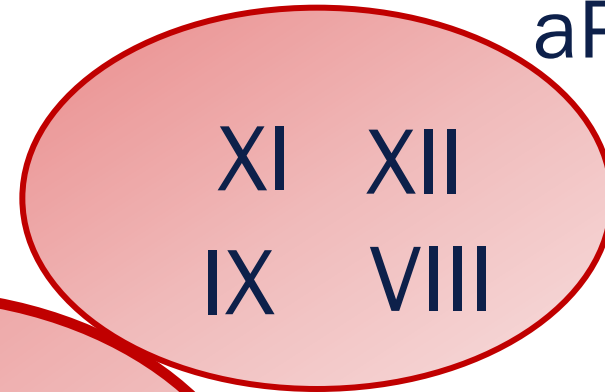
# Baisses des facteurs V, VII, X

---

- › Baisse des facteurs VII et X, facteur V normal : **hypovitaminose K**
- › Baisse des facteurs V, VII, X: **hépatopathie** (ou autre coagulopathie complexe)
  - › Une hépatopathie peut aussi s'accompagner d'un déficit en fibrinogène, d'un allongement du TT et d'une thrombopénie

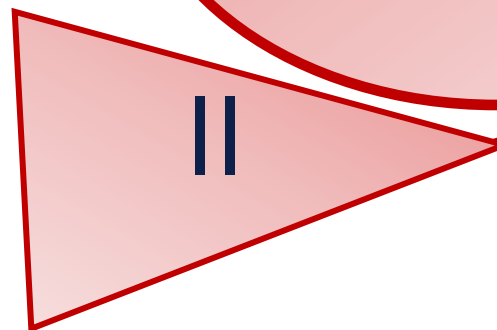
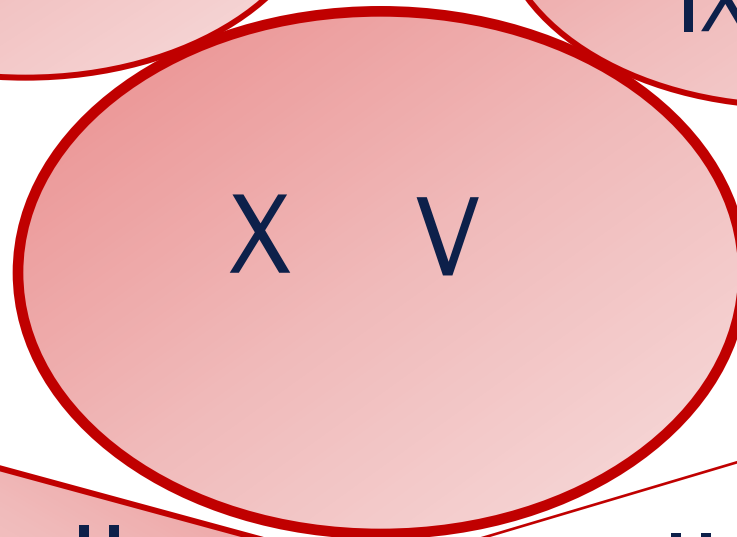
## Exemple 4

↗ temps de  
prothrombine  
(en sec)



aPTT ↗

Anomalies de la  
fibrinoformation  
ou insuffisance  
hépatocellulaire



Ila

TT Augmenté

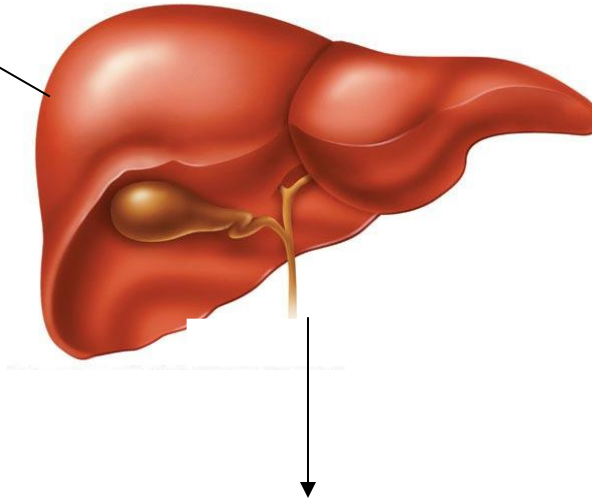
Fibrinogène

# Rôle du foie dans l'hémostase

---

Synthétise les protéines impliquées dans la coagulation et sa régulation

Synthétise des protéines impliquées dans la fibrinolyse



Produit la thrombopoïétine (stimulation de la production des plaquettes / mégacaryocytes)

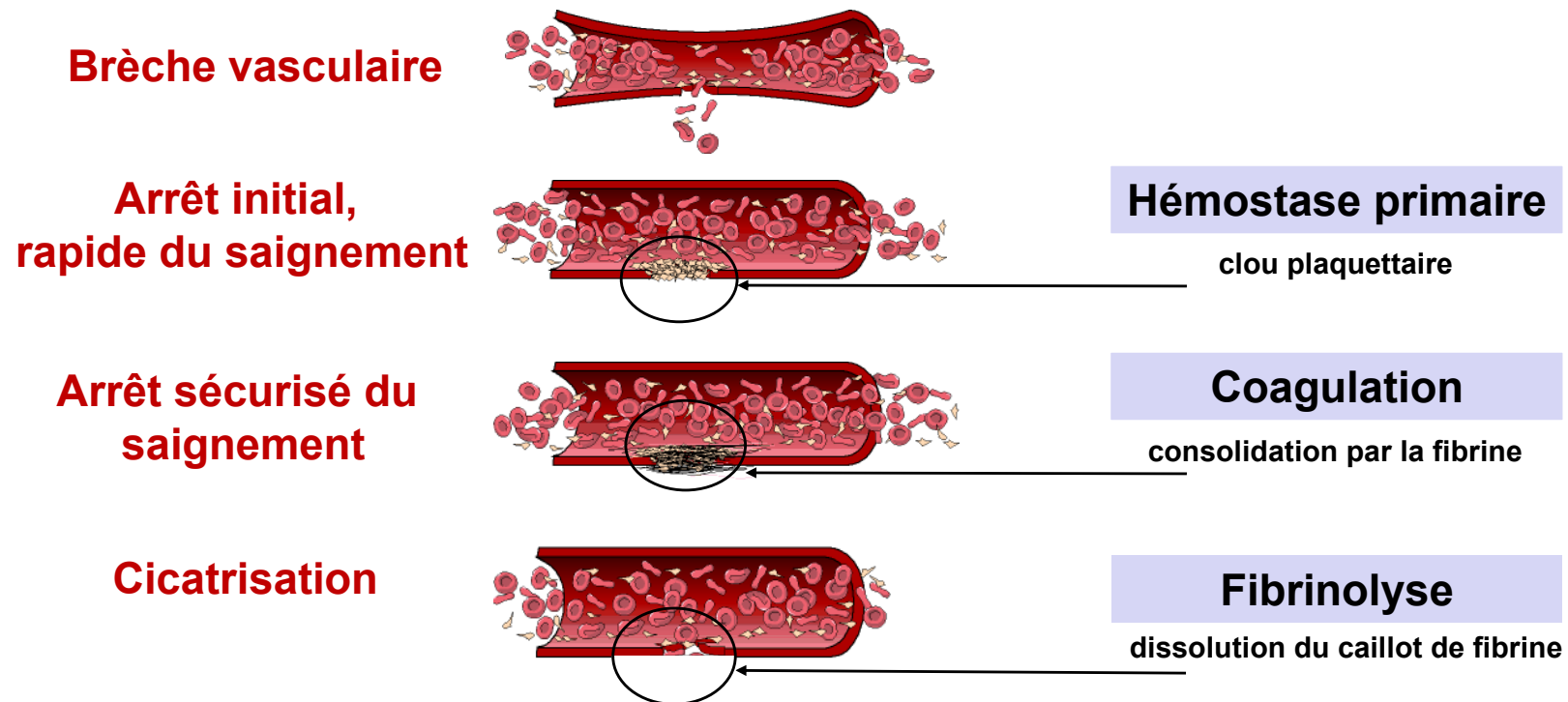
# Coagulation et fibrinolyse: plan du cours

---

- › Coagulation: fonctionnement
  - › Le rôle
  - › Les acteurs
  - › Le scénario
- › Coagulation: sémiologie et exploration
- › Fibrinolyse
- › Inhibiteurs de la coagulation
- › Hémophilie et autres déficits factoriels

# La fibrinolyse: rôle

- › Limite l'extension du caillot de fibrine
- › Dissolution de la fibrine



# Fibrinolyse: les acteurs

---

Un précurseur circulant d'enzyme  
= le plasminogène

Un activateur principal:  
le t-PA

Un système d'activation annexe via  
l'urokinase (u-PA)

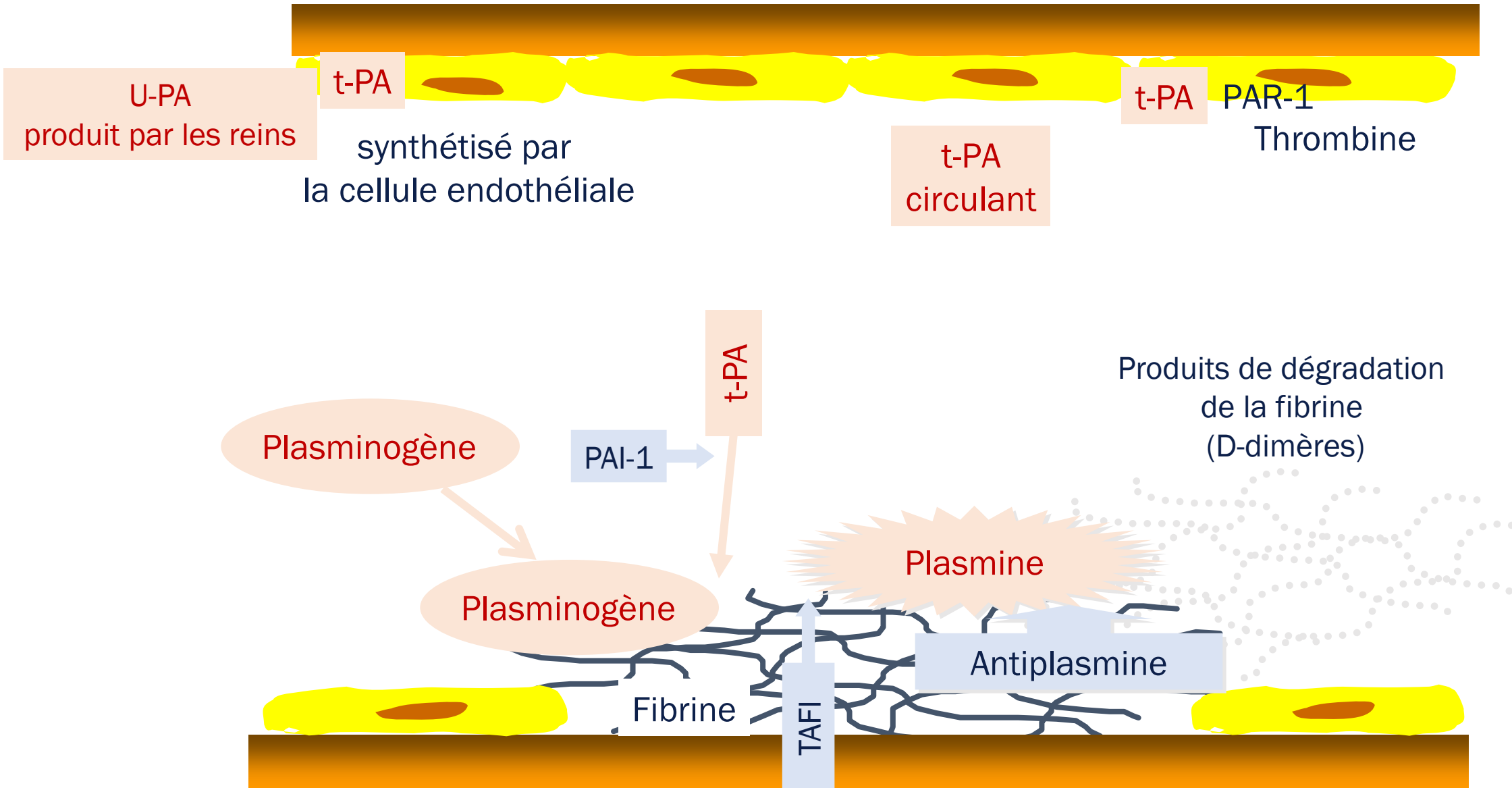
Un anti-activateur:  
le PAI-1

Un anti-enzyme:  
l'anti-plasmine

Un régulateur :  
le TAFI

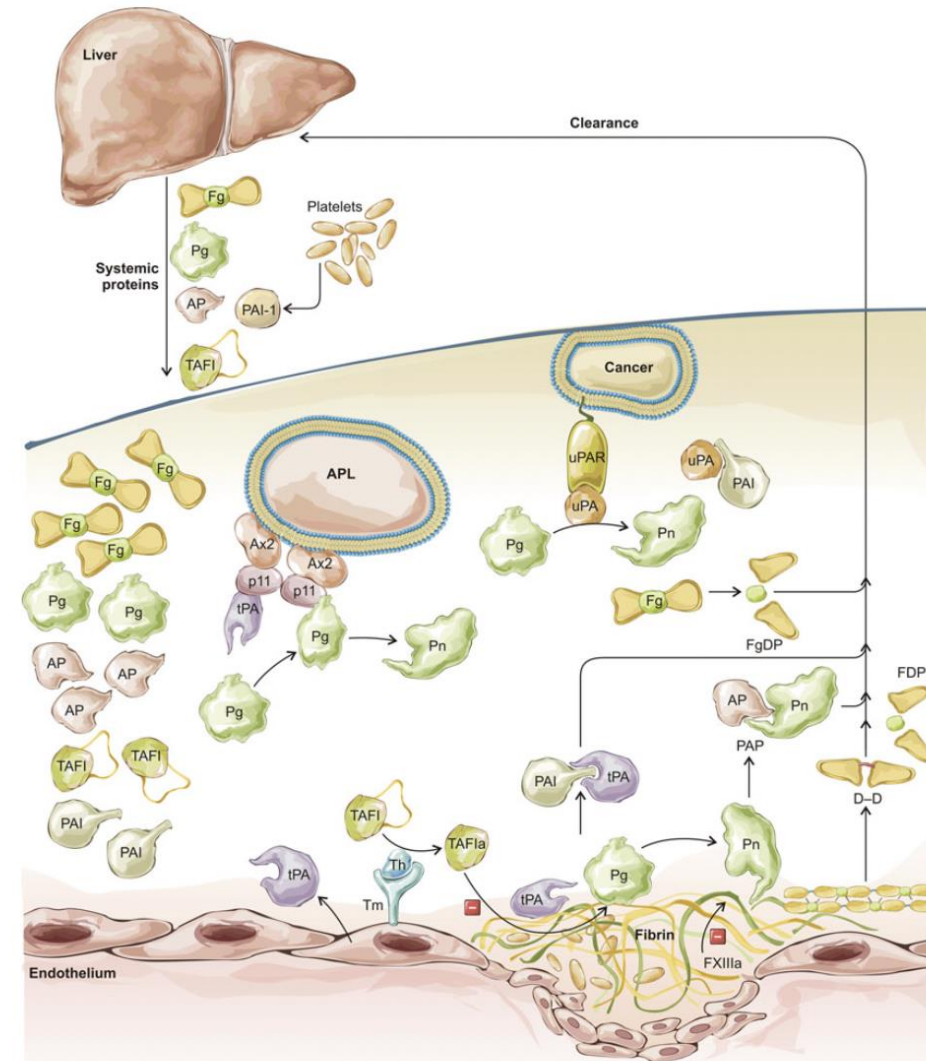
Un enzyme actif:  
la plasmine

# La fibrinolyse: le scénario



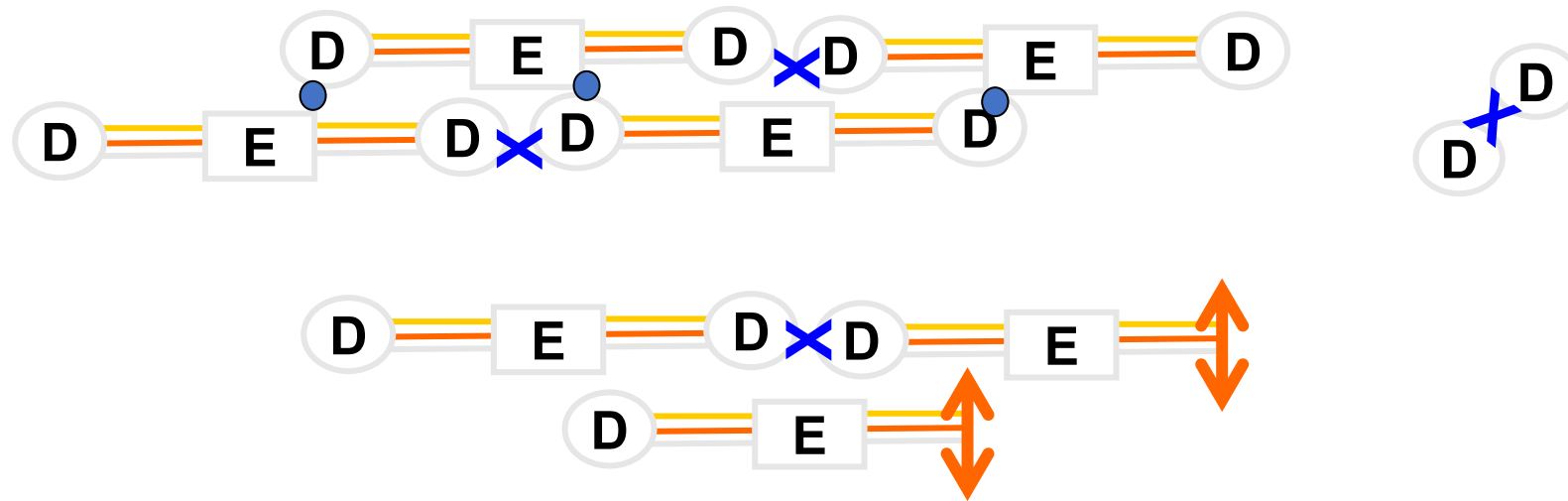
# Evaluation de la fibrinolyse au laboratoire

- › Mesure de la concentration plasmatique des acteurs:
  - › D-dimères
  - › tPA
  - › Anti-plasmine
  - › PAI-1
  - › Plasminogène
  - › Tests fonctionnels d'ensemble, dont la visco-élastométrie



# D-dimères

- › Mesure dans le plasma des produits de **dégradation de la fibrine** contenant le motif 'D-dimères'. Augmentés lors d'une maladie thromboembolique veineuse.



# Interprétation des D-dimères

---

- › Activation de la coagulation et de la fibrinolyse
- › Un taux des D-dimères **<500 ng/ml** (variable en fonction des méthodes de mesure) permet d'exclure une maladie thromboembolique veineuse
- › La maladie thromboembolique n'est pas la seule cause d'augmentation des D-dimères:
  - › Coagulation intravasculaire disséminée
  - › Infections
  - › Grossesse
  - › Cancer
  - › Hématomes
  - › Sujets âgés

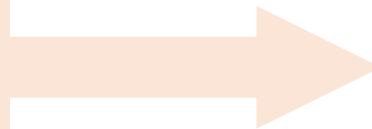
# Augmentation de la fibrinolyse

---

- › Situations pathologiques:
  - › **Hyperfibrinolyse** primaire ou secondaire constitutionnelle
  - › La pathologie la plus fréquente est **acquise**
    - › Activation de la fibrinolyse secondaire à une coagulation intravasculaire disséminée (**CIVD**)
    - › **Traitements thrombolytiques**

Production excessive de plasmine (enzyme capable de dégrader la fibrine mais aussi d'autres facteurs de la coagulation)

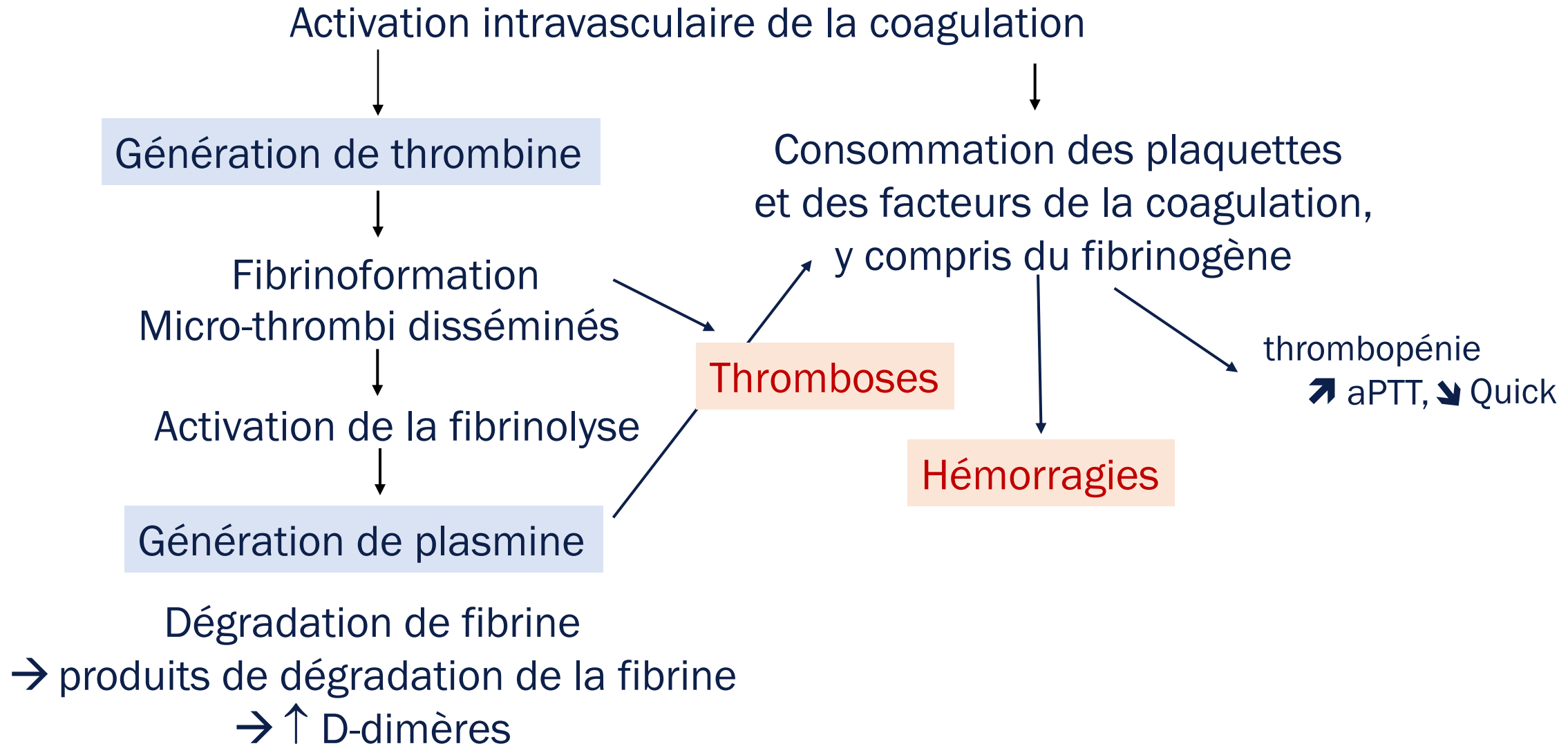
Dégradation  
fibrinogène,  
FVIII, FV, etc.



Hypocoagulabilité  
Saignements

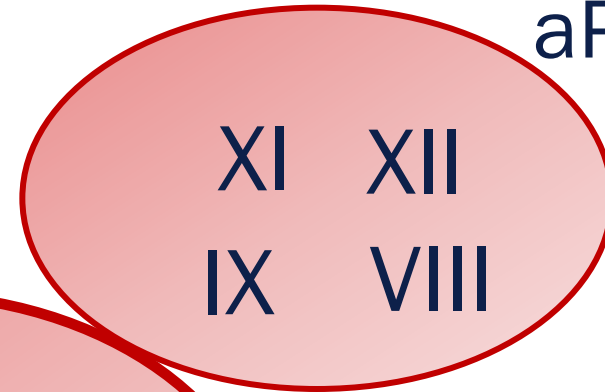
# Coagulation intravasculaire disséminée

---



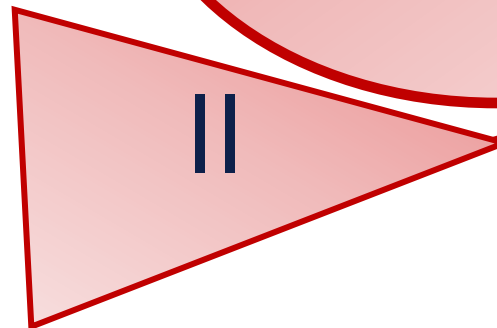
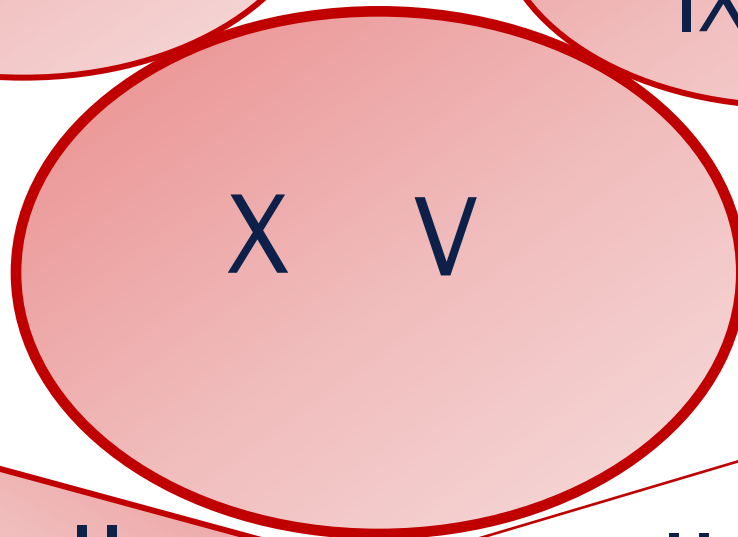
# Coagulopathie complexe au laboratoire

↗ temps de prothrombine (en sec)



aPTT ↗

CIVD, anomalies de la fibrinoformation ou insuffisance hépatocellulaire



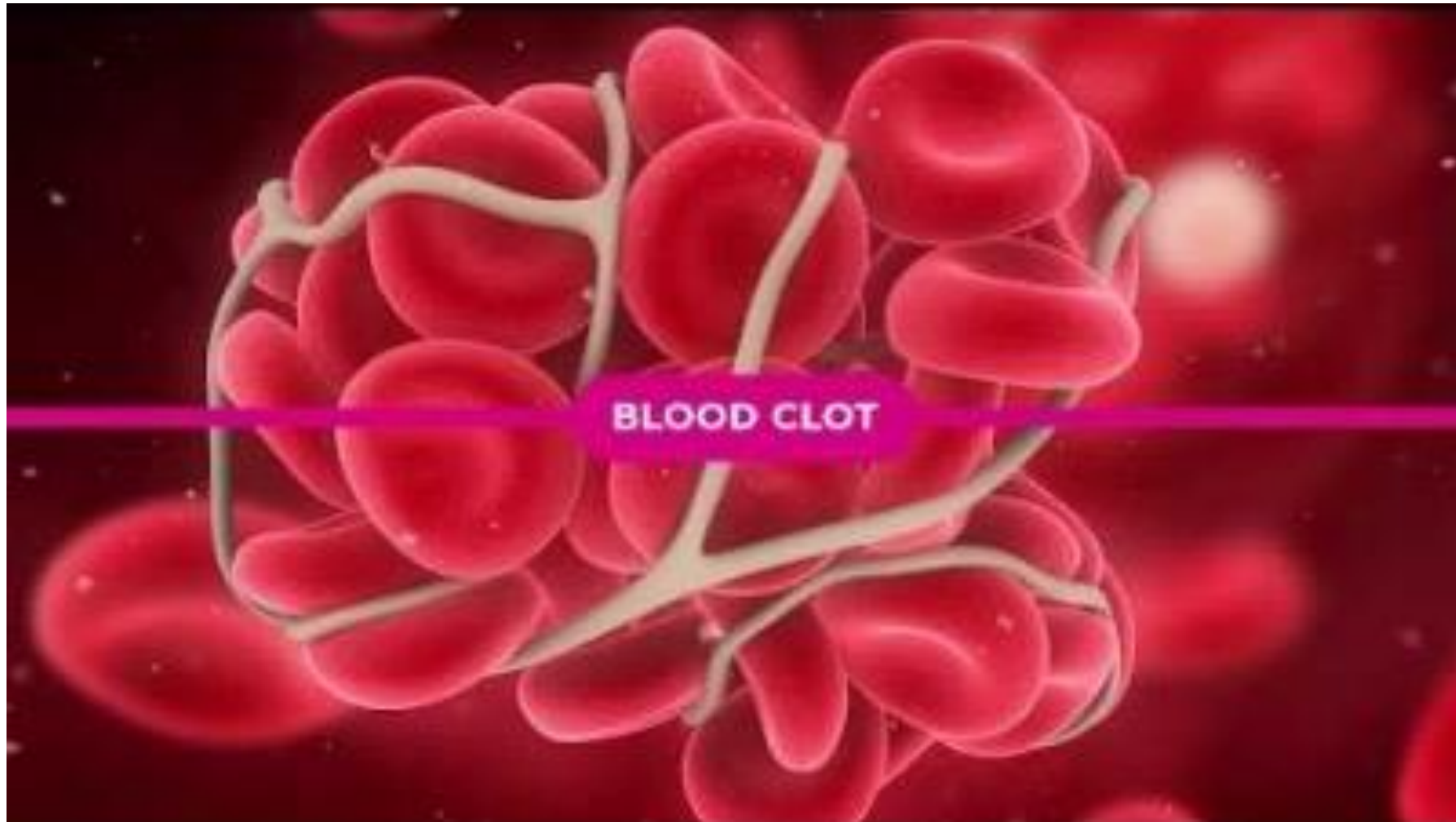
Ila

TT Augmenté

Fibrinogène

# Synthèse de la coagulation et fibrinolyse en image

---



## Question 4

---

› Un allongement isolé du aPTT peut être dû à:

- A. Un déficit en vitamine K
- B. Un déficit en fibrinogène
- C. Un déficit en facteur VIII
- D. Un déficit en facteur XIII

## Question 5

---

- › Concernant les temps de coagulation:
  - A. Le taux de prothrombine est diminué en cas de carence en facteur XII
  - B. Le temps de Quick dépend du taux de facteur VII
  - C. L'aPTT est mesuré après ajout de la thromboplastine partielle
  - D. Le temps de prothrombine est diminué en cas déficit en facteur V

## Question 6

---

- › Concernant la fibrinolyse:
  - A. Le tPA est un inhibiteur de la fibrinolyse
  - B. La plasmine dégrade la fibrine
  - C. Le TAFI est activé par l'antiplasmine
  - D. Le PAI-1 active la plasmine

Pause



# Coagulation et fibrinolyse: plan du cours

---

- › Coagulation: fonctionnement
  - › Le rôle
  - › Les acteurs
  - › Le scénario
- › Coagulation: sémiologie et exploration
- › Fibrinolyse
- › Inhibiteurs de la coagulation
- › Hémophilie et autres déficits factoriels

# La balance de l'hémostase

Facteurs de la coagulation

**COAGULANTS**

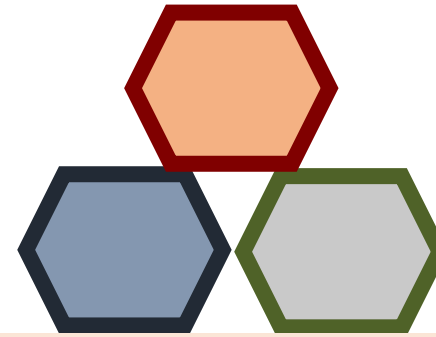


Equilibre

I, V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII

Inhibiteurs de la coagulation

**ANTICOAGULANTS**



Equilibre

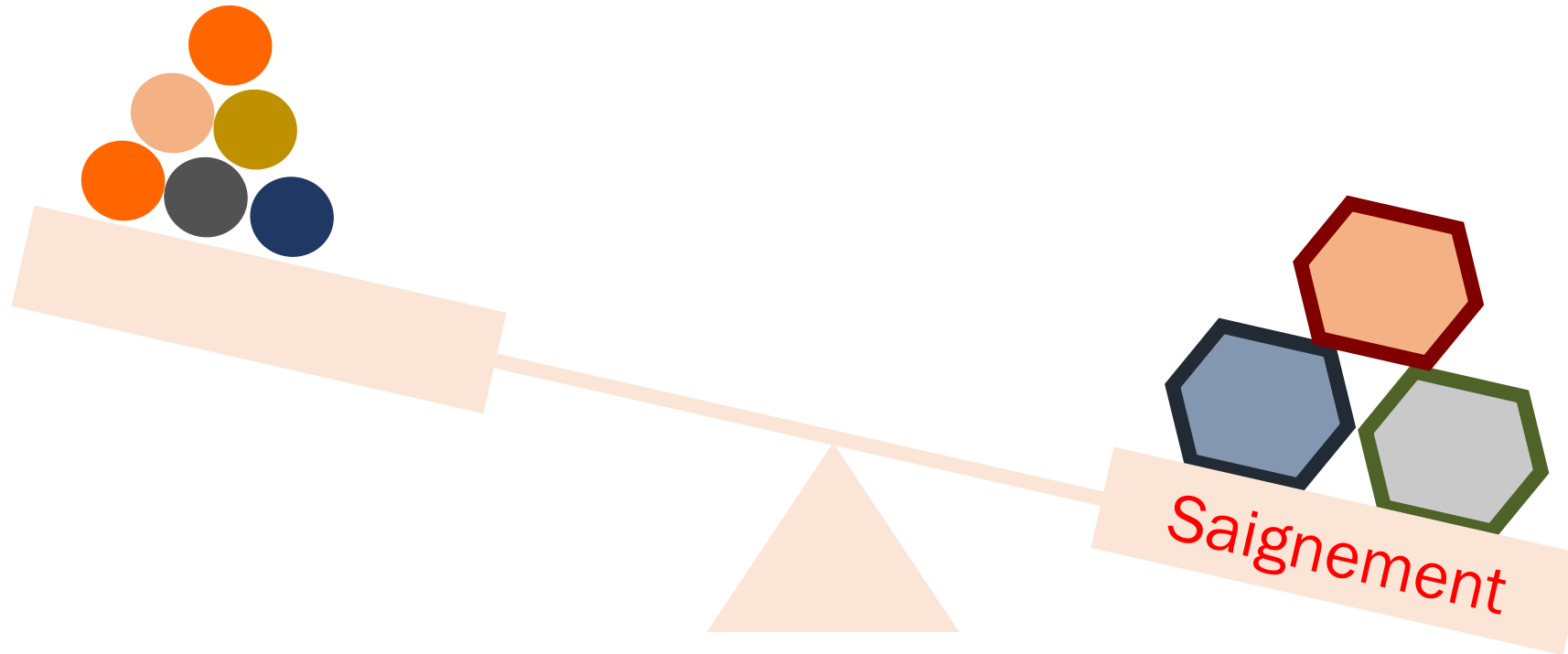
AT, PC, PS, TFPI

# La balance de l'hémostase

---

Facteurs de la coagulation ↓

Inhibiteurs de la coagulation

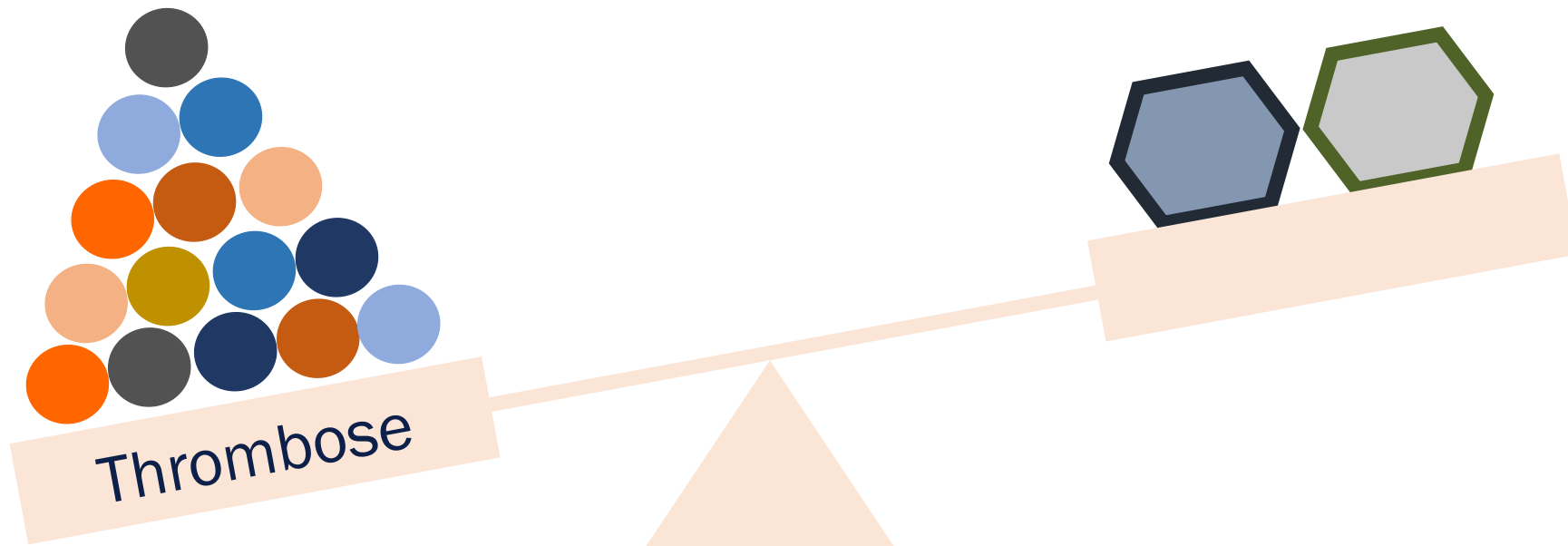


# La balance de l'hémostase

---

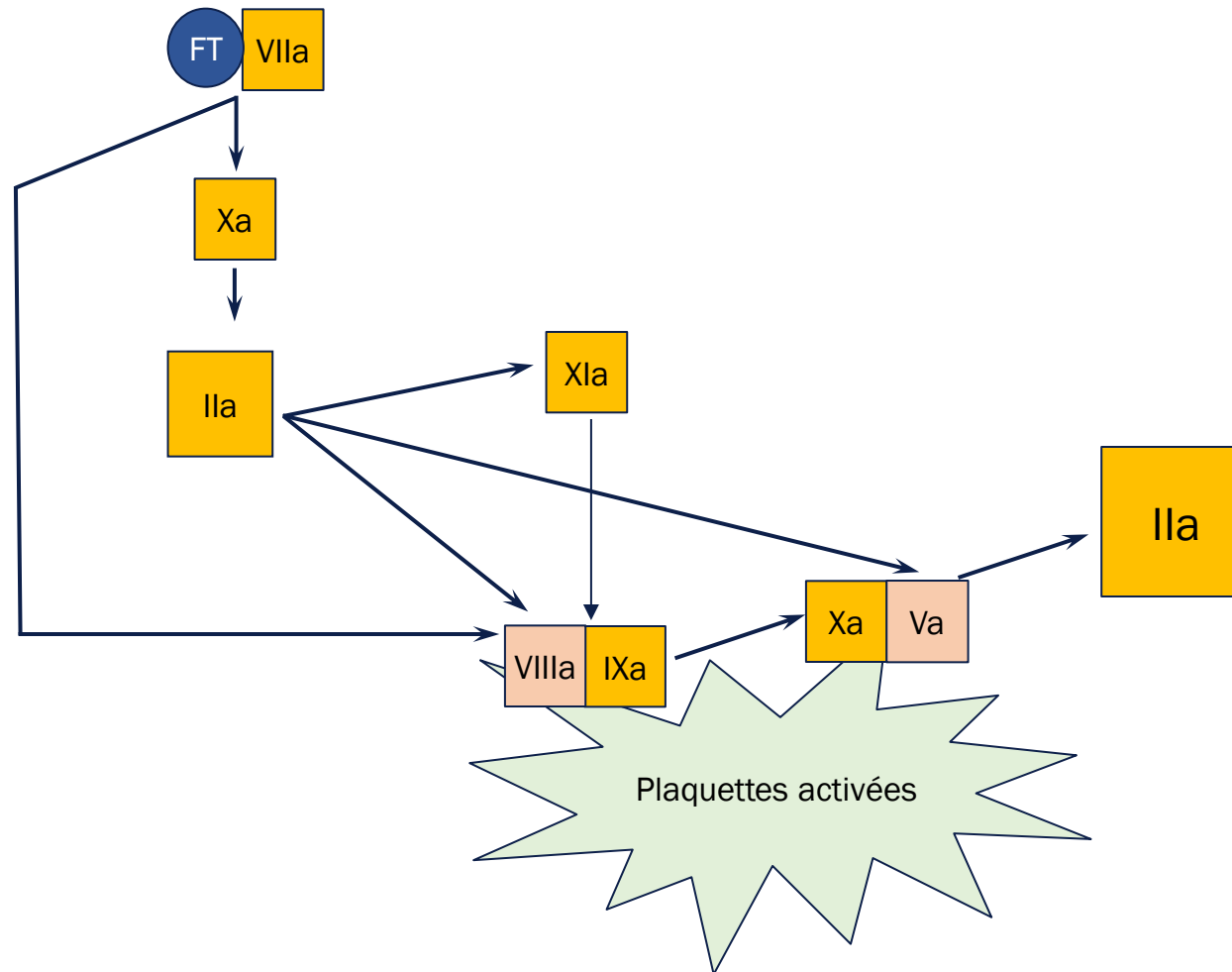
Facteurs de la coagulation

Inhibiteurs de la coagulation ↓

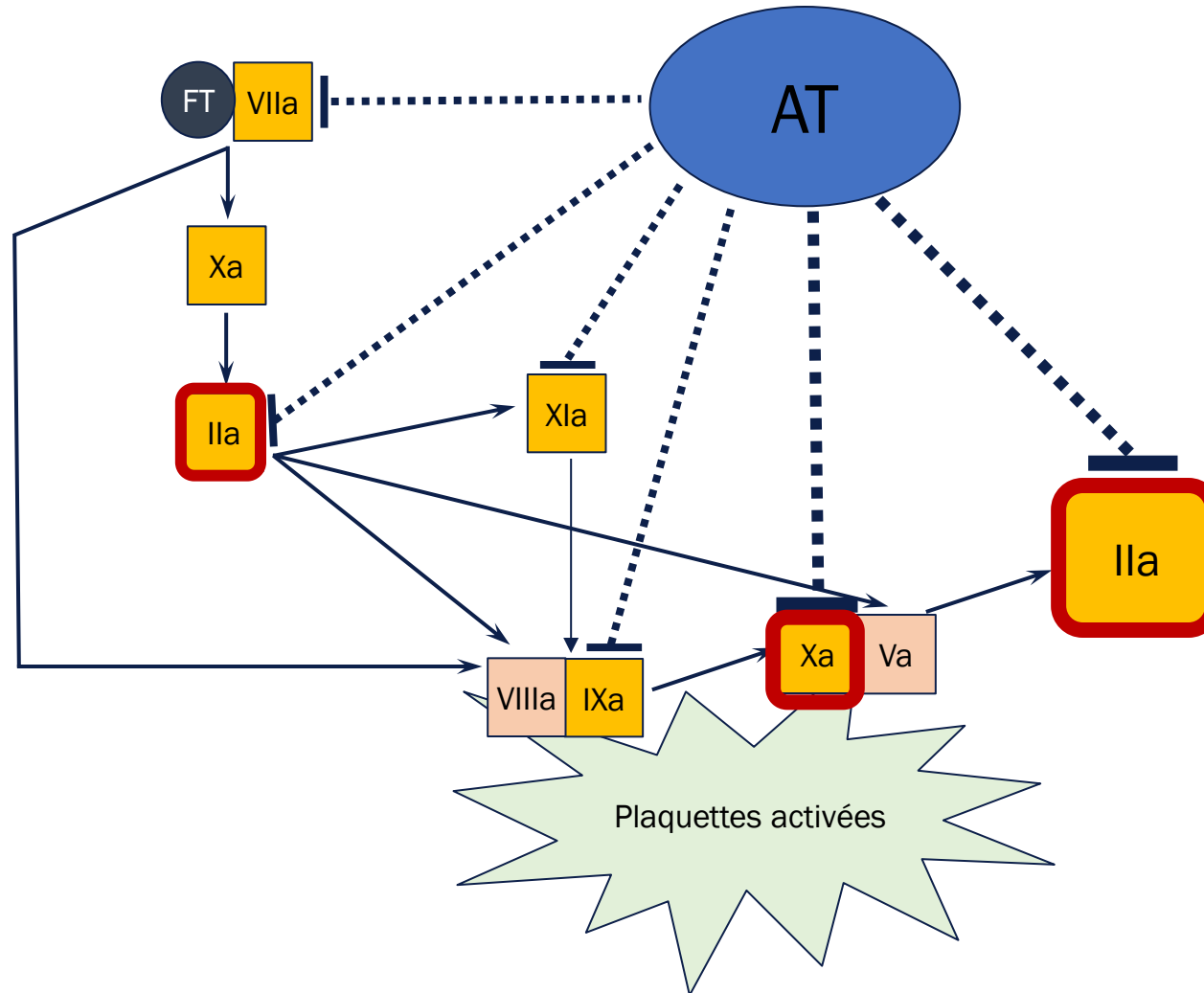


# Coagulation: rôles de thrombine (IIa)

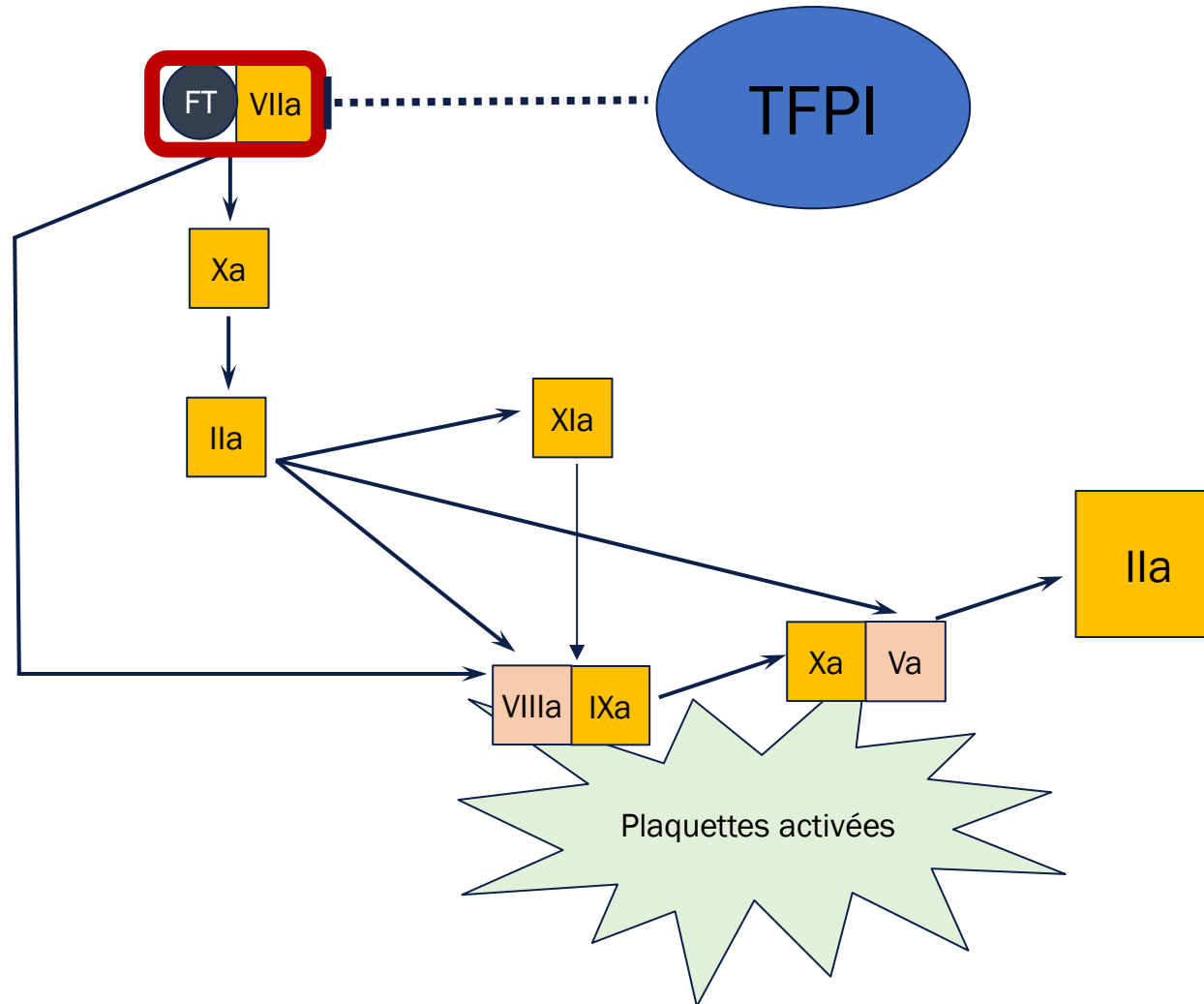
---



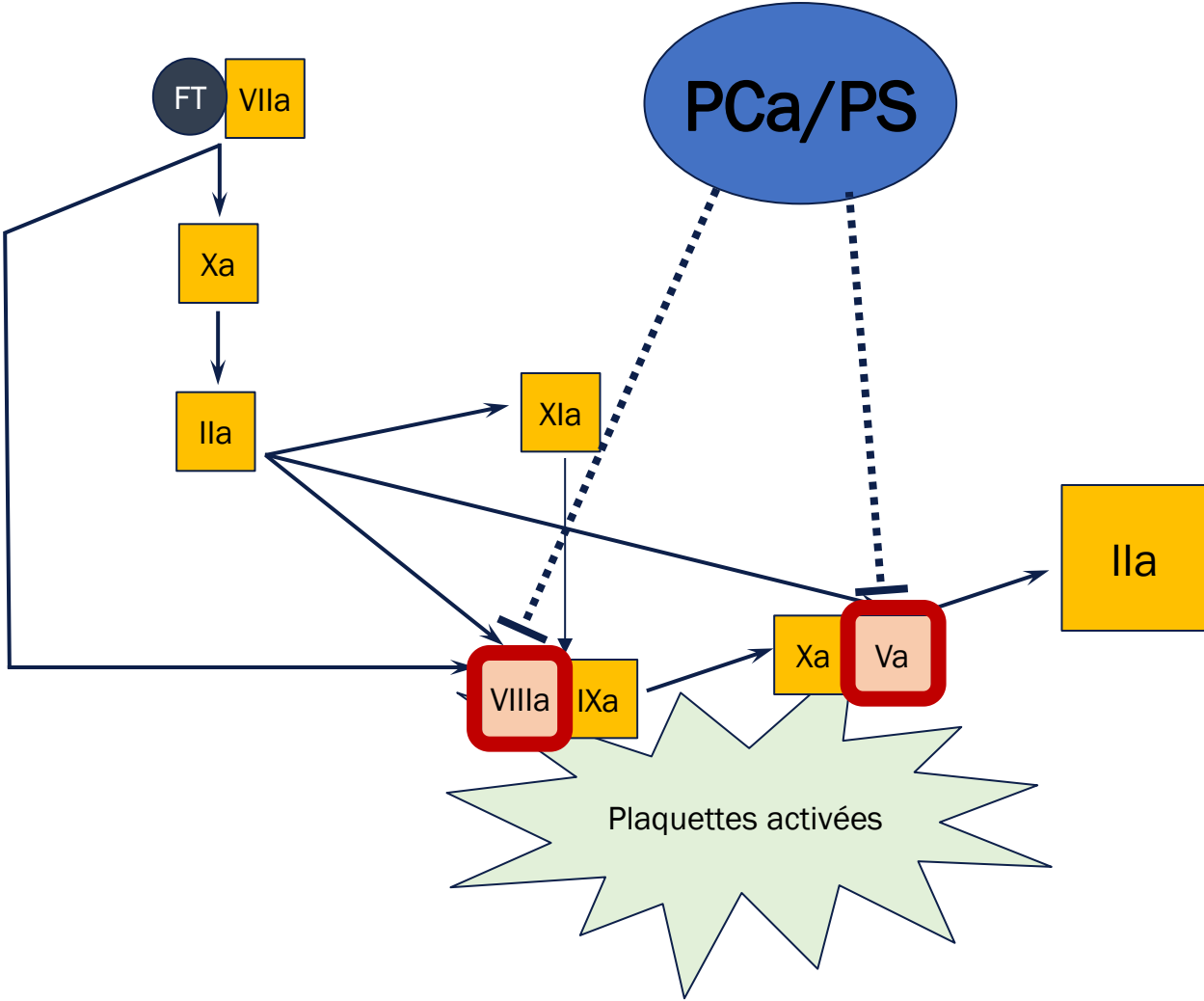
# Antithrombine: inhibiteur physiologique



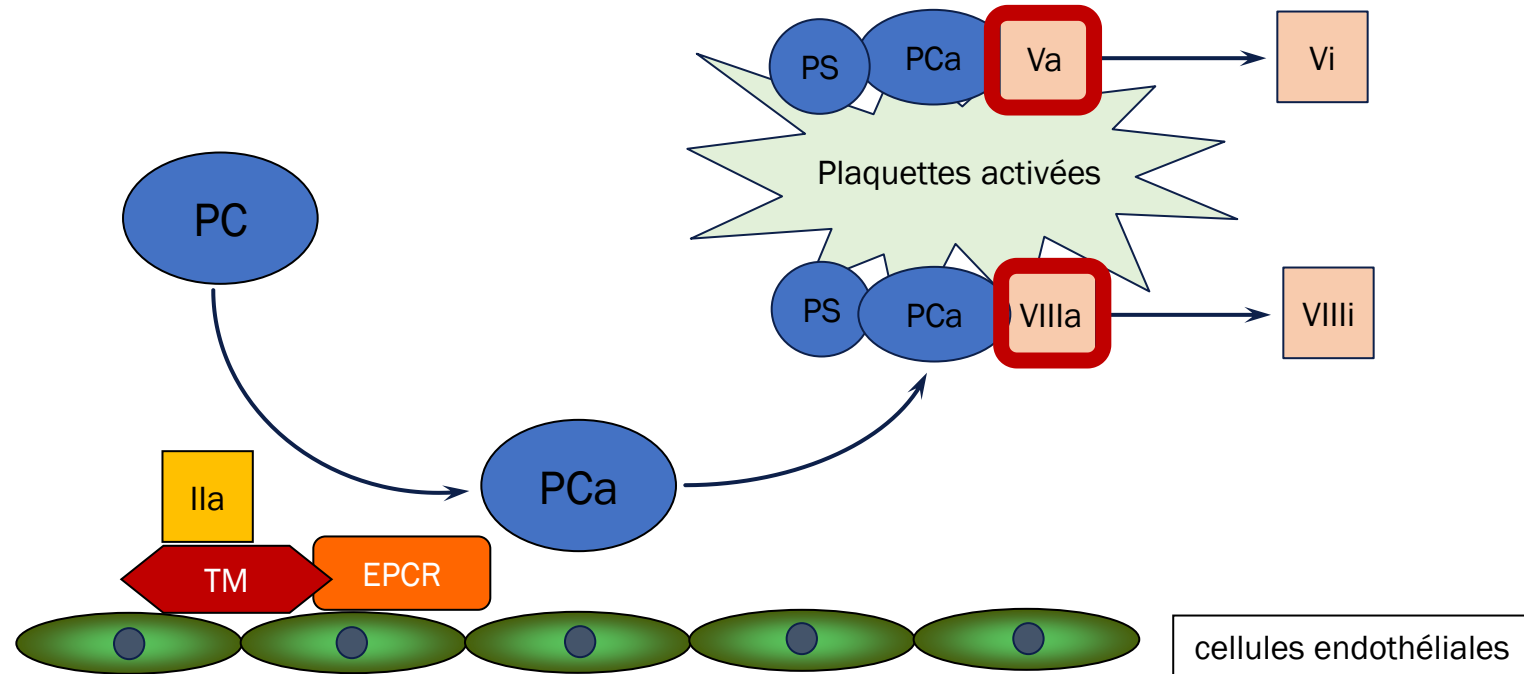
# TFPI (tissue factor pathway inhibitor)



# Protéine C (PC) et protéine S (PS)

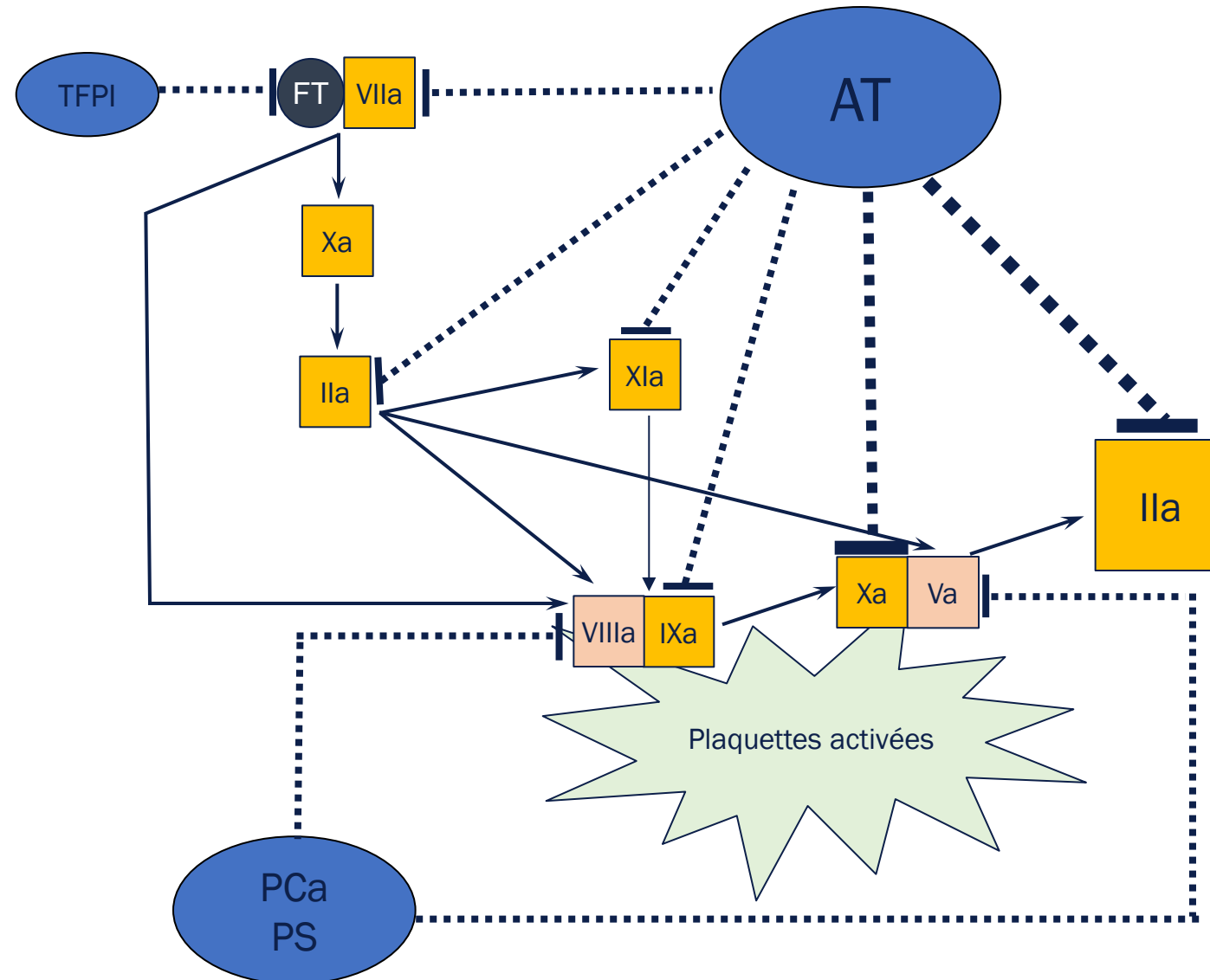


# Système thrombomoduline (TM) et PC/PS



- › Expression luminale de la TM – cellules endothéliales
- › **Activation de la PC** (zymogène) par la thrombine → PCa
- › Inhibition des FVa et FVIIIa par la PCa (inactivation favorisée par un **cofacteur = PS**)
- › PC et PS synthétisées par l'hépatocyte (**protéines dépendantes de la vitamine K**)

# Inhibiteurs physiologiques de la coagulation

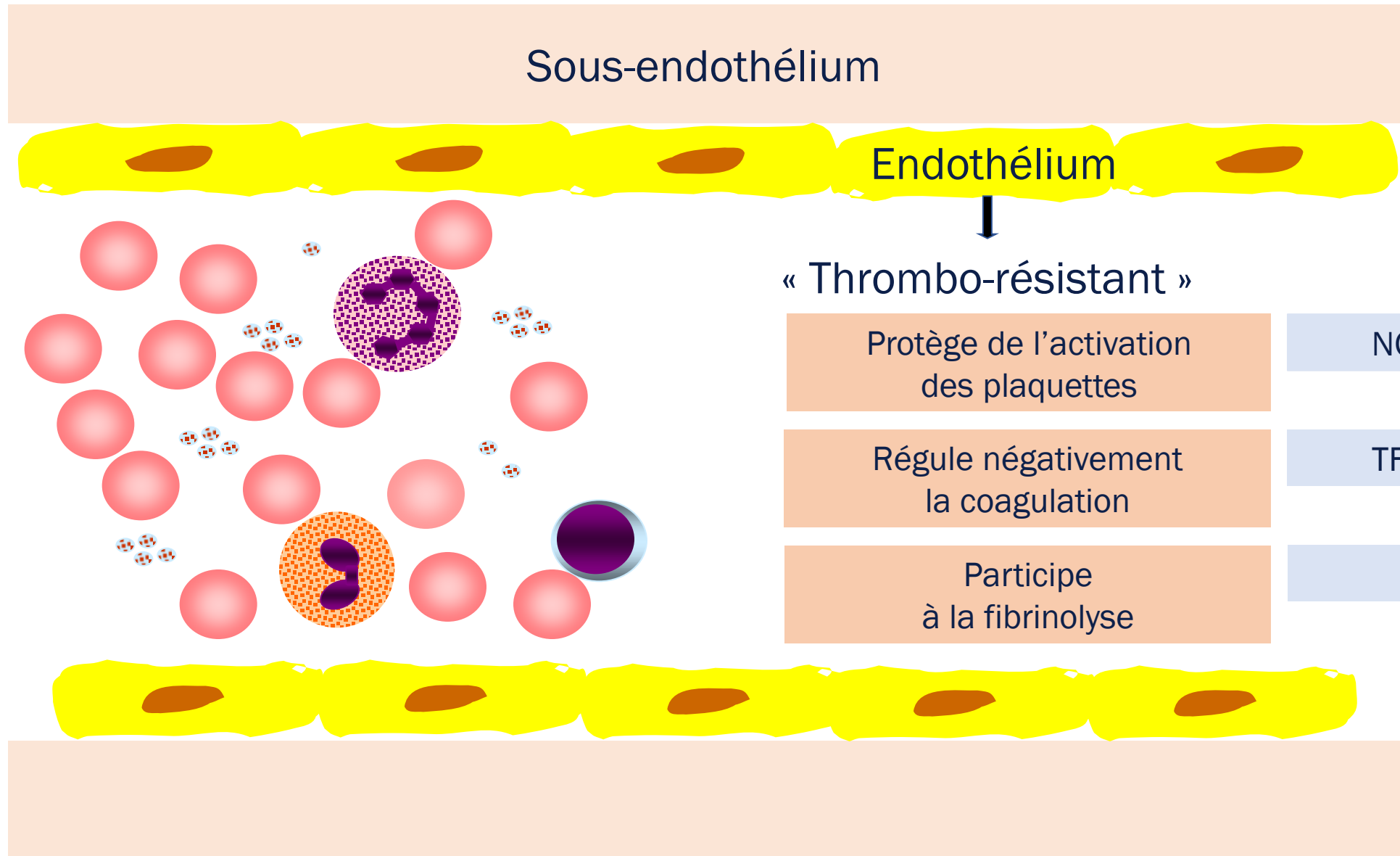


# Endothélium

---

- › L'endothélium **n'initie pas** le processus de la coagulation
- › L'endothélium participe au système **des inhibiteurs**
- › L'endothélium **n'est pas thrombogène**

# Endothelium



Sous-endothélium

Endothélium

« Thrombo-résistant »

Protège de l'activation  
des plaquettes

NO, PGI<sub>2</sub>

Régule négativement  
la coagulation

TFPI, TM

Participe  
à la fibrinolyse

t-PA

## Question 7

---

- › Concernant les inhibiteurs de la coagulation:
  - A. L'antithrombine inhibe le facteur VIIIa
  - B. La protéine S est le cofacteur de la protéine C activée
  - C. Le TFPI inhibe le facteur XIa
  - D. La thrombomoduline est exprimée à la surface de l'endothélium

# Coagulation et fibrinolyse: plan du cours

---

- › Coagulation: fonctionnement
  - › Le rôle
  - › Les acteurs
  - › Le scénario
- › Coagulation: sémiologie et exploration
- › Fibrinolyse
- › Inhibiteurs de la coagulation
- › Hémophilie et autres déficits factoriels

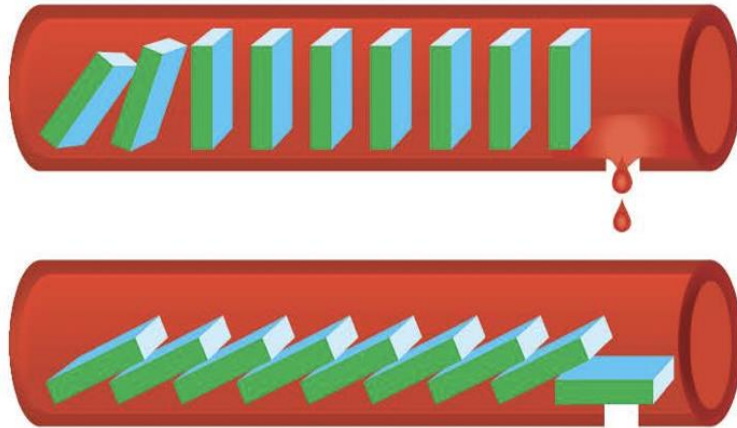
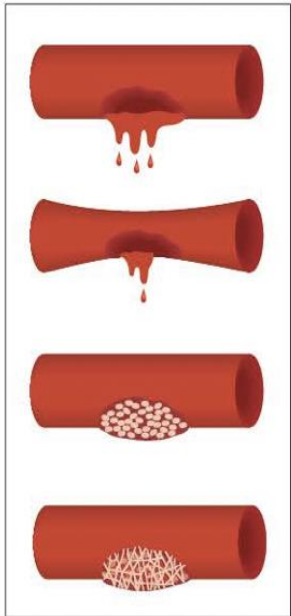
# Hémophilie

---

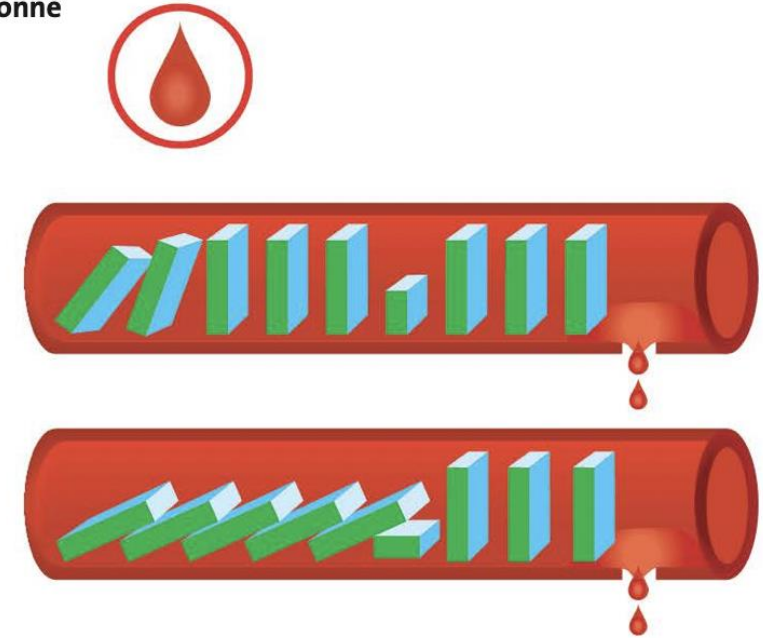
- › Maladie hémorragique due à un **déficit en facteur VIII** (hémophilie A) ou un **déficit en facteur IX** (hémophilie B)
- › 1/5'000 – 1/10'000 naissances mâles pour l'hémophilie A
- › 1/30'000 – 1/100'000 naissances mâles pour l'hémophilie B
- › Environ 600-700 patients avec hémophilie en Suisse

# Anomalie de la coagulation

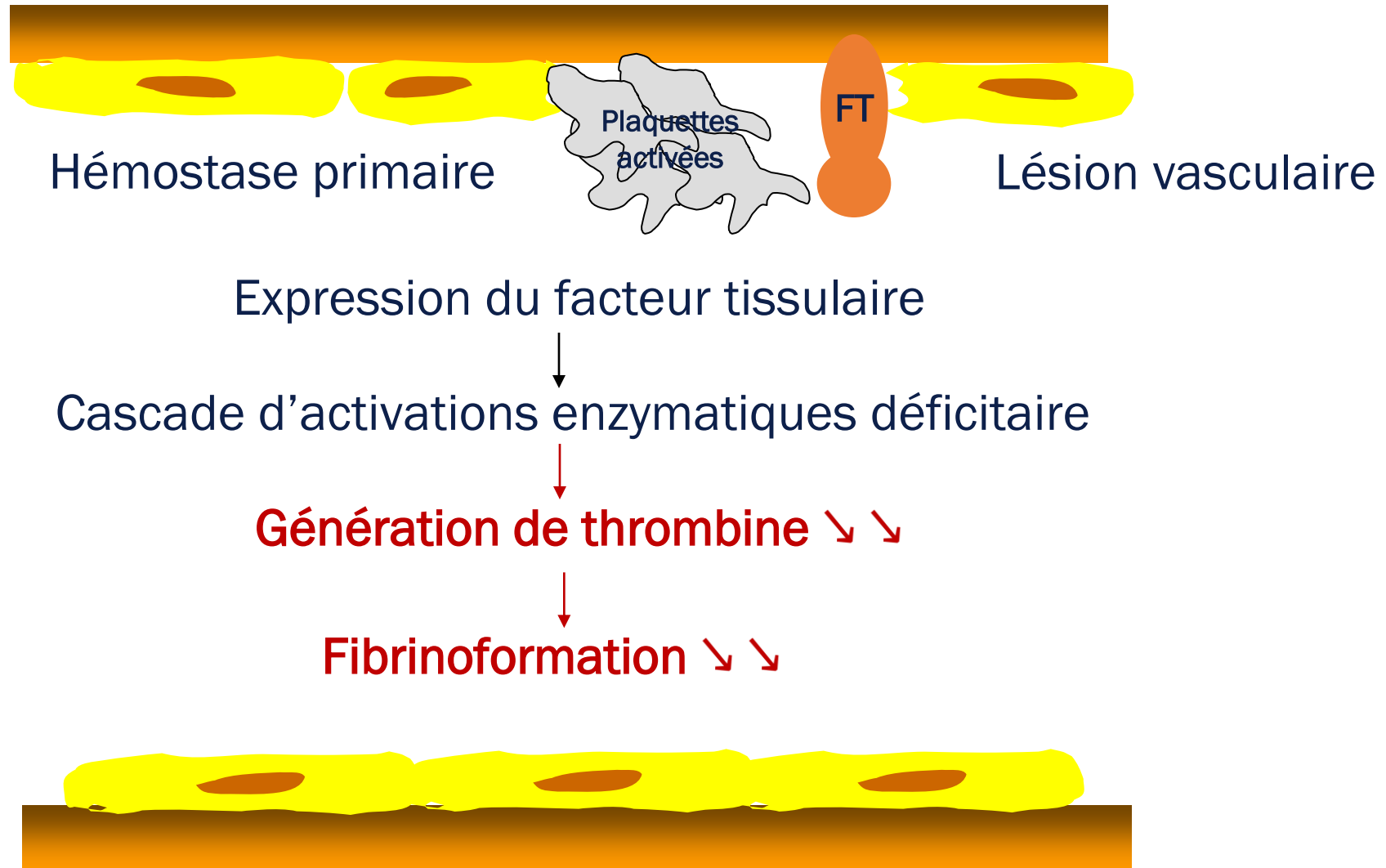
Coagulation normale



Coagulation chez une personne atteinte d'hémophilie

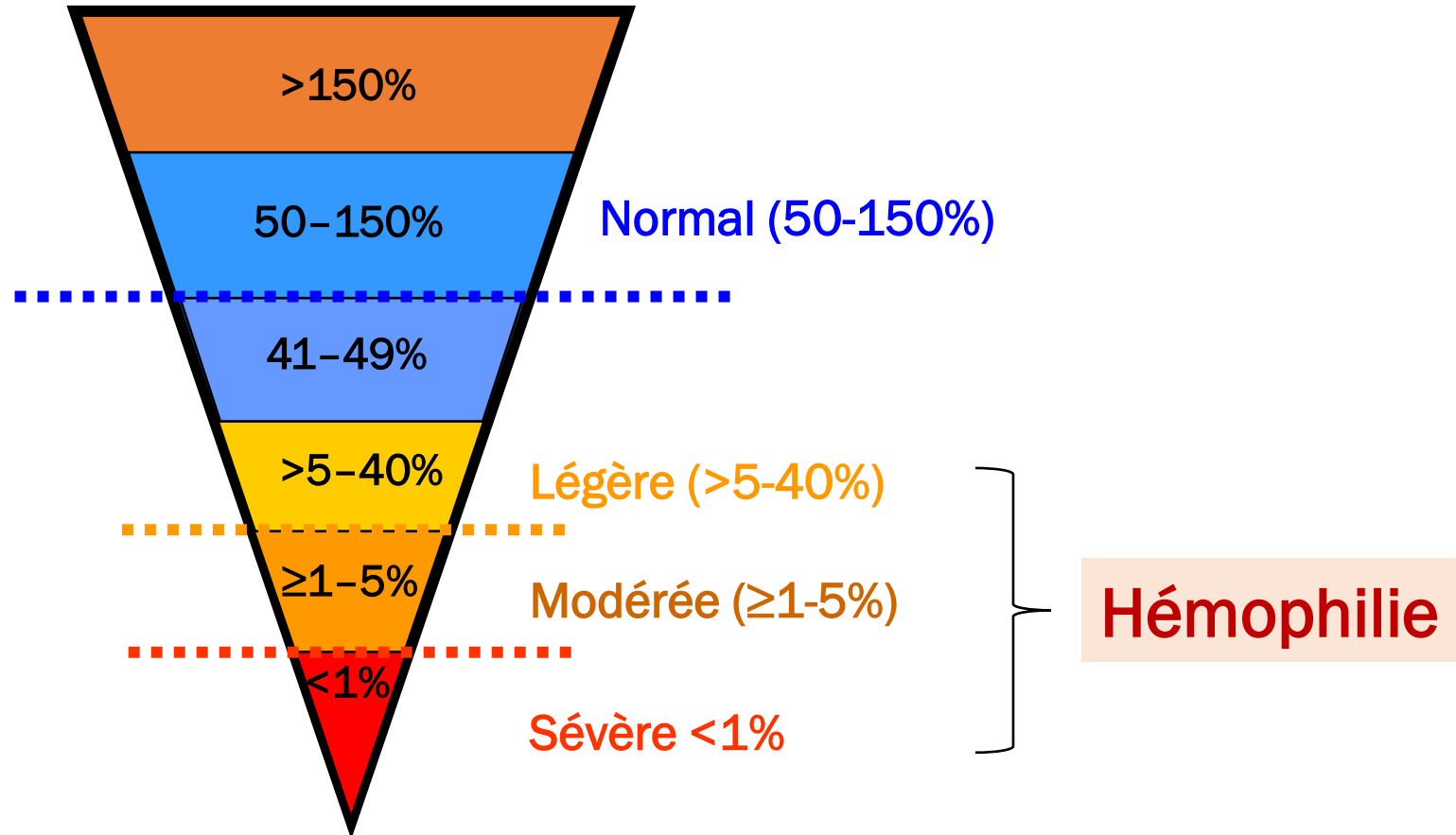


# Hémophilie: défaut de la coagulation



# Trois degrés de sévérité

---



# Gravité des symptômes

---

## › Hémophilie sévère

- › Saignement spontané (sans raison manifeste)
- › Saignement après petit traumatisme
- › 1-2x/mois mais parfois 1-2x/semaine

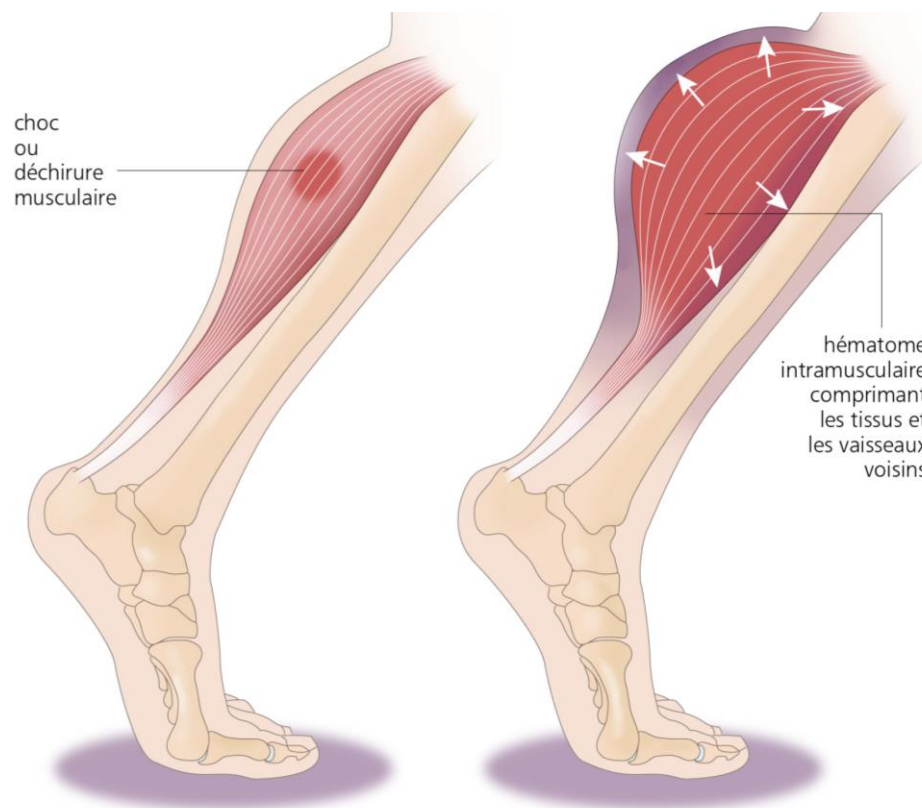
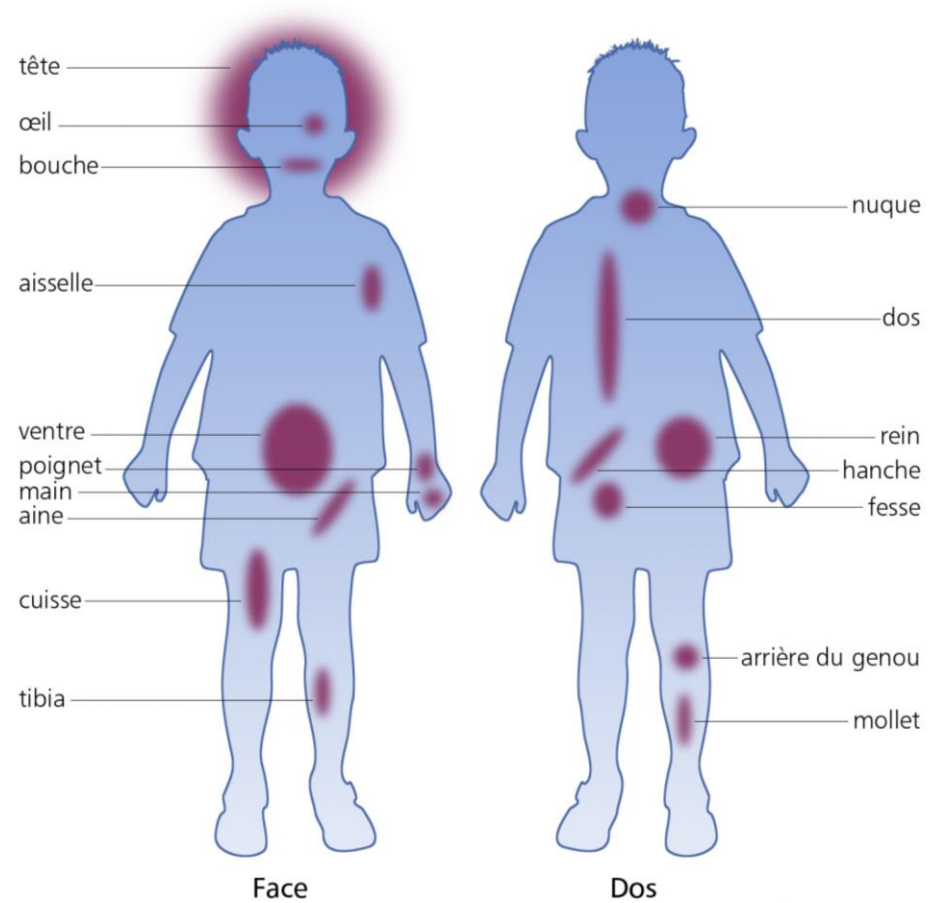
## › Hémophilie modérée

- › Saignement après traumatisme
- › Saignement durant intervention mineure

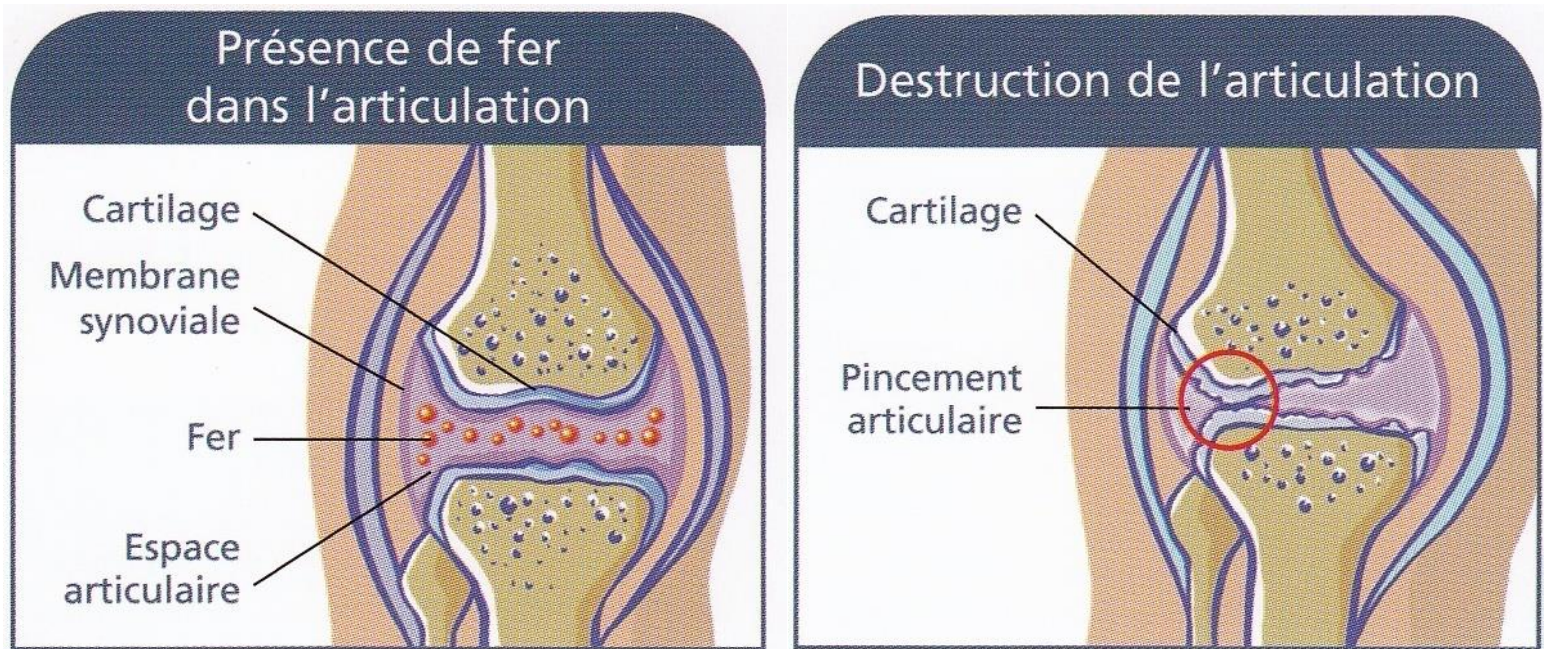
## › Hémophilie légère

- › Saignement seulement si traumatisme important ou chirurgie

# Types de saignements

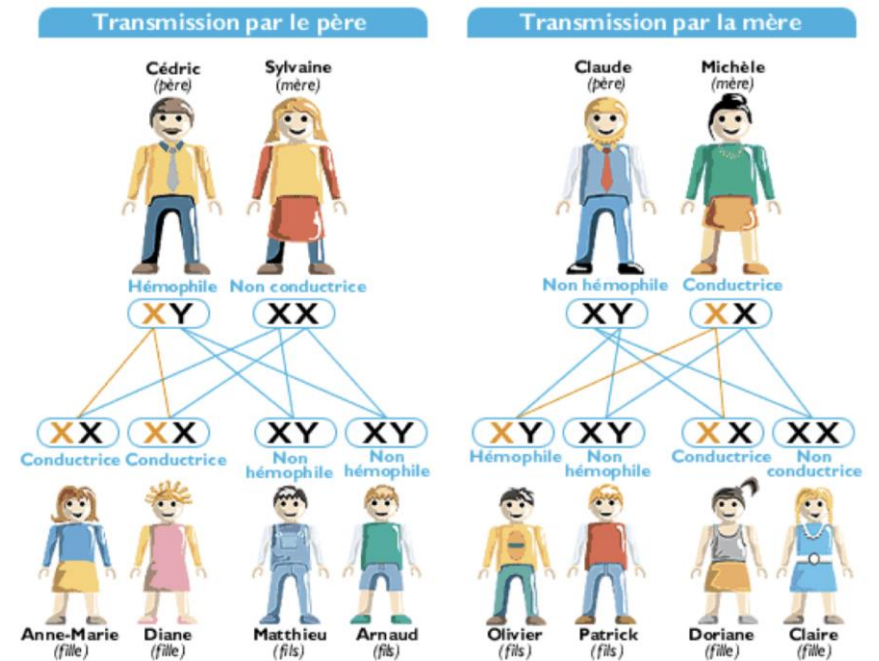


# Hémarthrose



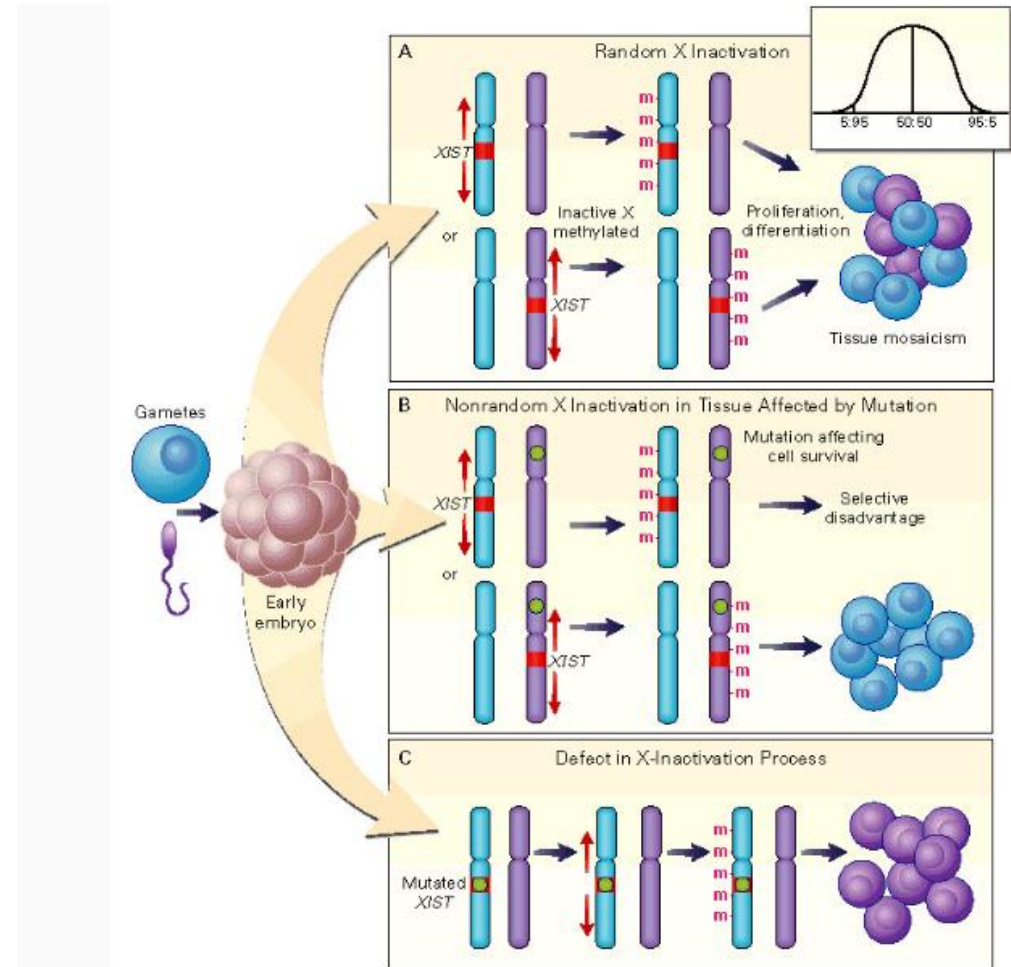
# D'où vient l'hémophilie

- › Anomalie présente dès la naissance:  
**constitutionnelle**
- › Anomalie héréditaire
  - › Transmise selon un mode récessif lié au **chromosome X**
  - › Variation délétère dans le gène qui gouverne la production des facteurs VIII ou IX
- › Dans 1/3 des cas, pas d'hémophilie dans la famille (mutation *de novo*)



# Femmes avec hémophilie

- › Les femmes peuvent aussi être hémophiles
- › Il y a une **activation aléatoire** d'un des chromosomes X
- › Si le chromosome X muté est surexprimé dans les hépatocytes, le taux de facteur VIII ou IX va diminuer



# Traitement de l'hémophilie

---

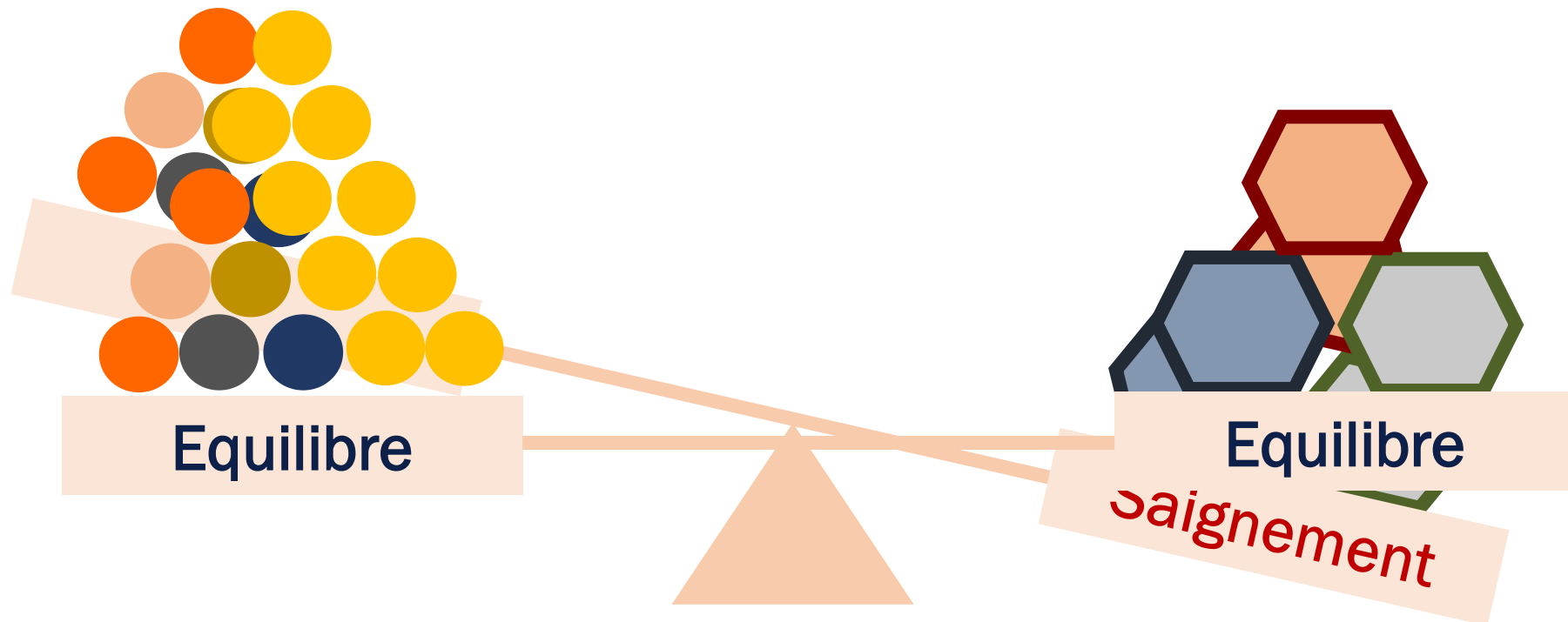
- › **Remplacer le facteur de coagulation** manquant
  - › Facteur VIII dans l'hémophilie A
  - › Facteur IX dans l'hémophilie B
- › **Possibilités**
  - › Plasma (contient tous les facteurs de coagulation)
  - › Concentrés de facteurs VIII ou IX
    - › Dérivés du plasma (donneurs de sang)
    - › Recombinants
- › **Injection du facteur de coagulation dans la veine**
- › **Risque de développer un anticorps inhibiteur**

# But du traitement de l'hémophilie

---

Hémophilie

Inhibiteurs de la coagulation



# Types de traitement

---

## › A la demande = traitement des hémorragies

- › Quand elles apparaissent (injection intraveineuse de facteur de la coagulation dès le début des symptômes => le plus vite possible)
- › Avant une intervention chirurgicale

## › En prophylaxie = traitement pour éviter les hémorragies (but = maintenir un taux de facteur minimal)

- › Injection intraveineuse régulière

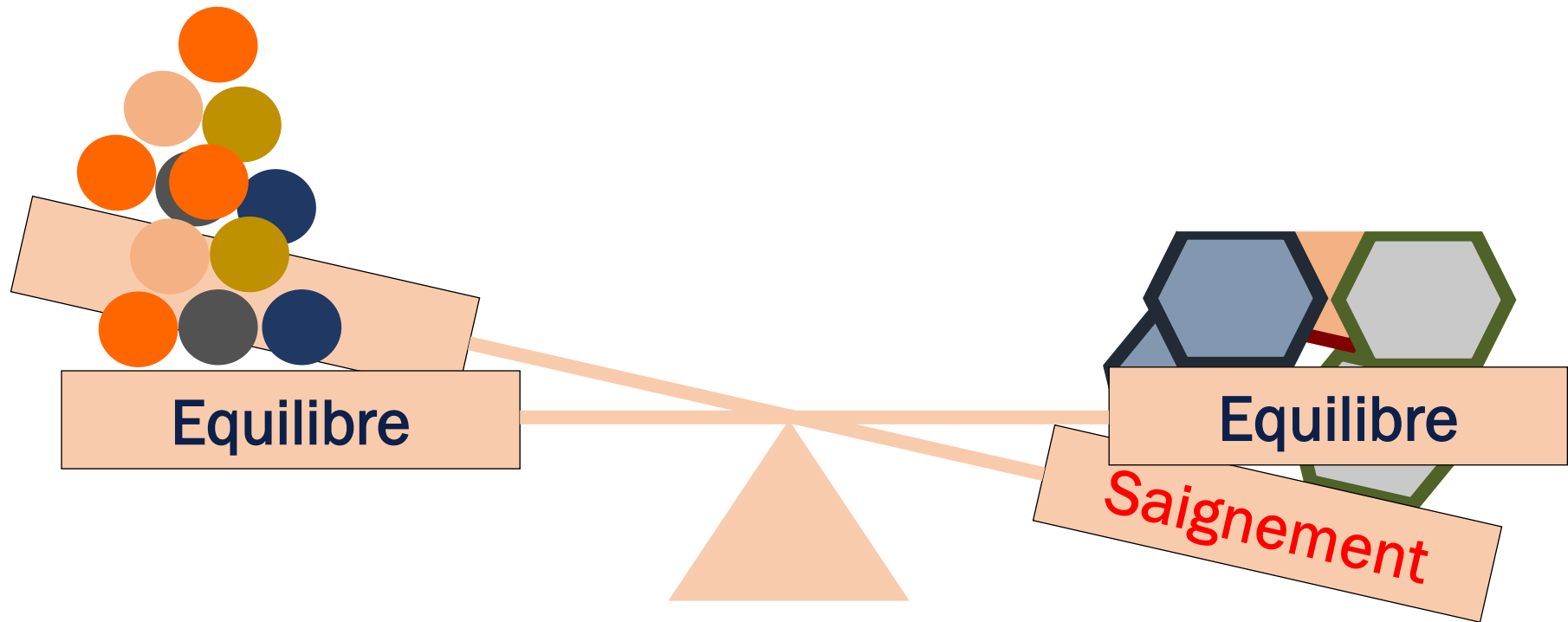
# Traitement de l'hémophilie en image

---



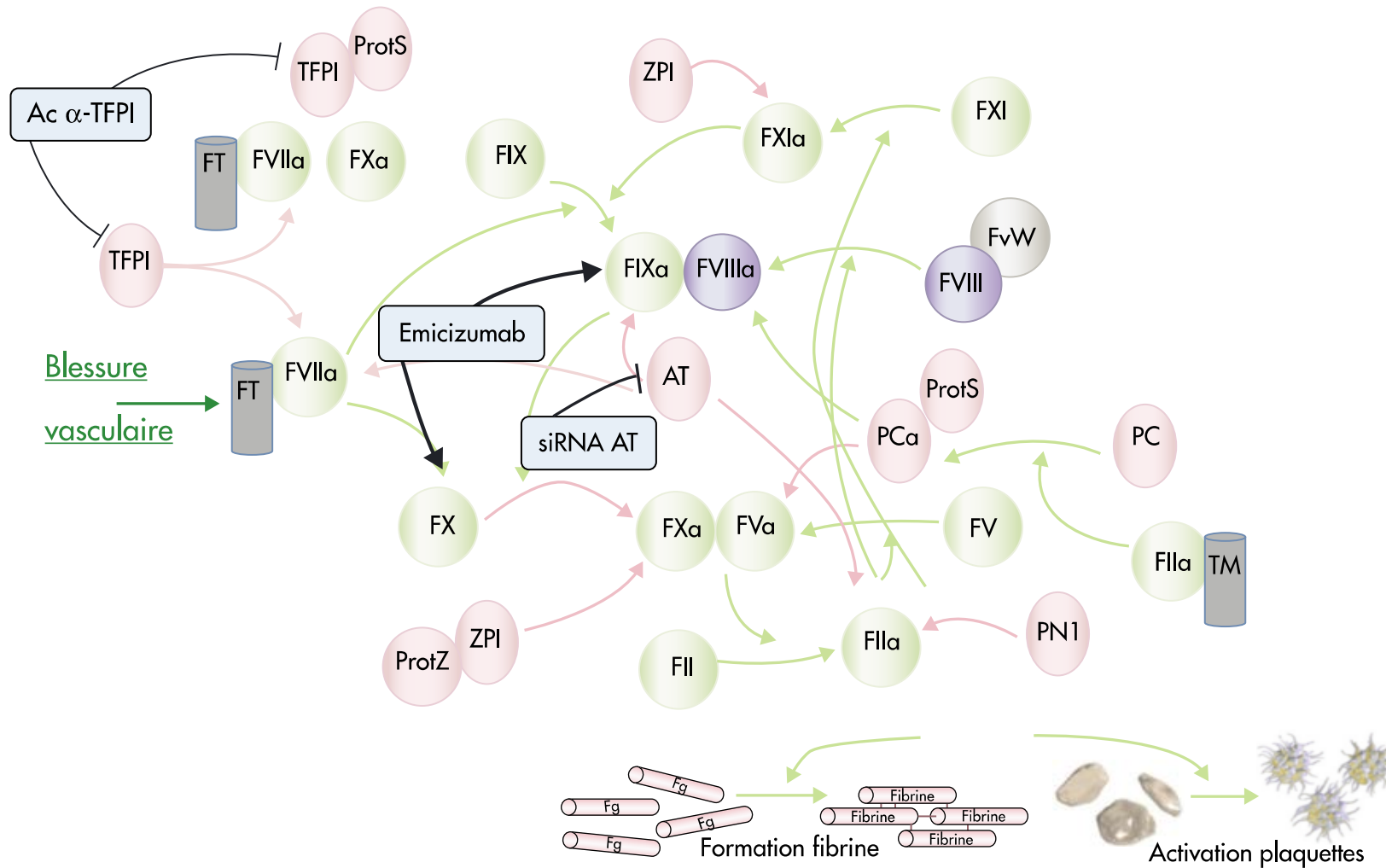
# Evolution des traitements

---

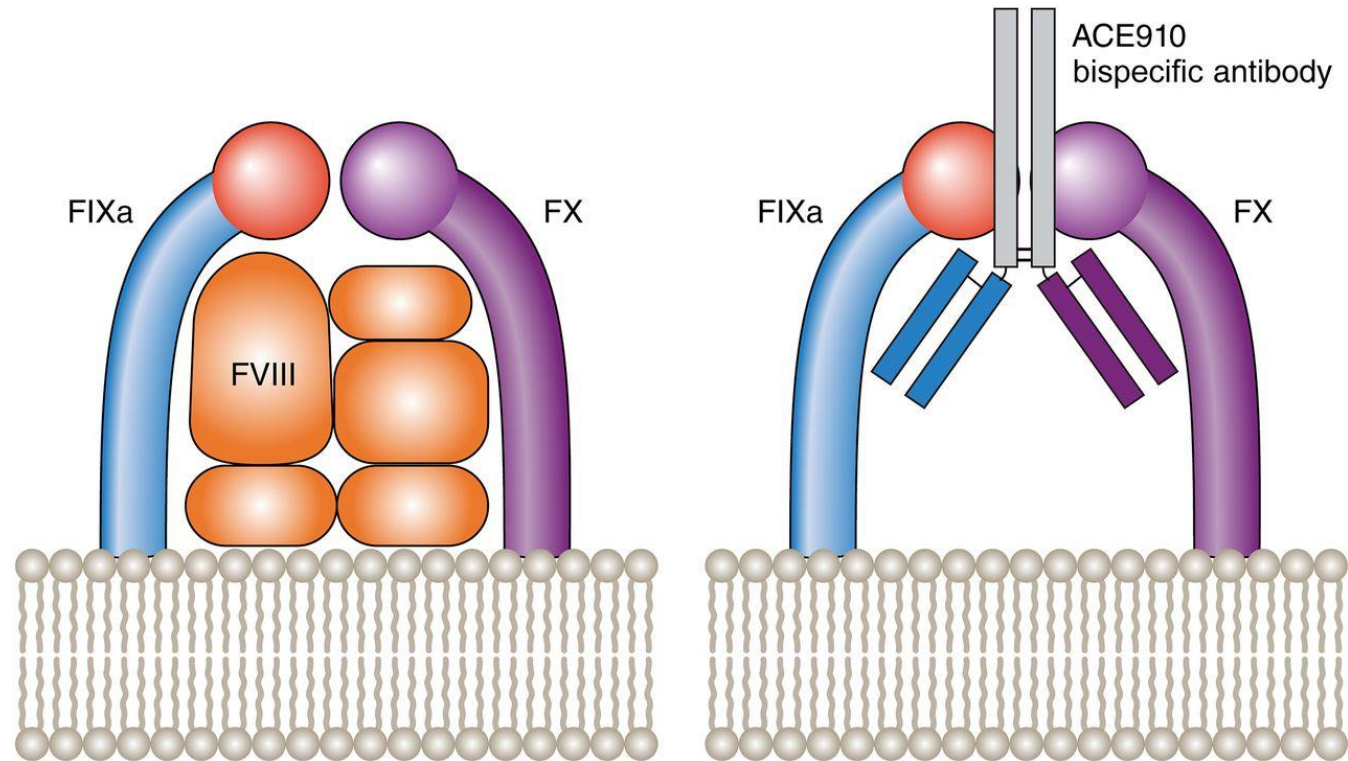


Restauration de l'équilibre de l'hémostase via les inhibiteurs

# Traitements non-facteurs

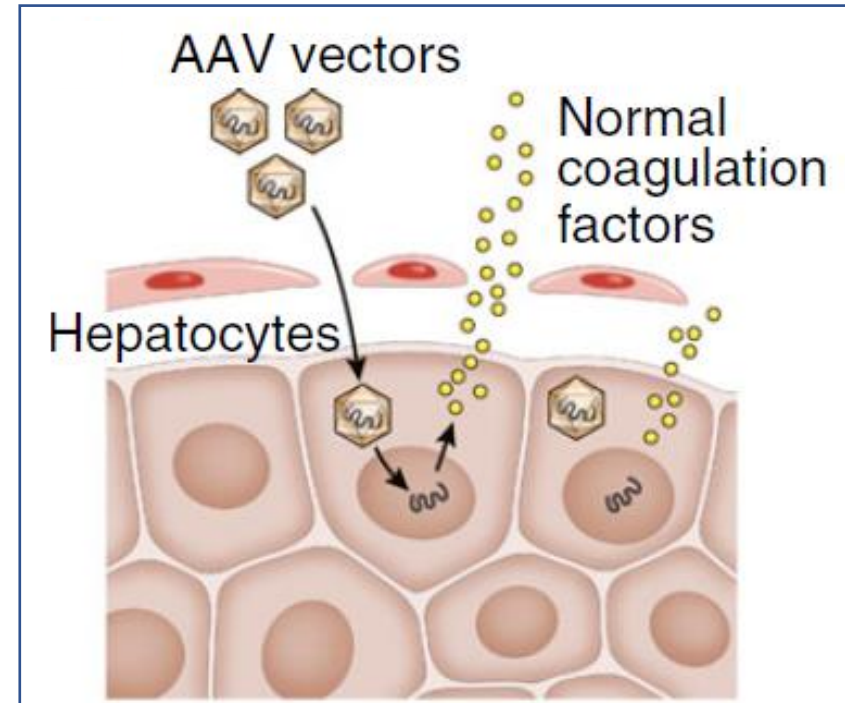
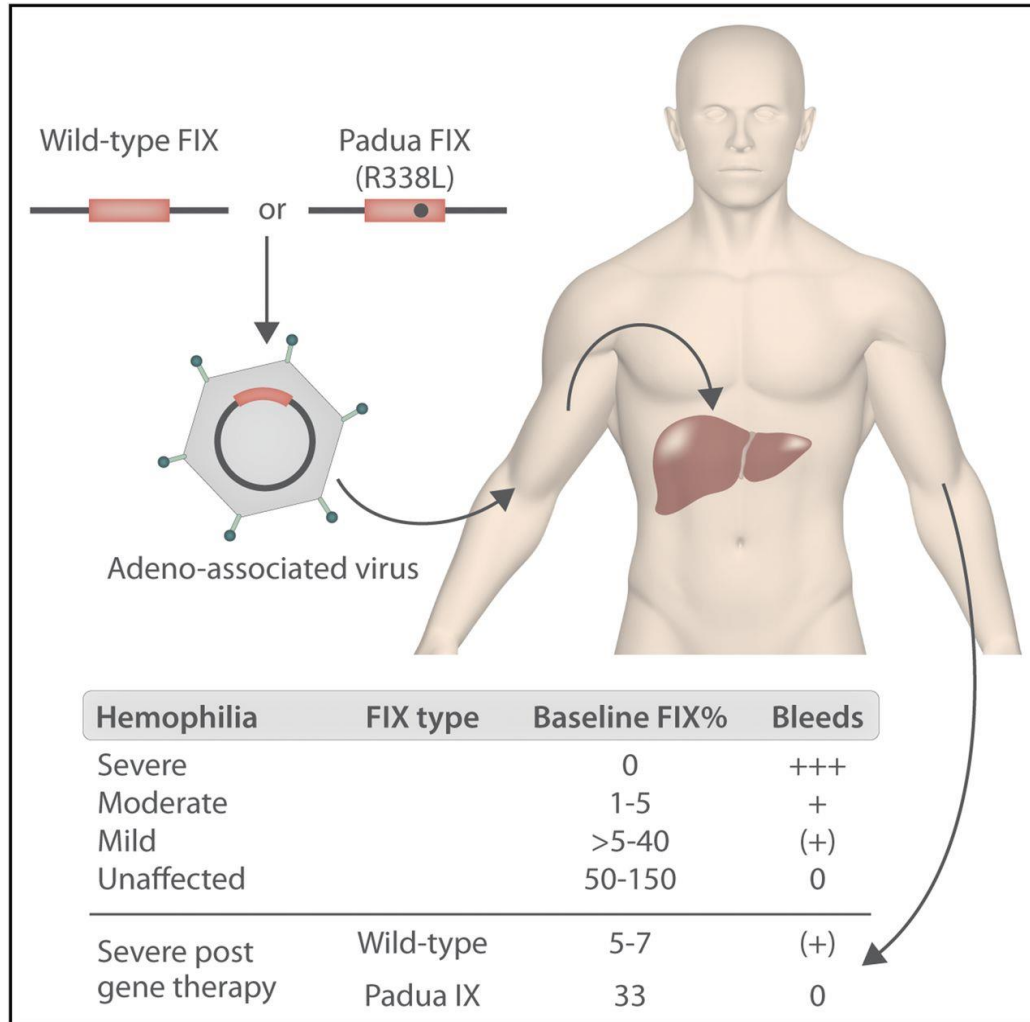


# Emicizumab

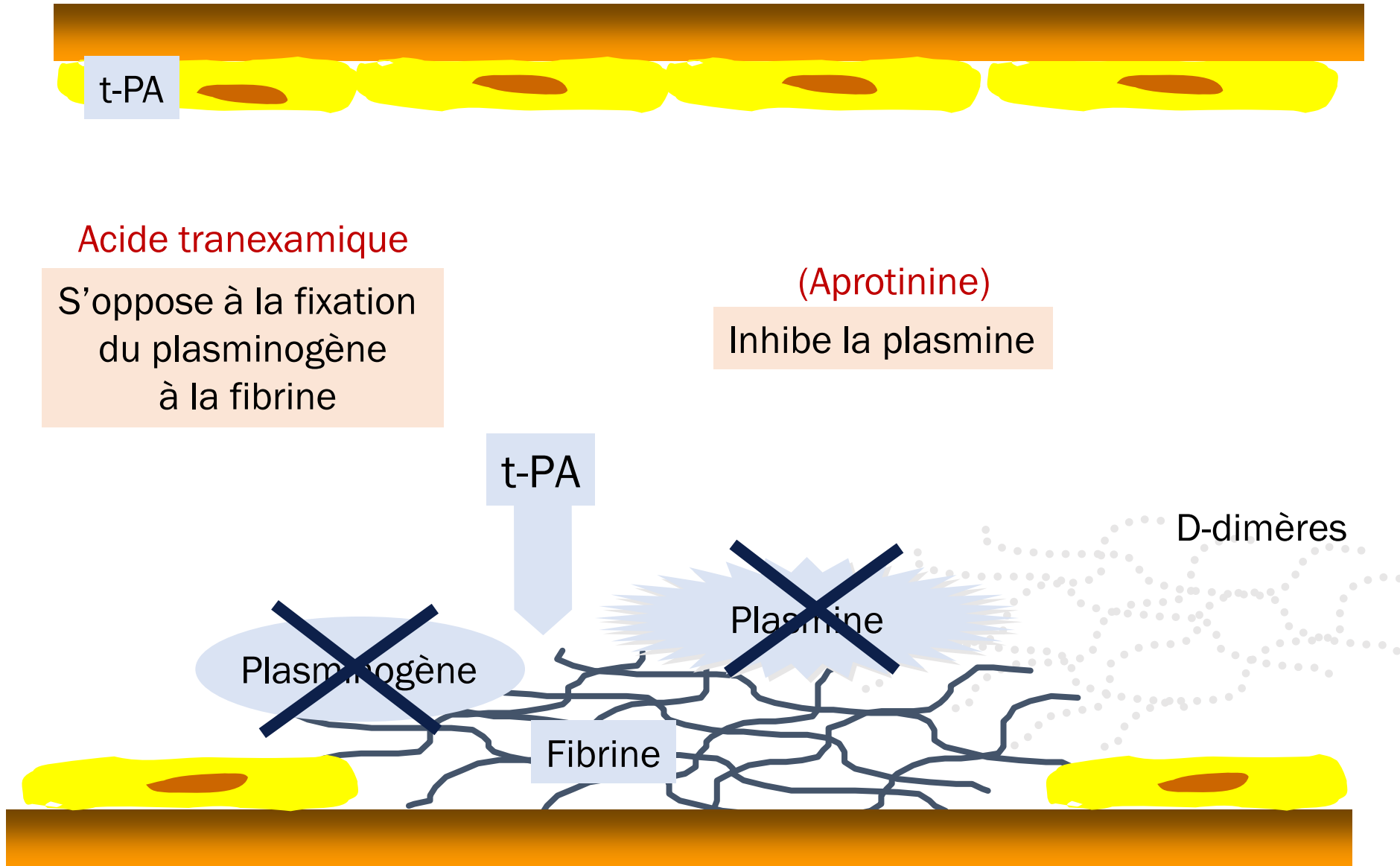


- Anticorps monoclonal bispécifique humanisé
- Restaure la fonction manquante du FVIII
- Pas d'homologie structurale avec le FVIII
- Administration sous-cutanée
- Très longue demi-vie

# La thérapie génique



# Les antifibrinolytiques



# La desmopressine

DDAVP : 1-déamino-8-arginine vasopressine,  
analogue de l'hormone post-hypophysaire antidiurétique

Corps de Weibel-Palade

sécrétion du  
facteur von Willebrand / FVIII  
↓  
↑ par 2 à 4 la concentration  
du vWF et FVIII

Effet immédiat mais transitoire  
et variable d'un patient à l'autre  
(toujours étudier la réponse)

# Autres déficits factoriels (rares)

---

- › Anomalies du fibrinogène
  - › Afibrinogénémie
  - › Hypofibrinogénémie
  - › Dysfibrinogénémie
- › Déficit en facteur II
- › Déficit en facteur V
- › Déficit en facteur VII
- › Déficit en facteur X
- › Déficit en facteur XI
- › Déficit en facteur XIII
- › Déficit combiné en facteur V + VIII

# Prévalence (des formes sévères)

---

Facteur déficitaire	Fréquence
VIII (hémophilie A)	1/10'000 naissances
IX (hémophilie B)	1/50'000 naissances

---

# Symptômes dépendent du taux de facteurs

---

- › Déficit en fibrinogène → 1 g/L
- › Déficit en facteur V → mauvaise corrélation, >10%
- › Déficit en facteur VII → mauvaise corrélation, >20%
- › Déficit en facteur X → >40%
- › Déficit en facteur XI → pas de corrélation, >20%
- › Déficit en facteur XIII → >30%
- › Déficit combiné en facteur V + VIII → >40%

# Saignements spécifiques

---



## Saignement à la chute du cordon ombilical

- › Déficit sévère en fibrinogène
- › Déficit en facteur XIII



## Hémorragie cérébrale

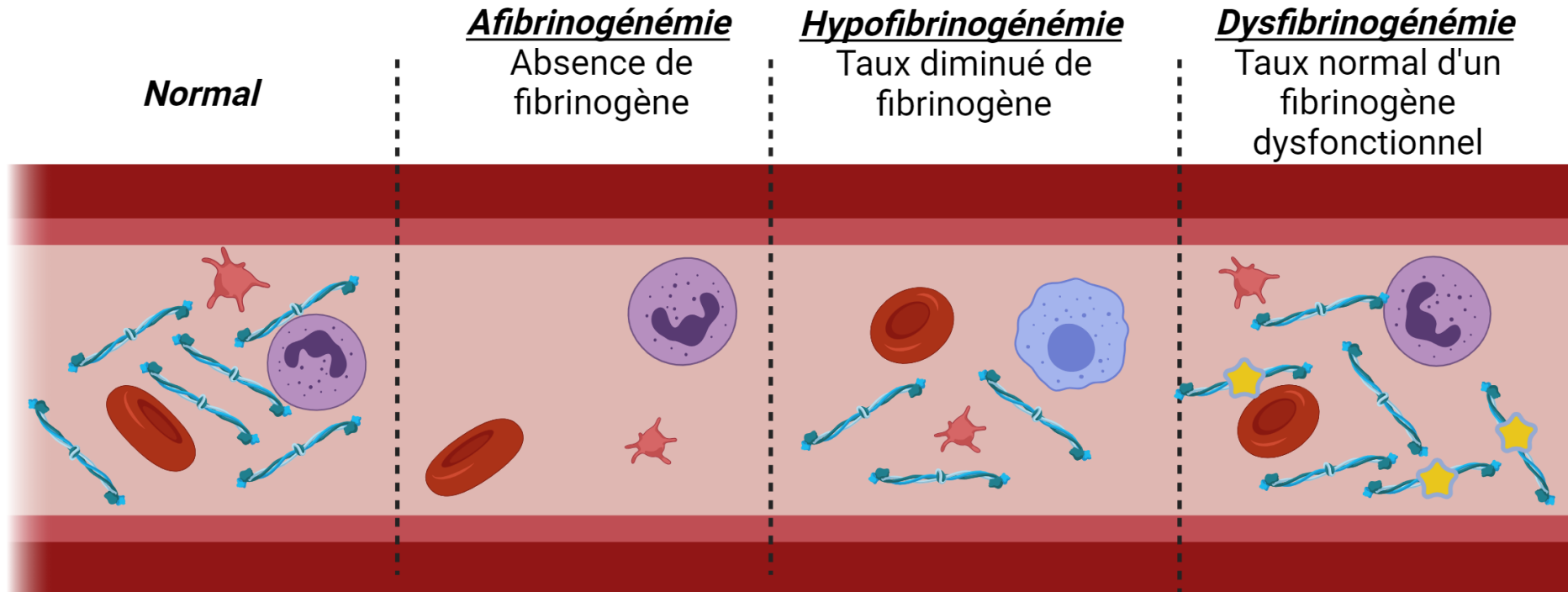
- › Déficit sévère en fibrinogène
- › Déficit en facteur XIII
- › Déficit en facteur X



## Mauvaise cicatrisation

- › Déficit sévère en fibrinogène
- › Déficit en facteur XIII

# Anomalies du fibrinogène

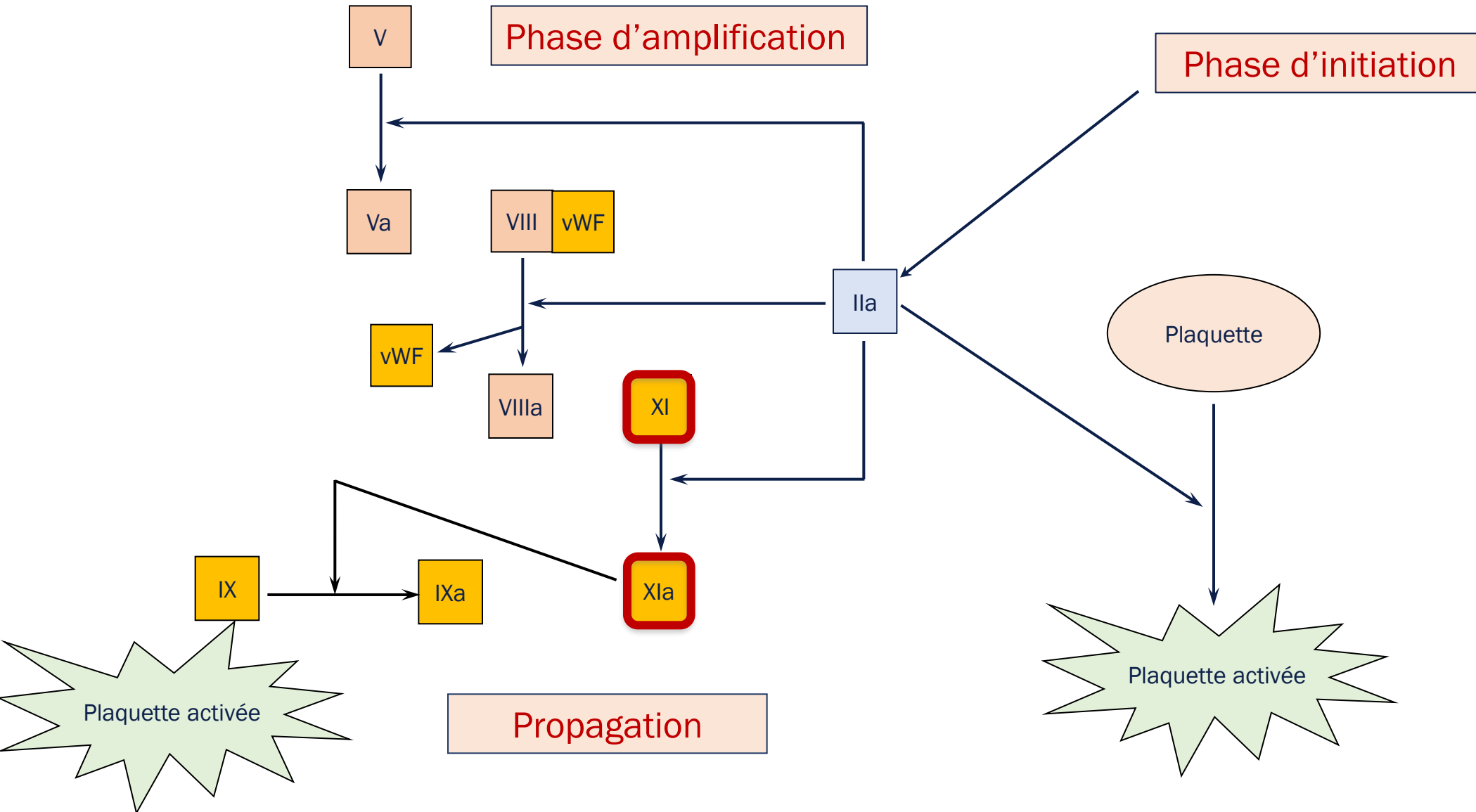


# Déficit en facteur XI

---

- › Relativement fréquent chez
  - › Prévalence élevée de porteurs (8-9%) dans la population juive ashkénaze
  - › Forme cliniquement sévère chez 1/450 personnes
- › Pas de corrélation entre le taux du facteur et le risque hémorragique
- › Le risque hémorragique (surtout muqueux) est en lien avec une baisse de la génération de thrombine et une hyperfibrinolyse

# Rôle du facteur XI dans la coagulation



## Question 8

---

› Concernant l'hémophilie:

- A. L'hémophilie A est plus fréquente que l'hémophilie B
- B. Les symptômes hémorragiques ne dépendent pas du taux de facteur déficitaire
- C. Elle est associée à une diminution de la génération de thrombine
- D. Elle est associée à une augmentation de la fibrinoformation

## Question 9

---

- › Concernant les traitements de l'hémophilie:
  - A. L'acide tranexamique bloque le tPA
  - B. La desmopressine augmente le taux de facteur IX
  - C. L'hémophilie sévère nécessite un traitement en prophylaxie
  - D. L'administration de facteur VIII comporte un risque de développer des anticorps inhibiteurs

## Question 10

---

- › Concernant le déficit en facteur XI:
  - A. Le risque hémorragique dépend du taux de facteur XI
  - B. Il est associé à une baisse du taux de prothrombine
  - C. Il est transmis par les femmes et ne touche que les hommes
  - D. Il est plus fréquent chez certaines populations comme les juifs ashkénazes

# Question 11

---

- › Quel profil évoque le plus une hémophilie:
  - A. Temps de Quick diminué, aPTT normal
  - B. Il est associé à une baisse du taux de prothrombine
  - C. Temps de prothrombine augmenté, TT augmenté
  - D. TP normal, aPTT augmenté, TT normal

# Fin du cours maladies de l'hémostase 3

---

