

DES Hématologie – Phase Socle

Mardi 8 avril 2025

Hémostase : généralités, maladies hémorragiques

Bérangère JOLY

Service d'hématologie biologique, laboratoire national ADAMTS13, hôpital Lariboisière

AP-HP.Nord, Université Paris Cité

Centre National de Référence des Microangiopathies Thrombotiques (CNR-MAT)

Filière Maladies Rares Immuno-Hématologiques (MaRIH)

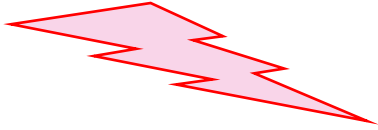
INSERM UMRS-1138, Equipe 10, Centre de Recherche des Cordeliers

Objectifs pédagogiques

- Comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'hémostase
- Connaître la démarche diagnostique devant un syndrome hémorragique
- Connaître les tests de dépistage d'une anomalie de la coagulation et savoir les interpréter dans le cadre d'un risque hémorragique
- Connaître les principes thérapeutiques et la prise en charge des urgences hémorragiques

Hémostase (1)

lésion



Hémostase primaire

- Vasoconstriction, *immédiate*
- Adhésion plaquettaire, *secondes*
- Agrégation plaquettaire, *minutes*

Coagulation

- Activation des facteurs de la coagulation
- Formation de fibrine, *minutes*

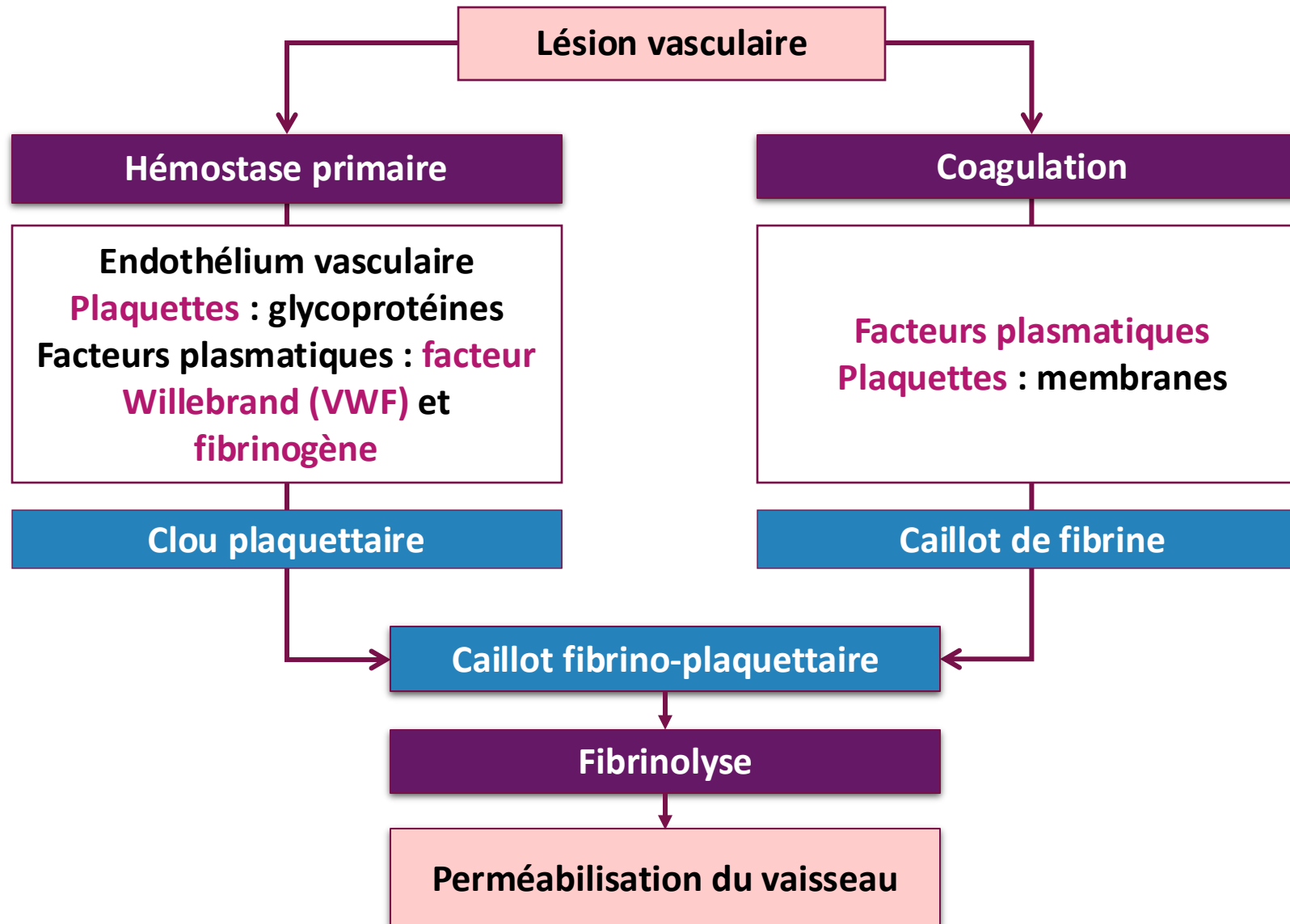
Fibrinolyse

- Activation, *minutes*
- Lyse du caillot, *heures*



Caillot fibrino-plaquettaire

Hémostase (2)



Hémostase primaire

- **Processus physiologique visant à arrêter le saignement au niveau d'une brèche vasculaire par la formation d'un caillot (thrombus)**
- **3 étapes**
 - Vasoconstriction : temps vasculaire (endothélium et sous-endothélium, collagène)
 - Adhérence des **plaquettes** au collagène du sous-endothélium via le **facteur Willebrand** (VWF)
 - Agrégation des plaquettes entre elles via le **fibrinogène**

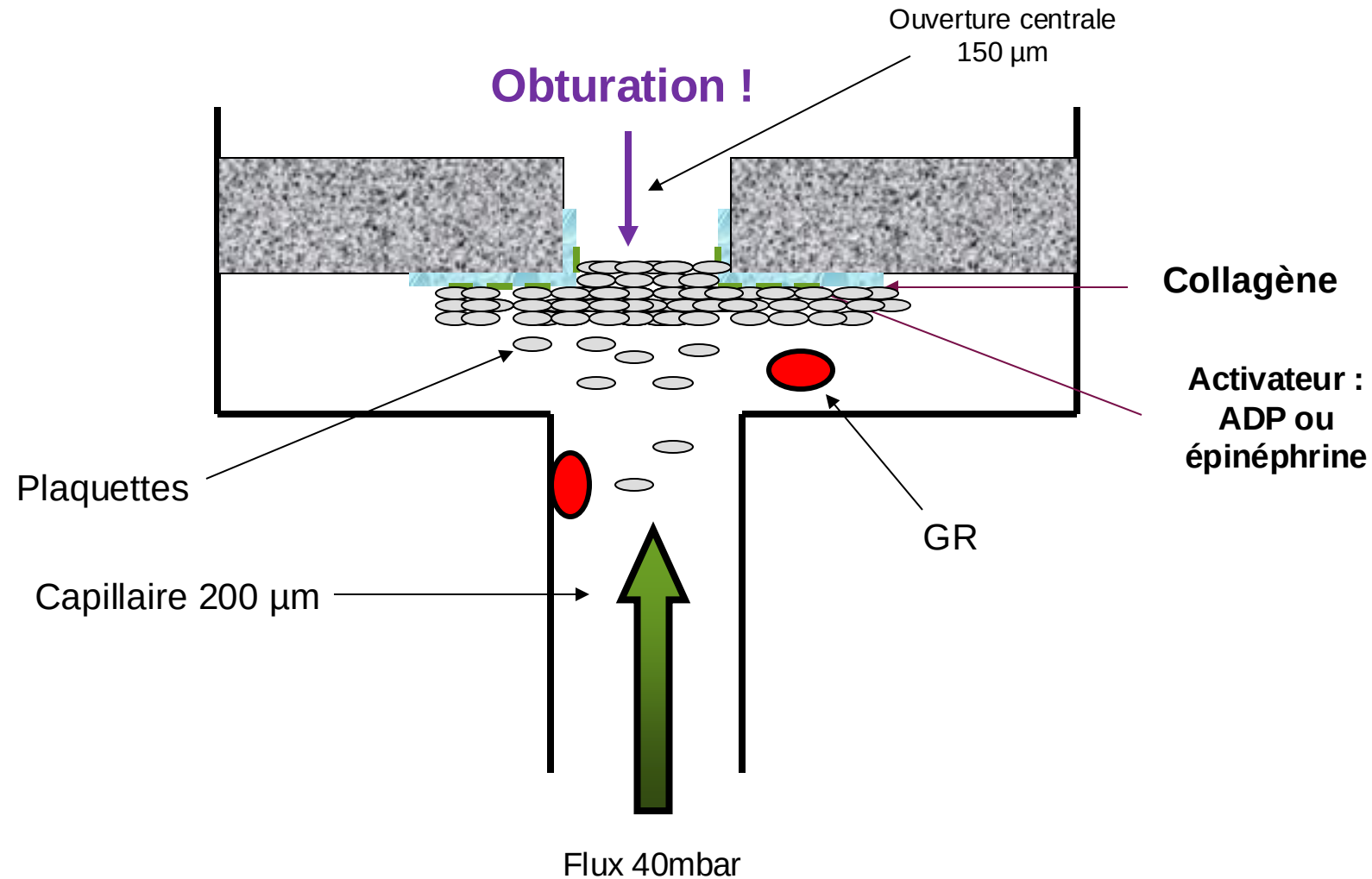
Temps d'occlusion plaquettaire (TOP sur PFA®)

- **Test *ex vivo*** réalisé sur un analyseur reproduisant les conditions de flux de la microcirculation
- **Valeurs de référence** : sur sang citraté 0,129M ou 0,109M (#12% plus courts)
 - Cartouche collagène/épinéphrine : 85-165 sec
 - Cartouche collagène/ADP : 71-118 sec
- **Reproductibilité satisfaisante**
- **Sensibilité excellente pour la maladie de Willebrand** (*sauf VWD2N*)
 - Cartouche collagène/ADP > collagène/épinéphrine
- **Pas spécifique d'une maladie de Willebrand**
- **Doit être interprété au regard de l'hémogramme** :
 - Le TOP doit être normal si Hte > 35 % et NP > 150 G/L
 - Le TOP peut être allongé si Hte < 28 % ou NP < 90 G/L



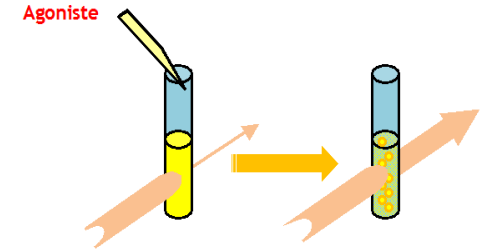
➔ **test de dépistage simple et rapide d'une maladie de Willebrand** (*mais ne dispense pas d'investigations plus approfondies*)

Temps d'occlusion plaquettaire (TOP sur PFA®)

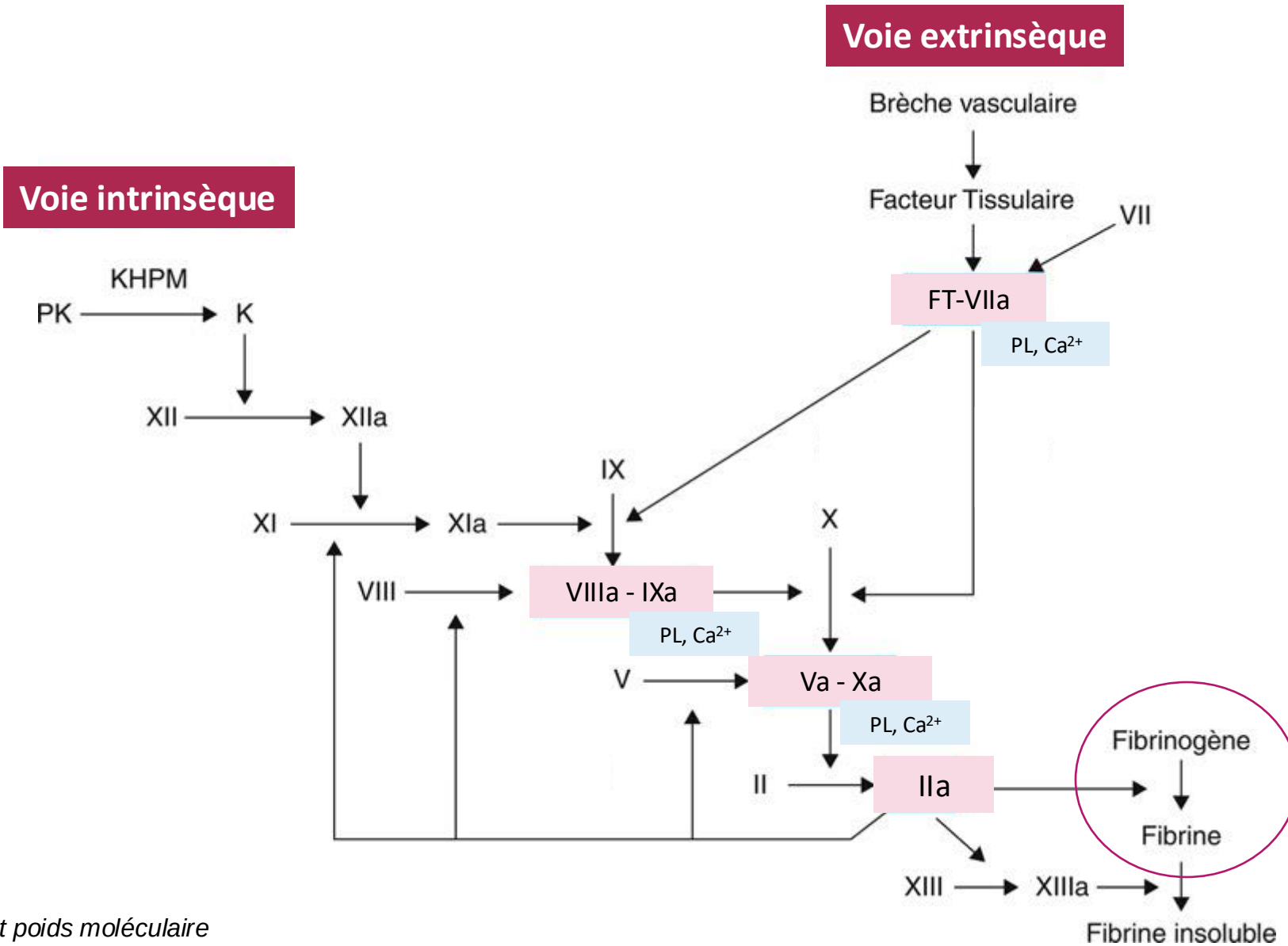


Étude des fonctions plaquettaires

- **Tests d'agrégation plaquettaire sur plasma riche en plaquettes en présence de différents agonistes** : agrégométrie optique
 - ADP, collagène, acide arachidonique, ristocétine, adrénaline
 - Agonistes de 2ème intention
 - Les plaquettes en suspension empêchent la transmission du signal lumineux.
 - Après ajout d'un inducteur, les plaquettes s'agrègent, le milieu s'éclaircit et la quantité de lumière transmise est proportionnelle à cet éclaircissement
- **Cytométrie en flux** : à l'aide d'anticorps monoclonaux dirigés contre les récepteurs plaquettaires marqués à l'aide d'un fluorochrome
 - identifier l'anomalie et quantifier les récepteurs
 - Ex : *anti-CD42b (GPIIb)*, *-CD41 (GPIIb)*, *-CD61 (GPIIIa)*, *-CD49b (GPIa)*, *PAC-1 (aIIbb3 activée)*, *-CD62P (P-sélectine)*
- **Analyse moléculaire de la mutation en cause** : étude de(s) gène(s) impliqué(s)



Coagulation

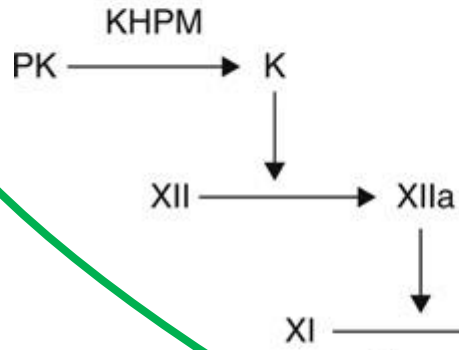


Coagulation

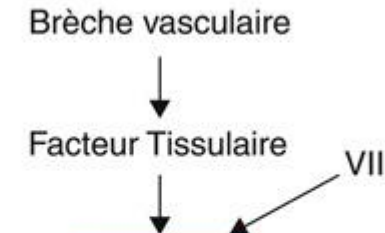
TCA : temps de céphaline + activateur

(PL, activateur, Ca^{2+})

Voie intrinsèque



Voie extrinsèque



TP : taux de Prothrombine

(PL, FT, Ca^{2+})

KHPM : kininogène de haut poids moléculaire

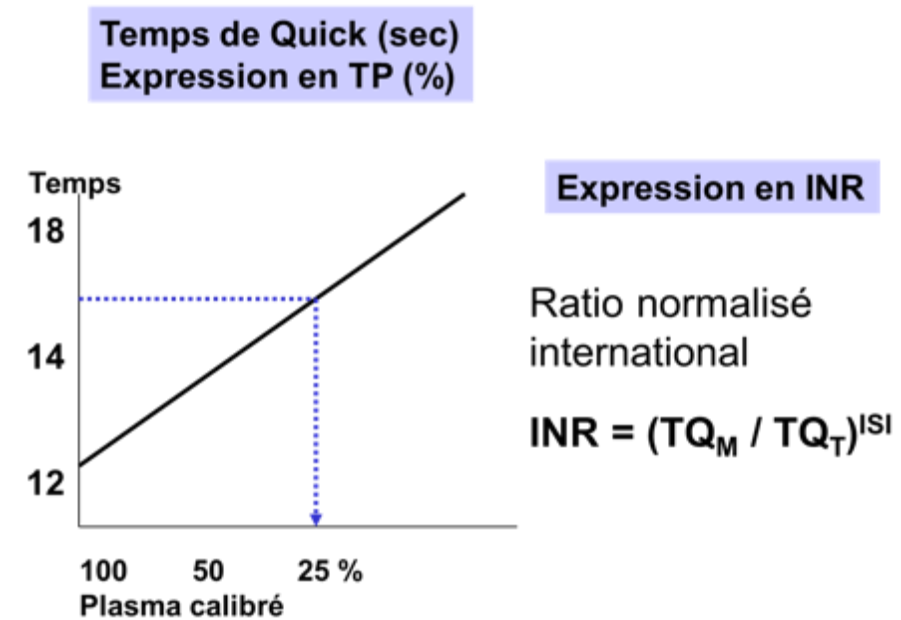
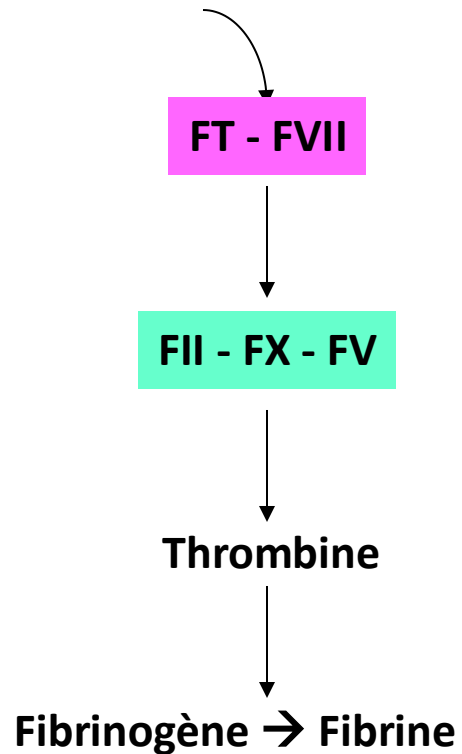
PK : prékallicréine (facteurs contact)

FT : facteur tissulaire

Coagulation : TP

Plasma citraté +
Réactif : **Thromboplastine** = PL +
Ca⁺⁺ + facteur tissulaire

37°C
→ Temps de
Coagulation

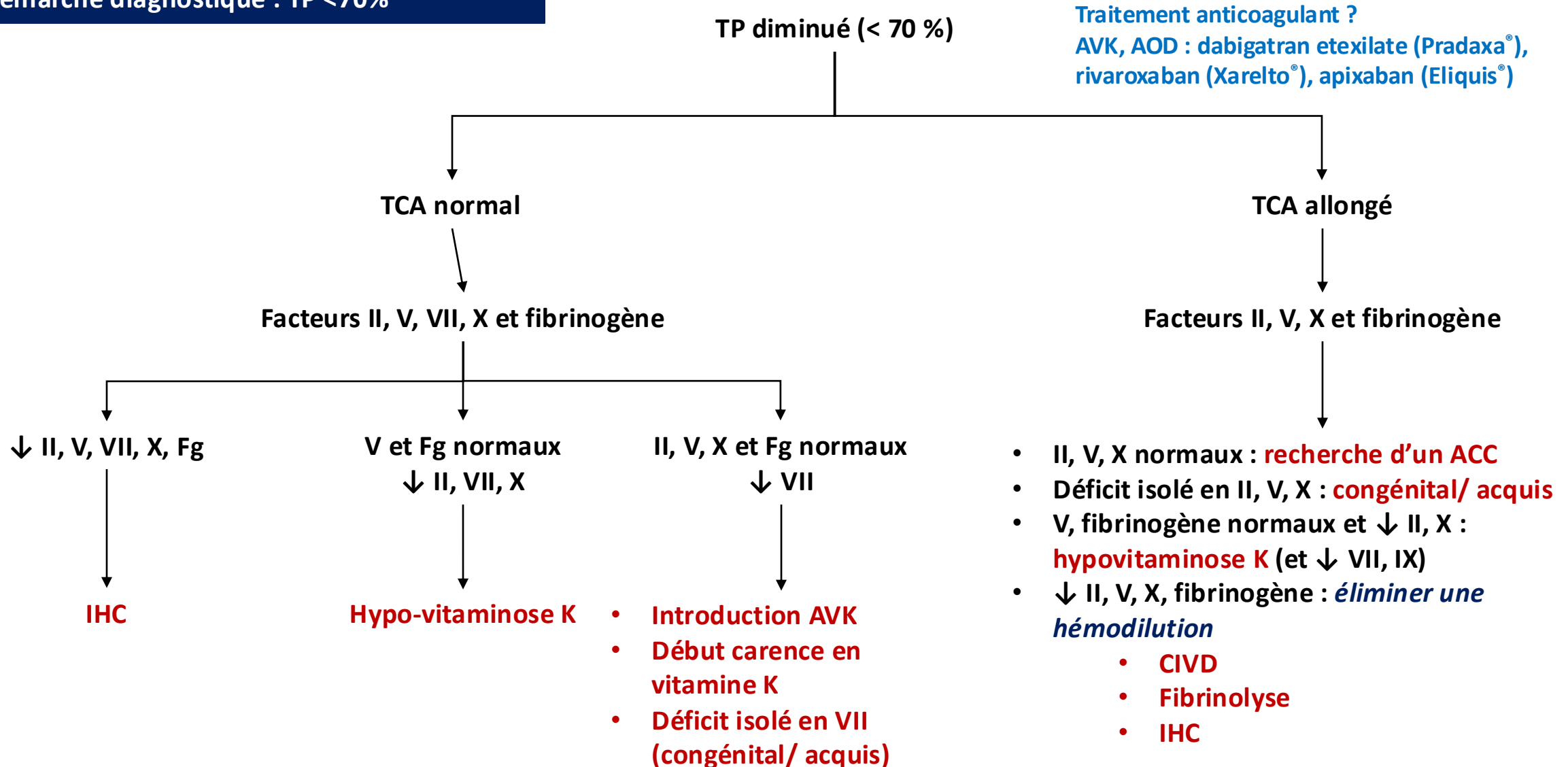


TP = FII-FV-FVII-FX - FIB

Valeurs usuelles : 70-120 %

Démarche diagnostique devant un TP diminué

Explorations de l'hémostase
Démarche diagnostique : TP < 70%



Coagulation : TCA

Plasma + Réactif (**céphaline + activateur***) : 4 min à 37°C

* *silice (TCA)*

kaolin (TCK)

Ca²⁺

Temps de coagulation

Témoin TCK

Témoin TCA

Activateur

FXII - FXI

FVIII - FIX

FII - FX - FV

Céphaline
+ Ca⁺⁺

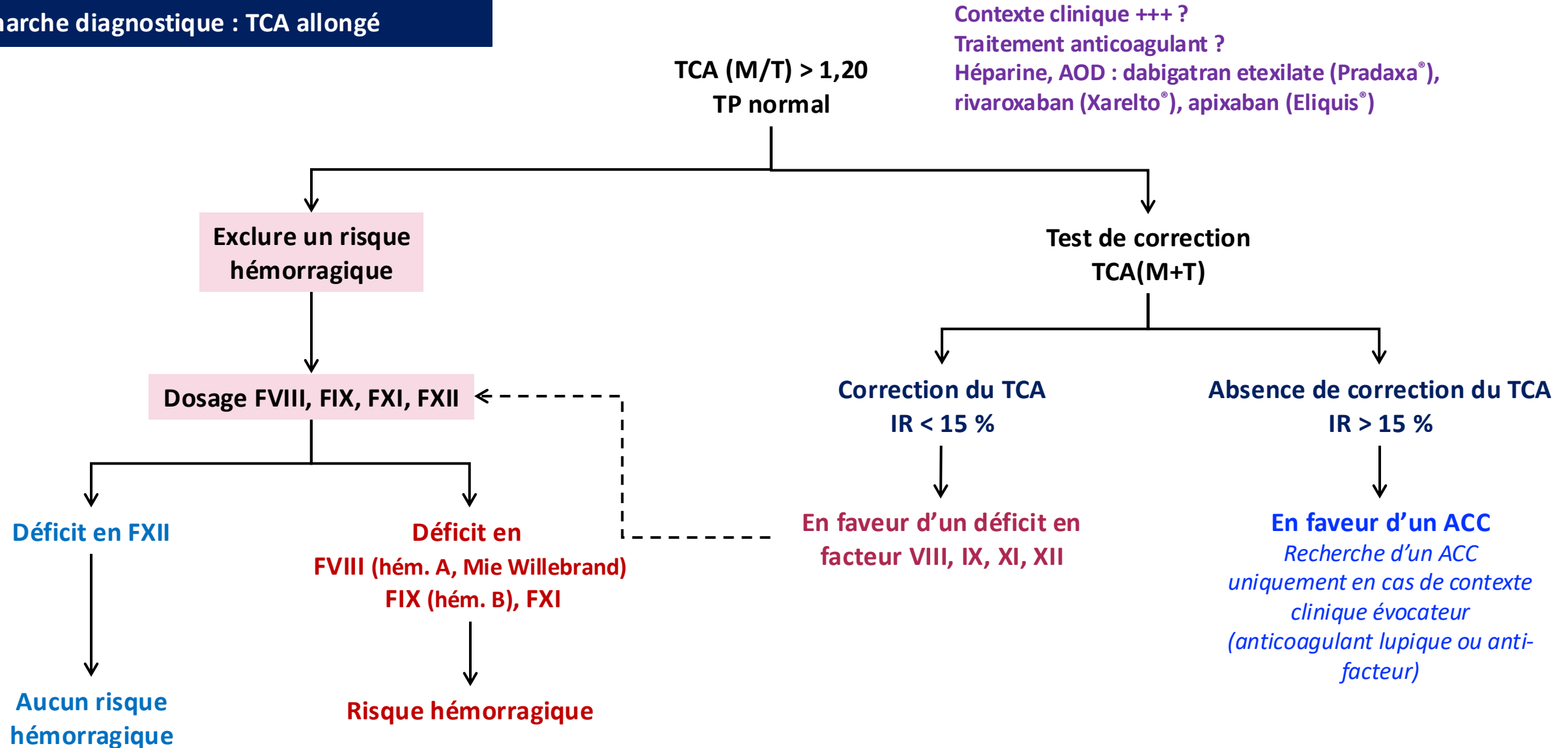
Thrombine

Fibrinogène → Fibrine

Valeurs usuelles :
TCA M/T = 0,80-1,19
TCK M/T = 0,80-1,15

Démarche diagnostique devant un TCA allongé

Explorations de l'hémostase
Démarche diagnostique : TCA allongé

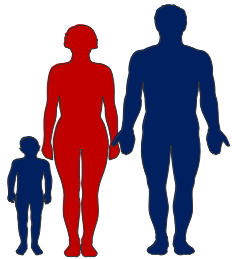


Syndrome hémorragique

Saignements anormaux dus à une altération de l'hémostase

Contextes variés

*Médicaux, chirurgicaux,
obstétricaux*



Révélation d'une
pathologie sous-
jacente

Désordre
hématologique
(*hémostase*)

Orientation
diagnostique

=

Interrogatoire
Examen clinique

→ *Signes de gravité*

Démarche diagnostique

Syndrome hémorragique aigu

Anomalies de l'hémostase primaire

- **Interrogatoire / contexte**
 - **Hémorragie provoquée** (post-amygdalectomie, extraction dentaire, post-partum, circoncision ...)
 - **Médicaments** (antiagrégants plaquettaires, IRS ...)
 - **ATCD personnels et familiaux**
- **Examen clinique : type d'hémorragie**
 - **Cutanée** (ecchymoses, purpura ne s'effaçant pas à la vitropression)
 - **Muqueuse** (épistaxis, ménorragies, métrorragies, hémorragie digestive)
 - **Immédiate**

Anomalies de la coagulation

- **Interrogatoire / contexte**
 - **Hémorragie provoquée** (chute, chirurgie, chute du cordon, SNC, post-partum ...)
 - **Médicaments** (anticoagulants ...)
 - **ATCD personnels et familiaux**
- **Examen clinique : type d'hémorragie**
 - **Profonde** (hématomes, hémarthroses)
 - **Retardée**

Examens biologiques d'orientation

Orientations diagnostiques devant un syndrome hémorragique

1) INTERROGATOIRE

2) EXAMEN CLINIQUE

**3) EXAMEN ATTENTIF DE TOUS LES PARAMETRES DE L'HÉMOGRAMME
ET DU BILAN D'HÉMOSTASE**

+ PRELEVEMENT DE CONTRÔLE

4) DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

→ Recherche des signes de gravité cliniques et biologiques

Score hémorragique

 ISTH-SSC Bleeding Assessment Tool

Reset

SCORE 0

SYMPTOMS (up to the time of diagnosis)	SCORE				
	0 ¹	1 ¹	2	3	4
Epistaxis	No/trivial	> 5/year or more than 10 minutes	Consultation only*	Packing or cauterization or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy (use of hemostatic blood components and rFVIIa) or desmopressin
Cutaneous	No/trivial	For bruises 5 or more (> 1cm) in exposed areas	Consultation only*	Extensive	Spontaneous hematoma requiring blood transfusion
Bleeding from minor wounds	No/trivial	> 5/year or more than 10 minutes	Consultation only*	Surgical hemostasis	Blood transfusion, replacement therapy, or desmopressin
Oral cavity	No/trivial	Present	Consultation only*	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
GI bleeding	No/trivial	Present (not associated with ulcer, portal hypertension, hemorrhoids, angiodysplasia)	Consultation only*	Surgical hemostasis, antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Hematuria	No/trivial	Present (macroscopic)	Consultation only*	Surgical hemostasis, iron therapy	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Tooth extraction	No/trivial or none done	Reported in ≤25% of all procedures, no intervention**	Reported in ≥25% of all procedures, no intervention**	Resuturing or packing	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Surgery	No/trivial or none done	Reported in ≤25% of all procedures, no intervention**	Reported in ≥25% of all procedures, no intervention**	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Menorrhagia	No/trivial	- Consultation only* or - Changing pads more frequently than every 2 hours or - Clot and flooding or - PBAC score>100#	- Time off work/school > 2/year or - Requiring antifibrinolytics or hormonal or iron therapy	- Requiring combined treatment with antifibrinolytics and hormonal therapy or - Present since menarche and > 12 months	- Acute menorrhagia requiring hospital admission and emergency treatment or - Requiring blood transfusion, Replacement therapy, Desmopressin, or - Requiring dilatation & curettage or endometrial ablation or hysterectomy)

Post-partum hemorrhage	No/trivial or no deliveries	- Consultation only* or - Use of syntocin or - Lochia > 6 weeks	- Iron therapy or - Antifibrinolytics	- Requiring blood transfusion, replacement therapy, desmopressin or - Requiring examination under anaesthesia and/or the use of uterin balloon/package to tamponade the uterus	- Any procedure requiring critical care or surgical intervention (e.g. hysterectomy, internal iliac artery ligation, uterine artery embolization, uterine brace sutures)
Muscle hematomas	Never	Post trauma, no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
Hemarthrosis	Never	Post trauma, no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
CNS bleeding	Never			Subdural, any intervention	Intracerebral, any intervention
Other bleedings ^Δ	No/trivial	Present	Consultation only*	Surgical hemostasis, antifibrinolytics	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin

Valeurs normales pour les hommes = 0-3
Un score ≥4 est considéré comme anormal.

Valeurs normales pour les femmes = 0-5
Un score ≥6 est considéré comme anormal.

Phénotype hémorragique

- Scores hémorragiques

- **Score de Tosetto**, *Tosetto et al, Blood Reviews 2007;21(2):89-97*

N <3 chez l'homme et N <5 chez la femme

- **Score ISTH-BAT**, *Rodeghiero et al, J Thromb Haemost 2010;8(9):2063-5*

N <4 chez l'homme et N <6 chez la femme

- Saignements cutanéomuqueux

→ Hémostase primaire

- Saignements tardifs

→ Fibrinoformation, fibrinolyse

- Phénotype hémorragique et événement thrombotique

→ Fibrinogène, FVIII, FXI, FXIII, α 2-antiplasmine

Mais ... aucun signe hémorragique n'est spécifique d'un déficit

Du prélèvement à la validation biologique

Arrivée du prélèvement au laboratoire. Enregistrement (pré-analytique).
Vérification de la conformité du prélèvement (identité, niveau de remplissage, ...)

Renseignements cliniques : hémorragie / thrombose, EP, transfusion, ...
Traitements anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, concentrés de facteurs

A detailed laboratory form with multiple sections for data entry, including patient information, clinical history, and test results. It features checkboxes and fields for recording various parameters.

Centrifugation

2200 g
10 minutes

Automate



Vérification technique

Méthodes
manuelles



Validation biologique

Examens biologiques d'orientation

Hémogramme

- A la recherche d'une thrombopénie < 150 G/L
- Risque hémorragique +++ si plaquettes < 50 G/L
- Appréciation d'une éventuelle anémie

Exploration de l'hémostase primaire

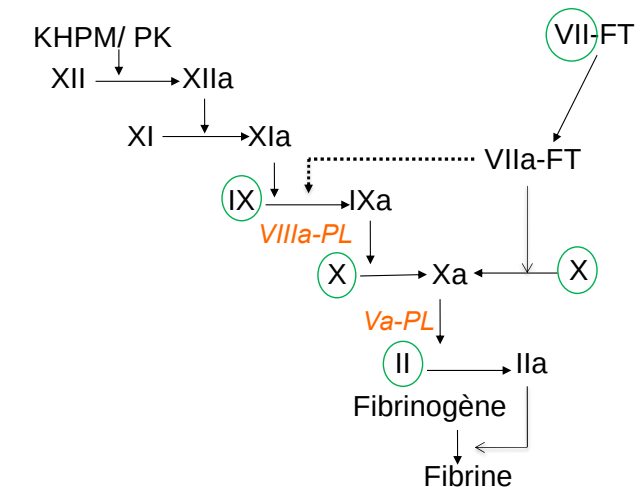
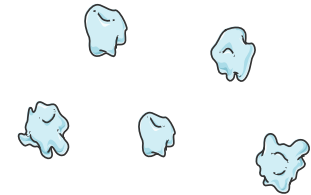
- Licite si plaquettes > 100 G/L
 - Temps d'occlusion plaquettaire PFA-100 (*in vitro*)
- thrombopathie, maladie de Willebrand, syndrome de Willebrand acquis

Bilan de coagulation

- TP, TCA, fibrinogène
- +/- mesure de l'activité des facteurs du TP (FII, V, VII, X)
- +/- mesure de l'activité des facteurs VIII, IX, XI, XII

Groupe sanguin et RAI

- En vue d'une éventuelle transfusion



Anomalies constitutionnelles sévères de l'hémostase

Maladie de Willebrand

- **Anomalie du VWF** (concentration, structure, fonction)
- **VWF : déficit quantitatif** (types 1&3) **ou qualitatif** (type 2)
- **Prévalence :**
 - MW symptomatique : 1/10 000
 - MW de type 3 : 1/10⁶

Pathologies plaquettaires

(thrombopénies,
thrombopathies)

- **Déficit quantitatif ou qualitatif des plaquettes**
- **Grande diversité**
- **Prévalence : 1/30 000**

Coagulation

- **Prévalence Hémophilie :**
 - HA : 1/7500 naissances garçons
 - HB : 1/3000 naissances garçons

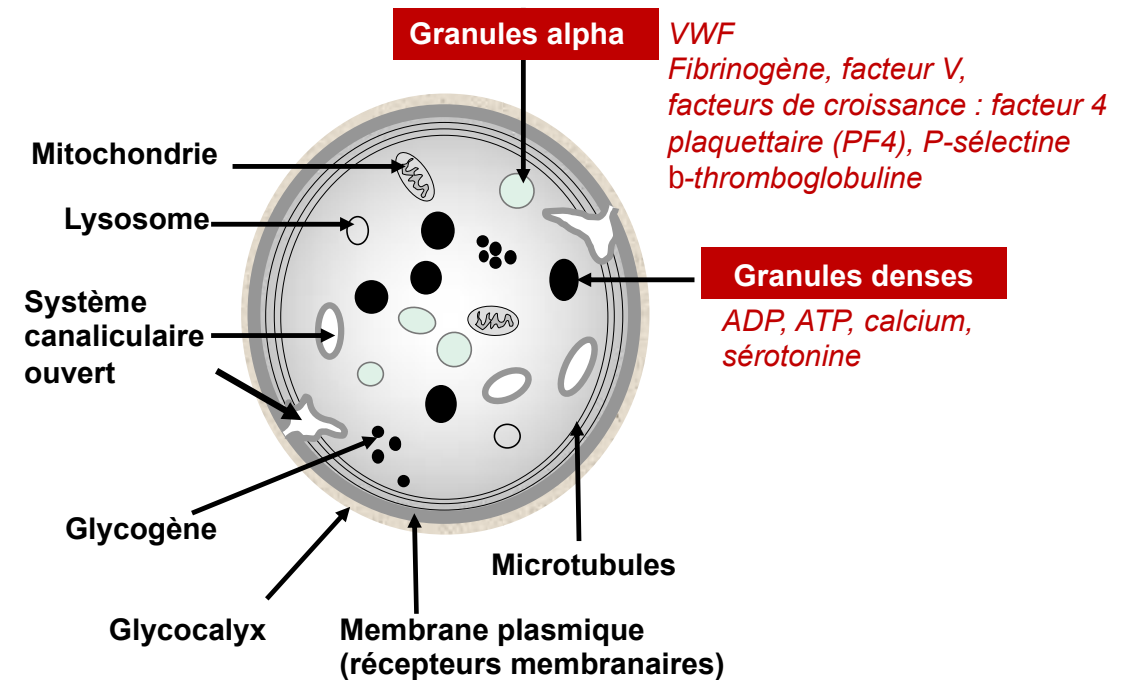
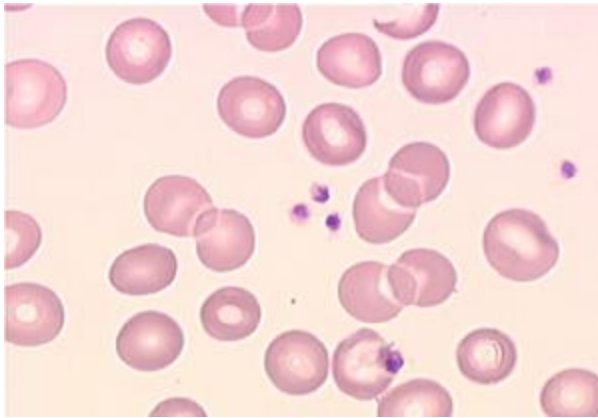
Coagulation factor	Prevalence*
Fibrinogen (factor I): Afibrinogenaemia	1/1 000 000
Factor II	1/2 000 000
Factor V	1/1 000 000
Combined factors V + VIII deficiency	1/1 000 000
Factor VII	1/500 000
Factor X	1/1 000 000
Factor XI	1/1 000 000
Factor XIII	1/2 000 000
Combined vitamin K- dependent factor deficiency	Not known

Plaquettes

Plaquettes

Cellules anucléées, 2-4 μm , 7-12 fL, forme discoïde au repos

- Produites par fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes (MO)
- Elimination par les macrophages du système réticulo-histiocytaire
- **Numération plaquettaire normale : 150-450 G/L**
- **Durée de vie : 7-10 jours**



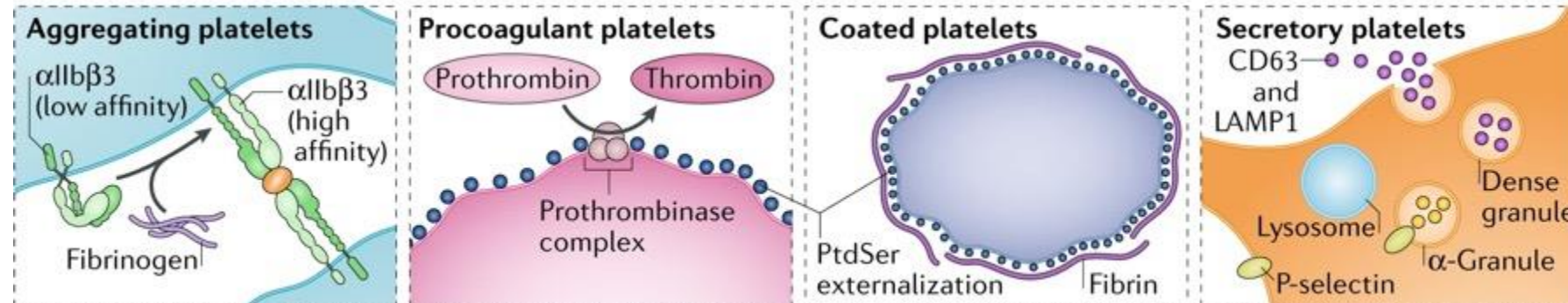
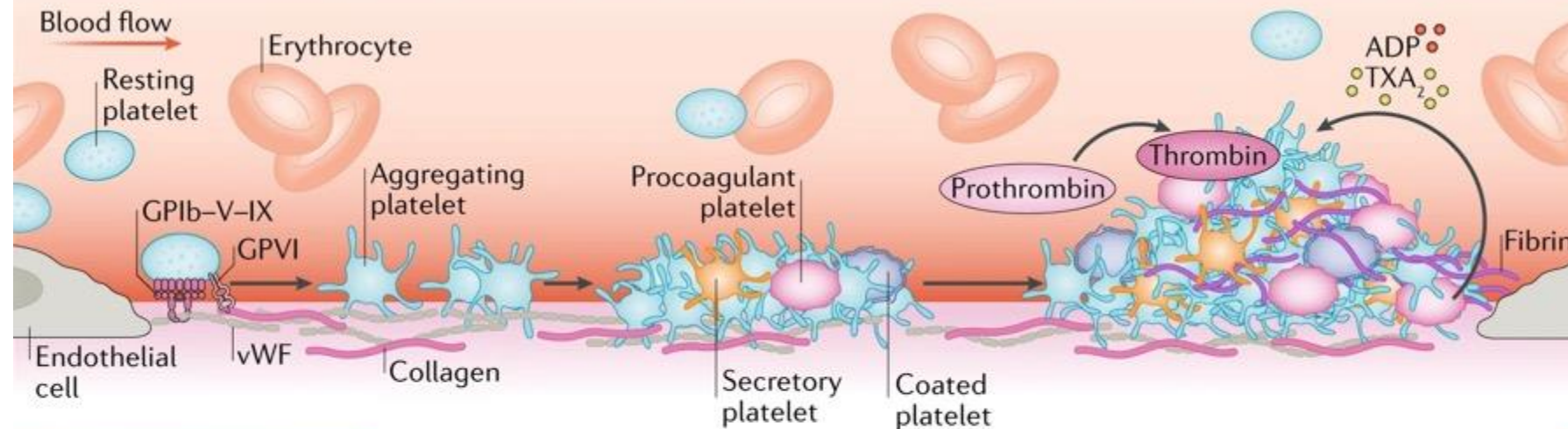
Plaquettes

Extrinsic factors

- Local availability and concentration of platelet agonists
- Type of adhesive surface
- Local rheology
- Platelet interactions with other platelets and cells

Intrinsic factors

- Platelet size and volume
- Levels of membrane receptors
- Levels of cytoplasmic, granular, and cytoskeletal proteins
- Platelet age



Plaquettes : thrombopénie

Thrombopénie (< 150 G/L)

Durée de vie
des plaquettes
→ 10 jours

Syndrome hémorragique ?
Critères de gravité (< 50 G/L) ?
Vérifier la présence d'amas plaquettaires
ou la numération sur tube citraté

Causes périphériques

Mégacaryocytes normaux ou augmentés

(> 40 par frottis médullaire)

- **Destruction** : auto-immune (PTI), allo-immune (post-transfusion, FM), immuno-allergique (mdt), infectieux
- **Consommation** : MAT, CIVD, prothèse cardiaque
- **Répartition** : hypersplénisme, transfusion massive, hémodilution

Causes centrales

Insuffisance de production

- Diminution ou absence des mégacaryocytes isolée ou associée à une diminution des autres lignées
- Anomalie de maturation et de production des plaquettes isolée (**dysthrombopoïèse**) ou avec anomalie des autres lignées (**dysmyélopoïèse**)

Plaquettes : thrombopathies

- **Pathologies rares**
- **Fréquence difficile à évaluer**
- **Souvent modérées et asymptomatiques**
- **Souvent difficiles à diagnostiquer**
 - Saignements négligés
 - Difficulté du diagnostic biologiques (techniques spécialisées)
 - Registre français du Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires (CRPP)
- **Expression hémorragique variable**
 - Non corrélée au nombre de plaquettes
 - Selon association ou non à une thrombopénie
 - +/- corrélée au type de pathologie
- **Evoquer une thrombopathie constitutionnelle devant :**
 - Ancienneté de l'histoire hémorragique
 - ATCD familiaux
 - Association avec des anomalies évocatrices hématologiques et extra-hématologiques

Cas clinique 1

- Mme N, 70 ans, arrive aux urgences pour **syndrome hémorragique**.
- **Examen clinique** : épistaxis, gingivorragie, ecchymoses.
- **Interrogatoire** : anorexie, asthénie, pas de chute.
- **Antécédents personnels** : G1P1, diabète de type 2, lymphome du manteau suivi depuis 5 ans (R-DHAC puis R-CHOP), en rechute.
- **Antécédents familiaux** : aucun.
- **Traitement** : ibrutinib débuté il y a 3 semaines, metformine.

Cas clinique 1

- Examen biologique :

- Groupe sanguin B

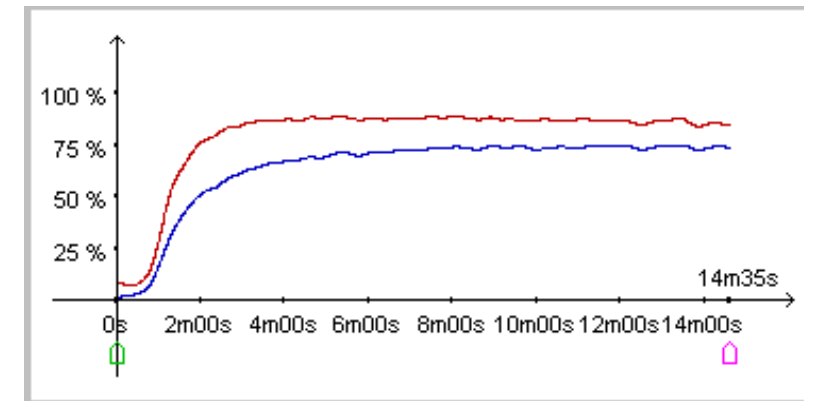
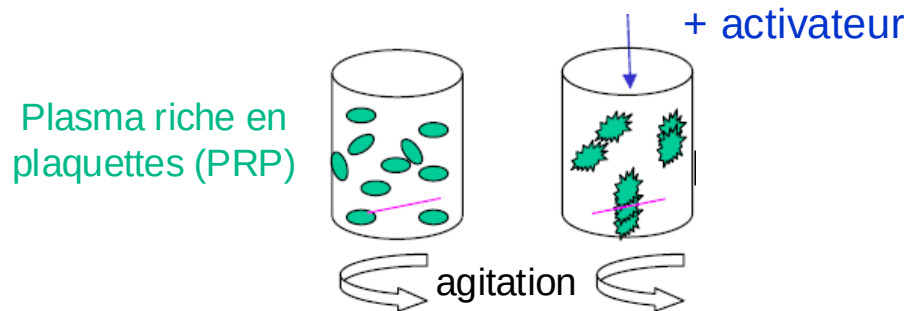
- Leucocytes 5,2 G/L
 - Hb 10 g/dL
 - Plaquettes 110 G/L
 - TP 95%
 - TCA(M/T) 1,01
 - Fibrinogène 3,2 g/L

- TOP coll/ADP 100 sec
 - TOP coll/EPI >300 sec
 - FVIII:C 120%
 - VWF:Ag 110%
 - VWF:RCo 109%

Plaquettes

Exploration des fonctions plaquettaires

- **Tests d'agrégation plaquettaire sur plasma riche en plaquettes en présence de différents agonistes :**
agrégométrie optique
 - *ADP, collagène, acide arachidonique, ristocétine, adrénaline*
 - *Agonistes de 2ème intention*



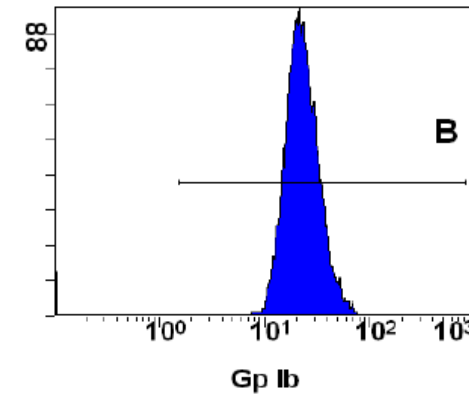
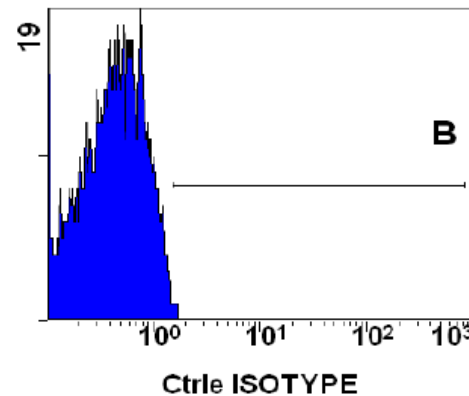
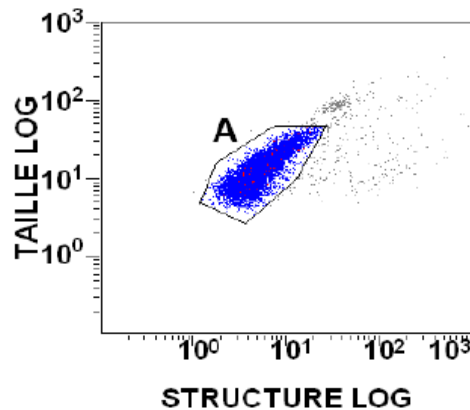
Courbe d'agrégométrie après mesure de la transmission lumineuse (schéma) ou absorbance

- Les plaquettes en suspension empêchent la transmission du signal lumineux.
- Après ajout d'un inducteur, les plaquettes s'agrègent, le milieu s'éclaircit et la quantité de lumière transmise est proportionnelle à cet éclaircissement

Cytométrie en flux

- **Identifier l'anomalie et quantifier les récepteurs plaquettaires**

- Anticorps monoclonaux dirigés contre les récepteurs plaquettaires marqués à l'aide d'un fluorochrome
- *Ex : anti-CD42b (GPIIb), -CD41 (GPIIb), -CD61 (GPIIIa), -CD49b (GPIa), PAC-1 (aIIb β 3 activée), -CD62P (P-sélectine)*



Cas clinique 1

- Examen biologique :

- Groupe sanguin B

- Leucocytes 5,2 G/L
 - Hb 10 g/dL
 - Plaquettes 110 G/L
 - TP 95%
 - TCA(M/T) 1,01
 - Fibrinogène 3,2 g/L

- TOP coll/ADP 100 sec
 - TOP coll/EPI >300 sec

- FVIII:C 120%
 - VWF:Ag 110%
 - VWF:RCo 109%

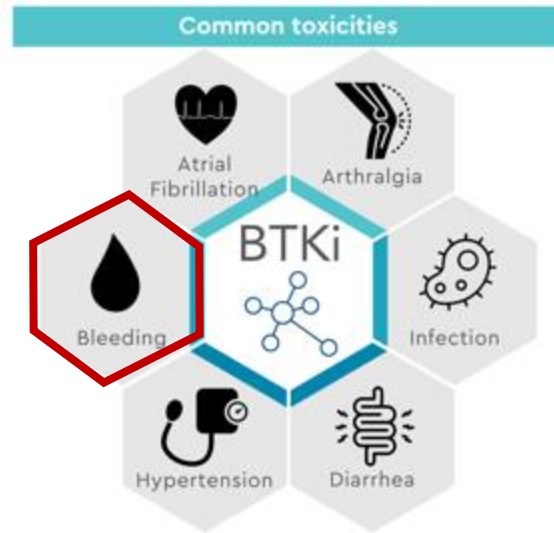
- Fonctions plaquettaires : diminution de l'agrégation plaquettaire en présence de collagène et d'ADP

→ Thrombopathie acquise

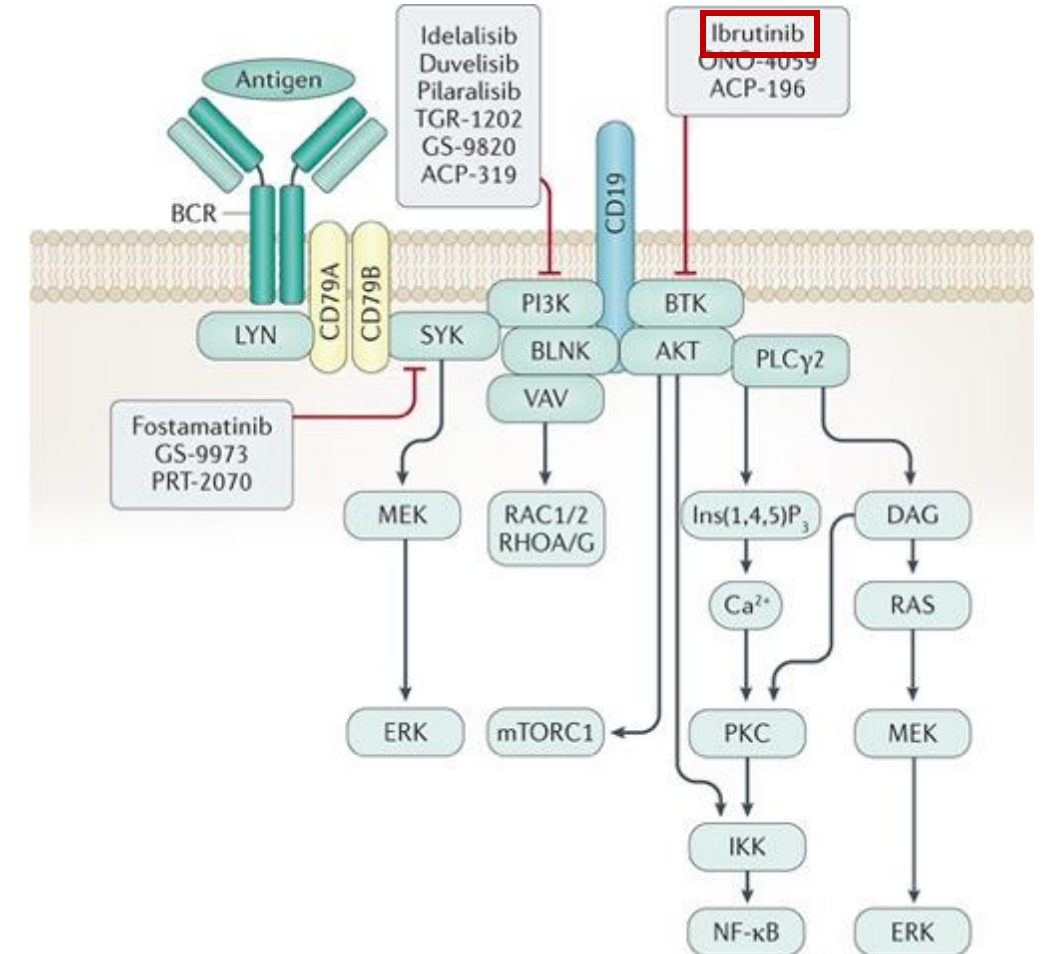
Plaquettes et ibrutinib

Ibrutinib

- Inhibiteur de tyrosine kinase
- Implication dans l'adhésion plaquettaire
- Hémorragies spontanées ou au cours de gestes invasifs



→ dysfonction plaquettaire → EI : thrombopathie



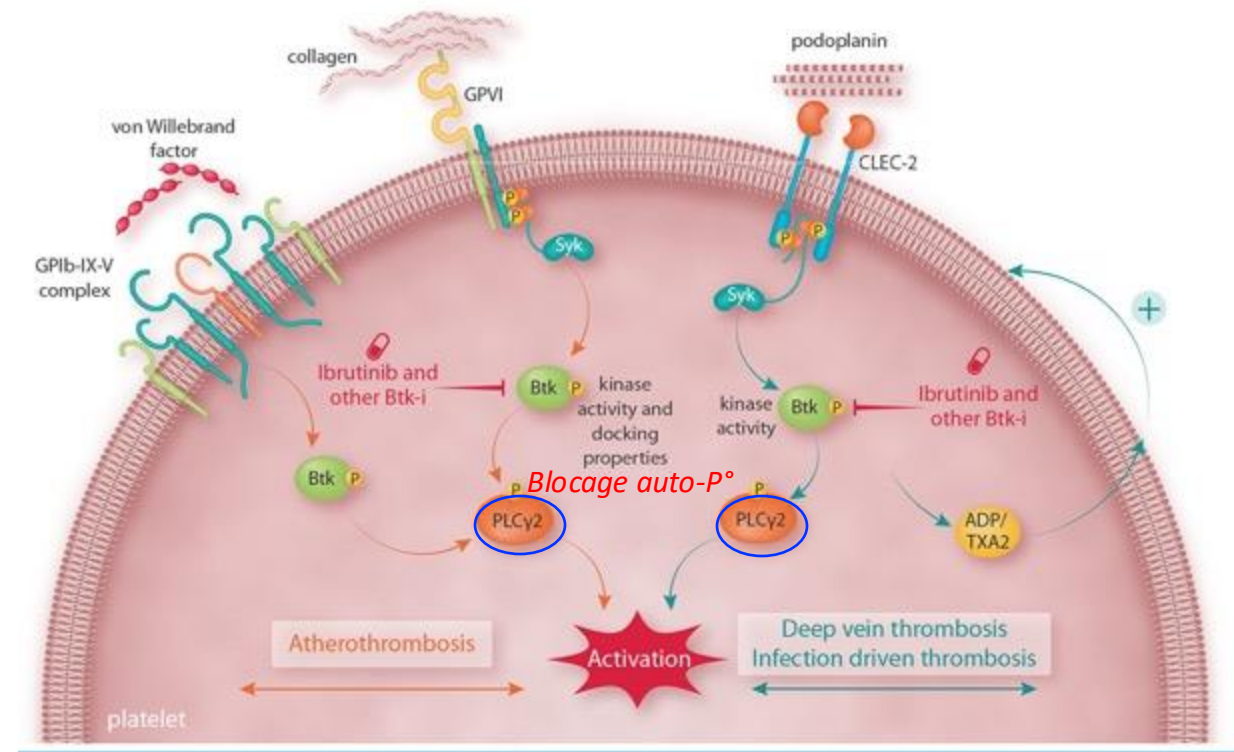
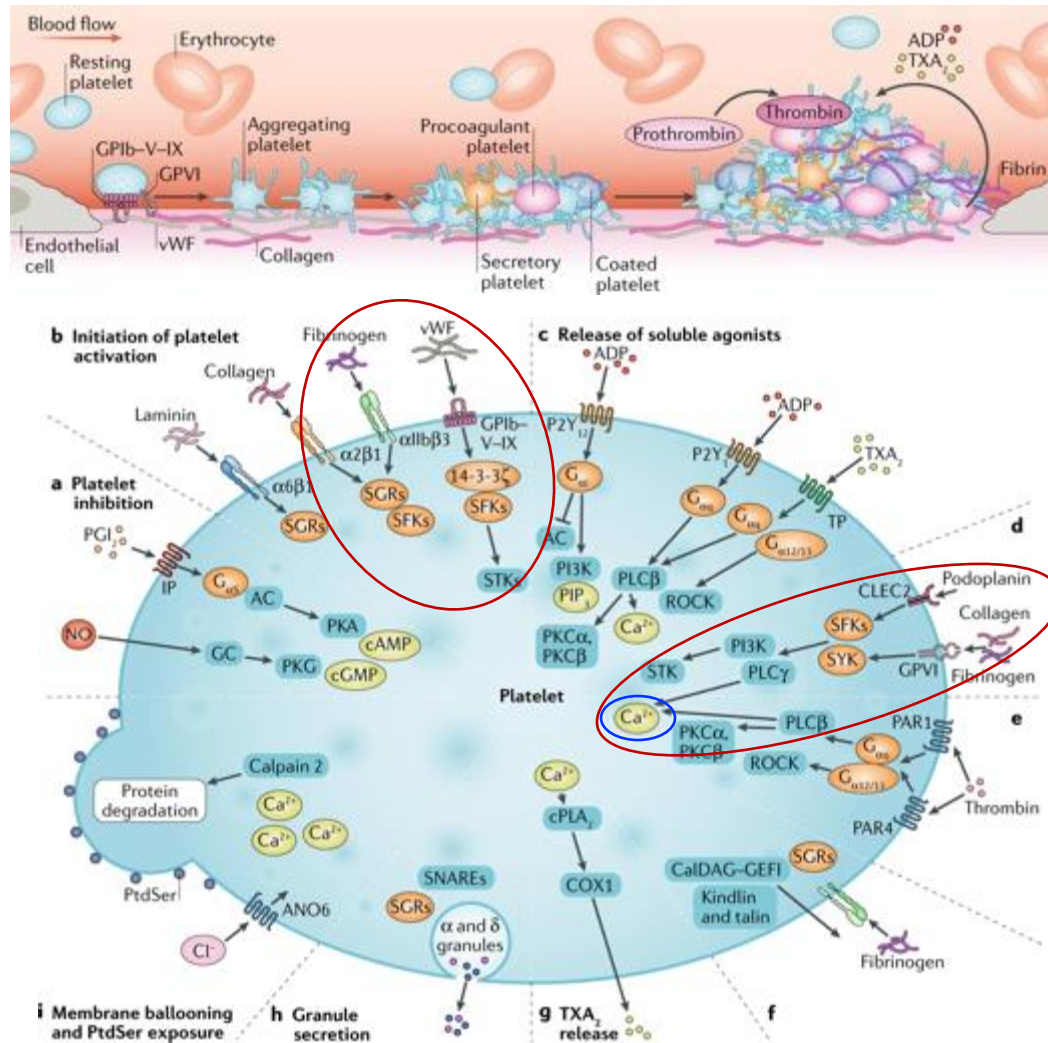
Lipsky AH, et al. *Haematologica*. 2015;100(12):1571-8

Lipsky A, Lamanna N. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020;2020(1):336-345

Brown JR. *Blood* 2018;131(4):379-386

Plaquettes et ibrutinib

Hémostase primaire et ibrutinib



Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions

Marie Levade,^{1,2} Elodie David,² Cédric Garcia,² Pierre-Alexandre Laurent,¹ Sarah Cadot,² Anne-Sophie Michallet,³ Jean-Claude Bordet,⁴ Constantine Tam,⁵ Pierre Sié,^{1,2} Loïc Ysebaert,⁶ and Bernard Payrastre^{1,2}

¹INSERM, U1048 and Université Toulouse 3, Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Toulouse, France; ²Laboratoire d'Hématologie Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France; ³Service d'Hématologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre Bénite, France; ⁴Laboratoire d'Hémostase, Centre Hospitalier Universitaire Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France; ⁵Department of Hematology, Peter MacCallum Cancer Center, East Melbourne, VIC, Australia; and ⁶Service d'Hématologie Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-OncoPôle, Toulouse, France

Key Points

- Ibrutinib affects collagen and VWF-mediated platelet activation.
- The bleeding diathesis correlates with defects in collagen-induced platelet aggregation and firm adhesion on VWF at arterial shear rate.

The oral Bruton's tyrosine kinase inhibitor, ibrutinib, has recently demonstrated high efficiency in patients with relapsed B-cell malignancies. Occurrence of bleeding events has been reported in a subgroup of ibrutinib-treated patients. We demonstrate that ibrutinib selectively inhibits platelet signaling and functions downstream of the collagen receptor glycoprotein VI and strongly affects firm platelet adhesion on von Willebrand factor (VWF) under arterial flow. A longitudinal study of 14 patients indicated a correlation between occurrence of bleeding events and decreased platelet aggregation in response to collagen in platelet-rich plasma and firm adhesion on VWF under arterial flow. The addition of 50% untreated platelets was sufficient to efficiently reverse the effects of ibrutinib, and platelet functions recovered after treatment interruption as physiological platelet renewal occurred. These data have important clinical implications and provide a basis for hemostasis management during ibrutinib treatment. (*Blood*. 2014;124(26):3991-3995)

Exploration des fonctions plaquettaires avant traitement par ibrutinib ? Pas de consensus

Thrombopathies médicamenteuses

Autres thrombopathies médicamenteuses

- ***Thrombopathies et anti-agrégants plaquettaires***

- AINS, aspirine
- Inhibiteurs de P2Y₁₂ : clopidogrel, prasugrel, ticagrelor

- ***Thrombopathies et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine***

- Sérotonine internalisée dans les granules denses plaquettaires
- **IRS → inhibition du transporteur membranaire de la sérotonine (Sert)**
 - Inhibition de la recapture de la sérotonine plaquettaire → diminution de la sérotonine intra-plaquettaire

- **Anomalie de sécrétion plaquettaire → voies de signalisation impliquant la sérotonine**

- ↓ agrégation plaquettaire en présence d'épinéphrine, de TRAP et aux faibles concentrations d'ADP
- ↑ du temps de latence en présence de collagène
- Profil d'agrégation plaquettaire normal en présence d'AA, de ristocétine et de fortes concentration d'ADP
- CMF plaquettaire normale

Thrombopathies

Thrombopathies constitutionnelles

- **Maladie de Bernard et Soulier** (adhésion - déficit en GPIbIX)
- **Thrombasthénie de Glanzmann** (agrégation - déficit en GPIIbIIIa)
- **Maladie du pool vide** (sécrétion des granules denses : anomalie de stockage ADP, ATP, sérotonine)
- **Syndrome des plaquettes grises** (sécrétion des granules α : anomalie de stockage des protéines)
- **Syndrome de Scott** (flip flop anormal des PL)
- **Autres** : anomalies des R, anomalie de synthèse, défaut des voies de signalisation plaquettaire

Thrombopathies acquises

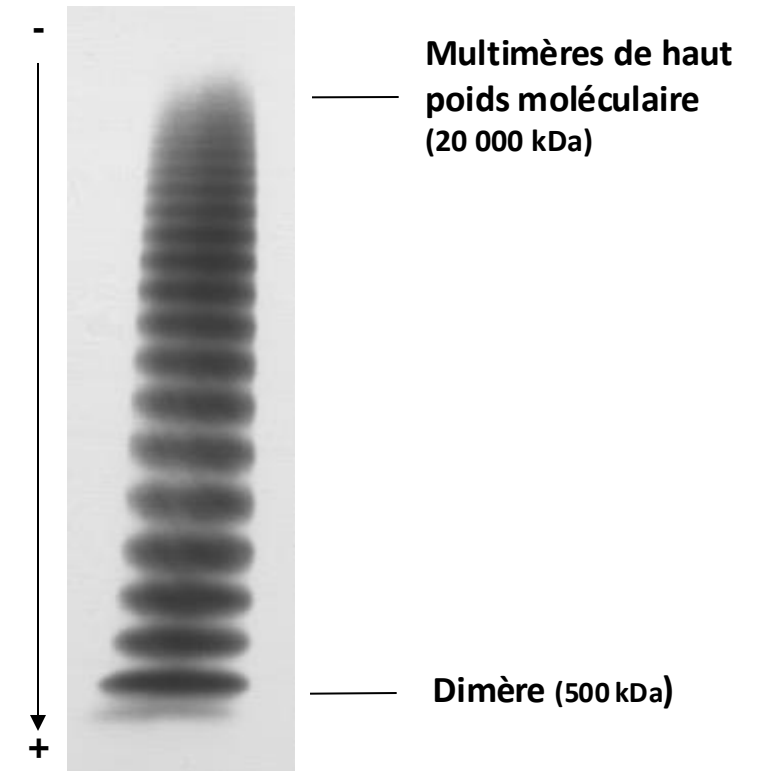
- **Hémopathies** (dysmégacaryopoïèse)
 - NMP
 - SMD
 - Syndromes préleucémiques
- **Aplasie médullaire**
- **Iatrogénie** (AAP, ATB : β -lactamines, inhibiteurs Ca, antidépresseurs)
- **IRC, IH chronique**
- **Dysimmunité**
 - Maladie AI
 - Dysglobulinémie
- **Carence en vitamine B12, folates**
- **Autres** : CEC, vasculopathies, prothèse vasculaire

Facteur Willebrand

Facteur Willebrand

Facteur Willebrand (VWF)

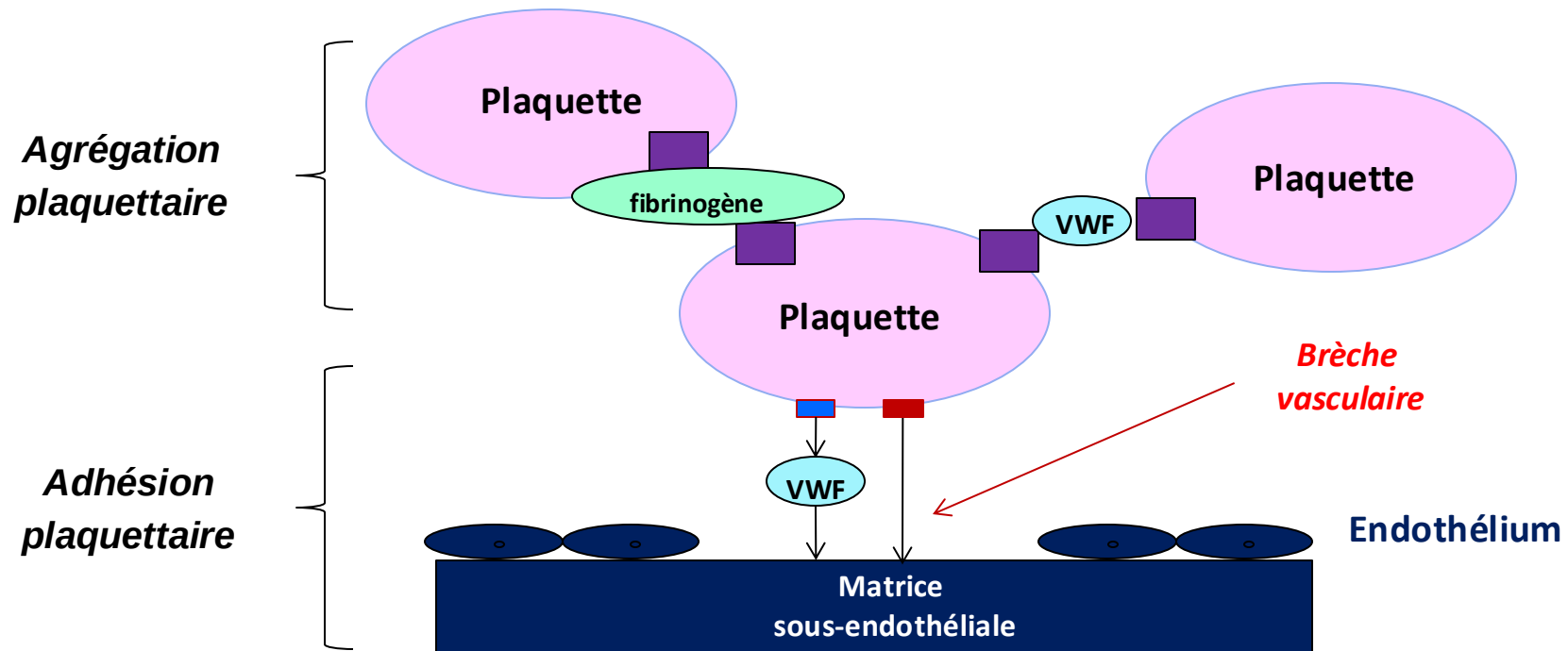
- **Glycoprotéine multimérique de haut PM plasmatique**
- **Synthèse** : cellules endothéliales et MK
- **Stockage** : corps de Weibel-Palade et granules α
- **Taux plasmatique** : 5-10 $\mu\text{g/mL}$
- **Ligand des glycoprotéines plaquettaires** : GPIb, GPIIbIII
- **Rôles** :
 - **Hémostase primaire** :
 - adhésion/agrégation plaquettaire
 - ligand des glycoprotéines plaquettaires GPIb, GPIIbIIIa
 - **Coagulation** : transport et stabilisation du facteur VIII



Facteur Willebrand

Hémostase primaire

- Le VWF est la protéine indispensable à l'adhésion plaquettaire au sous-endothélium et à l'agrégation plaquettaire dans la microcirculation sanguine



Cas clinique 2

- Mme A, 20 ans, est adressée en consultation d'hématologie par son médecin traitant pour l'exploration d'une **anémie ferriprive**.
- **Examen clinique** : bon état général, ecchymoses récentes sur les membres inférieurs, pas d'hépatosplénomégalie
- **Interrogatoire** : **épistaxis** fréquentes depuis l'enfance, **ecchymoses spontanées** sans traumatisme apparent, règles abondantes (**ménorragies**) nécessitant des changements de protection toutes les 1 à 2 heures, **saignements prolongés** après des soins dentaires mineurs et après une coupure banale.
- **Antécédents personnels** : RAS
- **Antécédents familiaux** : chez sa mère, ménorragies abondantes et hospitalisation prolongée pour un saignement post-opératoire prolongé.

Cas clinique 2

- Examen biologique :

- Groupe sanguin A

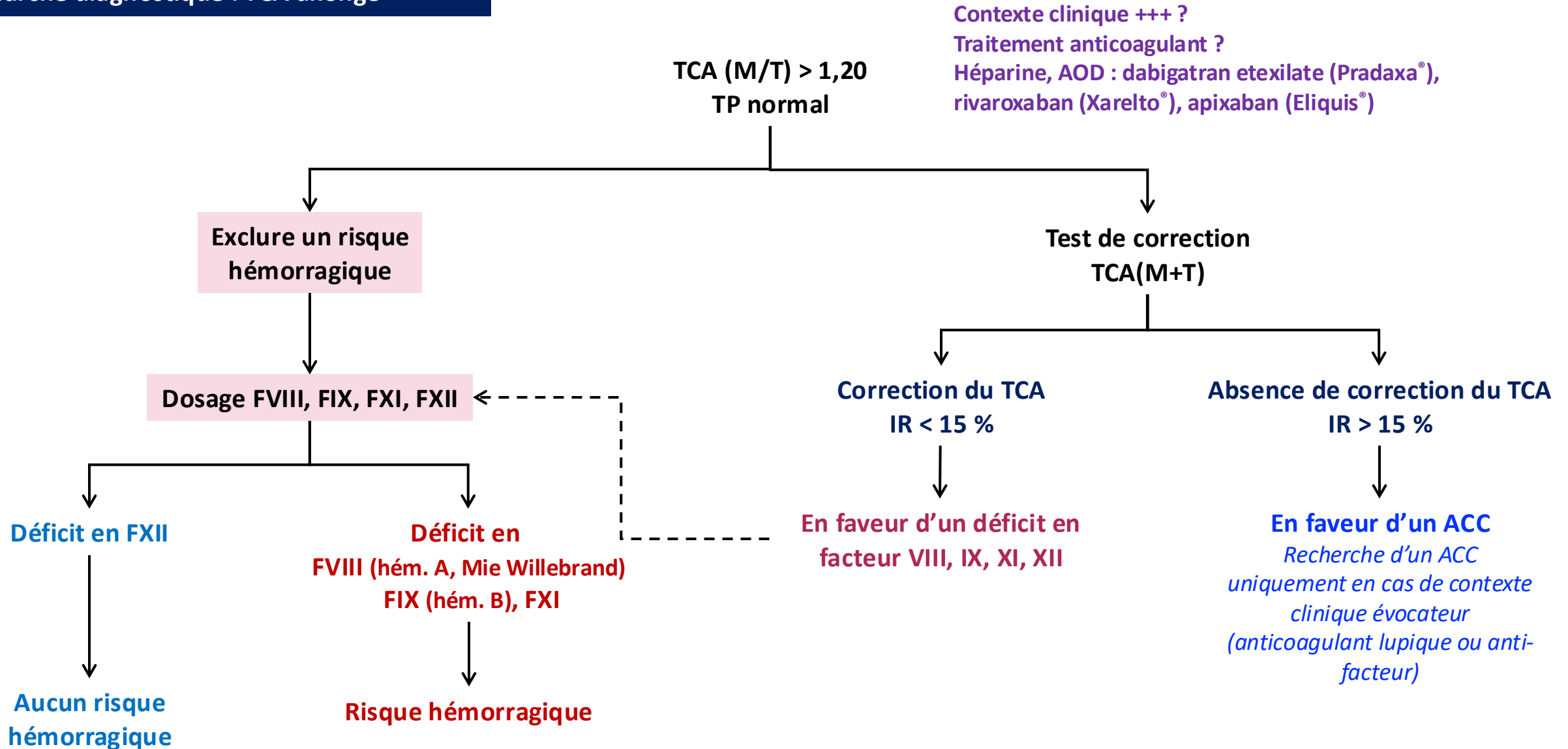
- Leucocytes 6,9 G/L
- Hb 5,9 g/dL
- VGM 52,6 fL
- CCMH 26,7 g/dL
- Plaquettes 840 G/L*

- TP 100%
- TCK(M/T) 1,21
- Fibrinogène 2,47 g/L
- TOP coll/ADP >300 sec*
- TOP coll/EPI >300 sec*
- FVIII:C 25%
- FIX:C 98%
- FXI:C 102%
- VWF:Ag 24%
- VWF:RCo 22%
- VWF:RCo/Ag = 0,92
- FVIII/VWF:Ag = 1,04

Suspicion de maladie de Willebrand

Démarche diagnostique devant un TCA allongé

Explorations de l'hémostase
Démarche diagnostique : TCA allongé



Maladie de Willebrand

Généralités

- **Maladie hémorragique constitutionnelle**
- **Anomalie du VWF : concentration, structure, fonction**
- Déficit quantitatif (type 1 et type 3) ou qualitatif (type 2) du VWF
- Transmission autosomique habituellement dominante, plus rarement récessive ;
exceptionnellement mutation *de novo*
- Manifestations clinico-biologiques liées aux fonctions du VWF
- Grande hétérogénéité clinique, biologique, moléculaire

Maladie de Willebrand

Epidémiologie

- **Prévalence dans la population générale ~ 1 p. 100** (*Rodeghiero et al, Blood 1987*)
- **Prévalence des sujets symptomatiques ~ 1 p. 10 000** (*Joint WHO/ISTH Meeting, Londres 1998*)
- **Prévalence de la forme sévère ~ 0,5 à 5 p. 1 000 000**
- En France : 7 000 à 8 000 patients symptomatiques
- En France : 50-100 patients avec une maladie de Willebrand de type 3
- *Globalement, surreprésentation de femmes et de sujets de groupe sanguin O*

Maladie de Willebrand

Clinique

- **Clinique hétérogène, syndrome hémorragique cutanéomuqueux +++** (épistaxis, gingivorragies, ménorragies, saignement prolongé aux plaies mineures, ecchymoses faciles) (rares hémarthroses)
- **Hémorragie digestive** (angiodysplasies)
- **Interrogatoire** : hémorragie post-chirurgicale, adénoïdectomie, amygdalectomie, extraction dentaire, ATCD de transfusion
- **ATCD familiaux hémorragiques** (arbre généalogique)



Maladie de Willebrand

Diagnostic biologique : Tests diagnostiques de dépistage

Tests d'évaluation globale de l'hémostase primaire

- **Numération plaquettaire** : normale (sauf MW de type 2B : thrombopénie d'importance variable)
- **Temps d'occlusion plaquettaire (TOP)** (*PFA-100®*, *PFA-200®*, *Siemens*) : sensible aux anomalies qualitatives et quantitatives du VWF, allongé dans tous les types de MW sauf le type 2N

Exploration de la coagulation

- **TP** normal
- **TCA** normal ou allongé en fonction de l'intensité du déficit consécutif en FVIII

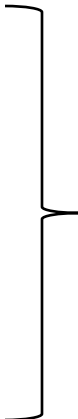
Détermination du groupe sanguin

- **Groupe O** : taux de VWF inférieur ≈ 25 % (clairance accélérée du VWF)

➔ *Tests insuffisants et non spécifiques*

Maladie de Willebrand

Diagnostic biologique : Tests de premier niveau

- Activité du facteur VIII (FVIII:C)
 - Activité du VWF (VWF:Act)
 - Antigène du VWF (VWF:Ag)
- 
- 3 tests indissociables
- Calculs des rapports $\text{VWF:Act} / \text{VWF:Ag}$ et $\text{FVIII:C} / \text{VWF:Ag}$
 - RIPA (*ristocetin induced platelet activity*)

Maladie de Willebrand

Diagnostic biologique : Tests de premier niveau

- Un ratio **VWF:Act/VWF:Ag < 0,7** évoque une **MW de type 2** (sauf 2N)
- Un ratio **FVIII:C/VWF:Ag < 0,6** évoque une **MW de type 2N**, une **hémophilie A** ou un statut de **conductrice d'hémophilie A**
- *Variations physiologiques : âge, grossesse, groupe ABO*
- *Variations pathologiques : syndrome inflammatoire (CRP, fibrinogène), maladie de Willebrand*

Normalement, **VWF:Ag $\cong$ VWF:RCo $\cong$ FVIII** (valeurs usuelles 50-150%)

➔ Tests de premier niveau réalisés dans la plupart des laboratoires

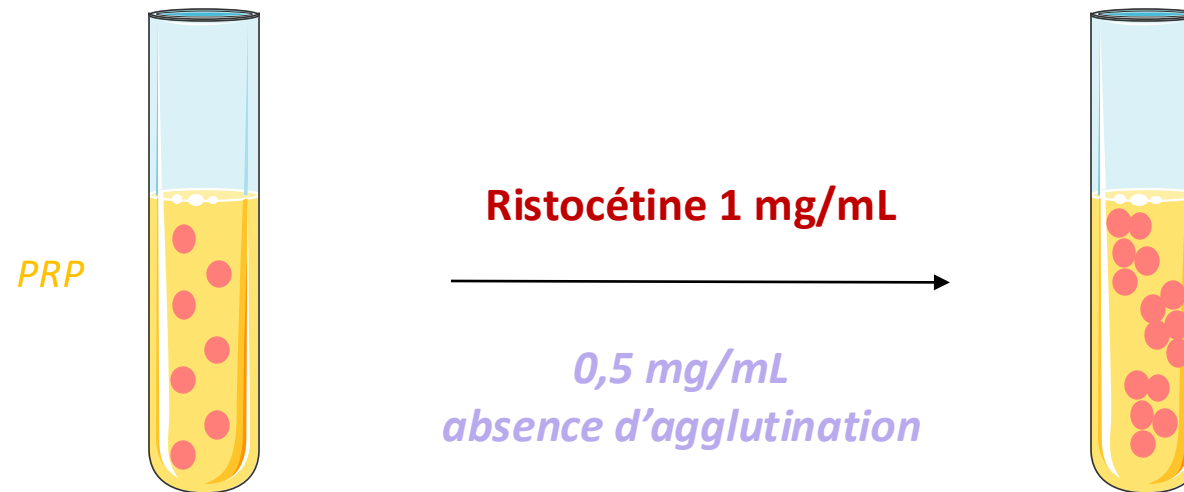
➔ Répéter ces tests à 2 reprises au minimum

Maladie de Willebrand

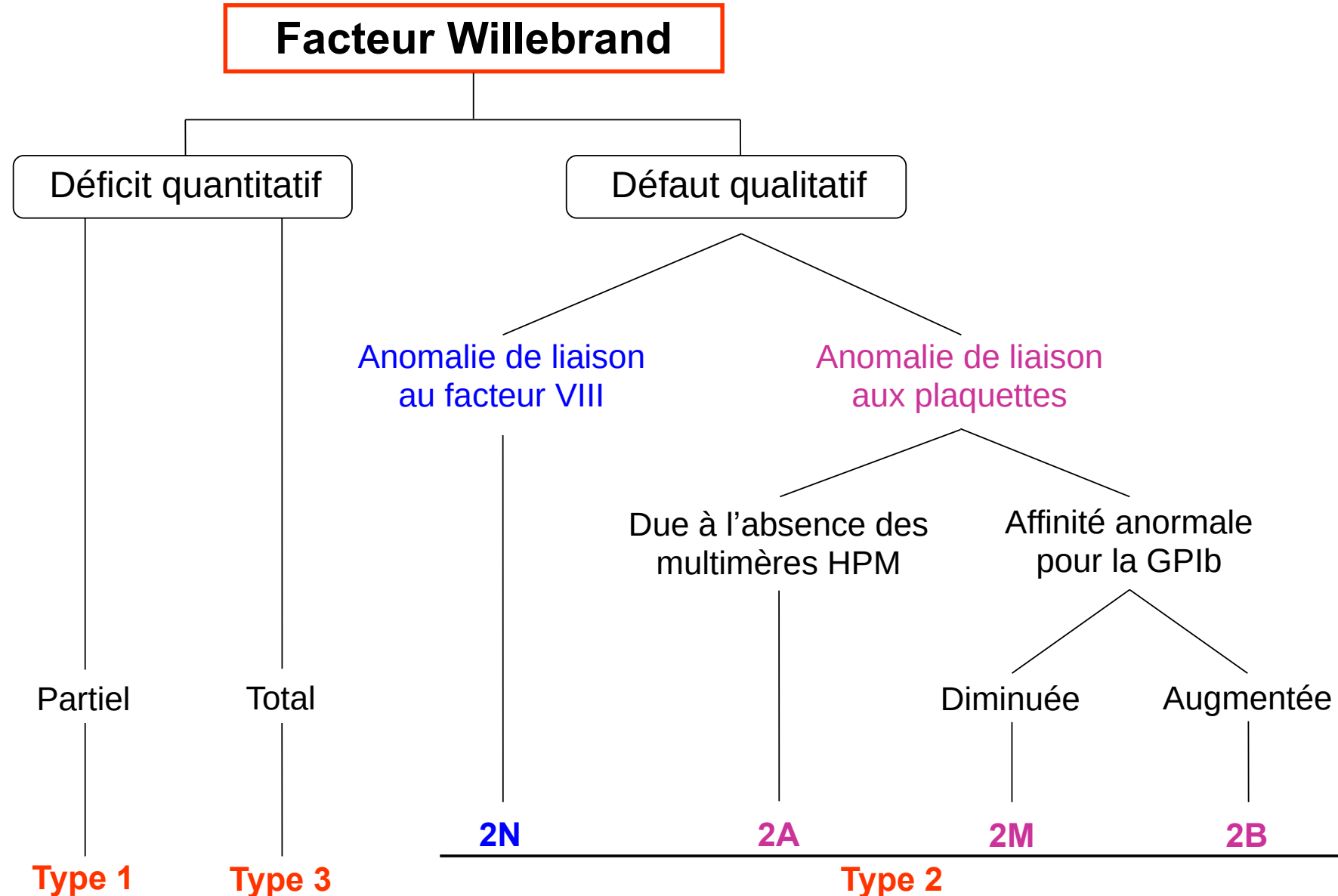
Diagnostic biologique : Tests de premier niveau

Test RIPA « ristocetin induced platelet activity »

- Mesure de l'agglutination d'un plasma riche en plaquettes en présence de différentes concentrations de ristocétine
 - RIPA + si agglutination significative à une concentration de ristocétine $< 0,8$ mg/mL
- 2 variables : plaquettes et VWF du patient



Maladie de Willebrand



Diagnostic biologique : Tests de second niveau

Selon { *Les rapports VWF:Act/ VWF:Ag < 0,7 et FVIII:C/VWF:Ag < 0,6*
La RIPA positive à < 0,8 mg/mL de ristocétine
Le taux de VWF:Act et/ou VWF:Ag < 50 UI/dL

Tests de liaison du VWF à ses ligands

- Liaison du VWF au FVIII (VWF:FVIII B)
- Liaison du VWF au collagène (VWF:CB)
- Liaison du VWF à la GPIb

Dosage du propeptide du VWF (VWFpp)

Etude de la distribution des multimères du VWF

➔ Tests réalisés par des laboratoires experts

Diagnostic biologique : Diagnostic moléculaire

Critères du Centre de référence de la maladie de Willebrand

- Patients diagnostiqués avec une MW de type 3
- Tous les patients avec au moins un critère en faveur d'une MW de type 2 :
 - VWF:Act/VWF:Ag < 0,7 et/ou VWF:CB/VWF:Ag < 0,7
 - VWF:FVIII B nul ou très diminué
 - RIPA positive pour une concentration de ristocétine < 0,8 mg/mL
- Patients diagnostiqués avec une MW de type 1 et présentant un taux de VWF:Ag ≤ 30 UI/dL

**Reconnaître les
mécanismes
pathogéniques associés à
la MW**

**Lien entre les domaines
fonctionnels du VWF et la
classification de la MW**

**Conseil génétique
(MW de type 3)**

Cas clinique 2

- Examen biologique :

- Groupe sanguin A

- Leucocytes 6,9 G/L
 - Hb 5,9 g/dL
 - VGM 52,6 fL
 - CCMH 26,7 g/dL
 - Plaquettes 840 G/L*

- TP 100%
 - TCK(M/T) 1,21
 - Fibrinogène 2,47 g/L
 - TOP coll/ADP >300 sec*
 - TOP coll/EPI >300 sec*
 - FVIII:C 25%
 - VWF:Ag 24%
 - VWF:RCo 22%
 - VWF:RCo/Ag = 0,92
 - FVIII/VWF:Ag = 1,04

CAT : prélèvement de contrôle, RIPA, épreuve thérapeutique à la desmopressine, génotypage du gène *VWF*

Cas clinique 2

- Résultats contrôlés sur un nouveau prélèvement
- RIPA négative
- Bonne réponse à la desmopressine

→ Maladie de Willebrand de type 1

- Enquête familiale

Maladie de Willebrand

Traitements

Desmopressine

DDAVP (1-desamino-8-D-arginine vasopressine)

Libération du VWF endogène stocké dans les cellules endothéliales (corps de Weibel Palade) : augmentation rapide et transitoire du taux circulant de VWF et parallèlement une augmentation du FVIII

→ test pré-thérapeutique :
variabilité de réponse selon le type de maladie de Willebrand

Traitement substitutif

Apport de **VWF exogène** : 1 UI/kg permet d'augmenter le taux circulant de VWF:RCo de 2%

Concentrés d'origine plasmatique ou recombinant purifié humain
+/- 1^{ère} injection de FVIII en cas de déficit associé

Traitements adjuvants

acide tranexamique, hémostatiques locaux, ttt hormonal OEP, DIU

Cas clinique 3

- Mme A, 40 ans, est adressée en consultation d'hématologie par son médecin traitant pour l'exploration d'une **thrombocytose à 1500 G/L persistante depuis 2 semaines** et des **saignements inhabituels**.
- **Examen clinique** : bon état général, ecchymoses récentes sur les membres inférieurs, pas d'hépatosplénomégalie
- **Interrogatoire** : **épistaxis** fréquentes depuis 3 semaines, **ecchymoses spontanées** sans traumatisme apparent, règles abondantes (**ménorragies**) nécessitant des changements de protection toutes les 1 à 2 heures depuis une semaine.
- **Antécédents personnels** : G2P2 (AVB), extraction des dents de sagesse sans complication
- **Antécédents familiaux** : RAS

Cas clinique 3

- Examen biologique :

- Groupe sanguin 0

- Leucocytes 7,4 G/L
- Hb 14,0 g/dL
- Plaquettes 1500 G/L*

- TP 100%
- TCK(M/T) 1,30
- Fibrinogène 3,0 g/L
- TOP coll/ADP >300 sec*
- TOP coll/EPI >300 sec*
- FVIII:C 20%
- FIX:C 109%
- FXI:C 103%
- VWF:Ag 15%
- VWF:RCo <10%
- VWF:RCo/Ag NC
- FVIII/VWF:Ag = 1,33

CAT : prélèvement de contrôle, recherche inhibiteur anti-VWF, recherche mutation V617F (TE)

Cas clinique 3

- **Examens complémentaires :**
 - Prélèvement de contrôle confirmant le déficit en FVIII et VWF
 - Mutation V617F +
 - Pas d'inhibiteur anti-VWF mis en évidence
- **Traitement :**
 - Cytoréduction par hydroxyurée
- **Suivi :**
 - Normalisation de la numération plaquettaire
 - Normalisation du VWF (FVIII:C 100%, VWF:Ag 98% et VWF:RCo 96%, fibrinogène 2,9 g/L)

→ **Syndrome de Willebrand acquis**

Syndrome de Willebrand acquis

Généralités

- Syndrome lié à une **anomalie acquise** (qualitative et/ou quantitative) **du facteur Willebrand** (AVWS)
- Symptomatologie clinique et les anomalies biologiques rappelant la forme constitutionnelle (maladie de Willebrand)
- **Cas princeps** : Simone JV et al, Blood 1968
- **Maladie hémorragique rare** :
 - **environ 700 cas** (littérature + registre* international)
 - **mais incidence sous-estimée** : difficultés du diagnostic / contextes particuliers associés (troubles hémorragiques acquis associés, traitements anticoagulants et antiagrégants plaquettaires)
- **Prévalence : 0,04 % de la population générale**
- Registre international IntReAVWS de l'ISTH* <http://www.intreavws.com>
- Survient le plus souvent après 50 ans, en association avec une pathologie sous-jacente

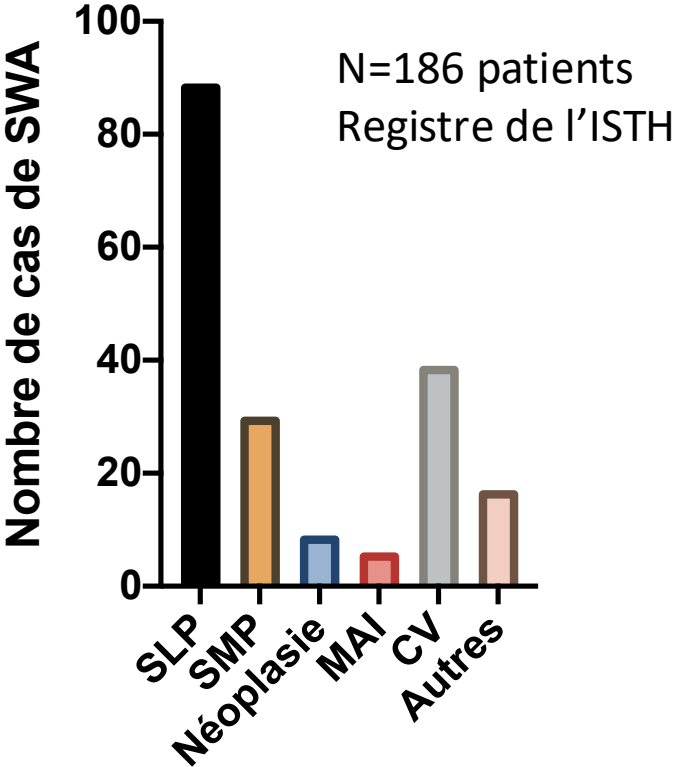
Syndrome de Willebrand acquis

Circonstances de découverte

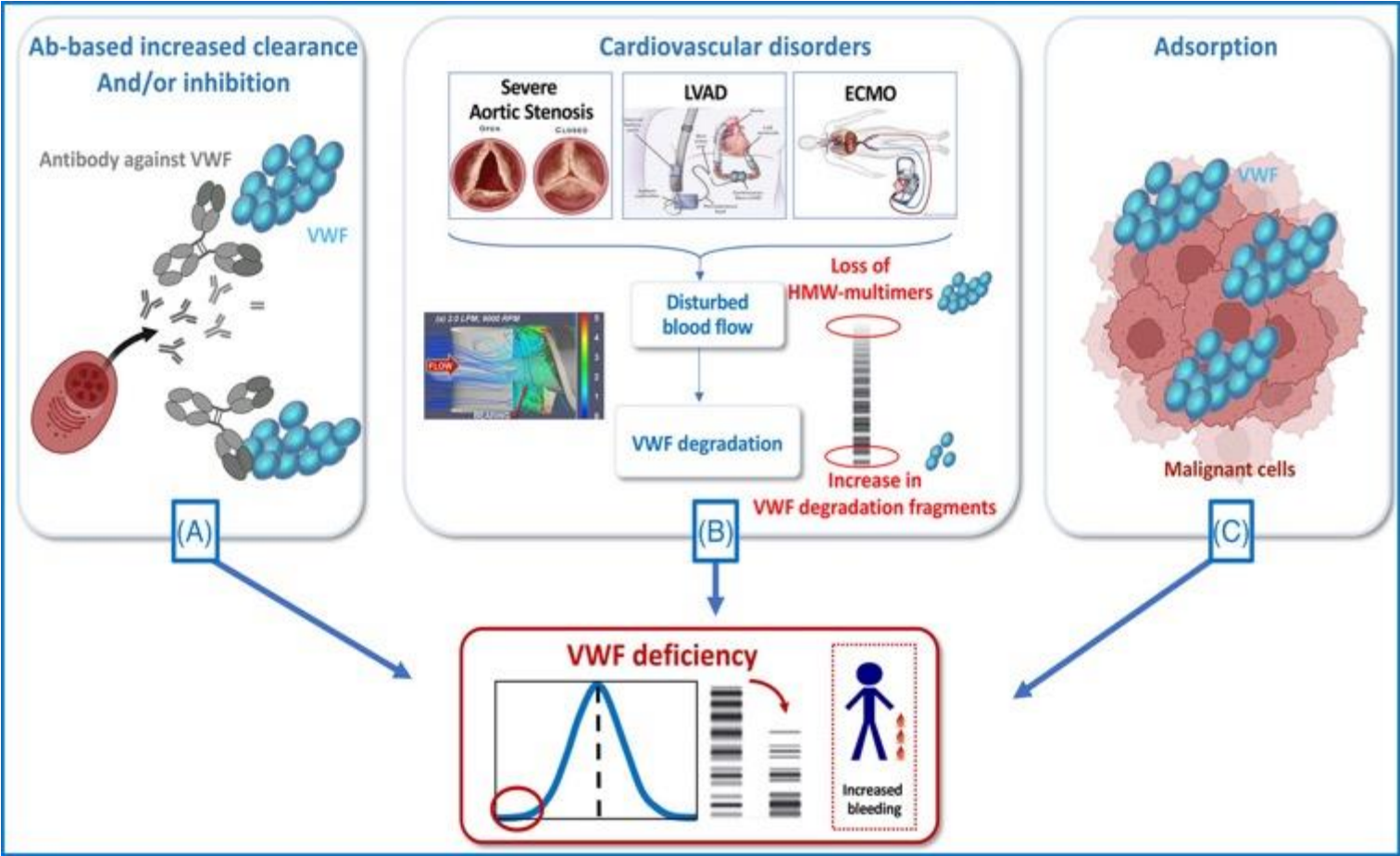
- **Fortuit, à l'occasion d'un examen systématique**
- **Exploration d'un syndrome hémorragique**
 - Hémorragies cutanéomuqueuses (épistaxis, gingivorragies, ecchymoses, ...) de début tardif, sans antécédent personnel ou familial, hémorragies de section...
 - Hémorragies digestives liées à des angiodysplasies +++
- **Recherche systématique dans un contexte clinique fréquemment associé à un AVWS**

Syndrome de Willebrand acquis

Contextes cliniques associés



Mécanismes



Syndrome de Willebrand acquis

Diagnostic biologique

1) Dépistage

- TCA : allongement inconstant
- TOP : Très sensible à la perte de multimères de HPM du VWF

2) Confirmation

- **FVIII:C, VWF:Ag, VWF:RCo et VWF:CB (plus sensible à la perte des MHPM)**
- ***Intérêt du calcul des rapports*** VWF:RCo / VWF:Ag et VWF:CB / VWF:Ag, très souvent $<0,7$
- **Etude de la répartition des multimères du VWF** (Déetecte les anomalies structurales du VWF (bonne sensibilité)

3) Examens complémentaires (→ caractère acquis) : hémogramme, ELP des protides sériques, échographie cardiaque, hormones thyroïdiennes, fonction rénale

Syndrome de Willebrand acquis

Stratégie thérapeutique

Traitement symptomatique en cas de :

- saignements
- geste invasif (à discuter +++)

- 3 grandes options thérapeutiques
 - **Desmopressine** : efficacité plus modérée, EI chez les sujets à risque CV, sujets âgés
 - **Concentrés de VWF** : efficacité +++, demi-vie courte
 - **IgIV** : efficacité si gammapathie monoclonale IgG 0,5 à 1 g/kg pdt 2 jours, délai de réponse de 3-4j pdt 3 semaines ; épreuve thérapeutique préalable
- Association de ces options possible
 - +/- acide tranexamique**
- En cas d'échec : discuter le **rFVIIa** (avis spécialisé)

Traitement de la pathologie sous-jacente

- **Agents cytotoxiques** dans les hémopathies (*EP dans la maladie de Waldenström*)
- **Remplacement valvulaire** dans la sténose aortique
- **Corticoïdes, immunosuppresseurs** dans les pathologies auto-immunes (échec du rituximab)
- **Chimiothérapie** dans les néoplasies
- **Thyroxine** dans l'hypothyroïdie
- **Interruption du traitement** dans les cas liés à des médicaments (*ciprofloxacine, hydroxyéthylamidon, acide valproïque ...*)

Peut entraîner la résolution de l'AVWS

Limites : cas où l'affection n'est pas identifiée ou ne fait l'objet d'aucun traitement (MGUS)

Facteurs de la coagulation

Facteur VIII et facteur IX

Facteurs VIII et IX

Facteur VIII	Facteur IX
• Gène <i>F8</i> situé en Xq28, 186 kb (26 exons) • Synthèse essentiellement hépatique • Transport par le facteur Willebrand (VWF) dans la circulation plasmatique : stabilisation et protection du FVIII contre la dégradation protéolytique • Activation par la thrombine et le FXa, inactivation par la protéine C activée • <u>Rôle</u> : cofacteur du FIXa pour l'activation du FX (complexe ténase) • Valeurs physiologiques : 50-150% (corrélées aux valeurs du VWF)	• Gène <i>F9</i> situé en Xq27.1, 34 kb (8 exons) • Synthèse hépatique, facteur vitamine K-dépendant • Activation par le FXIa et le FVIIa, inactivation par l'antithrombine • <u>Rôle</u> : sérine-protéase activant le FX (complexe ténase) • Valeurs physiologiques : 60-120%

Hémophilie

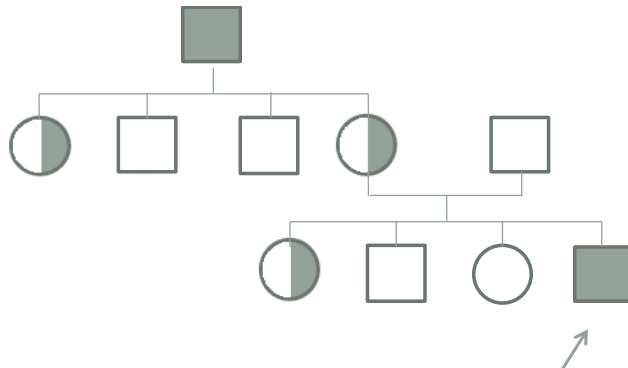
Hémophilie A, hémophilie B

- **Maladie hémorragique constitutionnelle rare** (~7000 hémophiles en France)
 - Déficit en FVIII : hémophilie A (80-85 %)
 - Déficit en FIX : hémophilie B (15-20 %)
- **Transmission récessive liée à l’X** : femmes « conductrices » de la maladie ; **hommes cliniquement atteints**
- **Sporadique dans 1/3 des cas** :
 - Absence d’antécédents familiaux connus (cascade de femmes conductrices)
 - Mutation *de novo* : chez la mère (conductrice) ou l’enfant (mère non conductrice)
- **Différentes formes selon l’activité coagulante du facteur déficient** :
 - **Hémophilie sévère** : taux de FVIII ou FIX **< 1%**
 - **Hémophilie modérée** : taux de FVIII ou FIX de **1 à 5%**
 - **Hémophilie mineure** : taux de FVIII ou FIX de **6 à 40%**
- **Présentation homogène dans une famille donnée** (dans son type A/B et sa sévérité)

Hémophilie

Interrogatoire : contexte

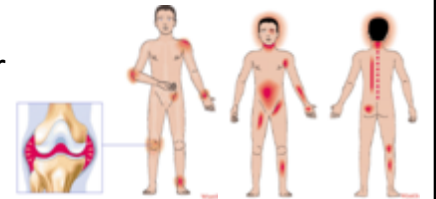
- ATCD personnels
- ATCD familiaux +++ (arbre généalogique)
- Arbre généalogique : démontrer une transmission liée au sexe (accidents hémorragique chez des sujets masculins du côté maternel)
- 30 % de mutations *de novo*



Fréquence et intensité des manifestations hémorragiques

Sévérité et apparition → importance du déficit
Intensité et évolution identique au sein d'une famille

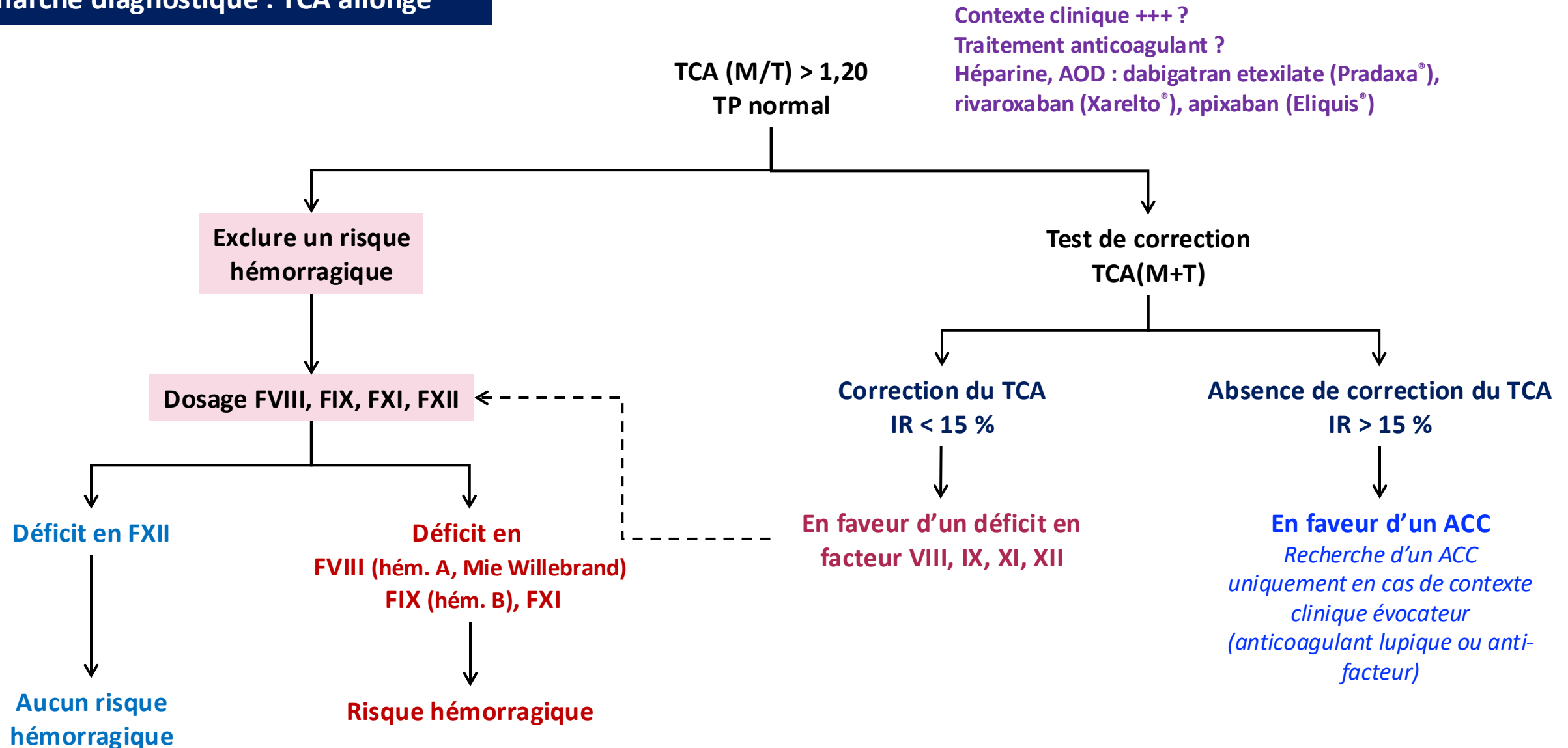
- **Sévère (FVIII ou FIX < 1 %) :**
Nb épisodes hémorragiques : 24 à 48 par an
Hématomes, hémarthroses
Causes : épisodes spontanés
Diagnostic précoce



- **Modérée (FVIII ou FIX 1-5 %) :**
Nb épisodes hémorragiques : 4 à 6 par an
Causes : traumatismes mineurs
- **Mineure (FVIII ou FIX > 5 %) :**
Nb épisodes hémorragiques peu fréquents
Causes : traumatismes importants, chirurgie

Démarche diagnostique devant un TCA allongé

Explorations de l'hémostase
Démarche diagnostique : TCA allongé



Hémophilie

Diagnostic moléculaire

- **Objectifs (laboratoires de référence) :**
 - **Diagnostic** : caractériser l'anomalie moléculaire responsable
 - **Pronostic** : détecter les patients à risque de développer un inhibiteur
 - **Conseil génétique** : dépister les femmes conductrices, permettre le **diagnostic prénatal** dans les formes sévères
 - **Enquête familiale**
- **Génétique de l'hémophilie A**
 - Inversion de l'intron 22 : 45-50% des hémophilies A sévères (mécanisme équilibré)
 - 30% de mutations *de novo*
 - Inversion de l'intron 1, délétions et insertions, mutations ponctuelles
- **Génétique de l'hémophilie B**
 - Mutations ponctuelles dans 90% des cas ; grandes délétions rares (formes sévères)
- **Risque de développer un inhibiteur**
 - Variable selon le type d'anomalie (risque maximal pour les délétions de grande taille et les mutations non-sens)

Diagnostics différentiels

- **Maladie de Willebrand**

- Suivant le type, possible diminution du FVIII → dosage VWF:Ag et VWF:Rco
- Maladie de Willebrand de type 2N : anomalie de liaison du VWF au FVIII → mesurer la liaison VWF/FVIII (activité du FVIII : diminuée, VWF:Ag et VWF:RCo : N)

- **Hémophilie acquise : anticorps anti-FVIII**

- Contexte clinique +++
- Post-partum
- Maladie auto-immune
- Traitement antibiotique
- Sujet âgé

Hémophilie

Traitements

Desmopressine : DDAVP (1-desamino-8-D-arginine vasopressine)

- Utilisation possible dans l'hémophilie A mineure pour des petites interventions avec un risque hémorragique modéré → test pré-thérapeutique

Traitement substitutif

- **Objectifs** : traiter et prévenir les accidents hémorragiques et leurs complications à court et à long terme (arthropathie hémophilique)
- **Hémophilie A : concentrés de FVIII**
 - Apport de **FVIII exogène** : 1 UI/kg permet d'augmenter le taux circulant de FVIII de 2%
 - Concentrés d'origine plasmatique ou produits par génie génétique
- **Hémophilie B : concentrés de FIX**
 - Apport de **FIX exogène** : 1 UI/kg permet d'augmenter le taux circulant de FIX de 1%
 - Concentrés d'origine plasmatique ou produits par génie génétique

NB : la posologie exacte et le rythme des injections doivent être ajustées individuellement en fonction des résultats biologiques de FVIII:C ou FIX:C.

Traitements

Niveau du risque hémorragique	Chirurgie générale	Chirurgie orthopédique	Autres
Majeur	- Procédures « ...-ectomie » - Procédures « ...-otomie » - Résection de pseudotumeurs hémophiliques	- Ostéotomie/arthrodèse - Remplacement articulaire/arthroplastie - Synovectomie (y compris arthroscopique) - Réduction de fracture - Amputation - Arthroscopie	- Extraction dentaire d'au moins 3 dents - Extraction de dent de sagesse - Polypectomies/ mucosectomie et biopsies associées à une endoscopie digestive
Mineur	- Pose/retrait de voie veineuse centrale	- Synoviorthèses chimiques/isotopiques	- Extraction dentaire de moins de 3 dents et hors dents de sagesse - Cataracte (insertion ou résection) - Exérèse de lésion cutanée

* D'après Solimeno et al. 2017¹⁵²

Traitements : taux minimaux de FVIII/IX nécessaires au moment du geste invasif (a), en post-opératoire (b)

a) au moment du geste invasif

	Risque modéré	Risque majeur
HA	50-80 %	80-100 %
HB	50-80 %	60-80 %

b) en post-opératoire

	Risque modéré	Risque majeur
HA	30 à 80 % pendant 1 à 5 jours en fonction du type de procédure	60 à 80 % pendant 1 à 3 jours 40 à 60 % pendant 4 à 6 jours 30 à 50 % pendant 7 à 14 jours
HB	30 à 80 % pendant 1 à 5 jours en fonction du type de procédure	40 à 60 % pendant 1 à 3 jours 30 à 50 % pendant 4 à 6 jours 20 à 40 % pendant 7 à 14 jours

Hémophilie

Traitements

Cas particulier : hémophilie avec inhibiteur

Complication redoutée de l'hémophilie congénitale sévère (plus rare dans l'hémophilie B)

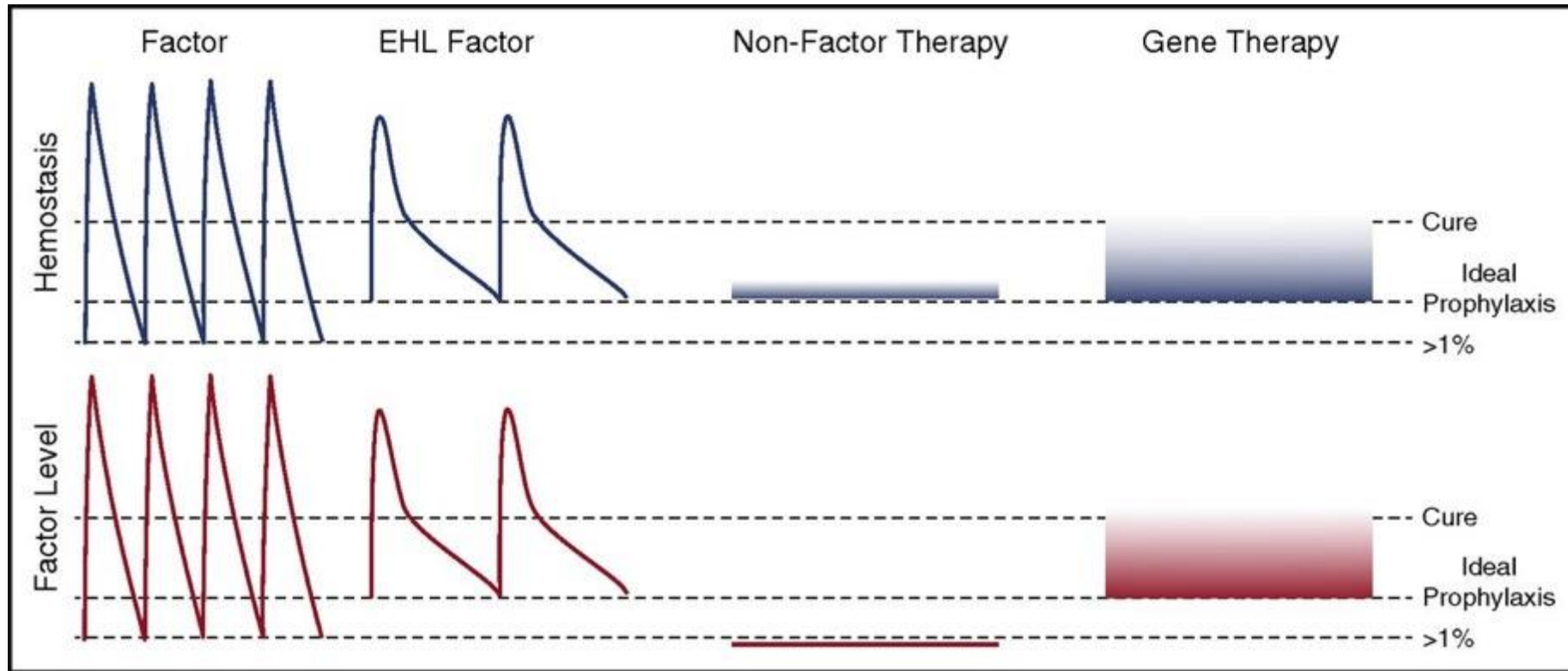
Complication existante aussi dans les formes modérées.

→ inefficacité des traitements substitutifs

- Si titre de l'inhibiteur < 5 UB/mL : traitement possible par de fortes doses de facteur VIII
- Si titre de l'inhibiteur > 5 UB/mL
 - Recours aux **agents by-passants** :
 - **rFVIIa, NOVOSEVEN®** (90-120 mg/kg à répéter à 2-3h d'intervalle) : problèmes : demi-vie brève, surveillance biologique de l'efficacité, risque thrombotique, coût +++
 - **FEIBA®** (60-100 U/kg, max. 240 U/kg/j) : problèmes : surveillance biologique de l'efficacité, risque thrombotique, coût +++
 - Tolérance immune
 - **Emicizumab, Hemlibra®** pour la prophylaxie : prévention des hémorragies chez les patients HA sévères avec ou sans inhibiteur et HA modérée, sans restriction d'âge

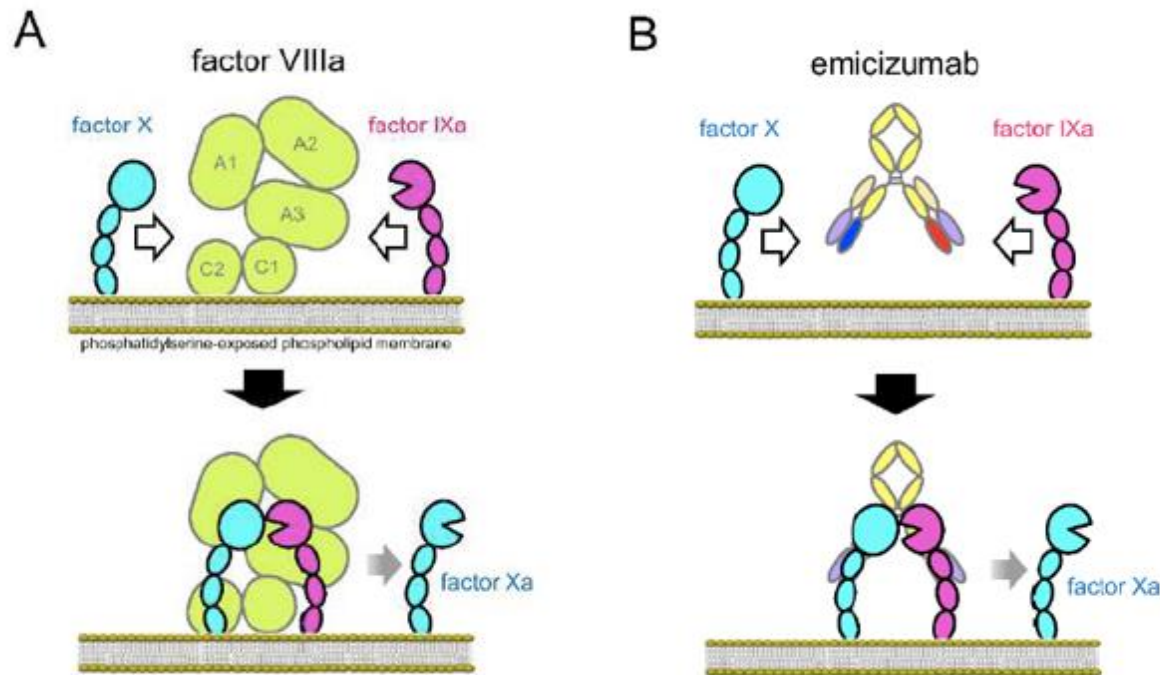
Hémophilie

Innovations thérapeutiques



Hémophilie

Emicizumab, HEMLIBRA®



- **Acm humanisé bispécifique de type IgG4**
- Se lie avec le **FIXa et FX** pour restaurer la fonction hémostatique du FVIIIa (formation du complexe tenase)
- **Prophylaxie des hémorragies uniquement**
- **Hémophiles A sévères/modérés +/- inhibiteur du FVIII**
- 1 injection SC hebdomadaire voire mensuelle
- AMM en pédiatrie
- Pas de surveillance biologique régulière
- Demi-vie : 5 semaines

Traitements

Autres mesures

- **Prise en charge des hémarthroses** : traitement antalgique, immobilisation, pas de ponction systématique
- **Etablissement d'une carte d'hémophile** (type et sévérité ; traitement) + **carnet de suivi**
- **Education thérapeutique** (patient et famille)
 - Apprentissage des gestes techniques
 - À connaître les gestes interdits : IM, SC autorisée avec compression +++ ; les situations à risque (sport violent)
 - À connaître les médicaments interdits : aspirine, AINS, ...
- **Thérapie génique à l'étude**
- **Etudes en cours** : ciblage des inhibiteurs de la coagulation = AT (Fitusiran), anti-TFPI (Concizumab)

Cas clinique 4

- Mr Z, 75 ans, est adressé aux urgences par son médecin traitant pour l'exploration d'un **syndrome hémorragique**.
- **Examen clinique** : hématomes spontanés des 4 membres.
- **Interrogatoire** : **pas de notion de traumatisme**, pas de changement dans ses habitudes de vie.
- **Antécédents personnels** : hypertrophie bénigne de la prostate, HTA, FA.
- **Antécédents familiaux** : cancer du colon (père).
- **Traitement** : valsartan, amlodipine, macrogol, rivaroxaban (Xarelto®).

Cas clinique 4

- Examen biologique :

- Groupe sanguin 0

- | | |
|-----------------|-----------|
| Leucocytes | 8,0 G/L |
| • Hb | 7,2 g/dL |
| • VGM | 86,2 fL |
| • CCMH | 33,0 g/dL |
| • Plaquettes | 194 G/L |
| • FS | Normale |
| • Réticulocytes | 57 G/L |

- | | |
|---------------|----------|
| TP | 85% |
| • TCK(M/T) | 2,40 |
| • Fibrinogène | 3,33 g/L |
- Anti-Xa rivaroxaban <20 ng/mL (dernière prise la veille)

Cas clinique 4

- Examen biologique :

- Groupe sanguin 0

- Leucocytes 8,0 G/L
 - Hb 7,2 g/dL
 - VGM 86,2 fL
 - CCMH 33,0 g/dL
 - Plaquettes 194 G/L
 - FS Normale
 - Réticulocytes 57 G/L

- TP 85%
 - TCK(M/T) 2,40
 - Fibrinogène 3,33 g/L
 - Anti-Xa rivaroxaban <20 ng/mL (dernière prise la veille)
 - FVIII:C <1%
 - FIX:C 97%
 - FXI:C 91%
 - VWF:Ag 120%
 - VWF:RCo 115%

Suspicion d'hémophilie A acquise

Cas clinique 4

- Examens complémentaires :

- Recherche et titrage d'un inhibiteur anti-FVIII → recherche positive, titre 187 UB/mL

→ Hémophilie A acquise

- Scanner
- Bilan étiologie : AI, infectieux, néoplasie → NEGATIF

Hémophilie A acquise

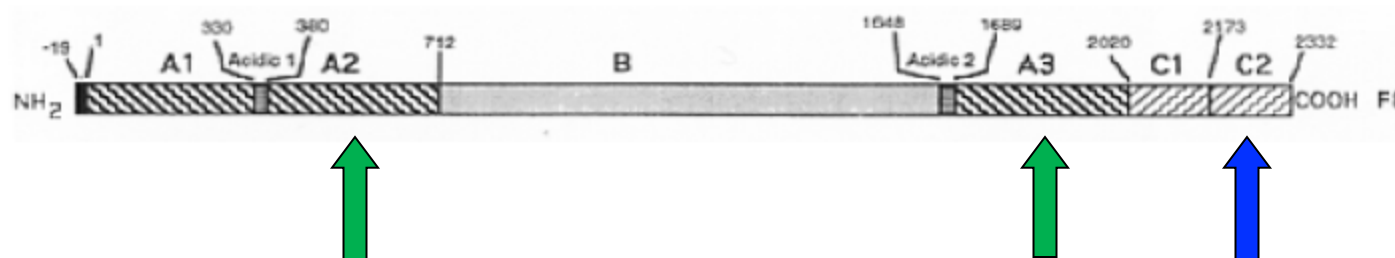
Définition

- **Déficit acquis en facteur VIII**
- **Maladie auto-immune** liée à l'apparition d'un auto-anticorps anti-FVIII
- Apparition brutale chez un sujet jusque là indemne de toute pathologie hémorragique
- **URGENCE diagnostique et thérapeutique** : risque hémorragique élevé
- Taux de mortalité : 8-20%

Hémophilie A acquise

Etiologies

- Auto-anticorps anti-facteur VIII
- Immunoglobulines (IgG +++)
 - Neutralise l'activité coagulante du FVIII
 - Cinétique d'ordre 2 : neutralisation en 2 phases
 - **Dépendant de la température et du temps**



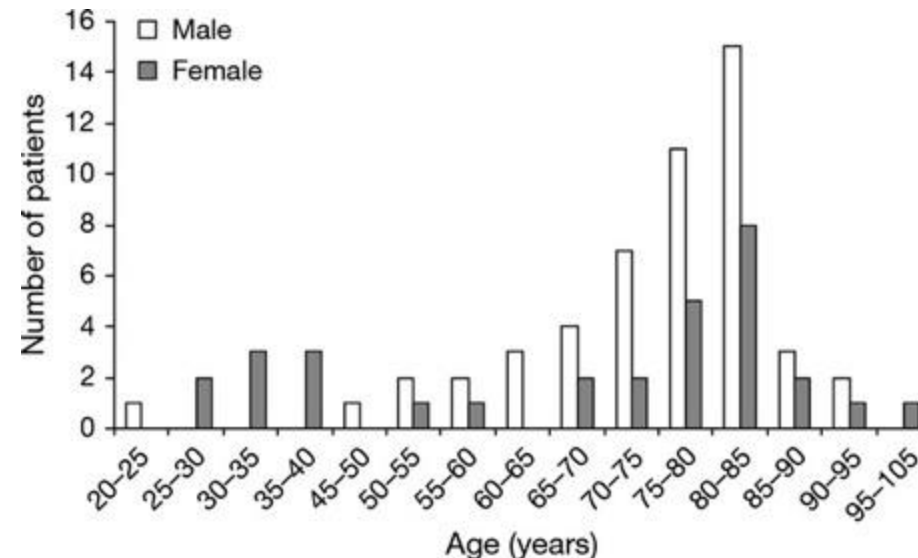
Anti-A2 et A3 : empêchent la liaison du FVIII avec le FIX

Anti-C2 : empêchent la liaison du FVIII au VWF et empêchent le VWF de se lier aux plaquettes

Hémophilie A acquise

Epidémiologie

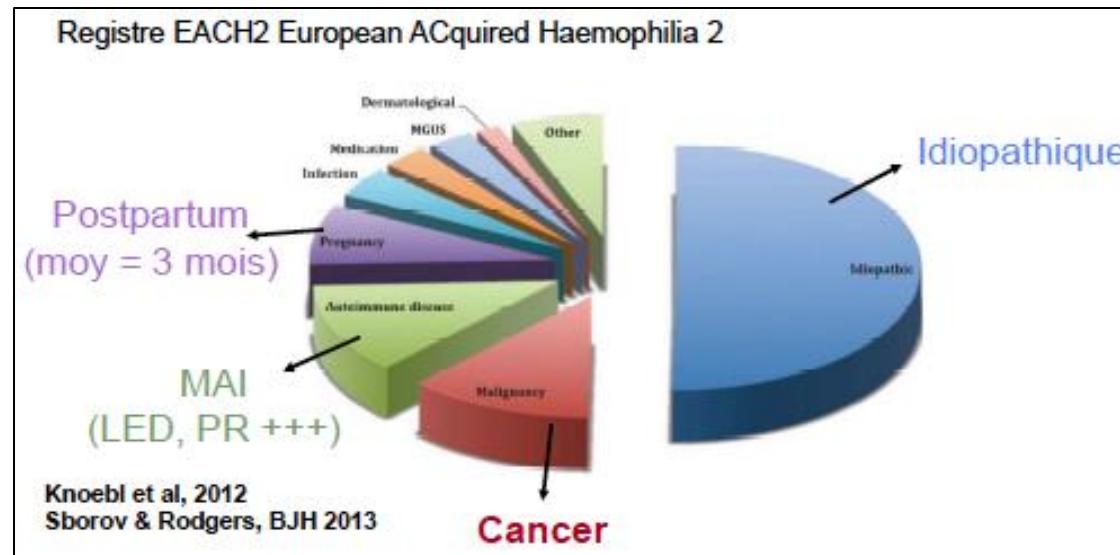
- **Maladie hémorragique rare et acquise** dont la prévalence est de 1 à 1,5 cas /10⁶ d'habitants
- **Age moyen de survenue** : 72 ans
- Prédominance masculine (études EACH2 et SACHA) ; prédominance féminine chez le sujet jeune
- 90% des cas de découverte devant un syndrome hémorragique
- Taux de mortalité de 8-22% (33% dans l'étude SACHA)



Hémophilie A acquise

Contexte associé

- **Idiopathique** (50%)
- **Chez le sujet âgé** (80% des cas) en association avec une maladie AI (lupus), un SLP, une tumeur solide, certains médicaments (*antiagrégants plaquettaires, pénicilline, diphénylhydantoïne, sulfamides, alpha-méthyl-dopa*) ou idiopathique ; prédominance masculine (études EACH2 et SACHA)
- **Chez la femme jeune, en post-partum** (15% des cas), souvent 1^{ère} grossesse



Hémophilie A acquise

Manifestations cliniques

- **Manifestations hémorragiques** importantes, inattendues et d'apparition brutale, d'intensité inhabituelle
- **Syndrome hémorragique grave** pouvant mettre en jeu le pronostic vital
→ Milieu spécialisé dès que possible
- **Pas d'antécédents hémorragiques** connus personnels ou familiaux
- **Saignements spontanés ou induits**
→ Eviter les gestes à risque iatrogène : PL, IM, etc sans traitement spécifique préalable
- **Ne pas négliger les formes apparemment minimes**

Hémophilie A acquise

Diagnostic biologique

- TCA allongé
- FVIII:C effondrée, tableau clinique évocateur +++
- Mise en évidence d'un auto-anticorps anti-FVIII
 - Identification d'un auto-anticorps anti-FVIII
 - confirmé si titrage anti-FVIII > 0,6 UB/mL
 - *test de correction du TCA : le TCA(M+T) +/- allongé*
 - recherche spécifique d'un inhibiteur anti-FVIII : dosage du FVIII:C après incubation du mélange (M+T) pendant 2h à 37°C puis titrage (en unité Béthesda)
1 UB = inhibition de 50% de FVIII
 - Intérêt du titrage de l'inhibiteur
 - Diagnostic et suivi biologique
 - Non prédictif du risque hémorragique → pas de corrélation entre le titre de l'inhibiteur et le risque hémorragique

Critères de diagnostic

- FVIII:C < 50 %
- Présence d'un inhibiteur anti-FVIII

Hémophilie A acquise

Traitements

Rapport bénéfice / risque du traitement

Recherche d'un facteur de gravité imposant un traitement antihémorragique

- Hémorragie rétropéritonéale, rétropharyngée
- Hématome musculaire
- Hémorragie digestive, cérébrale, pulmonaire
- Saignement postopératoire
- Hématurie sévère
- Hémorragies multiples

oui

non

Traitement anti-hémorragique

- Concentrés de facteurs activés FEIBA® 60-100 UI/kg/8-12h
- rFVIIa NOVOSEVEN® 90-120 mg/kg/2-4h
- OBIZUR® : rFVIII de séquence porcine
- Emicizumab HEMLIBRA® (*Knoebel P. et al, Blood 2021;137(3):410-9 ; Larossi M & Hemrans C, RPTH 2024 13(8):4*)
- FVIII si inhibiteur <5 UB : bolus 50 UI/kg/UB puis 40 UI/kg/UB/h

Traitement étiologique

- Corticoïdes
- Corticoïdes + cyclophosphamide
- Corticoïdes + rituximab

Surveillance +++

Prophylaxie anti-infectieuse

Recherche d'un critère de mauvaise réponse

Cas clinique 4

- **Traitement :**

- Agent by-passant, rFVIIa 90 µg/kg toutes les 3h puis espacement à toutes les 4h, puis toutes les 6h jusqu'au contrôle du syndrome hémorragique
- Corticoïdes 1 mg/kg/j
- Rituximab

- **Suivi :**

- Normalisation du FVIII:C
- Suivi régulier en médecine interne
- Pas de récurrence du syndrome hémorragique

Autres déficits rares en protéines de la coagulation

Autres déficits rares en protéines de la coagulation

Épidémiologie, phénotype

Facteur manquant	Prévalence	Corrélation biologique et clinique	Mode de transmission
Fibrinogène :			
Afibrinogénémie	1/1 000 000	Forte	Autosomique récessif
Hypofibrinogénémie	Non connue	Forte	Récessif ou dominant
Dysfibrinogénémie	Non connue	Faible	Récessif ou dominant
Hypodysfibrinogénémie	Non connue	Faible	Récessif ou dominant
Facteur II	1/2 000 000	Forte	Autosomique récessif
Facteur V	1/1 000 000	Faible	Autosomique récessif
Déficit combiné des facteurs V et VIII	1/1 000 000	Forte	Autosomique récessif**
Facteur VII	1/500 000	Faible	Autosomique récessif
Facteur X	1/1 000 000	Forte	Autosomique récessif
Facteur XI	1/1 000 000	Nulle	Récessif ou dominant
Facteur XIII	1/2 000 000	Forte	Autosomique récessif
Déficit combiné des facteurs vitamino-K dépendants	Non connue	Faible	Autosomique récessif

Autres déficits rares en protéines de la coagulation

Seuil hémostatique

Déficit	Seuil hémostatique			
	Mannucci et al. 2004	Peyvandi et al. 2012		PNDS « autres déficits » 2021
		Seuil pour « rester asymptomatique »	Seuil pour « éviter une symptomatologie sévère »	
Fibrinogène	0,5 g/L	1 g/L	« Détectable »	1,5 g/L
Facteur II	20-30 %	-	-	30 %*
Facteur V	15-20 %	12 %	15 %	20 %
Facteur VII	15-20 %	25 %	8 %	20 %
Facteur X	15-20 %	56 %	10 %	20 %
Facteur XI	15-20 %	26 %	25 %	15-30 %**
Facteur XIII	2-5 %	31 %	15 %	20 %
Facteur V+VIII	15-20 %	43 %	8 %	FV : 20 % et FVIII : 50 %***

Received: 23 January 2024 | Revised: 6 March 2024 | Accepted: 6 March 2024

DOI: 10.1111/hae.14995

SUPPLEMENT ARTICLE

MO-MED-04



Acquired bleeding disorders

Andreas Tiede¹ | Sophie Susen² | Ton Lisman³

¹Department of Haematology, Hemostasis, Oncology, and Stem Cell Transplantation, Hannover Medical School, Hannover, Germany

²Hemostasis and Transfusion Department, University of Lille, Lille University Hospital, Lille, France

³Surgical Research Laboratory and Section of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation, Department of Surgery, University of Groningen, University Medical Centre Groningen, Groningen, The Netherlands

Correspondence

Andreas Tiede, Department of Haematology, Hemostasis, Oncology, and Stem Cell Transplantation, Hannover Medical School, Carl Neuberg Str. 1, 30625 Hannover, Germany.
Email: tiede.andreas@mh-hannover.de

Abstract

Acquired bleeding disorders can develop in previously healthy people irrespective of age or gender but are particularly common in patients with certain underlying conditions. Here, we review recent advances in the management of acquired haemophilia A (AHA), acquired von Willebrand syndrome (AVWS), and patients with hemostatic abnormalities due to chronic liver disease (CLD). Patients with AHA can now benefit from prophylaxis with emicizumab, a therapeutic antibody that mimics the function of activated coagulation factor VIII. The treatment of AVWS remains challenging in many situations and requires careful consideration of the underlying condition. Hemostatic abnormalities in CLD are often compensated by proportional reduction in pro and anti-hemostatic factors resulting in sustained or even increased thrombin generation. Consequently, bleeding in CLD is rarely caused by hemostatic failure and infusion of plasma or coagulation factor concentrates may not be effective.

KEYWORDS

coagulation factor deficiencies, factor VIII, liver disease, von Willebrand factor

Conclusion

Syndromes hémorragiques

	Pathologies constitutionnelles	Pathologies acquises
Hémostase Primaire	• Thrombopénie et thrombopathie constitutionnelles • Maladie de Willebrand • Dys-, afibrinogénémie	• Thrombopénie acquise centrale / périphérique • Thrombopathie acquise • Syndrome de Willebrand acquis
Coagulation	• Hémophilie A • Hémophilie B • Déficit constitutionnel en facteur de la coagulation	• Auto-Ac dirigé contre un facteur de la coagulation • Atteintes rénale, hépatique • Coagulopathie de consommation • CIVD • Fibrinolyse • Carence en vitamine K • Iatrogénie (anticoag.)

Bibliographie

- *Référentiel d'hématologie*
- *PNDS Hémophilie*
- *PNDS Maladie de Willebrand*
- *PNDS Autres déficits rares en protéines de la coagulation*