

## Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 9 septembre 2020

Par

**Vincent DENIZOT**

Né(e) le 24 juin 1992 à Limoges

### **Pathologies de l'hémostase : hémophilies et maladie de Willebrand**

Thèse dirigée par Jeanne MOREAU,

Examineurs :

Mme. Christelle Pouget, Maître de Conférence.....Présidente

Mme. Jeanne Moreau, Maître de Conférence.....Juge

Mme. Jasmine Chauzeix, Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier.....Juge

Mme. Nathalie Gosse-Bœuf, Docteur en Pharmacie.....Juge



## Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 9 septembre 2020

Par **Vincent DENIZOT**

Né(e) le 24 juin 1992 à Limoges

### Pathologies de l'hémostase : hémophilies et maladie de Willebrand

Thèse dirigée par Jeanne MOREAU,

Examineurs :

Mme. Christelle Pouget, Maître de Conférence.....Présidente

Mme. Jeanne Moreau, Maître de Conférence.....Juge

Mme. Jasmine Chauzeix, Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier.....Juge

Mme. Nathalie Gosse-Bœuf, Docteur en Pharmacie.....Juge



## Liste des enseignants

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2019

### **PROFESSEURS :**

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOSTATISTIQUE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
<b>SAINT-MARCOUX</b> Franck	TOXICOLOGIE

### **ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>CHAUZEIX</b> Jasmine	HÉMATOLOGIE
<b>JOST</b> Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE

### **MAITRES DE CONFERENCES :**

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE
<b>BÉGAUD</b> Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTRÔLE DU MÉDICAMENT

<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>CHEMIN</b> Guillaume	BIOCHIMIE
<b>CLÉDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
<b>DELEBASSÉE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FABRE</b> Gabin	SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET INGÉNIERIE APPLIQUÉE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
<b>LAVERDET</b> Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MERCIER</b> Aurélien	PARASITOLOGIE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
<b>PASCAUD-MATHIEU</b> Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATÉRIAUX CERAMIQUES
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

**BOUDOT** Clotilde

**MICROBIOLOGIE**

(du 01/09/2018 au 31/08/2020)

**MARCHAND** Guillaume

**CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE**

(du 01/09/2019 au 31/08/2020)

**PROFESSEURS EMERITES :**

**DREYFUSS** Gilles (jusqu'au 31/03/2020)

## Remerciements

---

J'ai passé de nombreuses années d'études où j'ai pu rencontrer beaucoup de monde, on va malgré tout essayer de rester concentré.

Milles excuses si j'oublie des personnes en route.

Tout d'abord mes remerciements vont à ma directrice de thèse, Mme MOREAU Jeanne, maître de conférences en parasitologie-microbiologie-immunologie à la faculté de pharmacie de Limoges. Qui a eu la bonté de diriger la rédaction de ma thèse.

A Mme POUGET Christelle, maître de conférences en chimie organique et thérapeutique à la faculté de pharmacie de Limoges, pour avoir accepté d'être la présidente de jury.

A Mme CHAUZEIX Jasmine maître de conférence en hématologie au CHU de Limoges, pour juger de la qualité de la thèse.

A Mme GOSSE-BŒUF Nathalie, docteur en pharmacie, pharmacienne assistante spécialiste à la pharmacie à usage intérieur du CHU de Limoges secteur médicament, pour juger de la qualité de la thèse.

A ma bande d'amis de toujours, par ordre alphabétique comme ça pas de jaloux : Simon FRACHET, Adrien FRY, Sylvain BOISSOU

Merci pour avoir été là depuis tant d'années et de continuer à être présent.

A ceux qui sont moins présents mais tout aussi important : Florent BOISSOU (ou floflo), Florent MANDON (petit florent), Oscar LERCHE. Même si on ne se voit plus le cœur y est.

A Camille DAVID et Abdou ISSAOUI, sans vous les gars j'aurais craqué.

A ce péquenaud de Guillaume HAGERMAN avec qui j'ai partagé mes deux dernières années à la fac.

A William et ses hurlements qui résonnent encore dans les couloirs.

A Joffrey, Hugo, Stéphane et Julien pour ces soirées D2.

A Tout ceux avec qui j'ai sympathisés lors de mes années d'études (il y en a trop)

A Mme LAURENT et toute l'équipe Corine et Sophie de la pharmacie Denis-Dussoubs pour ces semaines de stage lors de mes 4 premières années.

A Mme PAPEL-ANDRIEUX et toute l'équipe Laurence, Muriel, Manon, Sarah, Virginie de la pharmacie du Tilleul pour ces 6 mois de stage et la formation qui m'y a été donné.

A ma famille, mes parents, ma sœur mes chats. Je vous aime.

A mes grands parents

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations .....	14
Table des illustrations.....	16
Table des tableaux .....	17
Introduction .....	18
I. LE SYSTEME VASCULAIRE ET L'HEMOSTASE.....	19
I.1. Le système vasculaire .....	19
I.1.1. Introduction.....	19
I.1.2. Histologie.....	19
I.1.2.1. Généralités.....	19
I.1.2.2. L'adventice .....	20
I.1.2.3. La média.....	21
I.1.2.4. L'intima .....	21
I.2. Généralités de l'hémostase.....	22
I.3. L'hémostase primaire.....	23
I.3.1. Les acteurs de l'hémostase primaire et leurs rôles dans celui-ci.....	23
I.3.1.1. Les cellules endothéliales de l'intima .....	23
I.3.1.2. Les cellules et éléments du sous endothélium.....	24
I.3.1.2.1. Le collagène .....	24
I.3.1.2.2. Le facteur von Willebrand.....	25
I.3.1.3. Les cellules circulantes .....	25
I.3.1.3.1. Les plaquettes.....	25
I.3.1.3.2. Le fibrinogène .....	27
I.3.2. Le temps vasculaire.....	27
I.3.3. Le temps plaquettaire .....	30
I.3.3.1. Adhésion .....	30
I.3.3.2. Activation.....	31
I.3.3.3. Agrégation.....	32
I.4. L'hémostase secondaire .....	34
I.4.1. Introduction.....	34
I.4.2. Les acteurs de l'hémostase secondaire.....	34
I.4.2.1. Les facteurs de la coagulation .....	34
I.4.2.1.1. Généralités.....	34
I.4.2.1.2. Le facteur tissulaire .....	35
I.4.2.1.3. Les zymogènes .....	36
I.4.2.1.3.1. Le facteur II.....	36
I.4.2.1.3.2. Le facteur VII.....	37
I.4.2.1.3.3. Le Facteur IX .....	37
I.4.2.1.3.4. Le Facteur X.....	38
I.4.2.1.3.5. Le facteur XI .....	38
I.4.2.1.3.6. Le facteur XII.....	39
I.4.2.1.3.7. Le facteur XIII.....	40
I.4.2.1.4. Les cofacteurs.....	41
I.4.2.1.4.1. Le facteur V.....	41
I.4.2.1.4.2. Le Facteur VIII.....	41
I.4.2.1.5. Le fibrinogène .....	42
I.4.2.2. Les facteurs vitamine K dépendants.....	42
I.4.2.2.1. Les vitamines K.....	42

I.4.2.2.2. Sources de la vitamine K.....	44
I.4.2.2.3. Rôles de la vitamine K.....	44
I.4.2.3. Autres : prékallikréine et kininogène de haut poids moléculaire.....	45
I.4.2.4. Les inhibiteurs de la coagulation.....	46
I.4.2.4.1. Introduction.....	46
I.4.2.4.2. Les protéines C et S.....	46
I.4.2.4.3. Le TFPI.....	46
I.4.2.4.4. L'antithrombine.....	47
I.4.2.4.5. La protéine Z et le ZPI.....	48
I.4.3. Les étapes de la coagulation.....	48
I.4.3.1. Introduction.....	48
I.4.3.2. La voie extrinsèque.....	48
I.4.3.3. La voie commune : thrombinofomation.....	49
I.4.3.3.1. Formation du complexe prothombinase.....	49
I.4.3.3.2. Formation de la thrombine.....	49
I.4.3.3.3. Fibrinofomation.....	49
I.4.3.4. La voie intrinsèque : le système contact.....	51
I.4.3.5. Un système entremêlé et régulé.....	51
I.5. La fibrinolyse.....	54
I.5.1. Le plasminogène et la plasmine.....	54
I.5.2. Activateurs de la plasmine.....	54
I.5.2.1. Les principaux activateurs : t-PA et u-PA.....	54
I.5.2.2. Autres activateurs : la streptokinase et le facteur XII.....	55
I.5.3. Inhibiteurs de la fibrinolyse.....	56
<b>II. PATHOLOGIES DE L'HÉMOSTASE SECONDAIRE : HÉMOPHILIES A ET B.....</b>	<b>57</b>
II.1. Généralités.....	57
II.1.1. Définition.....	57
II.1.2. Génétique.....	57
II.1.3. Transmission.....	57
II.1.4. Classification.....	59
II.1.5. Épidémiologie.....	60
II.1.6. Clinique.....	61
II.2. Hémophilie A.....	62
II.2.1. Historique.....	62
II.2.2. Génétique.....	63
II.2.3. Épidémiologie.....	67
II.3. Hémophilie B.....	69
II.3.1. Historique.....	69
II.3.2. Génétique.....	70
II.3.3. Épidémiologie.....	72
II.3.4. L'hémophilie B de Leyden.....	73
<b>III. TRAITEMENTS DE L'HÉMOPHILIE.....</b>	<b>74</b>
III.1. La prise en charge de l'hémophilie.....	74
III.1.1. Introduction.....	74
III.1.2. L'équipe pluridisciplinaire.....	74
III.1.3. Organigramme de prise en charge.....	75
III.1.4. Dispositifs de suivi.....	77

III.1.4.1. Carte de soin et carte d'hémophile .....	77
III.1.4.2. Carnet de suivi.....	77
III.1.4.3. ALD.....	77
III.1.4.4. Réseaux CRH, CRC-MHC et CT-MHC.....	78
III.2. Stratégies de traitement .....	80
III.2.1. Répondre à l'urgence hémorragique <sup>92,98</sup> .....	80
III.2.2. La prophylaxie.....	81
III.2.3. Protocole de traitement.....	82
III.3. Les traitements .....	84
III.3.1. Facteurs anti-hémophiliques.....	84
III.3.1.1. Généralités.....	84
III.3.1.2. Facteurs VIII.....	85
III.3.1.2.1. Indications des concentrés en facteur VIII .....	85
III.3.1.2.2. Posologies d'administration, le taux de récupération .....	85
III.3.1.2.3. Facteurs VIII plasmatiques.....	86
III.3.1.2.4. Facteurs VIII recombinants .....	86
III.3.1.3. Facteurs IX .....	88
III.3.1.3.1. Facteurs IX plasmatiques.....	88
III.3.1.3.2. Facteurs IX recombinants .....	89
III.3.1.4. Les inhibiteurs .....	90
III.3.2. Facteurs « activés » de la coagulation, les agents by-passants .....	91
III.3.2.1. Complexe prothrombinique activé .....	91
III.3.2.2. Facteur VII recombinant activé .....	92
III.3.3. Anticorps monoclonal .....	92
III.3.4. Desmopressine et test à la desmopressine .....	92
III.3.5. Antifibrinolytique, l'acide tranexamique .....	93
III.3.6. Thérapies géniques .....	93
IV. PATHOLOGIE DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE : LA MALADIE DE VON WILLEBRAND .	95
IV.1. La maladie de von Willebrand .....	95
IV.1.1. Introduction .....	95
IV.1.2. Épidémiologie .....	96
IV.1.3. Génétique .....	97
IV.1.4. Fonctions structuro-dépendantes du facteur von Willebrand.....	98
IV.1.5. Classification.....	100
IV.1.5.1. Maladie de Willebrand de type 1 .....	100
IV.1.5.2. Maladie de Willebrand de type 2 .....	101
IV.1.5.2.1. Introduction .....	101
IV.1.5.2.2. Sous type 2A .....	102
IV.1.5.2.3. Sous type 2B.....	102
IV.1.5.2.4. Sous type 2M.....	103
IV.1.5.2.5. Sous de type 2N.....	103
IV.1.5.3. Maladie de Willebrand de type 3 .....	104
IV.2. Traitements de la maladie de Willebrand.....	104
IV.2.1. Prise en charge .....	104
IV.2.2. Traitements.....	105
IV.2.2.1. Desmopressine .....	105
IV.2.2.2. Traitement substitutif .....	105
IV.2.2.3. Traitements adjuvants .....	106

Conclusion.....	107
Références bibliographiques .....	108
Serment De Galien .....	120

## Liste des abréviations

---

**ADAMTS-13** : A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin Type 1 motif, member 13

**ADH** : Hormone anti-diurétique

**ADP** : Adénosine diphosphate

**ALD** : Affection Longue Durée

**ATIII** : Antithrombine III

**ATP** : Adénosine triphosphate

**BHK** : lignée cellulaire d'hamsters dorés

**Ca<sup>2+</sup>** : ion calcium

**CHO** : lignée cellulaire d'hamsters de Chine

**CR** : sites Coordinateurs

**CRC-MHC** : Centre de Ressources et de Compétences – Maladie Hémorragiques Constitutionnelles

**CRH** : Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation

**CRMW** : Centre de Référence de la Maladie de Willebrand

**CRPP** : Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires

**CT-MHC** : Centre de Traitement Maladies Hémorragiques Constitutionnelles

**EAHAD** : European Association for Haemophilia and Allied Disorders

**F8A** : factor VIII associated gene A

**FGF-2** : fibroblast growth factor-2

**FI/II/III...** : Facteur I/II/III...

**FIa/IIa/IIIa...** : Facteur I/II/III activé...

**FMH** : Fédération Mondiale de l'Hémophilie

**FT** : Facteur tissulaire

**GDP** : Guanosine diphosphate

**GHS** : Groupes homogènes de séjour

**HEK** : lignée cellulaire de rein embryonnaire humain

**IDE** : Infirmier(e) diplômé d'Etat

**Ig** : Immunoglobuline

**ITI** : Induction de tolérance immune

**kDa** : kilo Dalton

**KHPM** : Kininogène de haut poids moléculaire

**LDL** : low density lipoprotein

**MHEMO** : filière des maladies hémorragiques constitutionnelles

**NO** : Monoxyde d'azote

**PAI-1** : plasminogen activator inhibitor-1

**PCa** : Protéine C active

**PEG** : polyéthylène glycol

**PGI<sub>2</sub>** : prostaglandines I 2

**PK** : prékallikréine

**PPSB** : Prothrombine, proconvertine, Stuart, facteur anti-hémophilique B.

**PZ** : Protéine Z

**rFVIIa** : facteur VII recombinant activé

**SC** : Sites Constitutifs

**TAFI** : thrombin activatable fibrinolysis inhibitor

**TFPI** : tissue factor inhibitor

**t-PA** : tissue Plasminogen Activator

**u-PA** : urokinase-type Plasminogen Activator

**VEGF** : vascular endothelial growth factor

**vWD** : von Willebrand disease

**vWF** : von Willebrand Factor (facteur von Willebrand)

**Wt** : wild type

**ZPI** : protein Z-related protease inhibitor

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Coupe longitudinale d'un vaisseau sanguin lambda. <sup>4</sup> .....	21
Figure 2 : Représentation du flux laminaire dans un vaisseau sanguin normal (A), du flux turbulent en cas de lésion vasculaire (B) et les effets au niveau local et périphérique de la lésion (C). .....	29
Figure 3 : Représentation du temps plaquettaire avec la phase d'adhésion (A), d'activation (B) et d'agrégation (C). .....	33
Figure 4 : Représentation chimique des vitamines K <sup>42</sup> . .....	43
Figure 5 : La voie extrinsèque de la coagulation <sup>54</sup> . .....	50
Figure 6 : La voie intrinsèque de la coagulation <sup>54</sup> . .....	52
Figure 7 : L'hémostase secondaire : la coagulation <sup>54</sup> . .....	53
Figure 8 : Mode de transmission d'une maladie récessive lié à l'X <sup>58</sup> . .....	58
Figure 9 : Répartition des troubles de la coagulation en France en 2017 selon le sondage de la FMH <sup>63</sup> . .....	60
Figure 10 : Localisation du gène codant pour le facteur VIII situé sur le chromosome X <sup>69</sup> . .....	63
Figure 11 : Représentation de l'inversion de l'intron 22 <sup>72</sup> . .....	66
Figure 12 : Représentation de l'inversion de l'intron 1 <sup>71</sup> . .....	68
Figure 13 : Localisation du gène codant pour le facteur IX situé sur le chromosome X <sup>84</sup> . .....	70
Figure 14 : Représentation de l'inversion A>G responsable de l'hémophilie B chez Alexis Nikolaïevitch de Russie <sup>83</sup> . .....	72
Figure 15 : Arbre décisionnel de prise en charge d'une hémophilie <sup>94</sup> . .....	76
Figure 16 : Répartition des centres de référence en France métropolitaine et DOM-TOM <sup>96</sup> . .....	79
Figure 17 : Localisation du gène codant pour le facteur von Willebrand situé sur le chromosome 12 <sup>120</sup> . .....	97
Figure 18 : Représentation du facteur Willebrand avec la localisation des différentes fonctions structuro-dépendantes <sup>122</sup> . .....	99
Figure 19 : Représentation du facteur Willebrand avec la localisation des lieux d'altération en fonction du sous-type de maladie de Willebrand de type 2 <sup>125</sup> . .....	101

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Corrélation entre les épisodes hémorragiques retrouvés et la sévérité de la maladie <sup>65</sup> . ....	61
Tableau 2 : Liste des codons avec leur acide aminées associés : code génétique de l'ADN. ....	64
Tableau 3 : Les différents concentrés en facteur VIII plasmatique <sup>105</sup> . ....	86
Tableau 4 : Les différents concentrés en facteur VIII recombinants à demi-vie classique <sup>105</sup> . ....	87
Tableau 5 : Les différents concentrés en facteur VIII recombinants à demi-vie allongées <sup>105</sup> . ....	88
Tableau 6 : Les différents concentrés en facteur IX plasmatique <sup>105</sup> . ....	89
Tableau 7 : Les différents concentrés en facteur IX recombinants à demi-vie classique <sup>105</sup> . ....	89
Tableau 8 : Les différents concentrés en facteur IX recombinants à demi-vie allongées <sup>105</sup> . ....	90

## Introduction

---

L'hématologie est un domaine aussi vaste qu'effrayant, que ce soit du fait des noms des pathologies qui peuvent dérouter ou par l'aspect abstrait de ces maladies. Qu'est-il de plus injuste que la maladie ? D'autant plus quand celle-ci est inhérente à votre patrimoine génétique ? Telle est la situation que doivent appréhender les patients atteints d'une pathologie de l'hémostase. Diagnostiqué il y a quelques années, j'ai pris goût à développer mes connaissances dans ce domaine. C'est pourquoi la rédaction d'une thèse sur ce sujet était pour moi une évidence. Cette thèse a pour objectif de démystifier ce sujet et de mettre à plat tous les moyens mis en œuvre pour lutter activement contre ces pathologies.

Si on ne va pas parler ici de cancers, de maladies orphelines ou de maladies à forte mortalité, il n'en reste pas moins que ces pathologies sont toujours d'actualité. A ce titre, la recherche se poursuit sur le sujet et continue d'améliorer la qualité de vie des malades.

La première partie consistera d'une part en une description complète du système vasculaire et d'autre part de l'hémostase. Le 1<sup>er</sup> objectif est de comprendre l'hémostase, son fonctionnement et surtout ses acteurs qui, en cas de déficit, sont à l'origine des diverses pathologies de l'hémostase.

Qui dit pathologie de l'hémostase dit ? Pas grand-chose pour les néophytes de l'hématologie, mais pour les acteurs de santé cela doit rimer avec Hémophilies et défaut en facteurs de la coagulation... Pour ne pas se perdre dans les méandres des déficits en facteurs les plus inhabituels, la seconde partie se focalisera sur les pathologies de l'hémostase héréditaires les plus courantes, à savoir les hémophilies A et B.

Leurs prises en charge étant similaire dans les deux hémophilies, j'ai décidé de développer cette partie à part. Dans cette partie, je me suis efforcé à mettre en exergue l'aspect de la prise en charge globale de la maladie et non pas uniquement se focaliser sur les différentes solutions médicamenteuses.

Enfin dans la dernière partie, je ne pouvais pas rédiger ma thèse sans parler de la pathologie de l'hémostase la plus répandue dans la population mondiale. Pathologie de l'hémostase primaire internationalement répandue sans pour autant être connue, la maladie de von Willebrand est un ajout judicieux et complémentaire avec les hémophilies.

# I. LE SYSTEME VASCULAIRE ET L'HEMOSTASE

---

## I.1. Le système vasculaire

### I.1.1. Introduction

Le système vasculaire est impliqué à tous les niveaux du corps humain. Il a une fonction vitale de transport du sang permettant d'acheminer les nutriments et l'oxygène à tous les organes du corps<sup>1</sup>. L'organisation histologique et spatiale des vaisseaux sanguins est fonction du type de tissu qu'il vascularise. On retrouve donc les artères qui transportent le sang du cœur aux différents organes du corps, les veines qui transportent le sang des organes et tissus vers le cœur et entre ces deux types de vaisseaux les capillaires qui sont les vaisseaux sanguins de plus faible diamètre dont le réseau anastomotique permet les échanges optimaux entre le sang et les tissus.

Les parois sanguines sont composées d'une multitude de couches de cellules concentriques distinctes. La communication entre ces cellules permet de créer une régulation parmi cette structure complexe.

### I.1.2. Histologie

#### I.1.2.1. Généralités

L'histologie d'un vaisseau sanguin peut varier selon son rôle et sa position dans le corps, même si histologiquement les artères et les veines possèdent la même composition qualitative cellulaire. Comme différences notables, on retrouve pour les veines au niveau des membres inférieurs des valvules anti-reflux pour favoriser le retour sanguin vers le cœur. Pour les artères, on en retrouve 2 grands types en fonction de leur composition en cellules musculaires et élastiques<sup>1</sup>. Cette composition est fonction de leur proximité avec le cœur. Les artères élastiques sont les artères les plus proches du cœur. Plus une artère est proche du cœur et plus celle-ci doit faire face à une forte pression sanguine. Dans ce cas, le flux sanguin n'est pas assuré par la vasoconstriction/vasodilatation et l'artère doit pouvoir résister à cette forte pression. La forte proportion de fibres élastiques permet à l'artère de se dilater au cours de la systole et restituer le sang au cours de la diastole. Ce sont les artères de plus gros calibre comme par exemple : l'aorte.

Les artères musculaires ou distributrices sont des ramifications des artères élastiques. Leur composante est majoritairement faite de cellules musculaires lisses délimitées par deux couches de cellules élastiques. Elles permettent de réguler la distribution du sang vers les organes et tissus périphériques en faisant varier le diamètre de la lumière du vaisseau. Cette capacité de vasoconstriction et de vasodilatation permet de maintenir la pression artérielle et la vitesse du flux sanguin. On y retrouve les artères de moyen et petit calibre.

En coupe transversale, les vaisseaux sanguins se composent de trois couches de cellules concentriques. On retrouve de l'extérieur vers l'intérieur l'adventice, la média et l'intima. Chacune de ces couches sont séparées des autres par une membrane limitante composée d'une matrice protéique extracellulaire<sup>2</sup>. La limitante élastique externe sépare l'adventice de la média et la limitante élastique interne sépare la média de l'intima. Bien que ces limites séparent sur le plan physique les différentes parties, celles-ci participent à leur connexion entre-elles. De plus, on ne retrouve pas la limitante élastique externe chez les veines.

### **I.1.2.2. L'adventice**

L'adventice est la couche la plus externe de la paroi des veines. Elle est composée d'une multitude de cellules diverses dont des fibroblastes, des macrophages, des lymphocytes, des cellules dendritiques, des cellules souches progénitrices, du collagène, du tissu conjonctif et des fibres élastiques<sup>2</sup>. L'adventice contient les *vasa vasorum* (littéralement : « les vaisseaux du vaisseau ») qui s'insèrent dans les couches les plus externes, prodiguant à l'adventice et à la média des plus gros vaisseaux sanguins, un apport en nutriments nécessaires pour assurer leur bon fonctionnement. La diffusion passive des nutriments depuis la lumière du vaisseau étant insuffisante.<sup>3</sup> Les *vasa vasorum* servant d'apport nutritif pour les vaisseaux sanguins, il est normal d'en trouver chez les veines une part plus importante. Le sang veineux étant plus pauvre en nutriments il est logique de trouver un *vasa vasorum* plus développé. Pour finir on retrouve dans l'adventice l'innervation des vaisseaux sanguins avec des fibres nerveuses du système autonome sympathique et parasympathique.<sup>3</sup>

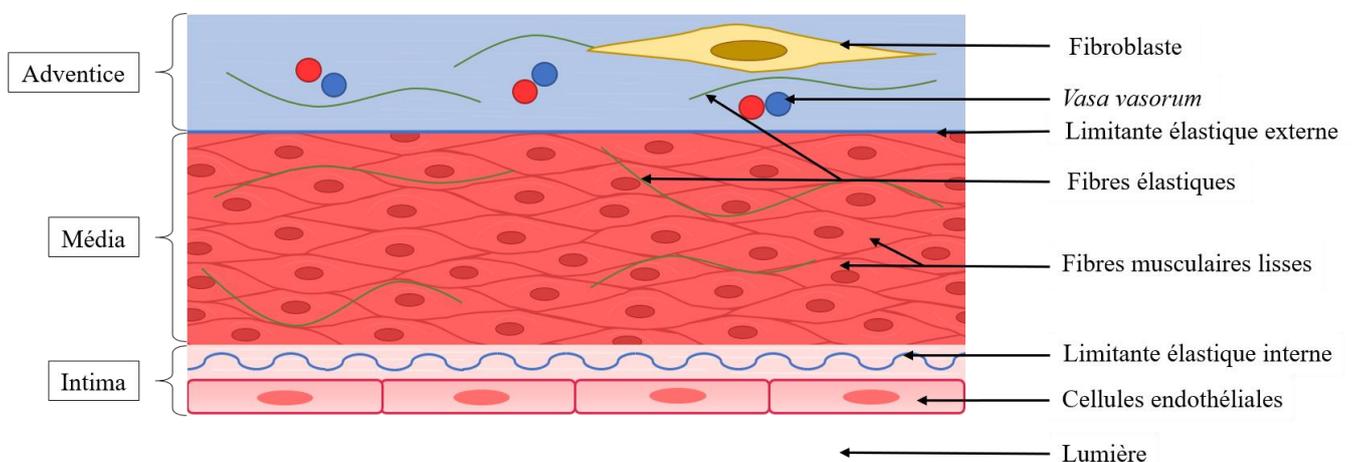
### I.1.2.3. La média

La média est la partie la plus épaisse de la paroi des artères, elle possède une position centrale. Elle est composée de collagène de type I et III, de protéoglycane, de microfibrilles et d'élastine.<sup>1</sup> Dans les artères de petit et moyen calibre, la média possède une majorité de fibres musculaires lisses. Les cycles de contractions et relaxations permettent de réguler la tonicité du vaisseau sanguin et la pression sanguine. Ce sont donc les effets de vasoconstrictions et vasodilatation de la média qui permettent de réguler la vitesse de perfusion sanguine.<sup>2</sup>

### I.1.2.4. L'intima

L'intima est la couche interne de la paroi vasculaire. L'endothélium vasculaire est formé par une simple monocouche cellulaire reposant sur une couche de tissu conjonctif<sup>2</sup>. Cette membrane basale est composée de collagène de type IV, VI, XV et XVII, de laminine, de nidogène et de facteur von Willebrand<sup>1</sup>. Elle est séparée de la media par la limitante élastique interne.

Ces trois couches sont succinctement présentées sur la Figure 1 ci-dessous.



**Figure 1 : Coupe longitudinale d'un vaisseau sanguin lambda.<sup>4</sup>**

Ce schéma présente la composition générale d'un vaisseau sanguin avec de l'intérieur vers l'extérieur du vaisseau l'intima, la média et l'adventice. L'intima est principalement composée d'une monocouche de cellules endothéliales. Elle est séparée de la média par la limitante élastique interne représenté en une vague bleue. La média est composée d'une multitude de fibres musculaires lisses représentée par un ensemble de cellules rouges imbriquées les unes aux autres. Présent à la fois dans la média et l'adventice, les fibres élastiques sont représentées en formes de traits vert fins et parsemés. La média est séparée de l'adventice par la limitante élastique externe représenté en un trait bleu droit et continue. Dans l'adventice se trouve des fibroblastes représentés en une cellule jaune et les *vasa vasorum* représenté en un couple de cercle rouge et bleu.

Pour rappel, il existe des différences dans les proportions des éléments présentés en fonction du type de vaisseau sanguin.

## **I.2. Généralités de l'hémostase**

L'hémostase définit un ensemble de mécanismes de la physiologie vasculaire. C'est le système garantissant le bon fonctionnement du système vasculaire en cas de situations pathologiques. Il permet de maintenir la bonne fluidité du sang grâce à la prévention des hémorragies spontanées en cas de lésion vasculaire.<sup>5</sup>

La lésion vasculaire déclenche la cascade de coagulation entraînant la formation d'un caillot sanguin. Cet arrêt de l'hémorragie est favorisé par la focalisation de la formation du caillot sanguin au niveau de la lésion vasculaire. De l'autre côté, l'hémostase intervient également dans l'inhibition de l'extension du caillot sanguin, mécanisme de régulation nécessaire pour éviter l'apparition de thromboses.<sup>5</sup> L'hémostase est donc un système en équilibre entre activateur (facteur de la coagulation) et inhibiteur de la coagulation (facteurs anticoagulants). Enfin, la fibrinolyse intervient pour dissoudre le caillot sanguin.

Schématiquement l'hémostase peut se décrire en trois temps d'actions distincts : l'hémostase primaire, l'hémostase secondaire et la fibrinolyse.<sup>5</sup> Même si leur action semble faire suite l'un à l'autre, les deux premières parties se réalisent de façon concomitante du fait de la similitude des acteurs cellulaires impliqués. Elles permettent le modelage d'une nouvelle section de la paroi vasculaire, préalablement lésée, en formant successivement un clou plaquettaire ou thrombus blanc, puis en consolidant ce dernier avec un réseau de fibrine donnant naissance à un thrombus rouge imperméable ou caillot de fibrine. La fibrinolyse intervient ensuite pour reperméabiliser le vaisseau sanguin nouvellement formé.

L'hémostase primaire est un évènement de courte durée. Elle agit en 3 à 5 minutes pour former l'agrégat plaquettaire. Cette phase est indispensable dans le maintien physiologique des petits vaisseaux sanguins : les capillaires. C'est pourquoi, un trouble de l'hémostase primaire tend à se définir avec un saignement répété au niveau des zones exposées aux traumatismes et possédant un riche système de capillaires. On retrouvera entre autres des saignements au niveau de la muqueuse buccale (au niveau des gencives : gingivorragies), nasale (épistaxis) ou des ecchymoses superficielles.

L'hémostase secondaire, aussi nommée coagulation, à un délai d'action à peine plus prolongé que l'hémostase primaire. Elle agit en 5 à 10 minutes pour former le caillot de fibrine. Cette phase est indispensable dans la correction des saignements des vaisseaux sanguins les plus gros. C'est pour cela qu'un trouble de la coagulation est souvent une maladie grave, pouvant provoquer des manifestations spontanées tels que des hématomes profonds et parfois compressifs, des hémorragies aléatoires ou de localisation intra-articulaire (hémarthroses).

La fibrinolyse poursuit et termine le processus de l'hémostase. Elle agit jusqu'à 48 et 72 heures après l'effraction vasculaire en dissolvant le caillot de fibrine.

### **I.3. L'hémostase primaire**

Première phase de l'hémostase, l'hémostase primaire peut se définir en deux phases distinctes : le temps vasculaire et le temps plaquettaire. Intervient au cours de ces phases : des éléments circulants : les plaquettes, le fibrinogène et les cellules de l'intima : la monocouche de cellules endothéliales et, lié à la brèche vasculaire, l'exposition des éléments constitutif du sous endothélium : collagènes, facteurs de von Willebrand. Pour comprendre le mécanisme de l'hémostase primaire, il faut se pencher sur les rôles de chacun des acteurs de cette phase.

#### **I.3.1. Les acteurs de l'hémostase primaire et leurs rôles dans celui-ci**

##### **I.3.1.1. Les cellules endothéliales de l'intima**

Les cellules endothéliales de l'intima constituent un groupe hétérogène de cellules dont le rôle physiologique varie en fonction de la localisation dans le système vasculaire.<sup>6</sup> Elles sont de formes plates et rectangulaires, en forme de « pavé »<sup>7</sup>, polarisées et alignées en une seule monocouche de cellules. Leurs rôles dans le maintien de l'hémostase sont principalement de maintenir la perméabilité et de réguler la tonicité vasculaire.

En situation physiologique, afin d'éviter l'initiation de l'hémostase, les cellules endothéliales :

- sécrètent des facteurs inhibiteurs de l'hémostase tels que, principalement, les prostaglandines I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) et le monoxyde d'azote (NO). Ces facteurs ont pour rôle de réguler la tonicité vasculaire par leur action vasodilatatrice.<sup>8</sup>
- inhibent l'agrégation et la dégranulation des plaquettes en augmentant leur taux d'adénosine et de guanosine mono-phosphate cyclique.<sup>8</sup>
- possèdent une membrane cellulaire chargée négativement identique aux plaquettes provoquant un système de répulsion naturelle électrostatique.<sup>8</sup>
- sécrètent à leur surface des molécules naturellement anticoagulantes<sup>9</sup>
- couvrent l'exposition de molécules pro-coagulantes situées dans le sous endothélium telles que le facteur tissulaire ou les facteurs de von Willebrand<sup>7</sup>

Toutes ces fonctions permettent de limiter l'activation de l'hémostase, on peut donc définir que les cellules endothéliales possèdent des actions antithrombotiques.

A l'inverse, les cellules endothéliales possèdent des fonctions favorisant l'initiation de l'hémostase en situation pathologique en exerçant des fonctions prothrombotiques via :

- la sécrétion de facteur tissulaire en cas d'inflammation<sup>10</sup>
- la sécrétion d'endothéline-1 : peptides vasoconstricteurs stockés dans les corps de Weibel-Palade.
- le support de l'initiation de la voie extrinsèque de la coagulation<sup>9</sup>

### **I.3.1.2. Les cellules et éléments du sous endothélium**

#### **I.3.1.2.1. Le collagène**

Le collagène est un ensemble de protéines composant la structure des matrices extracellulaires. Il est composé d'une triple hélice de chaîne alpha polypeptidique homotrimérique ou hétérotrimérique en fonction du type de collagène. Actuellement, il est recensé 28 différents types de collagènes<sup>4</sup>. Comme indiqué plus haut, les collagènes de type I et III qu'on retrouve dans la média et les collagène de type IV, VI, XI et XVIII qu'on retrouve dans le sous endothélium jouent un rôle dans l'hémostase. Dans l'hémostase, ils ont pour fonction de maintenir l'intégrité et la stabilité de la paroi vasculaire. En cas de brèche vasculaire, le collagène est directement mis en contact avec le flux sanguin. De ce fait, le collagène joue un rôle dans les débuts de l'hémostase en servant de matrice protéique pour soutenir l'adhésion et l'activation des plaquettes<sup>11</sup>.

De plus en fonction de son type (I, III, IV, VI, XI ou XVIII), le collagène va jouer différents rôles<sup>4</sup> :

- Tous les types de collagènes contribuent à l'intégrité de la paroi vasculaire.
- Les collagènes de type XV et XVIII participent à la réponse inflammatoire en recrutant des cellules pro-inflammatoires au niveau du site de la lésion.
- Les collagènes de type I, III, IV et VI interagissent directement ou indirectement avec les plaquettes.

### **I.3.1.2.2. Le facteur von Willebrand**

Le facteur von Willebrand (vWF) ou aussi nommé facteur Willebrand dans la littérature est une longue protéine multimérique de masse moléculaire de 270kDa après O- et N-glycosylation. Il se retrouve sous deux formes en fonction de son rôle, soit dans le plasma sanguin sous forme libre ou lié, soit au niveau de la matrice du sous endothélium où il est synthétisé en continue par les mégacaryocytes et le tissu endothélial<sup>12</sup>. Il peut se retrouver stocké dans les corps de Weibel-Palade dans les cellules endothéliales et les granules alpha-plaquettaires où leur relargage sera sous l'influence du propeptide<sup>13</sup>. Ces formes de stockages sont utilisées dans les méthodes de traitements par la desmopressine.

Le facteur Willebrand à pour rôles :

- l'attachement et l'agrégation des plaquettes avec le sous endothélium avec le collagène au cours de l'hémostase primaire pour réaliser le thrombus blanc<sup>14</sup>.
- transport et protection contre la protéolyse du facteur VIII de la coagulation. De ce fait, il existe une corrélation entre le taux en facteur VIII de la coagulation et le taux en facteur Willebrand. Une diminution en facteur Willebrand entraîne une diminution en facteur VIII<sup>14</sup>.

Le facteur Willebrand joue donc un rôle dans l'homostase primaire et secondaire, il joue donc un rôle fondamental dans le maintien de l'hémostase.

### **I.3.1.3. Les cellules circulantes**

#### **I.3.1.3.1. Les plaquettes**

Les plaquettes sont les plus petits éléments figurés du sang. Ce sont des cellules sphéroïde anucléés dont leurs tailles sont comprises entre 3 et 0.5 $\mu$ m<sup>8</sup>. Ils dérivent des mégacaryocytes présents dans la moelle osseuse<sup>15</sup>. On peut décrire une plaquette comme une cellule de stockage qui peut sécréter plus de 300 substances actives. Ces substances sont comprises dans divers granules intracellulaires telles que les granules denses, les granules alpha ou les lysosomes. De plus en situation physiologique, le taux de plaquettes chez un adulte est compris entre 150 et 450 G par litre de sang. Une telle abondance cellulaire couplée à ses rôles de stockage et de sécrétion, les plaquettes possèdent un champ d'action vaste. Elles interviennent pour soutenir l'organisme au cours de nombreux évènements physio-

pathologiques tels que l'hémostase, le maintien de l'intégrité vasculaire, le développement lymphatique, la réponse antimicrobienne et l'inflammation. Mais elles interviennent également de manière négative dans divers situations ou pathologies tels que l'asthme, les thromboses, les sepsis ou l'athérogènes<sup>15</sup>.

Tous ces rôles sont assurés d'une part par le contenu des substances actives comprises dans les granules, mais également par de nombreux récepteurs membranaires essentiels à leurs fixations et leurs activations.

Parmi les substances actives :

- Dans les granules denses on retrouve divers éléments indispensables au bon fonctionnement cellulaire tel que de l'ATP, l'ADP, du GDP, de la sérotonine, un stock de magnésium et de calcium ou des polyphosphates<sup>15</sup>.
- Les granules alpha contiennent les éléments qui jouent principalement un rôle dans l'hémostase, elles comprennent<sup>15</sup> :
  - o des substances du système immunitaire : cytokines, facteurs pro- et anti-inflammatoires.
  - o des substances pro-coagulantes : les facteurs I (le fibrinogène), II (prothrombine) V, XI et XIII de la coagulation, thromboxane A2, le facteur von Willebrand.
  - o des substances fibrinolytiques, des facteurs anticoagulants tels que la protéine S, la plasmine et son précurseur inactif le plasminogène.
  - o des protéines membranaires tel que le GPIIb/IIIa, le GPIb/IX/V, d'autres intégrines ou la P-sélectine.
  - o des facteurs de croissances tels que l'*insulin-like growth factor 1* ou le *transforming growth factor-β*

Les substances pro-coagulantes, fibrinolytiques et anticoagulantes comprises dans ces granules alphas jouent un rôle essentiel dans la balance activation/inhibition dans l'hémostase.

Les récepteurs membranaires sont indispensables à leur agrégation et activation. Parmi ceux-ci on retrouve les glycoprotéines GPIb/V/IX (récepteur du facteur von Willebrand), les GpIIb/IIIa présents dans les granules alpha, et les récepteurs aux éléments du sous endothélium tel que le collagène. En plus de divers antigènes de surface, les plaquettes possèdent les antigènes érythrocytaire ABO et les antigènes du système HLA. Ces derniers antigènes jouent un rôle indispensable dans le système immunitaire et la reconnaissance des cellules du soi. Les antigènes érythrocytaire ABO et du système HLA doivent être présent en compte dans les

protocoles de transfusions de culots plaquettaires, en cas de thrombopénies, afin d'éviter l'apparition d'anticorps anti-plaquettes du non soi<sup>16</sup>. Une transfusion à répétition de plaquettes peu compatible peut générer une résistance aux prochaines transfusions, les rendant inopérantes.

#### I.3.1.3.2. Le fibrinogène

Le fibrinogène est une glycoprotéine soluble hexamérique de 340 kDa<sup>17</sup>. Sa synthèse est principalement hépatique. En situation physiologique, le fibrinogène a un taux plasmatique, chez l'adulte, compris entre 2 et 5mg/L<sup>17</sup>. On le retrouve dans le plasma et les granules alpha. Aussi nommé le facteur I de la coagulation, ses rôles ne se limitent pas aux étapes de l'hémostase. Son action se base principalement sur un système de fixation lié à des récepteurs spécifiques de hautes affinités. On ne peut parler de fibrinogène sans mentionner la fibrine, qui est une protéine fibrineuse insoluble issu du clivage du fibrinogène par la thrombine<sup>17</sup>. Certains sites de fixations sont indisponibles, voir « masqués », sur le fibrinogène. Ces derniers se rendent disponibles chez la fibrine, c'est pourquoi l'on retrouve souvent le terme de *fibrin(ogène)* dans la littérature pour définir l'action commune du fibrinogène et/ou de la fibrine<sup>18</sup>.

Le fibrin(ogène) joue un rôle dans<sup>18</sup> :

- la réponse inflammatoire : liaison aux leucocytes, cytokines et interleukine 1.
- la néoplasie et l'angiogenèse : liaison aux facteurs de croissance : *fibroblast growth factor-2* (FGF-2), *vascular endothelial growth factor* (VEGF)
- les interactions cellulaires dans toutes les étapes de l'hémostase ainsi qu'au cours de la fibrinolyse : liaison aux plaquettes via la GPIIb/IIIa, aux cellules endothéliales à la thrombine. Régulation de l'activité du facteur XIII.

#### I.3.2. Le temps vasculaire

Première phase de l'hémostase, le temps vasculaire correspond à la réaction soudaine des vaisseaux sanguins en situation de rupture de l'intégrité de leur paroi. En cas de lésion vasculaire, une vasoconstriction immédiate et transitoire est réalisée<sup>19</sup>. Cette vasoconstriction est effectuée exclusivement chez les vaisseaux de faibles calibres. La vasoconstriction a un double objectif, celui de limiter au maximum les pertes sanguines d'une part et celui d'augmenter l'interaction entre les différents acteurs de l'hémostase. A savoir d'augmenter les interactions entre les plaquettes et les cellules du sous endothélium.

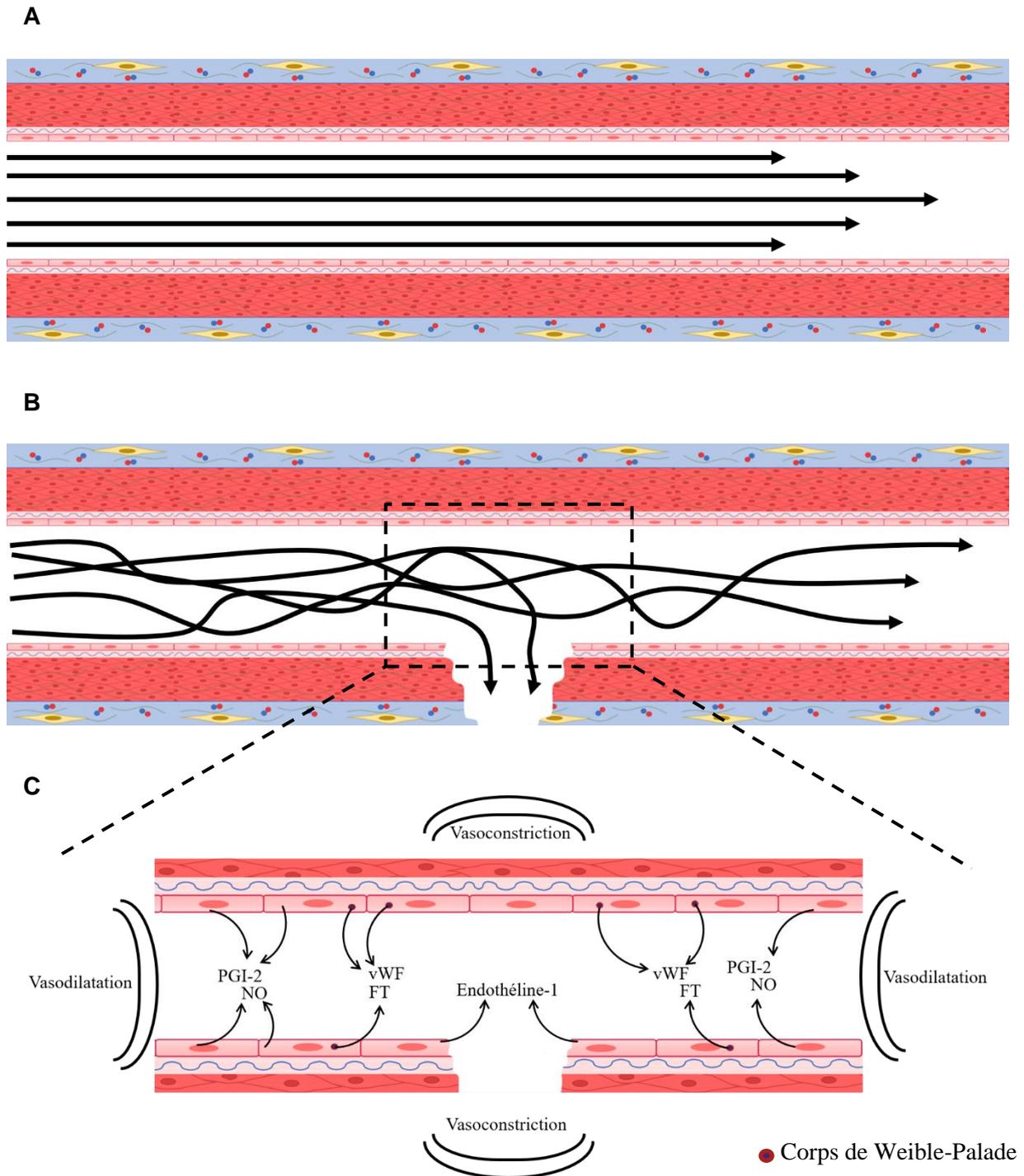
La vasoconstriction est due à la rupture de la monocouche de cellules endothéliales. Les cellules endothéliales endommagées vont modifier leur activité. Initialement, comme dit plus haut, elles sécrètent des substances pour empêcher l'hémostase avec la production de monoxyde d'azote et de prostaglandine I2 toute deux vasodilatatrices. Elles vont commencer à produire de l'endothéline-1 provoquant la vasoconstriction et l'agrégation plaquettaire. Les cellules endothéliales périphériques vont s'activer pour<sup>19</sup> :

- produire des éléments vasodilatateurs avec la prostaglandine I2 et le monoxyde d'azote
- libérer les éléments stockés dans les corps de Weible-Palade augmentant la production de facteurs tissulaires et de facteur de von Willebrand.

Tous ces éléments permettront à la coagulation de se focaliser précisément au niveau de la paroi lésée<sup>8</sup>.

Les interactions plaquettes/sous-endothélium sont favorisés dans des conditions où les forces de cisaillement sont importantes. En conditions physiologiques, le flux sanguin suit un régime laminaire, limitant les interactions cellulaires. En cas de rupture du vaisseau sanguin les conditions hémodynamiques sont perturbées, le régime laminaire passe en régime turbulent augmentant les interactions cellulaires comme montré dans la Figure 2 A et B. Ce régime turbulent est d'autant plus altéré avec la vasoconstriction générée qui réduit le diamètre de la lumière du vaisseau Figure 2 C. La vasoconstriction permet également d'augmenter la concentration des éléments intervenant dans l'hémostase.

Tous ces facteurs participent à une mise en place optimale de l'hémostase et l'intervention des plaquettes au cours de la phase suivante. Malgré tous les éléments mis en jeu, cette phase n'est que peu efficace dans le traitement de la lésion car la perte sanguine ne peut pas être encore maîtrisée.



**Figure 2 : Représentation du flux laminaire dans un vaisseau sanguin normal (A), du flux turbulent en cas de lésion vasculaire (B) et les effets au niveau local et périphérique de la lésion (C).**

Sur le schéma **A** et **B**, les flèches représentent le flux sanguin théorique ainsi que leur vitesse. Plus une flèche est longue et droite, plus sa vitesse est importante et son écoulement fluide. **(A)** Dans un vaisseau sanguin indemne le flux sanguin suit théoriquement un flux laminaire avec une vitesse maximale au centre du vaisseau. La vitesse diminue en se rapprochant des parois. **(B)** La lésion de la paroi altère le flux sanguin, le flux passe en système turbulent et une partie s'échappe par la lésion. **(C)** Les différentes sécrétions provoquent une vasoconstriction au niveau de la lésion et une vasodilatation en périphérie. Les petites flèches noires représentent les éléments sécrétés par les cellules endothéliales. Certains de ces éléments proviennent des corps de Weibel-Palade, représentés par des cercles violets dans les cellules endothéliales, où ils y sont stockés. Les doubles portions de cercles servent à représenter l'effet de vasoconstriction ou de vasodilatation produite en fonction de leur orientation par rapport à la lumière du vaisseau. Les portions de cercles concaves par rapport à la lumière représentent la vasoconstriction tandis que les portions convexes représentent la vasodilatation.

### **I.3.3. Le temps plaquettaire**

Le temps plaquettaire est la seconde phase de l'hémostase primaire. Elle fait intervenir principalement les plaquettes dans le but de former un agrégat plaquettaire ou clou plaquettaire ou thrombus blanc. Le temps plaquettaire peut se diviser en 3 phases, chacune d'entre elle étant une étape dans l'évolution de l'utilisation des plaquettes<sup>19</sup>.

#### **I.3.3.1. Adhésion**

Première étape du temps plaquettaire, elle consiste en l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire<sup>8</sup>. Pour rappel, le sous endothélium est principalement constitué de collagène dont les différents types jouent un rôle précis dans l'hémostase. Les collagènes de type IV et VI vont être le socle d'où commence la formation du clou plaquettaire. Le facteur de von Willebrand, précédemment relargué par les corps de Weible-Palade des cellules endothéliales périphériques, se lie à ce type de collagène du sous-endothélium exposé grâce à sa domaine A3.<sup>20</sup> Une fois lié au collagène, le vWF change de conformation et expose sa domaine A1. Le vWF lié au collagène va être reconnu par les récepteurs plaquettaires via le complexe de glycoprotéine GPIb/IX/V. Une première liaison A1-GPIb/IX/V entre le vWF et les plaquettes a donc lieu.<sup>20</sup> Ce type de fixation est peu efficace et possède une haute fréquence de liaison/séparation.<sup>8</sup> Une adhésion stable est permise grâce à deux autres intégrines plaquettaires la GPIa/IIa ( $\alpha 2\beta 1$ ) et la GPIIb/IIIa ( $\alpha IIb\beta 3$ ) qui vont se lier directement au collagène et non au vWF.<sup>20</sup> L'adhésion plaquettaire au sous endothélium est donc le résultat d'une quadruple fixation :

- le vWF avec le collagène du sous-endothélium via sa domaine A3
- le vWF avec les plaquettes via la liaison A1-GPIb/IX/V
- les plaquettes avec le collagène du sous endothélium via
  - o la GPIa/IIa
  - o la GPIIb/IIIa

La reconnaissance du vWF par les plaquettes conduit à leur activation via signaux intracellulaires

### I.3.3.2. Activation

Suivant l'adhésion ferme des plaquettes au sous-endothélium, celles-ci vont changer de conformation et « s'activer » pour permettre leur agrégation entre elles. L'activation est provoquée par les liaisons simultanées entre<sup>20</sup> :

- le vWF et le GPIb plaquettaire.
- le récepteur GPVI plaquettaire avec le collagène sous-endothélial.

Le domaine cytoplasmique de GPVI active une kinase cellulaire dont la cascade de signalisation active la phospholipase C $\gamma$ . Les réserves en ions calciums (Ca<sup>2+</sup>) vont être mobilisés et libérés en intra-cellulaire. Les ions calciums jouent un rôle dans l'architecture du cytosquelette. L'augmentation de leur concentration provoque un changement de la forme des plaquettes par contraction des cellules et du type de leur sécrétion<sup>20</sup>. La forme de sphère habituellement observée se modifie pour présenter une forme plus discoïde avec émission de spicules ou pseudopodes.

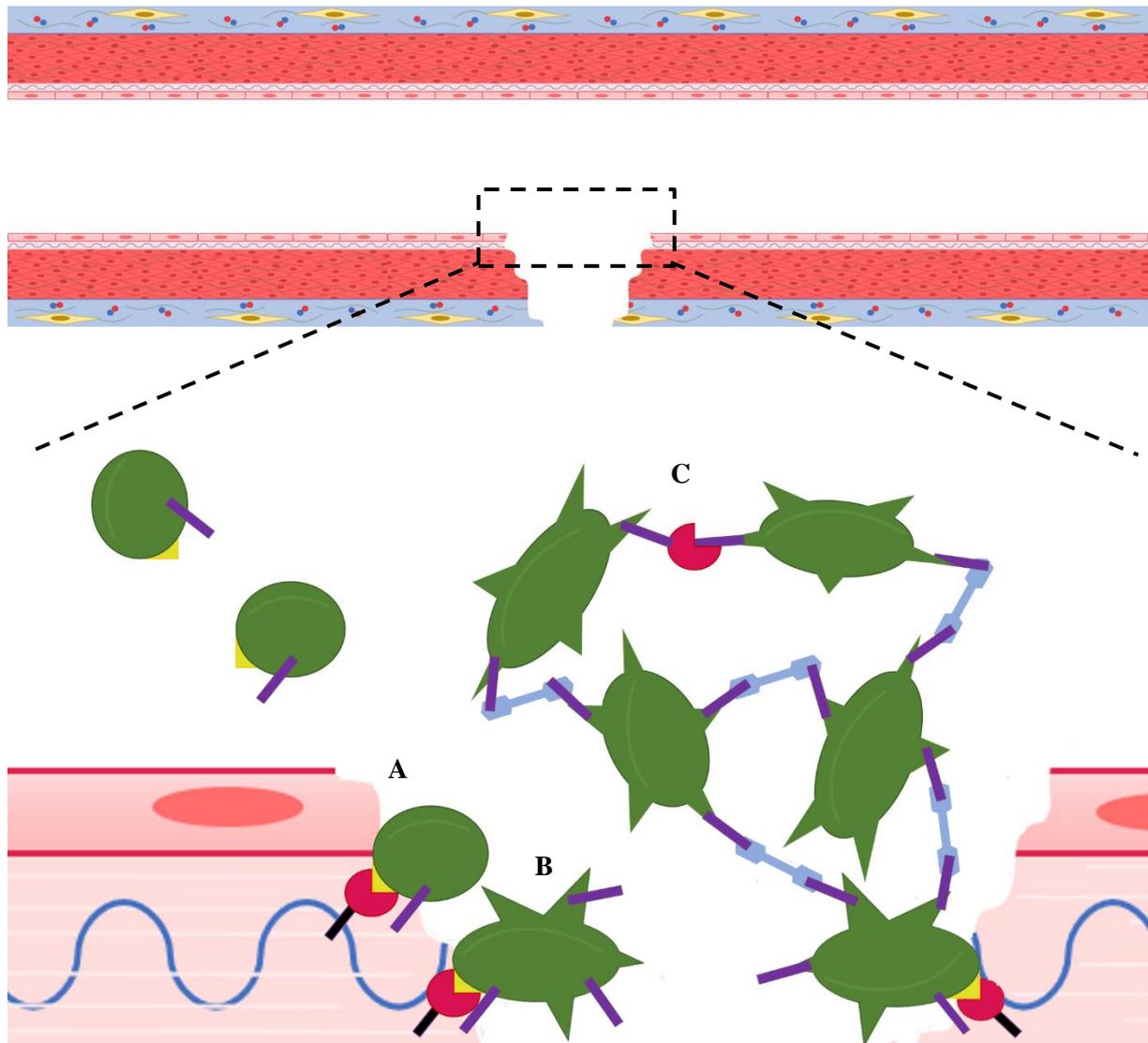
En parallèle de ce changement morphologique, le principal effet de ces liaisons est une sécrétion autocrine du contenu des granules plaquettaires. Une dégranulation généralisée des granules dense et alpha libère leurs contenus provoquant une amplification du signal<sup>20</sup>. Les granules denses vont libérer de l'ADP, l'ATP et de la sérotonine entre autres. Les granules alpha vont libérer leurs différentes protéines jouant un rôle dans la coagulation : du fibrinogène, du facteur V, du vWF et en particulier de la thromboxane-A2 après activation de la phospholipase A2, et la fibrinolyse. Au même moment, une étape de fusion des membranes des granules alphas permet une expression de nouvelles protéines membranaires telles que la P-sélectine et d'autres récepteurs GPIIb/IIIa<sup>8</sup>. La sécrétion de thromboxane-A2 par les granules alphas et d'ADP par les granules denses sont les deux éléments les plus importants dans l'activation partielle des plaquettes en jouant un rôle central dans le phénomène d'amplification.

Enfin, les phosphatidylsérines sur la face interne de la bicouche lipidique s'exposent vers l'extérieur de la membrane des plaquettes et joue un rôle pro-coagulant en servant de support à la coagulation<sup>8</sup>. Ce retournement de la bicouche lipidique permet l'exposition des phospholipides de charge négatif. Cet événement est appelé Flip-Flop<sup>19</sup>. A ce stade, les plaquettes sont sous forme activées.

### **I.3.3.3. Agrégation**

A la suite de l'activation des plaquettes fixées au collagène du sous-endothélium, la sécrétion d'activateurs plaquettaires tels que l'ADP, la sérotonine et le thromboxane-A2 permettent l'activation des plaquettes environnantes dans un second temps. Comme expliqué plus haut, c'est le phénomène d'amplification qui permet d'augmenter le nombre de plaquettes activées. Ces plaquettes activées circulantes sont recrutées au niveau du clou plaquettaire dont la formation a débuté<sup>19</sup>.

Toutes les plaquettes activées expriment en récepteur membranaire la GPIIb/IIIa qui est un récepteur à la fois pour le vWF, dont elles se servent pour se fixer au sous-endothélium (cf plus haut), mais également au fibrinogène. Le phénomène d'agrégation a alors lieu, les plaquettes s'agrègent entre elles principalement par l'intermédiaire du fibrinogène<sup>21</sup>. Il y a la formation de ponts : plaquettes-fibrinogène-plaquettes. Le vWF peut également lier deux plaquettes entre elles pour former des ponts plaquettes-vWF-plaquettes, mais cette possibilité est minoritaire<sup>19</sup>. Le vWF n'intervient donc que faiblement au cours de l'agrégation des plaquettes entre-elles. L'ensemble des ponts forment un premier réseau fragile nommé le clou plaquettaire. Celui-ci peut être désagrégé par la simple contrainte du flux sanguin<sup>21</sup>, il y a donc une étape de consolidation via l'hémostase secondaire ou coagulation. Ces étapes du temps plaquettaire sont représentées dans la Figure 3 ci-dessous.



**Figure 3 : Représentation du temps plaquettaire avec la phase d'adhésion (A), d'activation (B) et d'agrégation (C).**

Sur l'ensemble du schéma, les formes en vert foncé représentent les plaquettes, leur forme activée en vert foncé plus allongé avec des pics. Les triangles jaunes représentent le GPIb/IX/V liant les plaquettes aux facteurs Willebrand en rose foncé qui sont eux même fixés au collagène par leur domaine A3 représenté en noir. En violet, l'intégrine GPIIb/IIIa lie les plaquettes au sous endothélium ainsi qu'au fibrinogène en bleu clair. L'intégrine GPIIb/IIIa fixe également les plaquettes aux facteurs Willebrand libre de la circulation.

Le schéma représente l'ensemble du temps plaquettaire avec en **A** l'adhésion des plaquettes au sous endothélium, en **B** l'activation de ces plaquettes et en **C** leur agrégation via les liaisons plaquettes-fibrinogène-plaquettes et plaquettes-vWF-plaquettes.

## **I.4. L'hémostase secondaire**

### **I.4.1. Introduction**

L'hémostase secondaire, aussi nommée coagulation, est le prolongement de l'action entamée au cours de l'hémostase primaire. La coagulation a pour objectif de finaliser l'imperméabilisation de l'enveloppe vasculaire après sa brèche. Cette imperméabilisation se fait par la formation d'un caillot de fibrine apposé sur le clou plaquettaire nouvellement formé. L'hémostase secondaire se déroule grâce à un processus d'activation d'enzymes spécifiques les unes après les autres. Ces enzymes sont appelés facteurs de la coagulation et le processus susnommé est la cascade de la coagulation.

### **I.4.2. Les acteurs de l'hémostase secondaire**

#### **I.4.2.1. Les facteurs de la coagulation**

##### **I.4.2.1.1. Généralités**

Les facteurs de la coagulation sont au nombre de 13 et sont qualifiés par :

- leur nom. On peut citer comme exemple la prothrombine.
- un numéro écrit en chiffre romain. Pour suivre l'exemple : la prothrombine correspond au facteur II. Cette règle de numérotation ne s'applique pas pour les facteurs kininogène de haut poids moléculaire et la prékallikréine qui sont couramment nommés par leur abréviation respective : KHPM et PK.
- leur forme activée qui peut posséder leur propre nom et l'ajout du suffixe « a » à leur chiffre romain. La forme activée du facteur II est désignée par le facteur IIa ou également le terme de thrombine. De ce fait, les facteurs de la coagulation sont des pro-enzymes et n'ont que peu d'activité par elles même.

Selon les tableaux des facteurs de la coagulation qu'on peut retrouver, il est désigné le calcium comme étant le facteur IV. De plus le facteur VI était assimilé comme étant l'accélérine qui est considéré comme l'actuelle facteur Va.

Tous les facteurs de la coagulation sont synthétisés par le foie. Certains organes peuvent également produire certains types de facteur de la coagulation.

On peut distinguer les facteurs en 4 groupes :

- un facteur initiateur : le facteur tissulaire
- les zymogènes : facteurs à activité enzymatique
- les cofacteurs : facteurs sans activité enzymatique
- le facteur substrat : le fibrinogène

On peut aussi définir un groupe de facteurs particulier, ayant les capacités de fixer le calcium et de se lier aux phospholipides membranaires. Ce sont les facteurs vitamine K dépendants.

#### **I.4.2.1.2. Le facteur tissulaire**

Le facteur tissulaire (FT) est le facteur III de la coagulation. Anciennement appelé thromboplastine, c'est une glycoprotéine transmembranaire de 47 kDa<sup>22</sup>. Ce récepteur a une très haute affinité pour le facteur VII, c'est donc le premier élément initiateur de la voie extrinsèque de la cascade de coagulation. Cette protéine n'intervient pas dans des conditions physiologiques. Le FT possède une expression continue dans de nombreuses parties du corps, notamment dans les fibroblastes des vaisseaux sanguins. La production et l'expression du FT est également observée par les cellules musculaires lisses, les cellules endothéliales et les monocytes en réponse au facteur de nécrose tumorale ou à certaines cytokines<sup>23</sup>. De ce fait, le facteur tissulaire joue un rôle dans la réponse inflammatoire. Il a été démontré que le FT est responsable d'épisodes thrombotiques au cours de choc septiques, d'athéroscléroses et de cancers<sup>24</sup>.

Le FT est un élément pivot dans de nombreux processus, de nombreux stimuli exerce un rétrocontrôle positif à son égard provoquant à la fois une réponse au niveau inflammatoire et au niveau de la coagulation.

### **I.4.2.1.3. Les zymogènes**

#### **I.4.2.1.3.1. Le facteur II**

Le facteur II, également appelé prothrombine, est une glycoprotéine circulante de 70kDa<sup>25</sup>. C'est un facteur vitamine K dépendant, il est donc présent initialement présent sous la forme de pro-prothrombine. La pro-prothrombine est transformé en prothrombine via la gamma-glutamyl carboxylation à l'aide de la vitamine K. La prothrombine est ensuite transformée en thrombine via le complexe prothrombinase composé des facteurs Xa, Va et des ions calcium et de phospholipides.

C'est la forme précurseur de la thrombine, ou facteur IIa, qui est l'enzyme essentiel dans la formation de la fibrine à partir du fibrinogène. De plus, il joue un rôle dans la formation du facteur XIIIa indispensable à la stabilisation de la fibrine. Enfin, le facteur IIa ne se contente pas que de son rôle dans la fin de la cascade de coagulation. La thrombine agit comme rétrocontrôle positif en amont de la cascade de coagulation en favorisant la formation du :

- Facteur XI en facteur XIa
- Facteur VIII en facteur VIIIa
- Facteur V en facteur Va

La thrombine est le facteur de la coagulation qui agit donc sur le plus d'étapes dans l'hémostase secondaire. Mais il agit également sur l'hémostase primaire en provoquant l'activation des plaquettes ce qui est la seconde étape du temps plaquettaire expliqué plus haut. Pour rappel, l'activation plaquettaire engendre leur dégranulation et le Flip-Flop (l'expression des phosphatidylsérines à leur surface servant de support à la coagulation)<sup>26</sup>.

#### **I.4.2.1.3.2. Le facteur VII**

Le facteur VII, également appelé proconvertine, est une glycoprotéine de 50kDa<sup>27</sup>. Le facteur VII est une enzyme sérine protéase vitamine K dépendant. C'est le seul facteur de la coagulation dont la forme activée est présente naturellement sous forme de trace. Ces traces de facteur VIIa (la convertine) restent cependant inactif en l'absence de facteur tissulaire. Ce n'est qu'au cours d'un évènement pathologique, lors d'une brèche vasculaire, où le facteur tissulaire se retrouve exprimé sur la surface des cellules endothéliales que la voie extrinsèque de la coagulation débute. Le facteur tissulaire s'associe au facteur VII afin de provoquer son activation à l'aide d'ions calcium. Le complexe FT-FVII se transforme en complexe FT-FVIIa. Ce nouveau complexe FT-FVIIa initie l'activation du facteur X en facteur Xa.

Cette activation est la base de la voie extrinsèque de la coagulation. Cependant, le complexe FT-FVIIa intervient également dans la voie intrinsèque de coagulation en activant le facteur IX en facteur IXa<sup>28</sup>.

#### **I.4.2.1.3.3. Le Facteur IX**

Le facteur IX, également appelé facteur anti-hémophilique B, est une glycoprotéine de 68kDa<sup>29</sup>. Le facteur IX est une enzyme sérine protéase vitamine K dépendant. Un déficit congénital en facteur VIII caractérise l'hémophilie de type B.

C'est un facteur clé dans la cascade de coagulation car ce facteur peut être activé par les deux voies : intrinsèque et extrinsèque. L'activation en facteur IXa peut donc se faire soit par le complexe facteur tissulaire-facteur VIIa via la voie extrinsèque, soit par le facteur XIa via la voie intrinsèque. De ce fait, le facteur IX est un point clé pour les deux voies de la coagulation<sup>30</sup>.

Le facteur IXa forme avec le facteur VIIIa le complexe ténase servant à activer la transformation du facteur X en facteur Xa. Cette activation est amplifiée par la présence d'ions calcium et de phospholipides.

#### I.4.2.1.3.4. **Le Facteur X**

Le facteur X, également appelé facteur Stuart, est une protéine circulante de 59kDa<sup>31</sup>. Il est composé de 2 chaînes inactives. Une chaîne « légère » de 17kDa et une chaîne « lourde » de 49kDa reliées par des ponts disulfures. Cette disposition particulière est peu fréquente. Elle n'est retrouvée, parmi les facteurs intervenant dans la coagulation, que chez la protéine C. C'est un facteur zymogène sérine-protéase vitamine K dépendant qui est converti en forme active à l'intersection entre les voies intrinsèque et extrinsèque de la coagulation.

L'activation du facteur X est réalisée par le clivage d'un seul peptide au niveau de sa chaîne lourde<sup>31</sup>. Étant à l'intersection de deux voies de la coagulation, le facteur X peut être activé par plusieurs facteurs. Les deux principaux étant ceux provenant des voies intrinsèque et extrinsèque de la coagulation, à savoir les facteurs IXa et VIIa.

La forme activée du facteur X, le facteur Xa, forme avec son cofacteur, le facteur Va, un complexe macromoléculaire initiant la voie commune de la coagulation. La fonction principale du facteur Xa étant donc la conversion de la prothrombine en thrombine.

#### I.4.2.1.3.5. **Le facteur XI**

Le facteur XI, également appelé facteur Rosenthal, est une glycoprotéine dimérique de 160kDa<sup>32</sup>. Un déficit congénital en facteur XI caractérise l'hémophilie de type C. Le clivage des deux sous-unités du facteur XI est nécessaire pour son activation. Cette étape peut être réalisée par le facteur XIIIa ou le facteur IIa (la thrombine). Le facteur XIa agit en catalysant la formation du facteur IX en IXa. En plus de cette réaction, le facteur XIa agit sur la formation du facteur Xa, du facteur Va et du facteur VIIIa à des degrés moindres par rapport aux principales voies de leurs formations respectives<sup>33</sup>.

#### I.4.2.1.3.6. **Le facteur XII**

Le facteur XII, également appelé facteur Hageman, est une glycoprotéine de 76kDa. Il participe à l'initiation de la voie intrinsèque de la cascade de coagulation<sup>34</sup>. L'exposition à des charges négatives à la surface de cellules provoque l'activation du facteur XII en XIIa. Cette forme d'initiation de la voie intrinsèque s'appelle la voie de contact. Elle expose la propriété unique qu'a le facteur XII à changer de conformation et s'autoactiver quand celui-ci est mis en contact avec des surfaces chargées négativement.

L'action du facteur XIIa dans la cascade de coagulation est multiple<sup>34</sup> :

- Il catalyse la formation de prékallicréine en kallicréine.
- Il catalyse la formation du facteur XI en facteur XIa.

Ces deux réactions sont amplifiées par la présence de kininogène de haut poids moléculaire. De plus le facteur XIa active la formation du facteur XII en XIIa ce qui amplifie sa formation et son auto-activation.

- Il catalyse la formation de plasminogène en plasmine. La plasmine est une protéase responsable de la dégradation de la fibrine au cours de la fibrinolyse.

Le facteur XII joue donc un rôle dans l'hémostase secondaire et dans la fibrinolyse. Il a également un rôle de stimulation de l'angiogenèse.

Contrairement aux autres maladies provoquées par un déficit en facteur de coagulation, un déficit congénital en facteur XII ne provoque pas d'hémorragies.

#### **I.4.2.1.3.7. Le facteur XIII**

Le facteur XIII, également appelé stabilisant de la fibrine ou facteur Laki-Lorand, est une glycoprotéine circulante du plasma de 320kDa. C'est un hétérotétramère (A<sub>2</sub>-B<sub>2</sub>) présent dans un grand nombre de cellules comme les monocytes, les mégacaryocytes ou les plaquettes<sup>35</sup>. Contrairement aux autres zymogènes qui appartiennent à la famille des sérineprotéases, le facteur XIII est un zymogène de la famille des transglutaminases. Il agit donc en établissant des liaisons covalentes entre des résidus lysine et glutamine. Son activation se fait par le clivage des sous unités transporteuses B<sub>2</sub>, laissant seules les sous unités A<sub>2</sub> possédant les fonctions de catalyseur enzymatique. Ce clivage est réalisé par l'action de la thrombine, mais également par de forte concentration en calcium. La réaction d'activation du facteur XIII en XIIIa nécessite des ions calcium comme cofacteur.

Le facteur XIII ne participe pas directement à la cascade de la coagulation. Il intervient tout à la fin de l'étape de la coagulation, au cours de la fibrinoformation. Son rôle est de lier des unités de fibrine pour former un réseau protéique stable et insoluble nommé le caillot de fibrine.

En plus de son rôle dans l'étape de la coagulation, le facteur XIII participe à l'angiogenèse, le métabolisme osseux ainsi qu'à la protection du tissu cardiaque au cours de son remodelage<sup>36</sup>. Il aurait également un rôle dans la physiologie de la grossesse et dans sa bonne conduite, mais ses rôles dans celle-ci ne sont pas encore élucidés.

#### I.4.2.1.4. **Les cofacteurs**

##### I.4.2.1.4.1. **Le facteur V**

Le facteur V, également appelé proaccéléline, est une glycoprotéine composée d'une seule chaîne de 330kDa<sup>37</sup>. Le facteur V est le cofacteur du facteur X. Son rôle principal est « d'accélérer », d'où son nom accéléline, l'activité catalytique du facteur Xa. Il forme avec celui-ci le complexe prothrombinase permettant la formation du facteur IIa à partir du facteur II. Ce complexe est également dépendant de la présence en ions calcium et de phospholipides membranaires. Le facteur V est activé par l'action du facteur IIa.

Environ 80% du pool de facteur V se trouve circulant dans le plasma, tandis que les 20% restant se trouvent dans les granules alpha des plaquettes. Le facteur V résidant dans les granules alpha est mobilisé au cours de l'activation des plaquettes durant l'hémostase primaire<sup>38</sup>.

##### I.4.2.1.4.2. **Le Facteur VIII**

Le facteur VIII, également appelé facteur anti-hémophilique A, est une glycoprotéine composée d'une seule chaîne de 300kDa<sup>39</sup>. C'est l'un des plus gros facteurs de la coagulation présente dans la circulation sanguine avec le facteur V. Un déficit congénital en facteur VIII caractérise l'hémophilie de type A. Le facteur VIII est le co-facteur du facteur IX. Son rôle principal est d'amplifier l'activité catalytique du facteur IXa pour induire l'activation du facteur X et le début de la voie commune de la coagulation. La forme active, le facteur VIIIa sert de cofacteur pour les complexes ténases (FVIIIa-FIXa) et prothrombinase (FXa-FVa) en présence de phospholipides et d'ions calcium<sup>39</sup>. Le facteur VIII est activé par l'action du facteur IIa. A la suite de son activation, le facteur VIIIa se lie aux phospholipides de surface et débute son action de cofacteur auprès du facteur IXa

En plus de sa production hépatique, le facteur VIII est synthétisé par les reins, les cellules endothéliales et les tissus lymphatiques. Il est associé au facteur de von Willebrand par des liaisons non covalentes. Ce dernier a des rôles de protecteur et de transporteur du facteur VIII comme vu précédemment.

#### **I.4.2.1.5. Le fibrinogène**

Le fibrinogène est déjà décrit dans la partie sur l'hémostase primaire. Il joue un rôle fondamental dans l'hémostase primaire et secondaire. C'est le produit de la cascade de coagulation permettant la stabilisation du clou plaquettaire en formant le caillot sanguin. Il est activé en fibrine par le facteur IIa et stabilisé par le facteur XIIIa.

#### **I.4.2.2. Les facteurs vitamine K dépendants**

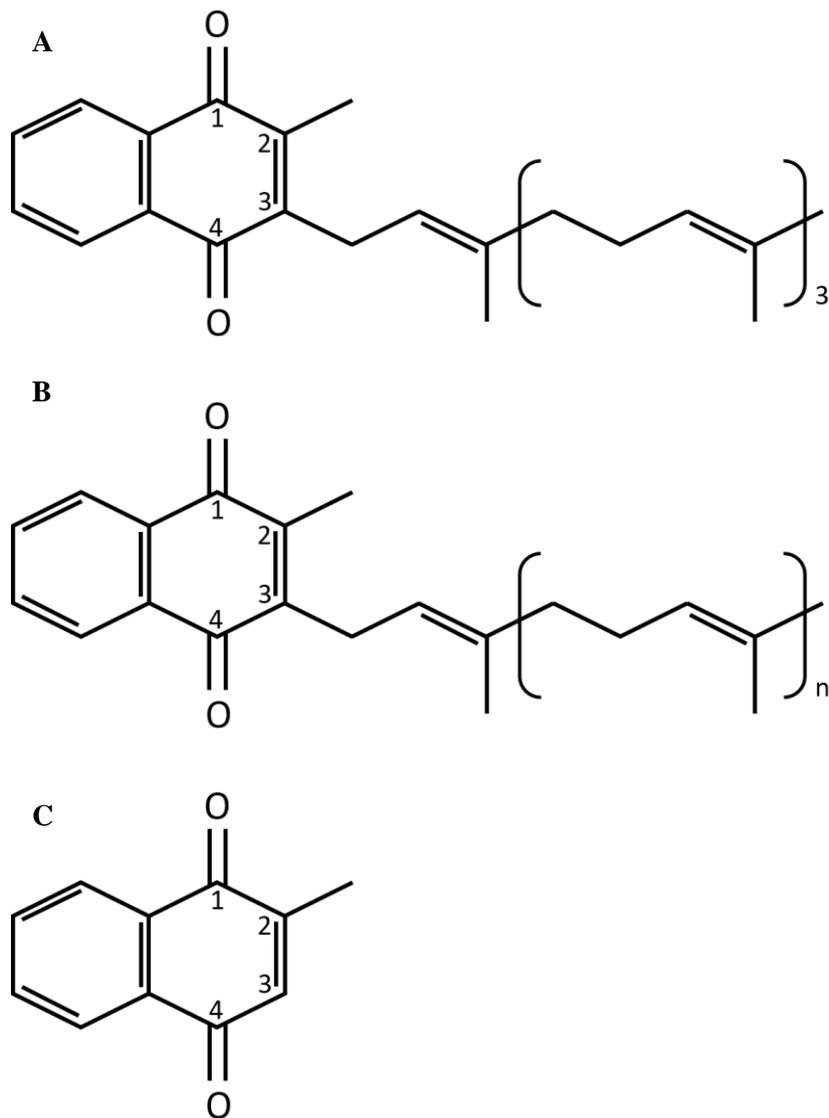
##### **I.4.2.2.1. Les vitamines K**

Le terme vitamine K comprend plusieurs variantes de molécules qui ont une forme commune associant un double cycle avec une longue chaîne latérale comme le montre la Figure 4 A. Ce sont des vitamines liposolubles indispensables dans la formation de certaines protéines<sup>40</sup>. C'est en 1943 que les chercheurs danois Henrik Dam et l'américain Edward Doisy caractérisent l'effet principale de cette vitamine dans le processus de la coagulation. D'où, la lettre « K » apposée à cette vitamine vient de l'appellation scandinave « *koagulation* »<sup>41</sup>. La découverte de son rôle dans la coagulation a permis de diminuer le nombre de décès hémorragique qui étaient à l'origine d'un déficit en vitamine K.

On retrouve 2 types de vitamines K naturelles.

- La vitamine K1 ou phylloquinone
- La vitamine K2 ou ménaquinone qui existe sous plusieurs formes en fonction du nombre « n » comme montré sur la Figure 4 B

Il existe également une forme précurseur synthétique de la vitamine K, la vitamine K3 ou ménadione. Cette vitamine n'est pas composée de deux parties comme pour la K1 ou la K2 comme présenté dans la Figure 4 C. L'absence de chaîne latérale confère une propriété hydrosoluble contrairement à ses sœurs. La vitamine K3 est naturellement transformée en vitamine K2 dans l'organisme.



**Figure 4 : Représentation chimique des vitamines K<sup>42</sup>.**

(A) Représentation de la vitamine K1 : phylloquinone, composé d'un double cycle hexamérique associé à une chaîne latérale fixé sur le 3ème carbone. (B) Représentation des vitamines K2 : ménaquinone dont les formes varient en fonction du nombre « n » de la chaîne latérale. (C) Représentation de la vitamine K3 montrant l'absence de chaîne latérale en position 3 lui donnant sa propriété hydrosoluble.

#### **I.4.2.2.2. Sources de la vitamine K**

L'origine des vitamines K chez l'homme est fonction du type de la vitamine.

- La vitamine K1 est obtenue par l'alimentation. Ses apports correspondent de 20 à 30 % du total en vitamine K. Les aliments riches en vitamine K1 sont principalement d'origine végétale. Les légumes verts tels que les différents choux, les épinards, les pois, la laitue, les huiles végétales... sont des sources communes en K1.
- La vitamine K2 possède 2 principales origines : origine animale et origine de la flore intestinale. Elle représente 70 à 80 % des gains en vitamine K. Parmi les aliments riches en vitamine K2 on retrouve les huiles de foie de poisson, les abats, les aliments fermentés tels que les laitages. La synthèse par la flore intestinale en vitamine K2 se fait par des bactéries au niveau du colon. La production de la vitamine K2 par la flore intestinale est très souvent oubliée et peut engendrer des problèmes d'apport chez les patients, nécessitant un contrôle de la coagulation, placés sous antibiothérapie à large spectre détruisant cette flore.

#### **I.4.2.2.3. Rôles de la vitamine K**

Les vitamines K sont impliquées dans plusieurs processus physiologiques. Avec comme action principale la carboxylation des résidus protéiques de glutamates formant des résidus de gamma-carboxyglutamate<sup>43</sup>. La vitamine K agit comme coenzyme de la gamma glutamyl carboxylase. Cette étape est indispensable dans l'activation de toutes les protéines vitamine-K dépendantes. La vitamine K agit donc comme co-facteur dans différents processus, parmi lesquels<sup>42</sup> :

- Sur le plan vasculaire, elles interviennent dans l'artériosclérose en favorisant la calcification des artères<sup>44</sup>.
- Sur le plan cellulaire, elles interagissent dans les phénomènes d'apoptose, phagocytose, la croissance cellulaire et dans la transduction des signaux<sup>44</sup>.
- Sur la coagulation, elles sont indispensables dans l'activation des facteurs vitamines K dépendants<sup>44</sup>.

- Sur le métabolisme osseux elles activent l'ostéocalcine. L'ostéocalcine est la protéine, hors collagène, la plus abondante dans la matrice extracellulaire des os. Elle est indispensable dans leur processus de minéralisation<sup>45</sup>.

Les protéines vitamine K dépendants sont présents dans la quasi-totalité des tissus de l'organisme et tous leurs rôles ne sont pas encore élucidés.

Sur le plan de la coagulation, il existe 6 facteurs vitamine K dépendant. Parmi ces facteurs, 4 facteurs anti-hémophilique : les facteurs II, VII, IX et X et 2 facteurs inhibiteur de la coagulation : les protéines C et S. Le facteur VII intervient dans la voie extrinsèque de la coagulation, le facteur IX dans la voie intrinsèque et les facteurs II et X dans la voie commune. L'action de la vitamine K est donc essentielle sur les 3 voies de la coagulation. La vitamine K a donc un rôle pivot dans la coagulation et ses variations sont des atouts majeurs dans le contrôle médicamenteux de celui-ci.

#### **I.4.2.3. Autres : prékallikréine et kininogène de haut poids moléculaire**

La prékallikréine (PK) est une glycoprotéine zymogène sérine protéase et est la forme précurseur de la kallikréine. La PK possède une très haute affinité pour le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM)<sup>46</sup>. Il en découle que près de 90% du PK circulante est lié au KHPM formant un complexe PK-KHPM.

Le kininogène de haut poids moléculaire est sécrété par les plaquettes après stimulation par des facteurs tels que le collagène d'un sous-endothélium lésé ou par la thrombine (facteur IIa)<sup>47</sup>. Cette protéine n'est pas active d'elle-même, elle agit en tant que co-facteur d'une part pour l'activation de la prokallikréine en kallikréine, mais également pour l'activation du facteur XII via le complexe PK-KHPM.

Ce complexe participe à l'initiation de la voie intrinsèque de la coagulation en favorisant la transformation du facteur XII en facteur XIIa. De plus, le mécanisme d'activation du système contact se base sur la réciprocité de l'activation protéolytique entre le facteur XII et la PK. Comme cité plus haut, le facteur XIIa agit dans la transformation de la prékallikréine en kallikréine. Il existe donc une boucle d'auto-activation de cette voie de coagulation.

#### **I.4.2.4. Les inhibiteurs de la coagulation**

##### **I.4.2.4.1. Introduction**

L'hémostase est un système en équilibre entre activateur et inhibiteur de la coagulation, une sur-activation des facteurs pro-coagulants entrainerait l'apparition de thrombose. C'est pour cela qu'il existe, en parallèle des facteurs de la coagulation, des facteurs inhibiteurs de la coagulation. Parmi ceux-ci, on retrouve les protéines C et S, les antithrombines, l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (*tissue factor inhibitor* : TFPI) ou la protéine Z

##### **I.4.2.4.2. Les protéines C et S**

Les protéines C et S sont des protéines vitamine K dépendants qui possèdent une forte affinité entre eux. La protéine C est transformée en protéine C activée (PCa) par clivage protéolytique par la thrombine<sup>48</sup>. La thrombine, qui est le facteur de la coagulation qui active le plus d'autres facteurs de coagulation, active également un facteur anti-coagulant. Ce système est donc un rétrocontrôle négatif de son action pro-coagulante.

La protéine S agit après liaison aux phospholipides membranaires chargées négativement ainsi qu'au calcium<sup>49</sup>. Elle joue le rôle de cofacteur à l'action de la protéine C activée. La PCa joue son rôle anti-coagulant en inactivant les facteurs Va et VIIIa par clivage de ces enzymes.

L'action des protéines C et S inactive donc les cofacteurs de la cascade de coagulation. Ils agissent sur l'action des complexes ténase (FIXa-FVIIIa) et prothrombinase (FXa-FVa), agissant à la fois sur les voies intrinsèque et commune de la cascade de coagulation.

##### **I.4.2.4.3. Le TFPI**

L'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) agit en inhibant les facteurs de la voie extrinsèque de la coagulation. Il va d'une part inhiber l'action du complexe formée entre le facteur tissulaire et le facteur VIIa et d'autre part il va agir sur le facteur Xa<sup>50</sup>, bloquant ainsi l'entièreté de la voie extrinsèque.

L'inhibition par le TFPI est particulière. Elle repose sur les propriétés du TFPI qui est un inhibiteur de type Kunitz. Les inhibiteurs de type Kunitz agissent en fonction de leurs domaines Kunitz. Ces domaines Kunitz sont des domaines ayant des propriétés catalytiques, elles agissent par inhibition de l'action des autres enzymes. Le TFPI possède 3 domaines Kunitz<sup>4</sup>.

L'action du TFPI se déroule en 2 étapes<sup>50</sup> :

- Premièrement, le domaine Kunitz-2 du TFPI inhibe l'action du facteur Xa en se liant à celui-ci formant un complexe TFPI-FXa
- Deuxièmement, le domaine Kunitz-1 va lier le complexe TFPI-FXa au complexe facteur tissulaire-FVIIa. Cette seconde liaison forme un quatuor inactif TFPI-FXa-FVIIa.

La protéine S, cofacteur de l'action de la PCa, va également agir comme cofacteur du TFPI en augmentant l'affinité de la première liaison au cours de cette inhibition.

#### I.4.2.4.4. **L'antithrombine**

L'antithrombine est un inhibiteur sérine protéase également appelé antithrombine III (ATIII). C'est l'agent inhibiteur de la coagulation ayant l'action la plus importante en terme d'efficacité<sup>51</sup>. L'antithrombine nécessite l'action d'héparines comme cofacteur. L'héparine potentialise l'action de l'antithrombine. L'utilisation d'héparine de synthèse est donc un des principaux leviers de l'anticoagulation thérapeutique.

L'antithrombine agit comme inhibiteur du facteur X et surtout de la thrombine et donc indirectement de tous les facteurs que le facteur IIa active, soit les facteurs I, XIII, V, VIII, XI. Il agit également à moindre mesure sur les autres facteurs de la coagulation<sup>51</sup>.

#### **I.4.2.4.5. La protéine Z et le ZPI**

La protéine Z (PZ) est une protéine vitamine K dépendant<sup>52</sup>. Elle agit comme cofacteur du ZPI (*protein Z-related protease inhibitor*). Le ZPI agit au même niveau de la coagulation que les héparines de bas poids moléculaire, à savoir il inhibe l'action du facteur Xa. L'action du ZPI nécessite également la présence de phospholipides et d'ions calcium.

### **I.4.3. Les étapes de la coagulation**

#### **I.4.3.1. Introduction**

Comme déjà cité plus haut, l'étape de coagulation peut se découper en 3 étapes ou voies, les voies extrinsèque, intrinsèque et commune. Les voies extrinsèque et intrinsèque sont chacune initiées à des moments différents au cours de l'hémostase. Ces deux voies se recoupent pour terminer la coagulation avec la voie commune. On peut décrire l'hémostase secondaire comme la cascade de la coagulation. Le terme « cascade » faisant référence aux activations successive des différents facteurs de la coagulation les uns après les autres. Toutes ces voies ont pour but la formation de fibrine utilisé pour stabiliser le clou plaquettaire préalablement formé au cours de l'hémostase primaire<sup>53</sup>.

#### **I.4.3.2. La voie extrinsèque**

Première à intervenir, la voie extrinsèque est déclenchée dès l'apparition de la brèche vasculaire. La brèche vasculaire provoque le relargage du facteur tissulaire. Ce facteur tissulaire va se lier avec une haute affinité avec le facteur FVII pour former le complexe FT-FVII provoquant l'activation du FVII en FVIIa. Le complexe FT-FVIIa initie la voie extrinsèque. La présence de FVIIa participe à son autoactivation avec la formation de nouveaux complexes FT-FVIIa<sup>53</sup>.

Le facteur tissulaire peut également agir directement avec le facteur VIIa qui existe sous forme de trace dans la circulation sanguine.

La voie extrinsèque est courte, ne fait intervenir que peu de facteurs de la coagulation et n'est pas très efficace à elle seule pour arrêter les hémorragies. Le complexe FT-FVIIa va activer le facteur FX et initier la voie commune.

#### **I.4.3.3. La voie commune : thrombinoformation**

La voie commune est la dernière étape dans l'hémostase secondaire<sup>53</sup>. Elle peut se découper en trois parties. En premier temps, il y a la formation du complexe prothrombinase possible à partir des deux voies d'initiation de la coagulation. Ce complexe prothrombinase aura pour rôle de former le facteur FIIa, facteur clé dans l'hémostase secondaire. Enfin, ce facteur permettra de former la fibrine et de stabiliser le clou plaquettaire.

##### **I.4.3.3.1. Formation du complexe prothrombinase**

La voie commune débute par l'activation du facteur X en facteur Xa. Cette activation est réalisée par la voie extrinsèque via le complexe FT-FVIIa et par la voie intrinsèque par le complexe ténase. Le FXa va avec son cofacteur le FVa former le complexe prothrombinase.

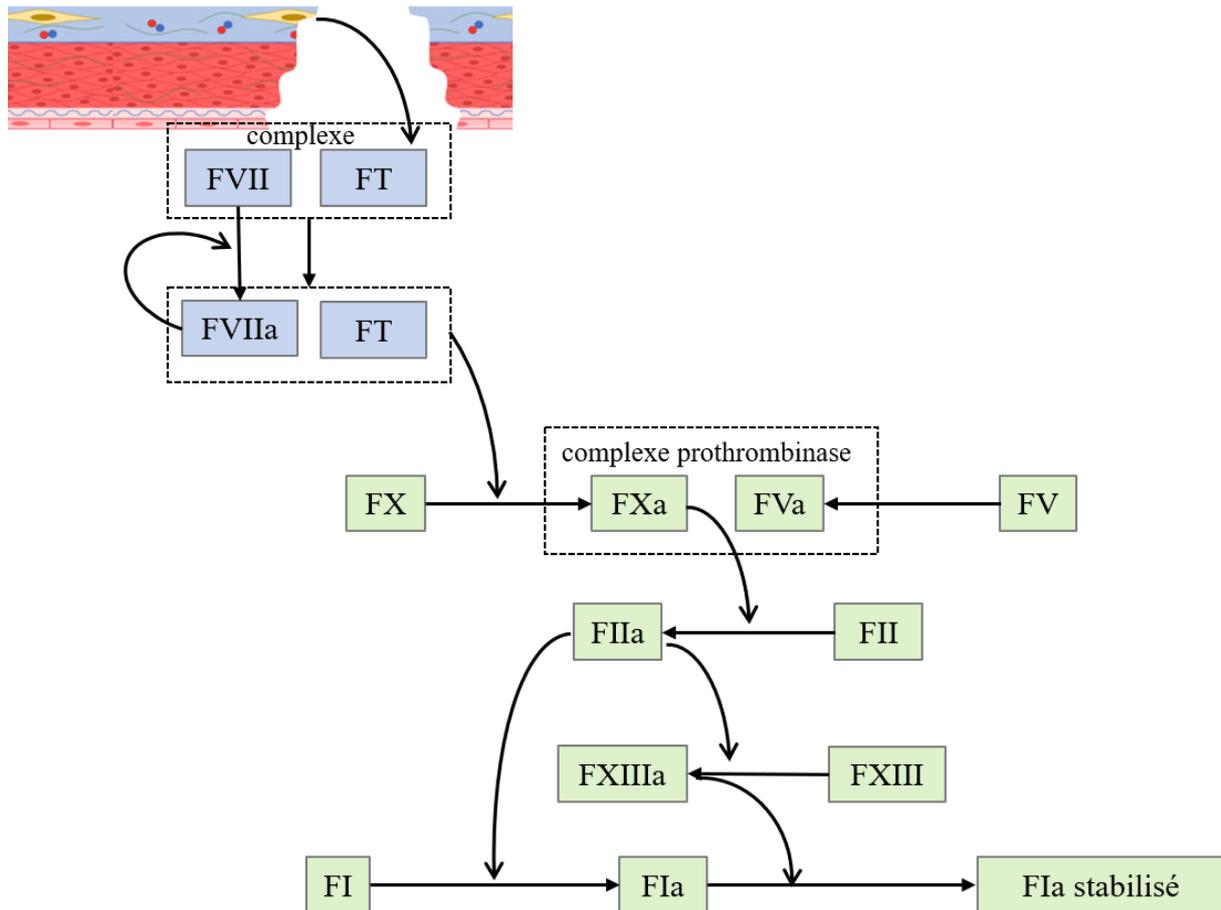
##### **I.4.3.3.2. Formation de la thrombine**

Le complexe FXa-FVa va activer la formation de la thrombine (FIIa) à partir de prothrombine. Ce FIIa est l'élément clé dans la cascade de coagulation en réalisant les différentes boucles d'amplification qui aboutissent à la formation de la fibrine à partir du fibrinogène.

##### **I.4.3.3.3. Fibrinoformation**

Le facteur IIa clive le fibrinogène en monomères de fibrine indépendant. Ces monomères de fibrine vont spontanément se polymériser entre eux afin de former un réseau de

fibrine instable via des systèmes de liaisons non covalentes. Le réseau de fibrine est à ce stade encore soluble. Afin de stabiliser ce réseau de fibrine, le facteur IIa va également activer le facteur XIII responsable de la stabilisation de ce réseau. Le facteur XIIIa nouvellement formé va, via son activité transglutaminase, stabiliser les monomères de fibrines entre eux par la création de liaisons covalentes. Le réseau de fibrine devient par cette action insoluble. Cette fibrinoformation via la voie extrinsèque est résumée par le Figure 5.



**Figure 5 : La voie extrinsèque de la coagulation<sup>54</sup>.**

Représentation de la fibrinoformation via la voie extrinsèque de la coagulation. Les rectangles bleus représentent les facteurs de la voie extrinsèque, les rectangles verts représentent les facteurs de la voie commune. Les flèches noires en ligne droite représentent le passage de la forme normale à la forme activée des facteurs. Les flèches incurvées représentent les niveaux d'actions des facteurs. L'élément déclencheur de cette voie étant la brèche vasculaire et l'expression de facteur tissulaire dans la circulation sanguine. Le terme « cascade » prend tout son sens avec la représentation en escalier. Les différents facteurs vont activer à leur tour d'autres facteurs ainsi de suite jusqu'à la formation de fibrine (FIa).

#### **I.4.3.4. La voie intrinsèque : le système contact**

Même si elle intervient après, la voie intrinsèque n'est pas la suite directe de la voie extrinsèque. La voie intrinsèque est considérée comme la voie d'amplification du phénomène de coagulation<sup>53</sup> car elle fait suite au contact entre le facteur XII, facteur initiateur de cette voie, avec les parois chargées négativement des plaquettes activées formant le clou plaquettaire. C'est le résultat d'une hémostase primaire et la génération des premières molécules de thrombine qui provoquent l'activation de cette voie. Ce phénomène d'amplification est également observé par les différentes boucles d'amplifications qu'engendre la formation de thrombine, même à de très faibles concentrations, via la voie extrinsèque.

Une fois activée, le facteur XIIa active le facteur XI. Facteur XIa active le facteur IX. Le facteur IXa forme avec le facteur VIIIa le complexe ténase responsable de l'initiation de la voie commune et la fibrinof formation via la voie intrinsèque. Cette fibrinof formation via la voie intrinsèque est résumée par la Figure 6.

Cette voie est la plus importante pour la coagulation. Les pathologies de l'hémostase secondaire le démontrent. La seule absence quantitative en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B) inhibe l'action de l'hémostase secondaire et provoque des hémorragies spontanées.

#### **I.4.3.5. Un système entremêlé et régulé**

Si l'on peut décrire les étapes de la coagulation en trois voies distinctes, il existe en réalité un entremêlement des voies via l'activation du FIX via le complexe FT-FVIIa. Cette activation forme un passage alternatif pour atteindre la fibrinof formation. Ces voies sont également finement régulées via les facteurs inhibiteurs de la coagulation. Ces facteurs agissent sur les trois voies de la coagulation. La vue d'ensemble de l'hémostase secondaire est résumée par la Figure 7.





## **I.5. La fibrinolyse**

Troisième et ultime étape de l'hémostase, la fibrinolyse intervient à la suite de l'imperméabilisation du clou plaquettaire orchestré par l'hémostase secondaire. Comme pour l'hémostase secondaire, la fibrinolyse est contrôlée par un ensemble de facteurs promoteurs de la fibrinolyse, de cofacteurs et d'inhibiteurs.

### **I.5.1. Le plasminogène et la plasmine**

Le plasminogène est une glycoprotéine composée d'une simple chaîne de 92kDa<sup>55</sup>. Il est converti en plasmine par les activateurs de la plasmine. La plasmine est une enzyme de type sérine protéase. C'est la principale enzyme active au cours de la fibrinolyse, elle va avoir comme cible préférentielle d'action la fibrine et le fibrinogène. Son action de lyse peut être mesuré par la production de D-dimères composant le réseau de fibrine. C'est ce marqueur plasmatique qui permet de diagnostiquer l'activation de la coagulation.

En plus de son rôle de fibrinolyse, la plasmine possède une action sur l'immunité, l'inflammation et le remodelage tissulaire<sup>56</sup>.

### **I.5.2. Activateurs de la plasmine**

#### **I.5.2.1. Les principaux activateurs : t-PA et u-PA**

Principaux activateurs de la plasmine, les t-PA et u-PA ont de nombreuses différences<sup>55</sup> :

- La t-PA (*tissue Plaminogen Activator*) est l'activateur majoritaire de la plasmine. Elle est synthétisée par les cellules endothéliales et son action nécessite la présence de fibrine comme catalyseur. Son action peut être défini comme fibrinodépendant. Comme la t-PA nécessite l'assistance de la fibrine son action est restreint au niveau de la brèche vasculaire, là où le clou plaquettaire et le réseau de fibrine se sont formés.

- La u-PA (*urokinase-type Plasminogen Activator*) possède une action minoritaire par rapport au t-PA. Elle est synthétisée par les monocytes, macrophages et l'épithélium urinaire. Son action est indépendante de la présence de la fibrine et possède une affinité inférieure comme cofacteur de la plasmine par rapport au t-PA.

Malgré ces différences, ces cofacteurs possèdent comme points communs :

- Une élimination rénale après complexation avec des lipoprotéines de faible densité (LDL protéine).
- A cause de la présence de fortes concentrations en inhibiteurs spécifiques, ces deux activateurs possèdent une demi-vie très courte de l'ordre de 5 minutes<sup>57</sup>.

#### **I.5.2.2. Autres activateurs : la streptokinase et le facteur XII**

D'autres éléments permettent l'activation de la plasmine. La streptokinase est une protéine non enzymatique produite par les bactéries streptococciques  $\beta$ -hémolytique de groupe C de Lancefield<sup>58</sup>. Elle forme avec le plasminogène ou la plasmine des complexes inertes circulant dans le système vasculaire. Ces complexes sont convertis en activateurs de la plasmine sans pour autant être la cible des inhibiteurs de la fibrinolyse.

La présence du facteur XII de la coagulation (facteur Hageman) semble être nécessaire comme co-facteur de la fibrinolyse. Son rôle précis dans cette étape de l'hémostase reste cependant non élucidé<sup>58</sup>.

### I.5.3. Inhibiteurs de la fibrinolyse

L'inhibition de la fibrinolyse se fait sur deux niveaux : inhibition des activateurs du plasminogène ou inhibition direct de sa forme active, la plasmine<sup>56</sup>. Parmi les inhibiteurs de l'activation du plasminogène on retrouve :

- la PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*) cible les activateurs de la plasmine. La PAI-1 va inhiber l'action des t-PA et u-PA empêchant ainsi la formation de plasmine à partir du plasminogène
- la TAFI (*thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*), enzyme qui agit en ralentissant l'action de fibrinolyse grâce au clivage sélectif du plasminogène. Cette enzyme est activée en présence de thrombine.

Il y a également une inhibition directe de la plasmine par l'antiplasmine, l'alpha2-antiplasmine. L'alpha2-antiplasmine est une glycoprotéine qui agit en neutralisant directement la plasmine circulante. Son action est réalisée par liaison covalente et formation d'un complexe plasmine-alpha2-antiplasmine inactif. L'antiplasmine possède une action d'inhibition rapide mais insuffisante par rapport à la production totale en plasmine<sup>56</sup>.

## II. PATHOLOGIES DE L'HÉMOSTASE SECONDAIRE : HÉMOPHILIES A ET B

---

### II.1. Généralités

#### II.1.1. Définition

Les hémophilies sont des pathologies génétiques de l'hémostase caractérisées par un déficit en facteur anti-hémophilique.

#### II.1.2. Génétique

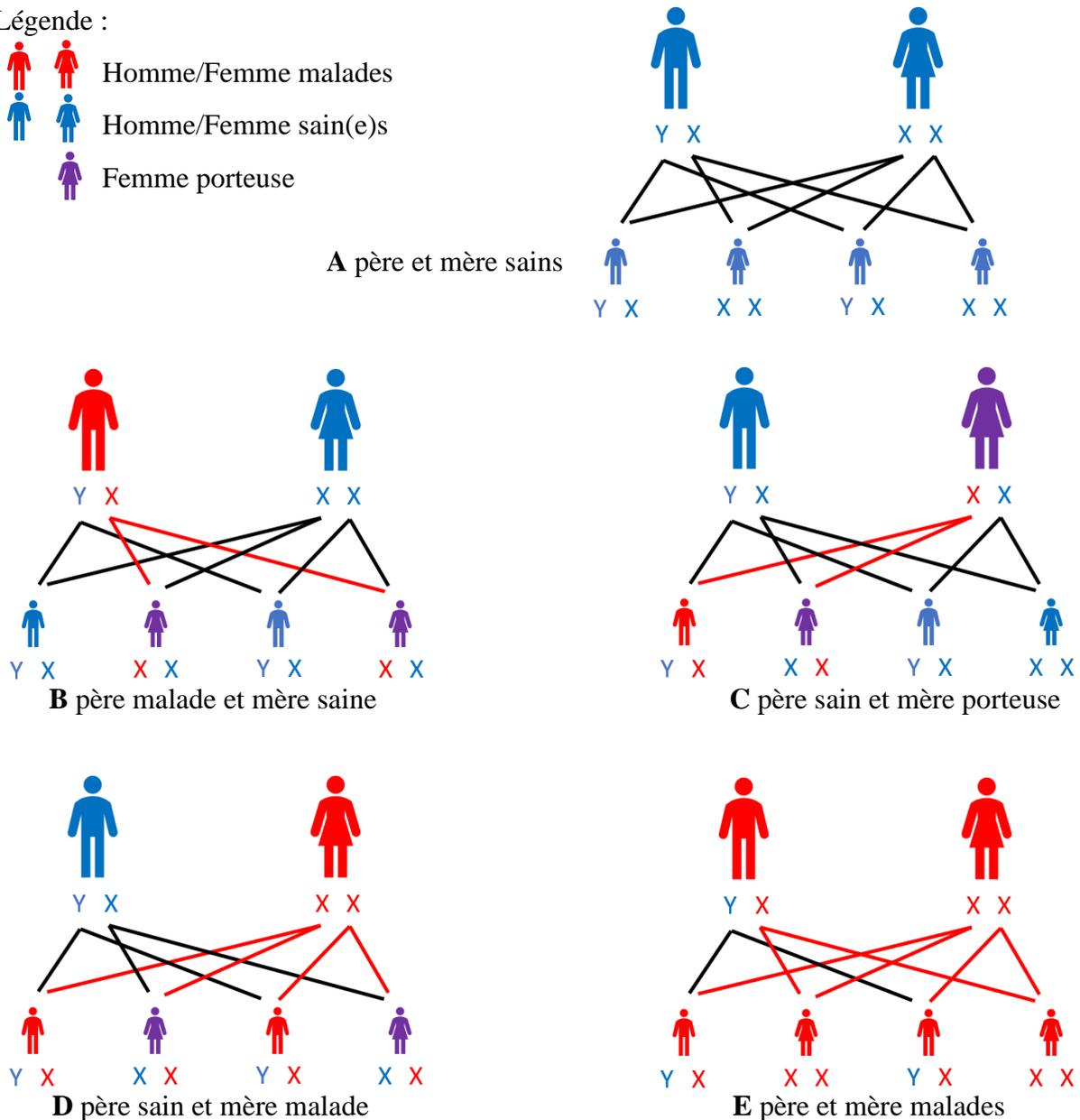
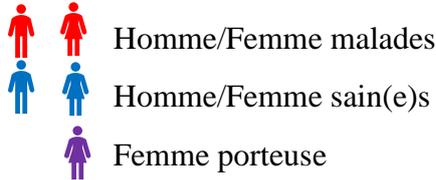
Les hémophilies sont des maladies génétiques avec une transmission récessive liés à l' $X^{58}$  dans 2/3 des cas, de ce fait les garçons représentent la majorité des personnes atteintes. Il existe cependant dans 1/3 des cas une mutation *de novo* provoquant la maladie. Les modifications au niveau du chromosome X se manifestent selon plusieurs formes. Les gènes codants pour les facteurs de la coagulation peuvent être absent (délétion partielle ou totale du gène) ou altérés (mutation du gène)<sup>58</sup>. Ces mutations peuvent provoquer une synthèse partielle ou une absence totale de synthèse en facteurs de la coagulation.

#### II.1.3. Transmission

Comme précisé, les hémophilies sont dans le 2/3 des cas liées à une transmission familiale. Les maladies à transmission récessive indiquent qu'il faut que les 2 allèles du porteur soient mutés pour que la maladie soit effective. Dans le cas des hémophilies, ce sont des maladies liées aux gonosomes ou chromosomes sexuels et plus spécifiquement au chromosome X. Les femmes, possédant un génotype sexuel XX, doivent posséder deux exemplaires de chromosomes mutés pour développer la maladie. De l'autre côté, les hommes, possédant un génotype sexuel XY, n'ont « besoin » que d'un seul exemplaire de chromosome X mutés pour développer la maladie. C'est pourquoi les hommes sont bien plus touchés par ces maladies que les femmes.

On définit donc un homme possédant son chromosome X muté comme étant malade. Une femme possédant un seul de ses chromosomes X muté est définie comme porteuse de la maladie. Les différents cas de transmissions sont décrits sur la Figure 8.

Légende :



**Figure 8 : Mode de transmission d'une maladie récessive lié à l' $X^{58}$ .**

Dans le cas **A**, les deux parents sont sains et donc la descendance l'est aussi.

Dans le cas **B** où seul le père est malade, son chromosome X sera forcément donné à ses filles, toutes ses filles seront porteuses de la maladie.

Dans le cas **C** où seule la mère est porteuse, elle a 50% de chance de donner son chromosome X muté à ses enfants. Dans ces cas, 50% de ses fils seront malades et 50% de ses filles seront porteuses.

Dans le cas **D** où seule la mère est malade, tous ses fils présenteront la maladie et toutes ses filles seront porteuses.

Dans le cas **E** où les deux parents sont malades, tous les enfants le seront également.

Il existe cependant des cas où des femmes présentent des symptômes de la maladie, sans pour autant posséder deux chromosomes X mutés<sup>59/60</sup>. Ces cas s'expliquent par un phénomène d'inactivation de l'X<sup>61</sup> (phénomène de lyonisation). Le chromosome X normal de ces patientes est inactivé par hétérochromatinisation aléatoire au cours de l'embryogenèse. Ces femmes sont donc malades (hémophiles) mais considérées comme seulement porteuses pour le calcul des risques de transmission.

#### II.1.4. Classification

Les hémophilies se classent selon deux modalités. D'un point de vue qualitatif en fonction du facteur anti-hémophilique en déficit et d'un point de vue quantitatif en fonction du taux de facteur déficitaire.

D'un point de vue qualitatif, il existe presque autant de types d'hémophilie qu'il y a de facteurs de la coagulation. Cependant, seuls 3 types de déficits sont qualifiés d'hémophilie dans la littérature :

- Hémophilie A ou hémophilie classique : mutation du gène provoquant un déficit en facteur VIII
- Hémophilie B ou *Christmas disease* : mutation du gène provoquant un déficit en facteur IX
- Hémophilie C ou maladie de Rosenthal : mutation du gène provoquant un déficit en facteur XI

Ces trois formes sont les déficits les plus courants. On retrouve également des déficits en facteur I, facteur II, facteur V, un déficit combiné en facteur V et VIII, en facteur VII, facteur X et facteur XIII.

D'un point de vue quantitatif, selon l'intensité du déficit on peut définir les hémophilies comme :

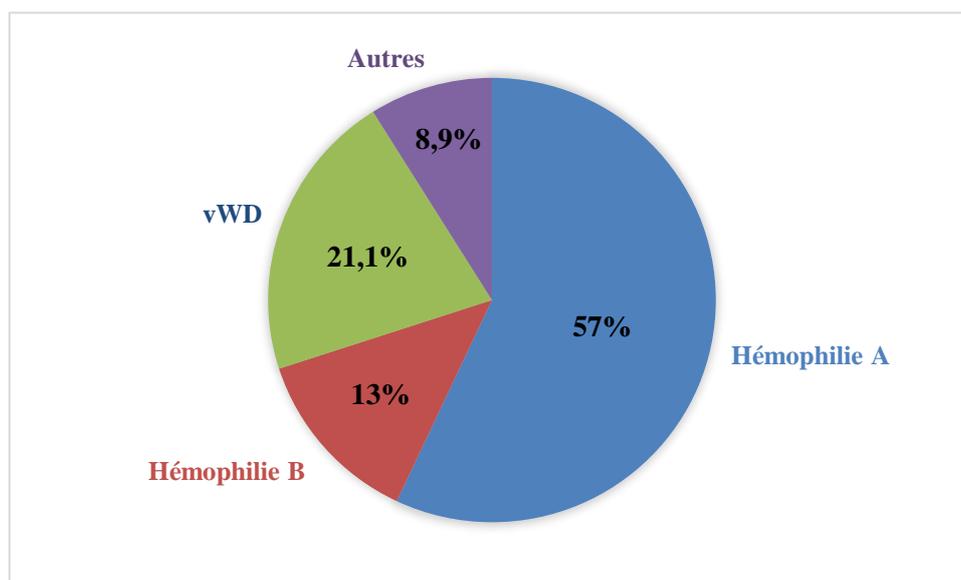
- Mineure<sup>58</sup> : taux en facteur compris entre  $>0.05-0.40$  IU/mL; 5–40% de la normale<sup>62</sup>
- Modérée<sup>58</sup> : taux en facteur compris entre  $0.01-0.05$  IU/mL; 1–5% de la normale<sup>62</sup>
- Sévère<sup>58</sup> : taux en facteur  $<0.01$  IU/mL;  $<1\%$  de la normale<sup>62</sup>

Toutes les hémophilies ne suivent pas le même aspect clinique. Cette clinique est plus ou moins marquée selon la gravité du déficit.

## II.1.5. Épidémiologie

Selon le dernier sondage de 2017 de la Fédération Mondiale de l'Hémophilie<sup>63</sup> (FMH), il est recensé au niveau mondial un total de 315 423 patients avec un trouble de la coagulation identifié. Les hémophilies représentent la majorité des troubles de la coagulation avec 196 706 cas, toutes hémophilies confondues. La maladie de von Willebrand (vWD) représente le deuxième trouble de la coagulation en nombre de patients avec 76 144 cas recensé. Enfin les 42 573 derniers patients sont atteints avec d'autres troubles de la coagulation.

Concernant la France, en 2017, sur une population totale de 67 118 648 habitants, un total de 10 749 cas de trouble de la coagulation a été identifié dont 7 524 de cas d'hémophilies (hémophilie A + hémophilie B), 2267 cas de maladie de von Willebrand et 958 cas d'autres troubles de la coagulation. Les pourcentages de présence des principaux troubles sont indiqués dans la Figure 9 ci-contre.



**Figure 9 : Répartition des troubles de la coagulation en France en 2017 selon le sondage de la FMH<sup>63</sup>.**

Sur un total d'une population de 10 749 patients, plus de la moitié ont une hémophilie A (57%). L'autre partie se compose des cas d'hémophilie B (13%), de maladie de von Willebrand (21,1%) et d'autres troubles de la coagulation (8,9%). Parmi les autres troubles de la coagulation, nous retrouvons les déficits en facteur I (FI), en facteur II (FII), en facteur V (FV), un déficit combiné en facteur V et facteur VIII (FV+FVIII), en facteur VII (FVII), en facteur X (FX), en facteur XI (FXI ou hémophilie C), en facteur XIII (FXIII), les thrombasthénie de Glanzmann, le syndrome de Bernard-Soulier et d'autres cas de troubles plaquettaire non identifiés.

## II.1.6. Clinique

L'hémophilie est une maladie de la coagulation. Les patients atteints mettent seulement plus de temps à coaguler que les patients sains. Il en résulte un temps de saignement plus long que la normale. Il se peut également que des saignements spontanés interviennent sur différentes parties du corps, notamment au niveau des muqueuses, des articulations ou des muscles. Les symptômes de ces maladies varient en fonction du type d'hémophilie<sup>64</sup>. Il y a en général une bonne corrélation entre le taux en facteur anti hémophilique circulant et la sévérité de la maladie, plus le déficit en facteur est profond, plus les symptômes de la maladie et les épisodes hémorragiques sont marqués. Le Tableau 1 décrit les types d'épisodes hémorragiques retrouvés en fonction de la sévérité de la maladie. Cependant l'intensité et la nature de ces symptômes peuvent également varier pour un même type d'hémophilie en fonction des patients atteints<sup>63</sup>. Un patient avec une hémophilie dite mineure peut présenter un tableau clinique plus marqué qu'un patient diagnostiqué comme hémophile sévère.

Sévérité de l'hémophilie	Episodes hémorragiques
Mineure	Hémorragies spontanées rares, Possibles hémorragies sévères en cas de trauma majeur ou d'interventions chirurgicales.
Modérée	Hémorragies spontanées occasionnelles. Hémorragies prolongées en cas de trauma mineurs ou d'interventions chirurgicales.
Sévère	Hémarthroses et hématomes intra-musculaires spontanées en l'absence de toutes actions traumatiques ou chirurgicales.

**Tableau 1 : Corrélation entre les épisodes hémorragiques retrouvés et la sévérité de la maladie<sup>65</sup>.**

Pour toutes les pathologies de l'hémostase, les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont des ecchymoses, des gingivorragies, des épistaxis, des ménorrhagies ou des hématomes sous-cutanés. Plus rarement, on retrouve des hémarthroses, des hématomes intra-musculaires ou des hématuries entre autres.<sup>66/67/68</sup>

## II.2. Hémophilie A

### II.2.1. Historique

Sans bien sûr les nommer telles quelles, les hémophilies ont toujours été présentes tout au long de l'histoire et bien souvent sans les différencier. C'est pourquoi avant de parler d'hémophilie A on parlait d'hémophilie tout simplement. La première référence écrite d'une suspicion d'hémophilie remonterait à l'Antiquité. Au II<sup>ème</sup> siècle après J-C, des nouveaux nés mâles dont les deux précédents frères moururent d'hémorragies après leur circoncision, furent exemptés des circoncisions.

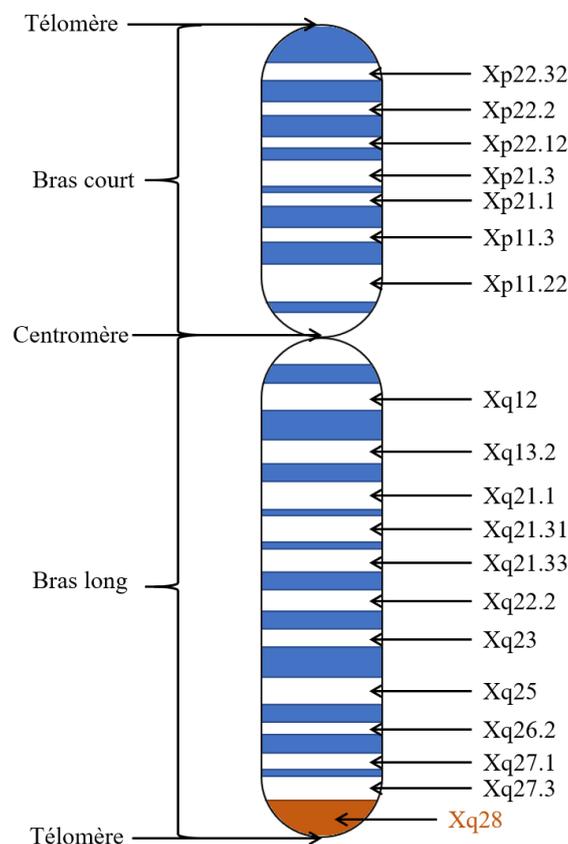
En 1803 John Conrad Otto, un médecin américain basé en Pennsylvanie, décrit dans le *New York Medical Référentiel* l'article « *An Account of an Hemorrhagic Disposition in certain Families* ». Article dans lequel il décrit une maladie hémorragique présente uniquement chez les garçons et qui serait transmise par la mère non malade. Les notions de maladie héréditaire et de mère porteuse de la maladie sont posées.

La paternité du terme hémophilie est souvent attribué à F. Hopff, en 1828, médecin à Zürich. Il proposa le terme « hémophilie », terme provenant du grec ancien αἷμα « *haîma* » signifiant « sang » et φίλος « *phîlos* » signifiant « amitié/amant ».

Titre généralement décerné à la goutte, l'hémophilie peut également être désignée sous l'appellation de « maladie des rois ». En cause, la reine Victoria du Royaume-Uni (1837-1901) porteuse de la maladie et dont les 42 petits-enfants aidèrent à transmettre l'hémophilie au sein des familles royales d'Espagne, d'Allemagne et de Russie. Des cas avérés incluent ceux du plus jeune fils de la reine Victoria, le prince Léopold d'Albany et son arrière-petit-fils (le petit fils de Léopold) le prince Rupert de Teck qui moururent tout deux d'une hémorragie cérébrale, Alphonse et Gonzalve de Bourbon, ou le tsarévitch Alexis Nikolaïevitch de Russie entre autres. C'est notamment grâce à l'amélioration de la maladie de ce dernier qui fut la renommée de guérisseur miraculeux Grigori Raspoutine en 1905.

## II.2.2. Génétique

Comme toutes les hémophilies congénitales, la maladie est liée au chromosome X. Plus particulièrement, l'hémophilie A est provoqué par des mutations au niveau du gène codant pour le facteur VIII, gène *F8* (Xq28)<sup>69</sup> situé sur l'extrémité terminale du bras long comme montré sur la Figure 10, long de 186 kb avec une structure complexe de 26 exons et 25 introns<sup>70</sup>. Les exons numéros 14 et 26 sont les plus longs avec une taille respective de 3106 et 958pb, tandis que les autres exons sont plus courts (de 69 à 262 pb). L'intron 22 est le plus long des introns avec 32kb, il est d'intérêt car c'est celui-ci qui est impliqué dans la plupart des mutations provoquant l'hémophilie A.



**Figure 10 : Localisation du gène codant pour le facteur VIII situé sur le chromosome X<sup>69</sup>.**

Représentation du chromosome X selon la nomenclature internationale. Xp représente les loci sur le bras court du chromosome X, Xq représente les loci sur le bras long du chromosome X. Les numéros représentent chaque allèles (loci) ou sous allèles. En orange, le locus codant pour le facteur VIII.

Les mutations provoquant l'hémophilie A congénitale sont au nombre de 4 :

- Mutations ponctuelles :

Elles représentent environ 50% des mutations dans les hémophilies sévères et près de 95% des mutations dans les hémophilies mineures et modérés. Ces mutations ponctuelles sont provoquées par le changement d'un nucléotide par un autre. Le changement de nucléotides peut modifier la trame de lecture de l'ADN au cours de la traduction de l'allèle. Le changement d'un nucléotide peut engendrer un codon stop, entraînant un arrêt de la traduction et la formation d'une protéine tronquée. Ce sont des mutations non-sens responsables des formes sévères des hémophilies. Si un codon stop n'est pas généré au cours de la mutation ponctuelle, celle-ci peut tout de même modifier l'acide aminé résultant du codon. Ce sont des mutations faux-sens générant des protéines plus ou moins fonctionnelles. Dans ces cas-là, la sévérité de la maladie est variable. Le Tableau 2 résume la liste des combinaisons des bases nucléotidiques et l'acide aminé codé. Enfin, ces mutations ponctuelles peuvent provoquer un dérèglement dans l'épissage des exons, provoquant la formation de protéines modifiées et incomplètes. Dans ces cas, la sévérité des maladies est également variable.

		Deuxième base →								Troisième base
		T		C		A		G		
Première base ↓	T	TTT	Phe	TCT	Ser	TAT	Tyr	TGT	Cys	T
		TTC	Phe	TCC	Ser	TAC	Tyr	TGC	Cys	C
		TTA	Leu	TCA	Ser	TAA	STOP	TGA	STOP	A
		TTG	Leu	TCG	Ser	TAG	STOP	TGG	Trp	G
C	CTT	Leu	CCT	Pro	CAT	His	CGT	Arg	T	
	CTC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	C	
	CTA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	A	
	CTG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg	G	
A	ATT	Ile	ACT	Thr	AAT	Asn	AGT	Ser	T	
	ATC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser	C	
	ATA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg	A	
	ATG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg	G	
G	GTT	Val	GCT	Ala	GAT	Asp	GGT	Gly	T	
	GTC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly	C	
	GTA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly	A	
	GTG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly	G	

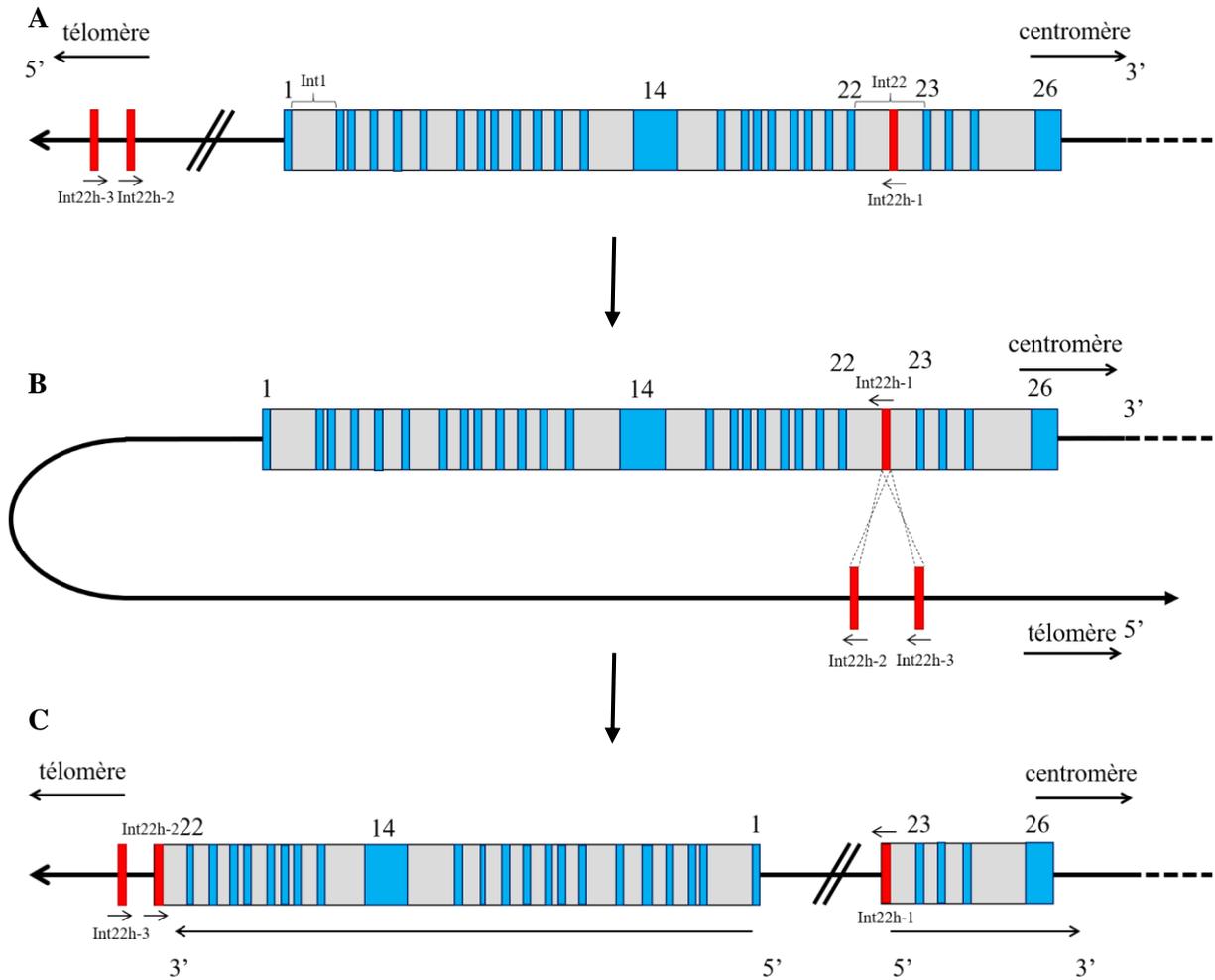
**Tableau 2 : Liste des codons avec leur acide aminés associés : code génétique de l'ADN.**

Liste de toutes les combinaisons de bases puriques A et G et pyrimidiques C et T formant les codons. Avec en vert les codons d'initiation de lecture et en rouge les codons terminaisons = codons stop.

- Inversion de l'intron 22.

L'inversion de l'intron 22 est en cause dans 45% des hémophilies A sévères<sup>71</sup>. Cet intron possède des sites CpG (dinucléotide CpG) agissant comme promoteur bidirectionnel pour deux autres gènes sur le chromosome<sup>72</sup>. Le plus important étant nommé le gène A associé au facteur VIII « *factor VIII-associated gene A* » (F8A ou Int22h-1). C'est un gène sans intron qui est présent dans l'intron 22 et dont le sens de transcription est opposé à celui du facteur VIII. Le second gène est nommé le gène B associé au facteur VII (F8B). Il est situé à côté du F8A, dans l'intron 22, en direction du centromère et son sens de transcription est opposé à celui du F8A (donc dans le sens du facteur VIII). Cependant la fonction du gène F8B n'est pas encore connu<sup>73</sup>.

La séquence du gène F8A existe en deux exemplaires en amont du gène du facteur VIII<sup>72</sup> (côté télomère). Ces exemplaires sont nommés Int22h-2 (pour la version proximale) et Int22h-3 (pour la version distale). Leurs sens de transcription sont dans le sens du facteur VIII. Au cours de la méiose, les exons 1 à 22 sont séparés des exons 23 à 26 à cause des recombinaisons homologues (ou *crossing-over*) qui se produisent entre le F8A (Int22h-1) et soit le Int22h-2 soit le Int22h-3. En fonction de la recombinaison, on détermine ainsi un type 1 (liaison Int22h-1 – Int22h-3) et un type 2 (liaison Int22h-1 – Int22h2) dans la mutation type inversion de l'intron 22<sup>74</sup>. L'inversion de l'intron 22 est présentée dans la Figure 11.



**Figure 11 : Représentation de l'inversion de l'intron 22<sup>72</sup>.**

(A) Schéma du gène du facteur VIII, en bleu les exons de 1 à 26, en gris les introns et en rouge les gènes F8A avec leur sens de lecture, le gène F8A inclus dans l'intron 22 est nommé Int22h-1, les 2 gènes F8A en amont sont nommés Int22h-2 et Int22h-3 ; (B) Au cours de la méiose. Appariement de Int22h-1 avec un des 2 gènes F8A en amont, suivi d'une recombinaison homologue, qui peut avoir lieu en un point quelconque de la région d'homologie ; (C) Les exons 1 à 22 sont inversés et séparés des exons 23 à 26, le gène codant le facteur VIII ne comporte plus que 22 exons. L'inversion ne produit pas de rupture du gène ni perte d'ADN, on a donc un chromosome X de taille normale.

- Inversion de l'intron 1.

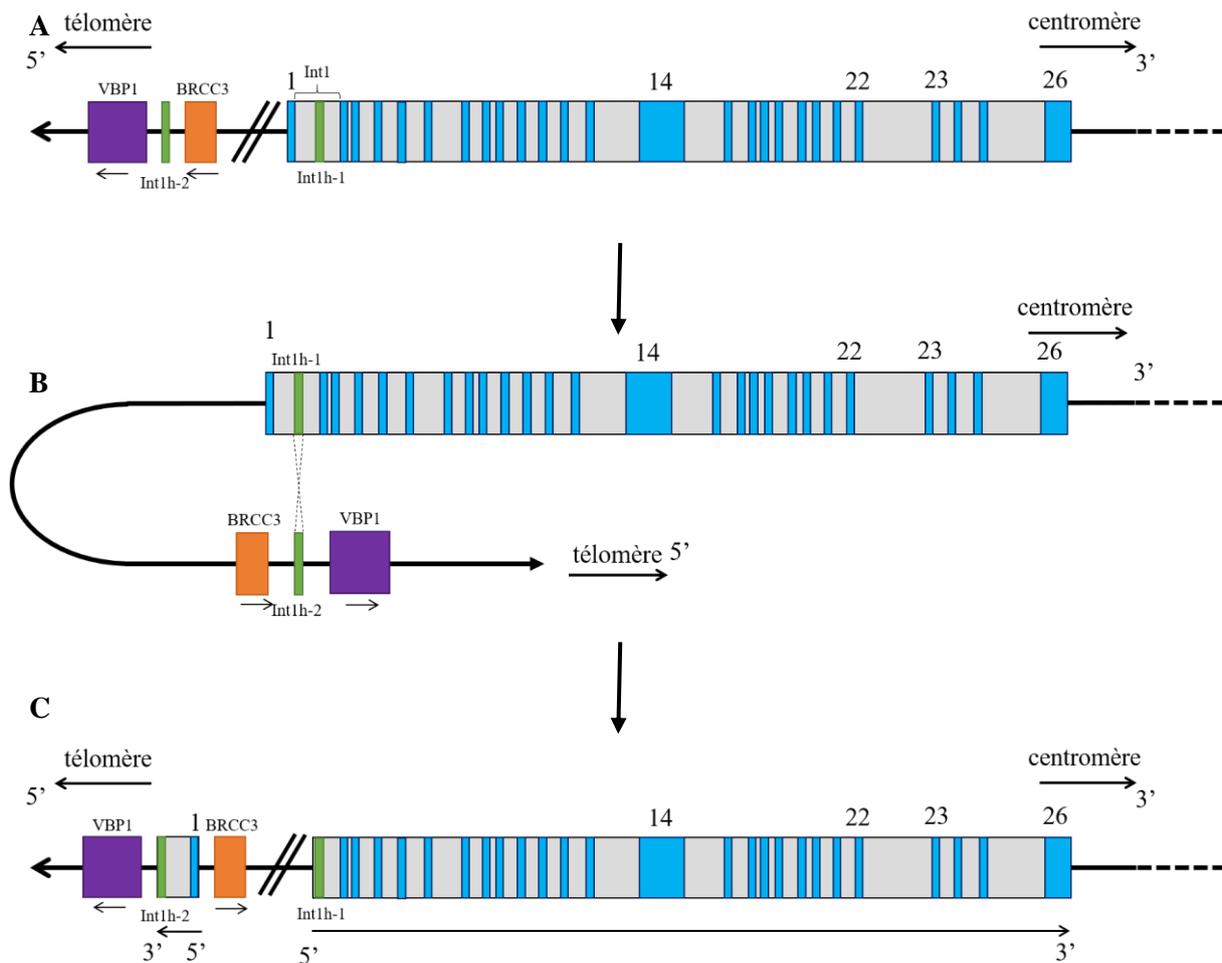
L'inversion de l'intron 1 est en cause dans 5% des hémophilies sévères<sup>71</sup> et cette mutation semble être basé sur le même principe de recombinaison homologue impliqué dans l'inversion de l'intron 22<sup>75</sup>. Une région intra-génique dans l'intron 1, nommé int1h1, possède son pendant situé en amont du gène du facteur VIII, nommé int1h2<sup>76</sup>. Pour l'anecdote, int1h2 est localisé entre VBP1 et BRCC3 qui sont considérés comme des « *morbid genes* », gènes dont leurs mutations sont impliquées dans des pathologies humaines. La mutation de BRCC3 est impliquée dans la maladie de Moyamoya<sup>77</sup>, tandis que la délétion de VBP1 peut être fatal pour l'homme<sup>78</sup>. L'inversion de l'intron 1 est présenté dans la Figure 12.

- Délétions et insertions

Des délétions et insertions sont rarement présents pour justifier les mutations en causes dans l'hémophilie A. Elles ne représentent que 5% des cas de mutations. La variabilité des tailles des délétions et insertions provoquent des sévérités diverses.

### II.2.3. Épidémiologie

Selon le dernier sondage de 2017 de la Fédération Mondiale de l'Hémophilie (FMH), il existe dans le monde 158 225 patients atteints d'hémophilie A, dont 6 126 cas en France. C'est la plus fréquente des hémophilies et touche environ 1 garçon sur 5 000<sup>79</sup>. Il existe actuellement 2591 variations uniques du gène provoquant la maladie. Toutes ces variations peuvent être retrouvées dans la base de données de l'*European Association for Haemophilia and Allied Disorders* (EAHAD)<sup>80</sup>.



**Figure 12 : Représentation de l'inversion de l'intron 1<sup>71</sup>.**

(A) Schéma du gène du facteur VIII, en bleu les exons de 1 à 26, en gris les introns et en vert la région intragénique inclus dans l'intron 1 nommé int1h-1 et la région identique en amont sont nommé Int1h-2 ; (B) Au cours de la méiose. Appariement de Int1h-1 avec Int1h-2 en amont, suivi d'une recombinaison homologe, qui peut avoir lieu en un point quelconque de la région d'homologie ; (C) L'exon 1 est inversé et séparé des exons 2 à 26. L'inversion ne produit pas de rupture du gène ni perte d'ADN, on a donc un chromosome X de taille normal.

## II.3. Hémophilie B

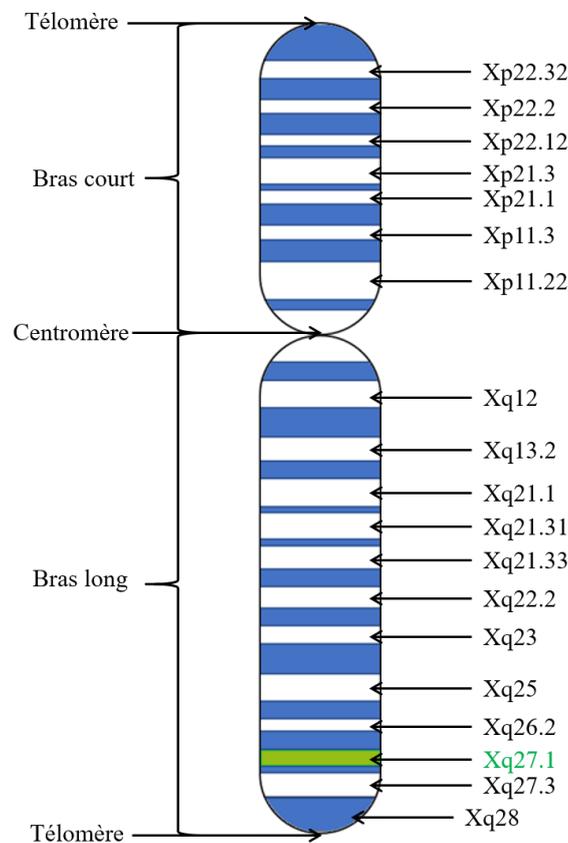
### II.3.1. Historique

Confondu dans les premières descriptions de la maladie avec l'hémophilie A, l'hémophilie B a tardé à se faire une place à part entière comme maladie indépendante. Cela s'explique facilement par la similitude de sa clinique, du type de population touché quasiment masculin et du mode de transmission par la mère. Le premier cas d'hémophilie B a été décrit comme maladie à part entière en 1952 par Aggeler<sup>81</sup>. Cette découverte fut fortuite. Elle fut chez un patient avec des antécédents familiaux d'hémorragies et présentant une succession d'épisodes hémorragiques majeurs concordant avec une hémophilie. Le traitement à base de globulines anti-hémophilique qui était de mise à l'époque ne permettait pas de diminuer le temps de coagulation. De plus, son dosage en facteurs de la coagulation s'avérait normal. Enfin, l'état du patient et son temps de coagulation était rapidement contrôlé grâce à une transfusion sanguine totale (sang + plasma), de plasma frais ou congelé. Tous ces éléments menèrent à conclure que le trouble de la coagulation de ce patient était dû à une absence dans le plasma d'un facteur de la coagulation encore non décrit.

L'hémophilie B est aussi appelé *Christmas disease*, d'après Stephen Christmas, nom du premier patient dont la maladie a été décrite comme une maladie distincte de l'hémophilie A<sup>82</sup> (simplement nommée hémophilie à l'époque). De plus, le rapport est apparu dans l'édition « *Christmas* » du *British Medical Journal* le 27 décembre 1952, d'où le nom de *Christmas disease*. Une étude parue dans *Science* en 2009<sup>83</sup> démontra que l'hémophilie « maladie des rois » transmise initialement par la reine Victoria était en réalité une hémophilie B.

### II.3.2. Génétique

Comme l'hémophilie A, l'hémophilie B est une pathologie de l'hémostase récessive liée l'X et caractérisé par un déficit qualitatif ou quantitatif en facteur IX de la coagulation. Le gène codant pour le facteur IX est le gène *F9* (Xq27.1)<sup>84</sup>, long de 34 kb<sup>70</sup>. Il est également localisé sur le bras long du chromosome X comme montré sur la Figure 13. Mais il possède une position plus centrale que celui codant pour le facteur VIII et possède une structure plus simple avec seulement 8 exons<sup>85</sup>. Ces deux points justifient la quantité moins importante de mutations possible et donc de patients atteints de l'hémophilie B.



**Figure 13 : Localisation du gène codant pour le facteur IX situé sur le chromosome X<sup>84</sup>.**

Représentation du chromosome X selon la nomenclature internationale. Xp représente les loci sur le bras court du chromosome X, Xq représente les loci sur le bras long du chromosome X. Les numéros représentent chaque allèles (loci) ou sous allèles. En vert, le locus codant pour le facteur IX.

Il existe 2 grand types de mutations provoquant l'hémophilie B :

- Les mutations ponctuelles

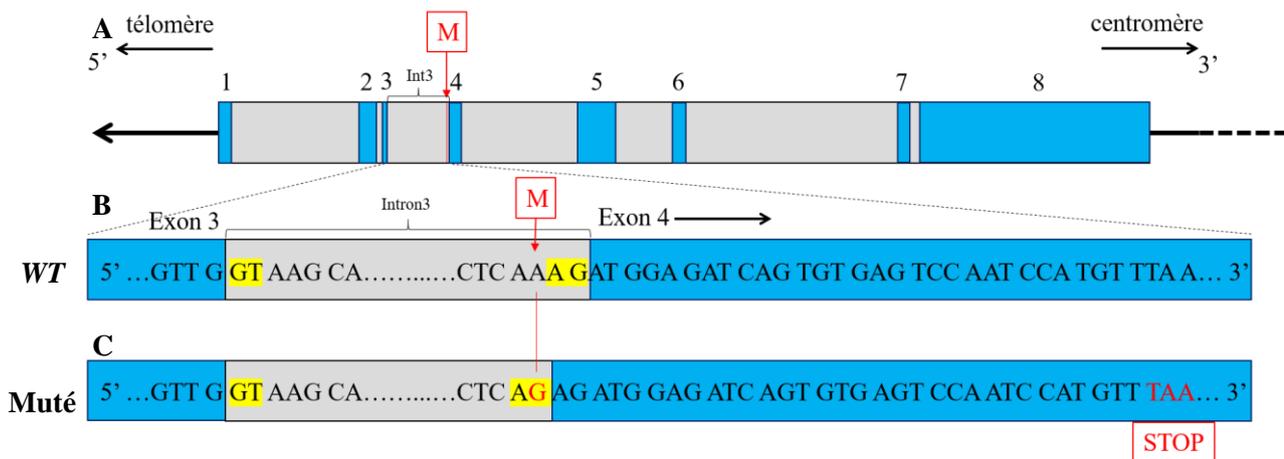
Comme chez l'hémophilie A, les mutations ponctuelles représentent la majorité des mutations avec plus de 90% des cas d'hémophilies. On retrouve donc également les mutations non-sens formées par l'apparition d'un codon stop, les mutations faux-sens formées par le changement d'un acide aminé et enfin une altération dans l'épissage des exons.

L'exemple le plus célèbre reste la découverte de l'anomalie en cause dans la « maladie des rois ». Comme dit plus haut, l'hémophilie transmise par la reine Victoria fut une hémophilie B<sup>83</sup> lié à une mutation ponctuelle. Cette mutation fut retrouvée après analyse des restes des dépouilles de la branche royale Russe, la famille Romanov dont le dernier garçon de la famille Alexis Nikolaïevitch de Russie (cité plus haut) était hémophile.

Le gène *F8* étant indemne de toutes mutations, les recherches se sont portées sur le gène *F9*. Aucune délétion/insertion n'a été retrouvée, de même pour une mutation faux-sens. En revanche une inversion d'une base purine a été retrouvé chez Alexis et sa sœur Anastasia au niveau du gène *F9*. Cette inversion se situe dans l'intron 3, il s'agit d'une inversion de A en G localisée à 3 paires de bases en amont de l'exon 4. Noté IVS3-3A>G, cette inversion intra-intronique ne devrait, en temps normal, pas agir sur le bon déroulement de la synthèse protéique. Or cette mutation IVS3-3A>G a engendré un nouveau site accepteur pour l'épissage de l'exon 4, créant ainsi un décalage dans la lecture de l'exon et la formation d'un codon stop prématuré comme montré sur la Figure 14. Cette mutation fut retrouvée chez Alexis (hémophile) et sa sœur Anastasia (porteuse hétérozygote). Il en a été déduit que la mutation provenait de leur mère la Tsarine Alexandra qui lui a elle-même été donné par sa mère Alice du Royaume-Unis, fille de la reine Victoria, toutes les 3 porteuses hétérozygotes.

- Délétions et insertions

Les délétions et insertions sont des événements rarement observés. Les mutations provoquées par des délétions de grandes tailles provoquant des hémophilies sévères.



**Figure 14 : Représentation de l'inversion A>G responsable de l'hémophilie B chez Alexis Nikolaïévitch de Russie<sup>83</sup>.**

(A) Schéma du gène du facteur IX, en bleu les exons de 1 à 8, en gris les introns de 1 à 7 et le trait en rouge correspond à la mutation ponctuelle incluse dans l'intron 3, IVS3-3A>G ; (B) Enchaînement des bases puriques A-G et pyrimidiques T-C chez un patient sain (génotype *wt* : *wild-type* = génotype sauvage d'un allèle) avec le M rouge et la flèche indiquant la base purique qui est touché par l'inversion. Surligné en jaune les spliceosomes = sites accepteurs et donneur d'épissage des exons à l'intérieur de l'intron 3 ; (C) Génotype muté avec l'IVS3-3A>G en rouge, générant un site accepteur d'épissage 2 bases azotés plus tôt, décalant ainsi le cadre de lecture de l'exon 4 et formant un codon stop (cf **Tableau 2**) un peu plus loin en aval dans l'exon 4.

### II.3.3. Épidémiologie

Selon le dernier sondage de 2017 de la Fédération Mondiale de l'Hémophilie (FMH), il existe dans le monde 31 247 patients atteints d'hémophilie B, dont 1 398 cas en France. Cette hémophilie touche 1 garçon sur 30 000. Cette maladie est donc 8 fois moins courante que l'hémophilie A.

Il existe actuellement 1094 variations uniques du gène provoquant la maladie<sup>86</sup>. Toutes ces variations peuvent être retrouvées dans la base de données de l'*European Association for Haemophilia and Allied Disorders* (EAHAD)<sup>87</sup>.

### II.3.4. L'hémophilie B de Leyden

En 1970, le Dr Veltkamp<sup>88</sup> décrit des cas d'une variation d'hémophilie B dont le mode de transmission et la clinique ne diffèrent en aucun point avec une hémophilie B conventionnelle, hormis le fait que les symptômes de la maladie tendent à s'estomper avec l'âge. En effet au cours du suivi de la maladie chez leurs patients, les taux en facteur IX tendent à augmenter progressivement jusqu'à atteindre des taux proches de la normale. Ces cas portent le nom de la ville dont l'université les a étudiés : la ville de Leyden au sud-ouest des Pays-Bas.

Des études plus récentes démontrent que la mutation en cause dans ce phénotype d'hémophilie B ne touche pas les zones codantes du facteur IX, mais plutôt les zones régulant son expression<sup>89</sup>. Une zone régulatrice de l'expression du gène *F9* a pu être mise en évidence entre les nucléotides (-26/+13), cette zone est appelée « région spécifique Leyden ». De nombreux cas d'inversion de bases et de délétion ponctuelles au niveau de cette zone ont été identifiés à travers le monde<sup>90</sup>.

L'hémophilie B de Leyden se caractérise donc par un phénotype classique d'hémophilie B mais dont les mutations se situent au niveau d'une zone de régulation de l'expression du gène *F9*<sup>90</sup>. De plus les taux en facteur IX retrouvés chez les patients démontrent une majorité de cas d'hémophilie sévères avec une clinique marquée (hémarthrose, hématomes intra musculaires et spontanés, épistaxis...) au cours du jeune âge des patients atteints. Les taux en facteur IX ont tendance à ré-augmenter à partir de l'adolescence avec un âge médian d'augmentation à partir de 14ans<sup>90</sup>. Une augmentation constante d'environ 5% de facteur IX est observée tous les ans pour atteindre 30 à 70% de la normale à l'âge adulte<sup>90</sup>. S'en suit d'une clinique plus favorable corrélée avec le taux en facteur IX, jusqu'à la disparition des symptômes. Si cette augmentation en facteur IX est observée à partir de l'adolescence chez les patients mâles, ce n'est pas le cas chez les patients féminins porteuses hétérozygotes de la mutation. Il en a été conclu que la région régulatrice était sous un contrôle hormonal et plus spécifiquement sous le contrôle de la testostérone<sup>91</sup>. La confirmation vient par l'augmentation en facteur IX chez un enfant traité par des dérivés hormonaux<sup>89</sup>.

## **III. TRAITEMENTS DE L'HÉMOPHILIE**

---

### **III.1. La prise en charge de l'hémophilie**

#### **III.1.1. Introduction**

L'hémophilie nécessite une prise en charge complète des patients. Cette maladie, au départ invisible, se manifeste tout au long de la vie du patient par des épisodes hémorragiques de gravité variable. Son évolution lente et souvent inéluctable se caractérise par des signes cliniques handicapants tels que des lésions articulaires. C'est pourquoi il est nécessaire de traiter le patient sur les plans physique, psychique et social. Comme pour toute maladie, les proches des patients sont également affectés. Ils doivent également recevoir les informations fondamentales pour intervenir en cas de besoin.

#### **III.1.2. L'équipe pluridisciplinaire**

La prise en charge des patients hémophiles est donc une action coordonnée d'une équipe pluridisciplinaire<sup>92,93</sup>, formée aux attraites de l'hémophilie, composée principalement d'un :

- Médecin hématologue (ou pédiatre pour les enfants) : responsable du suivi du patient ainsi que de la mise en place des protocoles de traitement.
- Infirmier(e) diplômé d'Etat (IDE) coordinateur de la dispense des soins. L'IDE est en première ligne ayant pour rôle d'être l'intermédiaire avec les patients et de prodiguer les premiers soins.
- Biologiste : avec le soutien d'un laboratoire d'analyse, permet les différents dosages pour poser le diagnostic précis.
- Spécialiste de l'appareil locomoteur : kinésithérapeute, ergothérapeute ou médecin spécialiste en charge du suivi physique, de la prévention des risques, de la réadaptation ou guérison des complications les cas échéants.
- Spécialiste de l'aspect psychologique de la maladie dans le sens large que ce soit avec un psychologue pour traiter des problèmes liés à la psychologie des patients (réaction à l'annonce de la maladie, fatalité de la situation) ou avec un assistant social qui permet de guider le patient et les familles dans cette épreuve.

En plus de ce groupe de professionnel vient se rattacher au suivi du patient divers autres spécialistes, qui ont également reçu une formation de base de la maladie liée à leurs différents cursus. On peut y retrouver :

- Le dentiste de la famille, qui doit prendre en compte l'état de la maladie du patient pour prodiguer les soins habituels.
- Un généticien, qui pourra expliquer les différents cas de figures si le désir de procréer est émis par le malade.
- Un anesthésiste ou spécialiste d'un centre antidouleur qui sera responsable de la mise en place de solutions efficaces et en convenance avec l'état du patient.
- Tout spécialiste médical en fonction du type et de la localisation des problèmes liés à la maladie avec pêle-mêle un oto-rhino-laryngologiste, un gynéco-obstétricien, un spécialiste en chirurgie, un hépatologue, un neurologue...
- Le pharmacien de proximité, responsable de la délivrance des traitements au long cours des patients qui conseillera pour l'automédication en adéquation avec la maladie

### III.1.3. Organigramme de prise en charge

La prise en charge globale de l'hémophilie peut être simplifiée sous l'aspect d'un arbre décisionnel comme présenté par la Figure 15<sup>94</sup> que ce soit une hémophilie de type A ou de type B, mineur, modérée ou sévère. L'arbre possède 3 points d'intersection majeur régissant les principes de prise en charge. Une fois le diagnostic établi, la mise en place d'un traitement correcteur adapté permet de répondre aux besoins médicaux des patients (Figure 15 A) Auparavant, pour les patients atteints d'hémophilie A mineur, le test à la desmopressine est réalisé pour déterminer si le patient est répondeur à ce type de traitement. En cas de positivité de ce test, la desmopressine pourra être utilisé comme traitement de choix au cours de la mise en place du traitement correcteur. Dans tous les cas, des facteurs plasmatiques ou recombinants pourront être employés<sup>95</sup>.

Après cette mise au point, le deuxième point majeur dans la prise en charge de la maladie est l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage (Figure 15 B). Cette étape consiste en une prise de conscience de la maladie par le patient et de lui apprendre à maîtriser tous ces aspects. Le patient et son entourage apprennent à reconnaître les signes évocateurs des

hémorragies, de leurs préventions et des armes à disposition pour les traiter. L'objectif est d'améliorer le style de vie des patients.

Enfin, après les différents évènements hémorragiques rencontrés au cours de leurs vies, le troisième et dernier point majeur dans la prise en charge des patients consiste en la surveillance des réponses aux traitements, d'une mise à jour des informations concernant leur maladie, une évolution de leur traitement et de la mise en place de séances de rééducation afin de prévenir ou guérir les effets indésirables à long terme de la maladie (Figure 15 C).

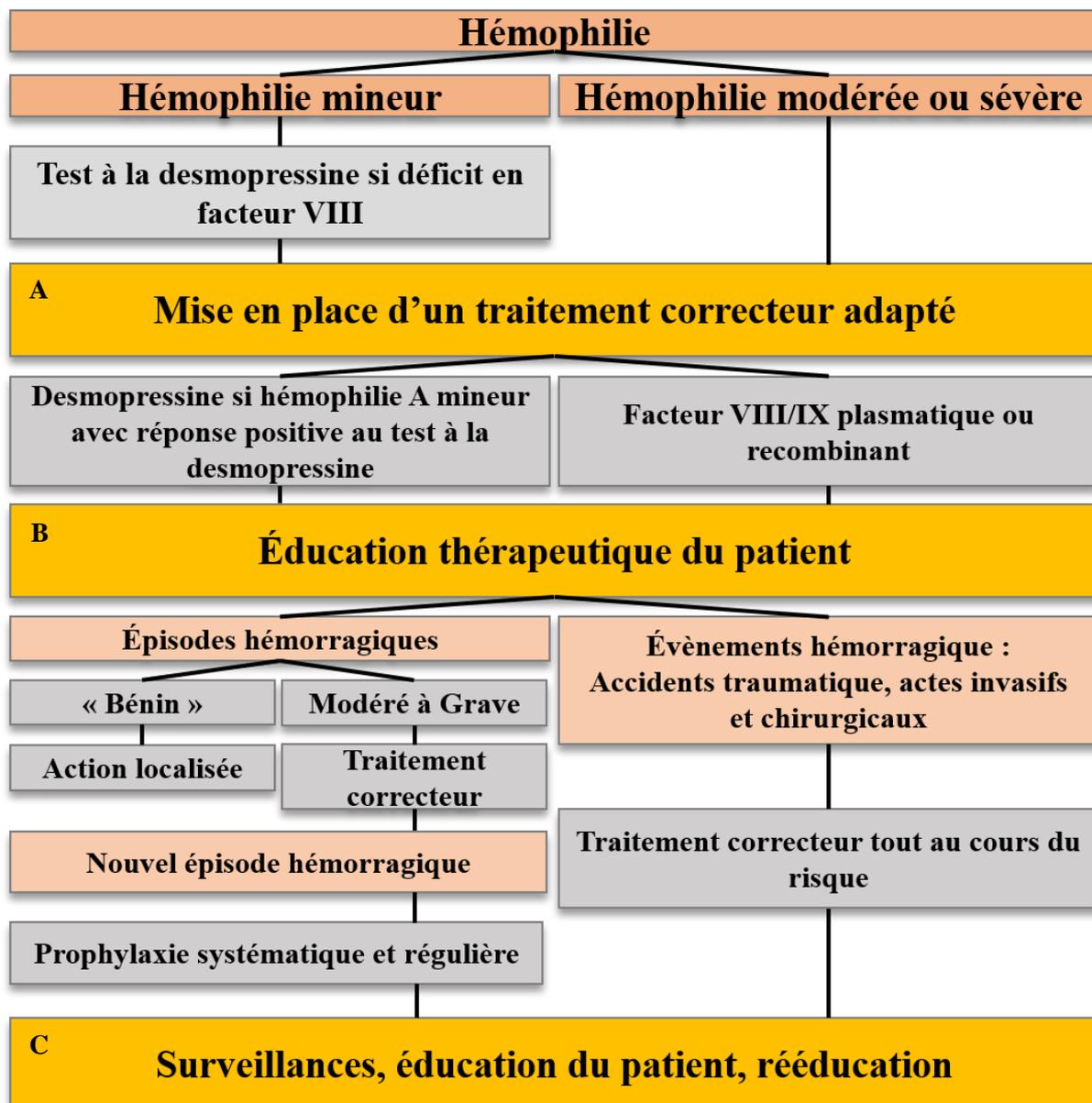


Figure 15 : Arbre décisionnel de prise en charge d'une hémophilie<sup>94</sup>.

Représentation de la prise en charge de l'hémophilie avec en orange les évènements entraînant une réponse thérapeutique en gris. En jaune les étapes fondamentales dans la prise en charge.

### III.1.4. Dispositifs de suivi

#### III.1.4.1. Carte de soin et carte d'hémophile

Ces cartes permettent d'identifier avec rapidité les besoins de chaque patient en cas d'urgence<sup>93</sup>. Elles comportent des informations générales, simplifiées mais complètes, sur la maladie à destination du patient, de sa famille ou pour tout autre personne non initiée qui serait amenée à la consulter. Elles comportent le type d'hémophilie et sa sévérité, mais également les traitements utilisés par le patient ainsi que les coordonnées à prévenir en cas d'urgence.

#### III.1.4.2. Carnet de suivi

Le carnet de suivi, également appelé carnet d'hémophilie, ne doit pas être confondu avec les cartes de soin et d'hémophilie. Comme un carnet de santé, le carnet de suivi conserve le suivi du traitement du patient. Il retrace des éléments importants qui sont<sup>93</sup> :

- la date des injections.
- le type de facteur anti-hémophilique injecté.
- la raison des injections.

#### III.1.4.3. ALD

Comme pour la plupart des maladies chroniques, l'hémophilie permet l'ouverture d'un dossier ALD<sup>93</sup> (Affection longue durée). Ce dossier permet une exonération du ticket modérateur quel que soit le régime ou la mutuelle du patient. Il ne prend en compte que les traitements établis dans le protocole de soin de l'ALD 11 : « Hémophilie et affections de l'hémostase graves ». La mise en place d'une procédure d'ALD permet un suivi équitable et optimal pour tous les patients sur le territoire.

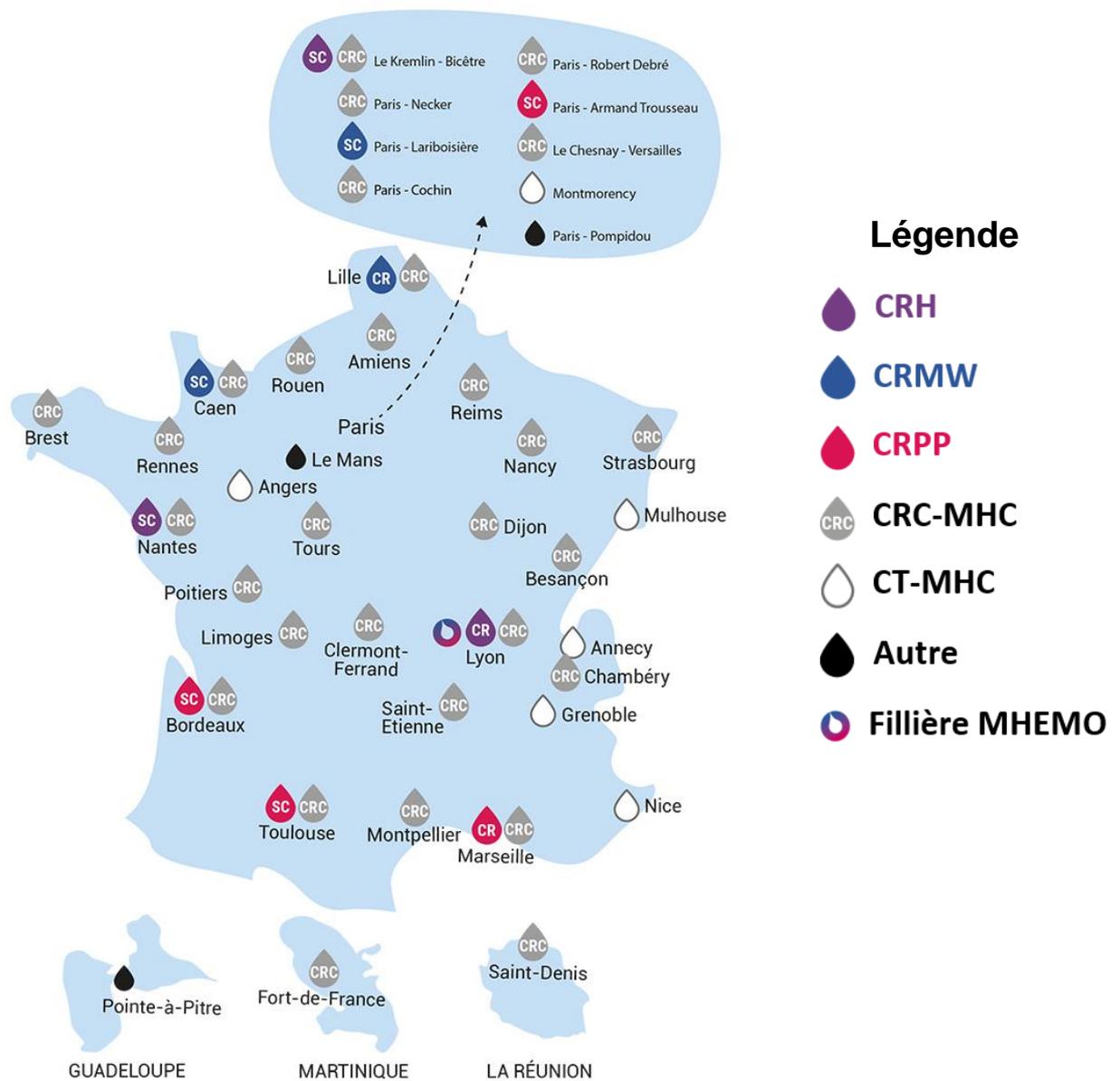
#### III.1.4.4. Réseaux CRH, CRC-MHC et CT-MHC

Le CRH (Centre de Référence de l'Hémophilie) est une structure permettant le suivi de la maladie. Il assure la continuité dans le parcours de soin en assurant les liaisons ville/hôpital<sup>93</sup>.

Les CRC-MHC (Centres de Ressources et de Compétences Maladie Hémorragiques Constitutionnelles) et les CT-MHC (Centre de Traitement Maladies Hémorragiques Constitutionnelles) sont d'autres dénominations de réseaux possédant des labélisations particulières.

Aujourd'hui, depuis les arrêtés de mai 2017 et du 8 août 2017, le réseau comporte<sup>96</sup> :

- 1 site coordonnateur CRH à Lyon
- 2 sites constitutifs du centre de référence hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation à Nantes et Bicêtre (Paris)
- 30 sites CRC-MHC
- 6 sites CT-MHC



**Figure 16 : Répartition des centres de référence en France métropolitaine et DOM-TOM<sup>96</sup>.**

Représentation de la carte de la France métropolitaine et les DOM-TOM possédant un centre de référence, les gouttes de couleur représentent les différents types de centres et leurs localisations. Les gouttes violettes sont les CRH : Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation, la goutte bleue représente le CRMW : Centre de Référence de la Maladie de Willebrand, la goutte rouge représente le CRPP : Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires, les gouttes grises sont les CRC-MHC : Centre de Ressources et de Compétences – Maladie Hémorragiques Constitutionnelles, les gouttes blanches sont les CT-MHC : Centre de Traitement Maladies Hémorragiques Constitutionnelles. L’acronyme « SC » définit les Sites Constitutifs du centre de référence, l’acronyme « CR » les sites coordonnateurs du centre de référence. Et le logo MHEMO localise la filière des maladies hémorragiques constitutionnelles.

## III.2. Stratégies de traitement

Le côté insidieux de l'hémophilie, est que les patients peuvent vivre normalement jusqu'à ce qu'un problème, souvent d'origine extérieure, vienne perturber le quotidien. D'apparence bénigne, ces situations peuvent potentiellement engendrer des complications dramatiques chez les patients hémophiles. De ce fait la stratégie de traitement des hémophilies est basée sur deux points essentiels : la prophylaxie et la capacité à répondre à des situations hémorragiques aiguës<sup>92</sup>.

### III.2.1. Répondre à l'urgence hémorragique<sup>92,98</sup>

A la suite d'une hémorragie aigue, confirmé ou en cours de confirmation, chez un patient hémophile, la réaction primaire à avoir est de provoquer une réponse rapide et importante des processus pro-coagulantes de l'hémostase du patient<sup>99</sup>. Cette intervention ne doit pas être retardée, même si les symptômes évocateurs ne sont pas présents immédiatement. De plus cette réponse doit se faire idéalement dans les 2 heures à la suite du début de l'épisode hémorragique<sup>100</sup>.

Le point clé qui régit la vitesse de prise en charge est l'information. Information du patient sur son propre état ou celui donné par les personnes proches au cours de l'incident. En effet, personne n'est mieux placé pour savoir comment est notre situation « physiologique » que soit même. Tout comme les personnes sujettes à des céphalées chroniques. Celles-ci ressentent les premiers symptômes et savent par avance qu'une crise va se produire. Elles peuvent donc anticiper les douleurs en prenant un traitement prophylactique adapté. Les patients sujets à des hémorragies à répétitions, qu'elles soient importantes ou non, ont une sensibilité élevée pour prévenir qu'un épisode hémorragique va intervenir. Dans les cas où le patient est inconscient ou dans l'incapacité de communiquer sur son état, la description précise et complète de la situation par les personnes proches est l'élément clé de la prise en charge rapide.

Parmi les informations importantes à décrire :

- la localisation la plus précise possible du site de l'hémorragie
- la sévérité de l'hémorragie
- le délai depuis le début de l'hémorragie

Tout épisode hémorragique sévère nécessite une hospitalisation dans les plus brefs délais. Leur prise en charge consiste en une injection de traitement correcteur en fonction du type d'hémophilie. Injection de facteur VIII pour les patients atteints d'hémophilie A et injection de facteur IX pour les patients atteints d'hémophilie B. L'utilisation de concentré de complexe prothrombinique activé est également possible chez les patients atteints d'hémophilie B.

En fonction de la localisation de l'hémorragie, celle-ci peut nécessiter une intervention chirurgicale en urgence. En effet, dans certains cas le pronostic vital peut être en jeu si l'hémorragie est localisée dans des zones vitales du patient tel que les voies aériennes supérieures et inférieures. De même pour les cas d'hémorragies internes au niveau du thorax, de l'abdomen ou en intracrânien. Dans tous les cas, une perfusion prolongée et continue de facteur anti-hémophilique est la clé d'une guérison complète du patient.

### III.2.2. **La prophylaxie**

La prophylaxie est l'élément central dans le traitement de l'hémophilie. C'est ce qui permet d'éviter au mieux les situations à risque évoquées précédemment. En plus du traitement à la demande qui est administré si la nécessité clinique se fait sentir, la Fédération Mondiale de l'Hémophilie (FMH) définit 4 types de traitement prophylactique<sup>92</sup> :

- la prophylaxie primaire ou prophylaxie dite continue : le traitement continu (toute l'année pendant au moins 45 semaines) régulier est entamé en l'absence de maladie articulaire ostéocartilagineuse reconnue, déterminée par un examen physique ou des techniques d'imagerie, et avant la deuxième manifestation clinique de saignement des grosses articulations (tous les points de jonctions articulaire important, tel que les chevilles, les genoux, les hanches, les coudes et les épaules) et à partir de l'âge de trois ans.
- la prophylaxie secondaire : elle a pour but de réduire la gravité des signes cliniques apparues. Le traitement continu régulier est entamé après deux saignements, voire, plus, des grosses articulations et avant l'apparition de la maladie articulaire reconnue par un examen physique et des techniques d'imagerie.

- la prophylaxie tertiaire : le traitement continu régulier est entamé après l'apparition de la maladie articulaire reconnue par un examen physique et des radiographies rectilignes des articulations concernées.
- la prophylaxie intermittente ou prophylaxie « périodique » : le traitement est administré pour prévenir le saignement durant une période de 45 semaines, au maximum, par an.

Étant donné son origine génétique, la maladie ne peut être entièrement traitée et celle-ci nécessite des soins à vie. L'objectif des traitements prophylactiques est donc d'enrayer l'évolution des symptômes graves. Si ce traitement n'empêche pas leurs apparitions, elles permettent cependant de diminuer la fréquence des saignements et donc de la formation de lésions graves notamment articulaires. Donc en plus de traiter les épisodes hémorragiques, le traitement prophylactique prévient leur apparition sur le long terme et améliore donc la qualité de vie des patients.

### III.2.3. **Protocole de traitement**

Comme pour tout traitement ou prise en charge, le protocole utilisé doit être personnalisé pour chaque patient. Le protocole prend en compte différents facteurs tels que<sup>92</sup> :

- l'âge du patient : un jeune enfant n'a ni la même maîtrise sur sa vie ni la maturité de respecter certaines situations à risque. C'est pourquoi il est recommandé de pratiquer un traitement prophylactique hebdomadaire. Ce traitement sera par la suite ré-évalué en fonction de la fréquence des problèmes hémorragiques.
- le type d'hémophilie : les options thérapeutiques et posologiques diffèrent grandement en fonction du type d'hémophilie.
- le type d'hémorragie : des hémorragies à répétitions nécessitent soit une augmentation de la fréquence de traitement, soit un changement de type de traitement.
- l'accès veineux : il est nécessaire de limiter au maximum les dispositifs médicaux qui utilisent les accès veineux. L'appareil vasculaire d'un patient hémophile étant plus fragile, la protection des accès veineux et son entretien régulier est l'un des principaux axes dans le choix du traitement. Il est par ailleurs souvent en bon état et disponible chez l'enfant, ce qui en fait une voie de choix dans l'administration du traitement.

- la disponibilité des soins. Même en France, nous ne sommes pas à l'abri d'un risque de manque de traitement que ce soit par simple rupture temporaire du traitement habituel du patient ou par utilisation de tous les stocks à disposition avant réapprovisionnement.

L'objectif principal des traitements prophylactiques est de maintenir une activité en facteur anti-hémophilique de 1%. Si ceux-ci sont régis par le même objectif, il n'existe pas de protocole idéal, cependant 2 protocoles se détachent par le recul qu'on peut obtenir sur leurs effets à long terme.

- Le protocole Malmö<sup>101</sup> : Protocole de référence, recommandé par la FMH préconise l'injection de 25 à 40 UI/kg par dose de facteur anti-hémophilique et ceci trois fois par semaine pour les sujets atteints d'hémophilie A et deux fois par semaine pour ceux atteints d'hémophilie B.
- Le protocole Utrecht<sup>102</sup> : Utilisé aux Pays-Bas depuis les années 1960, ce protocole, alternatif au protocole Malmö, a pour objectif de diminuer les coûts de traitement de l'hémophilie en diminuant la consommation en facteur anti-hémophilique. Ce protocole préconise l'injection de 15 à 30 UI/kg par dose, trois fois par semaine pour les sujets atteints d'hémophilie A, et deux fois par semaine pour ceux atteints d'hémophilie B. Il a été démontré que l'objectif de maintenir l'activité en facteur déficitaire de 1% est atteint. De plus, les résultats sont favorables pour la majorité des patients et leurs qualités de vie ne diffèrent pas de ceux ayant bénéficié du protocole Malmö<sup>103</sup>.

En revanche, pour un même âge médian de 24 ans, une part plus importante de patients sous protocole Utrecht présente des arthropathies avec 46% des patients contre seulement 11% des patients sous protocole Malmö. Mais avec une utilisation de facteur anti-hémophilique diminuée de près de moitié<sup>102</sup>, le choix du protocole à utiliser reste encore source à débat.

La décision de poursuivre ou non un traitement prophylactique revient aux patients. Ceux-ci ont un rythme de vie constamment dirigé par leur maladie et son évolution. Une diminution de la fréquence des injections et de la surveillance physique et médicale est un enjeu majeur pour améliorer leur qualité de vie.

### III.3. Les traitements

#### III.3.1. Facteurs anti-hémophiliques

##### III.3.1.1. Généralités

Le traitement par facteurs anti-hémophiliques consiste en l'administration de concentré en facteur de coagulation afin de maintenir le pourcentage en facteur manquant de 1 à 2%. Ce sont les traitements de première intention qui suivent quelques particularités communes :

- Les facteurs anti-hémophiliques sont soumis à une prescription initiale hospitalière de 6 mois.
- La dispensation est strictement hospitalière, par les pharmacies à usage intérieur.
- Ce sont des médicaments dérivés du sang et non des produits transfusionnels.
- Ce sont des médicaments onéreux inscrits sur la liste des médicaments en sus des groupes homogènes de séjour (GHS).
- Leurs demi-vies sont faibles et nécessitent des injections régulières.
- Comme pour toutes injections d'éléments exogènes, l'utilisation de facteurs anti-hémophiliques expose au risque de survenue d'inhibiteurs de ces facteurs.

Les facteurs anti-hémophiliques utilisés en thérapeutique ont une double origine<sup>104</sup> :

- origine plasmatique. Les facteurs anti-hémophiliques sont obtenus naturellement par purification du plasma de donneurs sélectionnés. Ces facteurs sont nommés facteurs plasmatiques. Leur innocuité est déterminée par le taux de pureté ainsi que l'inactivation virale qui est mis en place. Toutefois, certains virus ou éléments comme les prions sont résistants à ces procédés de purifications et font partis des risques de transmission.
- origine génie génétique. Les facteurs anti-hémophiliques sont obtenus artificiellement à partir de lignées cellulaires de hamsters dont le gène des facteurs VIII ou IX y sont transfectés pour y être exprimé. On les appelle facteurs recombinants.

### III.3.1.2. Facteurs VIII

#### III.3.1.2.1. Indications des concentrés en facteur VIII

Les concentrés en facteur VIII ont des indications comparables, on y retrouve<sup>105</sup> :

- traitement prophylactique à court, moyen et long terme avec ou non intervention chirurgicale
- traitement à la demande chez l'hémophile sans inhibiteurs
- traitement de toute personne hémophile avec un taux en facteur VIII bas et avec absence de réponse à la desmopressine

#### III.3.1.2.2. Posologies d'administration, le taux de récupération

Comme pour les indications, les posologies d'administration sont comparables quelques soit la spécialité utilisée. La posologie est déterminée par calcul en fonction du risque hémorragique. Comme la présence en facteur de coagulation est mesurée en pourcentage, il faut déterminer la quantité de concentré de facteur nécessaire pour faire augmenter ce taux. On parle donc de « taux de récupération »<sup>105</sup>. Dans la pratique, l'injection d'1UI de facteur VIII par kg du patient fait augmenter le taux de facteur VIII de 2%. Mais ce taux n'est qu'une moyenne, il est nécessaire de réaliser une épreuve de pharmacocinétique pour déterminer la réponse du patient à l'injection en concentré de facteur VIII. Il en ressort une valeur spécifique à chaque patient « n » correspondant à son taux de récupération observé.

La formule qui détermine la quantité en facteur à administrer est donc :

$$UI \text{ à administrer} = \frac{\text{Augmentation souhaitée en facteur VIII (\%)} \times \text{Poids(Kg)}}{n}$$

### III.3.1.2.3. Facteurs VIII plasmatiques

Les facteurs VIII plasmatiques sont listés dans le Tableau 3 ci-dessous, leurs différences résident dans les étapes de sécurisation du médicament qui leur sont spécifiques. Le Factane<sup>®</sup> est sécurisé par nanofiltration tandis que l'Octanate<sup>®</sup> est sécurisé par chauffage à sec. Les différentes présentations permettent une diminution dans le gaspillage des produits en sélectionnant le flacon possédant le nombre d'UI idéal à injecter aux patients.

Spécialité	DCI	Sécurisation particulière	Concentration (UI/ml)
Factane <sup>®</sup>	Facteur VIII humain	Nanofiltration	100
			200
Octanate <sup>®</sup>	Facteur VIII humain	Chauffage à sec	50
			100

**Tableau 3 : Les différents concentrés en facteur VIII plasmatique<sup>105</sup>.**

### III.3.1.2.4. Facteurs VIII recombinants

Parmi les facteurs VIII recombinants, on peut les classer en fonction de leur demi-vie. Les premiers facteurs recombinants avaient une demi-vie plutôt courte, on les appelle les facteurs recombinants à « demi-vie classique ». Récemment de nouveaux facteurs recombinants avec des demi-vie allongées ont vu le jour. Ces derniers permettent de diminuer le nombre d'injections hebdomadaires, diminuant ainsi la difficulté et le poids d'un tel traitement tout au long d'une vie.

Les facteurs recombinants à demi-vie classique se différencient d'une part par les étapes spécifiques d'inactivation virale, mais également d'autre part par le type de lignée cellulaire utilisée pour les produire. Les lignées cellulaires utilisées sont celles d'hamster de Chine (CHO), d'hamsters dorés (BHK), ou de cellules de rein embryonnaire humain (HEK). Le type de facteur VIII est également déterminé par le type de protéine produit par ces cellules. Les facteurs VIII produits peuvent être des protéines complètes (pleine longueur), des protéines plus courtes (simple chaîne), ou des protéines avec un domaine B manquant (tronqué). Les facteurs recombinants à demi-vie classiques sont listés dans le Tableau 4 ci-dessous.

<b>Spécialité</b>	<b>DCI</b>	<b>Lignée cellulaire utilisée</b>	<b>Facteur VIII produit</b>	<b>Sécurisation particulière</b>	<b>Concentration (UI/ml)</b>
<b>Advate®</b>	Octocog alfa	CHO	Pleine longueur	/	125, 250, 400, 500, 600 et 750
<b>Afstyla®</b>	Lonoctocog alfa	CHO	Simple chaîne	Nanofiltration	100, 200, 300, 400, 500 et 600
<b>Kovaltry®</b>	Octocog alfa	BHK	Pleine longueur	Nanofiltration	100, 200, 400 et 600
<b>Novoeight®</b>	Turoctocog alfa	CHO	Tronqué	Nanofiltration	62.5, 125, 250, 375, 500 et 750
<b>Nuwiq®</b>	Simoctocog alfa	HEK	Tronqué	Nanofiltration	100, 200, 500, 800, 1000, 1200 et 1600
<b>Refacto Af®</b>	Moroctocog alfa	CHO	Tronqué	Nanofiltration	62.5, 125, 250, 500 et 750

**Tableau 4 : Les différents concentrés en facteur VIII recombinants à demi-vie classique<sup>105</sup>.**

Pour améliorer leur demi-vie, les facteurs VIII recombinants à demi-vie allongées sont fusionnés avec différents éléments tels qu'un fragment Fc d'immunoglobuline (Ig) ou avec un polyéthylène glycol (PEG) après une réaction de pégylation. Les facteurs VIII recombinants à demi-vie allongées sont listés dans le Tableau 5 ci-dessous.

Spécialité	DCI	Liaison avec	Lignée cellulaire utilisée	Facteur VIII produit	Sécurisation particulière	Concentration (UI/ml)
<b>Adynovi®</b>	Rurioctocog alfa pégol	PEG	CHO	Pleine longueur	/	125, 250, 375, 400, 500 et 750
<b>Jivi®</b>	Demactocog alfa pégol	PEG	BHK	Tronqué	Nanofiltration	100, 200, 400, 800 et 1200
<b>Elocta®</b>	Efmoroctocog alfa	Fc Ig	HEK	Pleine longueur	Nanofiltration	83.3, 166.7, 250, 333.3, 500, 666.6 et 1000

**Tableau 5 : Les différents concentrés en facteur VIII recombinants à demi-vie allongées<sup>105</sup>.**

### III.3.1.3. Facteurs IX

#### III.3.1.3.1. Facteurs IX plasmatiques

Comme pour les concentrés en facteur VIII, les concentrés en facteurs IX peuvent être distingués en facteurs plasmatiques, facteurs recombinants à demi-vie classique et facteurs recombinants à demi-vie allongée. Les facteurs IX plasmatiques sont listés dans le Tableau 6. Le schéma posologique suivit est identique que pour les concentrés en facteurs VIII à savoir :

$$UI \text{ à administrer} = \frac{\text{Augmentation souhaitée en facteur VIII (\%)} \times \text{Poids(Kg)}}{n}$$

Avec n = taux de récupération.

Le taux de récupération observé est en moyenne quant à lui plus bas, il est d'environ 1%/UI/Kg.

Spécialité	DCI	Sécurisation particulière	Concentration (UI/ml)
<b>Betafact®</b>	Facteur IX humain	Nanofiltration	50
			100
<b>Mononine®</b>	Facteur IX humain	Nanofiltration	100
<b>Octafix®</b>	Facteur IX humain	Nanofiltration	100

**Tableau 6 : Les différents concentrés en facteur IX plasmatique<sup>105</sup>.**

### III.3.1.3.2. Facteurs IX recombinants

Contrairement aux concentrés en facteur VIII recombinant qui sont produits avec différentes souches cellulaires, les facteurs IX recombinants sont tous issus de la lignée cellulaire CHO et les protéines produites sont tous complètes (pleine longueur). Les facteurs recombinants à demi-vie classique sont listés dans le Tableau 7 ci-dessous.

Spécialité	DCI	Lignée cellulaire utilisée	Facteur IX produit	Sécurisation particulière	Concentration (UI/ml)
<b>Benefix®</b>	Nonacog alfa	CHO	Pleine longueur	Nanofiltration	50, 100, 200, 400 et 600
<b>Rixubis®</b>	Nonacog alfa	CHO	Pleine longueur	Nanofiltration	

**Tableau 7 : Les différents concentrés en facteur IX recombinants à demi-vie classique<sup>105</sup>.**

Pour améliorer leur demi-vie, les facteurs IX recombinants à demi-vie allongées sont fusionnés soit avec un fragment Fc d'immunoglobuline, soit avec une réaction de pégylation, soit fusionnés avec l'albumine. Les facteurs IX recombinants à demi-vie allongées sont listés dans le Tableau 8 ci-dessous.

Spécialité	DCI	Lignée cellulaire utilisée	Facteur IX produit	Sécurisation particulière	Concentration (UI/ml)
<b>Alprolix®</b>	Eftrénonacog alfa	CHO	Pleine longueur	Nanofiltration	50, 100, 200, 400 et 600
<b>Idelvion®</b>	Albrute-penonacog alfa	CHO	Pleine longueur	Nanofiltration	100, 200 et 400
<b>Refixia®</b>	Nonacog bêta pégol	CHO	Pleine longueur	Chromatographie d'échange d'ion, ultrafiltration	125, 250 et 500

**Tableau 8 : Les différents concentrés en facteur IX recombinants à demi-vie allongées<sup>105</sup>.**

#### III.3.1.4. Les inhibiteurs

La transfusion répétée en facteur de la coagulation exogène peut entraîner une réaction immunitaire des patients. Les patients développent des anticorps anti-facteur VIII ou IX. On appelle cela le développement d'inhibiteurs<sup>106</sup>. C'est la plus grande complication auquel peut faire face les patients, entraînant une inactivité de leurs traitements de substitution. Si la production d'inhibiteur est fonction de chaque patient et du type de concentré de facteur utilisé, leur développement se réalise dans les 20 premiers jours de traitement<sup>107</sup>. Chez le patient hémophile de type A il s'agit d'une allo-immunisation qui intervient dans 20 à 30% des cas si l'hémophilie est sévère et seulement 2 à 4% des cas pour les formes mineures et modérées. L'allo-immunisation anti-facteur IX est beaucoup plus rare et n'apparaît que dans 3% des hémophilies B sévères<sup>108</sup>.

La conduite à tenir face à ces situations est dépendant de la concentration en inhibiteur et du patient. En cas de faible concentration en inhibiteur, faible réponse de la capacité neutralisante des inhibiteurs, l'utilisation de fortes doses en concentré de facteur permet de saturer l'action des inhibiteurs. Les facteurs restants auront leurs actions habituelles. Mais en

cas de forte réponse des inhibiteurs, l'utilisation de traitement à base de facteurs activés est à privilégier. Enfin un protocole d'induction de tolérance immune (ITI) peut être envisagé<sup>108</sup>. Dans certains cas la présence des inhibiteurs est temporaire grâce à la création d'une tolérance immune provoqué par l'injection quotidienne de fortes doses en facteur. La réponse immunitaire est modulée après une longue période de traitement forcé.

### **III.3.2. Facteurs « activés » de la coagulation, les agents by-passants**

Véritable court-circuit de la cascade de coagulation, les agents by-passants sont des traitements de choix en cas de présence d'inhibiteurs. Ils vont induire la formation de thrombine sans pour autant nécessiter la présence des facteur VIII ou IX. Ces agents by-passants sont des facteurs activés qui vont avoir un effet direct sur la cascade de coagulation. On y retrouve le complexe prothrombique activé et le facteur VII activé.

#### **III.3.2.1. Complexe prothrombinique activé**

Le complexe prothrombinique activé est également appelé PPSB pour Prothrombine, Proconvertine, Stuart, facteur anti-hémophilique B. C'est donc un ensemble composé des facteurs II, VII, X et XI activés et non activés de la coagulation. Ces concentrés en facteurs sont exclusivement d'origine plasmatique. La récolte des facteurs à partir des donneurs se fait grâce à la composition exclusive en facteur vitamine K dépendant du PPSB. Tous les facteurs vitamine K dépendants partagent le résidu gamma-carboxy-glutamique, résidu exclusif qui permet l'identification de ces facteurs par absorption et leur isolement par élution chromatographique<sup>109</sup>. Actuellement, en France, il est commercialisé sous le nom de Feiba®.

### III.3.2.2. **Facteur VII recombinant activé**

Second facteur activé by-passant, le facteur VII recombinant activé (rFVIIa) ou eptacog alfa activé, est un médicament recombinant obtenu à partir des lignées cellulaires CHO. Il agit en initiant directement la voie extrinsèque de la coagulation<sup>110</sup>. Actuellement en France, il est commercialisé sous le nom de NovoSeven®.

### III.3.3. **Anticorps monoclonal**

L'émicizumab est un anticorps (IgG4) monoclonal, humanisé, asymétrique et bispécifique<sup>111</sup>. Son rôle est de mimer les fonctions du facteur VIII activé afin de provoquer l'activation du facteur X en facteur Xa par le facteur IXa. Cet anticorps n'a donc une indication que dans l'hémophilie A. En France, l'émicizumab est commercialisé sous le nom d'Hélimbra® et n'a d'indication que pour les cas de traitement prophylactique chez les patients présentant une hémophilie A avec inhibiteur fortement répondeur. C'est donc une alternative de choix aux traitements by-passant de type Feiba® ou NovoSeven®. Comme l'émicizumab n'a aucune relation ou de séquences homologues avec le facteur VIII, il n'induit pas ou n'aggrave pas la formation d'inhibiteurs<sup>112</sup>.

### III.3.4. **Desmopressine et test à la desmopressine**

La desmopressine est un analogue synthétique de la vasopressine, qui agit en stimulant la libération des stocks endogènes de facteur von Willebrand des corps de Weibel-Palade de l'endothélium vasculaire où ils sont stockés<sup>113</sup>. La vasopressine est également appelée l'hormone anti-diurétique (ADH), elle a un effet antidiurétique et vasoconstricteur puissant. Une surutilisation peut entraîner des cas graves d'hyponatrémies en l'absence de restriction hydrique. Il est donc nécessaire après utilisation de contrôler la prise hydrique du patient. Celle-ci doit se contenter du strict minimum pendant les prochaines 24h après la prise du produit.

Dû à la grande variété de réponse individuelle vis-à-vis de ce traitement, la réalisation d'un test de réponse à la desmopressine doit être réalisé. En effet, environ 20% des patients sont non répondeurs à ce traitement. Le test à la desmopressine ou test au Minirin<sup>®</sup> consiste en l'injection d'une dose de desmopressine et de mesurer les taux en facteur VIII et en facteur von Willebrand à intervalles réguliers<sup>114</sup>. Une réponse positive correspond à l'augmentation significative des taux en facteur VIII et en facteur von Willebrand. Les patients positifs au test à la desmopressine peuvent utiliser ce type de traitement lors d'épisodes hémorragiques car celui-ci augmente le taux plasmatique en facteur VIII de 2 à 3 fois de leur taux de base<sup>115</sup>. Pour augmenter le taux en facteur VIII il est nécessaire d'avoir un taux de base suffisant, c'est pourquoi ce traitement est utilisable uniquement en cas d'hémophilie A mineur ou modéré. En France, la desmopressine est commercialisée sous deux formes, par voie intraveineuse (Minirin<sup>®</sup>) et par pulvérisation nasale (Octim<sup>®</sup>). Ce dernier, facile de transport et d'utilisation, est un outil de choix dans la gestion personnelle des épisodes hémorragique chez les patients hémophiliques.

### III.3.5. Antifibrinolytique, l'acide tranexamique

L'acide tranexamique est un dérivé de synthèse de la lysine qui inhibe l'activation du plasminogène en plasmine<sup>116</sup>. Il agit également comme inhibiteur compétitif du t-PA. Le résultat de son action est une inhibition de la troisième étape de l'hémostase, la fibrinolyse. L'acide tranexamique est commercialisé en France sous le nom d'Exacyl<sup>®</sup>, il est principalement indiqué dans les traitements des hémorragies seul ou en association.

### III.3.6. Thérapies géniques

Selon l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), la thérapie génique consiste à introduire du matériel génétique, à l'aide d'un vecteur, dans des cellules pour soigner une maladie. Dans les cas où des patients possèdent une altération dans leur génotype se traduisant phénotypiquement par une absence totale ou partielle de protéines, la thérapie génique permettrait de suppléer les gènes déficitaires en important dans le système du patient une copie fonctionnelle du gène. Cette copie exprime les protéines déficitaires.

L'hémophilie, étant liée à l'altération du code génétique des patients, c'est une pathologie de choix concernant les avancées en thérapies géniques. Que ce soit pour l'hémophilie A ou B, l'utilisation du virus adéno-associé comme vecteur permet l'incorporation des gènes manquants tout en ne provoquant qu'une réponse immunitaire faible et transitoire. Les résultats sont concluants, l'utilisation de la thérapie génique augmente de 30% les taux en facteurs IX ou VIII circulants et engendre une baisse du nombre de saignements jusqu'à 3 ans après les injections<sup>117</sup>. Même s'il y a déjà de bons résultats à long terme, la thérapie génique à encore des voies d'améliorations, notamment sur la sélection du gène à transférer, l'utilisation de gènes ayant une production accrue et l'affinement du dosage à injecter.

## **IV. PATHOLOGIE DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE : LA MALADIE DE VON WILLEBRAND**

---

### **IV.1. La maladie de von Willebrand**

#### **IV.1.1. Introduction**

La maladie de Willebrand ou maladie de von Willebrand est une maladie héréditaire constitutionnelle de l'hémostase. Elle a été décrite pour la première fois par le docteur Erik von Willebrand en 1926<sup>117</sup>. Elle correspond à un ensemble de maladies basé sur un déficit quantitatif, partiel ou total, ou qualitatif en facteur Willebrand. C'est la pathologie de l'hémostase la plus courante.

Pour rappel, le facteur Willebrand intervient d'une part dans l'hémostase primaire dans les étapes d'adhésion et d'agrégation plaquettaire, mais également d'autre part il assure le transport, la protection et l'activité du facteur VIII de la coagulation.

Sur le plan de la clinique, un déficit en facteur Willebrand entraîne donc un déficit d'activité de l'hémostase primaire, mais également secondaire lié à la diminution de l'activité de la voie intrinsèque de la coagulation par la baisse de présence en facteur VIII<sup>118</sup>. C'est pour cela que les signes cliniques de la maladie de Willebrand sont semblables à une hémophilie A. Parmi les signes cliniques souvent rencontrés on retrouve, entre autres, des hémorragies plus ou moins spontanées des muqueuses (épistaxie, gingivorragies...) et des hématomes. On peut également retrouver, dans les formes graves, des hémorragies internes.

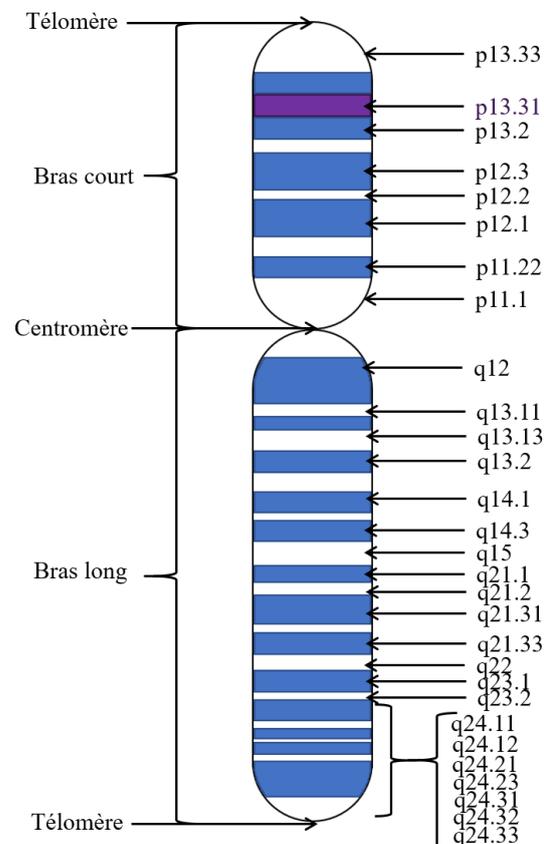
### IV.1.2. Épidémiologie

La prévalence de la maladie est approximativement de 1%<sup>119</sup>. C'est donc la pathologie de l'hémostase la plus répandue dans le monde. Or, il est estimé que 90% des personnes atteintes de la maladie ne sont pas dépistées. Ce faible taux de détection peut se justifier par de nombreux points :

- La majorité des cas sont des formes mineures avec une clinique présentant des symptômes de faibles intensités.
- La maladie est plus souvent dépistée chez les femmes car elles présentent des épisodes hémorragiques physiologiques hebdomadaires permettant de mieux se pencher sur la question de la présence d'une telle pathologie. Le taux de détection chez l'homme est donc faible.
- Certaines formes ont une pénétrance incomplète de la maladie, c'est-à-dire que les patients porteurs de la mutation peuvent ne présenter aucun signe clinique de la maladie. On appelle cela aussi : la pénétrance incomplète du gène morbide. Dans ce cas, un sujet apparemment sain peut être porteur du gène muté et transmettre la maladie à sa descendance.
- Dans une même famille, pour un même type de mutation, l'expression clinique peut être variable.
- Si dans la majorité des cas c'est une maladie à transmission autosomique dominante, certaines formes sont à transmission récessive.
- Les personnes ayant un groupe sanguin O ont environ une diminution du taux en facteur von Willebrand de 25% par rapports aux personnes non O.

### IV.1.3. Génétique

Les maladies de Willebrand sont provoquées par des mutations au niveau du gène codant pour le facteur de von Willebrand, gène VWF (12p13.31) situé sur le bras court comme montré sur la Figure 17, long de 178 kb avec une structure de 51 exons et 51 introns<sup>120</sup>. Les mutations provoquant les maladies de Willebrand sont nombreuses, plus de 300 ont été décrites. Ces mutations ne ciblent pas tous le gène produisant le facteur et leurs transmissions varient également en fonction du type de la maladie.



**Figure 17 : Localisation du gène codant pour le facteur von Willebrand situé sur le chromosome 12<sup>120</sup>.**

Représentation du chromosome 12 selon la nomenclature internationale. p représente les loci sur le bras court du chromosome 12, q représente les loci sur le bras long du chromosome 12. Les numéros représentent chaque allèles (loci) ou sous allèles. En violet, le locus codant pour le facteur von Willebrand.

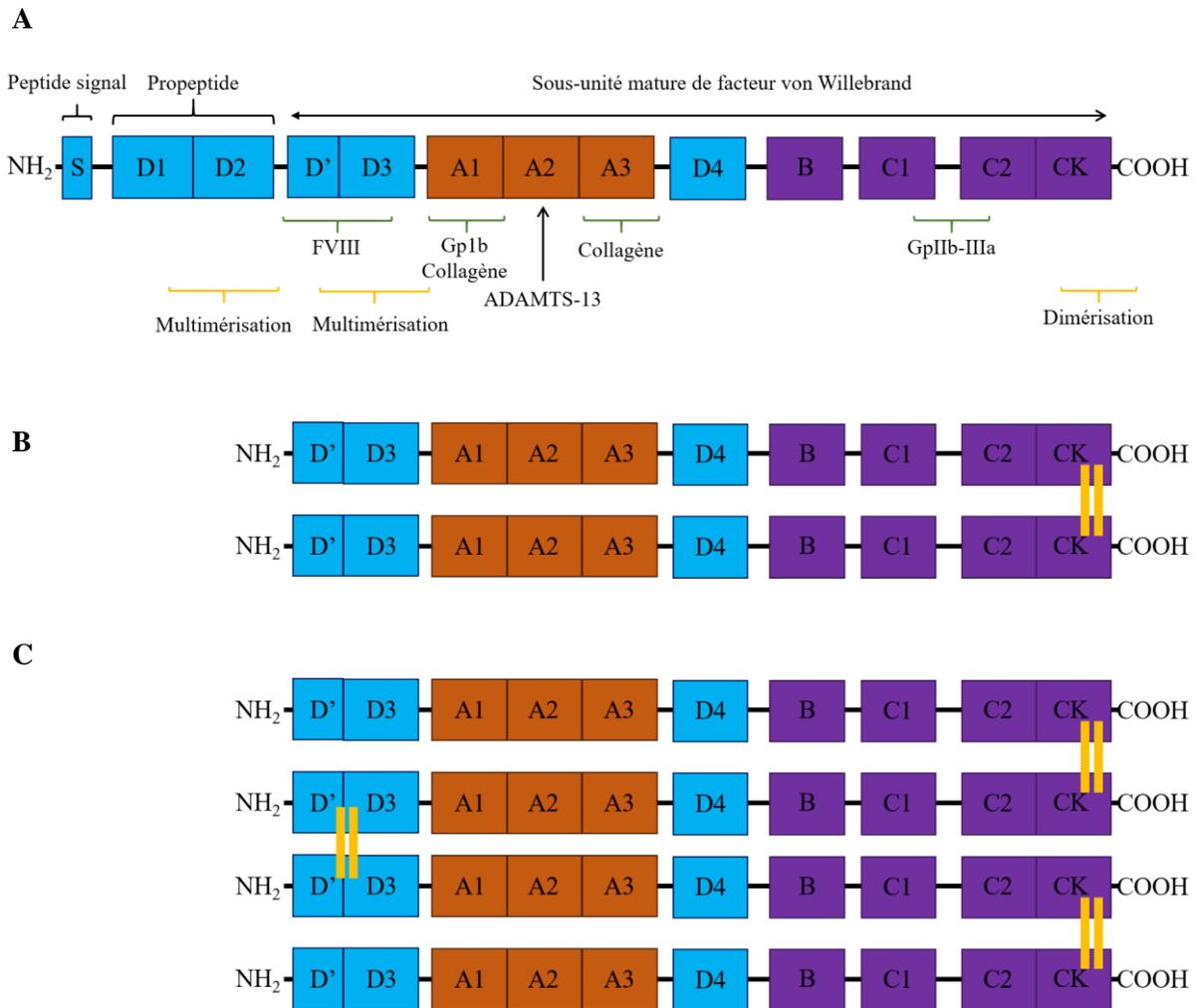
#### IV.1.4. Fonctions structuro-dépendantes du facteur von Willebrand

Comme dit dans la première partie, le facteur von Willebrand est une glycoprotéine multimérique de haut poids moléculaire. Les multimères vont de 500 à 15 000 kDa et sont composés de sous unités identiques de 270kDa après O- et N-glycosylation.

Le facteur Willebrand est initialement synthétisé sous forme d'un pré-pro-peptide, c'est le clivage du peptide signal et du propeptide qui permet la formation des protéines actives<sup>121</sup>. Ces protéines sont l'unique sous-unité qui composent les multimères. Toutes les fonctions et la structure du facteur Willebrand sont retrouvés dans la Figure 18 A. Ces sous-unités sont reliées entre elles par des ponts disulfures au niveau de la sous-unité C-terminale CK (*cystine knot*) pour former des dimères (Figure 18 B). Enfin ces dimères forment des multimères de haut poids moléculaire par la formation de ponts disulfures au niveau des sous unités D (D1, D2, D', D3) (Figure 18 C).

Une fois mature, les facteurs Willebrand agissent par liaison avec différents éléments. Ces liaisons sont réalisées par les différentes sous unités protéiques. Une altération de ces domaines entraîne une incapacité de réaliser ces liaisons et entraîne donc une défaillance dans le rôle du facteur.

Les multimères de haut poids moléculaire sont les formes de facteurs Willebrand avec l'activité biologique la plus importante<sup>121</sup>. Une métalloprotéase, ADAMTS-13 (*A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin Type 1 motif, member 13*), agit comme l'inhibiteur du facteur Willebrand en lysant les multimères de haut poids moléculaire par clivage de la protéine au niveau du domaine A2. Cette action d'ADAMTS-13 permet la prévention de la suractivité du facteur Willebrand et d'une interaction spontanée possible avec les plaquettes.



**Figure 18 : Représentation du facteur Willebrand avec la localisation des différentes fonctions structuro-dépendantes<sup>122</sup>.**

(A) Représente une unité de facteur Willebrand avec ses différents domaines le composant. Les rectangles de couleurs bleus, oranges et violets représentent les différents domaines protéiques. Les crochets en vert représentent les sites de liaison aux différents éléments avec lesquels le facteur interagit. La flèche noire indique la zone d'action d'ADAMTS-13 au niveau du domaine A2. Les crochets en jaune représentent les lieux de multimérisation et dimérisation des unités en complexe de haut poids moléculaire. (B) Représente la forme dimérique du facteur Willebrand. Les traits épais jaune représentent les ponts disulfures. (C) Représente la forme multimérique de haut poids moléculaire du facteur Willebrand.

### IV.1.5. Classification

La maladie de Willebrand est classée de 1 à 3 en fonction du type d'altération du facteur Willebrand.

#### IV.1.5.1. Maladie de Willebrand de type 1

Bien que cela varie avec les études, la maladie de Willebrand de type 1 est le type le plus répandu avec 60 à 80% des cas. Cette forme correspond à un déficit quantitatif partiel en facteur Willebrand avec un taux compris entre 5 à 40% de la normale. Les formes avec un taux se rapprochant de 40% sont considérés comme mineures, alors que les formes qui tendent vers seulement 5% de présence en facteur Willebrand sont considérées comme des formes sévères<sup>123</sup>.

La transmission est de type autosomique dominante à pénétrance incomplète. La pénétrance de la maladie est d'environ 60%. Ce taux signifie qu'un patient qui possède l'allèle muté n'entraînera les symptômes de la maladie que dans 60% des cas.

Ce type de maladie peut être dû à de nombreuses sources :

- mutations ponctuelles sur l'allèle codant pour le facteur Willebrand.
- mutations faux sens.

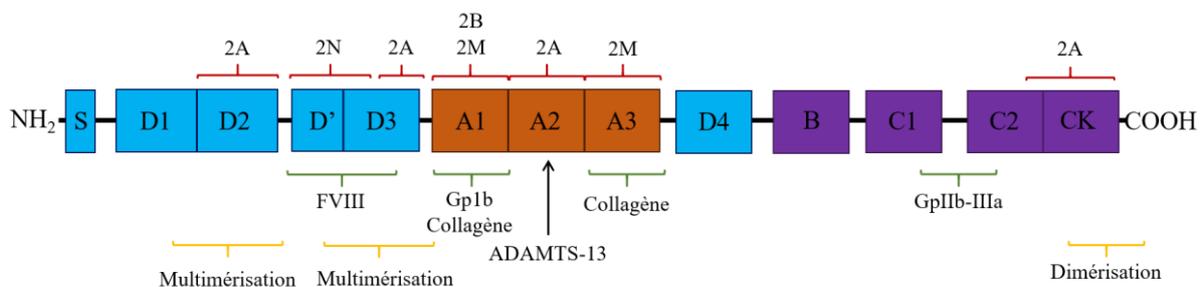
Ces mutations provoquent une diminution de la production en facteur Willebrand. Mais elles peuvent également provoquer d'autres effets qui auront pour conséquence une diminution quantitative en facteur Willebrand. Parmi celles-ci on retrouve entre autres :

- une augmentation de la clairance du facteur de Willebrand par mutation R1205H du domaine D3. Cela entraîne une diminution de la demi-vie du facteur et donc de sa concentration. Il est appelé type 1 Vicenza<sup>124</sup>.
- une augmentation de l'action d'ADAMTS-13 par une sensibilité accrue du facteur Willebrand à la protéase.
- une altération de la sécrétion du facteur Willebrand par les corps de Weible-Palade.

## IV.1.5.2. Maladie de Willebrand de type 2

### IV.1.5.2.1. Introduction

La maladie de Willebrand de type 2 est composée de 4 sous types différents et distincts qui ont tous pour point commun l'altération qualitative du facteur Willebrand. On retrouve les sous types 2A, 2B, 2M et 2N. L'ensemble de ces sous types représentent 20 à 45% de tous les cas de maladie de Willebrand recensés. Ce type est le résultat de mutations faux-sens localisées. La localisation des mutations au niveau du facteur Willebrand détermine le sous type de la maladie et explique l'impact de telles mutations. Ces localisations sont résumées sur la Figure 19.



**Figure 19 : Représentation du facteur Willebrand avec la localisation des lieux d'altération en fonction du sous-type de maladie de Willebrand de type 2<sup>125</sup>.**

Représentation du facteur Willebrand avec ses différents domaines le composant. Les rectangles de couleurs bleus, oranges et violets représentent les différents domaines protéiques. Les crochets en vert représentent les sites de liaison aux différents éléments avec lesquels le facteur interagit. La flèche noire indique la zone d'action d'ADAMTS-13 au niveau du domaine A2. Les crochets en jaune représentent les lieux de multimérisation et dimérisation des unités en complexe de haut poids moléculaire. Les crochets en rouge représentent les lieux d'altération de la protéine en fonction du sous type.

#### IV.1.5.2.2. **Sous type 2A**

Le sous type 2A représente la majorité des maladies de von Willebrand de type 2 avec près de 80 à 90% des cas<sup>125</sup>. Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique dominante caractérisé par une absence de multimères de haut poids moléculaire. Cette absence de formation de multimères peut être dû à 3 causes :

- une hypersensibilité à la protéolyse par ADAMTS-13 au niveau du domaine A2.
- un déficit de dimérisation entre deux unités de facteur Willebrand au niveau du domaine terminal CK.
- un déficit de multimérisation entre les dimères au niveau des domaines D2 et D3.

Cela provoque une diminution de l'activité du facteur Willebrand et une diminution de son adhésion aux plaquettes.

#### IV.1.5.2.3. **Sous type 2B**

Le sous type 2B représente la seconde catégorie la plus répandu de maladie de Willebrand de type 2 avec 15 à 20% des cas<sup>125</sup>. Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique dominante caractérisé par l'augmentation de l'affinité du facteur Willebrand pour la GpIb, augmentant l'agrégation plaquettaire. Les multimères de haut poids moléculaire vont se lier rapidement et spontanément aux plaquettes, entraînant l'augmentation de leur clairance et de leur protéolyse par ADAMTS-13. Les plaquettes vont être rapidement recouvertes de facteurs Willebrand et être éliminées, entraînant ainsi une thrombopénie.

#### IV.1.5.2.4. **Sous type 2M**

Le sous type 2M représente de rares cas (<1%). M sous entend « multimère ». Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique dominante caractérisé par une perte de la capacité du facteur Willebrand à lier les éléments<sup>125</sup>. Il peut s'agir d'une altération du domaine A1 entraînant une diminution de la capacité de liaison du facteur Willebrand avec le GpIb. Cette diminution d'interaction entre le facteur Willebrand et le GpIb entraîne une baisse de l'agrégation et de l'activation des plaquettes. Dans des cas encore plus rares, il peut s'agir d'une altération du domaine A3 et de la liaison au collagène.

D'un point de vue activité, ce sous type est comparable au sous type 2A vis-à-vis de l'activité sur les plaquettes. Hormis le fait que dans ce sous type, l'altération ne compromet pas la formation des multimères de haut poids moléculaire, ils sont toujours présents.

#### IV.1.5.2.5. **Sous de type 2N**

Le sous type 2N représente également de rares cas, avec une prévalence plus grande dans certaines populations. N sous entend « Normandie ». Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique récessive caractérisé par une diminution de l'affinité du facteur Willebrand pour le facteur VIII<sup>125</sup>. La diminution de l'affinité est liée à l'altération des domaines D'-D3 responsable de la liaison entre le facteur Willebrand et le facteur VIII. Cette diminution de liaison facteur Willebrand-facteur VIII amoindrit les fonctions de transport et de protection du facteur Willebrand vis-à-vis du facteur VIII. Les facteurs VIII ne sont plus transportés aux sites d'importance, ni protégés de la dégradation.

### IV.1.5.3. Maladie de Willebrand de type 3

La maladie de Willebrand de type 3 est la moins répandue des trois types, avec moins de 5% des cas. Elle est caractérisée par un déficit quantitatif complet en facteur Willebrand (facteur Willebrand indétectable, taux <5%)<sup>126</sup>. C'est le type le plus sévère de la maladie de Willebrand et dont la clinique se rapproche des formes graves d'hémophilie A avec la formation d'hématomes intramusculaires spontanés, d'hémarthroses et d'hématomes intracrâniens avec un déficit apparent en facteur VIII dont elle est la molécule de transport à l'intérieur du sang.

Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique récessive. Les anomalies génétiques rencontrées peuvent être de type :

- délétion partielle ou totale du gène produisant le facteur Willebrand
- mutation non-sens avec création d'un codon stop, formant une protéine tronquée inactive.
- mutations ponctuelles avec décalage du cadre de lecture ou altération des sites d'épissages. Dans ces cas la protéine formée est également incomplète et inactive.

## IV.2. Traitements de la maladie de Willebrand

### IV.2.1. Prise en charge

La prise en charge de la maladie de Willebrand est semblable à celle des hémophilies. A savoir, la prise en charge est globale avec :

- La présence d'une équipe pluridisciplinaire : suivi médical par un hématologue ou pédiatre, d'une IDE...
- La mise en place d'un dispositif de suivi : carte de soin, mise en place d'une ALD, réseaux CRMW (Centre de Référence de la Maladie de Willebrand) ...

## IV.2.2. Traitements

Les choix thérapeutiques suivent également la même logique que pour les hémophilies, hormis la place majeure de la desmopressine dans l'arsenal thérapeutique. De plus, le traitement varie en fonction du type de la maladie.

### IV.2.2.1. Desmopressine

Comme pour l'hémophilie A, la réalisation du test au Minirin<sup>®</sup> est nécessaire avant l'utilisation de la desmopressine. La desmopressine est le médicament de choix dans cette pathologie. Pour rappel, il s'agit d'un analogue de synthèse de la vasopressine qui agit en libérant les stocks endogènes de facteur Willebrand. Son action dépend beaucoup du type de la maladie<sup>118</sup> :

- Type 1 : très efficace chez les patients répondeurs.
- Type 2A, 2M et 2N : efficacité variable dépendant du type de mutation et de la réponse personnel au test au Minirin<sup>®</sup>.
- Type 2B : contre-indication, cela aggrave la thrombopénie.
- Type 3 : Inefficace, il n'y a pas de facteur Willebrand.

Si la forme IV déjà décrite (Minirin<sup>®</sup>) est peu utilisée par les patients en automédication, la forme par pulvérisation nasale (Octim<sup>®</sup>) permet quant à elle une prise en charge personnelle des épisodes hémorragiques d'intensité modérée par les patients.

### IV.2.2.2. Traitement substitutif

Comme pour les hémophilies, il existe un traitement substitutif à base de facteur Willebrand exogène<sup>118</sup>. Concentré en facteur Willebrand d'origine plasmatique, il est commercialisé en France sous le nom de Willfactin<sup>®</sup>.

Il peut être également associé au facteur VIII en cas de déficit combiné. Il est commercialisé sous le nom de Wilstart<sup>®</sup>.

Un apport de 1UI/kg en facteur Willebrand augmente le taux circulant en facteur d'environ 2%. Ce traitement substitutif est efficace dans tous les types et sous types de la maladie. Mais il est réservé aux patients dont l'utilisation de la desmopressine est impossible. Chez les patients de type 3, dont la présence de facteur Willebrand est inconnue pour l'organisme, l'allo-immunisation est possible contre le facteur Willebrand en traitement substitutif<sup>127</sup>. La production d'anticorps anti-facteur Willebrand est à craindre chez ces patients.

#### IV.2.2.3. **Traitements adjuvants**

Les traitements adjuvants ou concomitants permettent le management personnel des épisodes hémorragiques mineurs. Ils sont à la base de l'auto-médication et sont privilégiés en cas d'excès hémorragiques du quotidien.

On y retrouve en traitement médicamenteux l'acide tranexamique<sup>118</sup>, l'agent anti-fibrinolytique commercialisé en France sous le nom d'Exacyl<sup>®</sup>. Pour rappel, ce traitement agit sur le saignement en inhibant l'étape de fibrinolyse.

Il existe également des solutions hémostatiques d'action locale. Parmi ces traitements, il est possible de traiter les épisodes d'épistaxis à l'aide de mèches (Coalgan<sup>®</sup>).

## Conclusion

---

L'hémostase est un processus physiologique complexe dont les micros-variations locales sont le théâtre d'évènements à la fois physiques et chimiques afin de maintenir l'intégrité générale du système vasculaire. L'hémostase peut être décomposés en trois phases : l'hémostase primaire, l'hémostase secondaire et la fibrinolyse.

Les principales pathologies de l'hémostases, en termes de nombre de patients touchés, sont les hémophilies et la maladie de Willebrand. Elles sont respectivement dues à une anomalie de l'hémostase secondaire et de l'hémostase primaire. Bien que leurs origines soient différentes, les conséquences de ces deux types de maladies sont fortement similaires. On retrouve dans les deux cas des troubles de la coagulation se traduisant par des signes cliniques allant de simples épistaxis aux plus graves hémorragies. Dans les deux cas, des descriptions de ce genre de pathologie se retrouve dans la littérature, indiquant que ces pathologies ont toujours existé chez l'Homme.

Avec les avancées technologiques dans les domaines de la génétique et de la biologie, on peut désormais diagnostiquer tous les types de ces pathologies ainsi que prévoir les potentiels répercussions sur les générations à venir. De plus, le suivi ainsi que l'arsenal thérapeutique se sont et continuent de s'améliorer dans ce domaine. Les dispositifs de prise en charge des patients dans le cadre d'un parcours de soin multidisciplinaire, permettent aujourd'hui d'assurer une sécurité ainsi qu'une quasi complète autonomie des malades. Les dernières avancées thérapeutiques améliorent grandement la qualité de vie des patients hémophiles. L'apparition des facteurs anti-hémophiliques recombinants a permis de diminuer drastiquement le nombre d'injections annuelles aux patients. Les axes de recherches sur les thérapies géniques sont d'autant de voies d'amélioration de la qualité de vie des patients sur le long terme. Tout ceci nous permet d'être optimiste sur l'évolution de ces pathologies dans le futur.

## Références bibliographiques

---

1. Eble J., Niland S. The extracellular matrix of blood vessels. *Current pharmaceutical design*, 2009. 1385–1400. doi:10.2174/138161209787846757
2. Mazurek R., Dave J. M., Chandran R. R., Misra A., Sheikh A. Q., Greif D. M.. Vascular cells in blood vessel wall development and disease. *Vascular Pharmacology - Smooth Muscle*, 2017. 323–350. doi:10.1016/bs.apha.2016.08.001
3. Tennant M., McGeachie J. K. Blood vessel structure and function : a brief update on recent advances. *ANZ Journal of Surgery*, 1990. 60(10), 747–753. doi:10.1111/j.1445-2197.1990.tb07468.x
4. Manon-Jensen T., Kjeld N. G., Karsdal M. A. Collagen-mediated hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2016. 14(3), 438–448. doi:10.1111/jth.13249
5. Johari V., & Loke, C. Brief Overview of the Coagulation Cascade. *Disease-a-Month*, 2012. 58(8), 421–423. doi:10.1016/j.disamonth.2012.04.004
6. Cines D. B., Pollak E. S., Buck C. A., Loscalzo J., Zimmerman G. A., McEver R. P., Pober J. S., Wick T. M., Konkle B. A., Schwartz B. S., Barnathan E. S., McCrae K. R., Hug B. A., Schmidt A., Stern D. M. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*, 1998. 91(10), 3527-3561. Accessed September 12, 2019. Retrieved from <http://www.bloodjournal.org/content/91/10/3527>.
7. Sturtzel, C. Endothelial Cells. The immunology of cardiovascular homeostasis and pathology, *Advances in experimental medicine and biology* 1003, 2017. 71–91. doi:10.1007/978-3-319-57613-8\_4
8. Batty P., Smith J. G. Haemostasis. *Surgery Oxford*, 2010. 28(11), 530–535. doi:10.1016/j.mpsur.2010.08.008
9. Yau, J. W., Teoh, H., & Verma, S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2015. doi:10.1186/s12872-015-0124-z
10. Drake T.A., Morrissey J. H., Edgington T.S. Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis. *The American Journal of Pathology*, 1989. 134:1087–97.

11. Farndale R. W., Sixma J. J., Barnes M. J., De Groot P. G. The role of collagen in thrombosis and hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2004. 2(4), 561–573. doi:10.1111/j.1538-7836.2004.00665.x
12. Sporn L.A., Chavin S.I., Marder V.J., Wagner D.D. Biosynthesis of von Willebrand protein by human megakaryocytes. *Journal of clinical investigation*, 1985. 76:1102-1106.
13. Valentijn K. M., Eikenboom J. Weibel-Palade bodies: a window to von Willebrand disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2013. 11(4), 581–592. doi:10.1111/jth.12160
14. Hassan, M. I., Saxena, A., Ahmad. Structure and function of von Willebrand factor. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 2012. 23(1), 11–22. doi:10.1097/mbc.0b013e32834cb35d
15. Golebiewska E. M., Poole A. W. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Reviews*, 2015. 29(3), 153–162. doi:10.1016/j.blre.2014.10.003
16. Estcourt L. J., Birchall J., Allard S., Bassey S. J., Hersey P., Kerr, J. P. Mumford A.D., Stanworth S.J., Tinegate H. Guidelines for the use of platelet transfusions. *British Journal of Haematology*, 2016. 176(3), 365–394. doi:10.1111/bjh.14423
17. Kattula S., Byrnes J. R., Wolberg A. S. Fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2017. 37(3), e13–e21. doi:10.1161/atvbaha.117.308564
18. Mosesson M. W. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2005. 3(8), 1894–1904. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01365.x
19. Chauzeix J., Cours : Physiologie et exploration de l'hémostase. Faculté de pharmacie de Limoges, 2019. 127p.
20. Berndt M. C., Metharom P., Andrews R. K. Primary haemostasis : newer insights. *Haemophilia*, 2014. 20, 15–22. doi:10.1111/hae.12427
21. Wolberg A. S., Thrombin generation and fibrin clot structure. *Blood Reviews*, 2007. 21(3), 131–142. doi:10.1016/j.blre.2006.11.001
22. Witkowski, M., Landmesser, U., Rauch, U. Tissue factor as a link between inflammation and coagulation. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2016. 26(4), 297–303. doi:10.1016/j.tcm.2015.12.001

23. Rauch, U. Tissue Factor, the blood, and the arterial wall. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2000. 10(4), 139–143. doi:10.1016/s1050-1738(00)00049-9
24. Carmeliet, P., Collen, D. Molecules in focus tissue factor. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 1998. 30(6), 661–667. doi:10.1016/s1357-2725(97)00121-0
25. Davie, E., Kulman, J. An Overview of the Structure and Function of Thrombin. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2006. 32(S 1), 003–015. doi:10.1055/s-2006-939550
26. Bevers, E. M., Comfurius, P., Van Rijn, J. L. M. L., Hemker, H. C. Generation of prothrombin-converting activity and the exposure of phosphatidylserine at the outer surface of platelets. *European Journal of Biochemistry*, 1982. 122(2), 429–436. doi:10.1111/j.1432-1033.1982.tb05898.x
27. Aillaud, M.-F. Facteur VII : proconvertine. *EMC - Biologie Médicale*, 2012. 7(1), 1–4. doi:10.1016/s2211-9698(12)56852-4
28. Rao, V. M., Rapaport, S. I. Cells and the activation of Factor VII. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, 1996. 26(1), 1–5. doi:10.1159/000217229
29. Gailani, D. Activation of Factor IX by Factor XIa. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2000. 10(5), 198–204. doi:10.1016/s1050-1738(00)00070-0
30. Giannelli, F. 3 Factor IX. *Baillière's Clinical Haematology*, 1989. 2(4), 821–848. doi:10.1016/s0950-3536(89)80048-4
31. Hertzberg, M. Biochemistry of factor X. *Blood Reviews*, 1994. 8(1), 56–62. doi:10.1016/0268-960x(94)90007-8
32. Mohammed, B. M., Matafonov, A., Ivanov, I., Sun, M., Cheng, Q., Dickeson, S. K., Gailani, D. An update on factor XI structure and function. *Thrombosis Research*, 2018. 161, 94–105. doi:10.1016/j.thromres.2017.10.008
33. Whelihan, M. F., Orfeo, T., Gissel, M. T., Mann, K. G. Coagulation procofactor activation by factor XIa. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010. 8(7), 1532–1539. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03899.x

34. Schmaier, A. H. The elusive physiologic role of Factor XII. *Journal of Clinical Investigation*. 2008. doi:10.1172/jci36617
35. Dorgalaleh, A., Rashidpanah, J. Blood coagulation factor XIII and factor XIII deficiency. *Blood Reviews*, 2016. 30(6), 461–475. doi:10.1016/j.blre.2016.06.002
36. Muszbek, L., Berezky, Z., Bagoly, Z., Komáromi, I., Katona, É. Factor XIII: A Coagulation Factor with multiple plasmatic and cellular functions. *Physiological Reviews*, 2011. 931–972. doi:10.1152/physrev.00016.2010
37. Rosing, J., & Tans, G. Factor V. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 1997. 29(10), 1123–1126. doi:10.1016/s1357-2725(97)00040-x
38. Duga, S., Asselta, R., & Tenchini, M. L. Coagulation factor V. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2004. 36(8), 1393–1399. doi:10.1016/j.biocel.2003.08.002
39. Mazurkiewicz-Pisarek, A., Plucienniczak, G., Ciach, T., & Plucienniczak, A. The factor VIII protein and its function. *Acta Biochimica Polonica*, 2016. 63(1), 11–16. doi:10.18388/abp.2015\_1056
40. Shearer, M. J. Vitamin K. *The Lancet*, 345(8944), 229–234, 1995. doi:10.1016/s0140-6736(95)90227-9
41. Sadler, J. E. K is for koagulation. *Nature*, 2004. 427(6974), 493–494. doi:10.1038/427493a
42. Nollet, L., Van Gils, M., Verschuere, S., Vanakker, O. The role of vitamin K and its related compounds in Mendelian and acquired ectopic mineralization disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019. 20(9), 2142. doi:10.3390/ijms20092142
43. Olson, R. E. The function and metabolism of vitamin K. *Annual Review of Nutrition*, 1984. 4(1), 281–337. doi:10.1146/annurev.nu.04.070184.001433
44. Berkner, K. L., & Runge, K. W. The physiology of vitamin K nutriture and vitamin K-dependent protein function in atherosclerosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2004. 2(12), 2118–2132. doi:10.1111/j.1538-7836.2004.00968.x

45. Price, P. A. Role of vitamin-K-dependent proteins in bone metabolism. *Annual Review of Nutrition*, 1988. 8(1), 565–583. doi:10.1146/annurev.nu.08.070188.003025
46. Silverberg, M., Kaplan, A. P. Prekallikrein. *Immunochemical techniques part M: Chemotaxis and Inflammation*, 1988. 85–95. doi:10.1016/0076-6879(88)63010-2
47. Schmaier, A.H., Zuckerberg, A., Silverman, C., Kuchibhotla, J., Tuszynski, G.P., Colman, R.W. High-molecular weight kininogen. A secreted platelet protein. *Journal of Clinical Investigation*, 1983. 71(5):1477-89.
48. Griffin, J. H., Fernandez, J. A., Gale, A. J., Mosnier, L. O. Activated protein C. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2007. 5, 73–80. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02491.x
49. Dahlbäck, B. Vitamin K–dependent protein S : Beyond the protein C pathway. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2017. 44(02), 176–184. doi:10.1055/s-0037-1604092
50. Hackeng, T. M., Maurissen, L. F. A., Castoldi, E., Rosing, J. Regulation of TFPI function by protein S. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2009. 7, 165–168. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03363.x
51. Quinsey, N. S., Greedy, A. L., Bottomley, S. P., Whisstock, J. C. Pike, R. N. Antithrombin: in control of coagulation. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2004. 36(3), 386–389. doi:10.1016/s1357-2725(03)00244-9
52. Kemkes-Matthes, B., Matthes, K. J. Protein Z. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2001. 27(05), 551–556. doi:10.1055/s-2001-17966
53. Green, D. Coagulation cascade. *Hemodialysis International*, 2006. 10(S2), S2–S4. doi:10.1111/j.1542-4758.2006.00119.x
54. Duployez, N., Déroulement de la coagulation (hémostase secondaire) **In** : *Hématologie*. 2<sup>ème</sup> édition. Louvain-la-Neuve : De Boeck Supérieur, 2017, p199-202.
55. Sulniute, R., Shen, Y., Guo, Y.-Z., Fallah, M., Ahlskog, N., Ny, L., Ny, T. Plasminogen is a critical regulator of cutaneous wound healing. *Thrombosis and Haemostasis*, 2016. 115(5), 1001–1009. doi:10.1160/th15-08-0653

56. Wu G., Quek A.J., Caradoc-Davies T.T., Ekkel S.M., Mazzitelli B., Whisstock J.C., Law R.H.P. Structural studies of plasmin inhibition. *Biochemical Society Transactions*, 2019. 47(2):541-557. doi: 10.1042/BST20180211.
57. Chapin, J. C., Hajjar, K. A. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Reviews*, 2015. 29(1), 17–24. doi:10.1016/j.blre.2014.09.003
58. Wun, T.-C. Plasminogen activation: biochemistry, physiology, and therapeutics. *Critical Reviews in Biotechnology*, 1988. 8(2), 131–148. doi:10.3109/07388558809150542
58. Bolton-Maggs PH, Pasi K. J. Haemophilias A and B. *Lancet*, 2003. 361:1801–9
59. De Luca M., Carducci F.I., Pansini V., Coletti V., Tucci F.M., Cirillo M. Unusual presentation of haemophilia in two paediatric patients. *Blood Coagulation Fibrinolysis*, 2013. 24:645–8.
60. Zheng J, Ma W, Xie B, Zhu M, Zhang C, Li J, Wang Y, Wang M, Jin Y. Severe female hemophilia A patient caused by a nonsense mutation (p.Gln1686X) of F8 gene combined with skewed X-chromosome inactivation. *Blood Coagulation Fibrinolysis*, 2015. 26:977–978. doi: 10.1097/MBC.0000000000000324.
61. Ciaudo C, et al. Nuclear mRNA degradation pathway(s) are implicated in Xist regulation and X chromosome inactivation. *PLoS Genetics*, 2006. 2:e94. doi: 10.1371/journal.pgen.0020094.
62. Benson G., Auerswald G., Dolan G. Diagnosis and care of patients with mild haemophilia: practical recommendations for clinical management. *Blood Transfusion*, 2018. 16(6):535–544. doi:10.2450/2017.0150-17
63. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2017. In : data-collection. (Dernière mise à jour : avril 2019) Disponible sur : <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1714.pdf> (consulté le 15 août 2019).
64. Palla R., Peyvandi F., Shapiro A.D. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood*, 2015. 125:2052–61.
65. White G., Rosendaal F., Aledort L.M., Lusher J.M., Rothschild C., Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2001. 85: 560.

66. Zheng C, Zhang B. Combined deficiency of coagulation factors V and VIII: an update. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2013. 39(6):613-620.
67. de Moerloose P, Casini A, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders: an update. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2013. 39(6):585-595.
68. Schroeder V., Kohler H.P. Factor XIII deficiency: an update. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2013. 39(6):632-641.
69. Gitschier J, Wood WI, Goralka TM, et al. Characterization of the human factor VIII gene. *Nature*, 1984;312(5992):326-330.
70. Castaman G, Matino D. Hemophilia A and B: molecular and clinical characteristics of similar, but different diseases. *Haematologica*, 2019. haematol.2019.221093
71. Dutta D, Gunasekera D, Ragni MV, Pratt KP. Accurate, simple, and inexpensive assays to diagnose F8 gene inversion mutations in hemophilia A patients and carriers. *Blood Advances*, 2016. 1(3):231–239. Published 2016 Dec 14. doi:10.1182/bloodadvances.2016001651
72. Pruthi, R. K. Hemophilia: A practical approach to genetic testing. *Mayo clinic proceedings*, 2005. 80(11), 1485–1499. doi:10.4065/80.11.1485
73. Valleix S, Jeanny JC, Elsevier S, et al. Expression of human F8B, a gene nested within the coagulation factor VIII gene, produces multiple eye defects and developmental alterations in chimeric and transgenic mice. *Human Molecular Genetics*, 1999. 8:1291–1301.
74. Rossiter JP, Young M, Kimberland ML, et al. Factor VIII gene inversions causing severe hemophilia A originate almost exclusively in male germ cells. *Human Molecular Genetics*, 1994. 3(7):1035-1039.
75. Bagnall R. D., Waseem N., Green P. M., Giannelli F. Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. *Blood*, 2002. 99 :168–174. 10.1182/blood.v99.1.168
76. Lannoy, N. Hermans, C. Review of molecular mechanisms at distal Xq28 leading to balanced or unbalanced genomic rearrangements and their phenotypic impacts on hemophilia. *Haemophilia*. 2018. 24: 711– 719. <https://doi.org/10.1111/hae.13569>
77. Miskinyte S, Butler MG, Hervé D, et al. Loss of BRCC3 deubiquitinating, enzyme leads to abnormal angiogenesis and is associated with syndromic moyamoya. *American Journal of Human Genetics*, 2011. 88:718-728.

78. El-Hattab AW, Fang P, Jin W, et al. Int22 h-1/int22 h-2-mediated Xq28 rearrangements: intellectual disability associated with duplications and in utero male lethality with deletions. *Journal of Medical Genetics*, 2011. 48:840-850.
79. Franchini M, Mannucci P.M. Past, present and future of hemophilia: a narrative review *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2012. p. 24
80. European Association for Haemophilia and Allied Disorders. Coagulation Factor Variant Database. Factor VIII Gene (F8) Variant Database. In : home. (Dernière mise à jour : version 2.0 Mai 2019) Disponible sur : [f8-db.eahad.org](http://f8-db.eahad.org) (consulté le 21 août 2019). Filiale du site <http://dbs.eahad.org/>
81. Aggeler PM, White SG, Glendening MB, Page EW, Leake TB, Bates G. Plasma thromboplastin component (PTC) deficiency; a new disease resembling hemophilia. *Proceedings of the Royal Society*. 1952. 79:692–4. doi: 10.3181/00379727-79-19488.
82. Biggs R, Douglas AS, Macfarlane RG, et al; Christmas disease: a condition previously mistaken for haemophilia. *British Medical Journal*, 1952. 272(4799):1378-82.
83. Rogaev E. I., Grigorenko A. P., Faskhutdinova G., Kittler E. L. W., Moliaka Y. K. Genotype analysis identifies the cause of the “Royal Disease.”. *Science*, 2009. 326(5954), 817–817. doi:10.1126/science.1180660
84. Yoshitake S, Schach BG, Foster DC, Davie EW, Kurachi K. Complete nucleotide sequences of the gene for human factor IX (antihemophilic factor B). *Biochemistry*. 1985. 24(14):3736-3750.
85. Yoshitake S, Schach BG, Foster DC, Davie EW, Kurachi K. Nucleotide sequence of the gene for human factor IX (antihemophilic factor B). *Biochemistry*, 1985. 24: 3736–50.
86. European Association for Haemophilia and Allied Disorders. Coagulation Factor Variant Database. Factor IX Gene (F9) Variant Database. In : home. (Dernière mise à jour : Novembre 2014) Disponible sur : <http://www.factorix.org/> (consulté le 19 août 2019).
87. Rallapalli, P.M., Kemball-Cook, G., Tuddenham, E.G., Gomez, K., & Perkins, S.J. 2013. An interactive mutation database for human coagulation factor IX provides novel insights into the phenotypes and genetics of haemophilia B. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. available from: PM:23617593

88. Veltkamp J.J, Meilof J, Remmelts HG, Van der Vlerk D, Loeliger EA. Another genetic variant of haemophilia B: haemophilia B Leyden. *Scandinavian Journal of Haematology*, 1970. 7. 82-90.
89. Briët E, Wijnands MC, Veltkamp J.J. The prophylactic treatment of hemophilia B Leyden with anabolic steroids. *Annals of Internal Medicine*, 1985. 103 : 225-6.
90. Salier JP, Kurachi S, Kurachi K. Hémophilie B Leyden : les corrections naturelles d'un déficit temporaire de transcription. *Médecine Sciences*, 1994. 10: 186-94.
91. Briët E, Bertina RM, Van Tilburg NH, Veltkamp J.J. Hemophilia B Leyden. A sex-linked hereditary disorder that improves after puberty. *The New England Journal of Medicine*, 1982. 306 : 788-90.
92. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A., Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013. 19(1):1-47.
93. Haute Autorité de Santé (HAS). Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) hémophilie version n°3. In : *Hémophilie Guide Maladie Chronique* [en ligne]. (mis en ligne le 21 octobre 2019) Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds\\_hemophilie\\_argumentaire\\_10.10.19.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds_hemophilie_argumentaire_10.10.19.pdf) (consulté le 25/01/2020).
94. Vidal. Hémophilie, Prise en charge, Arbre décisionnel. In : Vidal Recos, Hémophilie, Prise en charge [en ligne]. (mise à jour le 17 décembre 2019) Disponible sur : [https://www.vidal.fr/recommandations/4046/hemophilie/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/4046/hemophilie/prise_en_charge/) (consulté le 04/01/2020)
95. Aledort L., Mannucci P.M., Schramm W., Tarantino M. Factor VIII replacement is still the standard of care in haemophilia A. *Blood Transfusion*, 2019. Nov;17(6):479-486. doi: 10.2450/2019.0211-19.
96. Ministère des solidarités et de la santé. Arrêté du 25 novembre 2017 portant labellisation des réseaux des centres de référence prenant en charge les maladies rares. [en ligne]. *Journal officiel*, Journal officiel, du 15 décembre 2017. Disponible sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2017/17-11/ste\\_20170011\\_0000\\_0109.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2017/17-11/ste_20170011_0000_0109.pdf) (Consulté le 23/01/2020)

97. Filière des maladies hémorragiques constitutionnelles (MHEMO). Rechercher un centre de consultation [Figure]. Disponible sur : <https://mhemmo.fr/> (consulté le 26/01/2020).
- 98 Sahu S, Lata I, Singh S, Kumar M. Revisiting hemophilia management in acute medicine. *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock*, 2011. Apr;4(2):292-8.
99. Mehta P, Reddivari AKR. Hemophilia. [Updated 2019 Nov 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551607/>
100. Rodriguez-Merchan, E Carlos. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS journal : the musculoskeletal journal of Hospital for Special Surgery*, 2010. 37-42. doi:10.1007/s11420-009-9140-9
101. Zeitler, H. Ulrich-Merzenich, G. Hess, L. Konsek, E. Unkrig, C. Walger, P. Vetter, Hans. Brackmann, H.H. Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmo Protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept. *Blood*, 2005. 105(6), 2287–2293. doi:10.1182/blood-2004-05-1811
102. Wu, R., & Luke, K. H. The benefit of low dose prophylaxis in the treatment of hemophilia: a focus on China. *Expert Review of Hematology*, 2017. 10(11), 995–1004. doi:10.1080/17474086.2017.1386096
103. Fischer, K., Steen Carlsson, K., Petrini, P., Holmstrom, M., Ljung, R., van den Berg, H. M., & Berntorp, E. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s. *Blood*, 2013. 122(7), 1129–1136. doi:10.1182/blood-2012-12-470898
104. Schved, J.-F. Traitements de l'hémophilie. *EMC – Hématologie*, 2009. 4(1), 1–11. doi:10.1016/s1155-1984(09)50360-3
105. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) hémophilie. *Centre de référence hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation*. [en ligne]. (version n°3) Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds\\_hemophilie\\_argumentaire\\_10.10.19.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds_hemophilie_argumentaire_10.10.19.pdf) (Consulté le 03/02/2020)

106. Peyvandi, F., Makris, M. Inhibitor development in haemophilia. *Haemophilia*, 2016. 23, 3–3. doi:10.1111/hae.13145
107. Ehrenforth, S., Kreuz, W., Linde, R., Funk, M., Güngör, T., Krackhardt, B., Scharrer, I. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *The Lancet*, 1992. 339(8793), 594–598. doi:10.1016/0140-6736(92)90874-3
108. Duployez, N., Cas particulier de l'hémophilie avec inhibiteur (Prise en charge) *In : Hématologie*. 2<sup>ème</sup> édition. Louvain-la-Neuve : De Boeck Supérieur, 2017, p209.
109. Menache, D. Le PPSB. *Revue Française de Transfusion et Immuno-Hématologie*, 1985. 28(6), 643–658. doi:10.1016/s0338-4535(85)80008-8
110. Hedner, U. NovoSeven® as a universal haemostatic agent. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 2000. 11, S107–S111. doi:10.1097/00001721-200004001-00020
111. Rodriguez-Merchan, E. C., Valentino, L. A. Emicizumab : Review of the literature and critical appraisal. *Haemophilia*. 2018. doi:10.1111/hae.13641
112. Blair, H. A. Emicizumab: A review in *Haemophilia A*. *Drugs*, 2019. doi:10.1007/s40265-019-01200-2
113. Nichols, W. L., Hultin, M. B., James, A. H., Manco-Johnson, M. J., Montgomery, R. R., Ortel, T. L., Yawn, B. P. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia*, 2008. 14(2), 171–232. doi:10.1111/j.1365-2516.2007.01643.x
114. McCormick, M. C., Siripong, N., & Cooper, J. D. Desmopressin stimulation testing: Response to intravenous and intranasal forms. *Haemophilia*. 2018. 00:1–5. doi:10.1111/hae.13452
115. Mannucci, P. M. Use of desmopressin in the treatment of hemophilia A: towards a golden jubilee. *Haematologica*, 2018. 103(3), 379–381. doi:10.3324/haematol.2018.187567
116. Hunt, B. J. (2014). The current place of tranexamic acid in the management of bleeding. *Anaesthesia*, 70, 50–e18. doi:10.1111/anae.12910
117. Butterfield, J. S. S., Hege, K. M., Herzog, R. W., & Kaczmarek, R. A Molecular Revolution in the Treatment of Hemophilia. *Molecular Therapy*, 2019. pii: S1525-0016(19)30502-7. doi:10.1016/j.ymthe.2019.11.006

117. Kreuz, W. von Willebrand's disease: from discovery to therapy - milestones in the last 25 years. *Haemophilia*, 2008. 14, 1–2. doi:10.1111/j.1365-2516.2008.01846.x
118. Leebeek, F. W. G., Eikenboom, J. C. J. Von Willebrand's Disease. *New England Journal of Medicine*, 2016. 375(21), 2067–2080. doi:10.1056/nejmra1601561
119. Rodeghiero F., Castaman G., Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood*, 1987; 69: 454-9.
120. Ginsburg, D. The von Willebrand Factor Gene and Genetics of von Willebrand's Disease. *Mayo Clinic Proceedings*, 1991. 66(5), 506–515. doi:10.1016/s0025-6196(12)62393-3
121. Springer, T. A. von Willebrand factor, Jedi knight of the bloodstream. *Blood*, 2014. 124(9), 1412–1425. doi:10.1182/blood-2014-05-378638
122. Hassan, M. I., Saxena, A., Ahmad, F. Structure and function of von Willebrand factor. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 2012. 23(1), 11–22. doi:10.1097/mbc.0b013e32834cb35d
123. Riddel, J. P. Genetics of von Willebrand Disease Type 1. *Biological Research For Nursing*, 2006. 8(2), 147–156. doi:10.1177/1099800406286492
124. Gézsi, A., Budde, U., Deak, I., Nagy, E., Mohl, A., Schlamadinger, Á., Bodo, I. Accelerated clearance alone explains ultra-large multimers in von Willebrand disease Vicenza. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010. 8(6), 1273–1280. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03753.x
125. Freitas, S. da S., Rezende, S. M., de Oliveira, L. C., Prezotti, A. N. L., Renni, M. S., Corsini, C. A., Chaves, D. G. Genetic variants of VWF gene in type 2 von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2019. 00:1–8. doi:10.1111/hae.13714
126. Galletta, E., Daidone, V., Zanon, E., & Casonato, S. Type 3 von Willebrand disease mistaken for moderate haemophilia A: a lesson still to be learned. *Haemophilia*, 2018. 24(3), e154–e157. doi:10.1111/hae.13490
127. Faganel Kotnik, B., Strandberg, K., Debeljak, M., Kitanovski, L., Jazbec, J., Benedik-Dolničar, M., Trampuš Bakija, A. von Willebrand factor alloantibodies in type 3 von Willebrand disease. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 1, 2019. doi:10.1097/mbc.0000000000000865

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

## **Pathologies de l'hémostase : hémophilies et maladie de Willebrand**

---

Les pathologies de l'hémostases sont les atteintes hématologiques les plus fréquemment retrouvés dans la population. Celles-ci sont encore trop méconnues aujourd'hui bien que l'histoire rappelle qu'elles ont toujours été présentes et transmises de générations en générations. De nos jours, une connaissance approfondit dans la physiologie de l'hémostase a permis d'identifier les différents mécanismes mis en jeu dans ces pathologies. Un schéma complexe s'est alors dessiné. Cette physiologie peut se décliner en trois phases distinctes nommées hémostase primaire, hémostase secondaire et fibrinolyse. Les pathologies de l'hémostases concernent en temps normale une de ces phases. La pathologie la plus connue, l'hémophilie, est un déficit en facteur de la coagulation intervenant dans l'hémostase secondaire. Mais la plus répandue, la maladie de von Willebrand, est un déficit en facteur Willebrand dont les principales actions ont lieux au cours de l'hémostase primaire. La prise en charge de ces pathologies est l'addition d'un système de traitement global avec une prise en charge pluridisciplinaire, un réseau de suivi des traitements et d'un arsenal thérapeutique en constante évolution.

---

Mots-clés : hémostase, pathologie, hémophilie, maladie de Willebrand, traitements

## **Pathologies of hemostasis: hemophilia and von Willebrand disease**

---

The pathologies of hemostasis are the most frequent hematological impairments found in the population. They are still too poorly known today, although history has established that they have always been present and transmitted from generation to generation. Nowadays, in-depth knowledge of hemostasis physiology has made it possible to identify the different mechanisms involved in these pathologies. A complex pattern then emerged. This physiology can be broken down into three distinct phases called primary hemostasis, secondary hemostasis and fibrinolysis. Pathologies of hemostasis normally concern one of these phases. The best-known pathology, hemophilia, is a deficiency in the coagulation factor involved in secondary hemostasis. However, the most common, von Willebrand disease, is a deficiency in factor von Willebrand which intervenes during primary hemostasis. The management of these pathologies is the addition of a global treatment system with multidisciplinary management, a treatment monitoring network and a constantly evolving therapeutic arsenal.

---

Keywords : hemostasis, pathology, hemophilia, von Willebrand disease, treatments

