



Urgence, je saigne...

la coagulation dans tous ses états

Dr Yoann Huguenin, pédiatre

CHU Bordeaux





Plan

- Quelques rappels sur la coagulation
- Bilan préopératoire: indications
- Ménorragies et troubles de la coagulation
- Vaccination et troubles de la coagulation
- Hémophilie: la révolution est en marche



29 & 30 novembre 2019

Bordeaux - Hôtel Pullman



20^{èmes} Journées
d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest



Quelques rappels sur la coagulation



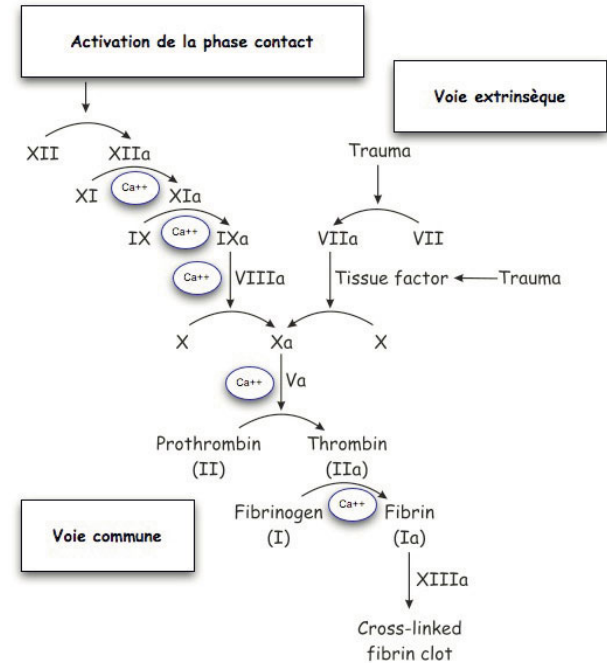
www.jupso.fr

Interface ville ■ hôpital



Test globaux

- TCA
 - Voie endogène: VIII, IX, XI, XII
 - Voie commune X + V, II, I
- TP
 - Voie extrinsèque: VII
 - Voie commune: X + V, II, I
- Facteur vitamino-K dépendants
 - X, VII, IX, II, prot C et S
- Facteurs synthétisés par le foie
 - Quasi tous, F V ++, prot C et S





Allongement du TCA

- ACC :
 - = Anticorps aspécifiques postviraux, très fréquents en pédiatrie, en particulier à l'âge et dans le contexte des chirurgies ORL
 - Allongent le TCA, faussent les dosages VIII, IX, XI XII si dilutions non poussées
 - Aucune incidence sur la coagulation in vivo
 - Disparition spontanée en 3 mois
 - Tests de dépistage très peu sensibles, TCA reste allongé plusieurs semaines après disparition
 - Mauvaise valeur prédictive négative
- TCA cephascreen, TCK: réactifs moins sensibles aux anticoagulants circulants
 - => TCA long TCK normal en l'absence de diathèse hémorragique : OK chir





Allongement isolé du TCA

- Si TCAR + TCKr longs (>1,2)
 - Dosage f VIII, IX, XI
 - N : > 50%
 - F XII < 1% : jamais hémorragipare !





Abaissement isolé du TP (<70%)

- Déficit f VII
 - Acquis: déficit en vit K, atteinte hépatique transitoire postvirale
 - Le F VII est le premier des facteurs synthétisés par le foie à baisser, et le dernier à remonter
 - Acquis/congénital: vit K 10mg puis contrôle à 1 semaine
 - Seuil hémostatique: 20-30%
 - Traitement dans les formes modérées: EXACYL® 20-40mg/kg/j en 3 prises po
 - Traitement dans les formes sévères: NOVOSEVEN®: Attention Thrombose +++



29 & 30 novembre 2019

Bordeaux - Hôtel Pullman



20^{èmes} Journées
d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest



Bilan préopératoire : Indications



www.jupso.fr

Interface ville ■ hôpital



Recommandations SFAR 2012

- Il est recommandé de ne pas prescrire de façon systématique un bilan d'hémostase chez les patients dont l'anamnèse et l'examen clinique ne font pas suspecter un trouble de coagulation, quel que soit le grade ASA, quel que soit le type d'intervention, et quel que soit l'âge de ces patients à l'exclusion des enfants qui n'ont pas acquis la marche.
- Chez l'enfant qui n'a pas acquis la marche, il faut probablement prescrire un TCA et une numération des plaquettes.
- En cas d'anamnèse de diathèse hémorragique évocatrice d'un trouble de l'hémostase **et si le bilan d'hémostase standard est normal**, le patient devrait être adressé à une consultation spécialisée.





Pourquoi pas un bilan systématique ?

- Cher +++!
 - Interrogatoire : fait passer de 0,5-16% d'anomalies à 40% d'anomalies du BPO
 - Si TCA systématique: modification thérapeutique dans 0.6% des cas
 - Surdiagnostic de déficits frustrés
 - erreurs de dosage
- Faussement rassurant !
 - Maladie de Willebrand type II ++: parfois TCA normal avec déficit sévère (F VIII normal)
 - Thrombopathies
 - Déficit F XIII, sd de Scott, alpha 2 antiplasmine, hyperfibrinolyse : exceptionnel





Quelques messages :

- Le plus important : l'interrogatoire!
- Amygdalectomie même sans histoire hémorragique chez 1 garçon : TCA?

Objectif: dépister une hémophilie mineure : chute d'escarre ++



29 & 30 novembre 2019

Bordeaux - Hôtel Pullman



20^{èmes} Journées
d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest



Ménorragies et troubles de la coagulation



www.jupso.fr

Interface ville ■ hôpital






- Une évaluation subjective :
 - 20% des femmes ayant des règles normales les considèrent abondantes
 - 30% des femmes ayant des ménorragies les considèrent normales
- Objectiver l'abondance des règles
 - Score de Higham
 - Score >100: ménorragies: pertes sanguines > 80ml
 - Score >150: ménorragies importantes
 - 2 cycles avec score > 150: indication de prise en charge thérapeutique
- Evaluer le retentissement des ménorragies





Score de Higham

Date :		Jour des règles								
Serviette ou tampon		1 ^{er}	2 ^e	3 ^e	4 ^e	5 ^e	6 ^e	7 ^e	8 ^e	Points
	1 point/linge									
	5 points/linge									
	20 points/linge									
Caillots										
Débordements										
Total points										





- Trouble de l'hémostase dans l'exploration de ménorragies: ≈20% des cas
- Quel bilan d'hémostase pratiquer?
 - 1^{ère} intention: NFS, TP, TCK, Fibrinogène, facteur Willebrand antigène et activité, F VIII
 - En 2nde intention: consultation d'hémostase: fonctions plaquettaires, facteur XIII
- Quelle prise en charge?
 - Recommandations du club des pédiatres de la cometh:
 - **Ménométrorragies de l'adolescente et de la jeune femme ayant un trouble héréditaire de l'hémostase:** site de la Cometh
(www.cometh.net/actualités), revue du praticien, vol 69, avril 2019



Gestion des ménorragies de l'adolescente connue pour une anomalie de l'hémostase*

Vers l'âge de 10 ans, consultation systématique en hémostase (consultation CR-MHC, CRC-MHC) et auprès d'un endocrino- ou gynécopédiatre (réfèrent identifié pour la patiente et sa famille) avec : évaluation du stade pubertaire, explications du score de Higham, prescription d'une échographie pelvienne, ordonnances anticipées (acide tranéxamique, desmopressine, estroprogestatif, surveillance biologique du taux d'Hb...)

Toute prescription d'un progestatif ou d'un estroprogestatif doit se faire en collaboration avec un endocrino- ou gynécopédiatre

Lors de la survenue des ménarches : apprécier la sévérité de l'hémorragie :

- ▶ clinique : nombre de changes, caillots, durée du saignement, score de Higham
- ▶ biologique : hémogramme à J1 et J3 des règles

Traitement martial 2 ou 3 mois si besoin
± transfusion si Hb < 6 g/dL

PHÉNOTYPE HÉMORRAGIQUE MODÉRÉ (score de Higham entre 100 et 150)

Acide tranéxamique
20 mg/kg/j (max. 2 ou 3 g/j) dès J1 des règles

± prescription par endocrino- ou gynécopédiatre d'un traitement progestatif séquentiel 10 à 14 jours en 2^e partie du cycle
Ex : chlormadinone 5 à 10 mg de J15 à J25 du cycle

PHÉNOTYPE HÉMORRAGIQUE SÉVÈRE (score de Higham > 150)

Acide tranéxamique
Ex : 1 g en IVL puis 1 g/6 h *per os* dès le 1^{er} jour des règles et jusqu'à l'arrêt du saignement (max. 30 mg/kg/j chez la très jeune fille)

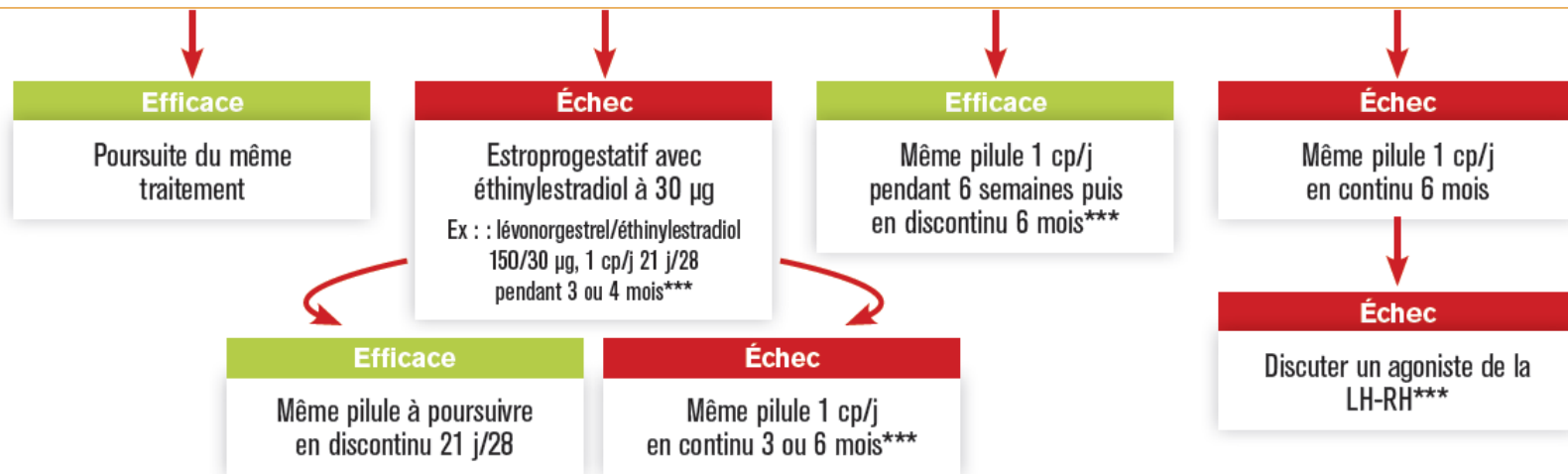
+ estroprogestatif avec éthinylestradiol à 30 µg en respectant les contre-indications
Ex : lévonorgestrel/éthinylestradiol 150/30 µg en 1 ou 2 prises les 3 premiers jours puis 1 prise/j

Envisager avec le spécialiste de l'hémostase la nécessité ou pas d'un traitement spécifique de l'anomalie de l'hémostase

- ▶ Desmopressine en spray nasal 150 à 300 µg de J1 à J2 ou J3 des règles pour certains déficits en facteur Willebrand ou certaines thrombopathies mineures
- ▶ Un traitement substitutif adapté au déficit connu**
(facteur Willebrand, transfusion de plaquettes ou injection de facteur VII activé recombinant pour les thrombopathies)

Envisager avec le spécialiste de l'hémostase la nécessité ou pas d'un traitement spécifique de l'anomalie de l'hémostase

- ▶ Desmopressine en spray nasal 150 à 300 µg de J1 à J2 ou J3 des règles pour certains déficits en facteur Willebrand ou certaines thrombopathies mineures
- ▶ Un traitement substitutif adapté au déficit connu**
(facteur Willebrand, transfusion de plaquettes ou injection de facteur VII activé recombinant pour les thrombopathies)



Proposition de prise en charge d'une patiente ayant des ménométrorragies dans un contexte de trouble de l'hémostase.

CRC-MHC : centre de ressources et de compétences-maladies hémorragiques constitutionnelles ; CR-MHC : centre de référence-maladies hémorragiques constitutionnelles ; Hb : hémoglobine ; IVL : voie intraveineuse lente ; LH-RH : luteinizing hormone releasing hormone (gonadolibérine).

* Maladie de Willebrand (type 1, 2, 3), déficits en facteur II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII, déficit en fibrinogène, thrombopathies et/ ou thrombopénies.

** Exemple de maladie de Willebrand sévère : traitement prophylactique lors des ménométrorragies et supplémentation en concentré de facteur Willebrand : - niveau 1 : 50 U/kg le 1^{er} jour des règles durant 2 cycles ; si le score reste > 185, on passe au niveau 2 ; - niveau 2 : 50 U/kg le 1^{er} et le 2^e jour durant 2 cycles ; si le score reste > 185, on passe au niveau 3 ; - niveau 3 : 50 U/kg le 1^{er}, le 2^e jour et le 3^e jour des règles.

*** Adaptation et suivi par endocrino- ou gynécopédiatre ; possibilité de discuter de la pose d'un dispositif intra-utérin imprégné au long cours.

29 & 30 novembre 2019

Bordeaux - Hôtel Pullman



20^{èmes} Journées
d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest



Vaccinations et troubles de la coagulation



www.jupso.fr

Interface ville ■ hôpital



- « le schéma vaccinal devra être poursuivi par voie sous cutanée »
 - Crainte de l'hématome musculaire surtout chez l'hémophile
- Oui, mais...
 - Pas d'étude prouvant ce risque
 - Diminution de l'immunogénicité des vaccins par voie sous cutanée?
 - Hors AMM pour beaucoup
 - Moins bonne tolérance locale
- [Intramuscular vaccination of haemophiliacs: Is it really a risk for bleeding?](#)
Hochart A, Falaise C, Huguenin Y, Meunier S. Haemophilia. 2019 Sep; 25(5):e322-e323. doi:10.1111/hae.13808. Epub 2019 Jun 14
- Article disponible sur le site de la Cometh (www.cometh.net/actualités)





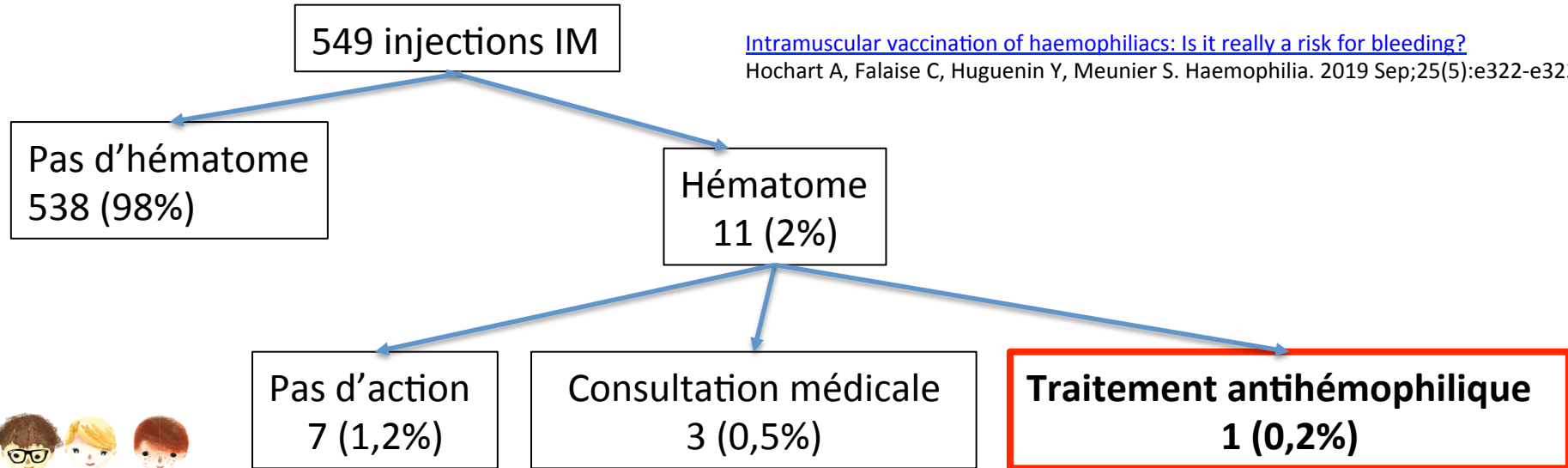
Intramuscular vaccination of haemophiliacs : Is it really a risk for bleeding ?

- Etude rétrospective
- Critères d'inclusion
 - hémophilie A ou B (F VIII ou IX < 2%)
 - diagnostic >2 mois de vie
 - suivis dans les centres de Lyon, Lille, Marseille et Bordeaux,
 - ≥ 1 vaccin par voie IM avant le diagnostic
 - Naissance entre 2000 et 2019
- N=113, 549 vaccins





n	Hémophilie A	Hémophilie B	F VIII-IX <1%	F VIII-IX: 1-2%
113	98 (87%)	15 (13%)	97 (86%)	16 (14%)





Conclusions

- Vaccination IM semble possible
 - Précautions: un matin, zone facilement comprimable, petite aiguille, compression manuelle 10 minutes sans frotter, observation parentale
- Autres troubles de l'hémostase? IM pour la maladie de Willebrand, sous cutané pour les thrombopathies sévères (Glanzmann, Bernard soulier)
- Recommandations uniquement pour les vaccins



29 & 30 novembre 2019

Bordeaux - Hôtel Pullman



20^{èmes} Journées
d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest



Hémophilie : la révolution est en marche



www.jupso.fr

Interface ville ■ hôpital



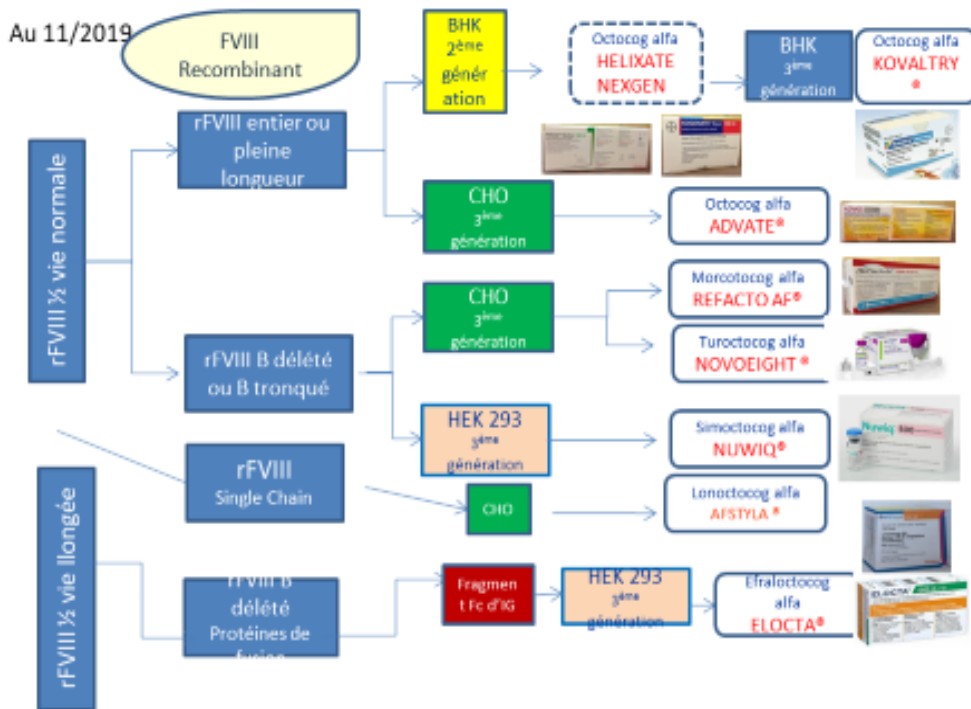
Facteurs VIII actuels

Plasmatique

Factane®



Octanate®





F IX actuels

Au 11/2019
Recombinant

Plasmatisques

Betafact®



Mononine®



Octafix®



rFIX ½ vie normale

rFIX entier ou
pleine
longueur

CHO
3^{ème}
génération

Nonacog alfa
BENEFIX®



CHO
3^{ème}
génération

Nonacog
gamma
RIXUBIS®



rFIX ½ vie allongée

rFIX
Protéines de
fusion

Fragment
Fc d'IG

Cellule
HEK 293

Efrénonacog
alfa
ALPROLIX®



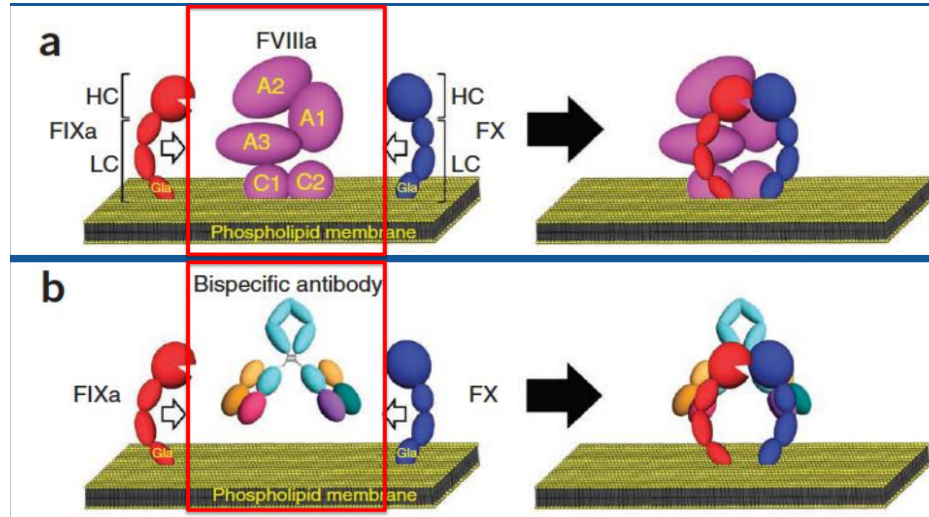


- **Hémophilie B**
 - Facteur IX à $\frac{1}{2}$ vie prolongée: ALPROLIX®
 - $\frac{1}{2}$ vie x4-5: espacement des prophylaxies à 1 injection/semaine voire 10-15 jours
 - Diminution des injections en contexte traumatique/chirurgical
 - IDELVION® en attente
- **Hémophilie A**
 - HEMLIBRA® =Emicizumab
 - F VIII-Xten: phase 3 pour 2020: $\frac{1}{2}$ vie \approx 40h
 - F VIII sous cutané: phase1-2
- **Hémophilie A et B**
 - Ré-équilibre du système de coagulation
 - Anti-antithrombine 3
 - Anti –TFPI
 - Thérapie Génique





HEMLIBRA® : mode d'action



Remplace l'action du FVIIIa en se liant à la fois au FIXa et au FX afin de les rapprocher suffisamment pour permettre l'activation du FX par le FIXa
 → déclenche l'activation du reste de la cascade de la coagulation, restaurant la fonction de coagulation normale





- HEMLIBRA®
 - Voie sous cutanée
 - Traitement prophylactique uniquement
 - Transformation d'une hémophilie A sévère en hémophilie A mineure (équivalent F VIII 10-30%), pas d'effet pic
 - Une injection/sem, voire 1/15jours ou 1/mois
 - AMM 2019: hémophilie A ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII. HEMLIBRA® peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.
 - Transformation du phénotype hémorragique et de la Qdvie de ces patients
 - AMM 2020: prophylaxie dans l'hémophilie A sévère? HEMLIBRA® peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge?



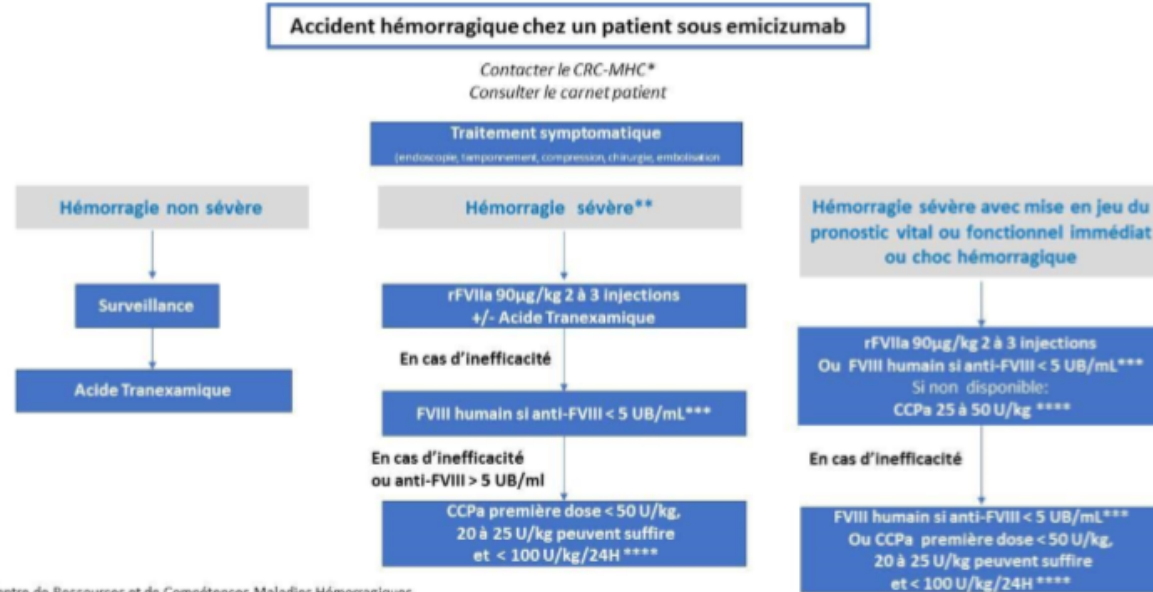


- HEMLIBRA[®] : quels traitement en cas d'hémorragie/chirurgie
 - **Hémophilie A avec inhibiteur**
 - Rien ou EXACYL[®] seul!
 - NOVOSEVEN[®] en 1^{ère} intention
 - FEIBA[®] 25-50UI/kg en 2^{ième} intention
 - F VIII si inhibiteur saturable
 - Recommandations filière MHEMO: <https://mheмо.fr/documentation/les-referentiels/>
 - **Hémophilie A sans inhibiteur**
 - Rien ou EXACYL[®] seul
 - F VIII: même dose qu'en l'absence d'HEMLIBRA[®], arrêt plus rapide





Figure 1 : Prise en charge d'une personne atteinte d'hémophilie A avec inhibiteur traitée par emicizumab (Hemlibra®) dans un contexte d'hémorragie



* Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques

** Perte de ≥ 2 g/dl ou transfusion de ≥ 2 CGR

*** Titrage de l'Ac anti-FVIII récent (< 1 mois) par une méthode chromogénique utilisant des réactifs bovins et entre 2 à 3 heures après arrêt du rFVIIa

**** Surveillance des plaquettes, des LDH, de la fonction rénale, de l'haptoglobine et du frottis sanguin avec la recherche de schizocytes





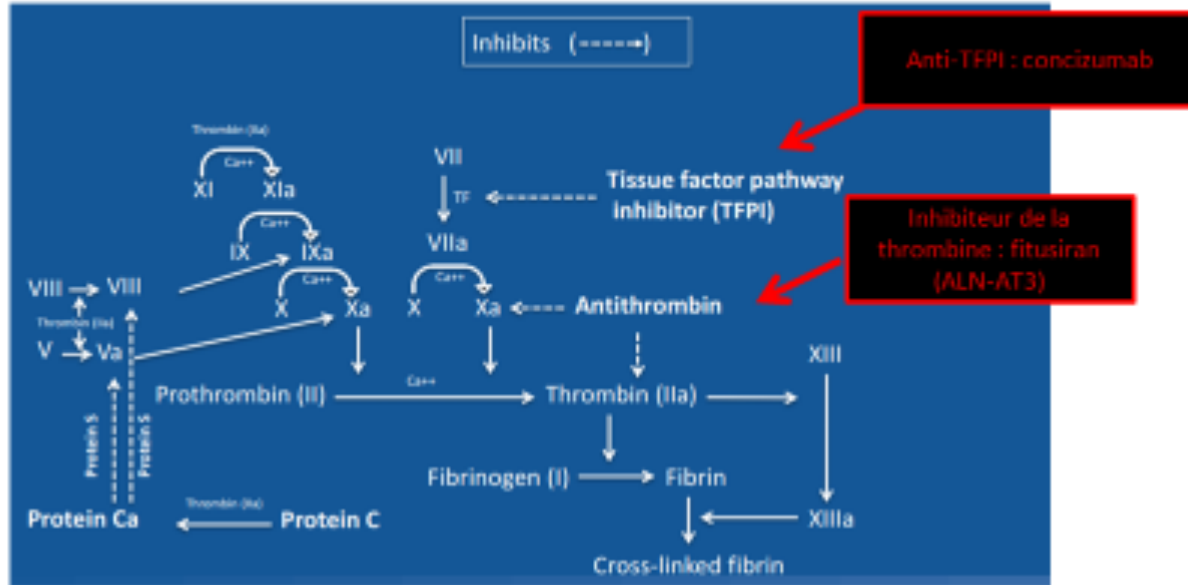
HEMLIBRA® et biologie

Tests affectés	Tests non affectés
TCA et tous les tests basés sur le TCA (raccourcissement)	Fibrinogène mesuré par la technique Claus
Recherche et titrage d'inhibiteurs anti FVIII	Temps de Quick
Dosage chromométrique en un temps du FVIII	Dosage des facteurs du complexe prothrombinique (FII, V, VII, X)
Dosage chromogénique du FVIII (et du FIX) avec réactifs humains (augmentation non proportionnelle)	Dosage chromogénique du FVIII avec réactifs bovins
Fibrinogène mesuré par des techniques dérivées du TP (sous-estimation)	Recherche et titrage d'inhibiteurs anti FVIII par une méthode chromogénique utilisant des réactifs bovins
Dosages des facteurs IX, XI, XII (augmentation non proportionnelle)	Temps de Thrombine
Recherche d'ACC type lupique	Activité anti-Xa
Mesure de l'ACT (raccourcissement)	Antithrombine
	DDimères et autres tests immunologiques (ELISA, ELFA...)





Inhibiteurs d'inhibiteurs de la coagulation



Voie sous cutanée





- **Thérapie génique**

- Vecteurs AAV, 1 injection IV unique
- Etudes en cours
 - Hémophilie A: 7 études, dont 1 de phase 3
 - Hémophilie B: 5 études, dont 3 de phase 3
 - Aucune étude pédiatrique
- Guérison de l'hémophilie pour tous en 2030 ?





Un peu de lecture...

- PNDS hémophilie:
 - https://www.has-sante.fr/jcms/c_483032/fr/hemophilie
- PNDS Maladie de Willebrand:
 - https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2876005/fr/maladie-de-willebrand
- PNDS Maladie de Glanzmann:
 - en cours de finalisation





Et surtout, n'hésitez pas :

- CRTH Bordeaux
 - Adultes : Sabine Castet
 - Enfants : Yoann Huguenin
 - Jour : 05-56-79-48-79
 - Urgences, nuit, we, jours fériés : 06-10-17-34-63
 - yoann.huguenin@chu-bordeaux.fr





Qui fait quoi en hémato bénigne au CHU ?

- Drépanocytose : Camille Runel, Marie Lagarde
- Neutropénie, PTI, AHAI, déficit immunitaire : Nathalie Aladjidi
- Sphérocytose, thalassémie, déficit PK, G6PD, hémostase (hémorragie et thrombose) : Yoann Huguenin
- Bilan d'anémie : tous

