

Rôles émergents des facteurs de coagulation : Focus sur le FIX

Pr Valérie PROULLE

Service Hématologie Biologique

Unité Hémostase Clinique

Centre de Ressources et de Compétences
Maladies Hémorragiques Rares

CHU Reims

Conflits d'intérêt

Bayer

CSL Behring

NovoNordisk

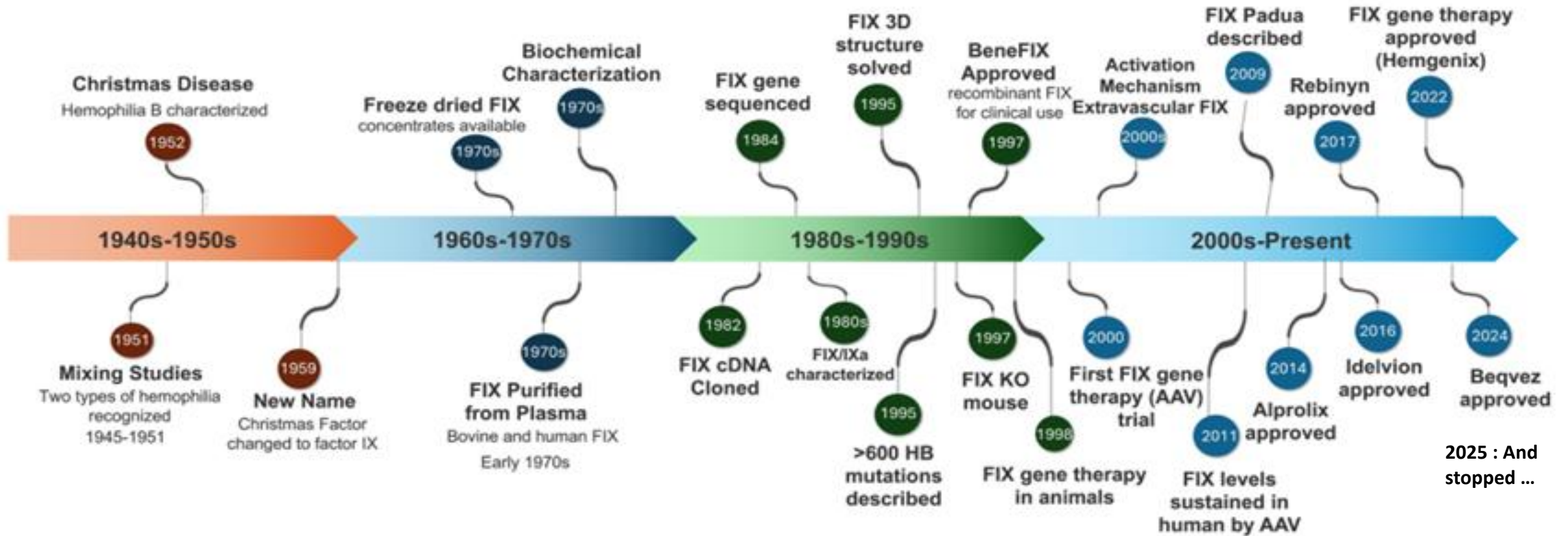
Pfizer

Roche

SOBI

Takeda

Quelques points clés ...



2025 : And stopped ...

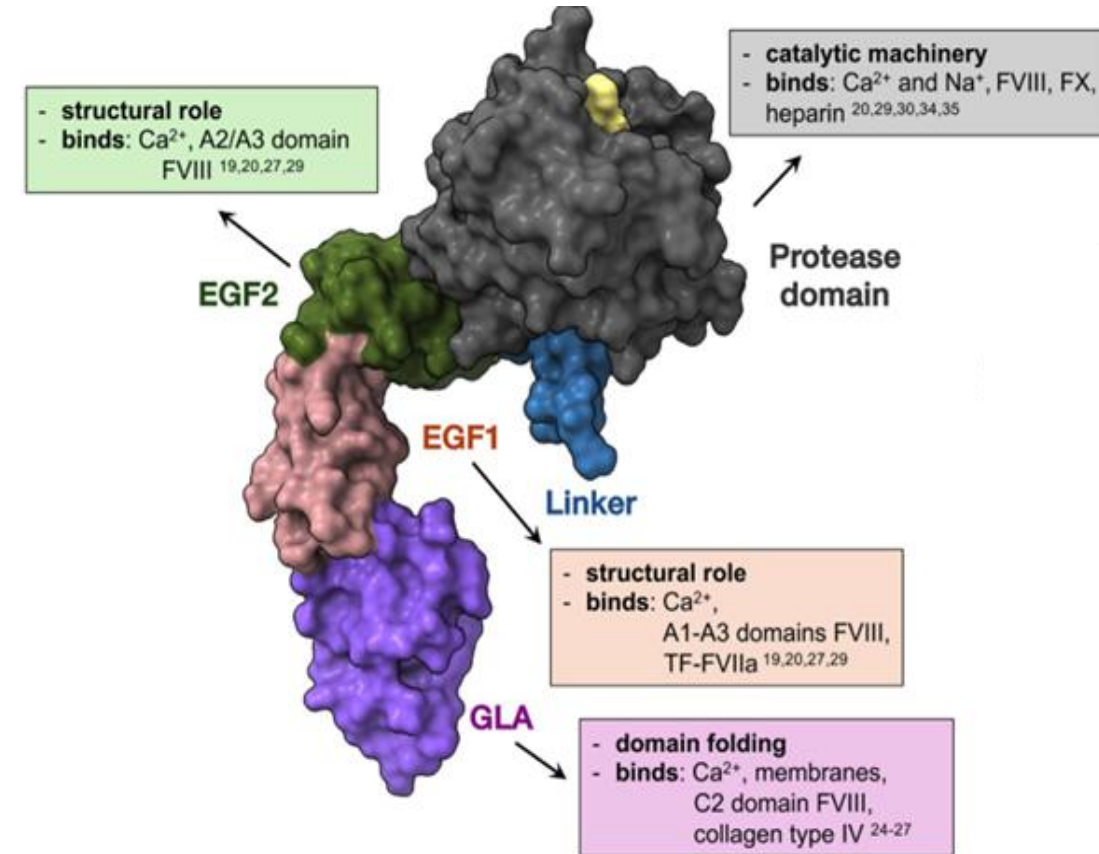
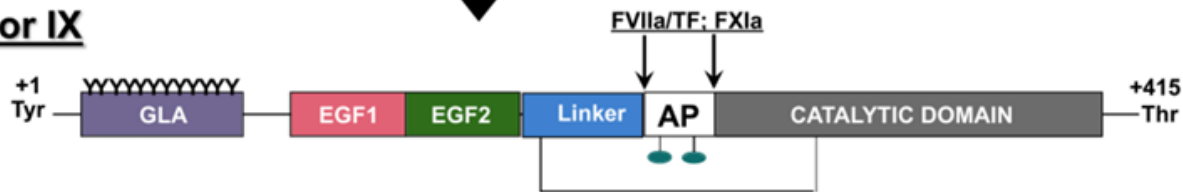
Structure du FIX

Pre-Pro-Factor IX



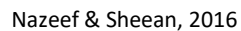
REMOVAL OF SP and PRO
PTMs MODIFICATIONS

Mature Factor IX

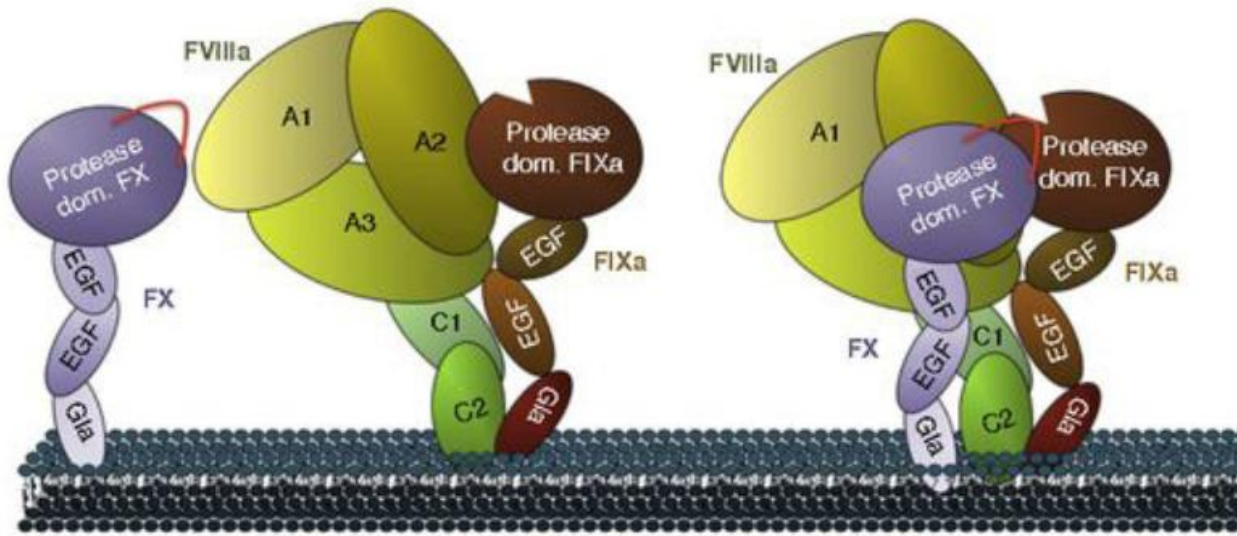


- F9
- Xq27.1
- 39 Kb
- 8 ex 7 In
- FIX : sc 57 Kd
- FIXa : 2c 45 Kd

CSL Behring

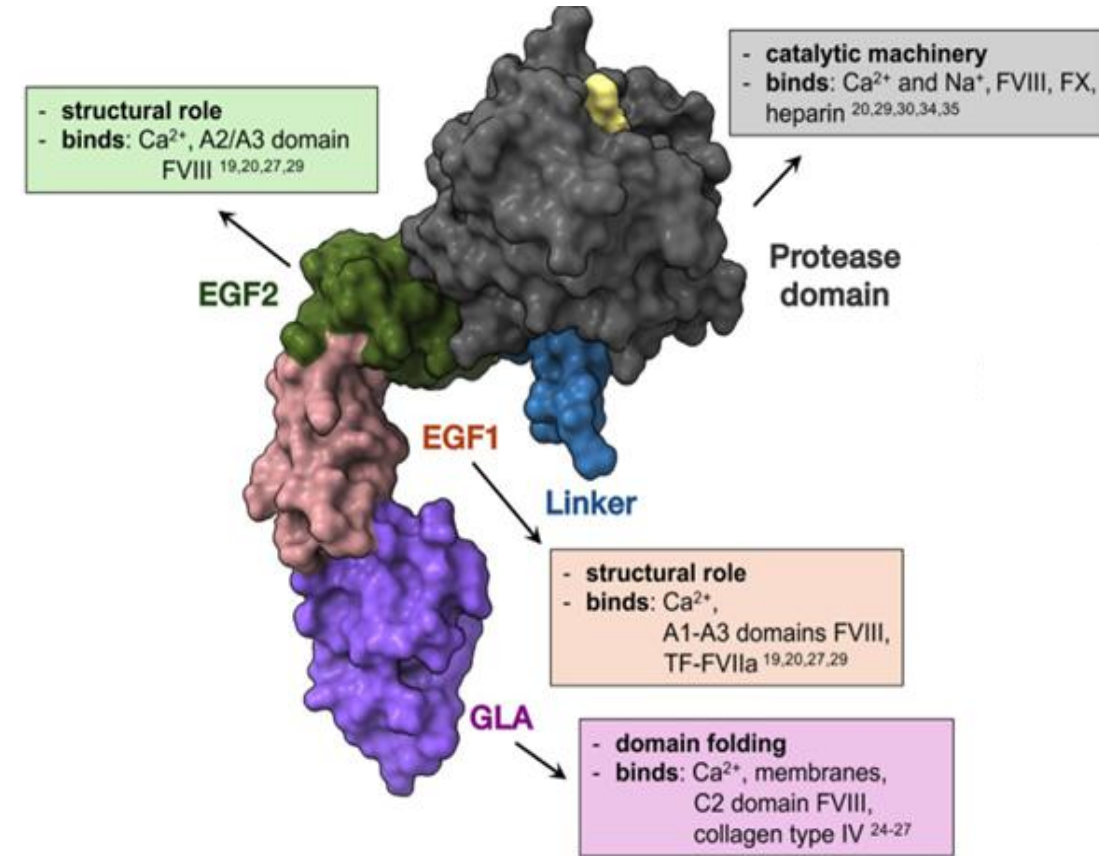


Relation structure fonction



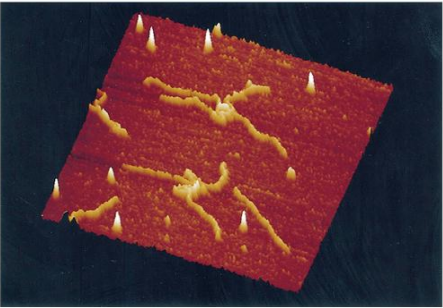
Lenting, 2017

Complexe Tenase
(Membrane, FIXa, FVIIIa, Ca)
= x 1,000 000 FX → FXa



Ivanciu & Camire, 2025

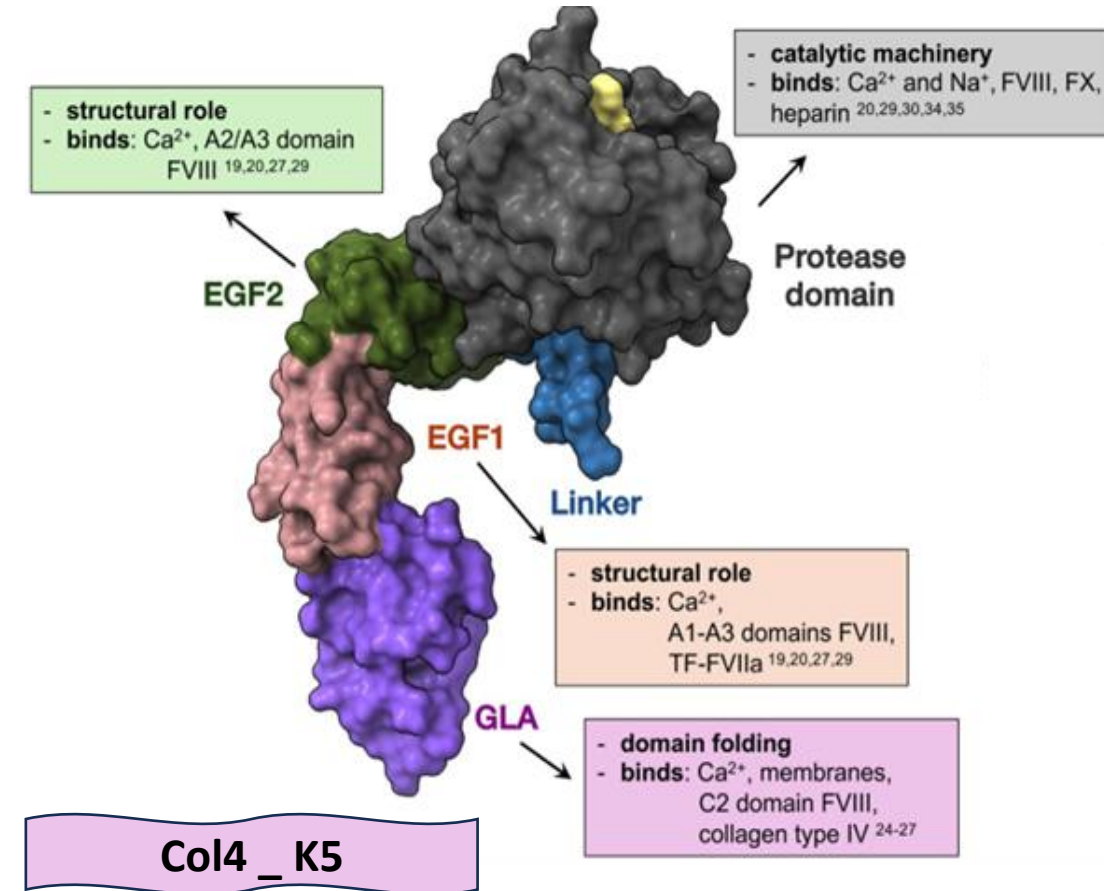
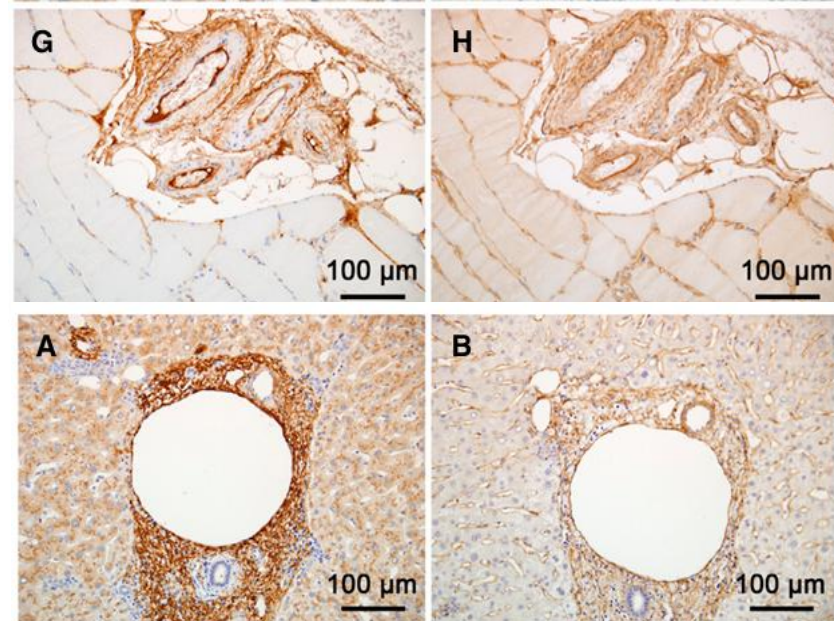
Relation structure fonction du FIX



Microscopie électronique
(Col4 – FIX) Wolberg, 1997

FIX endogène

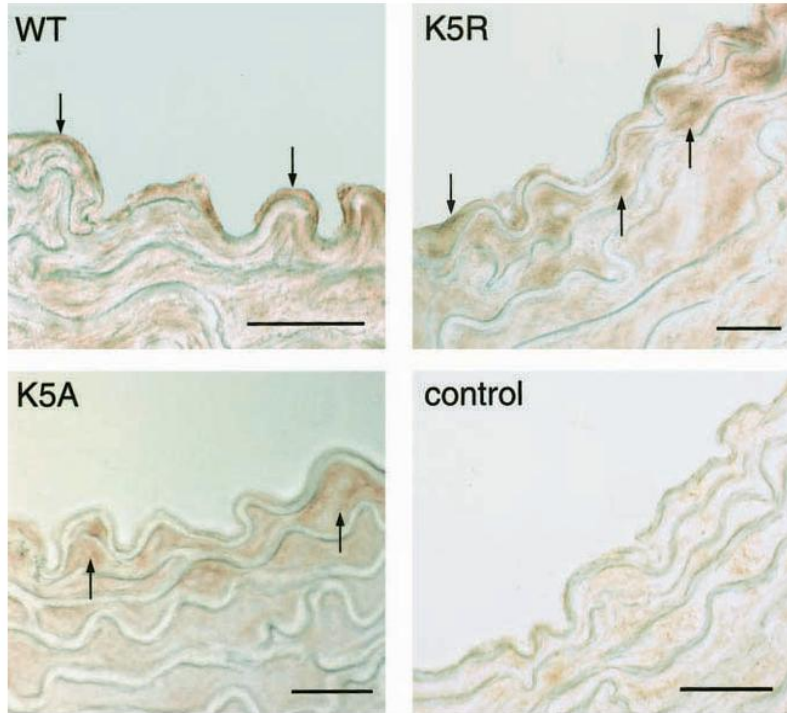
Collagène IV



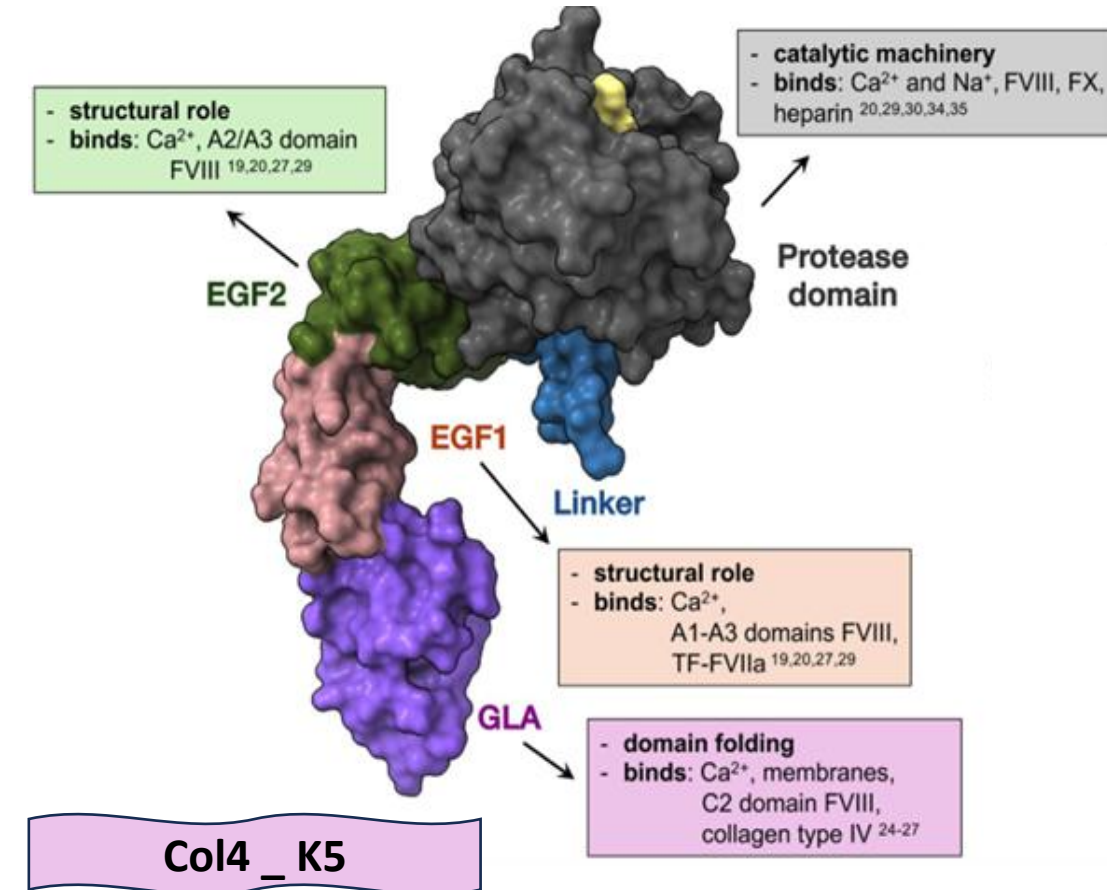
Ivanciu & Camire, 2025

Immunohistochimie de section de vaisseaux
Et de foie humains Cooley, 2016

Relation structure fonction du FIX

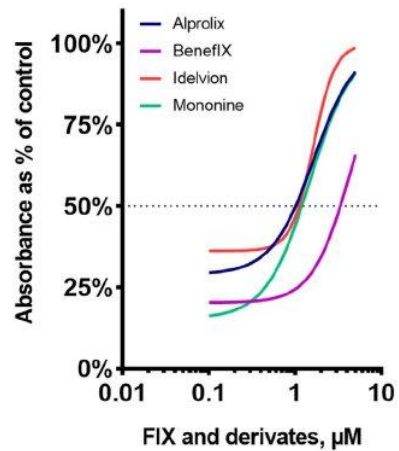


Section d'aorte murine : site de liaison K5 Gui, 2002

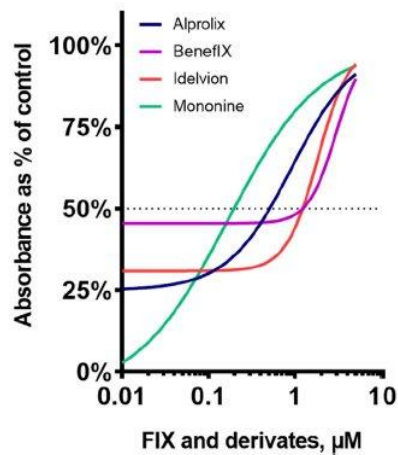


Relation structure fonction du FIX

FIX binding properties to type IV collagen

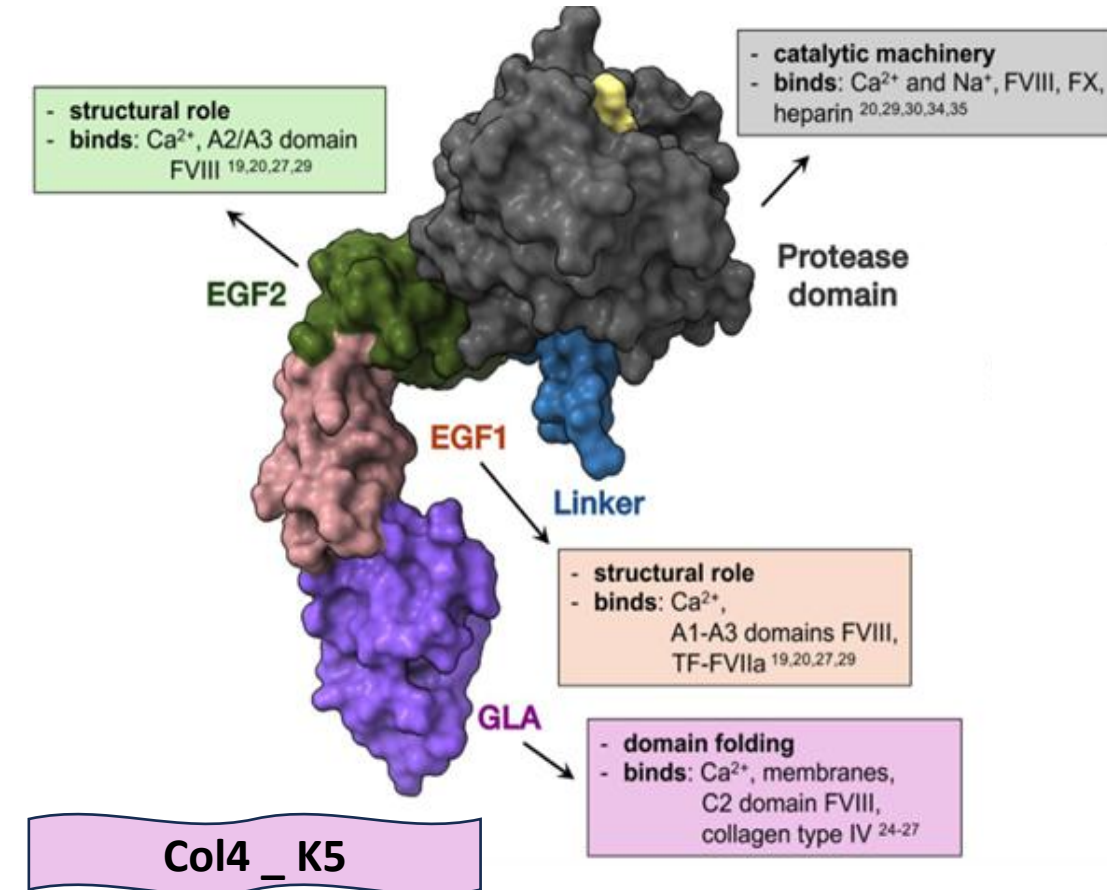


FIX binding properties to type I collagen



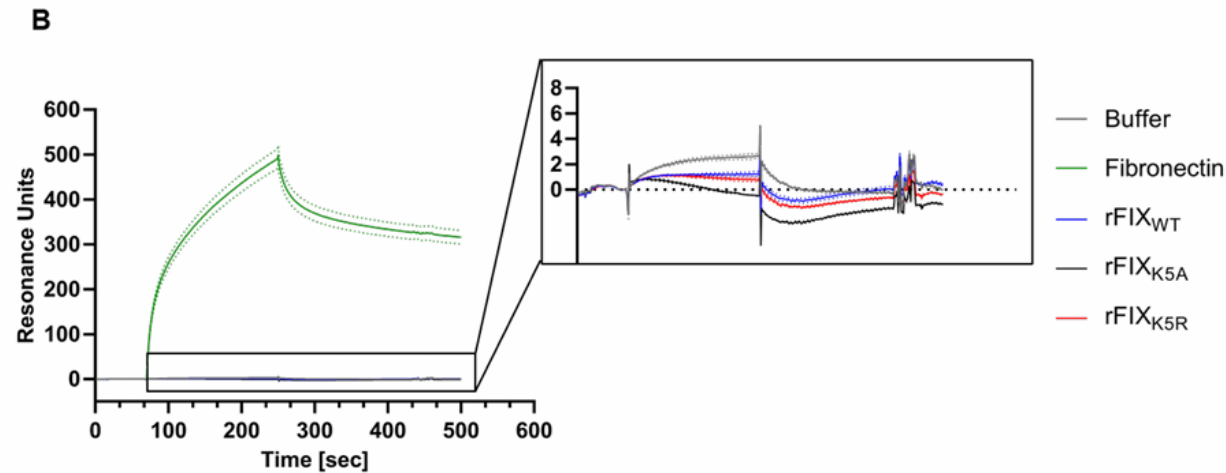
Fixation du FIX et des FIX-EHL sur du Collagène IV et I
(ED50 Col4 : 1.45-4.33 ; Col1 : 0.17-2.93)

Leuci, 2023



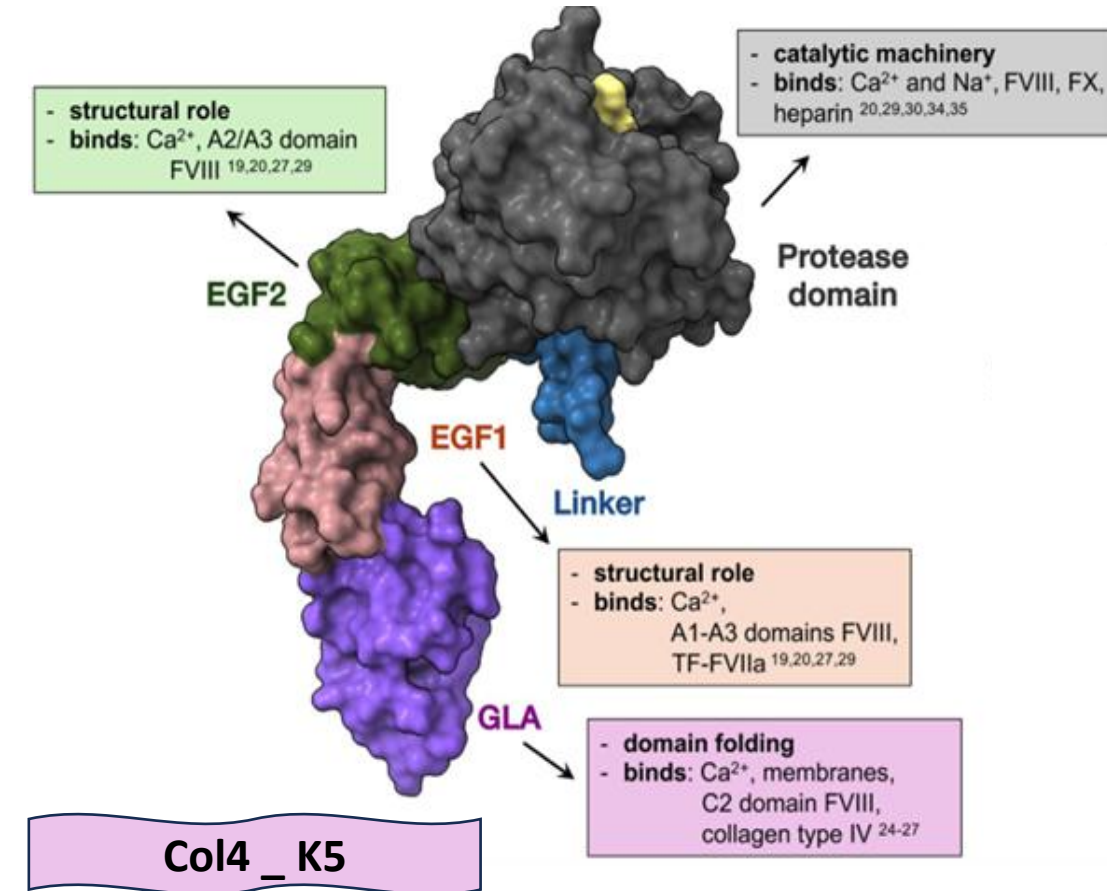
Ivanciu & Camire, 2025

Relation structure fonction du FIX



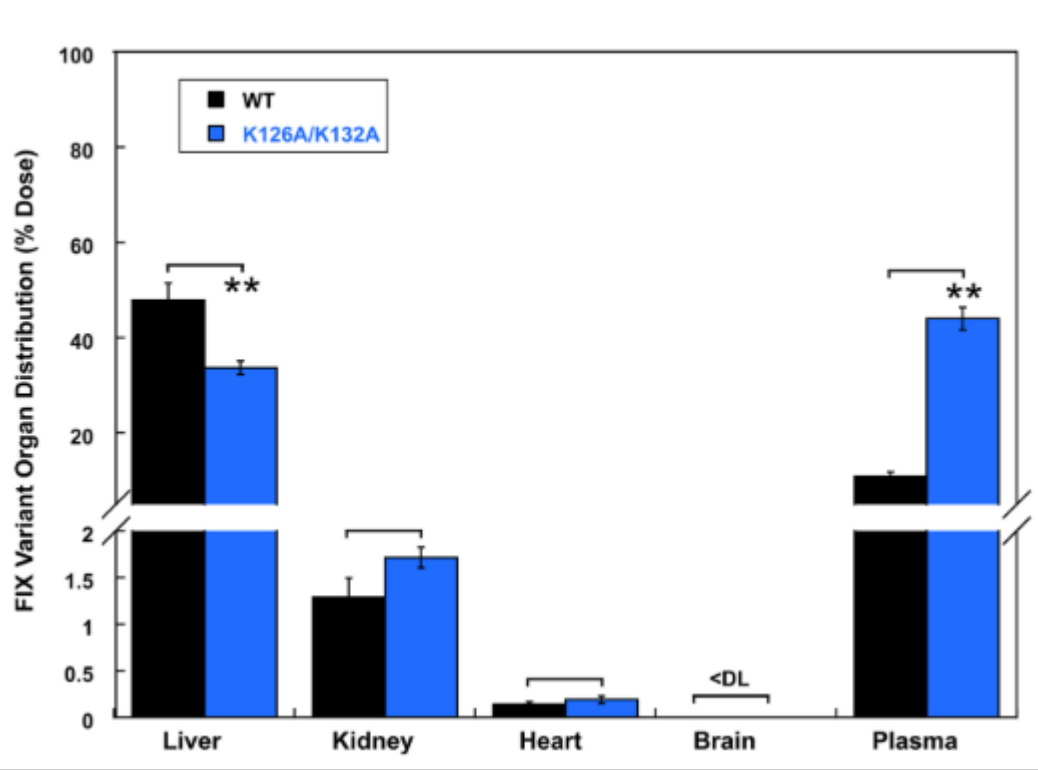
Aucune fixation en Spectroscopie de résonance plasmonique du FIX et des mutants perte (K5A) /gain de fonction (F5R) (malgré efficacité clinique *in vivo*)

Machado, 2023



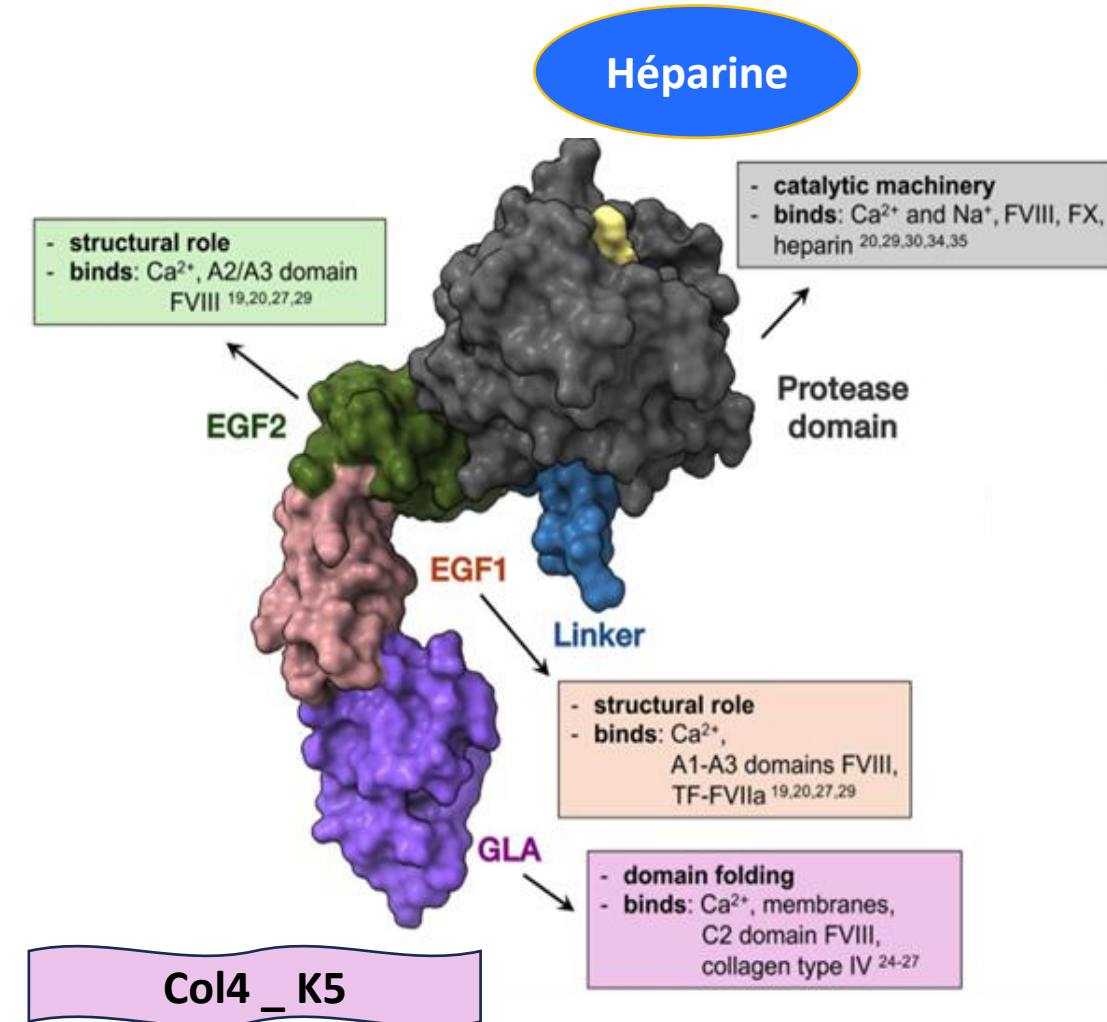
Ivanciu & Camire, 2025

Relation structure fonction du FIX



Fixation tissulaire du FIX après injection IV chez des souris HB : FIX WT et **FIX mutant dans l'exosite de liaison à l'héparine (rupture de la liaison FIX-Héparine)**

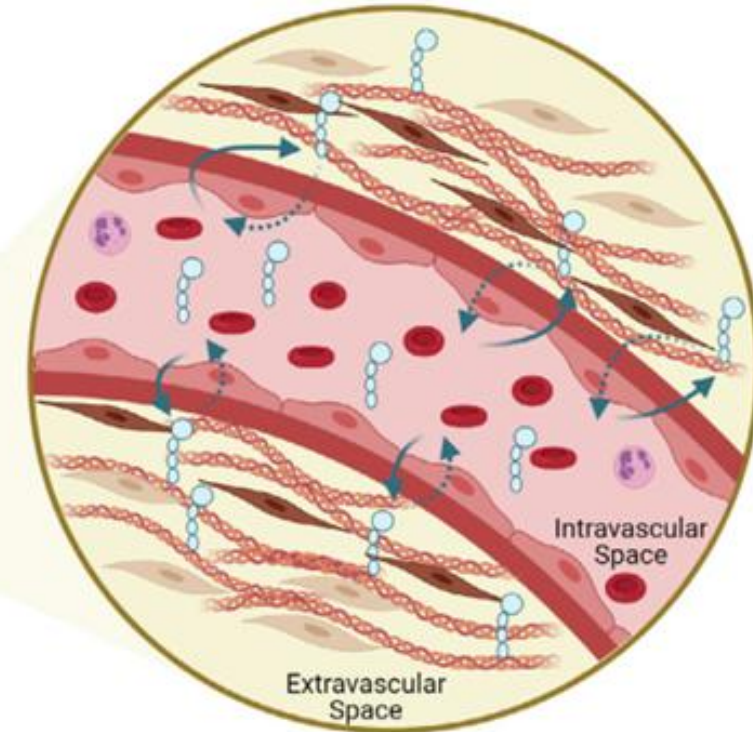
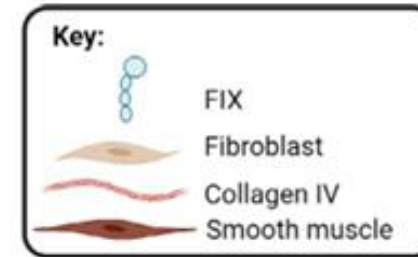
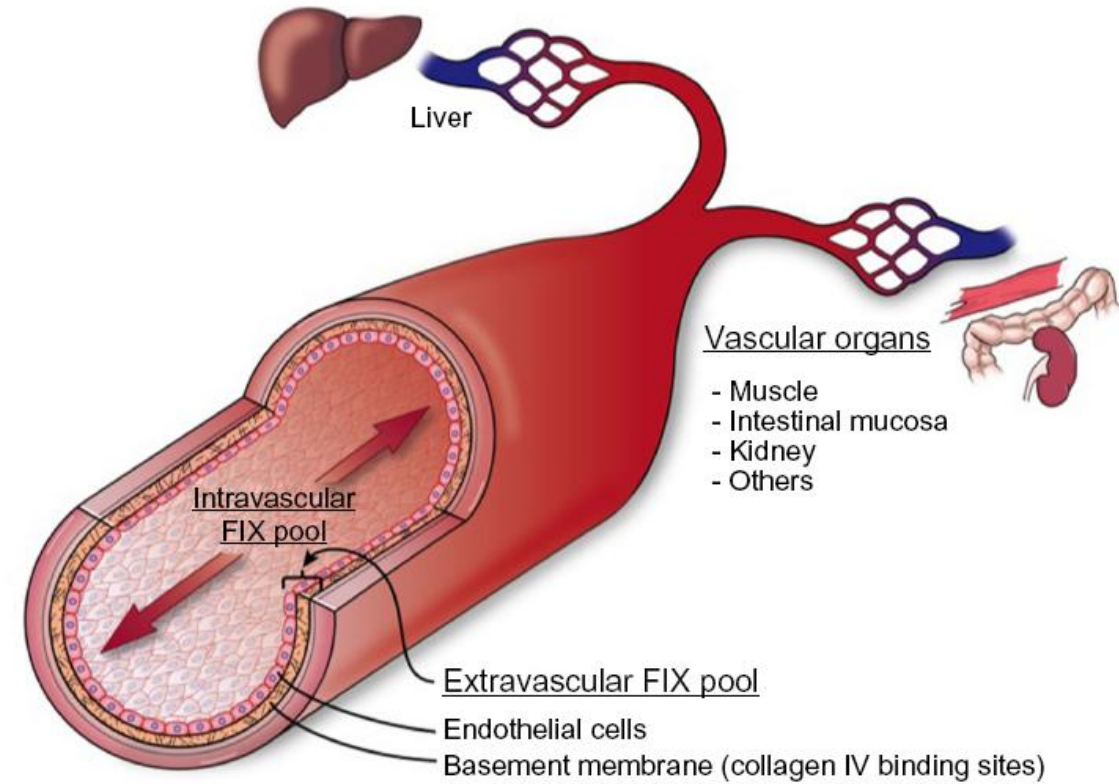
Westmark, 2024



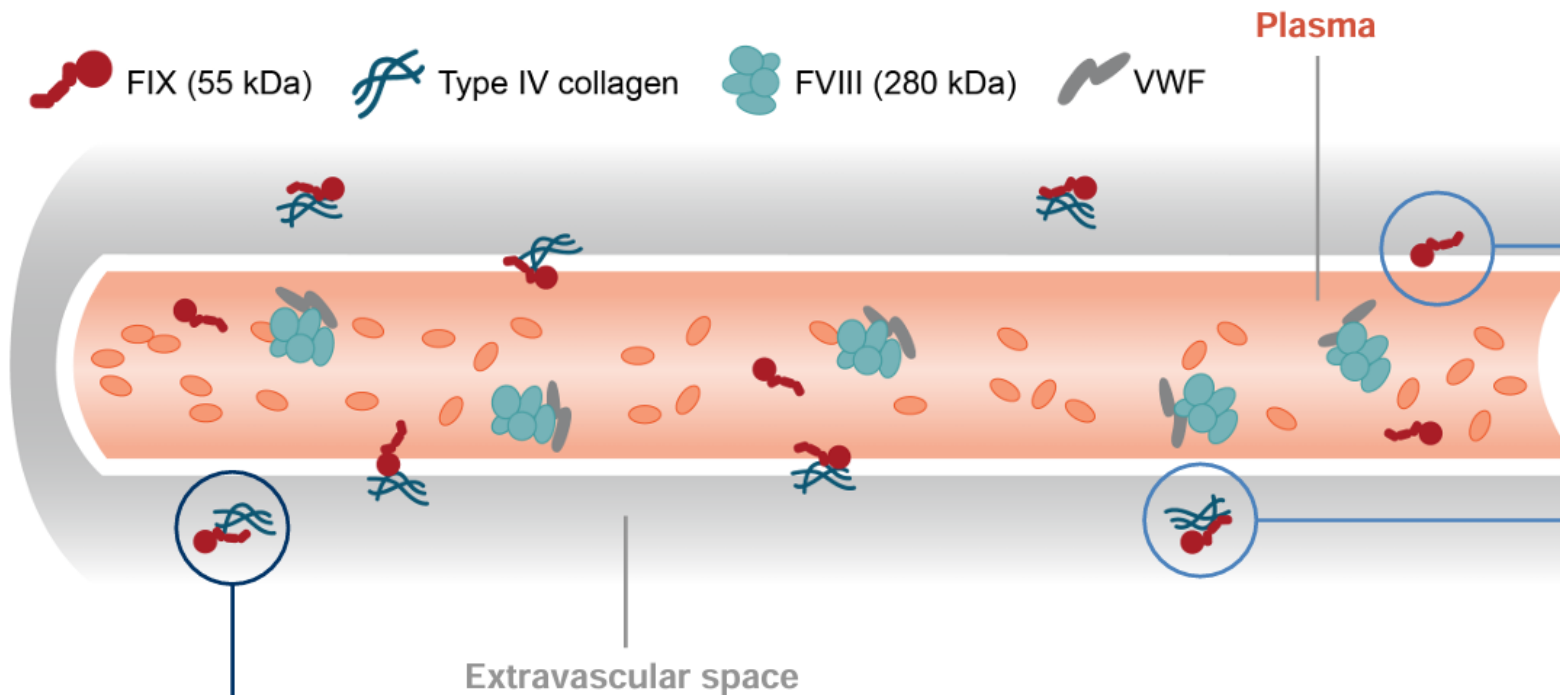
Ivanciu & Camire, 2025

Distribution du FIX

FIX plasmatique et FIX extra-vasculaire



Le FIX extra-vasculaire



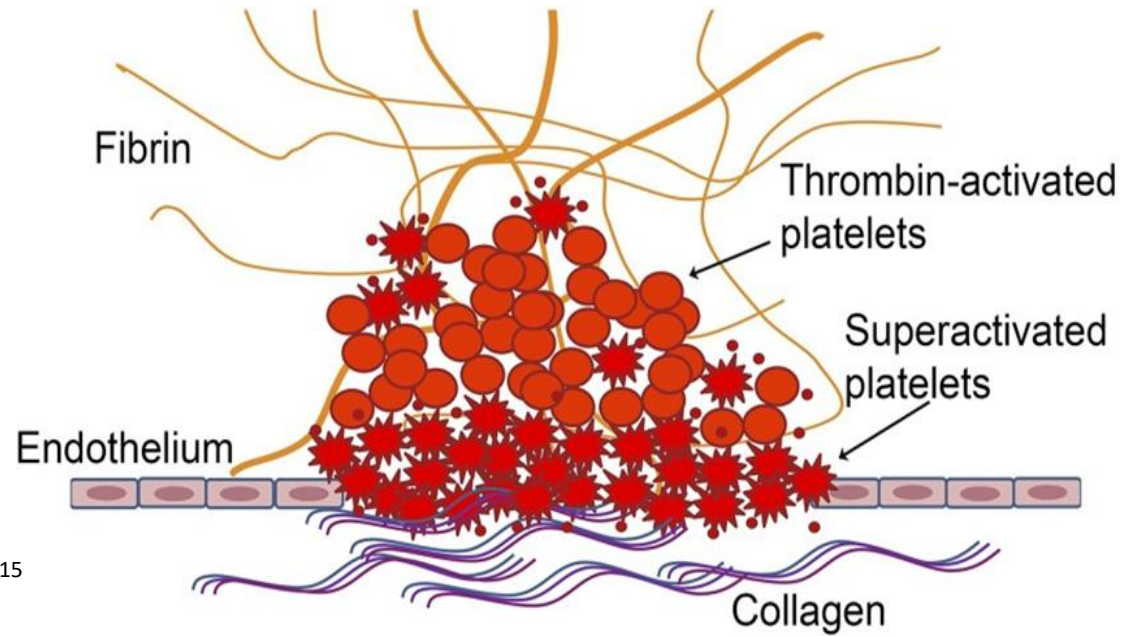
Scientific evidence

- FIX, unlike FVIII, **rapidly distributes** out from the plasma pool and into the **extravascular space**
- Endogenous FIX has a **high V_D** and is in **dynamic equilibrium** between plasma and the extravascular compartment
- FIX co-localizes and binds with **type IV collagen**
- Approximately two-thirds of total FIX exists **reversibly bound** to type IV collagen in the vessel wall and the extravascular space
- FIX binding to type IV collagen may produce **an extravascular reservoir** of FIX extending the plasma hemostatic role

Clinical implications

- Plasma FIX activity alone **may not be reflective** of the hemostatic potential of FIX prophylactic treatment
- EHL FIX products, when used as prophylactic treatment, achieve **similar bleed rates** but a **wide range of FIX plasma trough levels**
- FIX is present in **tissues outside the plasma** compartment, with functional FIX detected in **synovial fluid**
- Extravascular FIX could be relevant for **controlling and preventing** both clinical and subclinical bleeds

FIX, plaquettes et GPVI



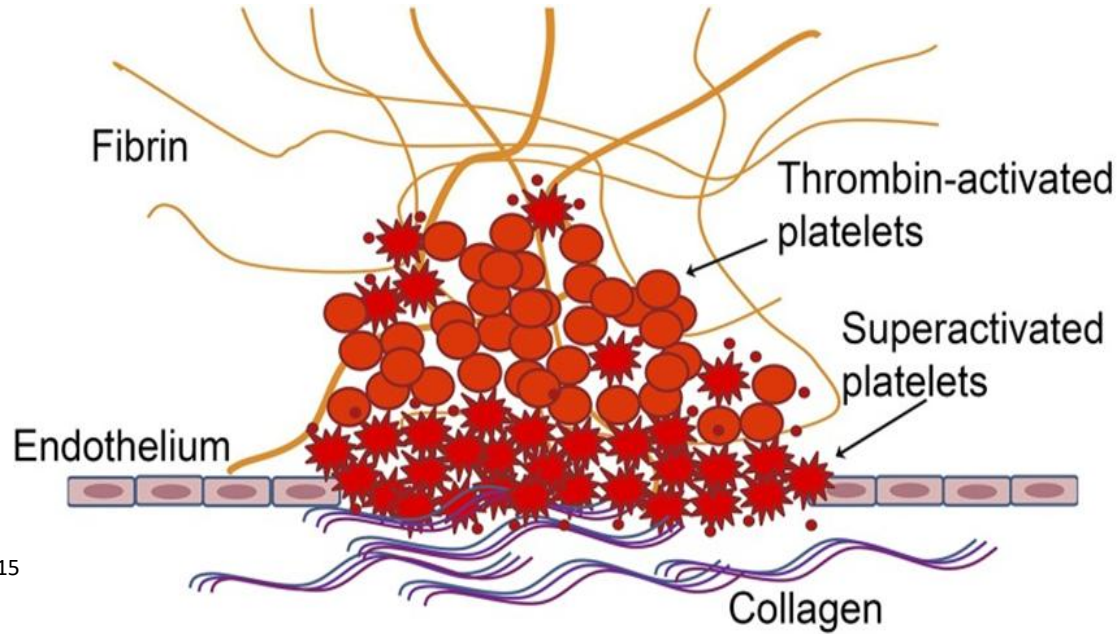
Pratt, 2015

Plaquettes activées par la Thrombine

Plaquettes Super-activée

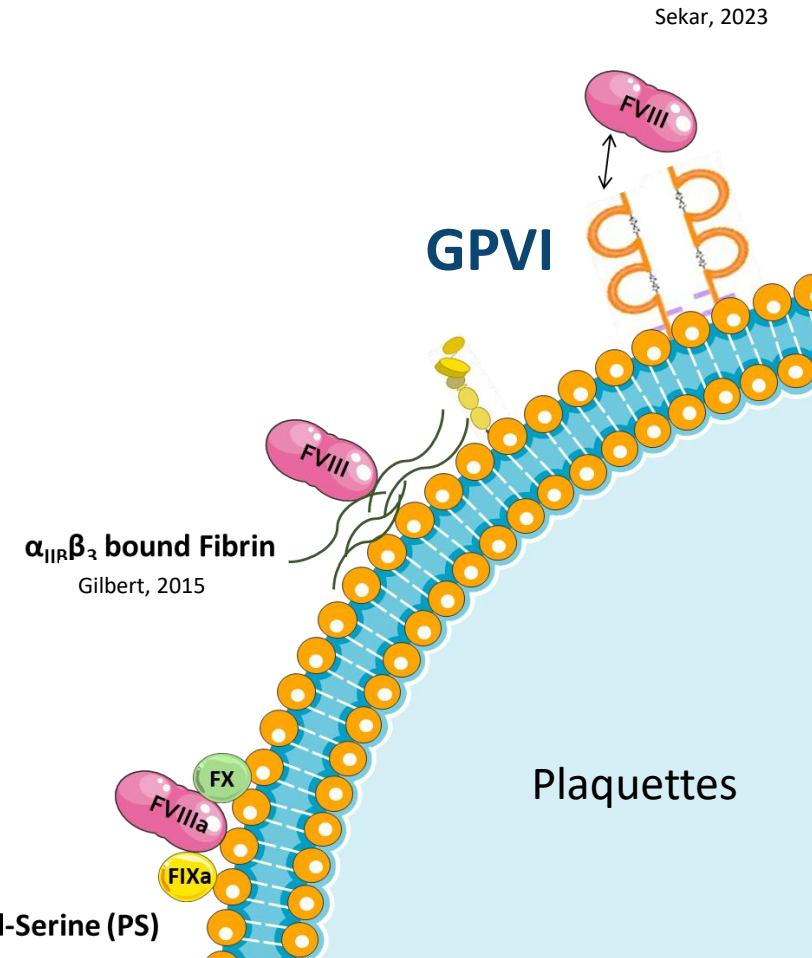
= Activation par Thrombine + Collagène (**GPVI**)

FIX, plaquettes et GPVI



Pratt, 2015

Plaquettes activées par la Thrombine
Plaquettes Super-activée
= Activation par Thrombine + Collagène (**GPVI**)

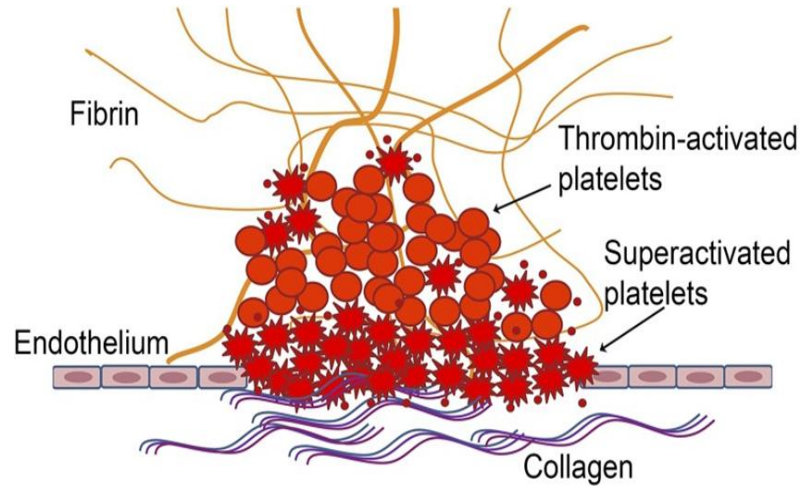


Sekar, 2023

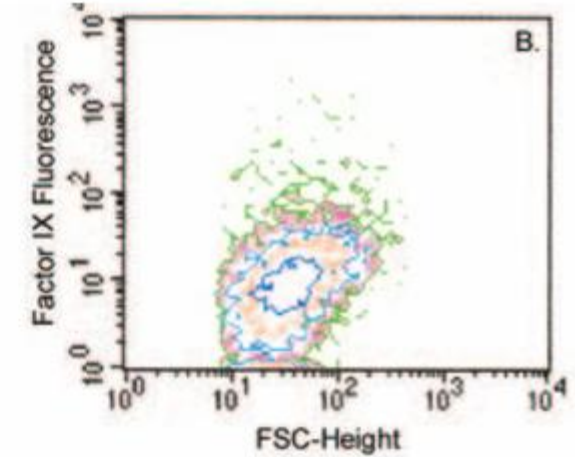
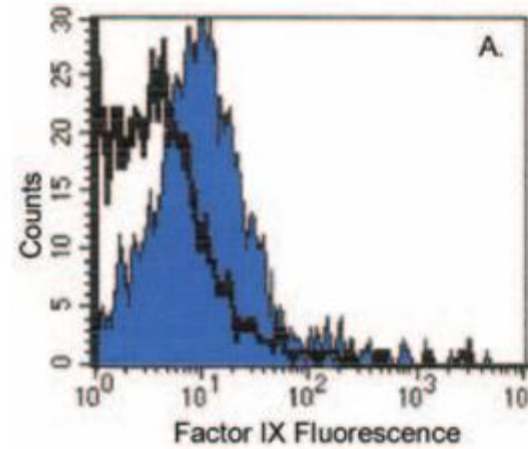
Gilbert, 2015

FIX, plaquettes et GPVI

Détection du FIX à la surface des plaquettes
Après activation par la thrombine



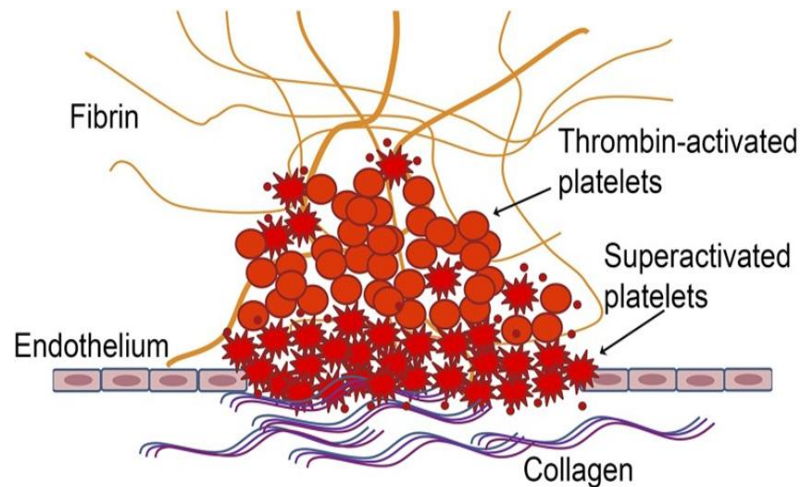
Pratt, 2015



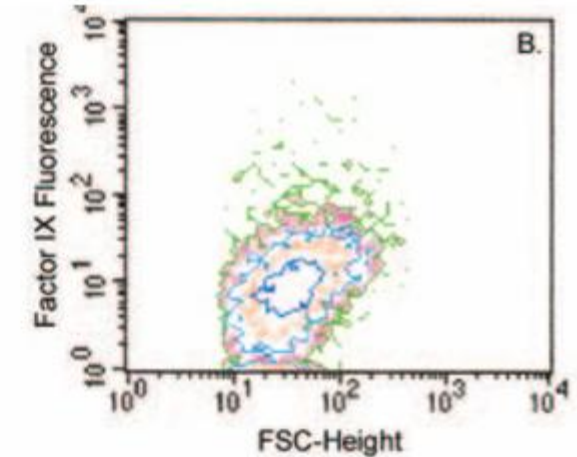
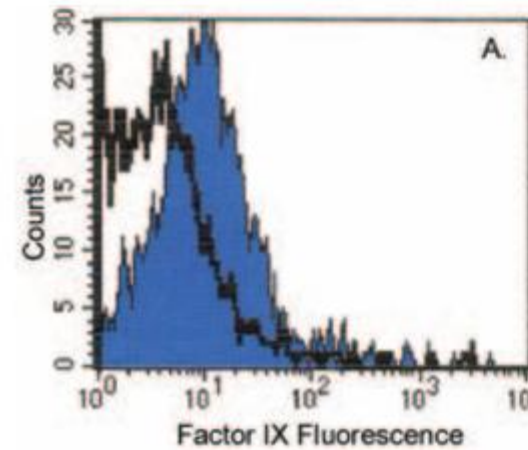
Kempton, 2005

FIX, plaquettes et GPVI

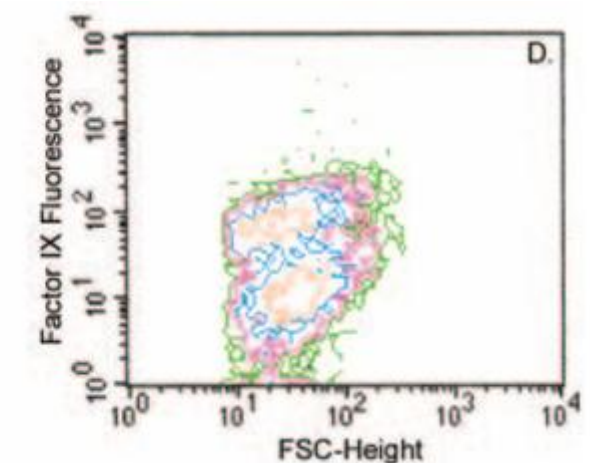
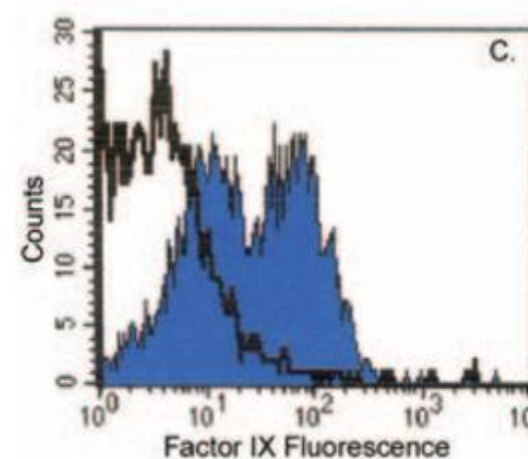
Détection du FIX à la surface des plaquettes
Après activation par la thrombine



Pratt, 2015



Après activation par la thrombine + Convulxin (GPVI)



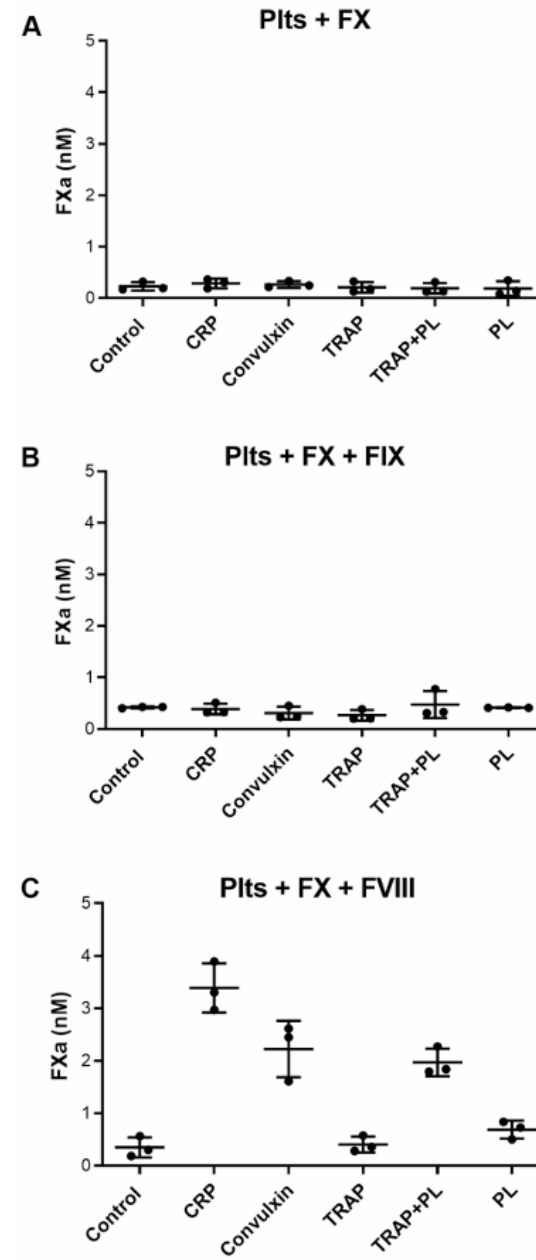
Kempton, 2005

FIX, plaquettes et GPVI

Génération de FX activé
En système purifié

Plaquettes lavées
+/- Facteurs X, IX et VIII

Activation plaquettaire
GPVI (CRP Convulxin)
PAR (TRAP)



L'activation plaquettaire
par la voie dépendante de GPVI
(Convulxin, CRP)

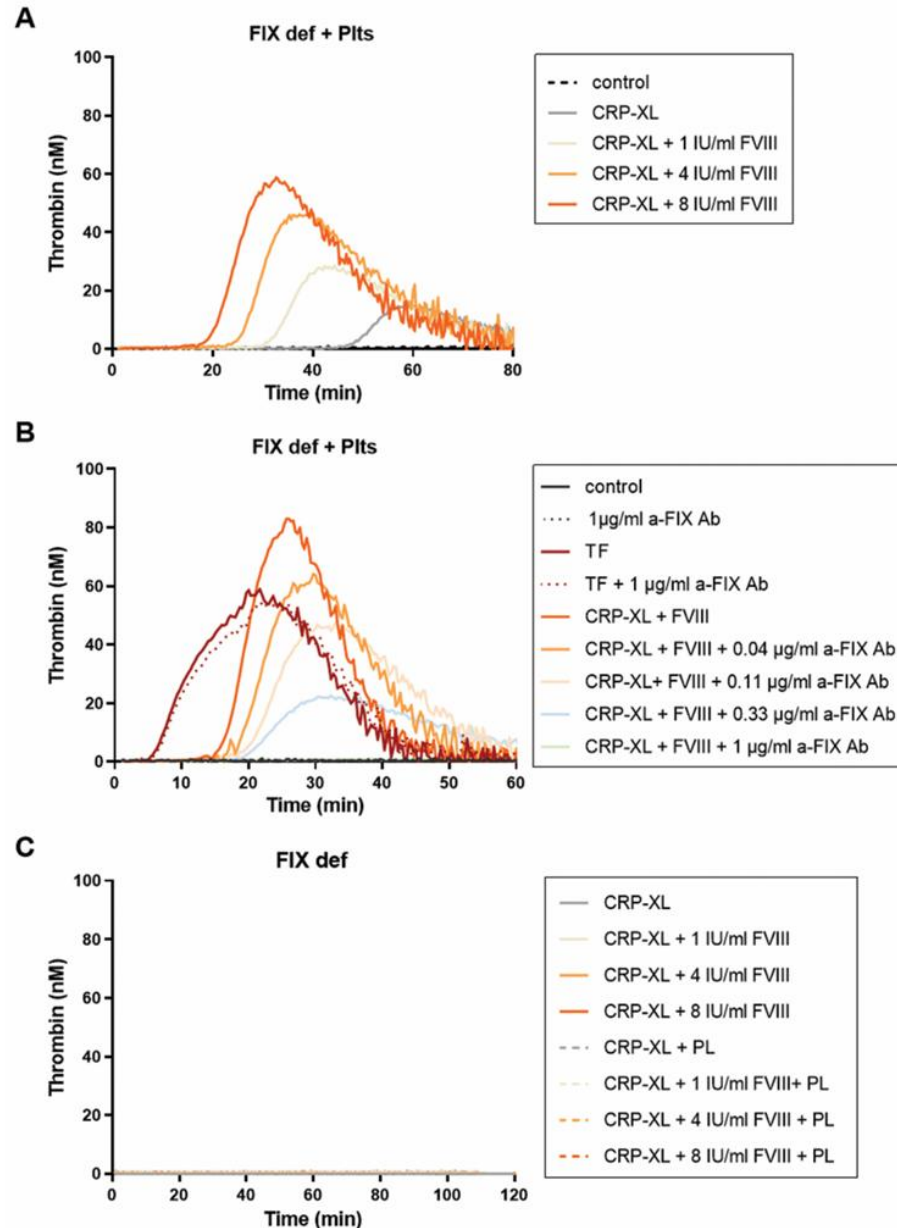
- permet la génération de FX activé
- en présence de FX et de FVIII

= libération de FIXa

FIX, plaquettes et GPVI

Génération de thrombine
En système purifié

Plaquettes lavées
Plasma déficient en FIX
+ FX
+ FVIII
+/- anticorps anti-FIX



L'activation plaquettaire
par la voie dépendante de GPVI
(Convulxin, CRP)

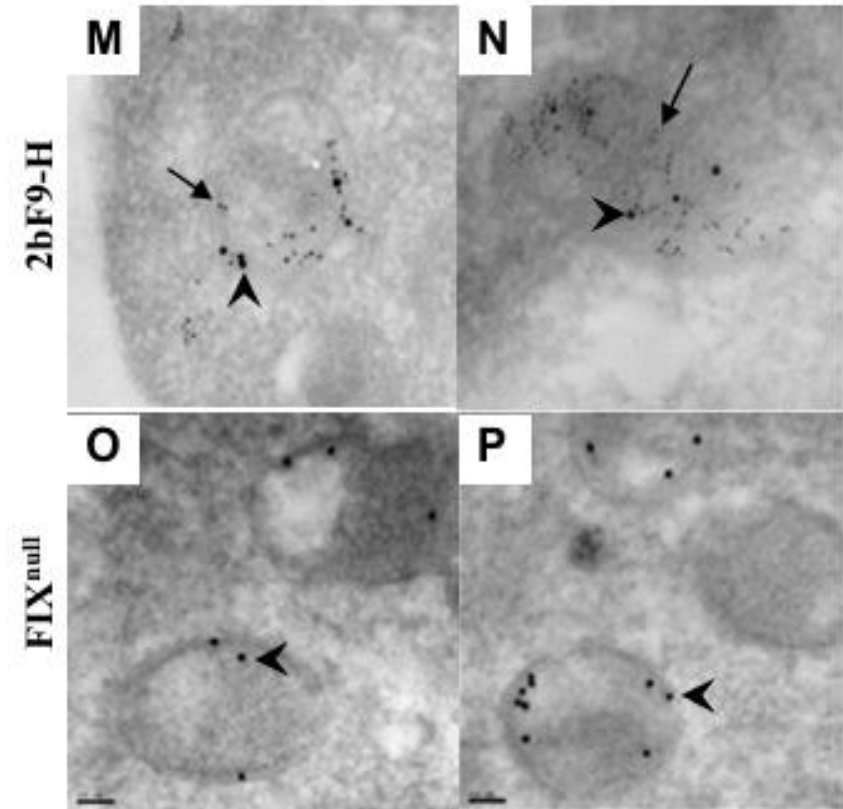
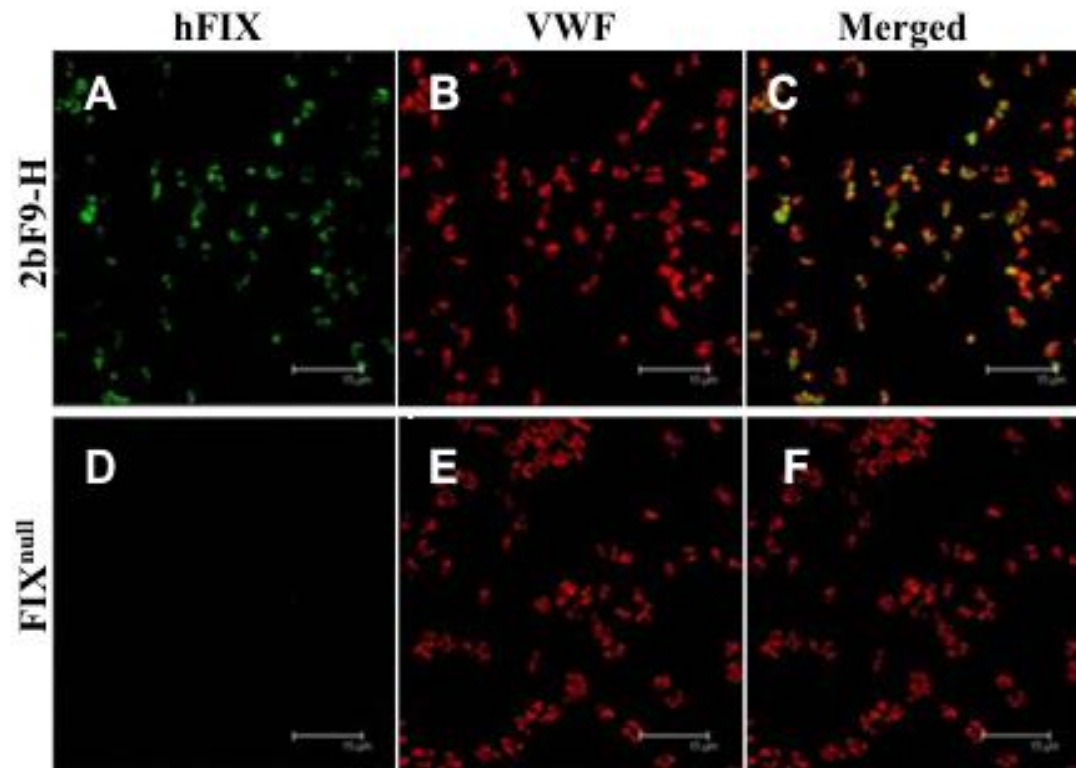
- génère de la thrombine
- en absence de FIX exogène
- est inhibée par un anticorps anti-FIX

= spécifiquement dépendante de la
libération de FIXa plaquettaire

FIX, plaquettes et alpha-granules

In vivo dans un modèle de souris hémophile B sévère génétiquement modifié qui exprime du FIX dans les mégacaryocytes (2bF9-H)

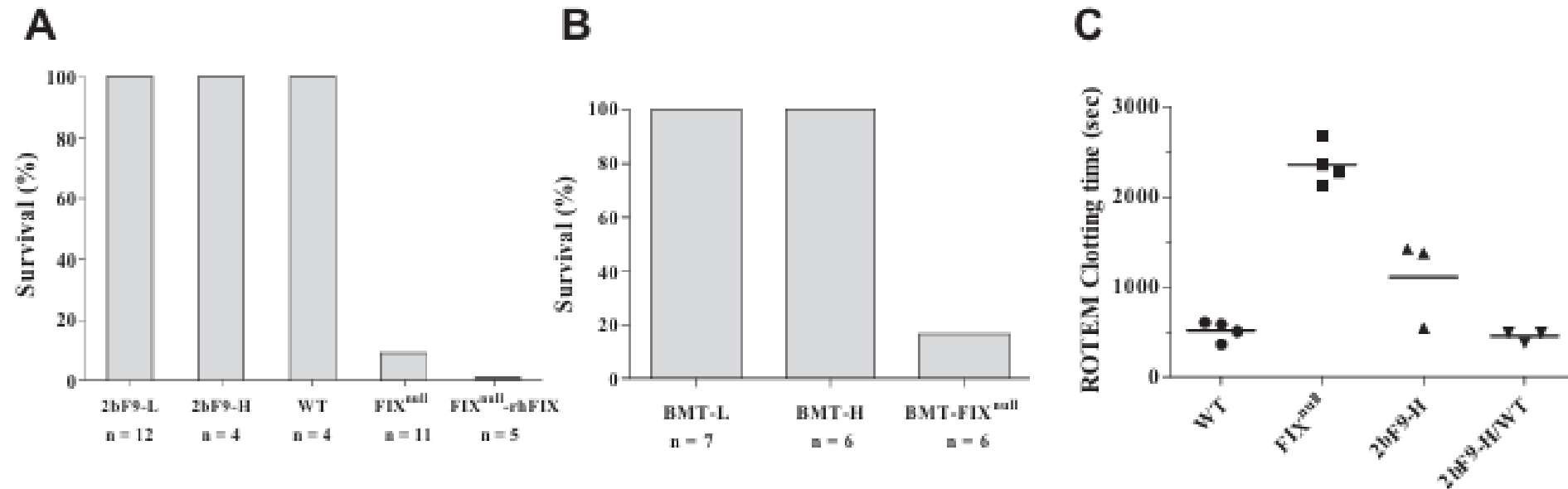
Le FIX est stocké dans les granules alpha plaquettaire



FIX, plaquettes et alpha-granules

In vivo dans un modèle de souris hémophile B sévère génétiquement modifié qui exprime du FIX dans les mégacaryocytes (2bF9-H)

Le phénotype hémorragique est corrigé



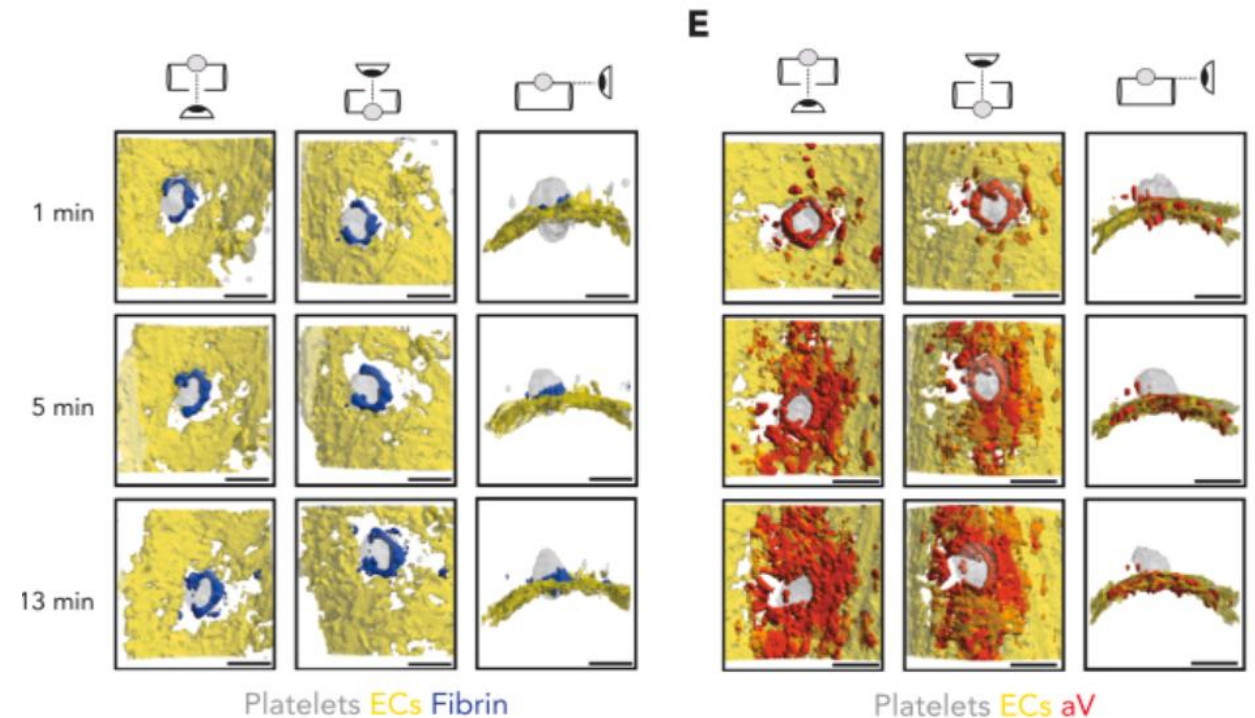
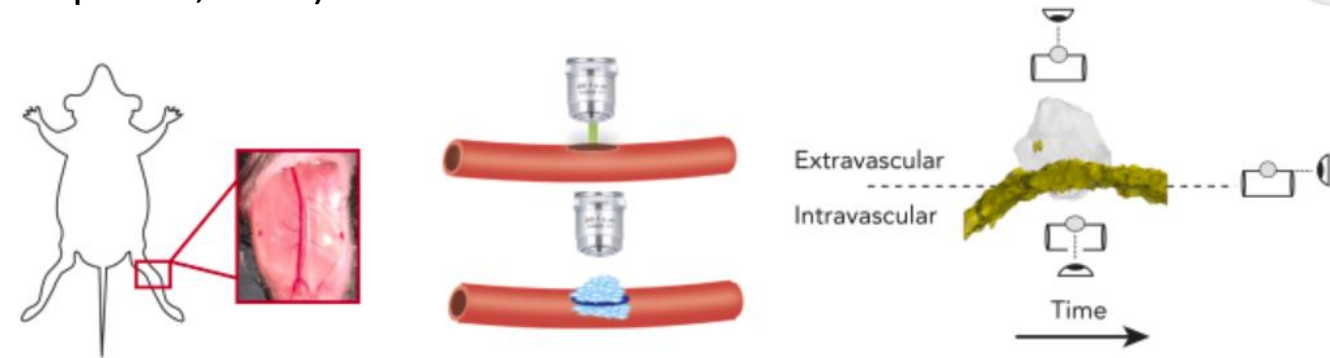
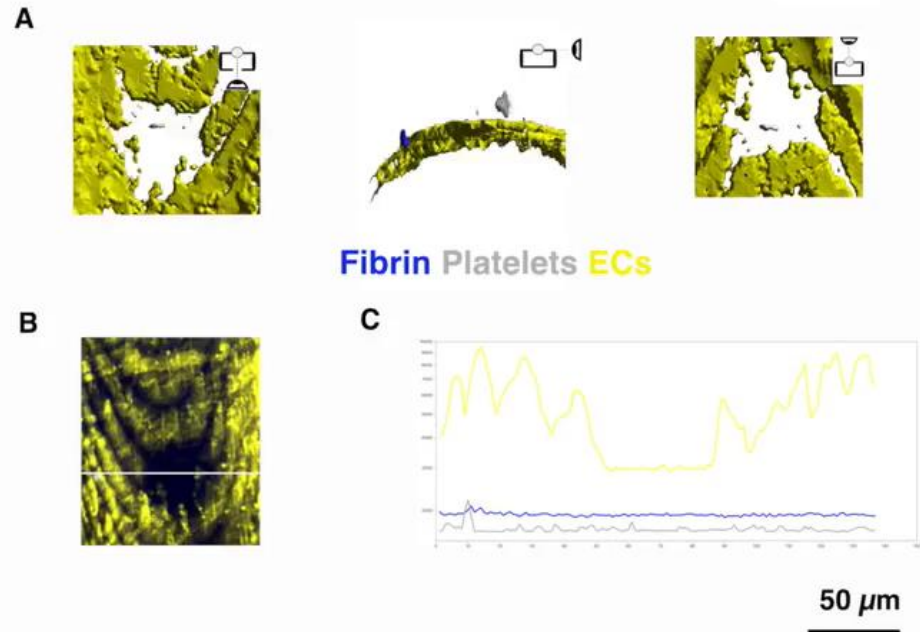
Survie après blessure vasculaire
(« Tail Clip »)

Raccourcissement du
temps de coagulation

L'hémostase dans l'espace extra-vasculaire

Imagerie intravitale en 4D (confocale à haute résolution)
Visualisation en temps réel la formation du caillot après lésion vasculaire
(veine saphène, laser)

- **Fibrine**
- **Plaquettes**
- **Cellules endothéliales**

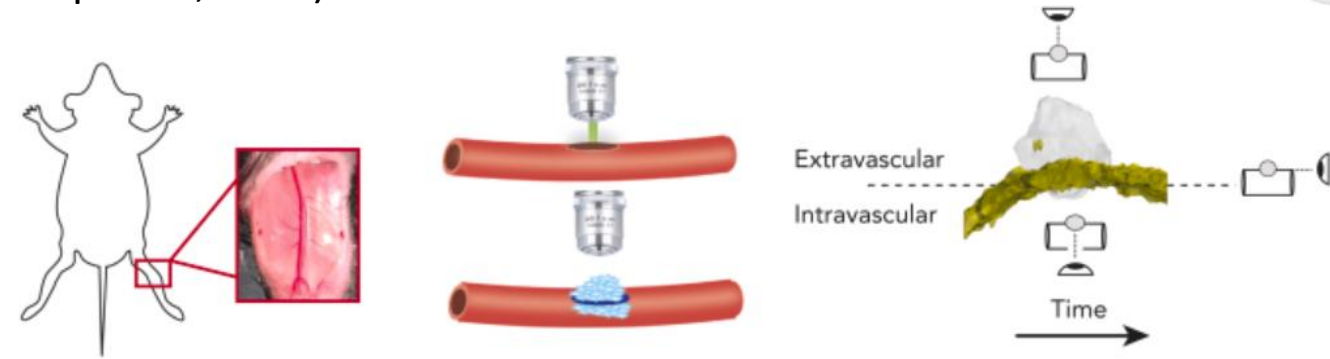


L'hémostase dans l'espace extra-vasculaire

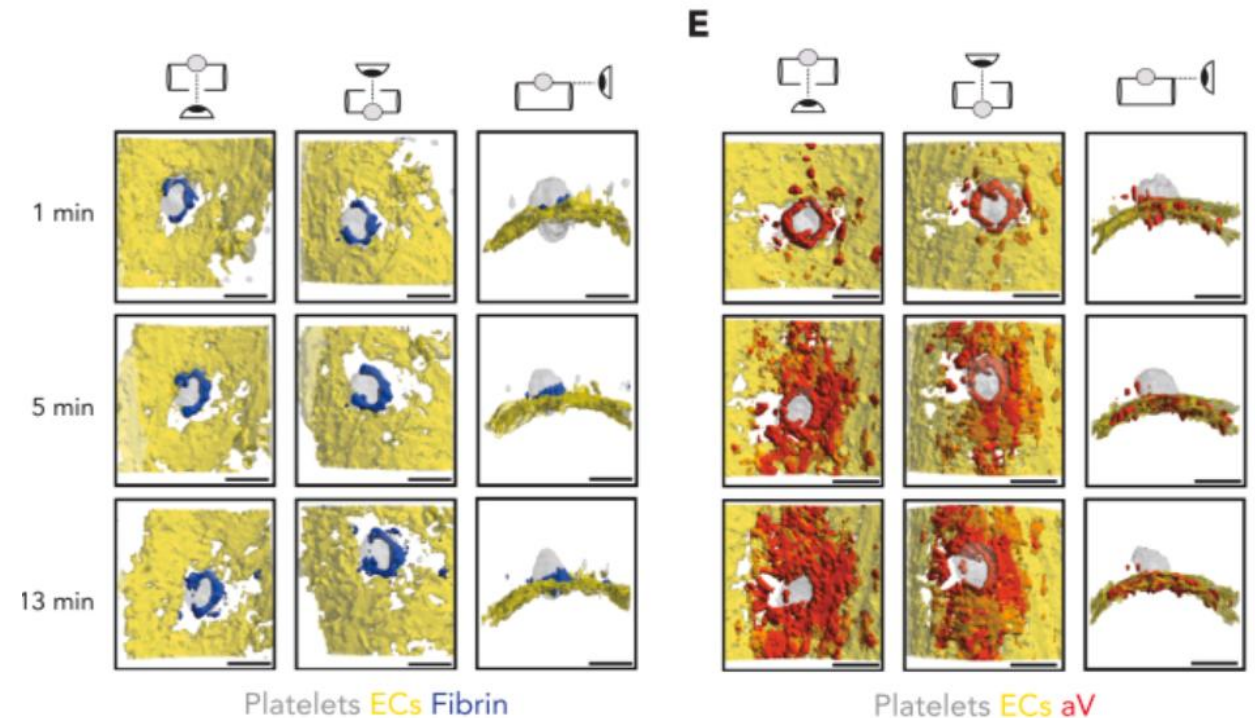
Imagerie intravitale en 4D (confocale à haute résolution)

Visualisation en temps réel la formation du caillot après lésion vasculaire
(veine saphène, laser)

- **Fibrine**
- **Plaquettes / Plaquettes "super-activées"**
- **Cellules endothéliales**
- **(Phosphatidyl-sérine +)**



- La fibrine se forme en intra- et en extra-vasculaire
- Les plaquettes "super-activées" sont le support de la formation de fibrine



Les acteurs de l'hémostase dans l'espace extra-vasculaire

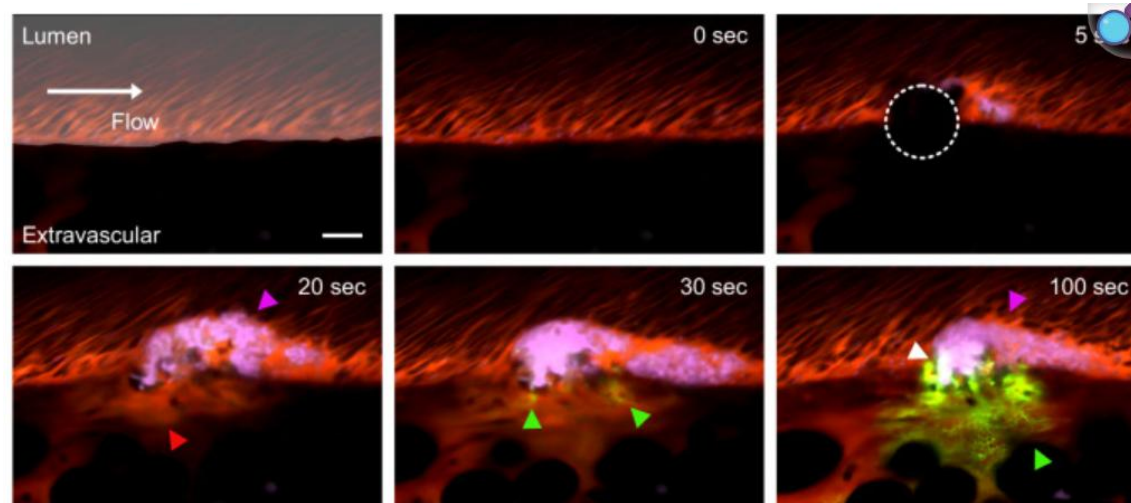
Imagerie intravitale en 4D : Visualisation en temps réel la formation du caillot après hémorragie interne
(lésion bi-photonique, artériole et veinule)

Plasma/sang (rouge)

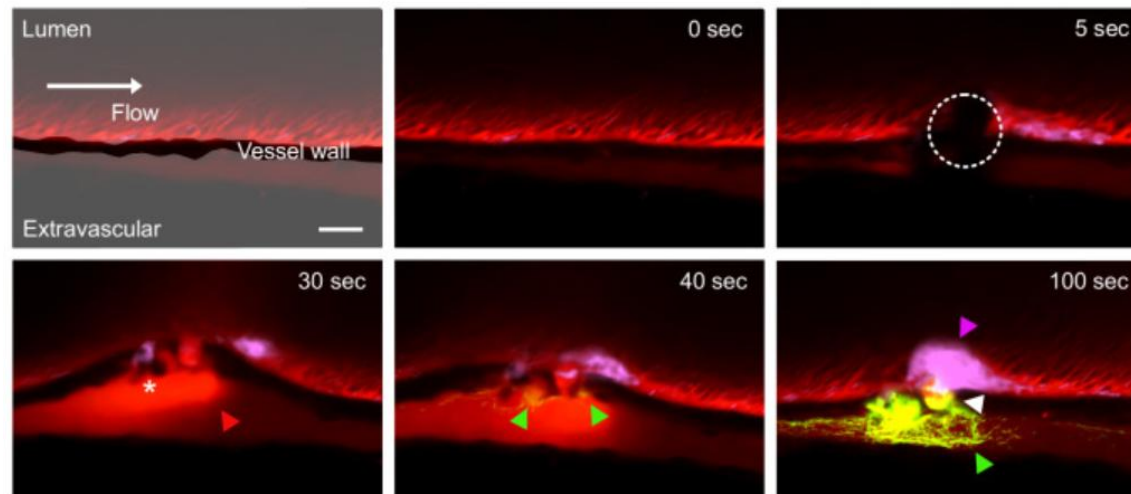
Plaquettes (rose)

Fibrine (vert)

Veinule



- La fibrine se forme dans l'espace extra-vasculaire
- Les plaquettes s'accumulent dans l'espace intra-vasculaire
- Plaquettes et fibrine sont agrégées à la frontière extra-et intra-vasculaire



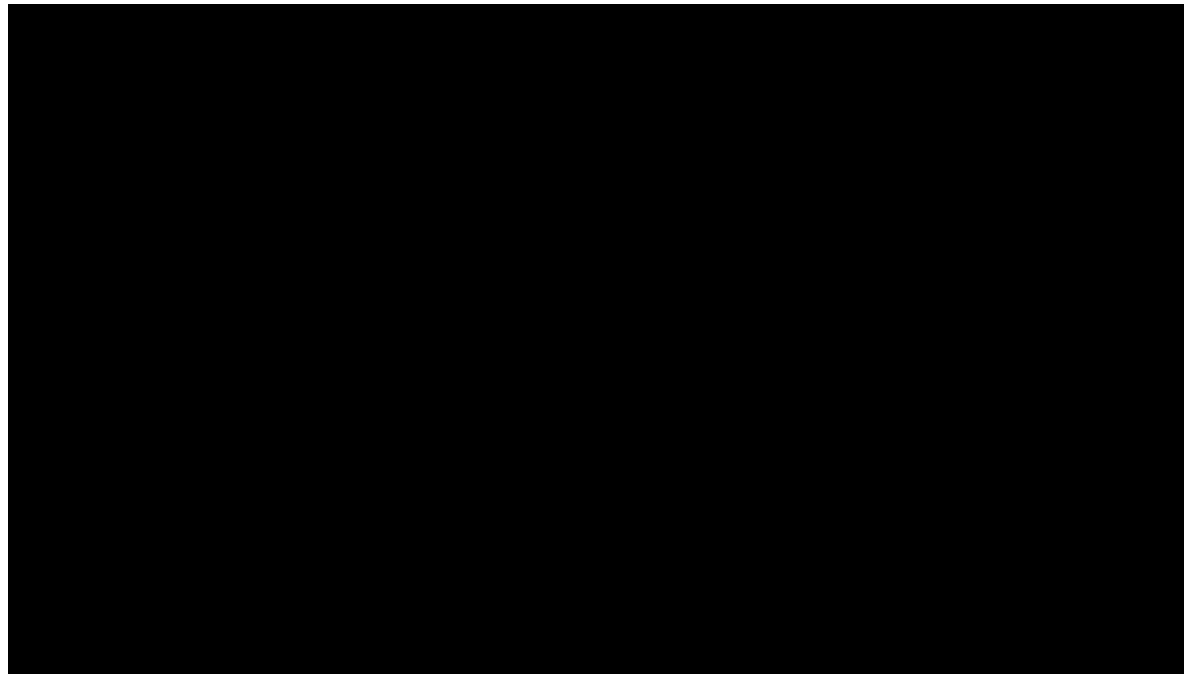
Artériole

Les acteurs de l'hémostase dans l'espace extra-vasculaire

Imagerie intravitale en 4D : Visualisation en temps réel la formation du caillot après hémorragie interne
(lésion bi-photonique, artériole et veinule)

Plasma/sang (rouge), plaquettes (rose), fibrine (vert)

Artériole souris sauvage



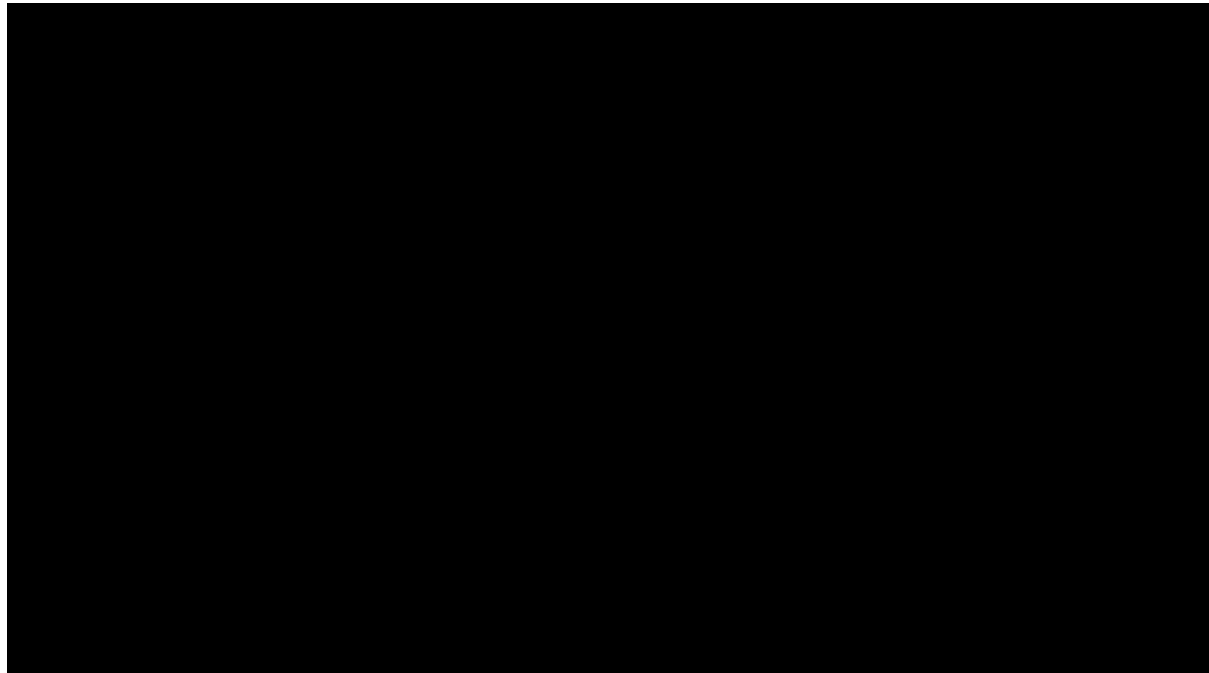
- La fibrine se forme dans l'espace extra-vasculaire
- Les plaquettes s'accumulent dans l'espace intra-vasculaire
- Plaquettes et fibrine sont agrégées à la frontière extra-et intra-vasculaire

Les acteurs de l'hémostase dans l'espace extra-vasculaire

Imagerie intravitale en 4D : Visualisation en temps réel la formation du caillot après hémorragie interne
(lésion bi-photonique, artériole et veinule)

Plasma/sang (rouge), plaquettes (rose), fibrine (vert)

Artériole souris FVIII KO



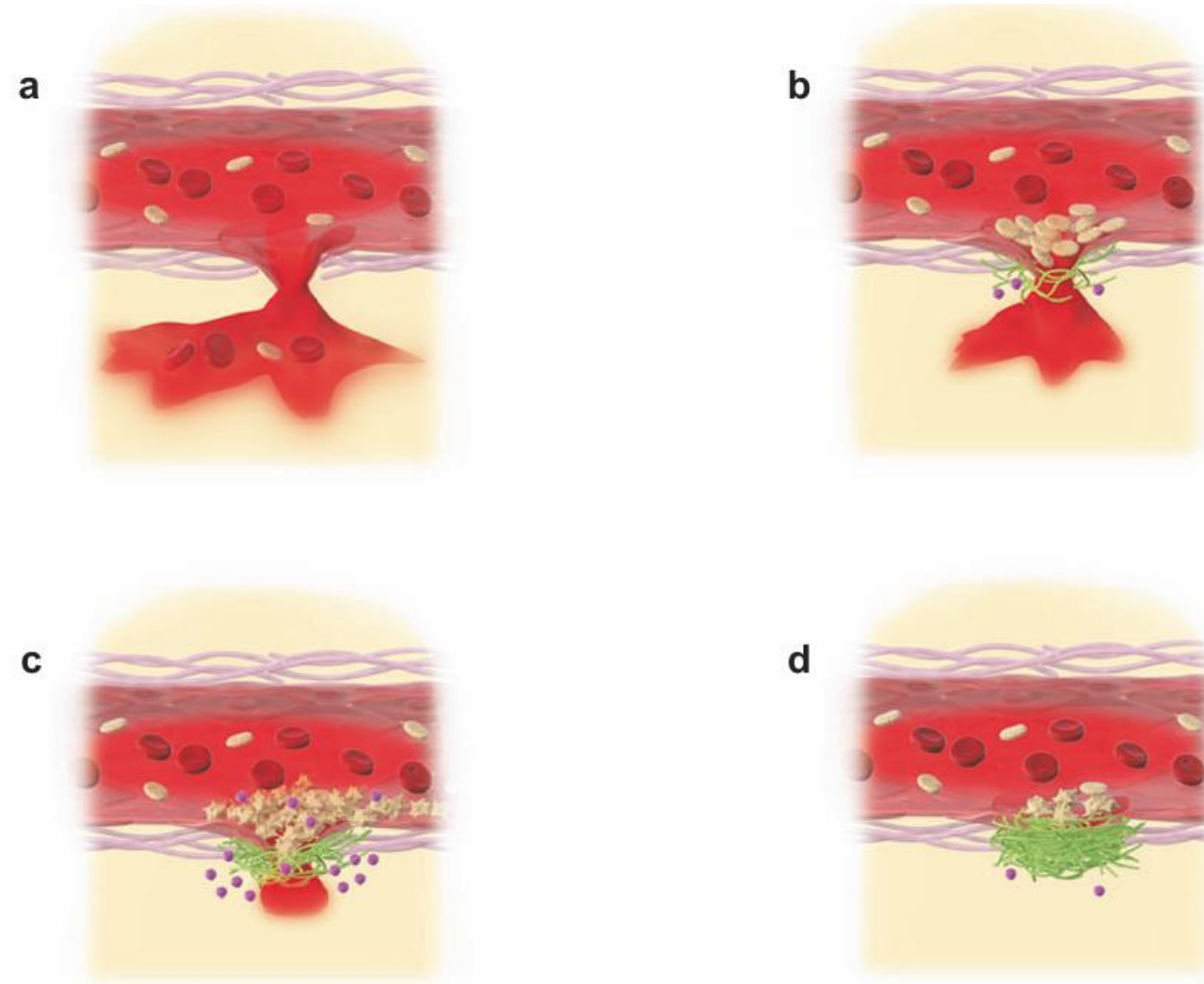
- La fibrine se forme dans l'espace extra-vasculaire
- Les plaquettes s'accumulent dans l'espace intra-vasculaire
- Plaquettes et fibrine sont agrégées à la frontière extra-et intra-vasculaire

= Rôle prédominant de la coagulation et de la formation de fibrine extra-vasculaire dans l'arrêt des saignements lors d'une hémorragique interne

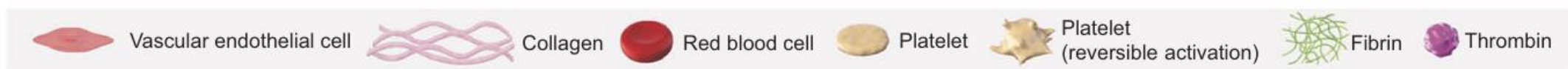
FIX KO ?????

L'hémostase dans l'espace extra-vasculaire

- La vasoconstriction favorise le ralentissement du flux et l'accumulation plaquettaire
- Mais c'est la coagulation initiée par le facteur tissulaire et la génération de fibrine sur le site de la lésion et en extravasculaire qui va "trapper" les plaquettes et permettre l'arrêt du saignement



Sakata, 2025



Les manifestations hémorragiques de l'hémophilie B illustrent le caractère indispensable du FIX dans l'hémostase : génération de thrombine et fibrino-formation au site de lésion vasculaire

Le FIX existe sous forme circulante, tissulaire et extravasculaire : liaison collagène et héparine

In vivo, des modèles de souris génétiquement modifiés suggèrent qu'il peut être libéré d'un pool plaquettaire, après activation plaquettaire (GPVI ?)

Et participe à l'hémostase extravasculaire

