

Résumé :

L'hémophilie est une maladie génétique se traduisant par la déficience des facteurs VIII et IX de la coagulation et conduisant à une tendance hémorragique. L'intensité des traitements substitutifs en facteur VIII et IX est définie essentiellement sur le taux basal du facteur déficitaire et non pas sur la capacité propre à chaque patient à générer de la thrombine qui est l'enzyme clé dans la formation du caillot de fibrine.

Le test de génération de thrombine pourrait être utilisé pour permettre une individualisation du traitement anti-hémophilique. En effet, le taux de facteur VIII ou IX nécessaire à la normalisation de la génération de thrombine est potentiellement variable d'un patient à l'autre pour une même sévérité d'hémophilie.

On peut donc se demander quelle approche expérimentale permettrait de mettre en exergue le lien entre taux de facteur anti-hémophilique et la génération de thrombine. Est-il possible de modéliser mathématiquement la coagulation pour obtenir une relation, soit explicite, soit implicite, entre taux de facteurs et génération de thrombine ? Les modèles existants permettent-ils d'obtenir une telle relation ?

Une vaste campagne expérimentale a donc été menée pour mettre en place une base de données qui a permis d'identifier les facteurs déterminants de la génération de thrombine et la relation entre génération de thrombine et taux de facteur anti-hémophilique, de définir leurs valeurs de références, ainsi que d'évaluer et de paramétrer de manière sujet-spécifique des modèles mathématiques de la coagulation.

Abstract :

Haemophilia is a genetic disease corresponding to the deficiency of coagulation factor VIII or IX and leading to a bleeding tendency. The current substitutive treatment is defined essentially by the basal level of deficient factor and not the individual capacity to generate thrombin, a key enzyme of the clot formation. The thrombin generation assay could help in the individualisation of the anti-haemophilia treatment. Indeed, the factor VIII or IX level needed to normalise the thrombin generation vary potentially from one patient to another for a same degree of severity. We can wonder which experimental approach could emphasise the relation between level of anti-haemophilic factor and thrombin generation. Is it possible to mathematically model coagulation to obtain a relation, either explicit, or implicit, between factor level and thrombin generation? Could existing models provide this relation? An extensive experimental campaign was carried out to build a database that has been used to identify the determinant coagulation factors of thrombin generation and the individual relation between thrombin generation and anti-haemophilic factor level, to define their reference values, and also to evaluate and parametrise subject-specifically mathematical models of the coagulation cascade.

Pierre CHELLE

AVIS DE SOUTENANCE DE THESE DE DOCTORAT

Le **14-06-2017**

A **15:00**

Amphi D

Ecole des Mines de Saint-Etienne

10 Rue de la Marandière

42270 Saint-Priest-en-Jarez

Soutiendra en vue de l'obtention du titre de Docteur de l'Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne dans la spécialité : GENIE DES PROCÉDES

Pierre

CHELLE

Une thèse ayant pour sujet :

Vers une définition patient-spécifique du taux cible de facteur anti-hémophilique à partir de la génération de thrombine: Apports des approches expérimentales et des modèles dynamiques de la cascade de la coagulation

MEMBRES DU JURY :

Président

(Le président est désigné le jour de la soutenance)

Rapporteurs :

Charles	Sandrine	Professeur des universités	Université Lyon 1
Nguyen	Philippe	Professeur	Université de Reims

Examineurs :

Volpert	Vitaly	Directeur de recherche	Université Lyon 1
Rodriguez-Fernandez	Maria	Maitre de conférence	Université du Chili
Demarcq	Olivier	Responsable médical	Direction médicale PIH
Cournil	Michel	Professeur	Mines Saint-Etienne
Morin	Claire	Maitre de conférence	Mines Saint-Etienne
Tardy-Poncet	Brigitte	Praticien Hospitalier	CHU Saint-Etienne

Thèse préparée dans le centre CIS à l'Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne.

Travail co-encadré par : COURNIL
TARDY
MORIN

Michel
Brigitte
Claire

Destinataires : DR, Accueil, SCIDEM, DREC, Centre,
D.CORTIAL « Le Progrès », 24 rue de la robotique – 42000 Saint-Etienne

Direction Recherche et Innovation

158, Cours Fauriel

CS62362 - 42023 Saint-Etienne cedex 2 - Tél : 04 77 49 97 10

Page 1 - 1