

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA -1-



**Faculté de médecine
Département de pharmacie**



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté et soutenu publiquement le : 25/07/2022

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

**Les déficits constitutionnels rares en facteur de la coagulation
diagnostiqués au niveau de CHU Blida**

Réalisé par :

- BETTOU Fatima Zahra
- ELASKER Abir
- BIAD Merwa

Encadrée par :

- Pr. Haddad Nabila Maitre de conférences B en hématologie CHU Blida

Devant le jury :

- Présidente : Dr. Guemghar S Maitre-assistante en pédiatrie CHU Blida
- Examinatrice : Dr. Zeddami F Maitre-assistante en épidémiologie CHU Blida

Année universitaire : 2021 / 2022

Remerciements

Nous remercions le bon dieu de nous avoir donné la vie, la santé et la volonte pour accomplir ce travail.

Que ce mémoire nous permet d'adresser nos plus vifs remerciements à l'ensemble des enseignants qui ont participé à notre formation durant toutes nos études.

Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer nos remerciements et notre sincère reconnaissance :

A notre promotrice Dr. N. HADDAD pour ses conseils précieux et son suivi qu'elle nous a prodigués durant tout notre travail.

Nos vifs remerciements vont aux membres de jury pour avoir accepté d'examiner notre thèse.

En fin toute personne qui a participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce mémoire soit sincèrement remerciée

Dédicaces

Ce travail est le fruit de plusieurs années d'efforts et de sacrifices, je le dédie spécialement :

A mes très chers parents : Aicha & Ahmed

Aucune dédicace ne saurait exprimée mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorde la santé, le bonheur et la longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

Je dédie aussi cette thèse à tous ce qui j'aime :

A Mes chères et adorables sœurette : Hadil & Raoua

L'affection et l'amour fraternel que vos me portez m'ont soutenu durant mon parcours. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour que j'ai pour vous et que je suis parvenue à vous rendre fier de votre sœur. Puisse dieu vous préserve et vous procure le bonheur et la réussite, et vous aidera à réaliser vos rêves.

A ma chère grande mère,

Aucune dédicace ne saurait exprimée tout ce que je ressens pour toi. Je te remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que tu me portes depuis mon enfance et j'espère que ta bénédiction m'accompagnera toujours.

A la mémoire de mes grands parents

J'ai tant aimé qu'ils soient présents espérant leur rendre fière de moi. Que dieu vous accorde sa miséricorde et vous accueille dans son vaste paradis.

A mes chères cousines :

Khouloud , Bouchra, Nada, Hayet , Meriem, Roumeila et Lyna
Vous êtes pour moi des sœurs et des amis. L'amour et la gentillesse dont vous m'avez entouré m'ont permis de surmonter les moments difficiles. Merci pour votre soutien. Que dieu vous aide à atteindre vos rêves et que vous réussirez dans votre vie.

A tous mes amis du près ou de loin sans exception.

A ma grande famille

En témoignage de mon respect et mon amour
A mon trinôme Abir et Merwa avec qui j'ai partagé ce travail et à ses familles.
A toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce travail à tous ceux que j'ai omis de citer.

BETTOU Fatima zahra.

Je dédie ce travail :

A mes précieux parents,

Et A mon mari Abdellah,

Qui tout au long de ces années d'étude m'ont soutenu et
m'ont encouragé,

A ma petite fille Noha,

A ma sœur Nardjess et mes frères adorés Aladin, Zakaria et
Mohamed et sans oublier Yasmine pour leur soutien et à qui
je souhaite beaucoup de réussite et de succès,

A mes beaux-parents,

A mes amies sans cité leurs noms par crainte d'oublier un
nom,

A toute la famille Elasker et Ould-rouis.

A mes chères trinôme Amira et Merwa et leur famille.

ELASKER Abire

Je tiens à dédier ce travail

A l'ensemble de ma famille et amies, qui ont, à leur insu,
aidé à son l'élaboration, par leur soutien et leurs
encouragements continuels.

BIAD Merwa

SOMMAIRE

Résumé

Liste des abréviations

Liste de figures

Liste des tableaux

INTRODUCTION..... 1

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : PHYSIOLOGIE DE LACOAGUALTION

1. Hémostase.....3
2. Coagulation sanguine4
 2.1 Définition4
 2.2 Les éléments impliqués dans la coagulation4
 2.3 Mécanisme de la coagulation6

CHAPITRE II : EXPLORATION DE LA COAGULATION

1. Interrogatoire9
2. Les tests d'orientation.....9
 2.1 Taux de prothrombine (TP) ou temps de quick (TQ)9
 2.2 Temps de céphaline activée (TCA).....10
3. Les tests spécifiques11
 3.1 Dosage du fibrinogène11
 3.2 Mesure de l'activité coagulante du facteur déficitaire11
 3.3 Dosage antigénique du facteur déficitaire12
 3.4 Dosage du facteur XIII.....12

CHAPITRE III : COAGULOPATHIES CONSTITUTIONNELLES RARES

1. Généralités13
2. Déficits constitutionnels isolés13
 2.1 Déficit en facteur II13
 2.1.1 Epidémiologie14
 2.1.2 Génétique14
 2.1.3 Circonstances de découverte.....14
 2.1.4 Manifestations cliniques14
 2.1.5 Diagnostic biologique14
 2.1.6 Traitement15
 2.2 Déficit en facteur V15

2.2.1	Epidémiologie	15
2.2.2	Génétique	15
2.2.3	Circonstances de découverte.....	16
2.2.4	Manifestations cliniques	16
2.2.5	Diagnostic biologique	16
2.2.6	Traitement	17
2.3	Déficit en Facteur VII	17
2.3.1	Epidémiologie	17
2.3.2	Génétique	17
2.3.3	Circonstances de découverte.....	18
2.3.4	Manifestations cliniques	18
2.3.5	Diagnostic biologique	19
2.3.6	Traitement	20
2.4	Déficit en facteur X.....	20
2.4.1	Epidémiologie :.....	20
2.4.2	Génétique	20
2.4.3	Circonstances de découverte.....	21
2.4.4	Manifestations cliniques	21
2.4.5	Diagnostic biologique	21
2.4.6	Traitement	22
2.5	Déficit en facteur XI.....	22
2.5.1	Epidémiologie	22
2.5.2	Génétique	22
2.5.3	Circonstances de découverte.....	22
2.5.4	Manifestations cliniques	23
2.5.5	Diagnostic biologique	23
2.5.6	Traitement	23
2.6	Déficit en facteur XIII	24
2.6.1	Epidémiologie	24
2.6.2	Génétique	24
2.6.3	Circonstances de découverte.....	24
2.6.4	Manifestations cliniques	25
2.6.5	Diagnostic biologique	25

2.6.6	Traitement	25
2.7	Déficit en fibrinogène.....	25
2.7.1	Epidémiologie	26
2.7.2	Génétique	26
2.7.3	Circonstances de découverte.....	26
2.7.4	Manifestation clinique	27
2.7.5	Diagnostic biologique	27
2.7.6	Traitements	28
3.	Déficit constitutionnels combinés	28
3.1	Déficit combiné en facteur V et facteur VIII	28
3.1.1	Epidémiologie	28
3.1.2	Génétique	28
3.1.3	Circonstances de découverte.....	29
3.1.4	Manifestations cliniques	29
3.1.5	Diagnostic biologique	29
3.1.6	Traitement.....	29
3.2	Déficit combiné en facteur vitamino-k dépendant	29
3.2.1	Epidémiologie	30
3.2.2	Génétique	30
3.2.3	Manifestations cliniques	30
3.2.4	Diagnostic biologique	30
3.2.5	Traitement.....	31

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE IV : MATERIEL ET METHODES

1.	Population d'étude.....	32
1.1	Critère d'inclusion.....	32
1.2	Critère d'exclusion	32
2.	Méthodes	32
2.1	Etape pré –analytique	32
2.1.1	Modalité de prélèvement.....	32
2.1.2	Acheminement des échantillons	33
2.1.3	Traitement des échantillons	33
2.1.4	Congélation.....	33

2.2	Etape analytique	34
2.2.1	Bilan d'hémostase de routine	34
2.2.1.1	TQ.....	34
2.2.1.2	TCK.....	34
2.2.2	Dosage spécifique des facteurs de coagulation.....	35
2.2.2.1	Dosage du fibrinogène	35
2.2.2.2	Dosage des facteurs de la coagulation.....	35
2.2.3	Classification des patients en fonction de la sévérité clinique.....	36
2.2.4	Fiche d'exploitation	37
2.2.5	Analyse des données	37

CHAPITRE V : RESULTATS

1.	Prévalence des déficits rares en facteur de la coagulation de la population étudiée	38
2.	Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des différents déficits.....	39
2.1	Déficit en facteur II :	39
2.2	Déficit en facteur V :	40
2.3	Déficit en facteur VII	42
2.4	Déficit en facteur X.....	45
2.5	Déficit en Fibrinogène.....	48
2.6	Déficit en facteur V et facteur VIII	50

CHAPITRE VI : DISCUSSION

1.	Données épidémiologiques :.....	54
2.	Données cliniques :.....	55
3.	Données biologiques :	57
4.	Corrélation clinico-biologique :.....	57

CONCLUSION	59
-------------------------	----

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

Liste des abréviations

aPTT:	Activated partial thromplastin time.
AINS :	Anti inflammatoire non stéroïdiens.
AT:	Antithrombine.
ATB :	Antibiotique.
DFVKD :	Déficit en facteurs vitamine K dépendants.
F :	Facteur.
F (I à XII) :	Facteur de coagulation.
F (I à XII) a :	Facteur de coagulation activé.
FFP :	Fresh Frozen Plasma
FT :	Facteur tissulaire.
GGCX:	Gamma-glutamyl carboxylase.
GLA :	Acide carboxyglutamique.
HCII :	Cofacteur 2 de l'héparine.
ISTH:	International soceity on thrombosis and haemostasis.
LMAN1:	Lectin, Mannose-Binding 1.
MCFC2:	Multiple Coagulation Factor Deficiency 2.
PCC :	Prothrombin complex concentrate.
PS:	Protéine S.
TCA :	Temps de céphaline activée.
TCK :	Temps de céphaline Kaolin.
TFPI:	Tissue factor pathway inhibitor.
TP :	Taux de prothrombine.
TQ :	Temps de Quick.
VKORC1 :	Vitamine k epoxide reductase complex subunit.

Liste de figures

Figure 1 : Représentation schématique de l'équilibre hémostatique.	3
Figure 2 : Le processus de l'hémostase	4
Figure 3 : La voie exogène de la coagulation.	7
Figure 4 : La voie endogène de la coagulation.	7
Figure 5 : Principales anomalies de la coagulation en fonction des résultats du TP, TCA	11
Figure 6 : Prévalence selon le type des déficits rares en facteur de la coagulation de la population étudiée au CHU Blida du 2014 jusqu'à 2021.	38
Figure 7 : Répartition des patients représentant un déficit en FV en fonction de stade de la sévérité clinique.	41
Figure 8 : Répartition des patients déficitaires en FVII selon le phénotype hémorragique...	43
Figure 9 : Répartition des 13 patients déficitaires en FX selon le phénotype hémorragique.	46
Figure 10 : Histogramme récapitulatif des différents grades de sévérité clinique en fonction des types de déficit.	53

Liste des tableaux

Tableau 1 : Inhibiteurs de la coagulation.....	6
Tableau 2 : Classification des signes clinique selon leur fréquence	19
Tableau 3 : Classification de la sévérité de la symptomatologie hémorragique	36
Tableau 4 : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques de patients déficiente en FII.	39
Tableau 5 : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des patients déficitaires en FV.....	40
Tableau 6 : Corrélation clinico-biologique des patients déficitaires en facteur V.	41
Tableau 7 : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des patients déficiente en FVII.	42
Tableau 8 : Répartition des patients déficitaires en FVII selon la sévérité de la symptomatologie.	43
Tableau 9 : Corrélation clinico-biologique des patients déficitaires en facteur VII.....	44
Tableau 10 : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des patients déficiente en FX.	45
Tableau 11 : Répartition des patients déficitaires en FX selon la sévérité de la symptomatologie.	46
Tableau 12 : Corrélation clinico-biologique des patients déficitaires en X.	47
Tableau 13 : Caractéristiques épidémiologiques, clinique et biologiques des patients déficiente en FI.....	48
Tableau 14 : Répartition des patients déficitaires en Fibrinogène selon la sévérité de la symptomatologie.	49
Tableau 15 : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des patients déficitaires en FV et FVIII.....	50
Tableau 16 : Répartition des patients déficitaires en FV et FVIII selon la sévérité de la symptomatologie.	51
Tableau 17 : Corrélation clinico-biologique des patients déficitaires en FV et FVIII.	51
Tableau 18 : Les résultats biologiques de l'enquête familiale.....	52
Tableau 19 : Les résultats des différentes séries concernant le nombre de cas et sa fréquence relative.	54
Tableau 20 : Classement des 103 patients déficitaires en facteur de la coagulation selon la biologie.	57

INTRODUCTION

Introduction

Les coagulopathies regroupent l'ensemble des affections dus à des troubles de coagulation qui surviennent quand un ou plusieurs facteurs sont déficitaires ou ne fonctionnent pas correctement. Cela est à l'origine de maladies héréditaires qui sont communément appelées déficits en facteur de coagulation [1].

Les déficits constitutionnels en facteurs de la coagulation sont représentés majoritairement par l'hémophilie A ou l'hémophilie B (95 à 97%) [1,2].

Les déficits rares en facteurs de la coagulation (DRFC) ne représentent que 3 à 5% des déficits congénitaux. Ils regroupent les déficits constitutionnels isolés en facteurs II, V, VII, X, XI, XIII et le fibrinogène, ainsi que les déficits combinés en facteurs V et VIII et en facteurs vitamine K dépendants [1]. En fait, certains n'ont été découverts que dans les 40 dernières années [3].

La prévalence de ces déficits constitutionnels varie entre 1/500 000 et 1/2 000 000 selon le déficit considéré [1,4].

Le gène responsable d'un déficit rare en facteur de la coagulation est transmis soit par un mode autosomique dominant, c'est le cas pour les hypofibrinogénémies ou les dysfibrinogénémies dont la transmission du gène défectueux par un seul parent est possible, soit autosomique récessif, cela signifie que ces déficits peuvent être présents chez les femmes comme chez les hommes [1].

L'atteinte chromosomique qui en résulte est hétérozygote ou homozygote selon que le gène anormal se retrouve sur un ou sur les deux chromosomes du pair autosome.

Ainsi, l'incidence de ces déficits serait plus élevée en particulier où les mariages consanguins ou endogames sont courants comme en Turquie et dans d'autres pays de moyen orient par rapport aux populations occidentales [5,6].

Ces déficits se caractérisent par une très grande hétérogénéité clinique allant des formes légères voire asymptomatiques, aux formes modérées à sévères [7].

Contrairement aux hémophilies, la connaissance de ces déficits et leur prise en charge est sous-optimales car ces affections sont rarement rencontrées et présentent une variabilité clinique dans même trouble, entraînant un retard ou un diagnostic erroné et complication hémorragique grave [5,8]. De plus, il n'existe actuellement aucune donnée épidémiologique complète et mondiale sur les déficits constitutionnels rares qui puissent faciliter un diagnostic rapide et précis de ces troubles [5].

En Algérie, les données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques sur ces pathologies constitutionnelles rares manquent. À Blida aucune étude a été faite jusqu'à nos jours. Dans ce contexte, nous avons réalisés une étude descriptive rétrospective sur les déficits rares en facteur de la coagulation diagnostiqués au niveau d'unité d'hémo-biologie du laboratoire central du CHU Blida unité Hassiba Ben Bouali depuis 2014 jusqu'à 2021.

L'objectif de cette étude est de :

- Évaluer la prévalence de chaque déficit en facteurs de coagulation.
- Décrire le phénotype hémorragique de chaque déficit pour une meilleure prise en charge thérapeutique.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : PHYSIOLOGIE DE LA COAGULATION

1. Hémostase

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux ; colmater les fuites lors d'une brèche vasculaire et rétablir le flux sanguin en cas de thrombose [9].

Il implique donc des processus complexes et solidaires où l'équilibre est primordial afin de prévenir les tendances hémorragiques ou thrombotiques [10].

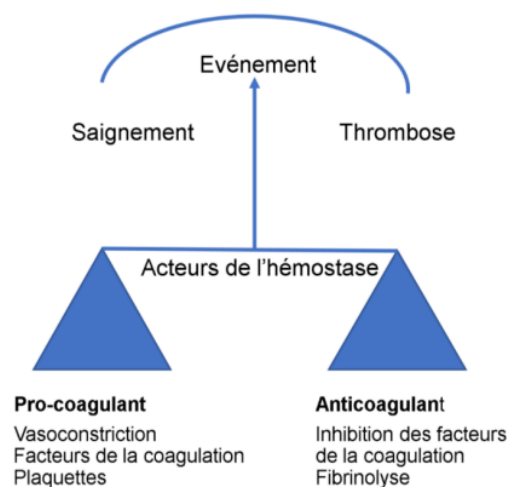


Figure 1 : Représentation schématique de l'équilibre hémostatique.

L'hémostase se compose de trois phases intriquées et interdépendantes, de la réparation du vaisseau lésé à sa réimperméabilisation ultérieure :

- L'hémostase primaire :
C'est la fermeture de la brèche par la formation d'un clou plaquettaire (thrombus blanc).
- La coagulation plasmatique (hémostase secondaire) :
Elle aboutit à la formation d'un caillot solide par transformation de fibrinogène en fibrine (thrombus rouge).
- La fibrinolyse :
Permet la destruction des caillots ou la limitation de leur extension par disparition du caillot et cicatrisation de vaisseaux [10, 11]

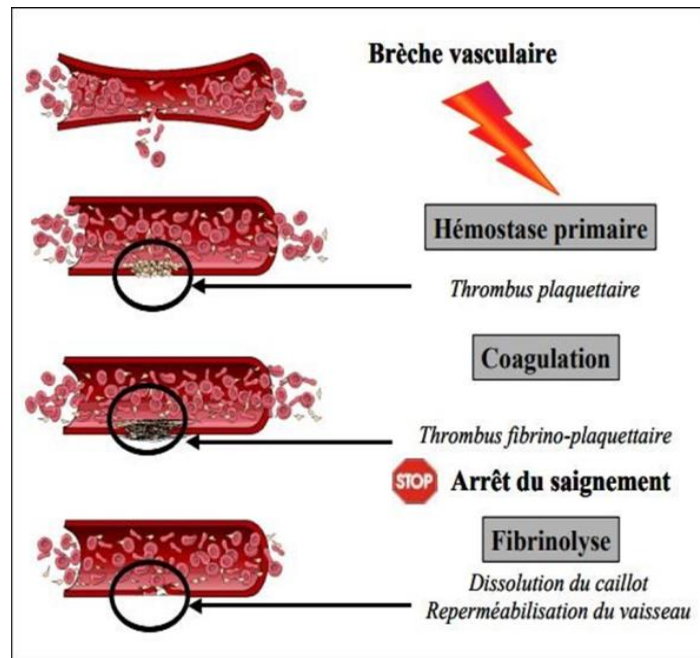


Figure 2 : Le processus de l'hémostase [12].

2. Coagulation sanguine

2.1 Définition

Le thrombus plaquettaire est fragile et temporaire, Il doit donc être consolidé. Cela constitue la coagulation (l'hémostase secondaire) qui se compose d'une série de réactions où interviennent de nombreux acteurs plasmatiques et plaquettaires qui aboutissent sous l'action de la thrombine l'enzyme clé de la coagulation, qui transforme le fibrinogène à la fibrine. De ce fait, aboutit à la formation d'un caillot de fibrine plus résistant et insoluble qui consolide le thrombus issu précédemment d'hémostase primaire [10, 13,14].

2.2 Les éléments impliqués dans la coagulation

❖ Le facteur tissulaire :

Le facteur tissulaire (FT), appelé aussi thromboplastine ou facteur III est une glycoprotéine transmembranaire dont sa synthèse est réalisée par les cellules de la couche externe du vaisseau sanguin (fibroblastes). Il est généré de manière constitutive par les cellules de nombreux organes tels que le cerveau, les poumons ou le foie. Il est normalement absent de la circulation sanguine et n'intervient que lorsque l'endothélium est endommagé.

Il peut également être exprimé par les monocytes et les cellules endothéliales mais est induit et répond à des agents stimulants [15].

Le facteur tissulaire a deux fonctions :

- ✓ Auto activation du FVII en FVIIa.
- ✓ Cofacteur du VIIa pour activer les FIX et FX [16].

❖ Les facteurs de la coagulation :

Les facteurs de coagulation sont au nombre de 12 désignés par des chiffres romains selon l'ordre de leur découverte et sont synthétisés pour la plupart par les hépatocytes (annexe I) [10].

Ces facteurs existent sous deux formes [9,13] :

- Inactive (ex : II ou prothrombine).
- Active (ex : FIIa ou thrombine).

Chaque facteur à l'état activé pourra soit activer un autre facteur soit modifier certaines protéines impliquées ou non dans la coagulation.

Certains facteurs portent des résidus (gamma-carboxylés) qui leur permettent de se complexer avec le calcium et donc de se lier avec les phospholipides membranaires. Le gamma carboxylation nécessite la présence de vitamine K et on les nomme alors les facteurs vitamine K dépendants. Il s'agit des facteurs II, VII, X et IX [9].

On peut également les classer dans trois groupes différents :

- Zymogènes (pro enzymes) sont des précurseurs enzymatiques d'une sérine protéase pour les facteurs II, VII, IX, X, XI, XII, et d'une transglutaminase pour le facteur XIII.
- Cofacteurs : Les facteurs V et VIII sont dépourvus d'activité enzymatique mais accélèrent les réactions entre une enzyme et son substrat.
- En substrat : Fibrinogène (facteur I) [10, 17].

Certains facteurs portent des résidus (gamma-carboxylés) qui leur permettent de se complexer avec le calcium et donc de se lier avec les phospholipides membranaires. Le gamma carboxylation nécessite la présence de vitamine K et on les nomme alors les facteurs vitamine K dépendants. Il s'agit des facteurs II, VII, X et IX [9].

❖ Les inhibiteurs du facteur de la coagulation :

A côté de ces facteurs existent dans le plasma des systèmes inhibiteurs : système des anti-thrombines (inhibe l'activité sérine protéase, capable de fonctionner seule mais action inhibitrice x 1000 en présence d'un cofacteur : l'héparine), système protéine C-protéine S et l'inhibiteur de la voie extrinsèque (TFPI : Tissue Factor Pathway inhibitor). Ils sont prédominants dans le plasma et régulent en permanence le processus d'hémostase [9,17].

Ces derniers sont répartis selon leur mode d'action et sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1: Inhibiteurs de la coagulation [13, 18, 19, 20, 21].

Inhibiteurs de la coagulation	Inhibition
Antithrombine (serpine)	FIIa, FXa, FIXa, FXIa, FXIIIa et Kallicréine .
Cofacteur II de l'héparine HCII (serpine)	spécifique de la thrombine.
protéine S (PS)	cofacteur de la protéine S.
protéine C (activé)	FVa, FVIIIa.
Tissu Factor Pathway Inhibitor (TFPI)	FVIIa , FXa, Facteur tissulaire .

2.3 Mécanisme de la coagulation

➤ La voie extrinsèque :

Elle débute par l'activation du facteur VII en facteur VIIa par le facteur tissulaire (thromboplastine tissulaire) contenu dans la paroi des vaisseaux sanguins et différents tissus, tout ceci en présence de calcium. Le complexe facteur tissulaire-facteur VIIa va représenter le complexe principal d'activation de la coagulation in, en activant directement et indirectement (via l'activation du facteur IX) le facteur X [22].

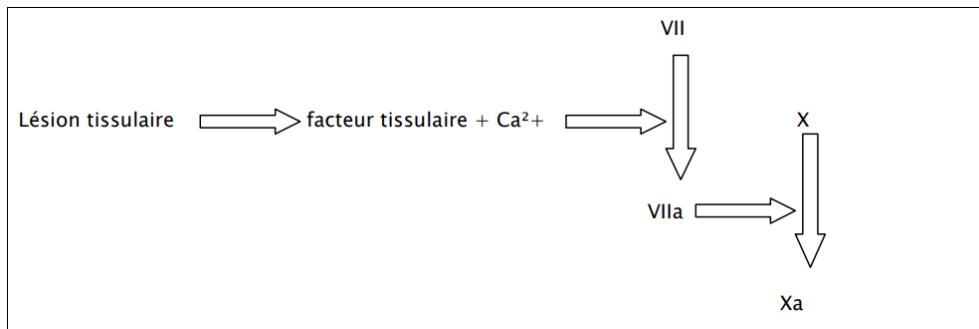


Figure 3 : La voie exogène de la coagulation.

➤ **La voie intrinsèque :**

Elle commence par l'activation initiale du facteur XII par le contact du sang avec des surfaces électronégative (verre ou kaolin...in vitro, sous endothélium in vivo). Le facteur XIIa va agir sur le facteur XI en présence de calcium. En présence de calcium (encore et toujours) le facteur IX est activé par le facteur XIa. Le IXa va se fixer aux phospholipides de la membrane plaquettaire et va transformer le facteur X en Xa. Cette activation est accélérée par la co-enzyme facteur VIIIa. Le facteur VIII, qui circule dans le plasma lié au facteur von Willebrand, est activé par la thrombine [17,22].

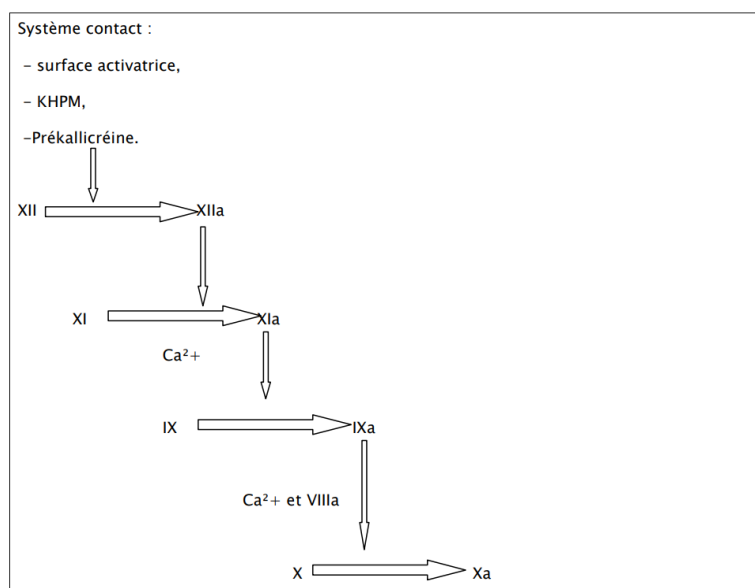


Figure 4 : La voie endogène de la coagulation.

➤ **La formation de la thrombine :**

Le FXa par association avec son cofacteur FVa forment un complexe prothrombinase en présence de Ca²⁺ et de PL anioniques. Ce dernier active le FII en FIIa (thrombine) [9, 17,22].

➤ **La formation de la fibrine :**

La thrombine (FIIa) convertit le fibrinogène en fibrine (instable) [17]. Celle-ci est stabilisée par l'action de FXIII activé (l'activation de FXIII est réalisée par la thrombine) [9,22].

➤ **Régulation de la coagulation :**

Un système physiologique très complexe de régulation de la coagulation (système d'inhibiteurs du facteur de la coagulation) est mis en œuvre, afin de limiter l'extension locale du caillot et d'éviter la diffusion à distance de la fibrinoformation [22]. En absence de ces inhibiteurs (Antithrombine, cofacteur de l'héparine, protéine C, protéine S, TFPI) :

- Risque de formation d'un thrombus obstruant toute la lumière du vaisseau.
- Risque d'emboles par détachement du caillot [9,17].

CHAPITRE II : EXPLORATION DE LA COAGULATION

L'exploration des déficits en facteurs de coagulation repose en premier lieu sur les renseignements cliniques et le bilan d'orientation et puis confirmé par le dosage spécifique de ces facteurs.

1. Interrogatoire

L'interrogatoire et l'examen clinique sont essentiels au diagnostic de la pathologie hémorragique. Ils reposent sur :

- La recherche des antécédents d'un syndrome hémorragique : post-chirurgicaux ou chirurgicaux (accouchement hémorragique, ménorragies, épistaxis, ecchymose, hémarthroses et ...).
- La recherche de facteurs de risques prédisposant comme consanguinité.
- La recherche d'une pathologie sous-jacente, hépatique, rénale, hématologique, digestive et dys-immunitaire.
- La recherche d'une prise médicamenteuse (Anticoagulants, ATB, des agents antiplaquettaires, AINS...) [23].

2. Les tests d'orientation

La recherche d'un déficit en facteur de la coagulation repose majoritairement sur deux tests cruciaux : Le taux de prothrombine (TP) aussi appelé temps de quick (TQ) et le temps de céphaline activé (TCA).

2.1 Taux de prothrombine (TP) ou temps de quick (TQ)

Ce test reflète l'efficacité globale du système extrinsèque. Il est sensible aux variations des taux de facteurs V, VII et X, et, dans une moindre mesure, au facteur II (prothrombine). Il ne convient pas non plus à la détection de variations mineures du fibrinogène, mais peut être anormal si le niveau de fibrinogène est très faible ou s'il y a présence d'un inhibiteur. La sensibilité du test dépend du réactif et de la technique utilisés et il est important d'établir localement un intervalle de référence [24,25].

Le réactif pour mesurer le taux de prothrombine, communément nommée thromboplastine, contient du facteur tissulaire et des phospholipides. De nombreux réactifs appropriés sont proposés sur le marché [24,26].

Les résultats peuvent être exprimés de plusieurs façons en :

- Secondes par rapport à un témoin temps de Quick (TQ), (10 à 14 sec selon la thromboplastine).
- Pourcentage d'activité : taux de prothrombine (TP), valeur normale : 70 à 100 % [25].

2.2 Temps de céphaline activée (TCA)

Il s'agit ici d'un test global de la voie intrinsèque dont le nom anglais est activated partial thromboplastin time (aPTT). C'est le test de dépistage le plus utile pour détecter les déficiences en facteurs VIII, IX, XI et XII pour autant que le temps de prothrombine soit dans l'intervalle de référence [17, 24, 25].

Le TCA sera également prolongé en présence de toute déficience de facteurs de la voie commune (déficiences en facteurs V, X, II et, dans une moindre mesure, en fibrinogène) et en présence d'inhibiteurs. La présence de certains anticoagulants à vue thérapeutique, comme l'héparine, prolonge aussi le TCA. En présence d'un TCA prolongé, il est important de pouvoir exclure la présence de ce type de d'anticoagulant dans l'échantillon [26].

Le TCA est prolongé en présence de déficiences en prékallicréine ou en kininogène de haut poids moléculaire, pour autant que le réactif utilisé ne contienne pas de l'acide ellagique comme activateur. Si le réactif contient de l'acide ellagique comme activateur le TCA sera normal même en l'absence totale de ces facteurs [26].

Le temps du malade est comparé au temps d'un témoin, le ratio malade/témoin ne devant pas dépasser 1,2 [25].

Interprétation :

La démarche clinique consiste à la réalisation en parallèle du TP et TCA. Dont on va pouvoir cibler l'anomalie.

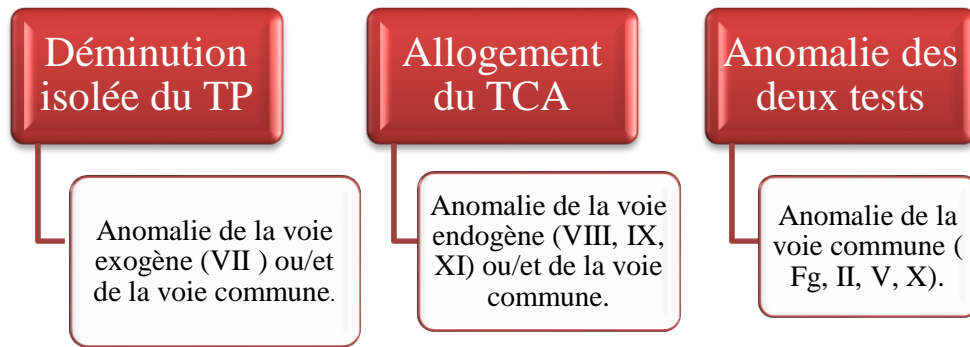


Figure 5: Principales anomalies de la coagulation en fonction des résultats du TP, TCA [17,26].

Selon les résultats on va pouvoir effectuer des dosages spécifiques de certains facteurs [17].

3. Les tests spécifiques

3.1 Dosage du fibrinogène

Des dilutions d'un plasma normal standard dont le contenu en fibrinogène est connu sont préparées avec une solution tampon imidazole. Mesurer le temps de coagulation après adjonction de thrombine et tracer un graphique. Le temps de coagulation est proportionnel à la concentration en fibrinogène et la dilution 1/10 est considérée comme représentant la valeur de la préparation standard. Le plasma à tester est dilué à 1/10, et le résultat est lu à partir de courbe étalon [27].

Valeurs normales : 2 à 4 g/l.

3.2 Mesure de l'activité coagulante du facteur déficitaire

Méthode utilisée en pratique courante : technique fonctionnelle chronométrique (mesure de l'activité). C'est la mesure soit de temps de quick pour les facteurs II, V, VII et X. ou le temps de céphaline activé pour les facteurs VIII, XI, XII à volume du plasma dilué au 1/10 et du plasma réactif déficitaire en l'un de ces facteurs (II-XII-XI-VII-V-X).

Le temps mesuré est transformé en pourcentage d'activité en se référant à une gamme d'étalonnage établie à partir d'un plasma témoin ayant 100% d'activité [10,28].

3.3 Dosage antigénique du facteur déficitaire

Le dosage de l'antigène du facteur déficitaire par méthode immunologique pour différencier un déficit quantitatif et un déficit qualitatif (en laboratoire spécialisé) [28].

3.4 Dosage du facteur XIII

Dosage quantitatif : mesure de l'activité transglutaminase du facteur XIII par méthode chromogénique [28].

Méthode fonctionnelle qualitative : étude de la solubilité du caillot dans une solution d'urée 5 M ou d'acide monochloracétique à 1% [24,29].

CHAPITRE III : COAGULOPATHIES CONSTITUTIONNELLES RARES

1. Généralités

Le déficit en l'un ou plusieurs facteurs de coagulation peut induire un trouble de l'hémostase éventuellement responsable d'une symptomatologie hémorragique.

Pour chaque facteur de la coagulation, il existe des déficits constitutionnels. Ces déficits sont des affections rares et exceptionnelles qui peuvent être sévères ou asymptomatiques. La symptomatologie clinique varie en fonction du taux de facteur, les déficits les plus profonds induisent classiquement les symptomatologies hémorragiques les plus sévères [30,31]

Toutefois, pour certains déficits (par exemple, le déficit en FXI) une telle corrélation n'est pas systématique [30]. De plus, certains déficits peuvent paradoxalement être associés à une augmentation du risque de thrombose comme par exemple dans le cadre des dysfibrinogénémies [4,31].

L'épidémiologie des déficits constitutionnels sévères en facteurs de la coagulation (hors hémophilies) est peu connue, leur transmission est habituellement autosomique récessive mais une transmission autosomique dominante est possible pour certains déficits [4,30].

2. Déficiets constitutionnels isolés

2.1 Déficit en facteur II

Le déficit congénital en facteur II est un trouble autosomique récessif très rare, qui peut entraîner une diathèse hémorragique. Génotypiquement, les individus sont soit homozygotes pour un gène de prothrombine défectueux, soit un hétérozygote composé avec différents gènes de prothrombine mutés, hérités de chaque parent. Phénotypiquement, Il est décrit deux types : soit une hypoprothrombinémie par baisse de l'activité et de l'antigène du FII (type I), soit une dysprothrombinémie (type II), liée à une synthèse normale d'une protéine non fonctionnelle [32].

2.1.1 Epidémiologie

Différents registres européens ont permis d'établir une prévalence de l'ordre de 1 à 2 par million, soit 1,5 % de ces déficits rares, mais comme tous les troubles autosomiques récessifs, il est plus répandu là où les mariages consanguins sont fréquents [30,31].

2.1.2 Génétique

Le gène du facteur II se localise sur le chromosome 11. Les dysprothrombinémies sont le plus souvent la conséquence de mutations faux sens qui altèrent une ou plusieurs fonction(s) de la molécule [32].

2.1.3 Circonstances de découverte

Le diagnostic devra être évoqué devant la survenue de signes hémorragiques spontanés ou provoqués, et/ou sur des anomalies des tests standards de coagulation [31].

2.1.4 Manifestations cliniques

Les manifestations hémorragiques sont modérées, voire absentes chez l'hétérozygote et parfois plus sévères chez les homozygotes. On peut observer des épistaxis, des hématomes, des ménorragies, des hémorragies post-traumatiques, des hémorragies ombilicales. Des avortements à répétition ont été rapportés chez des femmes atteintes d'un déficit sévère en prothrombine [30,33, 34].

De façon exceptionnelle des hémorragies intracrâniennes ont également été rapportées en période néonatale et plus tard dans l'enfance [35].

2.1.5 Diagnostic biologique

Le déficit en FII modéré ou sévère sera évoqué devant une diminution du TP et un allongement du TCK. Le taux de fibrinogène est alors normal. Un dosage des autres facteurs vitamine K dépendants permettra d'éliminer un déficit acquis en FII : une carence en vitamine K sera éliminée par la normalité des FVII, FX et une insuffisance hépatique par la normalité du FV [31].

A partir de ces différents registres, il a été proposé différents niveaux de sévérité du déficit en FII :

- Un déficit cliniquement sévère en cas de taux d'activité de FII < 20 %, forme la plus à risque hémorragique.

- Au-delà de 20 %, les signes hémorragiques sont plus rares et le plus souvent modérés [34, 36, 37].

Le taux de FII n'étant pas modifié par la grossesse, il existe un risque d'hémorragie lors de la délivrance chez les femmes présentant un déficit sévère [38,39].

2.1.6 Traitement

Il n'existe pas de spécialité pharmaceutique de FII. Le traitement repose sur :

- L'utilisation des concentrés de complexes prothrombiques (CCP).
- Le plasma frais congelé (PFC) [30, 40].

2.2 Déficit en facteur V

Les déficits congénitaux en facteur V sont des affections rares. La transmission est le plus souvent autosomique et récessive [31, 33].

2.2.1 Epidémiologie

Le déficit constitutionnel en FV, anciennement appelé « para hémophilie ou maladie d'Owren ». C'est une maladie très rare dans la population générale. Son incidence est estimée à 1/1 000 000 [4,41]. Cette pathologie se manifeste à tout âge, par un syndrome hémorragique dont la sévérité est variable. Il n'y a pas de différence significative du taux du FV observée, entre les hommes et les femmes, ni entre les différents groupes sanguins. Par ailleurs, le déficit en FV est plus fréquent dans les pays à consanguinité élevée [42].

2.2.2 Génétique

Le gène du FV est localisé sur le bras long du chromosome 1. Il est composé de 25 exons et 24 introns. Environ 150 mutations différentes réparties le long du gène du FV ont été décrites [30,43].

Les déficits congénitaux du FV proviennent soit des mutations propres au gène du FV ou à celles des gènes qui affectent le transport ou le stockage du FV. Il s'agit principalement de mutations faux-sens ou non-sens [44].

2.2.3 Circonstances de découverte

Le déficit en FV peut être découvert à la suite de manifestations hémorragiques, souvent précocement dans l'enfance en cas de déficit sévère associé à un phénotype hémorragique, ou plus tardivement, ou lors de l'exploration d'un bilan d'hémostase anormal ou d'une enquête familiale [31].

2.2.4 Manifestations cliniques

Le phénotype hémorragique est variable, les patients atteints peuvent être asymptomatiques ou avoir des manifestations hémorragiques graves menaçant le pronostic fonctionnel et/ou vital, notamment en cas de déficit sévère [31]. Les sujets hétérozygotes sont asymptomatiques. Les homozygotes ont un syndrome hémorragique sévère (ecchymoses, épistaxis, ménorragies). Il semble que la sévérité du syndrome hémorragique soit liée au degré du déficit en facteur V plaquettaire [4, 33].

2.2.5 Diagnostic biologique

Le diagnostic du déficit en FV doit être évoqué devant une diminution du TP associé à un allongement du TCA. La mesure de l'activité fonctionnelle du facteur V par méthode de coagulation permet de faire le diagnostic de déficit isolé en facteur V [33]. Il convient également de réaliser les dosages spécifiques des FII, FVII et FX et du fibrinogène afin de s'assurer de leur normalité [31]. Il est nécessaire de réaliser un dosage de FVIII afin d'éliminer un déficit combiné en FV et FVIII. L'exploration clinique est utile pour distinguer l'origine congénitale ou acquise d'un déficit en FV [45].

2.2.6 Traitement

Il s'agit d'un traitement substitutif du facteur V, selon la nature du saignement et du taux plasmatique du FV, sachant qu'il n'existe pas de concentré de ce dernier [46]. Les différents traitements utilisés en thérapie sont :

- **Le plasma frais congelé** : C'est le traitement habituel du déficit en FV.
- **Concentré plaquettaire** : ont été utilisés lorsque le taux de facteur V plaquettaire était très bas [47,48].

2.3 Déficit en Facteur VII

Le déficit constitutionnel en facteur VII est une maladie rare, autosomique récessive, responsable d'un syndrome hémorragique d'intensité variable, Il n'existe pas de corrélation entre la gravité du déficit et les manifestations cliniques observées [33,49]

Les déficits sont secondaires soit à un défaut de synthèse soit à la production d'une protéine fonctionnellement anormale. Les déficits quantitatifs, qualitatifs ou mixtes, sont différenciés par la mesure de l'activité coagulante du facteur VII (VII:C) d'une part, de la concentration antigénique (VII: Ag) d'autre part. La caractérisation de mutations spontanées au niveau du gène permet d'améliorer la connaissance des relations entre structure et fonctions mais aussi celle de la coagulation normale et pathologique [49].

2.3.1 Epidémiologie

La fréquence des déficits sévères en facteur VII est d'environ $1/5 \times 10^7$ [50]. Ces déficits forment un groupe hétérogène sur le plan phénotypique que génotypique [51, 52].

2.3.2 Génétique

Le gène codant le FVII localisé sur le chromosome 13, les séquences codantes se répartissent en 9 exons avec une grande similitude avec les autres facteurs vitamine K dépendants [30,53].

Tous les types de mutations sont représentés : mutations faux-sens qui sont les plus fréquentes, mutations stop ou non-sens, mutations des sites consensus d'épissage, délétion, insertion décalante ou non le cadre de lecture, mutations des sites de liaison des facteurs de transcription au niveau du promoteur et plus rarement de grands réarrangements géniques [54].

2.3.3 Circonstances de découverte

Dans les formes mineures où les patients sont asymptomatiques, la découverte est fortuite le plus souvent suite à un bilan préopératoire (chirurgie, circoncision, accouchement, ...etc.). Dans les formes symptomatiques, la découverte se fait suite à des hémorragies spontanées et répétées qui passe à établir un diagnostic étiologique [31].

2.3.4 Manifestations cliniques

- Formes extrêmement graves, engageant le pronostic vital, caractérisée par des hémorragies intracérébrales durant la première semaine de vie, ou les premiers mois (de 10 à 17% des cas selon les études, prévalence plus élevée en cas de consanguinité) avec risque de séquelles cérébrales.
- Formes modérées, sont tardives comprenant des hémorragies cutanéomuqueuses (épistaxis, ménorragies, gingivorragies) et/ou des complications hémorragiques post-chirurgicales (50 à 60 % des cas).
- Formes sévères caractérisées par des hémarthroses récidivantes dont les manifestations sont identiques à celles rencontrées dans l'hémophilie sévère avec évolution possible vers une arthropathie chronique et un important délabrement articulaire (20 % des cas).
- Formes asymptomatiques [55].
- Formes présentent des thromboses : Certain patients porteurs d'un déficit en FVII ont présenté paradoxalement des épisodes thrombotiques. Il est important de retenir que les patients présentant un déficit en FVII ne sont pas protégés contre la thromboembolie. [56,57].

Le tableau ci-dessous rassemble les manifestations hémorragiques les plus rencontrées par ordre de fréquence :

Tableau 2: Classification des signes clinique selon leur fréquence [30].

Signes fréquents	<ul style="list-style-type: none"> • Saignement du nez (épistaxis). • Saignement des gencives (gingivorragies). • Saignements menstruels abondants ou prolongés. • Saignements abondants post-chirurgicaux. • Saignement buccaux (après extraction dentaire...). • Ecchymoses fréquentes.
Signes plus ou moins fréquents	<ul style="list-style-type: none"> • Saignements gastro-intestinaux. • Saignement dans le SNC. • Saignement des articulations (hémarthroses).
Signes rares	<ul style="list-style-type: none"> • Présence de sang dans les urines (hématurie). • Saignement du cordon ombilical à la naissance.

2.3.5 Diagnostic biologique

Le déficit en facteur repose sur le dosage spécifique du facteur VII en cas de diminution isolé du TP [33].

Les valeurs normales se situent classiquement entre 70 et 140 % selon les laboratoires. En cas de taux de :

- ✓ FVII < 10% (Déficit sévère), le risque hémorragique est variable mais peut être sévère.
- ✓ FVII 10-20% (Déficit modéré) saignement mineur spontané.
- ✓ FVII > 20 % (Déficit mineur), les signes hémorragiques sont plus rares et le plus souvent modérés ou asymptomatique [58].

Le taux de FVII augmente pendant la grossesse. Une augmentation est possible à partir du deuxième trimestre chez les patientes ayant des formes modérées ou mineures mais pas chez celles ayant des formes sévères [59].

Le diagnostic différentiel se pose principalement avec les déficits acquis, à savoir : L'insuffisance hépatocellulaire (Allongement de TQ, diminution précoce du taux du FVII suivie d'une diminution tardive du taux du facteur II, V et X), l'hypovitaminose K, et/ou présence d'auto-anticorps anti FVII [60].

2.3.6 Traitement

Selon le type de déficit en FVII et d'évènement clinique, la prise en charge thérapeutique des patients est variable allant de l'abstention thérapeutique à la mise en œuvre de traitements non spécifiques ou spécifiques. La prévention et le traitement des saignements utilise le rFVIIa, Novoseven®, le traitement repose donc sur le remplacement du facteur manquant et/ou sur l'utilisation de traitements hémostatiques dits non spécifiques tels que l'acide tranexamique ou les traitements hormonaux (la pilule contraceptive a pour effet de diminuer la quantité de sang perdue lors des menstruations), lorsque le saignement est modéré ou muqueux. L'utilisation de ces derniers doit être discutée en fonction de la situation clinique avant d'avoir recours au traitement substitutif [39].

Pendant la grossesse il n'y a pas d'indication à un traitement préventif, seuls des rares cas ont été rapportés chez des patientes très symptomatiques [61,62].

2.4 Déficit en facteur X

Le déficit en FX ou Facteur Stuart, est une pathologie hémorragique constitutionnelle rare, de transmission autosomique récessive [33]. Il existe une corrélation entre la sévérité de la symptomatologie hémorragique et le taux du FX [4,31].

2.4.1 Epidémiologie :

L'incidence du déficit en FX est estimée à 1/1.000.000 d'habitants. Il est principalement élevé là où les mariages consanguins ou endogames sont courants [63,64].

2.4.2 Génétique

Les anomalies génétiques responsables des déficits en facteur X sont multiples. Elles sont dues à des mutations survenant soit dans le domaine d'interaction avec les phospholipides par carboxylation incomplète, soit dans le domaine catalytique, soit au site de clivage du peptide signal entraînant l'absence de sécrétion de la molécule [33,67].

Une délétion partielle située dans les domaines catalytiques des exons 7 et 8 est responsable d'un déficit quantitatif sévère en facteur X [66].

2.4.3 Circonstances de découverte

Le déficit en FX peut être découvert à la suite des manifestations hémorragiques, souvent précocement durant l'enfance en cas de déficit sévère, ou plus tardivement, lors de l'exploration d'un bilan d'hémostase perturbé ou lors d'une enquête familiale [31].

2.4.4 Manifestations cliniques

En cas du déficit en FX, la tendance des symptômes hémorragiques apparaît à tout âge. Les manifestations hémorragiques sévères comme une hémorragie intracérébrale ou un saignement du cordon ombilical peuvent survenir dès la naissance chez les sujets atteints d'un déficit sévère en FX, et ils présentent fréquemment des hémarthroses et des hématomes [68,69]. Il a été rapporté une fréquence importante d'avortements spontanés, de décollements placentaires ou de naissances prématurées chez les femmes enceintes atteints de ces déficits (<1%) [70].

Les sujets atteints d'un déficit modéré en FX, présentent le plus souvent des hémorragies post-traumatiques et/ou post-opératoires ; les sujets atteints d'un déficit mineur sont habituellement peu symptomatiques [31].

Les symptômes courants signalés à tous les degrés de sévérité sont des saignements cutanéomuqueux (épistaxis, gingivorragies, hémorragies gastro-intestinales...) [30,33].

2.4.5 Diagnostic biologique

Le diagnostic doit être évoqué devant une diminution du TP et un allongement du TCA avec un fibrinogène normal. Le diagnostic biologique d'un déficit en FX repose sur le dosage de l'activité fonctionnelle du FX [33,68].

Les déficits en FX symptomatiques ont souvent un taux de FX inférieur à 10 %. Au-delà de 20 %, les patients sont souvent asymptomatiques [34,69].

Il est important de distinguer le déficit en FX constitutionnel d'un déficit acquis en FX qui peut être observé dans diverses situations (Atteintes hépatiques sévères, hypovitaminose K ou traitement par anti-vitamine K, amyloïdose, diminution artificielle du FX lors d'un dosage réalisé sous certains traitements...) [68].

2.4.6 Traitement

Le traitement des hémorragies ou la prévention du risque hémorragique peropératoire consiste en l'apport de concentrés riches en facteur X traités par solvant-détergent. Du fait de la demi-vie du facteur X de 36 heures, une seule transfusion par jour est nécessaire. Le but est de maintenir un taux de facteur X d'environ 25 % [33].

2.5 Déficit en facteur XI

Le déficit en FXI (facteur Rosenthal), est le plus fréquent parmi les déficits rares en facteurs de la coagulation. Leur transmission est autosomique récessive. Les patients porteurs d'un déficit en FXI peuvent parfois saigner de façon prolongée et variable [71,72].

2.5.1 Epidémiologie

La prévalence du déficit en FXI est de 1 pour 1 million d'habitants. Il est plus fréquent dans certaines populations comme les juifs ashkénazes, mais aussi les juifs d'Irak, dans une région du Nord Est de l'Angleterre et dans le Pays Basque français [71, 72, 73,74].

2.5.2 Génétique

Le gène codant le FXI, est situé sur le chromosome 4, est constitué de 15 exons. Dans la population générale, la prévalence des formes bi alléliques (homozygotes ou hétérozygotes composites) est estimée entre 1 et 10 pour 1 million [30,75].

2.5.3 Circonstances de découverte

Le déficit en FXI peut également être mis en évidence lors de l'exploration d'un syndrome hémorragique (c'est souvent à l'occasion d'une intervention chirurgicale ou d'un geste opératoire comme une extraction dentaire). Il peut être découvert fortuitement, le plus souvent lors d'un bilan pré-opératoire chez une personne n'ayant jamais eu de saignement anormal ou dans le cadre d'une enquête familiale [76,77].

2.5.4 Manifestations cliniques

Le déficit en FXI, y compris dans les formes sévères, constitue une pathologie modérée de l'hémostase [78]. Il n'y a pas de saignement spontané profond ni d'hémarthrose. On peut néanmoins rencontrer des épistaxis spontanées et des ménorragies. Les hémorragies sont essentiellement provoquées (post-traumatiques ou post-chirurgicales), en particulier lorsqu'ils concernent des tissus où le potentiel fibrinolytique est important (ORL, tractus uro-génital, muqueuse digestive ...). Ceci est observé quel que soit le génotype du sujet. En revanche, la chirurgie orthopédique ou digestive est assez bien tolérée sans traitement préventif [30, 31, 33,79]. Enfin, l'absence de tendance hémorragique parfois observée chez des sujets ayant un déficit sévère est expliquée par certains auteurs par la présence du facteur XI dans les plaquettes qui pourrait compenser le déficit plasmatique [80].

2.5.5 Diagnostic biologique

Le déficit isolé en FXI est mis en évidence par un allongement isolé du TCA. Tous les autres tests de la coagulation (TP, fibrinogène, temps de thrombine et les autres facteurs de la voie intrinsèque FVIII, FIX, XII) sont normaux. La recherche d'inhibiteurs doit se faire lors d'un diagnostic tardif sans antécédent familial pour éliminer les anomalies acquises [31,33]. Les patients présentent généralement un allongement isolé du TCA qui n'est pas corrigé par un mélange avec du plasma normal. La recherche d'inhibiteur anti-FXI permet le plus souvent de confirmer le diagnostic [81].

2.5.6 Traitement

Le FXI plasmatique (HEMOLEVEN®) est utilisé surtout dans la prévention des hémorragies en chirurgie chez les patients présentant un déficit sévère, mais la balance bénéfique/risque, hémorragie/thrombose doit être toujours soigneusement évaluée avant utilisation [82,83]. Ces concentrés sont traités par solvant-détergent et contiennent de l'antithrombine (AT) III. Le taux de facteur XI recommandé pour assurer une hémostase correcte en préopératoire se situe entre 50 et 70 % de la normale [33].

Les extractions dentaires peuvent être effectuées sous couvert d'utilisation d'anti fibrinolytiques (acide tranexamique : Exacyl®) [33].

2.6 Déficit en facteur XIII

Le déficit en FXIII est défini par un taux de FXIII inférieur à 1% (Un taux de 1 à 5 % de facteur XIII est suffisant pour obtenir une stabilisation de la fibrine normale). C'est une maladie hémorragique très rare, de transmission autosomique récessive, favorisée par la consanguinité [33,84].

Le facteur XIII (facteur stabilisant de la fibrine) est composé de deux sous-unités α et β , le déficit sévère porte dans la majorité des cas sur la sous-unité α [33].

2.6.1 Epidémiologie

La prévalence du déficit en FXIII dans le monde étant de l'ordre de 1 pour 2 millions d'habitants [85,86].

2.6.2 Génétique

Deux gènes codent pour les 2 sous unités du FXIII. La sous unité α est localisé sur le chromosome 6, et la sous unité β est localisé sur le chromosome 1 [87,88]. Le déficit en FXIII résulte le plus souvent de mutations de la sous-unité α , plus rarement de la sous-unité β . La symptomatologie associée aux mutations du β pourrait être moins sévère, expliquant qu'une partie de ces déficits passent inaperçus [84].

2.6.3 Circonstances de découverte

Les déficits en FXIII sont classiquement révélés par la survenue d'une hémorragie à la chute du cordon ombilical en période néonatale dans 80 % des cas ou par une HIC (hémorragie intracrânienne) spontanée dans 30 % des cas [89].

Une étude de la cohorte française (registre France Coag) portant sur 33 patients présentant une forme sévère (FXIII < 10 %), a identifié selon les critères retenus, 65% d'hémorragies à la chute de cordon et 31 % d'HIC [90]. Une autre étude rétrospective a permis de montrer chez 27 nouveau-nés, que le diagnostic précoce de déficit en FXIII était réalisé dans 48 % des cas, devant la survenue d'une HIC [91].

2.6.4 Manifestations cliniques

Cliniquement, le déficit se manifeste précocement, par des signes hémorragiques variés dont les plus caractéristiques sont :

- ✓ L'hémorragie ombilicale néonatale (60 à 80% des cas).
- ✓ La grande incidence des hémorragies intracrâniennes spontanées (23 % des cas), responsables d'un taux de mortalité élevé.
- ✓ Des saignements après chirurgie ou traumatismes
- ✓ Des avortements à répétition [33,84].

2.6.5 Diagnostic biologique

Le déficit en FXIII est évoqué devant un tableau hémorragique associé à un bilan d'hémostase normal (TP, TCA et temps de saignement) [84].

Le diagnostic biologique ne sera possible qu'après la réalisation d'un dosage spécifique prescrit devant une anamnèse et/ou des signes cliniques évocateurs. Les recommandations internationales de l'ISTH préconisent en dépistage de première intention des techniques de mesures fonctionnelles du FXIII puis les techniques antigéniques pour déterminer les types de déficits [89].

2.6.6 Traitement

Le facteur XIII a une demi-vie longue, d'environ 10 jours, facilitant le traitement prophylactique qui consiste à transfuser une fois par mois les malades atteints d'un déficit sévère par des concentrés de facteur XIII traités par solvant-détergent. Ce traitement est indiqué lors de la grossesse [33, 84,92].

Un traitement prophylactique bien suivi permettra aux patients de mener une vie normale [84].

2.7 Déficit en fibrinogène

Les déficits héréditaires du fibrinogène (Facteur I) sont un ensemble de maladies rares de la coagulation subdivisées en fonction de la quantité et de la qualité du fibrinogène circulaire [93]. Leurs transmissions selon le mode autosomique récessive [33].

Les anomalies quantitatives (l'afibrinogénémie et l'hypofibrinogénémie) : sont caractérisées par une absence totale ou une diminution du fibrinogène. Les anomalies qualitatives (la dysfibrinogénémie et l'hypodysfibrinogénémie) sont définies le plus souvent par une discordance entre un taux de fibrinogène fonctionnel diminué et un taux de fibrinogène antigénique normal ou diminué [3,94].

2.7.1 Epidémiologie

La prévalence de l'afibrinogénémie est très rare et estimée à environ 1/1 000 000 mais elle augmente dans les pays ayant un fort taux de consanguinité [95].

L'hypo-fibrinogénémie et la dysfibrinogénémie sont plus fréquentes mais leur prévalence n'est pas précisément connue puisque la majorité des patients est asymptomatique [96,97].

2.7.2 Génétique

L'afibrinogénémie comme tout autre trouble autosomique récessif, elle est plus répandue là où les mariages consanguins sont fréquents.

L'hypo-fibrinogénémie, la dysfibrinogénémie et l'hypodysfibrinogénémie peuvent toutes trois être récessives (les deux parents sont porteurs du gène) ou dominantes (un seul parent est porteur et transmet le gène), et elles affectent aussi bien les filles que les garçons (comme l'afibrinogénémie) [3].

2.7.3 Circonstances de découverte

Les afibrinogénémies sont souvent diagnostiquées à la naissance, suite à un saignement prolongé après la chute du cordon ombilical [33,98].

Les hypofibrinogénémies et les dysfibrinogénémies sont fréquemment asymptomatiques et diagnostiquées fortuitement notamment lors d'une prise de sang dans un contexte préopératoire ou au cours le suivi d'une grossesse [36]. Plus rarement, elles peuvent être détectées lors des investigations d'un état prothrombotique marqué. Enfin, le diagnostic peut également être réalisé au cours d'une enquête familiale [99].

2.7.4 Manifestation clinique

- **Les afibrinogénémies :**

Cette anomalie définit par absence ou diminution très importante du taux de fibrinogène .Le diagnostic est souvent faite à la naissance devant une hémorragie à la chute du cordon. Des hémorragies intracérébrales ont été décrites. Plus tard, les manifestations hémorragiques sont essentiellement post-traumatiques, postchirurgicales, post-extraction dentaire. Il existe des troubles de la cicatrisation associés comme dans le déficit en facteur XIII [3,33].

- **Les hypofibrinogénémies :**

Les hypofibrinogénémies définissent par la présence de fibrinogène en faible quantité compris entre 0,2-0,8 g/l, ils sont influencés par la sévérité du déficit [100]. Plus le taux de facteur I est bas, plus les symptômes sont fréquents et/ou graves [3]. Quelques rares mutations provoquent l'accumulation intra-hépatique d'agrégats de fibrinogène se traduisant par une hypofibrinogénémie familiale associée à une maladie hépatique [101].

- **Les dysfibrinogénémies :**

La présentation clinique est beaucoup plus hétérogène, allant de l'absence de symptôme aux hémorragies sévères et/ou thromboses [102]. Certains génotypes sont prédictifs d'un phénotype particulièrement thrombotique [103].

- **Les hypodysfibrinogénémies :**

Sont plus symptomatiques, pouvant se manifester à la fois avec une tendance hémorragique et/ou thrombotique [104].

Les ménorragies sont des complications fréquente, parfois sévère chez les femmes [105]. Pour prévenir le risque de rupture de kystes ovariens hémorragiques, un traitement hormonal est souvent proposé [111].

2.7.5 Diagnostic biologique

Le temps de saignement est allongé et les tests globaux (temps de céphaline + activateur, temps de Quick et temps de thrombine) sont incoagulables.

Le dosage du fibrinogène par méthode chromométrique, gravimétrique et immunologique met en évidence le déficit complet [33].

En principe, un taux de fibrinogène $> 0,8$ g/L est suffisant pour éviter la survenue de saignements spontanés [31].

2.7.6 Traitements

Le traitement en cas d'hémorragie ou de risque d'hémorragie consiste en l'administration d'un concentré en fibrinogène, en particulier en cas de grossesse chez les patientes afibrinogénémies car celles-ci ne peuvent mener une grossesse à terme sans apport externe de fibrinogène [4].

Pour prévenir le risque de rupture de kystes ovariens hémorragiques, un traitement hormonal est souvent proposé [106].

3. Déficit constitutionnels combinés

3.1 Déficit combiné en facteur V et facteur VIII

Le déficit combiné en FV et FVIII est une maladie hémorragique constitutionnelle autosomique récessive, secondaire à un déficit en FV et en FVIII, avec des taux de facteurs habituellement compris entre 5 et 30 % [107,108]. Cette anomalie est due à un défaut du passage des facteurs V et VIII dans la circulation et non pas à un défaut de synthèse [4].

3.1.1 Epidémiologie

L'incidence estimée du déficit en FV et FVIII est de 0,5-1/1 000 000 d'habitants. Il est principalement plus élevé dans les pays où les mariages consanguins se pratiquent et notamment les pays méditerranéens [108,109]. Il représente 2,3 % des déficits rares dans le monde [110].

3.1.2 Génétique

D'après les études familiales établies, il est permis de penser qu'une seule anomalie génétique est responsable du double déficit (du FV et du FVIII), mais à ce jour elle n'est pas établie [33]. Souvent associé à une consanguinité parentale, le déficit combiné en FV et FVIII est secondaire dans la majorité des cas (70 %) à des mutations du gène LMAN1 sur le chromosome 18) ou plus rarement (30 %) du gène MCFD2 sur le chromosome 2) [111].

3.1.3 Circonstances de découverte

Le diagnostic peut être découvert secondairement à l'apparition de manifestations hémorragiques, le plus souvent dans l'enfance, mais également à un âge plus tardif, lors de l'exploration d'un bilan d'hémostase perturbé ou lors d'une enquête familiale [112,113].

3.1.4 Manifestations cliniques

Les symptômes sont généralement bénins [30]. Le syndrome hémorragique est variable et dépend surtout de la sévérité du déficit en facteur VIII. Les manifestations hémorragiques sont cutanéomuqueuses (épistaxis, ecchymoses gingivorragies...) et le plus souvent post-traumatiques ou post-opératoire [30,33].

3.1.5 Diagnostic biologique

Le bilan de coagulation montre un TCA allongé, TP bas et le fibrinogène est normal. Les dosages spécifiques des facteurs VIII et V (par méthode fonctionnelle et immunologique) mettent en évidence les déficits qui ne sont jamais complets. Les autres facteurs sont normaux. L'adjonction d'un plasma normal corrige les anomalies observées [33]. Les résultats doivent être interprétés en fonction du contexte clinique, notamment un syndrome inflammatoire ou une grossesse peuvent masquer un déficit car dans ces situations le FVIII est augmenté. Le contexte clinique lors de la découverte du déficit combiné et l'enquête familial sont des éléments d'orientation qui doivent permettre d'éliminer la coexistence d'un déficit acquis en FV et FVIII qui peut être observée dans certaines situations (une CIVD ou un état d'hyperfibrinolyse, sous traitement anticoagulant oral direct...) [31].

3.1.6 Traitement

En raison du schéma clinique bénin, le traitement est généralement à la demande et ne nécessite pas de prophylaxie régulière. Les personnes affectées peuvent être traitées avec de la desmopressine et du FFP. L'utilisation de concentrés de facteur VIII peut être envisagée dans les cas plus graves [30,33].

3.2 Déficit combiné en facteur vitamino-k dépendant

Le déficit héréditaire en facteurs vitamine K dépendants (DFVKD) est un trouble de la coagulation entraînant un déficit simultané en FII, FVII, FIX et FX mais aussi en protéines inhibitrices de la coagulation. C'est une affection exceptionnelle rare [30, 31].

Les facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K nécessitent la γ -carboxylation des résidus d'acide glutamique au niveau des domaines Gla pour permettre la liaison du calcium et la fixation aux membranes phospholipidiques. Le processus est catalysé par la γ -glutamyl carboxylase hépatique (GGCX) et son cofacteur, la vitamine K réduite (KH₂). Au cours de la réaction, le KH₂ est converti en époxyde de vitamine K (KO), qui est recyclé en KH₂ par le complexe enzymatique de la vitamine K époxyde réductase (VKOR). Le dysfonctionnement héréditaire de GGCX ou du complexe VKOR entraîne la sécrétion de facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K sous-carboxylés, conduisant à une carence combinée.

3.2.1 Epidémiologie

Les DFVKD sont rares et de transmission autosomique récessive. A ce jour, moins de 50 familles sont décrites dans la littérature [30]. Une consanguinité est souvent retrouvée [115].

3.2.2 Génétique

Le gène GGCX est situé sur le chromosome 2, il est composé de 15 exons [116]. Le gène VKORC1 est situé sur le chromosome 16, il est composé de 3 exons [117].

3.2.3 Manifestations cliniques

Le syndrome hémorragique est grave et débute dès la naissance. Des anomalies osseuses lui sont associées dans certains cas. Les manifestations hémorragiques consistent en épistaxis, ecchymoses, hémorragies post-traumatiques. Les anomalies osseuses consistent en hypoplasie nasale, hypoplasie digitale distale (images d'épiphyse ponctuées sur les radiographies osseuses de l'enfant) [30,115].

3.2.4 Diagnostic biologique

Le diagnostic doit être évoqué devant une diminution du taux du TP associé ou non à un allongement du TCA, plus ou moins associé à une symptomatologie hémorragique. L'exploration de l'hémostase montre un allongement des temps de céphaline activateur et temps de Quick, les taux (activité coagulante) des facteurs IX, X, VII et II sont inférieurs à 10% contrastant avec les taux d'antigène qui sont toujours supérieurs. Après administration de vitamine K, on peut observer une augmentation de l'activité fonctionnelle des facteurs vitamine K-dépendants qui reste modeste et transitoire [33].

3.2.5 Traitement

Un traitement par vitamine K orale ou parentérale doit être instauré rapidement. Certains patients présentent une réponse inadéquate. Des données limitées existent sur l'efficacité d'une prophylaxie hebdomadaire de 10 mg de vitamine K₁. Les doses parentérales massives ne corrigent pas toujours les niveaux d'activité avec persistance de molécules sous-carboxylées ; ici, le remplacement du facteur via PCC ou alternativement un FFP inactivé viralemment pourrait être utilisé dans les épisodes hémorragiques aigus ou avant la chirurgie [118,119].

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE IV : MATERIEL ET METHODES

1. Population d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique étalée sur une période de 8 ans, qui s'étend de Janvier 2014 jusqu'à Décembre 2021 à propos d'une série de patients présentant de déficits constitutionnels en facteurs de la coagulation diagnostiqués au niveau de l'unité hémostase du laboratoire central du Centre Hospitalo-universitaire Blida unité HASSIBA BEN BOUALI de BLIDA.

1.1 Critère d'inclusion

Notre étude a inclus tous les patients adressés au laboratoire pour une exploration des anomalies du bilan d'hémostase avec ou sans syndrome hémorragique, durant la période allant du 2014 au 2021.

1.2 Critère d'exclusion

On exclut de notre étude les patients présentant :

- Une anomalie du bilan d'hémostase avec des taux de facteurs VIII et IX bas.
- Un déficit acquis de facteurs de coagulation.

2. Méthodes

2.1 Etape pré-analytique

Cette étape est primordiale pour assurer la fiabilité de résultat.

2.1.1 Modalité de prélèvement

- Le prélèvement a lieu de préférence à jeun voire après un déjeuner léger sans matière grasse, le matin, au repos. Le tabac, le café et l'alcool sont déconseillés dans les heures qui précèdent le prélèvement.

- Le prélèvement est effectué chez le patient en position assise, l'échantillon sanguin est obtenu par ponction veineuse franche de préférence sans garrot ou garrot peu serré et laissé moins d'une minute.

- En utilisant une aiguille dont le diamètre est compris entre 0.7 à 1 mm (19 à 22 G).

- L'anticoagulant préconisé est une solution de citrate tri sodique 0.105 ou 0.109 M, dans un rapport de 9 volumes de sang pour un volume d'anticoagulant.
- Tout échantillon hémolysé, coagulé ou volume sang /anticoagulant non respecté est rejeté, et un résultat avec mention « prélèvement non conforme » est rendu au patient [26].

2.1.2 Acheminement des échantillons

Le test doit être effectué dans un délai de 4 heures si le tube a été centrifugé immédiatement, sinon dans les 2 heures suivant le prélèvement à température ambiante 15 à 25 °C [24,26].

2.1.3 Traitement des échantillons

Les examens d'hémostase sont réalisés sur du plasma citraté pauvre en plaquettes (inférieur à 10 Giga /l), obtenu après centrifugation à 2500 g pendant 10 minutes.

2.1.4 Congélation

La congélation est possible pour une analyse différée, à condition de respecter certaines consignes :

- ✓ La double centrifugation (deux fois 15 minutes, 2 000 à 2 500 g) avec décantation du plasma résultant de la première centrifugation en tube plastique polypropylène ou PET.
- ✓ La congélation rapide du PPP en tube plastique polypropylène, bouché hermétiquement et rempli au minimum au tiers. Conservation : 1 mois à -20 °C.
- ✓ La décongélation rapide au bain-marie 37 °C, 5 à 10 minutes au maximum.
- ✓ Le plasma décongelé doit être homogénéisé par une agitation légère, et le dosage réalisé immédiatement après décongélation [24,31].

2.2 Etape analytique

2.2.1 Bilan d'hémostase de routine

Ces tests d'hémostase ont été réalisés sur un semi automate DIAGON 4D avec principe optique qui utilise le STAGO.

Ce bilan de coagulation de première intention comporte :

2.2.1.1 TQ

Le temps de quick permet d'étudier globalement l'activité des facteurs de la voie extrinsèque et commune (facteurs du complexe prothrombinique) [26].

- **Principe :**

C'est le temps de coagulation d'un plasma citraté déplaqueté, recalcifié en présence de la thromboplastine à 37°C. Il s'agit d'un test chronométrique.

- **Interprétation :**

Le temps de quick peut être exprimé en secondes et en pourcentage (TP).

La valeur usuelle du TQ, variable en fonction du réactif et de l'appareillage, est de l'ordre de 10 à 13 secondes. Le TP est obtenu après conversion du TQ en pourcentage d'activité par référence à la droite d'étalonnage (droite de Thivolle).

TP : VN = 70 – 100%

2.2.1.2 TCK

Ce test explore in vitro les facteurs de la voie intrinsèque [26].

- **Principe :**

C'est le temps de coagulation d'un plasma citraté pauvre en plaquettes, recalcifié en présence de phospholipides et d'un activateur du système contact de la coagulation.

Les phospholipides (céphaline) représentent un substitut plaquettaire. L'activateur du système contact peut être particulaire (kaolin, silice micronisée, celite) ou solide (acide ellagique).

- **Valeurs normales :**

TCA m/ TCA t < 1,2. Interprétation : TCA normal.

TCA m/ TCA t > 1.2. Interprétation : TCA allongé.

2.2.2 Dosage spécifique des facteurs de coagulation

2.2.2.1 Dosage du fibrinogène

- **Principe :**

Il s'agit d'une méthode chronométrique fonctionnelle qui mesure le temps de coagulation à 37°C d'un plasma citrate dilué pauvre en plaquettes en présence de calcium et d'un excès de thrombine, selon la méthode de Clauss.

Lorsqu'il y a un excès de thrombine, le temps de coagulation du plasma est proportionnel à la concentration en fibrinogène. Il est donc réalisé une droite de calibration, à l'aide d'un plasma titre en fibrinogène – en portant en abscisse les inverses de dilutions successives d'un plasma et en ordonnée les temps de coagulation correspondants [27].

- **Valeurs normales :**

Enfant : 1.25-3 g/l

Adulte : 2-4 g/l.

2.2.2.2 Dosage des facteurs de la coagulation

- **Principe :**

- ✓ **Les facteurs du complexe prothrombinique (II, V, VII, X)**

Principe de ce dosage repose sur la mesure, en présence de la thromboplastine calcique, le TQ d'un système où tous les facteurs sont présents et en excès, à l'exception du facteur que nous voulons doser (apporté par l'échantillon testé).

Le degré de correction du TQ est proportionnel au niveau de facteur dans le plasma du patient. La détermination du temps de TQ est déduite après étalonnage, en utilisant une gamme de dilutions du pool de plasma normal [10,28].

FII / FV/ FX : VN = 70 - 130%

FVII : VN = 55 - 170%

✓ Les facteurs de la voie endogène (VIII)

Le dosage en un temps du facteur VIII est basé sur la comparaison entre la capacité des dilutions d'un plasma étalon et du plasma à tester de corriger le TCA d'un plasma totalement déficient en FVIII, mais contenant tous les autres facteurs nécessaires à une coagulation normale. Pour le facteur XII, le dosage est essentiellement le même et il est effectué en substituant du plasma déficient en facteur VIII par un plasma déficient dans le facteur XII que l'on veut dose.

Dans tous les cas, il faut un plasma étalon, dont la concentration en facteur que l'on veut doser est connue [26].

- **Valeurs normales :**

Les valeurs peuvent varier suivant les lots de réactifs, les instruments et les techniques employées. La normale se situe entre 60 - 150%.

2.2.3 Classification des patients en fonction de la sévérité clinique

L'Européen Network of Rare Bleeding Disorders (EN-RBD) a classé les manifestations hémorragiques en 04 grades selon le niveau de gravité allant d'asymptomatique jusqu'à saignement majeur.

Tableau 3: Classification de la sévérité de la symptomatologie hémorragique [120, 121].

Le Stade	La symptomatologie
Asymptomatique	Pas de saignement
Stade I	Hémorragies post traumatiques ou à la suite d'un traitement anticoagulant ou anti agrégant plaquettaire.
Stade II	Saignements mineurs spontanées (Ecchymose, gingivorragie, épistaxis, ménorragies ...)
Stade III	Saignements spontanés majeurs (Hématomes, hémorragies de la chute du cordon ombilical, hémorragies du SNC, hémorragies gastro-intestinales....)

2.2.4 Fiche d'exploitation

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'une fiche d'exploitation qui comprend les rubriques suivantes (annexe III) :

- Les données épidémiologiques (âge, sexe, service).
- Le motif d'exploration.
- Le bilan de coagulation de première intention (TQ et TCA).
- Le résultat de dosage spécifique de facteurs de coagulation (1^{er} prélèvement, 2^{ème} prélèvement).
- Le résultat de l'enquête familiale.

2.2.5 Analyse des données

La saisie, contrôle et l'analyse statistique des données a été faite sur le logiciel Excel XP.

CHAPITRE V : RESULTATS

1. Prévalence des déficits rares en facteur de la coagulation de la population étudiée

Sur la période d'étude, nous avons enregistré 103 patients atteints d'un déficit rare de la coagulation. Ces patients se répartissent en :

- 101 patients atteints des déficits constitutionnels isolés, qui présentent 98%.
- 2 patients atteints des déficits constitutionnels combinés, qui présentent 2%.

Parmi ces déficits, le déficit en facteur VII est le plus fréquent dans notre série d'étude.

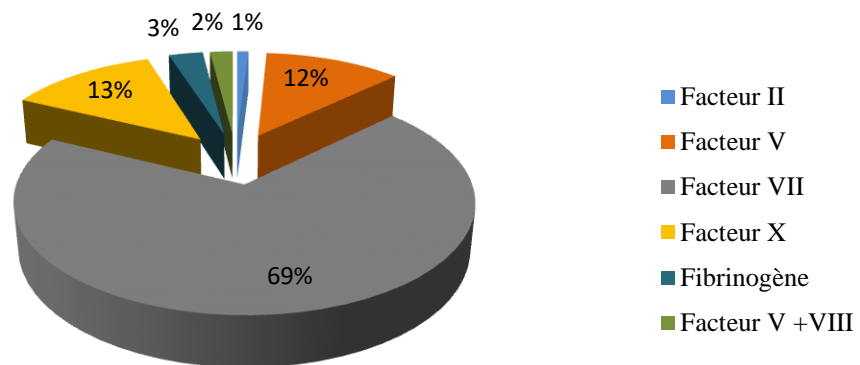


Figure 6: Prévalence selon le type des déficits rares en facteur de la coagulation de la population étudiée au CHU Blida du 2014 jusqu'à 2021.

2. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des différents déficits

2.1 Déficit en facteur II :

Au sein de notre population, on peut résumer les caractéristiques de ce déficit dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4 : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques de patients déficitaire en FII.

Caractéristiques	Effectif
Nombre de patients	1 (1%)
Sexe	Féminin
Age	60 ans
Circonstance de découverte	Bilan systématique
Bilan global de la coagulation	
TP(%)	55,4
TCK (sec)	78
Fg (g/l)	3,15
Degré de déficit	Mineur (taux de FII = 45%)
Phénotype hémorragique	Asymptomatique

2.2 Déficit en facteur V :

Durant la période d'étude du 2014 jusqu'à 2021. Parmi les 103 patients ,12 cas étaient déficitaire en FV soit de prévalence de 12%.

Tableau 5: Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des patients déficients en FV.

Caractéristique	Effectif
Nombre de patients	12 (12%)
Sex –ratio (F/H)	0,8
Age	
[0 – 15[ans	2 (18%)
[15 - 60[ans	8(73%)
≥ 60 ans	1 (9%)
Circonstance de découverte	
Bilan systématique	2 (18%)
Syndrome hémorragique	1 (9%)
Enquête familiale	7 (64%)
Contrôle d'un déficit déjà connu	1 (9%)
Bilan global de la coagulation	
Moyenne TP (%)	58,96 ± 25,58
Moyenne TCK (sec)	49,82 ± 29,01
Moyenne Fg (g/l)	2,81 ± 0,38
Degré de déficit	
Sévère (FV < 5%)	2 (17%)
Modéré (FV 5 - 30%)	1 (8%)
Mineur (FV > 30%)	9 (75%)

➤ **Classification des patients déficitaires en FV selon le phénotype hémorragique**

On a classé les patients selon la sévérité de la symptomatologie hémorragique en 4 stades.

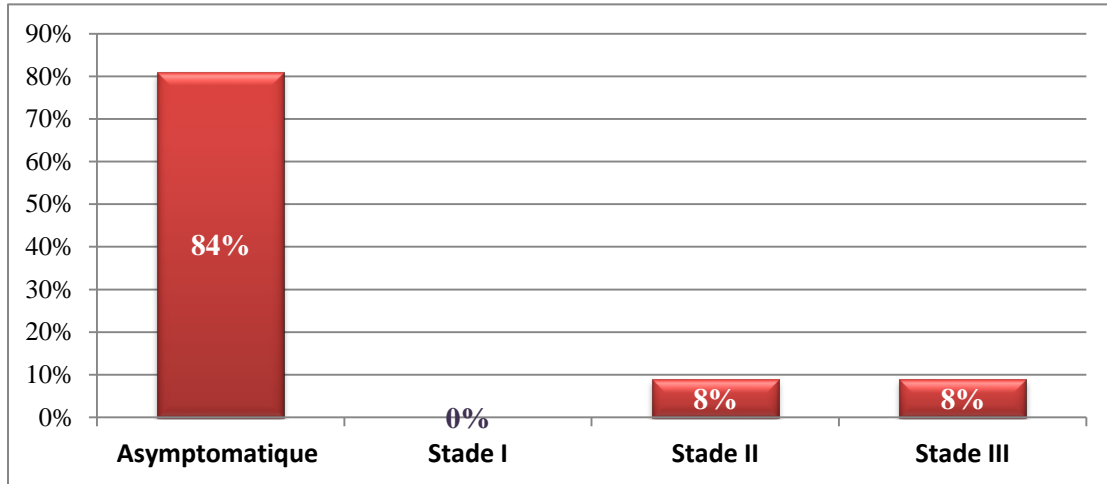


Figure 7: Répartition des patients représentant un déficit en FV en fonction de stade de la sévérité clinique.

➤ **Corrélation clinico-biologique des patients déficitaires en facteur V :**

Tableau 6: Corrélation clinico-biologique des patients déficitaires en facteur V.

		Patient ayant déficit sévère	Patient ayant déficit modéré	Patient ayant déficit mineur	Totale
Asymptomatique		1	1	8	10
Présence des manifestations cliniques	Ménométrorragie	0	0	1	1
	Hémorragie intracrânienne	1	0	0	1
Total		2	1	9	12

2.3 Déficit en facteur VII

A propos de notre étude, on a 72 présentant un déficit constitutionnel en facteur VII , soit 70% de la population d'étude .

Tableau 7: Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des patients déficitaire en FVII.

Caractéristiques	Effectif
Nombre de patients	72 (70%)
Sex – ratio (F/H)	0,8
Age	
[0 - 15] ans	37 (51%)
>15 ans	35 (49%)
Circonstance de découverte	
Bilan systématique	4 (6%)
Bilan préopératoire	23 (32%)
Syndrome hémorragique	6 (8%)
Enquête familiale	39 (54%)
Bilan global de la coagulation	
Moyenne TP (%)	53,34 ± 18,39
Moyenne TCK (sec)	33,35 ± 8,84
Moyenne Fg (g/l)	3,93 ± 0,94
Degré de déficit	
Sévère (FVII < 10%)	13 (18%)
Modéré (FVII 10 - 20%)	5 (7%)
Mineur (FVII > 20%)	54 (75%)

➤ **Classification des patients selon le phénotype hémorragique et la sévérité de la symptomatologie du déficit en FVII**

Parmi 72 de nos patients, seulement 9 cas présentaient des signes cliniques de type hémorragiques contre 63 patients complètement asymptomatiques.

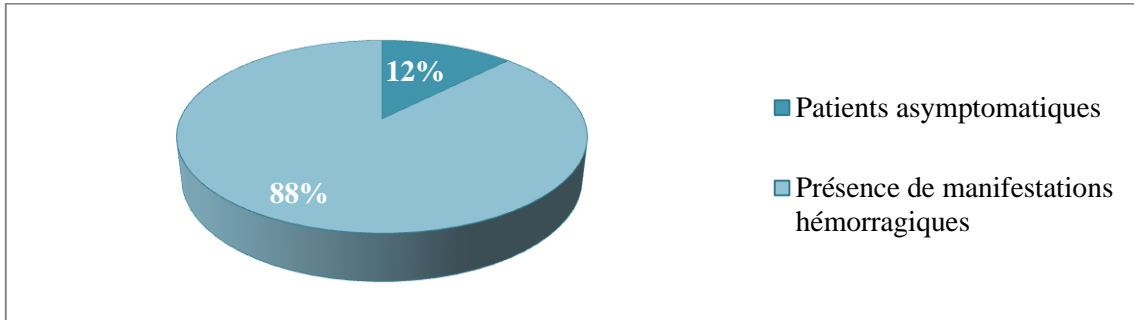


Figure 8 : Répartition des patients déficitaires en FVII selon le phénotype hémorragique.

On a résumé les données évocatrices de nos patients déficitaires en facteur VII dans le tableau ci-dessous :

Tableau 8 : Répartition des patients déficitaires en FVII selon la sévérité de la symptomatologie.

Sévérité de la symptomatologie hémorragique	Définition	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Asymptomatique	Absence de syndrome hémorragique.	62	86,11
Stade I	Syndrome hémorragique post-opératoire ou post-traumatique	2	2,78
Stade II	Saignements spontanés mineurs		
	○ Ecchymose	2	2,78
	○ Epistaxis	5	6,94
Stade III	Saignements spontanés majeurs (Rectorragie)	1	1,39
Total		72	100

Cas particulier :

Contrairement aux autres cas marqués, on a trouvé un patient qui ne présente aucun symptôme de saignement et qu'il a une thrombose de la rétine.

➤ **Corrélation clinico-biologique des patients déficitaires en facteur VII :**

Tableau 9: Corrélation clinico-biologique des patients déficitaires en facteur VII.

		Patients avec déficit sévère	Patients avec déficit modéré	Patients avec déficit mineur	Total
Asymptomatique		9	3	49	61
Présence des signes cliniques	Post traumatique	1	0	1	2
	Ecchymose	1	1	1	3
	Epistaxis	2	1	2	5
	Rectorragie	0	0	1	1
Total		13	5	54	72

2.4 Déficit en facteur X

On a trouvé dans notre série 13 patients déficitaires en FX, ce représente 13% de la population étudiée. Les données présentent dans le tableau 12, inclus tous les paramètres épidémiologiques, cliniques y compris les données biologiques.

Tableau 10: Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des patients déficitaire en FX.

Caractéristiques	Effectif
Nombre de patients	13 (13%)
Sex – ratio (F/H)	0,8
Age	
[0 - 15[ans	5 (39%)
[15- 30] ans	2 (15%)
>30 ans	6 (46%)
Circonstance de découverte	
Bilan préopératoire	3 (23%)
Syndrome hémorragique	1 (8%)
Enquête familiale	9 (69%)
Bilan global de la coagulation	
Moyenne TP (%)	57,59 ± 13,38
Moyenne TCK (sec)	37,30 ± 6,36
Moyen Fg (g/l)	3,14 ± 0,60
Degré de déficit	
Sévère (FX < 10%)	1 (8%)
Modéré (FX 10 - 20%)	1 (8%)
Mineur (FX > 20%)	11 (84%)

➤ **Classification des patients selon le phénotype hémorragique et la sévérité de la symptomatologie du déficit en FX**

Sur un total de 13 patients, seulement un patient présentait des signes cliniques hémorragiques, contre 12 patients complètement asymptomatiques.

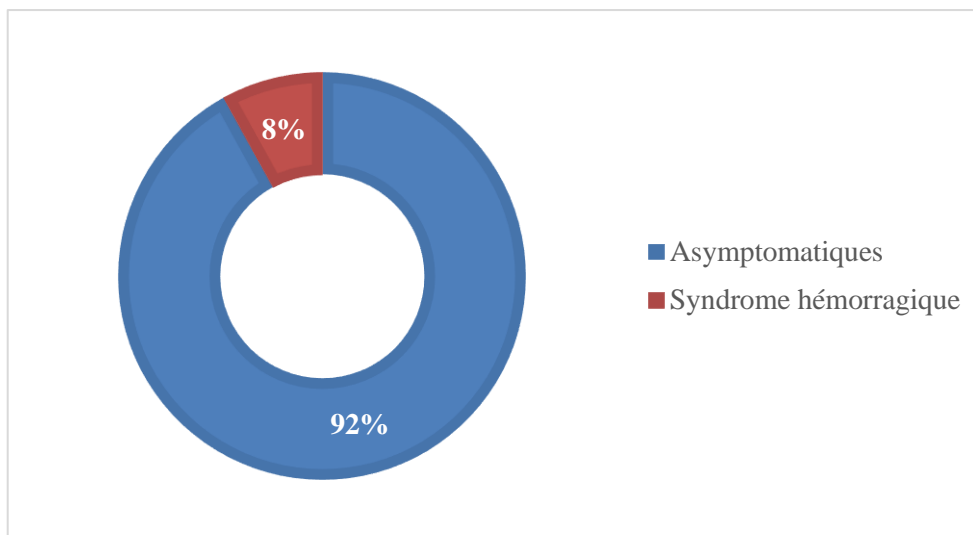


Figure 9: Répartition des 13 patients déficitaires en FX selon le phénotype hémorragique.

La sévérité de la symptomatologie chez nos patients déficitaires en facteur X est représentée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 11: Répartition des patients déficitaires en FX selon la sévérité de la symptomatologie.

Sévérité de la symptomatologie hémorragique	Définition	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Asymptomatiques	Absence de syndrome hémorragique.	12	92
Stade II	Saignements spontanés mineurs (Purpura)	1	8
Total		13	100

➤ **Corrélation clinico-biologique des patients déficitaires en X :**

Tableau 12: Corrélation clinico-biologique des patients déficitaires en X.

		Patients ayant déficit sévère	Patient ayant déficit modéré	Patient ayant déficit mineure	Total
Asymptomatique		1	1	10	12
Présence des manifestations clinique	Purpura	0	0	1	1
Total		1	1	11	13

2.5 Déficit en Fibrinogène

Tableau 13: Caractéristiques épidémiologiques, clinique et biologiques des patients déficitaire en FI.

Caractéristiques	Effectif
Nombre de patients	3 (3%)
Sex – ratio (F/H)	0,8
Age	
[0 - 15[ans	1 (33%)
≥15 ans	2 (67%)
Circonstance de découverte	
Bilan préopératoire	1 (33%)
Enquête familiale	2 (67%)
Bilan global de la coagulation	
Moyenne TP (%)	65,3 ± 8,11
TCK (sec)	32 ± 2,16
Fg (g/l)	0,65 ± 0,06
Degré de déficit	
Hypofibrinogénémie (Taux de Fg [0,2 – 0,8] g/l)	3 (100%)

- **Classification des patients selon le phénotype hémorragique et la sévérité de la symptomatologie du déficit en fibrinogène**

Tableau 14: Répartition des patients déficitaires en Fibrinogène selon la sévérité de la symptomatologie.

Sévérité de la symptomatologie hémorragique	Définition	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Asymptomatique	Absence de syndrome hémorragique.	2	67%
Stade II	Saignement spontané mineur (Epistaxis).	1	33%
Total		3	100

2.6 Déficit en facteur V et facteur VIII

Tableau 15: Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des patients déficitaires en FV et FVIII.

Caractéristiques	Effectif
Nombre de patients	2 (2%)
Sexe	Féminins
Moyenne d'âge	13 ans
Circonstance de découverte	
Syndrome hémorragique	2
Bilan global de la coagulation	
Moyenne TP (%)	48,4 ± 12,04
Moyenne TCK (sec)	62,66 ± 18,90
Moyenne Fg (g/l)	2,59 ± 0,18
Degré de déficit	
Sévère (FV et FVII < 20%)	2

➤ **Répartition des patients déficitaires en FV et FVIII selon le phénotype hémorragique et la sévérité de la symptomatologie de ce déficit**

Au sein de notre étude, le mode de révélation est Symptomatique (les deux patients).

Tableau 16: Répartition des patients déficitaires en FV et FVIII selon la sévérité de la symptomatologie.

Sévérité de la symptomatologie	Définition	Nombre de cas
Stade I	Hémorragie après extraction dentaire	1
Stade II	Hémorragie spontané mineur (Epistaxis, Métorrhagie)	1
Totale		2

➤ **Corrélation clinico-biologique des patients déficitaires en FV et FVIII :**

Tableau 17: Corrélation clinico-biologique des patients déficitaires en FV et FVIII.

			Patients ayant déficit sévère	
			P 1	P 2
Présence des manifestations hémorragiques	Manifestations hémorragiques provoqués	Extraction dentaire	0	1
	Manifestations hémorragiques spontanés	<ul style="list-style-type: none"> • Epistaxis • Métorrhagie 	1	0

Cas particulier

Un garçon de 7 ans présente un déficit en facteur V et en facteur VIII, avec un phénotype hémorragique asymptomatique. A l'occasion d'une enquête familiale (Tableau 20) qui a montré que sa sœur a un déficit isolé en FV, on a conclu que ce patient présente un déficit associé entre FV et FVIII et pas un déficit combiné.

Tableau 18: Les résultats biologiques de l'enquête familiale.

	TP %	TCK	Fg (g/l)	FV%	FVIII%
Propositus	65	<u>37</u>	2,84	<u>35</u>	<u>35</u>
La sœur	75,2	32	2,16	<u>46</u>	100
La mère	93,7	29	2,33	60	100
Le père	89,5	30	2,15	95	100

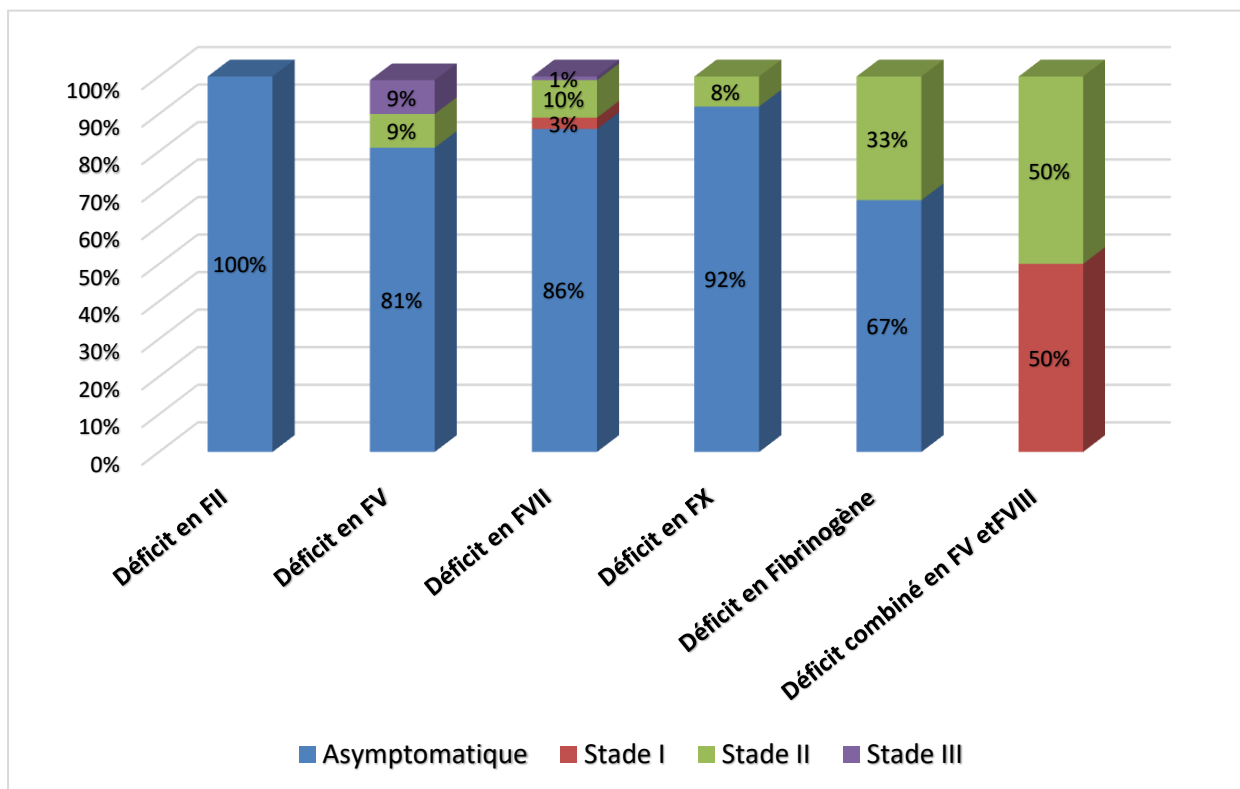


Figure 10 : Histogramme récapitulatif des différents grades de sévérité clinique en fonction des types de déficit.

CHAPITRE VI : DISCUSSION

1. Données épidémiologiques :

Notre travail porte sur 103 patients atteints du déficit rare en facteur de la coagulation, diagnostiqués sur une période qui s'étend de Janvier 2014 à Décembre 2021.

Concernant la prévalence des différents types de déficit héréditaires rares de la coagulation, on a comparé nos résultats avec deux études : une étude effectuée sur 63 malades de 2008 à 2016 à Oran, et une autre réalisée sur 25 patients de 2008 à 2010 à Marrakech (Tableau 19).

Cette comparaison montre une répartition très hétérogène des différents types de déficits héréditaires rares en facteur de la coagulation entre ces régions du nord-africain (Blida, Oran, Marrakech). Dans notre étude et dans l'étude de Moueden MA, les déficits en facteur VII sont les troubles les plus fréquemment diagnostiqués avec des prévalences respectives de : 70%, et 28,6 % ; Par contre, dans l'étude marocaine le déficit en facteur V est le déficit le plus fréquent (28 %) suivi par le facteur VII (24%) [122,123].

Tableau 19: Les résultats des différentes séries concernant le nombre de cas et sa fréquence relative.

Type de déficit	Notre étude (103 cas)	Etude de Moueden MA (63 cas)	Etude de Rami M, et Al (25 cas)
Déficit en FII	1 (1%)	6 (9,5%)	2 (8%)
Déficit en FV	12 (12%)	12 (23,8%)	<u>7 (28%)</u>
Déficit en FVII	<u>72 (70%)</u>	<u>18 (28,6%)</u>	6 (24%)
Déficit en FX	13 (13%)	1 (1,6%)	3 (12%)
Déficit en FXI	/	2 (3,2%)	1 (4%)
Déficit en FXIII	/	1 (1,6%)	/
Déficit en Fibrinogène	3 (3%)	4 (6,3%)	/
Déficit combiné en FV et FVIII	2 (2%)	16 (25,4)	/

Les déficits constitutionnels rares en facteur de la coagulation peuvent se manifester à tout âge, en fonction de la sévérité de déficit. Généralement, les cas les plus graves se manifestent durant la petite enfance. Par ailleurs, il y a une nette prédominance des adultes (53%) ceci s'explique par la fréquence très élevée des formes asymptomatiques (74%) et mineures détectées généralement à un âge avancé.

L'enquête familiale a permis de diagnostiquer près de 55% des patients, soit la moitié des motifs amenant aux dosages des facteurs de la coagulation ; ce qui montre l'importance de l'enquête familiale dans le dépistage des formes asymptomatiques.

On constate que le sexe (sex ratio ≈ 1) n'est pas un facteur prédisposant à la survenue des troubles rares de la coagulation, ceci s'explique par le mode de transmission autosomique récessif de ces pathologies.

Ce qui concorde avec les deux études de Moueden MA et de Rami M [122,123].

Concernant la fréquence de consanguinité chez les patients atteints de ces déficits dans notre étude, elle n'a pas été effectuée en raison de données insuffisantes.

2. Données cliniques :

En ce qui concerne les données cliniques, on a comparé nos résultats avec ceux trouvés dans l'étude du Moueden Ma, l'étude du European Network of Rare Bleeding Disorders (EN-RBD) effectuée sur 592 patients qui proviennent de 11 pays européens, et avec une étude indienne (N=67), K.khabbache au Maroc [122, 124, 125, 126, 127,128].

Déficit en facteur II : Dans notre étude on a trouvé un patient asymptomatique. Contrairement aux données des deux autres études de Moueden et l'étude Indienne, ils ont trouvé la prédominance des signes cliniques de stade II et III.

Déficit en facteur V : Le tableau clinique de nos patients est prédominé par les formes asymptomatiques (82%). Les formes symptomatiques ne représentent que 18% sont réparties en deux stades : les hémorragies intracrâniennes de stade III soit 9 % et les ménométrorragies soit 9 % ; De même, l'étude réalisée à Oran par Moueden MA a trouvé que la majorité des patients sont asymptomatique (80%) le reste sont classé dans le stade II (7%) et le stade III (13%).

Déficit en facteur VII : On retrouve que 86% des patients ne présentaient aucun symptôme hémorragique contre seulement 14% des patients présentant une clinique évocatrice.

Les signes les plus fréquemment retrouvés sont ceux liés aux saignements mineurs ou de type cutanéomuqueuses (épistaxis est la plus fréquente parmi eux avec une fréquence de 6,94% et l'ecchymose qui représente seulement 2,78% des saignements mineurs). Les saignements majeurs de stade III (Rectorragie) sont moins fréquents de 1,9%. Et c'est ce qui concorde avec ce qui est trouvé par l'étude de Moueden MA [122].

Déficit en facteur X : L'importance de notre effectif (13cas), s'exprime par la prédominance des formes asymptomatiques 92% (12cas). Alors que pour 1 cas seulement, le diagnostic fut orienté par un saignement spontané mineur de stade II (un patient a un purpura). Ce qui a été également rapporté par l'étude de K.khabbache au Maroc (les signes les plus fréquemment retrouvés sont ceux liés aux saignements mineurs) [128].

L'hypofibrinogénémie : Les 2 patients présentant une hypofibrinogénémie sont asymptomatiques et l'autre patient restant est classé dans le stade II de la sévérité clinique (Epistaxis), par contre dans l'étude européenne [124], seulement 3,8 % des patients sont classés dans ce stade, Les signes de stade III sont les plus fréquents. Et dans le tableau clinique de l'étude de Moueden MA [122] il y a une prédominance des saignements de stade II.

Déficit combiné en facteur V et VIII : Un patient est classé dans le stade I (hémorragie après extraction dentaire) et l'autre patient restant est classé dans le stade II (elle a des Epistaxis et des Métrorragies).

En revanche, l'étude faite par Moueden .MA[122] trouve que les formes cliniques sont prédominées par les saignements spontanés mineurs (56%), et dans le stade III 25%, et le 19% restant sont asymptomatiques.

3. Données biologiques :

On a classé nos patients selon leur bilan biologique (Tableau22).

Tableau 20: Classement des 103 patients déficitaires en facteur de la coagulation selon la biologie.

Déficit en facteur de la coagulation	Classification		
	Sévère	Modéré	Mineur
Déficit en Facteur II	0	0	1
Déficit en Facteur V	2	1	9
Déficit en Facteur VII	13	5	54
Déficit en Facteur X	1	1	11
Déficit combine en FV et FVIII	2	0	0
TOTALE	17	7	75
Hypo Fibrinogénémie	3 cas		

Le déficit mineur est le plus représenté parmi nos patients avec un taux de 72% suivi de loin par déficit sévère et modéré respectivement des taux de 17% et 7%. Ce qui a été également rapporté par l'étude de Moueden MA [122].

4. Corrélation clinico-biologique :

Déficit en facteur II : l'analyse de la corrélation clinico-biologique dans notre étude montre que le phénotype hémorragique est corrèle au degré du déficit en ce facteur.

Déficit en facteur V : l'analyse de corrélation Clinico-biologique du déficit en FV montre que parfois le taux du facteur V est corrélé au phénotype clinique comme elle peut être non corrèle au degré du déficit, exemple d'une patiente qui ne présente aucun saignement avec un taux effondrée de facteur V (2,1% .Cette hétérogénéité a été confirmée dans les données de la littérature. Ceci peut être expliqué par le facteur V plaquettaire qui constitue 20 % du pool total de facteur V (le fait que le patient qui présente un taux du facteur V plasmatique compris entre 1 et 5 % soit asymptotique).

Déficit en FVII : Parmi nos 13 patients souffrant d'un déficit biologique sévère avec un taux de facteur VII < 10% , 9 cas était complètement asymptomatique exemple de la patiente B.asmae jeune-fille de 31 ans qui souffre d'un déficit sévère avec un taux de facteur VII égale 8% et qui a fait deux accouchements sans aucun symptôme hémorragique, M. Hocine, homme de 26 ans présente un taux du FVII à 6% sans aucun antécédent de saignement, il a été diagnostiqué fortuitement lors d'une enquête familiale , et le patient A. Oussama homme de 18 ans , a un taux du facteur VII égale à 1.5 % , il a été diagnostiqué fortuitement lors d'un bilan préopératoire pour une intervention chirurgicale.

D'un autre côté, on a retrouvé des patients avec déficit biologique mineur où le taux de FVII était >20% mais qui présentaient quand même un syndrome hémorragique comme L. A/ Elghani de 21 ans.

Ceci s'explique l'absence de la corrélation clinico-biologique entre le taux de facteur VII et la gravité de signe clinique. Cette hétérogénéité a été confirmée aussi dans les données de la littérature.

Déficit combiné en facteurs V et VIII : la corrélation dans notre étude montre que le phénotype clinique est corrélé au taux des facteurs (V+VIII) ; Des taux inférieurs à 10 % donnent des phénotypes cliniques sévères ; Ce qui confirme les données de la littérature (le syndrome hémorragique est variable et dépend surtout de la sévérité du déficit en facteur VIII).

CONCLUSION

Conclusion :

Notre étude est portée sur une population de 103 patients explorés pour trouble des voies de coagulation durant une période étalée sur 7 ans au niveau de l'unité d'hémodiagnostic du laboratoire central du CHU Hassiba Ben Bouali de Blida. Dans notre région, le déficit en Facteur VII représente une émergence importante, soit 72 % de la population d'étude. Aucun déficit constitutionnel en Facteur XI n'a été retrouvé durant la période de notre étude. Les déficits constitutionnels isolés en Facteurs II, V, X, Fibrinogène, sont beaucoup moins fréquents, représentant respectivement 1%, 12%, 13%, et 3% ainsi que les déficits combinés sont très rares ne représentant que 2%. Ces résultats concordent parfaitement avec les données de la littérature.

Néanmoins cette maladie reste très peu diagnostiquée, par l'absence des signes cliniques graves induisant une absence de consultation médicale

Tandis que, les enquêtes familiales ont permis le diagnostic d'un nombre important de patients asymptomatiques.

En concluant que malgré sa grande rareté, les déficits constitutionnels en facteurs de coagulation restent des pathologies à conséquences très grave qui mettent en jeu le pronostic vital.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

- [1] Bonhomme, F., Schved, J., Giansily-Blaizot, M., Samama, C. and de Moerloose, P. (2013). Déficits rares de la coagulation et gestes invasifs. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 32(3), pp.198-205.
- [2] <https://www.hug.ch/angiologie-et-hemostase/deficits-en-facteurs-de-coagulation>.
- [3] Qu'entend-on par déficits en facteur de coagulation rares. Fédération mondiale de l'hémophilie, 2009. WWW.wfh.org.
- [4] Les déficits rares en facteurs de la coagulation. Mhemo.fr/les-pathologies/les-deficits-rares-en-facteurs-de-la-coagulation/2021.
- [5] Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood*. 2015;125(13): 2052-2061.
- [6] Mokhtar GM, Tanrawy AA, Adly AA, et al. A longitudinal prospective study of bleeding diathesis in Egyptian pediatric patients: single-center experience. *Blood coagul Fibrinolysis* 2012; 23(5): 411-418.
- [7] Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the Europea Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost* 2012;10:615–21.
- [8] Acharya SS. Rare bleeding disorders in children: identification and primary care management. *Pediatrics*. 2013; 132(5): 882-892.
- [9] J-V Schved, MB7 : Hématologie, H3 : Hémostase, Physiologie de l'hémostase, Faculté de médecine Montpellier-Nîmes, Janvier 2007.
- [10] T. de Revel, K. Doghmi. Service d'hématologie, Hôpital d'Instruction des Armées Percy, 101 avenue Henri-Barbusse, 92141 Clamart, France. *EMC-Dentisterie 1* (2004) 71–81.
- [11] Sampol J, Arnoux D, Boutière B. Manuel d'hémostase. Paris: Elsevier; 1995.
- [12] Sébastien Du boeuf ; François Pillon : L'hémostase, quelques notions de physiologie. *Actualités pharmaceutique* : N°501, Décembre 2010.
- [13] Bezeaud A, Guillin M-C. Physiologie de la coagulation. *Encycl Méd-Chir Ed Sci Médicales Elsevier SAS*. 2001;1-7.
- [14] Sinégre T, Lebreton A. Cirrhose et hémostase *Revue Francophone des Laboratoires*, Volume 2017, Issue 490, March 2017, P 56-63.
- [15] Doutremepuich CH. Hémostase clinique, biologie, thérapeutique, 1ere édition. *Médecine et Sciences Internationales* paris 1981.
- [16] Ternisien C, Prost D de. Le facteur tissulaire : structure, expression normale et pathologique, fonctions et régulation. *Hématologie*. 15 juin 1995;1(5):379-84.

- [17] M-Pommereuil, Biologie médicale hématologie, S.Chapitre 5.2 : Physiologie de la coagulation, Edition médicale internationales, octobre 1995, 241-254.
- [18] François F, Conséquences des déficits en protéines de la coagulation: Déficit acquis en antithrombine :antithrombine au cours des états septiques sévères le Praticien en Anesthésie Réanimation, Volume 10, Issue 5, Part 2, October 2006, P 22-24.
- [19] Moerloose. P, Reber.G, Pugin.J. Activation et inhibition de la coagulation : que se passe-t-il en cas de coagulopathie intra vasculaire disséminée ? Réanimation, Volume 11, Issue 8, Décembre 2002, P 584-590.
- [20] Fourrier F, Inhibiteurs de la coagulation et états septiques graves La Revue de Médecine Interne, Volume 24, Issue 5, May 2003, P 295-304.
- [21] Olivier M, Brigitte J, Dominique, Sophie S, Eric H, l'hémostase et ses anomalies dans les maladies inflammatoires. Club Rhumatisme et Inflammation CRI 04-2008.
- [22] Philippe de Moerloose, Françoise Boehleni, Hémostase 2005-2006, Service d'angiologie et hémostase, Hopitaux universitaires et Faculté de médecine de Genève.
- [23] Catherine Ternisien. Prise en charge d'un patient à risque hémorragique en dehors des pathologies acquises. Laboratoire/centre Régional de traitement de l'Hémophilie CHU Hôtel-Dieu NANTES.
- [24] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). One-Stage Prothrombin time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test: Approved guideline, 2nd ed. 2008. Clinical and Laboratory Standards Institute Document H47-A2.
- [25] Michel Pavic, Patrick Gérome. Hématologie, Collège National de Enseignants de Médecine Interne-UMVF ; université médicale virtuelle francophone 2013.
- [26] Steve , Angus M, Marión E. Le diagnostic de l'hémophilie et des autres troubles de coagulation MANUEL DE LABORATOIRE Deuxième édition. Comité des sciences de laboratoire de la FMH2010.
- [27] Jennings I, Kitchen DP, Woods TA, Kitchen S, Walker ID. Differences between multimer U and conventional Clauss fibrinogen assays: data from the UK National External Quality Assessment scheme. Blood Coagul Fibrinolysis 2009; 20:388-90.
- [28] Samama MM, Guinet C, Le Flem L. Les nouveaux anticoagulants oraux : prise en charge du patient par le biologiste, Feuilles de biologie, 2012; LIII (306) : 5-9.
- [29] Muszbek L, Yee VC, Hevessy Z. Blood coagulation factor XIII : structure and function. Thromb Haemost 1999 ; 94:271-305.
- [30] Roberta Palla, Flora Peyvandi, and Amy D. Shapiro Submitted August 1, 2014; accepted September 15, 2014. Prepublished online as Blood First Edition paper, February 23, 2015; DOI 10.1182/blood2014-08-532820.

- [31] M. TROSSAER, V. CHAMOULARD. and Al. PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS (PNDS) DEFICITS RARES EN PROTEINES DE LA COAGULATION 2021.
- [32] Lancellotti, S., Basso, M. & De Cristofaro, R. Congenital prothrombin deficiency: an update. *Semin.Thromb. Hemost.* 39, 596–606 (2013).
- [33] Denninger. M, Huisse . M, Affections hémorragiques par anomalie congénitale ou acquise de la coagulation (en dehors de l'hémophilie et de la maladie de Willebrand) *Hématologie* [13-021-C-10] (1997).
- [34] Acharya, S. S., Coughlin, A., Dimichele, D. M. & North American Rare Bleeding Disorder Study Group. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J. Thromb. Haemost.* 2, 248–256 (2004).
- [35] Strijks, E., Poort, S. R., Renier, W. O., Gabreëls, F. J. & Bertina, R. M. Hereditary prothrombin deficiency presenting as intracranial haematoma in infancy. *Neuropediatrics* 30, 320–324 (1999).
- [36] Peyvandi, F. Epidemiology and treatment of congenital fibrinogen deficiency. *Thromb. Res.* 130 Suppl 2, S7-11 (2012).
- [37] Girolami, A. et al. Congenital deficiencies and abnormalities of prothrombin. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 9, 557–569 (1998).
- [38] Jain, S. & Acharya, S. S. Management of rare coagulation disorders in 2018. *Transfus. Apher. Sci.* 57, 705–712 (2018).
- [39] Naz, A. et al. Autosomal recessive inherited bleeding disorders in Pakistan: a cross-sectional study from selected regions. *Orphanet J Rare Dis* 12, 66 (2017).
- [40] Mumford, A. D. et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br. J. Haematol.* 167, 304–326 (2014).
- [41] DUBOIS-GALOPIN Frédérique ; LEBRETON Aurélien ; MARQUES-VERDIER Alain ; RUIVARD Marc ; BERGER Marc. Anticoagulant acquis anti-facteur V : à propos d'un cas et revue de la littérature. *OTAnnales de biologie clinique* 2011. 69,2, 217-222.
- [42] Hang B, Spreafico M, Zheng C, Yang A, Platzner P, Michael U et al. Genotype-phenotype correlation in combined deficiency of factor V and factor VIII. *BLOOD*, Vol. 111, No. 12, 2008.
- [43] Kenneth G. Mann, Michael Kalafatis Factor V: a combination of Dr Jekyll and Mr. Hyde. *BLOOD*, Vol. 101, 2003.
- [44] Murray, J. M. et al. Factor V New Brunswick: Ala221-to-Val substitution results in reduced cofactor activity. *Blood* 86, 1820–1827 (1995).

- [45] Suzuki, S. et al. Combined deficiency of factors V and VIII by chance coinheritance of parahaemophilia and haemophilia A, but not by mutations of either LMAN1 or MCFD2, in a Japanese family. *Haemophilia* 24, e13–e16 (2018).
- [46] John ES, Patel MD, Hajdenberg J. Refractory Epistaxis due to Severe Factor V Deficiency with Inhibitor. *Case Rep Hematol.*2015;2015:603402.
- [47] Salooja, N., Martin, P., Khair, K., Liesner, R. & Hann, I. Severe factor V deficiency and neonatal intracranial haemorrhage: a case report. *Haemophilia* 6, 44–46 (2000).
- [48] Huang, J. N. & Koerper, M. A. Factor V deficiency: a concise review. *Haemophilia* 14, 1164–1169(2008).
- [49] Mathilde Hanault-berger, Marie Claude Guillin, Kenneth A. Bauer. Les déficits constitutionnels en facteur VII de la coagulation et les mécanismes moléculaires qui en sont responsable. Volume 5, Num 3.mai-juin 1999.
- [50] Arbini AA, Bodkin D, Lopaciuk S, Bauer KA Molecular analysis of polish patients with factor VII deficiency. *Blood* 1994 ; 84 : 2214-2220.
- [51] Perry, D. J. Factor VII Deficiency. *Br. J. Haematol.* 118, 689–700 (2002).
- [52] Mariani, G. & Bernardi, F. Factor VII Deficiency. *Semin. Thromb. Hemost.* 35, 400–406 (2009).
- [53] O’Hara, P. J. et al. Nucleotide sequence of the gene coding for human factor VII, a vitamin K dependent protein participating in blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84, 5158–5162 (1987).
- [54] Giansily-Blaizot, M. et al. The EAHAD blood coagulation factor VII variant database. *Human Mutation* (2020) doi:10.1002/humu.24025.
- [55] Mariani, G. et al. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thromb. Haemost.* 93, 481–487 (2005).
- [56] Mariani G, Herrmann FH, Schulman S, et al; International Factor VII Deficiency Study Group. Thrombosis in inherited factor VII deficiency. *J Thromb Haemost.* 2003;1(10):2153-2158.
- [57] Tuddenham EG, Pemberton S, Cooper DN Inherited factor VII deficiency : genetics and molecular pathology. *Thromb Haemost* 1995 ; 74 : 313-321.
- [58] Peyvandi, F. et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J. Thromb. Haemost.* 10, 615–621 (2012).
- [59] Kulkarni, A., Lee, C. A., Griffeon, A. & Kadir, R. A. Disorders of menstruation and their effect on the quality of life in women with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia* 12, 248–252 (2006).
- [60] Michel Pavic, Patrick Génome. Item 339: Trouble de l'hémstase et de la coagulation. Colège Nationale des Enseignants de Médecine Interne-UMVF 2010-2011.

- [61] Pfrepper, C. et al. Prophylactic treatment of hereditary severe factor VII deficiency in pregnancy. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 28, 490–492 (2017).
- [62] Baumann Kreuziger LM, Morton CT, Reding MT. Is prophylaxis required for delivery in women with factor VII deficiency? *Haemophilia*. 2013;19(6): 827-832.
- [63] Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Mannucci PM. Introduction. Rare bleeding disorders: general aspects of clinical features, diagnosis, and management. *Semin Thromb Hemost.* 2009; 35(4):349-355.
- [64] Borhany M, Pahore Z, Ul Qadr Z, et al. Bleeding disorders in the tribe: result of consanguineous in breeding. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:23.
- [65] Menegatti M, Peyvandi F. Factor X deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(4):407-415.
- [66] Reddy SV, Zhou ZQ, Rao KJ, Scott JP, Watzke HH, High KA , et al. Molecular characterization of human factor X San Antonio. *Blood* 1989 ; 74 : 1486-1490.
- [67] Watzke HH, Wallmark A, Hamaguchi N, Giardina P, Stafford DW, High KA Factor X Santo Domingo. Evidence that the severe clinical phenotype arises from a mutation blocking secretion. *J Clin Invest* 1991 ; 88 : 1685-1689.
- [68] Menegatti, M. & Peyvandi, F. Factor X deficiency. *Semin. Thromb. Hemost.* 35, 407–415 (2009).
- [69] Brown, D. L. & Kouides, P. A. Diagnosis and treatment of inherited factor X deficiency. *Haemophilia* 14, 1176–1182 (2008).
- [70] Kumar M, Mehta P Congenital coagulopathies and pregnancy : report of four pregnancies in a factor X-deficient woman. *Am J Hematol* 1994 ; 46 : 241-244.
- [71] . Peyvandi F, Bolton-Maggs PH, Batorova A, De Moerloose P. Rare bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012 Jul;18 Suppl 4:148-53.
- [72] Emmanuelle de Raucourt, Frédéric Bauduer, Brigitte Pan-Petes, Déficit en facteur XI, *Hématologie*, Volume 16, numéro 4, juilletaoût 2010 10.1684/hma.2010.0478.
- [73] Duga S, Salomon O. Congenital factor XI deficiency: an update. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(6):621-631.
- [74] Gailani D Advances and dilemmas in factor XI. *Curr Opin Hematol* 1994 ; 1 : 347-353.
- [75] Zivelin, A. et al. Factor XI deficiency in French Basques is caused predominantly by an ancestral Cys38Arg mutation in the factor XI gene. *Blood* 99, 2448–2454 (2002).
- [76] Bolton-Maggs, P. H., Patterson, D. A., Wensley, R. T. & Tuddenham, E. G. Definition of the bleeding tendency in factor XI-deficient kindreds--a clinical and laboratory study. *Thromb. Haemost.* 73, 194– 202 (1995).
- [77] Salomon, O. & Seligsohn, U. New observations on factor XI deficiency. *Haemophilia* 10 Suppl 4, 184– 187 (2004).

- [78] Duga, S. & Salomon, O. Congenital factor XI deficiency: an update. *Semin. Thromb. Hemost.* 39, 621– 631 (2013).
- [79] Salomon, O., Steinberg, D. M. & Seligshon, U. Variable bleeding manifestations characterizes different types of surgery in patients with severe factor XI deficiency enabling parsimonious use of replacement therapy. *Haemophilia* 12, 490–493 (2006).
- [80] Walsh PN Factor XI : a renaissance. *Semin Hematol* 1992 ; 29 : 189-201
- [81] Vazzana, N. et al. Acquired Factor XI Inhibitor Presenting as Spontaneous Bilateral Subdural Hematoma in an Elderly Patient. *Case Reports in Hematology* vol. 2014 e626831 <https://www.hindawi.com/journals/crihem/2014/626831/> (2014).
- [82] Mumford, A. D. et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br. J. Haematol.* 167, 304–326 (2014).
- [83] Neerman-Arbez, M. & Casini, A. Clinical Consequences and Molecular Bases of Low Fibrinogen Levels. *Int J Mol Sci* 19, (2018).
- [84] Alhenc-Gelas M. Le facteur XIII, polymorphismes génétiques et conséquences fonctionnelles. *Hématologie* 2000 ;6:131-135.
- [85] Muszbek, L., Bagoly, Z., Cairo, A. & Peyvandi, F. Novel aspects of factor XIII deficiency. *Curr. Opin. Hematol.* 18, 366–372 (2011).
- [86] Ivaskevicius, V. et al. international registry on factor XIII deficiency: a basis formed mostly on European data. *Thromb. Haemost.* 97, 914–921 (2007).
- [87] Bottenus, R. E., Ichinose, A. & Davie, E. W. Nucleotide sequence of the gene for the bsubunit of human factor XIII. *Biochemistry* 29, 11195–11209 (1990).
- [88] Board, P. G., Webb, G. C., McKee, J. & Ichinose, A. Localization of the coagulation factor XIII A subunit gene (F13A) to chromosome bands 6p24---p25. *Cytogenet. Cell Genet.* 48, 25–27 (1988).
- [89] Kohler, H. P. et al. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J. Thromb. Haemost.* 9, 1404–1406 (2011).
- [90] Naderi, M. et al. A retrospective study on clinical manifestations of neonates with FXIII-A deficiency. *Blood Cells Mol. Dis.* 77, 78–81 (2019).
- [91] Peyvandi, F. et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J. Thromb. Haemost.* 10, 615–621 (2012).
- [92] Sharief LA, Kadir RA. Congenital factor XIII deficiency in women: a systematic review of literature. *Haemophilia.* 2013;19(6):e349-e357.

- [93] Palla, R., Peyvandi, F. & Shapiro, A. D. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood* 125, 2052–2061 (2015).
- [94] Casini, A., de Moerloose, P. & Neerman-Arbez, M. Clinical Features and Management of Congenital Fibrinogen Deficiencies. *Semin. Thromb. Hemost.* 42, 366–374 (2016).
- [95] Stanciakova, L., Kubisz, P., Dobrotova, M. & Stasko, J. Congenital afibrinogenemia: from etiopathogenesis to challenging clinical management. *Expert Rev Hematol* 9, 639–648 (2016).
- [96] Paraboschi, E. M., Duga, S. & Asselta, R. Fibrinogen as a Pleiotropic Protein Causing Human Diseases: The Mutational Burden of A α , B β , and γ Chains. *Int J Mol Sci* 18, (2017).
- [97] Casini, A. et al. Mutational Epidemiology of Congenital Fibrinogen Disorders. *Thromb. Haemost.* 118, 1867–1874 (2018).
- [98] Lak, M., Keihani, M., Elahi, F., Peyvandi, F. & Mannucci, P. M. Bleeding and thrombosis in 55 patients with inherited afibrinogenemia. *Br. J. Haematol.* 107, 204–206 (1999).
- [99] Hanss, M. M. L. et al. Two novel fibrinogen variants found in patients with pulmonary embolism and their families. *J. Thromb. Haemost.* 1, 1251–1257 (2003).
- [100] Menegatti, M. & Peyvandi, F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. *Blood* 133, 415–424 (2019).
- [101] Asselta, R. et al. Hepatic fibrinogen storage disease: identification of two novel mutations (p.Asp316Asn, fibrinogen Pisa and p.Gly366Ser, fibrinogen Beograd) impacting on the fibrinogen γ - module. *J. Thromb. Haemost.* 13, 1459–1467 (2015).
- [102] Casini, A. et al. Natural history of patients with congenital dysfibrinogenemia. *Blood* 125, 553–561 (2015).
- [103] Haverkate, F. & Samama, M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb. Haemost.* 73, 151–161 (1995).
- [104] Vorjohann, S. et al. Hypodysfibrinogenemia due to production of mutant fibrinogen alpha-chains lacking fibrinopeptide A and polymerisation knob 'A'. *Thromb. Haemost.* 104, 990–997 (2010).
- [105] Valiton, V., Hugon-Rodin, J., Fontana, P., Neerman-Arbez, M. & Casini, A. Obstetrical and postpartum complications in women with hereditary fibrinogen disorders: A systematic literature review. *Haemophilia* 25, 747–754 (2019).
- [106] Castaman, G., Ruggeri, M. & Rodeghiero, F. Congenital afibrinogenemia: successful prevention of recurrent hemoperitoneum during ovulation by oral contraceptive. *Am. J. Hematol.* 49, 363–364 (1995).
- [107] Oeri, J., Matter, M., Isenschmid, H., Hauser, F. & Koller, F. [Congenital factor V deficiency (parahemophilia) with true hemophilia in two brothers]. *Bibl Paediatr* 58, 575–588 (1954).

- [108] Peyvandi, F., Tuddenham, E. G., Akhtari, A. M., Lak, M. & Mannucci, P. M. Bleeding symptoms in 27 Iranian patients with the combined deficiency of factor V and factor VIII. *Br J Haematol* 100, 773–776 (1998).
- [109] Mansouritorgabeh, H., Rezaieyazdi, Z., Pourfathollah, A. A., Rezai, J. & Esamaili, H. Haemorrhagic symptoms in patients with combined factors V and VIII deficiency in north-eastern Iran. *Haemophilia* 10, 271–275 (2004).
- [110] World Federation of Haemophilia. Report on the Annual Global Survey 2018. (2019).
- [111] Zheng, C., & Zhang, B. Combined Deficiency of Coagulation Factors V and VIII: An Update. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 39(06), 613–620 (2013).
- [112] Viswabandya, A. et al. Clinical manifestations of combined factor V and VIII deficiency: a series of 37 cases from a single center in India. *Am J Hematol* 85, 538–539 (2010).
- [113] Ogawa, Y. et al. [Congenital factor V and factor VIII deficiency discovered in an elderly patient with abnormal bleeding after trauma]. *Rinsho Ketsueki* 59, 383–388 (2018).
- [114] Suzuki, S. et al. Combined deficiency of factors V and VIII by chance coinheritance of parahaemophilia and haemophilia A, but not by mutations of either LMAN1 or MCFD2, in a Japanese family. *Haemophilia* 24, e13–e16 (2018).
- [115] Pauli RM, Lian JB, Mosher DF, Suttie JW Association of congenital deficiency of multiple vitamin K-dependent coagulation factors and the phenotype of the warfarin embryopathy : clues to the mechanism of teratogenicity of coumarin derivatives. *Am J Hum Genet* 1987 ; 41 : 566-583.
- [116] Wu, S. M. et al. Genomic sequence and transcription start site for the human gamma-glutamyl carboxylase. *Blood* 89, 4058–4062 (1997).
- [117] Li, T. et al. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature* 427, 541–544 (2004).
- [118] Shapiro AD, Peyvandi F. Rare Coagulation Disorders Resource Room. Available at: [https:// www.rarecoagulationdisorders.org/](https://www.rarecoagulationdisorders.org/). Accessed July 28, 2014.
- [119] Brenner B, Kuperman AA, Watzka M, Oldenburg J. Vitamin K-dependent coagulation factors deficiency. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(4): 439-446.
- [120] Peyvandi .F, Palla M ,Menegatti. S and all Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *International Society on Thrombosis and Haemostasis* 2012; 10: 615-621.
- [121] Peyvandi F, SpreaficoM. National and international registries of rare bleeding disorders. *Blood Transfus* 2008; 6(Suppl. 2): s45–8.
- [122] Moueden MA, et al. *Batna J Med Sci* 2017;4(1):42-47 (sur 63 cas de février 2008 à octobre 2016).

- [123] Rami M. Les déficits constitutionnels en facteurs de coagulation, à propos de 25 cas [Thèse]. Marrakech :Université Cadi Ayyad Faculté de Médecine et de Pharmacie. 2013.
- [124] Peyvandi .F, Palla M ,Menegatti. S and all Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. 2012 International Society on Thrombosis and Haemostasis.
- [125] Peyvandi .F,Di Michele.D. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. 2012 International Society on Thrombosis and Haemostasis.
- [126] Peyvandi F, SpreaficoM. National and international registries of rare bleeding disorders. Blood Transfus 2008; 6(Suppl. 2): s45–8.
- [127] Ahmad F, Kannan M, Ranjan R, and all Inherited platelet function disorders versus other inherited bleeding disorders: An Indian overview. Thrombo Res. 2008; 121: 835–41.
- [128] K. Khabbache, K. Alaoui, S. Atmani, A. Oulmaati, M. Hida, A. Bouharrou CHU Hassan II, Fès, MAROC.

ANNEXES

Annexe I : Les facteurs de coagulation.

SRH : système réticulo-histiocytaire

* : à la différence des autres protéines de ce tableau le facteur tissulaire n'est pas une protéine plasmatique mais une protéine membranaire.

Facteur	Dénomination	Lieu de synthèse	Fonction	Vitamine K dépendance	Poids moléculaire (KDa)	Concentration Plasmatique (µg/ml)	Demi vie
I	Fibrinogène	Foie	Substrat	Non	340	2 - 4 × 10 ³	3 – 6 Jrs
II	Prothrombine	Foie	Zymogène	Oui	72	100 - 150	3 – 5 Jrs
V	Proacélerine	Foie + SRH	Cofacteur	Non	330	5 - 10	15 – 16 H
VII	Proconvertine	Foie	Zymogène	Oui	50	0,35 - 0,60	4 – 6 H
VIII	Facteur Antihémophilique A	Foie + SRH	Cofacteur	Non	300	0,1 - 0,2	12 – 16 H
IX	Facteur Antihémophilique B	Foie	Zymogène	Oui	57	3 - 5	18 – 24 H
X	Facteur de Stuart	Foie	Zymogène	Oui	59	15	36 – 48 H
XI	Facteur Rosenthal ou PTA	Foie	Zymogène	Non	160	3 - 6	2 – 3 Jrs
XII	Facteur de Hageman	Foie	Zymogène	Non	80	27 – 40	48 H
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	Foie	Zymogène	Non	310	20 – 30	7 Jrs
PK	Prékallécrine	Foie	Zymogène	Non	88	25 – 50	35 H
KHPM	Kininogène de haut poids moléculaire	Foie	Cofacteur	Non	100	70 - 80	7 Jrs
Facteur tissulaire *	/	/	Cofacteur	Non	47	/	/

Annexe II : Les inhibiteurs de la coagulation.

ND : non déterminé.

Proteine	Lieu de synthèse	fonction	Vitamine K dépendante	Poids Moléculaire (KDa)	Demi - vie Plasmatique (H)
Antithrombine	Foie	Serpine	Non	65	60
Proteine C	Foie	Zymogène	Oui	62	6
Proteine S	/	Cofacteur	Oui	70	ND
Cofacteur II de l'héparine	Foie	Serpine	Non	65	60
TFPI (inhibiteur du facteur tissulaire)	Cellule endothéliales et mégacaryocytes	Inibiteur	Non	42	ND

Annexe III : Fiche d'exploitation

Fiche de renseignement du patient

❖ **Identité du patient :**

Nom:.....

Prénom :

Sexe :

Age :

Sexe :

Consanguinité :

Service :

Tel :

❖ **Circonstance de découverte :**

Bilan systématique :

Bilan préopératoire :

Exploration d'un TP bas :

Syndrome hémorragique :

Contrôle d'un déficit connu :

Enquete familiale :

Autre :

❖ **Antécédent pathologique :**

Hématome :

Saignement spontané :

Saignement prolongée : après traumatisme acte chirurgicale

Antécédents familiaux :

Prise médicamenteuse :

Grossesse : Fausse couche : Ménorragie :

❖ **Bilan biologique :**

➤ **Bilan de 1 ère intention :**

• Temps de céphaline + activateur :

• Temps de Quick:

➤ **Dosage spécifique des facteurs de coagulation :**

• Fibrinogène :

- F II :
- F V :
- F VII :
- F VIII:
- F IX:
- F X:
- F XI:
- F XIII:
- ❖ **Confirmation de déficit sur un deuxième prélèvement :**
- ❖ **Résultat de l'enquête :**