

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE SAAD DAHLAB BLIDA – 1 –



Faculté de médecine  
Département de pharmacie



Thèse d'exercice pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

**Déficit constitutionnel en facteur VII :**  
**Expérience du laboratoire du CHU BLIDA**

Présentée par :

Soutenue le 16/07/2017

Ould Rouis Dalila

Taleb Sanaa

Devant le jury :

Dr. Larfi. Y	Maître assistant en hémobiologie	Président
Dr. Mammeri. K	Maître assistant en pédiatrie	Examineur
Dr. Benmegherbi. F	Maître assistante en hématologie	Examinatrice
Dr. Haddad. N	Maître assistante en hémobiologie	Promotrice

**Promotion : 2016/2017**

## REMERCIEMENTS

*On tient à présenter nos chaleureux remerciements et à exprimer notre sincère reconnaissance à toutes personnes ayant aidé, de près ou de loin, à l'élaboration de ce travail.*

# Dédicace

Je dédie ce travail à :

**A** mes très chers parents, qui tout au long de ces années d'études m'ont soutenu et m'ont encouragé,

**A** ma sœur chérie Amel et mon frère adoré Nabil, pour leurs soutien et à qui je souhaite beaucoup de réussite et de succès,

**A** Ryad, Samir, ma cousine Nesrine et mes chères amies Nesrine, Lilya et Amina

**A** toute la famille Taleb, Kouba et Berchiche,

**A** ma chère binôme Dalila et sa famille.

**SANAA**

## DEDICACE

*Je tiens à dédier ce travail à l'ensemble de ma famille et amies, qui ont, à leur insu, aidé à son l'élaboration, par leur soutien et leurs encouragements continuels.*

**DALILA**

## Abréviations

**A** : adénine

**ADN** : acide désoxyribonucléique

**ADP** : adénosine di-phosphate

**AINS** : anti inflammatoires non stéroïdiens

**Ala** : alanine

**Arg** : arginine

**ARNm**: acide ribonucléique messenger

**Asn** : asparagine

**Asp** : acide aspartique

**AT III** : antithrombine III

**ATB** : antibiotique

**C** : cytosine

**Cys** : cystéine

**DD** : déficitaire – déficitaire

**Dél** : délétion

**EGF1** : facteur de croissance épidermique 1

**EGF2** : facteur de croissance épidermique 2

**G** : guanine

**Gln** : glutamine

**GRP 78/BiP**: glucose- regulated protein 78 kilo Dalton / binding protein

**His** : histidine

**HNF4** : facteur nucléaire hépatocytaire

**Ile** : isoleucine

**KB** : kilo base

**KDA** : kilo Dalton

**KHPM**: kininogène de haut poids moléculaire

**Met** : méthionine

**ND** : normale – déficitaire

**NN** : normale – normale

**PCa** : protéine C activée

**PCR** : polymérase chaîne réaction

**PDF** : produits de dégradation du fibrinogène

**Phe** : phénylalanine

**PK** : pré kallikréine

**PS** : protéine S

**rtPA** : activateur tissulaire du plasminogène recombinant

**Ser** : sérine

**Sp1** : transcription factor 1

**T** : thymine

**T1/2** : temps de demi-vie

**TCA** : temps de céphaline activé

**TFPI** : inhibiteur de la voie du facteur tissulaire

**Thr** : thréonine

**TP** : taux de prothrombine

**TQ** : temps de quick

**Trp** : tryptophane

**u-PA** : activateur urokinase du plasminogène

**Val** : valine

## Liste des figures

<b>Figure 1</b>	: Les étapes de l'hémostase.....	3
<b>Figure 2</b>	: Processus de l'hémostase primaire.....	4
<b>Figure 3</b>	: Cascade de la coagulation.....	7
<b>Figure 4</b>	: Représentation schématique de la structure secondaire du précurseur du facteur VII .....	8
<b>Figure 5</b>	: Les différentes étapes du gène FVII au FVII activé.....	9
<b>Figure 6</b>	: Représentation schématique du complexe facteur VII activé/facteur tissulaire.....	10
<b>Figure 7</b>	: Représentation de la coagulation normale et lors du déficit en facteur VII.11	
<b>Figure 8</b>	: Schéma explicatif dans le cas où l'un des parents est déficitaire et l'autre est porteur du déficit.....	12
<b>Figure 9</b>	: Schéma explicatif dans le cas où l'un des parents est déficitaire et l'autre est normal.....	12
<b>Figure 10</b>	: Schéma explicatif dans le cas où les deux parents sont porteurs du déficit.13	
<b>Figure 11</b>	: Mécanismes responsables du déficit quantitatif en facteur VII.....	16
<b>Figure 12</b>	: Courbe d'étalonnage, temps de coagulation en fonction des dilutions.....	31
<b>Figure 13</b>	: Répartition des patients selon le sexe.....	34
<b>Figure 14</b>	: Secteur représentant la répartition de 65 patients selon les circonstances de leurs découvertes.....	35
<b>Figure 15</b>	: Histogramme montrant la répartition de 20 patients selon les services.....	36
<b>Figure 16</b>	: Secteur montrant la répartition de 65 patients selon le degré du déficit.....	37
<b>Figure 17</b>	: Histogramme représentant la répartition de 62 patients selon le protocole thérapeutique.....	40

## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b>	: Principales caractéristiques des protéines coagulantes plasmatique...	5
<b>Tableau II</b>	: Classification des signes cliniques selon leur fréquence.....	18
<b>Tableau III</b>	: Exemple d'une série de dilution préparée avec le plasma de calibration.	31
<b>Tableau IV</b>	: Répartition des patients selon l'âge de diagnostic .....	34
<b>Tableau V</b>	: Répartition de 65 patients selon le degré du déficit en facteur VII.....	37
<b>Tableau VI</b>	: Statistiques des paramètres biologiques évalués au cours du déficit en facteur VII.....	38
<b>Tableau VII</b>	: Moyenne du taux de l'activité en facteur VII selon le degré du déficit.	38
<b>Tableau VIII</b>	: Répartition de 62 patients selon leur profil hémorragique.....	39

# Sommaire

<b>Introduction</b> .....	2
<b><u>Partie théorique :</u></b>	
<b>1. Rappel physiologie de l'hémostase</b>	
1.1. L'hémostase primaire .....	3
1.2. La coagulation	
1.2.1. Les protéines plasmatiques.....	4
1.2.2. Le facteur tissulaire.....	5
1.2.3. Mécanisme de la coagulation.....	5
1.2.3. Régulation de la coagulation.....	6
1.3. La fibrinolyse.....	7
<b>2. Le facteur VII</b>	
2.1. Définition.....	7
2.2. Structure du facteur VII.....	7
2.3. Le gène du facteur VII.....	8
2.4. Rôle physiologique du facteur VII.....	9
<b>3. Le déficit en facteur VII</b>	
3.1. Définition.....	11
3.2. Epidémiologie.....	11
3.3. Génétique	
3.3.1. Transmission de la maladie.....	12
3.3.2. Anomalie moléculaire .....	13
3.3.2.1. Déficit qualitatif .....	13
3.3.2.2. Déficit quantitatif.....	14
3.3.2.3. Les polymorphismes influençant le taux du facteur VII plasmatique.	17
3.4. Clinique.....	17
3.5. Corrélation clinico-biologique .....	18
3.6. Diagnostic biologique	
3.6.1. Circonstances de découverte.....	18
3.6.2. Exploration	

3.6.2.1. L'interrogatoire .....	19
3.6.2.2. Les tests d'orientation :	
3.6.2.2.1. Temps de Quick (TQ) ou taux de prothrombine (TP) .....	19
3.6.2.2.2. Temps de céphaline activée (TCA) .....	19
3.6.2.3. Les tests spécifiques :	
3.6.2.3.1. Mesure de l'activité coagulante du facteur VII : (FVII: C).....	19
3.6.2.3.2. Dosage antigénique du facteur VII : (FVII: Ag).....	20
3.6.2.4. Autres tests :	
3.6.2.4.1. Test de génération de thrombine .....	20
3.6.2.5. L'analyse moléculaire du facteur VII .....	20
3.6.3. Diagnostic différentiel.....	20

### **3.7. Traitement**

3.7.1. Concentré de facteur VII activé recombinant (rFVIIa) : (NovoSeven®) .....	21
3.7.2. Concentré de complexe prothrombinique (CCP).....	22
3.7.3. Plasma frais congelé (PFC) .....	22

### **3.8. Déficit en facteur VII chez la femme enceinte**

3.8.1. Modification physiologique de l'hémostase au cours de la grossesse.....	23
3.8.2. Conduite à tenir	
3.8.2.1. Durant la grossesse.....	23
3.8.2.2. Au cours de l'accouchement.....	23
3.8.2.3. En post partum.....	24

### **3.9. Prophylaxie.....** 24

## **Partie pratique :**

### **1. Matériels :**

1.1. Patients.....	26
1.2. Echantillons biologiques.....	26

### **2. Méthodes :**

2.1. Collecte de données .....	27
2.2. Analyse des données.....	27
2.3. Examens biologiques :	
2.3.1. Tests d'orientation :	
2.3.1.1. Temps de quick (Taux de prothrombine).....	27

2.3.1.2. Temps de céphaline activée.....	28
2.3.1.3. Dosage du fibrinogène.....	29
2.3.2. Test spécifique :	
2.3.2.1. Mesure de l'activité coagulante du facteur VII.....	30
<b>3. Résultats :</b>	
3.1. Caractéristiques de la population étudiée.	
3.1.1. Répartition selon l'âge de diagnostic.....	34
3.1.2. Répartition selon le sexe.....	34
3.1.3. Répartition selon les circonstances de découvertes.....	35
3.1.4. Répartition selon les services .....	35
3.2. Exploration des données biologiques :	
3.2.1. Répartition des patients selon le degré du déficit en facteur VII.....	37
3.2.2. Résultats du bilan global de la coagulation des patients déficitaire.....	38
3.2.3. Moyenne du taux de l'activité en facteur VII selon le degré du déficit.....	38
3.3. Répartition des patients selon le phénotype hémorragique .....	39
3.4. Répartition des patients selon le protocole thérapeutique .....	39
<b>4. Discussion.....</b>	<b>41</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>45</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>47</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>51</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>61</b>

# **Introduction**

Le déficit constitutionnel en facteur VII de la coagulation, encore appelé la maladie d'Alexander est une coagulopathie rare, elle a été décrite dans la littérature médicale pour la première fois en 1951. Les formes cliniquement symptomatiques sont estimées par une prévalence de 1/500 000 sans aucune prédilection raciale ou ethnique [1]. Cependant, la prévalence réelle est mal connue à cause des formes asymptomatiques et légèrement symptomatiques [2].

Il s'agit d'une maladie héréditaire, de transmission autosomique récessive [3], due à des mutations au niveau du gène du facteur VII. Le facteur VII joue un rôle primordial dans la voie exogène de la coagulation. La liaison du facteur VIIa résiduel au facteur tissulaire exposé à la lumière vasculaire suite à une brèche déclenche la cascade de coagulation, qui aboutit à la formation d'un caillot de fibrine stable [4-5].

L'une des principales caractéristiques de ce déficit est sa grande hétérogénéité clinique, allant des formes légères voir totalement asymptomatiques aux formes graves menaçant le pronostic vital [4]. Cependant, on ne note aucune corrélation entre les taux en activité du facteur VII et la clinique observée [6].

Son diagnostic biologique est aisé, il peut être réalisé grâce à de simples tests de routine, il est posé devant un allongement isolé du temps de quick avec un temps de céphaline activé et du fibrinogène dans les normes.

Le diagnostic moléculaire a permis la mise en évidence d'un large spectre de mutations, ce qui explique la grande hétérogénéité clinique [4-5].

Etant donné la rareté de ce déficit et l'absence d'études génétiques effectuées en Algérie, notre étude faite au niveau du CHU Blida porte sur 65 patients présentant un déficit constitutionnel en facteur VII, vise à décrire leurs différentes caractéristiques sociodémographiques et les tableaux cliniques associés, à étudier la corrélation entre les taux résiduels en facteurs VII et les symptômes observés ainsi que les modalités thérapeutiques.

# Partie théorique

## 1. Rappel physiologie de l'hémostase :

L'hémostase est l'ensemble des phénomènes physiologiques mis en jeu afin de maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur du système vasculaire ; colmater les fuites lors d'une brèche vasculaire et rétablir le flux sanguin en cas de thrombose [7].

Ces phénomènes se décomposent en trois étapes successives [8] :

- Hémostase primaire : Conduisant à la formation d'un clou plaquettaire.
- Hémostase secondaire : C'est l'étape de coagulation, aboutissant à la formation d'un réseau de fibrine qui consolide l'agrégat plaquettaire.
- Fibrinolyse : Permettant de dissoudre le caillot formé, une fois la réparation du vaisseau achevée.

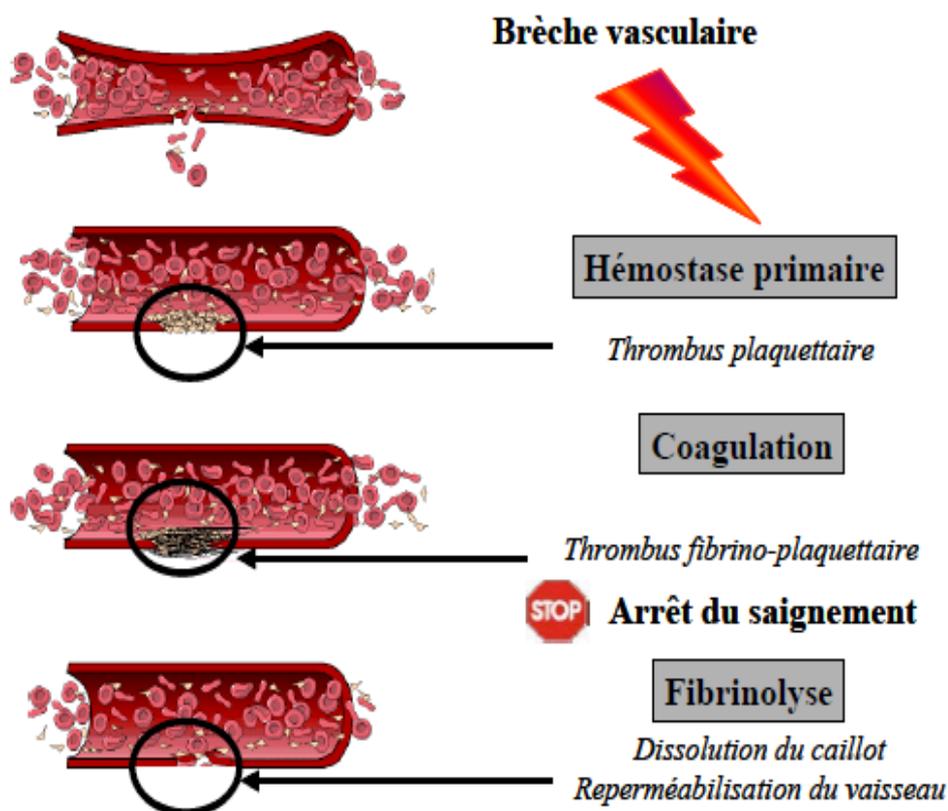


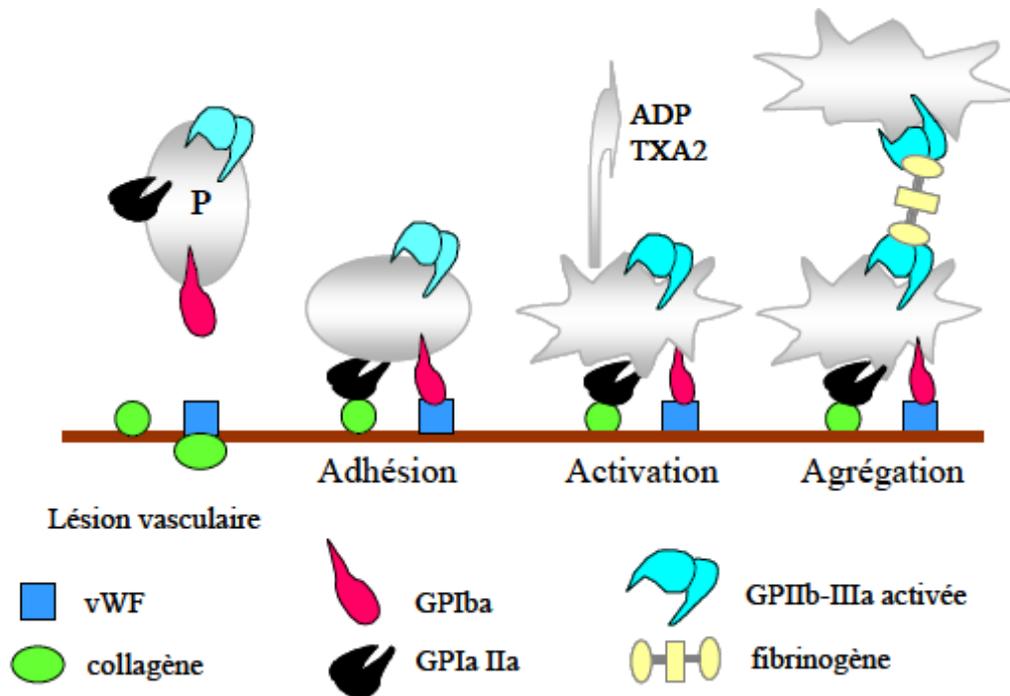
Figure 1 : Les étapes de l'hémostase [3].

### 1.1. L'hémostase primaire :

L'hémostase primaire est la phase initiale de la formation du caillot, elle fait intervenir trois acteurs principaux: vaisseau, plaquettes et protéines plasmatiques (facteur Von Willebrand et fibrinogène) [1].

Lors d'une brèche vasculaire, une vasoconstriction se produit, c'est un réflexe permettant de réduire l'écoulement sanguin et d'augmenter les interactions moléculaires et cellulaires [4]. Les plaquettes, dès lors sortie du vaisseau adhèrent à la structure sous endothéliale mise à nu par la brèche vasculaire [1]. Cette adhésion déclenche leur activation avec changement de forme, contraction et expulsion des granules contenant des éléments agrégants (ADP,

adrénaline, etc.) [9-10], qui provoquent l'activation d'autres plaquettes et la formation de ponts inter plaquettaires permettant la formation du clou plaquettaire, le thrombus blanc, qui doit être consolidé par le réseau de fibrine créé par la coagulation [11].



**Figure 2** : Processus de l'hémostase primaire [9]

## 1.2. La coagulation :

La coagulation intervient pour consolider le clou plaquettaire obtenu par l'hémostase primaire, ce dernier étant insuffisant pour assurer une hémostase complète [10]. C'est une cascade de réactions enzymatiques faisant intervenir des protéines plasmatiques (facteurs de la coagulation), des protéines transmembranaires, des ions calcium ionisés et des aminos phospholipides chargés négativement [12].

### 1.2.1. Les protéines plasmatiques:

Sur le plan fonctionnel, ils sont divisés en [6-13] :

- **Précurseurs** (pro-enzymes ou zymogènes) d'une sérine-protéases pour les facteurs II, VII, IX, X, XI, XII, et d'une transglutaminase pour le facteur XIII.
- **Cofacteurs** (facteurs V, VIII), qui sont dépourvus d'activité enzymatique mais jouent un rôle de catalyseur de certaines réactions enzymatiques.
- Et en **substrat** (fibrinogène : facteur I).

Le tableau ci-dessous regroupe les principales caractéristiques des facteurs de la coagulation :

**Tableau I :** Principales caractéristiques des facteurs de la coagulation [13].

Nomenclature	PM (k.Da)	Synthèse	½ vie	chromosome	Gène (Kb)	Fonction
I (Fibrinogène)	340	Foie, Mégacaryocyte	3-4 jrs	4	-	Substrat
II (Prothrombine)	72	Foie (vit-k-dép.)	3 jrs	11	21	Zymogène
V (Accélélerine)	330	Foie, Mégacaryocyte	12h	1	-	Cofacteur
<b>VII (Proconvertine)</b>	<b>50</b>	<b>Foie (vit-k-dép.)</b>	<b>6h</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>Zymogène</b>
VIII (Antihémophilique A)	300	Foie, Rein, Rate, Lymphocytes...	12h	X	186	Cofacteur
XI (Antihémophilique B)	55	Foie (vit-k-dép.)	24h	X	34	Zymogène
X (Stuart)	56	Foie (vit-k-dép.)	36-48h	13	22	Zymogène
XI (Rosenthal)	160	Foie	3 jrs	4	23	Zymogène
XII (Hageman)	80	Foie	2 jrs	5	12	Zymogène
XIII (Facteur stabilisateur de la fibrine)	310	Foie, Mégacaryocyte	7 jrs	1 (SU b) 6 (SU a)	-	Zymogène

### 1.2.2. Le facteur tissulaire :

C'est un récepteur transmembranaire inséré dans la couche lipidique des cellules qui l'exprime (fibroblastes, cellules musculaires lisses, etc.), son poids moléculaire est de 40.000 Dalton, le gène codant (12Kb) est situé sur le chromosome 1. Il joue un rôle majeur dans l'initiation de la coagulation, capable de fixer le facteur VIIa à l'état de trace et former un complexe FT-FVIIa qui active le FVII dans une réaction calcium dépendante [13].

### 1.2.3. Mécanisme de la coagulation :

**La voie extrinsèque :** Le facteur tissulaire au contact du sang, se lie au FVIIa présent à l'état de traces, le complexe facteur tissulaire-facteur VIIa représente l'élément déclenchant de la coagulation in vivo, ce dernier active le FVII qui à son tour, active directement et indirectement (via l'activation du facteur IX) le facteur X [9].

**La voie intrinsèque :** L'initiation est déclenchée par le contact du sang avec une surface électronégative (sous endothélium in vivo, verre, kaolin... in vitro) et se caractérise par l'interaction de quatre protéines plasmatiques : facteur XII, XI, PK et KHPM qui aboutit à l'activation du facteur XI. Le XIa active à son tour le facteur IX, le IXa fixé sur les phospholipides anioniques en présence de Ca<sup>2+</sup> et de son cofacteur le facteur VIII forme le complexe activateur du facteur X [13].

Les deux voies aboutissent à la formation d'un complexe prothrombinase formé par l'association Va+Xa+Ca<sup>2+</sup>+phospholipides [9]. Ce dernier active la prothrombine (FII) en thrombine (IIa), c'est la **thrombinoformation** [7].

La thrombine générée provoque une hydrolyse partielle du fibrinogène avec formation de monomères de fibrine qui s'agrègent entre eux grâce à des liaisons non-covalentes. Ce premier polymère de molécules de fibrine est encore fragile. Le facteur XIII activé par l'action de la thrombine va permettre une stabilisation de la fibrine [9].

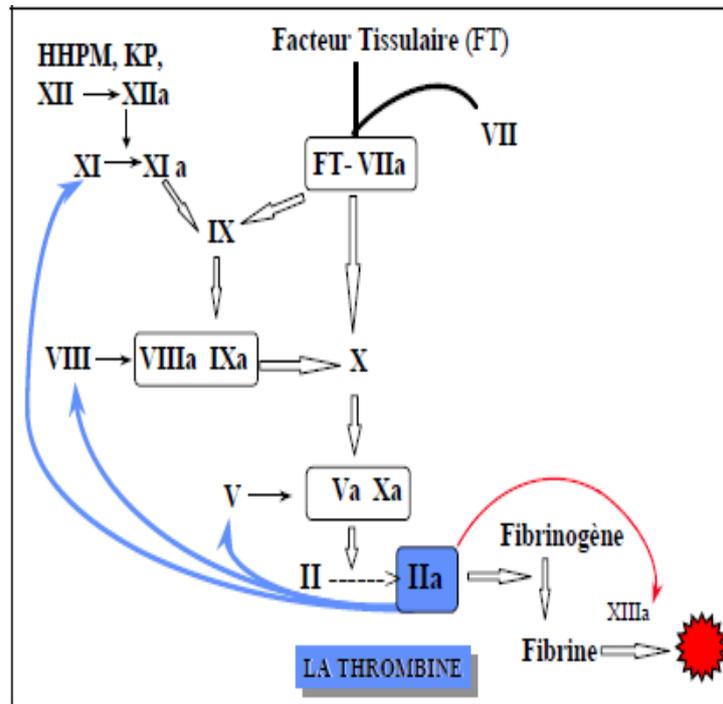


Figure 3 : Cascade de la coagulation [7].

#### 1.2.4. Régulation de la coagulation :

Dans le plasma, il existe plusieurs systèmes anticoagulants physiologiques dont le rôle est de maintenir l'équilibre hémostatique en contenant les réactions pro coagulantes à un niveau basal [9]. Les principaux inhibiteurs sont [7] :

- ✓ ***L'antithrombine (anciennement appelée antithrombine III: ATIII) :*** Inhibe principalement le facteur IIa (thrombine) mais aussi le FXa, le FIXa et partiellement le FXIa. L'antithrombine inhibe également le FVII.
- ✓ ***le système Protéine C – Protéine S :*** La protéine C (PC) circule sous forme inactive. Elle peut être activée par la thrombine en Protéine C activée (PCa) à condition que la thrombine soit fixée sur un récepteur appelé la thrombomoduline. La PCa est un inhibiteur très puissant des facteurs Va et VIIIa. Son action est augmentée par une autre substance circulant dans le sang, la Protéine S (PS). Il est intéressant de noter que la PC et la PS sont des facteurs vitamine K dépendants.
- ✓ ***le TFPI (tissue factor pathway inhibitor):*** Inhibe l'activation du facteur X par le complexe [facteur VII activé – facteur tissulaire]. Ceci explique que, dans le plasma, circule un peu de facteur VIIa.

### **1.3. La fibrinolyse :**

La fibrinolyse est le troisième temps de l'hémostase. Elle tend à empêcher l'installation mais surtout l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine. Lorsque le caillot est formé, la fibrinolyse physiologique permet de le reperméabiliser [7].

Elle consiste en une cascade de réactions enzymatiques, conduisant à la transformation du plasminogène sous l'influence d'activateurs (t-PA : activateur tissulaire du plasminogène, u-PA : voie de la pro-urokinase-urokinase) en plasmine qui est une enzyme protéolytique très puissante capable de dégrader le caillot de fibrine, avec apparition de PDF (produit de dégradation de fibrine) mais aussi de détruire le fibrinogène. La libération éventuelle de plasmine dans le plasma est suivie de sa neutralisation immédiate par son principal inhibiteur naturel, l'alpha2-anti-plasmine [7-11].

## **2. Le facteur VII :**

### **2.1. Définition :**

Le facteur VII ou la proconvertine est une glycoprotéine plasmatique vitamine K-dépendante synthétisée par le foie, sous forme d'un précurseur (chaîne polypeptidique comprenant un peptide signal suivi d'un propeptide qui seront tous deux libérés lors des différentes étapes de maturation).

Le facteur VII mature est un zymogène d'une sérine protéase monocaténaire, il a une concentration plasmatique de l'ordre de 0,35 à 0,60 mg/l (soit 10 fois moins que celle des autres facteurs vitamine K-dépendants), sa demi-vie est extrêmement courte (4 à 6 heures), et sa masse moléculaire est voisine de 50 kDa [14].

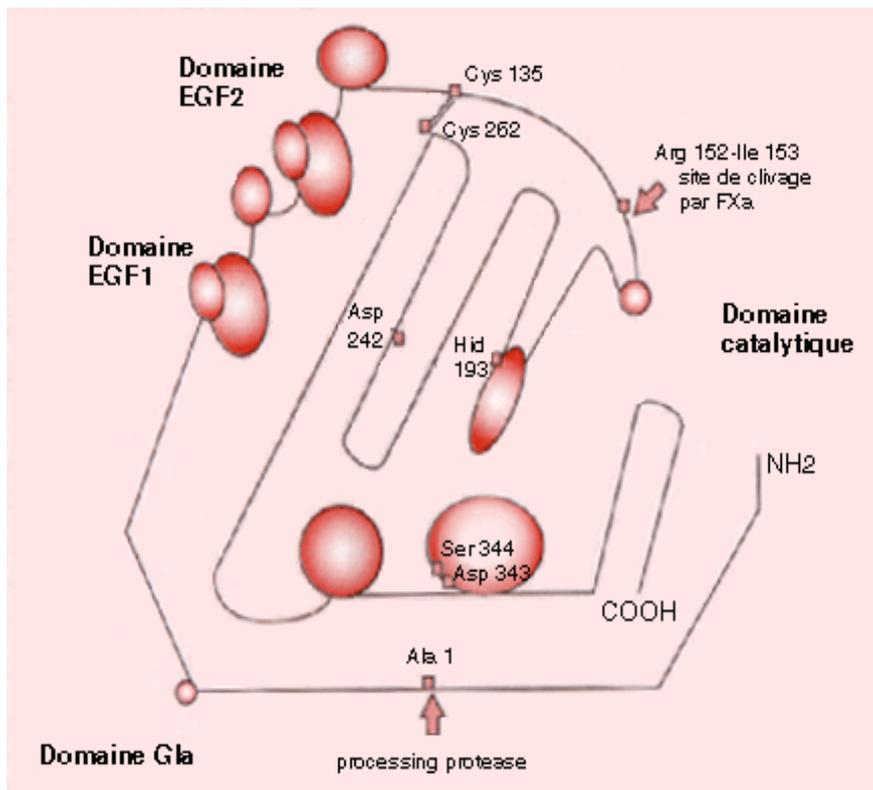
Un taux résiduel en facteur VII entre 10% et 20% est suffisant pour assurer une hémostase normale [15].

### **2.2. Structure du facteur VII :**

Le facteur VII mature est une protéine de 406 acides aminés qui comprend successivement depuis l'extrémité NH<sub>2</sub> [14] :

- Un domaine Gla comptant dix résidus acide gamma-carboxy-glutamique,
- Une courte région hydrophobe,
- Deux domaines de structure analogue à celle du facteur de croissance épidermique : EGF1 et EGF2,
- Un domaine catalytique formé de la triade classique : His (résidu 193), acide aspartique (résidu 242) et sérine (résidu 344).

Le détail de sa structure est donné dans la figure 7 [14] :



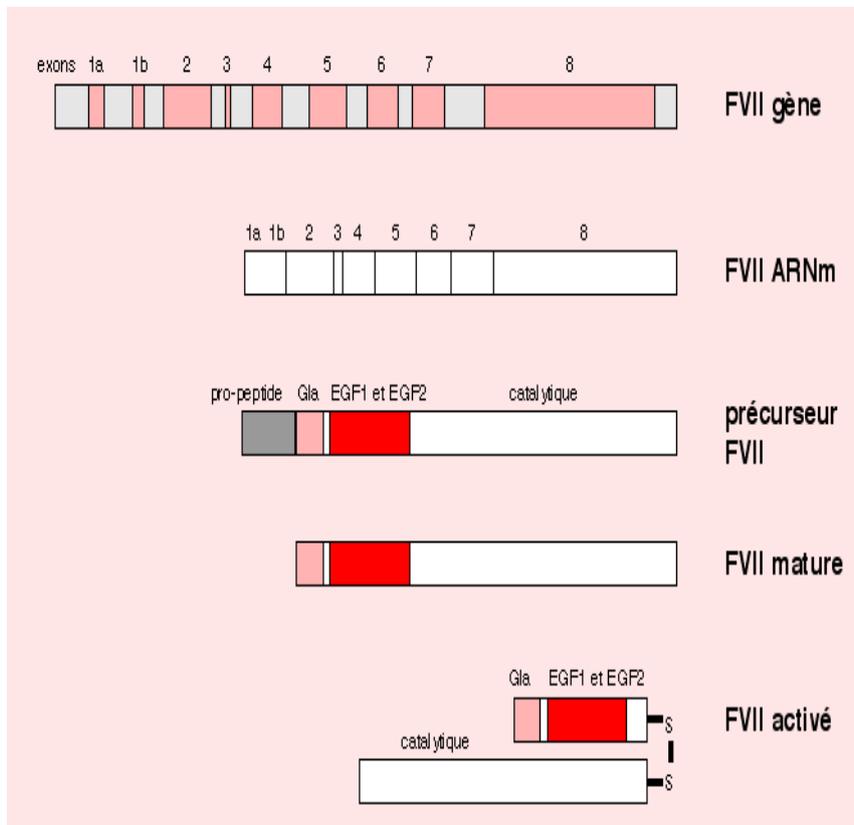
**Figure 4 :** Représentation schématique de la structure secondaire du précurseur du facteur VII

*Remarque :* Le facteur VII activé résulte du clivage du facteur VII au niveau de la liaison arginine 152-isoleucine 153 par différentes protéases. Il se compose de deux chaînes réunies par un pont disulfure entre les cystéines 135 et 262. La chaîne légère de 17 kDa comprend le domaine Gla et la courte hélice hydrophobe, la chaîne lourde de 28 kDa porte le site catalytique [14].

### 2.3. Le gène du facteur VII :

Le gène du facteur VII est situé sur le chromosome 13 en position q34qter9 à seulement 2,8 kilobases en amont du gène du facteur X, et s'étend sur 12 800 bases. La séquence nucléotidique de l'ADN génomique est connue depuis 1987.

Les séquences codantes se répartissent en neuf exons : les exons 1a et 1b codant pour le peptide signal, l'exon 2 pour le propeptide et le domaine contenant les résidus gamma carboxylés, l'exon 3 pour la courte région hydrophobe, les exons 4 et 5 pour EGF1 et EGF2, les exons 6, 7 et 8 pour le domaine catalytique. [14] Voir figure 8.



**Figure 5 :** Les différentes étapes du gène FVII au FVII activé [14].

On observe une grande similitude avec les autres facteurs vitamine K-dépendants surtout au niveau des exons, la région la moins conservée étant l'exon 6 codant pour la zone d'activation. En effet, à la différence des facteurs II, IX, X et de la protéine C, le facteur VII ne libère aucun peptide lors des phases d'activation. [14]

## 2.4. Rôle physiologique :

Le facteur VII activé (FVIIa) complexé au facteur tissulaire (FT) est considéré actuellement comme l'initiateur principal du processus de coagulation *in vivo*.

Le facteur tissulaire, normalement absent de la circulation sanguine, et mis à nu lors d'une brèche vasculaire, forme un complexe équimoléculaire avec le FVIIa résiduel, présent à l'état de traces dans le plasma, le complexe FT-FVIIa néoformé active à son tour d'autres molécules de FVII [14].

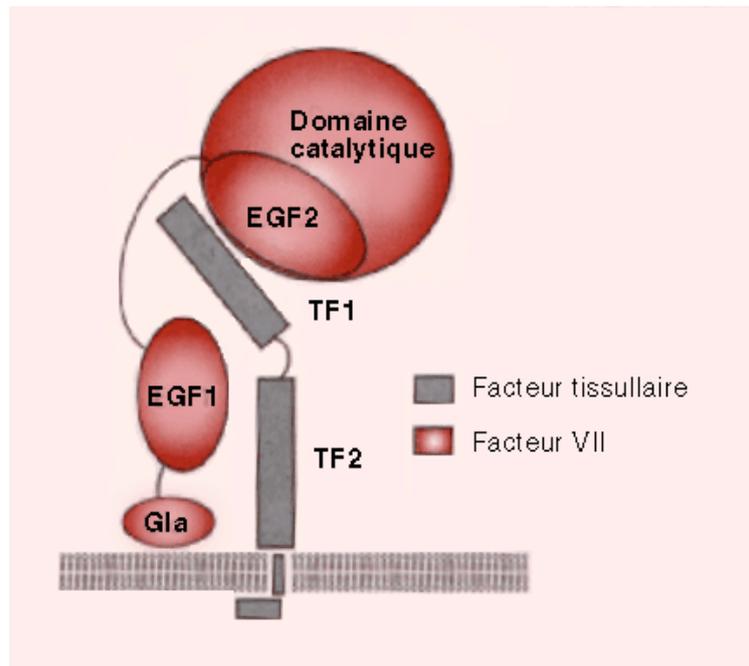
De récents travaux ont tenté d'élucider les interactions facteur VII activé-facteur tissulaire. Ainsi l'analyse cristallographique et les expériences de mutagenèse dirigée ont permis de préciser les sites de contact entre ces deux protéines. Ceux-ci s'étendent sur une large surface et se répartissent en trois sites majeurs [14]:

1. Entre le domaine TF2 du facteur tissulaire et le domaine Gla du facteur VII activé.
2. Entre la région de transition TF1-TF2 et le domaine EGF.
3. Entre le domaine TF1 et les domaines EGF2 et catalytique.

Le facteur VII activé est littéralement enroulé autour du facteur tissulaire, passant d'une configuration *zymogène-like* à une configuration active. Les différentes étapes ne sont pas toutes actuellement identifiées. Parmi elles, la stabilisation de l'hélice alpha entre les résidus

307 et 312 du domaine catalytique du facteur VII activé par le facteur tissulaire semblerait être un prérequis indispensable à la pleine activation de l'enzyme [14].

La figure ci-dessous explique la formation du complexe Facteur VIIa-Facteur tissulaire :



**Figure 6 :** Représentation schématique du complexe facteur VII activé/facteur tissulaire [14].

À partir de la formation du complexe, deux voies d'activation sont possibles :

1. soit le facteur tissulaire est en excès, le complexe facteur tissulaire/facteur VIIa active directement le facteur X. Cette voie peut cependant être rapidement inhibée par le TFPI qui forme avec le facteur tissulaire, le facteur VII activé et le facteur X activé, un complexe quaternaire inactif.
2. soit le facteur tissulaire est en faible quantité (ou l'inhibition par le TFPI prépondérante), le complexe facteur tissulaire/facteur VIIa active alors le facteur IX. L'accumulation de facteur IXa en présence de facteur VIIIa, de phospholipides et d'ions calcium permettra secondairement l'activation du facteur X.

Quelle que soit la voie empruntée, la génération de facteur X activé permettra le déroulement du processus de coagulation jusqu'à la fibrinoformation[14].

On ne connaît pas d'inhibiteur plasmatique spécifique du facteur VII activé. En effet, le TFPI, inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, n'inhibe pas directement le facteur VII activé, mais neutralise l'activité du complexe FT/FVIIa selon une réaction stœchiométrique en deux étapes. Dans un premier temps, le TFPI inhibe le facteur X activé (FXa) en formant un complexe binaire TFPI/FXa. Dans un second temps, ce complexe se lie au complexe FT/FVIIa, formant un complexe quadrimoléculaire TFPI/FXa/FT/FVIIa au sein duquel, facteur VIIa, facteur tissulaire et facteur Xa ont perdu toute activité catalytique.

### 3. Le déficit en facteur VII :

#### 3.1. Définition :

Le déficit constitutionnel en facteur VII est une maladie rare, autosomique récessive, responsable d'un syndrome hémorragique d'intensité variable, mal corrélé au taux plasmatique de facteur VII coagulant.

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 [16].

La figure 7 montre une représentation de la coagulation normale et lors du déficit en facteur VII [17]

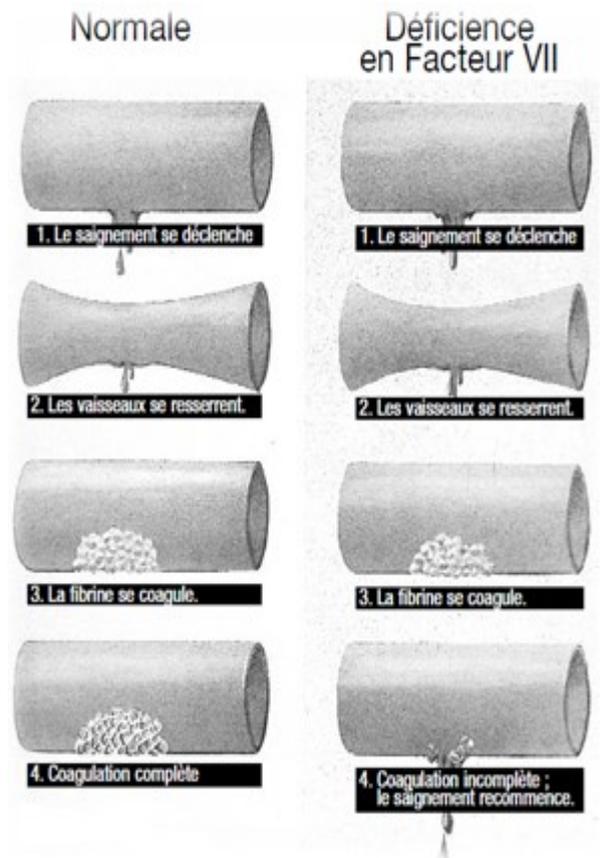


Figure 7

#### 3.2. Epidémiologie :

Environ une personne sur 1 000 est porteuse du gène défectueux du facteur VII. Cependant, comme les deux parents doivent être porteurs pour que la maladie soit exprimée chez leurs enfants, la déficience sévère en facteur VII est extrêmement rare, ne touchant qu'une personne sur 500 000. La maladie survient autant chez les hommes que chez les femmes [17].

Par ailleurs, de nombreux cas de déficit en facteur VII ne sont pas diagnostiqués ou mal diagnostiqués, ce qui rend difficile de déterminer la prévalence réelle dans la population générale, cette dernière est corrélée aux régions où le mariage consanguin est plus fréquent [18]

### 3.3. Génétique :

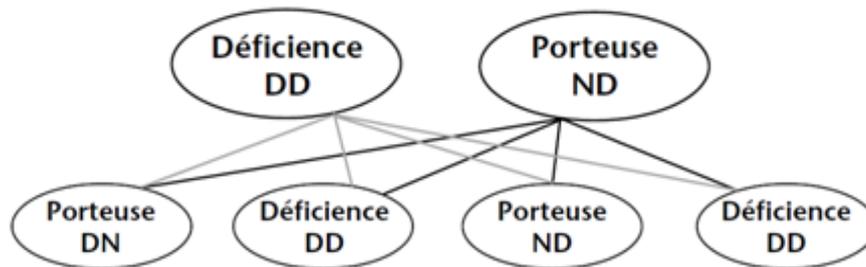
#### 3.3.1. Transmission de la maladie :

Le déficit héréditaire en facteur VII se transmet selon le mode autosomique récessif [17] :

- Autosomique : étant donné que le gène FVII est situé sur le chromosome 13 qui n'est pas responsable du sexe de l'enfant, cela implique que les filles sont autant touchées que les garçons.
- Récessif : pour qu'une personne hérite de la déficience en facteur VII, elle devra recevoir deux gènes défectueux, l'un de sa mère et l'autre de son père.

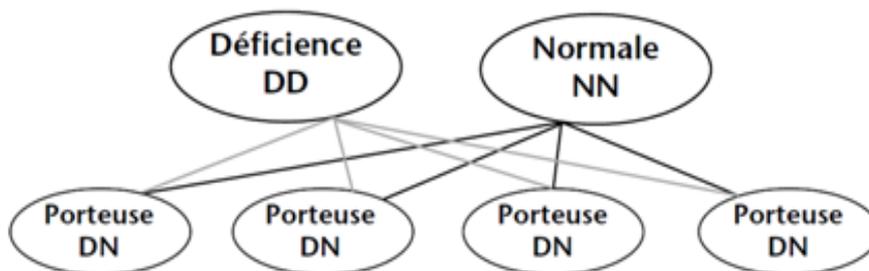
Voici les différents cas pouvant être rencontrés :

Cas 1 : L'un des parents est un homozygote (DD) l'autre est un hétérozygote (ND), la probabilité d'avoir un enfant atteint homozygote est de 50%, un enfant porteur est de 50%. Voir Figure 8 [17].



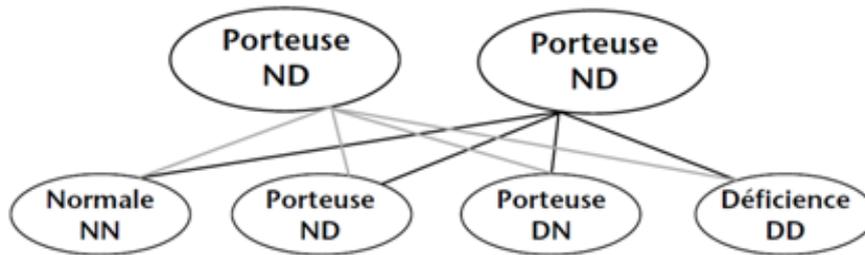
**Figure 8** : Schéma explicatif dans le cas où l'un des parents est déficitaire et l'autre est porteur du déficit.

Cas 2 : L'un des parents est un homozygote (DD) l'autre est non-atteint (NN), dans ce cas tous les enfants seront des porteurs. Voir figure 9 [17].



**Figure 9** : Schéma explicatif dans le cas où l'un des parents est déficitaire et l'autre est normal.

Cas 3 : Les deux parents sont porteurs (ND), dans ce cas on aura 50% des enfants hétérozygotes, 25% des non-atteints et 25% homozygotes. Voir figure 10 [17].



**Figure 10** : Schéma explicatif dans le cas où les deux parents sont porteurs du déficit.

### 3.3.2. Anomalie moléculaire :

Le gène du FVII a été largement étudié par un séquençage de l'ADN de toutes les régions codantes, les limites exon / intron et la région du promoteur, ces études permettent une détection des mutations chez les patients présentant un déficit en facteur VII [19].

Plus de 600 mutations différentes et 6 polymorphismes modulant les taux du facteur VII circulants sont répertoriés dans la littérature.

Tous les types de mutations ponctuelles sont représentés : mutations non-sens, faux-sens, mutations des sites d'épissage, délétion ou insertion ponctuelle décalant le cadre de lecture. La grande majorité de ces mutations sont des mutations faux-sens sensiblement réparties sur l'ensemble des exons soulignant l'importance de chacun des domaines du FVII dans la fonction et la cohésion de la molécule. Les conséquences phénotypiques de chaque altération de séquence sont très variables [14].

#### 3.3.2.1. Déficit qualitatif

Les mécanismes par lesquels certaines mutations modifient les fonctions de la molécule de facteur VII ont été étudiés de façon approfondie, ces études étant facilitées par la disponibilité de quantités suffisantes de la protéine mutée, laquelle a le plus souvent une concentration plasmatique normale.

Certaines substitutions modifient la liaison du facteur VII au facteur tissulaire directement (**Arg<sup>79</sup>Gln**) ou indirectement par modification de la structure de la molécule (**Asn<sup>57</sup>Asp**, **Arg<sup>304</sup>Gln**, **Cys<sup>310</sup>Phe**, **Cys<sup>329</sup>Arg**) :

1. La substitution **Arg<sup>79</sup>Gln** (facteur VII Shinjo), responsable d'un déficit qualitatif en facteur VII sans syndrome hémorragique. L'implication du résidu **Arg<sup>79</sup>** du premier domaine EGF dans la liaison du facteur VII au facteur tissulaire est suggérée par la modélisation du premier domaine EGF de la molécule de facteur VII qui montre que la chaîne latérale de l'**Arg<sup>79</sup>** ne fait pas partie de la structure du domaine EGF mais est située à la surface de ce domaine. Les substitutions **Arg<sup>79</sup>Gln** et **Arg<sup>79</sup>Trp** entraînent un changement de charge et de forme avec modification de l'orientation de la chaîne latérale qui pourrait affecter directement la liaison au facteur tissulaire ou

indirectement, modifier le repliement du domaine EGF et son interaction avec le facteur tissulaire à un autre point de la molécule [16].

2. La substitution **Asn<sup>57</sup>Asp** entraîne la production d'une molécule dépourvue d'activité procoagulante ou amidolytique. Cette substitution modifie la structure tridimensionnelle du premier domaine EGF et diminue sa liaison au facteur tissulaire [16].
3. De même, la mutation **Arg<sup>304</sup>Gln**, décrit sous le nom de facteur VII Padua chez des sujets italiens, résulte d'une affinité diminuée du **FVII<sup>304</sup>Gln** pour le facteur tissulaire. La modélisation du domaine sérine protéase suggère qu'**Arg<sup>304</sup>** est impliqué dans la stabilisation de la structure de ce domaine : la perte de sa charge positive perturbe la conformation de la protéine et, indirectement, ses interactions avec le facteur tissulaire [16]. Cette mutation est associée également à des thromboses.
4. De même, la substitution **Cys<sup>310</sup>Phe** abolit le pont disulfure reliant Cys<sup>310</sup> à Cys<sup>329</sup>, élargit la boucle que génère ce pont disulfure, déstabilise la structure tertiaire et modifie l'interaction du facteur VII avec le facteur tissulaire [16].
5. Enfin, la substitution **Cys<sup>329</sup>Arg** perturbe également le pont disulfure Cys<sup>310</sup>-Cys<sup>329</sup>, ce qui pourrait diminuer l'interaction du facteur VII au facteur tissulaire mais aussi réduire l'activité enzymatique en modifiant la conformation de la triade catalytique His<sup>193</sup>, Asp<sup>242</sup> et Ser<sup>344</sup> [16].

La conversion du facteur VII en VIIa peut être perturbée, c'est le cas pour la mutation **Arg<sup>152</sup>Gln**, située au niveau du site d'activation du facteur VII, qui entraîne la synthèse d'une molécule non activable et dénuée d'activité protéolytique [16].

L'interaction du facteur VII avec ses substrats peut également être modifiée. La mutation **Ala<sup>294</sup>Val** survient dans une région non conservée du domaine sérine protéase faisant une boucle à la surface de la molécule, responsable de l'interaction avec les substrats du facteur VII [31]. Les mutations **Met<sup>298</sup>Ile**, **Met<sup>298</sup>Val**, **Phe<sup>328</sup>Ser**, **Cys<sup>329</sup>Arg**, **Gly<sup>331</sup>Asp**, **Gly<sup>342</sup>Arg** modifient également l'interaction avec le facteur X [16].

### 3.3.2.2. Déficit quantitatif :

Pour le déficit quantitatif, le mécanisme entraînant une diminution de la quantité de protéine est suggéré par le type de mutation :

#### A. Modification du taux de transcription :

La survenue de mutations dans le promoteur du gène du facteur VII modifie son taux de transcription en altérant la liaison à l'ADN génomique des facteurs de transcription Sp1 ou HNF4. La mutation T en G, 61 bp en amont du codon ATG d'initiation de la transcription, et la mutation C en G en position -94 surviennent au niveau des sites de fixation des facteurs de transcription HNF4 et Sp1 au promoteur du gène du facteur VII. Pour ces deux mutations, il a été démontré *in vitro* qu'elles réduisaient l'activité d'un plasmide contenant le promoteur muté par inhibition de la fixation de ces facteurs de transcription à l'ADN génomique [16].

## **B. Changement du cadre de lecture :**

D'autres mutations modifient profondément la structure de la molécule de facteur VII par apparition prématurée ou disparition d'un codon stop. Ainsi, un codon stop apparaît prématurément par mutation faux sens en position 356, ou par changement du cadre de lecture lors des délétions délCT27-28 au niveau du peptide signal, délC10696 et délC10785 ou lors de la délétion de 17 bases. L'apparition du codon stop prématuré respectivement en position 22, 305 et 255 est ainsi responsable d'un déficit sévère en facteur VII et d'un syndrome hémorragique majeur [16].

La molécule, au lieu d'être raccourcie, peut également être allongée comme c'est le cas lors de la délétion d'une cytosine entre les positions 11125 et 11128, fréquente chez les Polonais déficitaires, qui change le cadre de lecture au niveau du résidu 404, entraîne la disparition du codon stop suivant le résidu 406 et l'addition de 28 acides aminés à la molécule [16].

## **C. Modification d'épissage intronique :**

Les mutations altérant l'épissage modifient, elles aussi, la structure de la molécule. Ainsi, la mutation G en A en position 6070 (GTAAG en ATAAG) au niveau du site donneur d'épissage de l'intron 4 (6070 + 1G Æ A IVS4) entraîne la perte de l'exon 4. Le transcrit obtenu code pour une protéine sans changement du cadre de lecture, dépourvue des acides aminés 46 à 82 du premier domaine EGF, région essentielle à l'activité coagulante du facteur VII [16].

Une étude qui a été faite chez une famille algérienne a permis d'identifier la mutation **c.430+78G>A** : Ce variant n'a pas été retrouvé chez 100 individus contrôles de la population maghrébine. La patiente âgée de 15ans, de parents consanguins était homozygote et présentait un TP bas à 20% avec un déficit isolé majeur en facteur VII (2%). L'analyse de cette mutation montre que cette dernière crée un nouveau site donneur d'épissage en position 78 de l'intron 5, ayant comme conséquence probable une insertion de 79 nucléotides dans l'ARNm entraînant un décalage du cadre de lecture avec l'apparition d'un codon stop prématuré [20].

Les mécanismes secondaires aux autres mutations modifiant l'épissage au niveau des introns 3 (5886 + 1G Æ A IVS3) ou 7 (9731+1G Æ A IVS7 ou facteur VII Lazio et 9733 + 1G Æ A IVS7) n'ont pas été explorés [16].

Modification du taux de transcription		
T/G -81,	site de fixation d'HNF4	
C/G -94,	site de fixation de Sp1	
Changement du cadre de lecture		
délCT27-28	codons -52/-51	stop en 22
délC10696	codon Pro <sup>260</sup> Leu <sup>261</sup>	stop en 305
délC10785	codon Asp <sup>289</sup> Arg <sup>290</sup>	stop en 305
délC11125	codon 404	disparition du stop 406/addition de 28 résidus
dél 17 bp	codons 223 à 229	stop en 255
Modifications d'épissage intronique		
5886-1G Ø A IVS3		
9731+1G Ø A IVS7 ou facteur VII Lazio		
9733+1G Ø A IVS7		
6070+1G Ø A IVS4	perte de l'exon 4	

**Figure 11** : Mécanismes responsables du déficit quantitatif en facteur VII.

Des mutations ponctuelles survenant dans les domaines structuraux de la molécule ont été également identifiées :

- ✓ La substitution **Thr<sup>359</sup>Met** entraîne un déficit quantitatif et un syndrome hémorragique sévère [16]. Le facteur VII est synthétisé sous forme d'une protéine monocaténaire de 48 kDa qui atteint l'appareil de Golgi en 45 minutes puis est sécrété en 60 minutes. La synthèse du **FVII<sup>359</sup>Met** s'effectue normalement mais la protéine mutante s'accumule dans le réticulum endoplasmique sans être sécrétée hors de la cellule par association à une protéine de 57 kDa, la « *protein disulfide isomerase* » ou PDI et à une des molécules chaperonnes, la GRP78/BiP. La substitution **Thr<sup>359</sup>Met** entraîne probablement un changement de conformation de la molécule exposant des domaines internes hydrophobiques à la surface de la protéine dont la liaison à la molécule chaperonne GRP78/BiP serait responsable de l'absence de sécrétion du variant Met<sup>359</sup>.
- ✓ Une étude a été faite chez un Juif séfarade et deux Italiens déficitaires en facteur VII ; le séquençage de la partie codante et des jonctions introns-exons a mis en évidence trois mutations homozygotes différentes chez ces trois sujets : chez le premier patient, une mutation C en T en position 10648 dans l'exon 8 entraîne la substitution **Ala<sup>244</sup>Val** décrite chez les Juifs marocains et iraniens ; chez le second patient, une mutation G en T en position 7824 dans l'exon 5 entraîne la substitution **Gly<sup>97</sup>Cys** et chez le troisième patient, une mutation A en G en position 7834, également dans l'exon 5, entraîne la substitution **Gln<sup>100</sup>Arg**. A noter que le syndrome hémorragique était modéré chez les deux premiers patients, alors que le troisième patient présentait un syndrome hémorragique sévère avec arthropathies et hémorragies intracérébrales[16]. Ces trois mutations **Ala<sup>244</sup>Val**, **Gly<sup>97</sup>Cys** et **Gln<sup>100</sup>Arg** diminuent respectivement de 80, 93 et 83 % de la sécrétion des FVII<sup>244</sup>Val, VII<sup>97</sup>Cys et VII<sup>100</sup>Arg, et aussi leur taux intracellulaire.

- ✓ **L-FVII 26P** : C'est une mutation faux-sens dans la séquence signal du gène qui a été identifiée chez un patient japonais. L'analyse de séquençage des fragments de PCR a révélé que le patient était homozygote pour un T en C substitution à la position nucléotidique 38. Cette mutation prévoit un remplacement d'acide aminé de leucine en proline au niveau du codon -26 dans le noyau hydrophobe du peptide signal, ce qui affecte probablement la translocation de la protéine dans le réticulum endoplasmique et provoque ensuite la réduction du taux de facteur VII plasmatique [21].

### **3.3.2.3. Les polymorphismes influençant le taux de FVII plasmatique :**

Six polymorphismes sont connus pour moduler le taux de FVII. Quatre sont localisés au niveau du promoteur. Il s'agit de la substitution nucléotique (-402G>A) qui est associée à une augmentation des taux de FVII:C et l'haplotype (-401G>T, -323insertion de 10 nucléotides, -122T>C) qui est en rapport avec une diminution de ce taux. La substitution p.Arg413Gln (anciennement dénommée R353Q) ainsi qu'une insertion de deux adénines dans la région 3' non traduite, 155 nucléotides en aval du codon stop sont également associées à une diminution des taux de FVII: C. Les effets de ces polymorphismes ont été documentés in vivo sur de larges cohortes de sujets sains, mais également in vitro [19].

### **3.4. Clinique :**

La sévérité du syndrome hémorragique est très variable. Les hémorragies peuvent être précoces, spontanées et sévères, ou tardives et provoquées voire totalement absentes.

Quatre types de tableaux cliniques se distinguent:

- ✓ 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 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 modérées, qui sont tardives comprenant des hémorragies cutanéomuqueuses (épistaxis, ménorragies, gingivorragies) et/ou des complications hémorragiques post-chirurgicales (50 à 60% des cas)
- ✓ Et enfin on retrouve des formes asymptomatiques.

Il est fort difficile de définir des groupes à risque hémorragique. Généralement, seuls les patients homozygotes ou hétérozygotes composites avec un taux d'activité FVII < 10 % peuvent présenter une symptomatologie hémorragique, les patients hétérozygotes étant asymptomatiques même avec des taux d'activité FVII entre 20 et 30 % [14].

Le tableau II rassemble les manifestations hémorragiques les plus rencontrées par ordre de fréquence :

**Tableau II** : Classification des signes cliniques selon leur fréquence.

<b>Signes fréquents</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saignement du nez (épistaxis).</li> <li>• Saignements des gencives (gingivorragies).</li> <li>• saignements menstruels abondants ou prolongés (ménorragie).</li> <li>• saignements buccaux (surtout après extraction dentaire ou chirurgie buccale).</li> <li>• ecchymoses fréquentes.</li> <li>• Saignements abondants post-chirurgicaux (circoncision, accouchement....)</li> </ul>
<b>Signes plus ou moins fréquents</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saignements gastro-intestinaux.</li> <li>• Saignements des articulations (hémarthroses).</li> <li>• Saignements musculaires (hématomes).</li> <li>• Saignements dans le SNC.</li> </ul>
<b>Signes rares</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence de sang dans les urines (hématurie).</li> <li>• Saignement du cordon ombilical à la naissance.</li> </ul>

### **3.5. Corrélation clinico-biologique du déficit :**

Il est à noter qu'aucune corrélation entre les taux résiduels du facteur VII et la gravité de manifestations cliniques n'est établit.

Nombreux sont les patients totalement asymptomatiques avec un taux d'activité FVII apparemment inférieur à 5% voire dans certains cas inférieur à 1%. On rapporte même des cas d'actes chirurgicaux sans traitement substitutif n'ayant entraîné aucune manifestation hémorragique [14].

Par ailleurs, certains patients porteurs d'un déficit en facteur VII ont présenté, paradoxalement, des épisodes thrombotiques à type d'infarctus du myocarde ou d'embolie pulmonaire (cas d'une embolie pulmonaire fatale chez un patient présentant un taux d'activité FVII à 3 %) [14-22-23].

### **3.6. Diagnostic biologique :**

#### **3.6.1. Circonstances de découverte :**

Dans le cas des 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.

### **3.6.2. Exploration :**

#### **3.6.2.1. L'interrogatoire :**

Etape très importante pour le diagnostic de cette coagulopathie, elle repose sur [24]:

- La recherche des antécédents personnels et familiaux de saignements : non chirurgicaux (ménorragies, ecchymoses faciales, accouchement hémorragique, gingivorragies, hémarthroses et autres) ou post-chirurgicaux.
- La recherche d'une notion de consanguinité.
- La recherche d'une pathologie : hépatique, rénale, hématologique, dysimmunitaire et digestives (malabsorption, malnutrition).
- Et la recherche d'une prise médicamenteuse (liste exhaustive des traitements des 10 jours précédents) : ATB, AINS, anticoagulants, agents antiplaquettaires.

#### **3.6.2.2. Les tests d'orientation :**

##### **3.6.2.2.1. Temps de Quick (TQ) ou taux de prothrombine (TP) :**

Examen qui explore in vitro la voie exogène (FVII) et la voie commune (FX, V, II, I) de la coagulation. C'est le temps de coagulation d'un plasma décalcifié, recalcifié en présence de thromboplastine tissulaire à 37°C [25].

Les résultats peuvent être exprimés de plusieurs façons en [25]:

- ✓ Seconde par rapport à un témoin (10 à 14 sec selon la thromboplastine).
- ✓ Pourcentage d'activité par rapport à une droite d'étalonnage : courbe de thivolle (taux de prothrombine : TP normal de 55 à 140% selon le réactif utilisé).

En cas de déficit en facteur VII, on note un allongement du TQ (TP bas).

##### **3.6.2.2.2. Temps de céphaline activée (TCA) :**

Examen qui explore in vivo la voie endogène de la coagulation : prékallikréine, kininogène de haut poids moléculaire KHPM, XII, XI, VIII et IX, et la voie finale commune (X, V, II, I). C'est le temps de coagulation d'un plasma citraté déplaqueté auquel on ajoute un activateur des facteurs contacts et de la céphaline, puis après incubation à 37°C du Calcium.

Le TCA normal varie suivant les activateurs (kaolin, acide éllagiques, etc), les céphalines commerciales et les appareils utilisés, de 30 à 40 s en général.

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

En cas de déficit en facteur VII, on note un TCA normal.

#### **3.6.2.3. Les tests spécifiques :**

##### **3.6.2.3.1. Mesure de l'activité coagulante du facteur VII : (FVII: C)**

Le dosage de l'activité du facteur VII se fait par méthode chronométrique. Les valeurs normales sont comprises entre 70 et 140 %, définies par rapport à un pool de plasmas normaux.

Pour certains variants, le dosage peut dépendre de la thromboplastine utilisée. Le variant facteur VII Padua 1 en est un des exemples les plus typiques et présente des variations extrêmes allant de 9 à 105 % selon le réactif choisi [14]. L'utilisation de thromboplastine recombinante humaine pourrait permettre une meilleure standardisation.

La qualité des plasmas déficients est également importante pour une mesure précise de très faibles niveaux de FVII. En général, de petites quantités de FVII résiduelles sont présentes dans ces réactifs, ce qui rend difficile le dosage. En conséquence, les niveaux de FVII autour ou en dessous de 1% sont souvent discutables [26].

NB : Pour ne pas passer à côté d'un déficit associé (ex : VII+X) ou d'une hypovitaminose K, un dosage des autres facteurs du complexe prothrombinique : II, V et X est nécessaire.

#### **3.6.2.3.2. Dosage antigénique du facteur VII : (FVII: Ag)**

Le facteur VII antigène peut être quantitativement dosé avec des anticorps polyclonaux anti-FVII par un test ELISA ou en utilisant une méthode amidolytique. Ce test est utile pour différencier les déficits qualitatifs des déficits quantitatifs [26].

#### **3.6.2.4. Autres tests :**

##### **3.6.2.4.1. Test de génération de thrombine TGT:**

La génération de thrombine est également utilisée lors du déficit en facteur VII pour évaluer le risque hémorragique des patients déficients. Une petite quantité de FVII est capable de garantir une génération de thrombine appréciable [26].

##### **3.6.2.5. L'analyse moléculaire du facteur VII :**

Elle devrait être considérée comme complémentaire aux tests spécifiques (FVII: C et FVII: Ag). Elle permet d'apporter des informations supplémentaires notamment en établissant le domaine protéique touché (catalytique, liaison au facteur tissulaire, etc.), le type de mutation (non-sens, faux-sens, épissage, etc.) et son effet probable (protéine modifiée, tronquée, aberrante ou absente). Pour certains auteurs, les informations moléculaires ne semblent pas nécessaires à la prise en charge adéquate d'un proposant [27], alors que pour d'autres, elles sont essentielles à la compréhension globale de ce déficit en FVII et à l'élaboration de protocoles thérapeutiques standardisés [28].

#### **3.6.3. Diagnostic différentiel :**

Il se pose principalement avec les déficits acquis en facteur VII, à savoir :

1. *L'insuffisance hépatocellulaire* : Elle entraîne une coagulopathie dont les signes dépendent de la gravité de l'atteinte hépatique quelle qu'en soit l'origine (hépatite, cirrhose éthylique...), et qui résulte d'un déficit de synthèse des protéines de la coagulation (activateurs et inhibiteurs). On note un allongement du TQ par diminution précoce du taux du facteur VII vu son  $t_{1/2}$  très court, suivie d'une diminution tardive du taux des facteurs II, X et V. Ce dernier est un signe de gravité témoignant une hépatopathie sévère [29].
2. *L'hypovitaminose K* : Elle entraîne une synthèse de protéines vitamine K-dépendantes (FII, FVII, FIX, FX, PC, PS) non fonctionnelles.

3. *La présence d'auto-anticorps anti-facteur VII* : Très peu de cas anecdotiques d'inhibiteurs de FVII ont été signalés à ce jour.

Le déficit en facteur VII ne pourra être affirmé qu'après deux examens séparés tout en respectant les bonnes pratiques lors des prélèvements et de la manipulation. Le caractère héréditaire doit être confirmé par une enquête familiale approfondie.

### **3.7. Traitement :**

Il existe trois produits thérapeutiques capables de traiter le déficit en facteur VII :

1. Concentré de facteur VIIa recombinant (rFVIIa)
2. Concentré de complexe prothrombinique (CCP).
3. Plasma frais congelé (PFC).

#### **3.7.1. Le concentré de facteur VII activé recombinant (rFVIIa) : (NovoSeven ®) [30]**

Le NovoSeven est indiqué dans le traitement des épisodes hémorragiques et dans la prévention des hémorragies survenant lors d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives pour les groupes de patients suivants :

- Chez les patients ayant une hémophilie congénitale avec inhibiteurs dirigés contre les facteurs de coagulation VIII ou IX de titre > 5 Unités Bethesda (UB).
- Chez les patients ayant une hémophilie congénitale chez lesquels une forte réponse anamnétique à l'administration de facteur VIII ou de facteur IX est prévisible.
- Chez les patients ayant une hémophilie acquise.
- Chez les patients ayant un déficit congénital en FVII.
- Chez les patients ayant une thrombasthénie de Glanzmann avec anticorps anti-GP IIb-IIIa et/ou anti-HLA, et présentant une absence de réponse (passée ou présente) aux transfusions plaquettaires.

Le NovoSeven est administré par voie intraveineuse en bolus sur 2 à 5 minutes.

Dans le cas d'un déficit constitutionnel en facteur VII, la fourchette de doses recommandée chez les adultes et les enfants pour le traitement des épisodes hémorragiques et pour la prévention des hémorragies chez les patients subissant une intervention chirurgicale ou des procédures invasives est de 15 à 30 µg/kg de poids corporel toutes les 4 à 6 heures jusqu'à l'obtention de l'hémostase.

La dose et la fréquence des injections doivent être adaptées à chaque individu.

En raison du risque de complications thromboemboliques, il faudra être prudent lors de l'administration de NovoSeven chez les patients ayant des antécédents de maladie coronaire, chez les patients atteints d'une maladie hépatique, chez les patients en situation post-opératoire, chez les nouveau-nés, ou chez les patients ayant un risque thromboembolique ou de CIVD. Dans chacune de ces situations, le bénéfice potentiel du traitement avec NovoSeven devra être mesuré en fonction du risque de survenue de ces complications.

Il est nécessaire de contrôler le temps de Quick et l'activité coagulante du facteur VII chez les patients ayant un déficit en facteur VII, avant et après l'administration de NovoSeven . Si l'activité du facteur VIIa n'atteint pas le taux attendu ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée après traitement aux doses recommandées, une formation d'anticorps peut être suspectée et la recherche d'anticorps doit être entreprise.

**Remarque :**

Chez les patients ayant un déficit en facteur VII chez lesquels la dose recommandée est de 15 à 30 µg/kg de rFVIIa, un épisode de surdosage a été associé à un événement thrombotique (accident vasculaire cérébral occipital) chez un homme âgé (> 80 ans) traité avec 10 à 20 fois la dose recommandée. Par ailleurs, l'apparition d'anticorps dirigés contre NovoSeven et le facteur VII a été associée à un surdosage chez un patient atteint d'un déficit en facteur VII. La posologie ne doit pas être intentionnellement augmentée au-delà des doses recommandées du fait de l'absence d'information sur le risque supplémentaire que cela pourrait entraîner.

**3.7.2. Le concentré de complexe prothrombinique (CCP) :**

Ce concentré extrait de plasma humain contient quelques facteurs de coagulation, dont les facteurs II, VII, IX et X (les produits de CCP ne contiennent pas tous ces quatre facteurs). Le CCP convient pour le déficit en facteur II, X et VII ou le déficit combiné héréditaire en facteurs vitamine K-dépendants (FKD). On traite les CCP pour éliminer les virus tels que le VIH et ceux de l'hépatite B et C. Certains CCP semblent induire la formation de caillots potentiellement dangereux (thrombose). Ils sont administrés par voie intraveineuse. Le complexe simple, plus connu sous le nom de PPSB (Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart et facteur Anti hémophilique B) contient peu de molécules activées, alors qu'il existe des complexes prothrombiniques activés lors du procédé de fabrication (FEIBA, Autoplex) [31].

**3.7.3. Le plasma frais congelé (PFC) :**

Le plasma est la composante du sang où l'on retrouve tous les facteurs de coagulation, en plus d'autres protéines. Le PFC permet de traiter les troubles de coagulation rares, tel que le déficit constitutionnel en facteur VII. Mais comme il n'est en général pas soumis à une technique d'inactivation virale, il s'accompagne d'un risque de transmission de maladies infectieuses plus élevé que d'autres produits. On lui préférera le PFC à « virus inactivés », disponible dans certains pays.

Le traitement au PFC peut causer une surcharge de volume sanguin car puisqu'il ne contient qu'une faible quantité de chaque facteur, il faut en administrer beaucoup (la perfusion est passablement longue) pour faire monter les taux de facteur à un niveau acceptable. D'autres complications peuvent survenir, en particulier les réactions allergiques ou le syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel. Ces problèmes sont beaucoup moins fréquents lorsque le PFC a été soumis à un procédé d'inactivation virale. On administre le PFC par voie intraveineuse [31].

NB : le NovoSeven est le traitement de choix pour le déficit en FVII, le concentré de complexe prothrombinique et le plasma frais congelé sont utilisés en deuxième intention, en cas de non disponibilité du NovoSeven .

### **3.8. Déficit en facteur VII chez la femme enceinte :**

#### **3.8.1. Modification physiologique de l'hémostase au cours de la grossesse :**

Les taux de certains facteurs, y compris le facteur VII, augmentent de près de 50 % au cours de la grossesse. Il existe également une diminution modérée de l'antithrombine III et une réduction marquée de la protéine S. Le taux de fibrinogène s'accroît dès le troisième mois pour atteindre une concentration physiologique d'environ 5 g/L en fin de grossesse [32].

#### **3.8.2. Conduite à tenir :**

##### **3.8.2.1. Durant la grossesse :**

Au cours de la grossesse une élévation des taux d'hormones stimule la production des facteurs de la coagulation sanguine. Ainsi, les taux du facteur VII et de tous les autres facteurs de la coagulation, à l'exception du facteur IX, s'élèvent pour atteindre un taux presque normal chez les femmes enceintes atteintes d'un trouble de la coagulation.

Ce phénomène est impliqué dans la prévention des hémorragies de la délivrance. Néanmoins, les taux des facteurs de coagulation doivent être surveillés, surtout à mesure que la date de l'accouchement approche. De cette façon, les médecins sauront s'ils doivent préparer des traitements en prévention de possibles complications. La banque de sang de l'hôpital devra être avisée à l'avance pour pouvoir fournir sans délai les concentrés de facteur VII nécessaire, au besoin [33].

##### **3.8.2.2. Durant l'accouchement :**

Lors de l'accouchement, le déficit majeur en FVII peut exposer la patiente à un risque hémorragique pouvant mettre en jeu le pronostic vital pour elle-même mais aussi pour l'enfant avec une augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne s'il est aussi atteint d'un déficit majeur [34]. Cependant, une prise en charge de la délivrance de patientes atteintes de déficit en FVII est peu rapportée dans la littérature, ou uniquement sous forme de cas isolé, et les protocoles de traitement ne font pas l'objet d'études cliniques prospectives du fait probablement de la fréquence faible de déficits majeurs.

Les dernières publications [35-36] de prise en charge d'un accouchement ou de césarienne en cas de déficit constitutionnel majeur en FVII rapportent divers protocoles de traitement prophylactique par rFVIIa proposés en injection discontinue [35-37] ou plus rarement en administration continue [38].

Par ailleurs, l'accouchement doit se passer le plus en douceur possible, tant pour la femme que pour son bébé. L'accouchement naturel, sans instruments, est l'objectif à atteindre.

Pour prévenir l'hémorragie, il faut éviter autant que possible [33] :

- l'épidurale (anesthésie de la portion inférieure du corps au moyen d'une injection dans la moelle épinière)
- l'application de ventouses
- les injections intramusculaires profondes
- les épisiotomies superflues (coupures effectuées à l'entrée du vagin pour éviter les déchirures)
- l'utilisation de forceps
- les électrodes au cuir chevelu
- la césarienne, à moins que la femme n'ait reçu des concentrés de facteur.

### **3.8.2.3. En post partum :**

L'allaitement permet de maintenir des taux d'hormones aussi élevés que durant la grossesse, cela protège les nouvelles accouchées, atteintes de certains troubles de la coagulation, des saignements qui persistent durant les semaines suivant l'accouchement, mais les femmes atteintes d'un déficit en facteur VII peuvent présenter des problèmes hémorragiques en post partum qu'elles allaitent ou non, une surveillance de près s'impose alors afin de dépister les hémorragies au cours des heures, des jours et des semaines qui suivent l'accouchement [33].

## **3.9. Prophylaxie :**

La prophylaxie à long terme en cas de déficit en FVII n'est pas autant envisagée que dans le cas de l'hémophilie. Ceci est principalement dû au fait que FVII et FVIIa ont une très courte demi-vie. Les patients éligibles pour la prophylaxie à long terme sont ceux avec un épisode de saignements graves tels que le système nerveux central, saignement gastro-intestinal, ou hémarthroses récidivantes. La prophylaxie est généralement lancée peu de temps après le premier épisode de saignement sévère (la majorité des patients sont des nouveau-nés). Le schéma posologique le plus couramment utilisé qui donne d'excellents résultats est une dose hebdomadaire de 90 pg/kg de rFVIIa divisé en 2 ou 3 administrations distinctes. Le FVII dérivés du plasma et du PCC peut également être utilisé avec les mêmes limitations que dans le saignement aigu. La dose et la fréquence peuvent être adaptées en fonction du suivi clinique des patients, mais les publications et les lignes directrices fondées sur des données probantes font encore défaut.

Il n'y a l'heure actuelle pas de lignes directrices pour la gestion de la prophylaxie concernant comment et avec quelle dose et quelle fréquence les patients doivent subir des horaires prophylactiques. Un consensus pour améliorer les horaires thérapeutiques est nécessaire [39].

# **Matériels**

# **&**

# **Méthodes**

## **1. Matériels :**

### **1.1. Patients :**

Il s'agit d'une étude rétrospective, à propos d'une série de 65 cas présentant un déficit constitutionnel en facteur VII (20 patients adressés et 45 cas dépistés lors des enquêtes familiales), et ayant été diagnostiqués sur une période qui s'étend de 2014 jusqu'à 2017. Les patients retenus pour notre étude présentent tous un taux de facteur VII inférieur à la normale (70%), étant donné qu'il n'existe pas de classification biologique standardisée, on les a classés en trois catégories selon le taux hémostatique du facteur VII :

- ✓ Déficit sévère :  $FVII < 10\%$
- ✓ Déficit modéré :  $10\% \leq FVII \leq 20\%$
- ✓ Déficit mineur :  $FVII > 20\%$

Ont été exclus de l'étude les patients présentant un déficit constitutionnel combiné en deux ou plusieurs facteurs de la coagulation, ainsi que 4 patients déficitaires en facteur VII avec des données manquantes.

### **1.2. Echantillons biologiques :**

Les échantillons biologiques sont représentés par des prélèvements sanguins, effectués par ponction veineuse avec un garrot peu serré et laissé moins d'une minute. Le prélèvement est recueilli sur un tube citraté.

Puisque la fiabilité des résultats dépend directement de la qualité du prélèvement, le respect d'un certain nombre de paramètres s'implique pour la phase pré-analytique.

Les paramètres à respecter pour un prélèvement de qualité :

- ✓ Types de tubes et d'anticoagulants :

Le tube est habituellement en verre siliconé. L'usage des tubes sous vide est conseillé. L'anticoagulant de référence en hémostase est le citrate de sodium à 0,105 - 0,109 M. Il est impératif de respecter strictement le rapport anticoagulant sur sang total 1/9.

- ✓ Qualité du prélèvement :

Il est important que le prélèvement pour hémostase ne contienne pas de fragments tissulaires susceptibles d'activer la coagulation. Lorsque plusieurs tubes doivent être prélevés il est préférable de ne pas positionner le tube d'hémostase en premier ni en dernier (la présence prolongée d'une aiguille le long d'une paroi endothéliale peut entraîner une activation ou une lésion de l'endothélium). Le tube d'hémostase doit donc être prélevé rapidement après la pose du garrot quand ce dernier est nécessaire, et rapidement après l'introduction de l'aiguille dans la veine.

Il est déconseillé de prélever le tube d'hémostase après un tube contenant des anticoagulants forts type héparine ou EDTA,

- ✓ Condition de centrifugation :

Afin d'obtenir du plasma déplaqueté, il est recommandé de centrifuger à 2000 – 2500 G.

## **2. Méthodes :**

### **2.1. Collecte de données :**

Notre étude s'est basée sur l'analyse des dossiers médicaux des patients dans les services de : pédiatrie, CCI au niveau du CHU Blida et service d'hématologie CAC, des renseignements complémentaires ont été rajoutés par contact direct des patients au téléphone.

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'une fiche d'exploitation qui comporte les rubriques suivantes :

- ✓ Les données sociodémographiques, et les circonstances de découverte de la maladie. (Annexe 1)
- ✓ Le bilan de coagulation de première intention (TQ, TCA et Fg), et le dosage spécifique des facteurs de la coagulation. (Annexe 2)
- ✓ Leurs cliniques, ainsi que le protocole thérapeutique suivi. (Annexe 3)

### **2.2. Analyse de données :**

La saisie des textes et des tableaux a été faite sur le logiciel Microsoft Word et celle des graphiques sur le logiciel Microsoft Excel.

### **2.3. Examens biologiques :**

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

#### **2.3.1. Examens d'orientation :**

##### **2.3.1.1. Temps de quick (taux de prothrombine):**

###### **A. Principe :**

Le temps de Quick est le temps de coagulation d'un plasma citraté déplaqueté, recalcifié en présence d'un excès de thromboplastine à 37°C. Il s'agit d'un test chronométrique en un temps ; c'est une méthode globale d'exploration in vitro de la voie exogène et commune de la coagulation, à savoir le facteur II, V, VII et X.

###### **B. Réactif :**

Thromboplastine commerciale, d'origine animale (thromboplastine lapine), obtenue par extraction.

Les thromboplastines commerciales sont rendues insensibles à l'héparine par ajout de substances à forte charge électropositive (type polybrène).

### C. Mode opératoire :

#### 1. Calibration :

La calibration permet la conversion des temps de Quick (secondes) en taux de prothrombine, qui est exprimé en pourcentage. Les calibrants « thromboplastines » disponibles sur le marché sont étalonnés par rapport au standard international du NIBSC (National Institute for Biological Standards and Controls). Une droite d'étalonnage (droite de Thivolle) est établie pour chaque lot de réactif thromboplastine, à partir de différentes dilutions du calibrant titrant environ 100%, la valeur exacte étant précisée pour chaque lot de calibrant. La courbe est tracée en portant sur papier semi logarithmique l'inverse de la dilution en abscisse et le temps de coagulation en secondes en ordonnée : le calibrant non dilué correspond à 100 %, la dilution au demi à 50 %, celle au quart à 25 %.

#### 2. Contrôle:

Dans chaque série de mesures, il est impératif de passer un contrôle normal et un contrôle pathologique dans les mêmes conditions qu'un plasma de patient.

#### 3. Technique semi-automatique :

- ✓ Reconstituer la thromboplastine selon les instructions du fabricant.
- ✓ Distribuer dans la cupule de l'appareil 50  $\mu$ L de plasma à étudier.
- ✓ Incuber 2 minutes à 37 °C.
- ✓ Ajouter 100  $\mu$ L de thromboplastine pré-incubée à 37°C.
- ✓ Lire le temps de coagulation sur l'appareil.

### D. Expression des résultats et valeurs normales :

Le temps de Quick peut être exprimé en temps (secondes) et en pourcentage (taux de prothrombine)

La valeur usuelle du TQ, variable en fonction du réactif et de l'appareillage, est de l'ordre de 10 à 13 secondes.

Le taux de prothrombine (TP) est obtenu après conversion du TQ en pourcentage d'activité par référence à la droite d'étalonnage (droite de Thivolle). Les valeurs normales du TP sont supérieures à 70 %.

### **2.3.1.2. Temps de céphaline kaolin :**

#### A. 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, célite) ou soluble (acide ellagique).

Ce test explore in vitro les facteurs de la voie intrinsèque (Prékallicroïne, kininogène de haut poids moléculaire, XII, XI, IX, VIII) et les facteurs de la « voie commune » (X, V, II, fibrinogène).

B. Réactifs :

1. Réactif TCK comprenant la céphaline et l'activateur de la phase contact.
2. Chlorure de Calcium  $\text{CaCl}_2$  0,025 M.

C. Mode opératoire :

1. Détermination du temps témoin :

Le temps témoin est déterminé pour chaque lot de réactif, en réalisant un TCK sur une série de plasmas normaux (minimum 30) et en effectuant la moyenne des temps de coagulation obtenus.

2. Contrôle :

Dans chaque série de mesures, il est impératif de passer un contrôle normal et un contrôle pathologique dans les mêmes conditions qu'un plasma de patient.

3. La technique semi-automatique :

- ✓ Distribuer dans la cupule de l'appareil 50  $\mu\text{l}$  du plasma à étudier.
- ✓ Distribuer le même volume de témoin et de contrôle normal et pathologique.
- ✓ Ajouter 50  $\mu\text{l}$  du TCK.
- ✓ Incuber 2mn à  $37^\circ\text{C}$
- ✓ Ajouter 50  $\mu\text{l}$  de chlorure de calcium 0,025 M pré-incubé à  $37^\circ\text{C}$  tout en activant l'appareil.
- ✓ Noter le temps de la coagulation.
- ✓ Vérifier que les TCK du plasma témoin et les plasmas contrôle se situent dans les fourchettes indiquées.

D. Valeurs normales :

$\text{TCK m} / \text{TCK t} \leq 1,2$ . Interprétation : TCK normal.

$\text{TCK m} / \text{TCK t} > 1,2$ . Interprétation : TCK allongé.

### 2.3.1.3. Dosage du fibrinogène :

A. Principe :

Il s'agit d'une méthode chromométrique fonctionnelle qui mesure le temps de coagulation à  $37^\circ\text{C}$  d'un plasma citraté 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 titré en fibrinogène, en portant en abscisse les inverses de dilutions successives d'un plasma et en ordonnée les temps de coagulation correspondants.

B. Réactifs :

1. Thrombine calcique titrée et lyophilisée.
2. Solution tampon ph 7.35 : pour la dilution des plasmas à étudier.
3. Plasma de contrôle normal et pathologique.

C. Mode opératoire :

1. Diluer le plasma à étudier au 1/10 dans le tampon. Cette dilution permet d'obtenir habituellement un temps de coagulation compris entre 8 et 25 secondes. (fibrinogénémie comprise entre 1,5 et 4 g/l).
2. La technique utilisée dans notre étude est semi-automatique :
  - ✓ Placer la thrombine dans le bloc de l'appareil.
  - ✓ Distribuer dans la cupule de l'appareil 100 µl de la dilution du plasma à étudier.
  - ✓ Distribuer le même volume de contrôle normal et pathologique.
  - ✓ Incuber 2mn à 37°C.
  - ✓ Ajouter 100 µl de la thrombine en activant l'appareil.
  - ✓ Noter le temps de la coagulation.
  - ✓ Les taux de fibrinogène des plasmas de contrôle doivent être dans les limites indiquées.

D. Valeurs normales :

Enfant : 1,25-3 g/l

Adulte : 2-4 g/l.

### **2.3.2. Examen spécifique :**

#### **2.3.2.1. Mesure de l'activité coagulante du facteur VII :**

A. Principe :

Le principe de ce dosage repose sur la mesure, en présence, de la thromboplastine calcique, le temps de quick TQ d'un système où tous les facteurs sont présents et en excès (apporté par un plasma déficient en facteur VII), à l'exception du facteur VII (apporté par l'échantillon testé).

Le degré de correction du TQ est proportionnel au niveau de facteur VII 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.

B. Réactifs :

1. Thromboplastine calcique.
2. Plasma déficient en facteur VII.
3. Solution tampon ph 7.35 : pour la dilution des plasmas à étudier.
4. Plasma de calibration.
5. Plasma de contrôles normal et pathologique.

C. Mode opératoire :

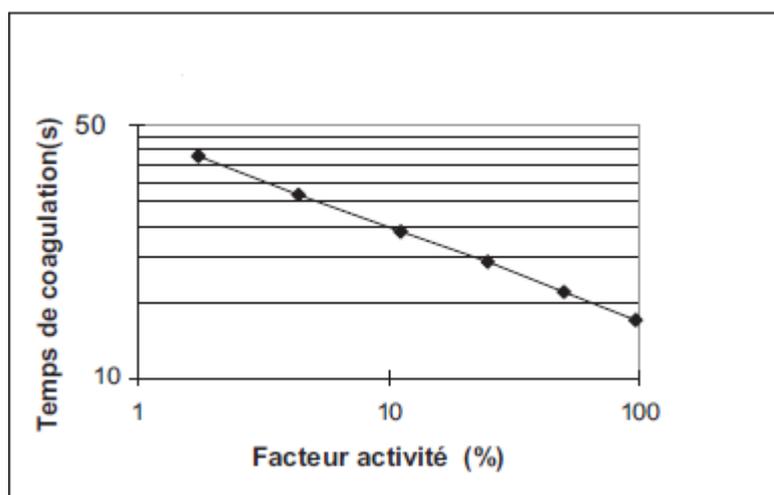
1. Préparation de la courbe d'étalonnage :

- a. Faire une série de dilutions du plasma de calibrant du 1/10<sup>ème</sup> au 1/160<sup>ème</sup> dans le tampon (la dilution 1/10<sup>ème</sup> correspond au taux de base).

**Tableau III** : Exemple d'une série de dilution préparée avec le plasma de calibration.

N° tube	V tampon	V plasma de calibration	Dilution	% Facteur VII
1	900 µl	100 µL	1/10	100
2	500 µl	500 µl du tube 1	1/20	50
3	500 µl	500 µl du tube 2	1/40	25
4	500 µl	500 µl du tube 3	1/80	12.5
5	500 µl	500 µl du tube 4	1/160	6.25

- b. Préchauffer la thromboplastine calcique à 37°C.
- c. Ajouter 50 µl du plasma déficient en facteur VII dans la cupule de l'automate + 50 µl de la dilution 1/10, incuber suivant les instructions du fabricant.
- d. Ajouter 100 µl de la thromboplastine préchauffée, tout en mesurant le temps de coagulation en secondes.
- e. Répéter les étapes **c** et **d** pour les tubes de 2 à 5.
- f. Tracer sur papier log-log les temps obtenus sur l'axe des ordonnées et les % en taux de facteur VII sur l'axe des abscisses.
- g. Construire la courbe d'étalonnage en traçant la meilleure droite passant par tous les points.



**Figure 12** : Courbe d'étalonnage, temps de coagulation en fonction des dilutions.

2. Mesure de l'activité du facteur VII du plasma du patient :

- a. Le plasma du patient ne doit pas être conservé à +4°C (2-8°C), car il peut y avoir une activation du facteur VII par la kallibréine à froid.
- b. Préparer une dilution au 1/10<sup>ème</sup> avec le tampon.
- c. Mettre 50 µl du plasma déficient en facteur VII dans la cupule de l'automate + 50 µl du plasma du patient dilué au 1/10<sup>ème</sup>, incubation.
- d. Ajouter 50 µl de la thromboplastine calcique préchauffée.
- e. Lire le pourcentage d'activité du facteur VII à partir de la courbe d'étalonnage, en joignant le point où le temps de quick intercepte la courbe, on lit alors le % d'activité du facteur VII sur l'axe des X.
- f. Plusieurs dilutions du plasma du patient peuvent être préparées et testées afin de confirmer cette valeur.

D. Contrôle :

Dans chaque série de mesures, il est impératif de passer un contrôle normal et un contrôle pathologique dans les mêmes conditions qu'un plasma de patient.

E. Valeurs normales :

Les valeurs peuvent varier suivant les lots de réactifs, les instruments et les techniques employées. La normale se situe entre 70-140%.

# Résultats

### 3. Résultats :

#### 3.1. Caractéristiques de la population étudiée :

##### 3.1.1. Répartition selon l'âge de diagnostic :

Dans notre étude, l'âge de diagnostic a été retrouvé chez 61 patients parmi un total de 65. 29 d'entre eux sont des enfants, la médiane d'âge de diagnostic a été calculée, elle est égale à 6 ans avec un intervalle de 6 mois jusqu'à 14 ans.

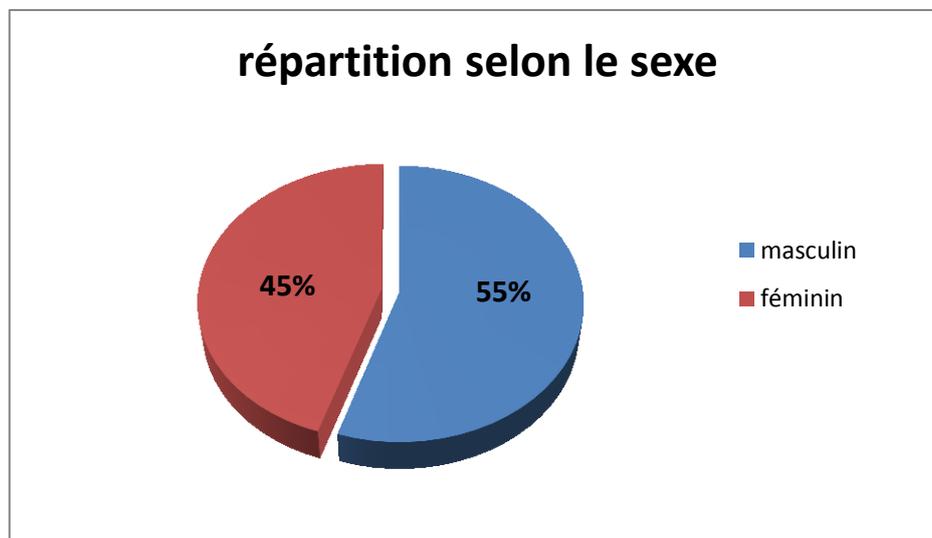
Les 32 autres patients sont des adultes, leurs médiane d'âge de diagnostic a été retrouvée égale à 34 ans avec un intervalle de 17 ans jusqu'à 65 ans.

**Tableau IV** : Répartition des patients selon l'âge de diagnostic

	Age de diagnostic	Effectif	Médiane d'âge	Extrême d'âge
<b>Enfants</b>	< 16 ans	29	6 ans	6 mois – 14 ans
<b>Adultes</b>	≥ 16 ans	32	34 ans	17 ans – 65 ans

##### 3.1.2. Répartition selon le sexe :

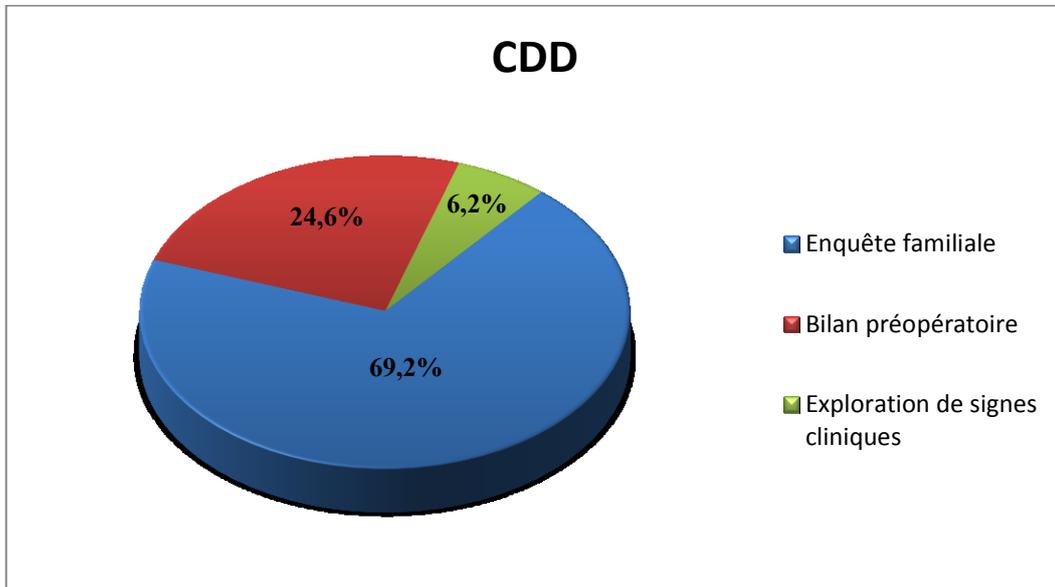
Sur un total de 65 patients, on a retrouvé 36 patients de sexe masculin ce qui correspond à 55% tandis que 29 patients étaient de sexe féminin, soit 45%.



**Figure 13** : Secteur montrant la répartition de 65 patients selon le sexe.

### 3.1.3. Répartition selon les circonstances de découverte :

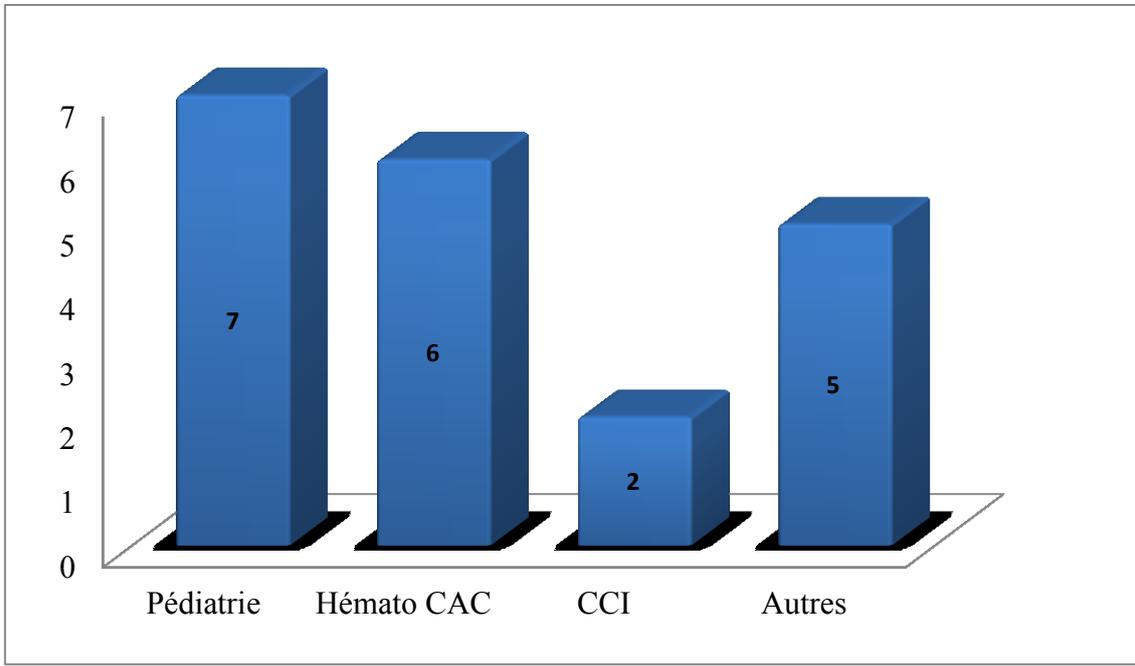
Pour les 65 sujets d'étude, le bilan d'hémostase était réalisé lors d'un bilan préopératoire pour 16 patients (24,6%), à l'occasion d'une enquête familiale pour 45 patients (69,2%) et enfin pour 4 patients (6,2%), le diagnostic fut posé lors d'un bilan d'exploration de signes cliniques de type hémorragiques ou thrombotiques.



**Figure 14 :** Secteur représentant la répartition de 65 patients selon les circonstances de leurs découvertes.

### 3.1.4. Répartition selon les services:

Sur un total de 20 patients (en dehors de l'enquête familiale), 7 d'entre eux (35%) ont été adressés au laboratoire par le service de pédiatrie ; 6 (30%) par le service d'hématologie CAC et 2 (10%) par la CCI centre de chirurgie infantile, alors que 5 patients (25%) ont été adressés par d'autres services (Hématologie Médéa, Chlef, médecine interne...).



**Figure 15 :** Histogramme montrant la répartition de 20 patients selon les services.

## 3.2. Exploration des données biologiques:

### 3.2.1. Répartition des patients selon le degré du déficit en facteur VII :

Sur les 65 de nos patients, un déficit sévère qui est défini par un taux en activité du facteur VII inférieur à 10% a été diagnostiqué chez 07 patients, ce qui correspond à 10,78% ; 05 patients (7,69%) ont présenté un déficit modéré avec des taux en activité en facteur VII compris entre 10% et 20%, tandis que la majorité qui représente 53 patients (81,53%) a été classé parmi les déficits mineurs avec des taux en activité du facteur VII supérieure à 20%.

Degré du déficit	Taux du facteur VII	Effectif	Fréquence
Déficit sévère	Inférieur à 10%	07	10,78 %
Déficit modéré	10% -20%	05	7,69 %
Déficit mineur	Supérieur à 20%	53	81,53 %

Tableau V : Répartition de 65 patients selon le degré du déficit en facteur VII.

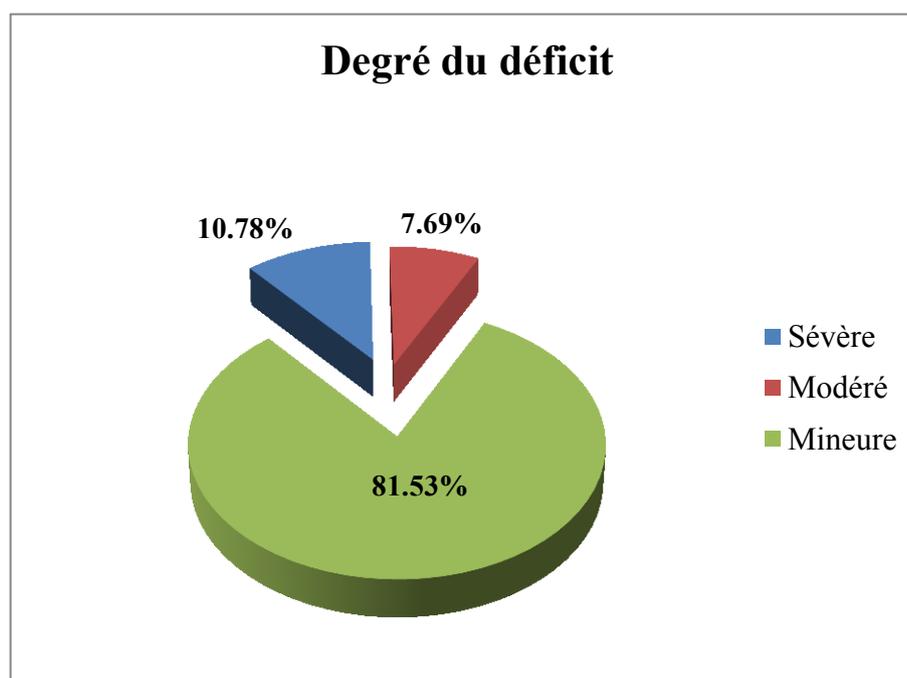


Figure 16 : Secteur montrant la répartition de 65 patients selon le degré du déficit.

### 3.2.2. Résultats du bilan global de la coagulation des patients déficitaires :

Au cours d'un déficit sévère en facteur VII, on note un TP très bas correspondant à une moyenne de 24,08% avec des extrêmes allant de 11% jusqu'à 36,6% ; la moyenne du TCK ainsi que celle du Fg sont dans les normes avec respectivement 33,85 s et 03,16.

Lors d'un déficit modéré, on retrouve une moyenne du TP égale à 42,32% avec des extrêmes allant de 14,40 % jusqu'à 60,60% ; la moyenne du TCK et celle du Fg sont dans les normes avec une valeur de 33.90 s pour le TCK et 03.13 pour le Fg.

Dans la 3<sup>ème</sup> catégorie du déficit en facteur VII : le déficit mineur, nos statistiques révèlent une moyenne en TP qui correspond à 65,21% avec des extrêmes allant de 23,9% jusqu'à 100%. Pour les moyennes du TCK et du Fg, elles sont toujours dans les normes ; on note respectivement 33,61 s et 03,64.

Donc, quelque soit le degré du déficit en facteur VII, le diagnostic est orienté par un TP bas isolé. Dans tous les cas, la valeur du TCK ainsi que celle du fibrinogène restent dans les normes.

**Tableau VI :** Statistiques des paramètres biologiques évalués au cours du déficit en facteur VII.

Degré du déficit Paramètres	Déficit sévère N= 07	Déficit modéré N= 05	Déficit mineur N= 49
Moyenne TP (%)	24,08 ± 11,94	42,32 ± 17,02	65,21 ± 14,30
Moyenne TCK (s)	33,85 ± 3,97	33,90 ± 2,88	33,61 ± 4,95
Moyenne Fg	03,16 ± 0,58	03,13 ± 0,58	03,64 ± 1,07

### 3.2.3. Moyenne du taux de l'activité en facteur VII selon le degré du déficit :

Pour ce qui est de l'activité coagulante du facteur VII, au cours du déficit sévère, on a retrouvé une moyenne de 04% avec des extrêmes allant de 1,30% jusqu'à 07% ; lors du déficit modéré cette moyenne correspond à 15,40% avec des extrêmes allant de 10% jusqu'à 20% ; et au cours du déficit modéré, elle est égale à 44.19% avec des extrêmes allant de 22% jusqu'à 65%.

**Tableau VII :** Moyenne du taux de l'activité en facteur VII selon le degré du déficit

Degré du déficit	Déficit sévère N= 07	Déficit modéré N= 05	Déficit mineur N= 53
Moyenne FVII: c (%)	04,00 ± 2,27	15,40 ± 5,08	44,19 ± 12,85

**NB :** les valeurs obtenues doivent être interprétées selon la thromboplastine utilisée.

### 3.3. Répartition des patients selon le phénotype hémorragique :

Parmi 62 patients de notre étude, seulement 7 d'entre eux présentaient des signes cliniques de types hémorragiques (épistaxis à répétition, ecchymoses, pâleur cutanéomuqueuse, saignements prolongés, hémorragies à la délivrance, menstruations abondantes, persistance d'un hématome suite à une extraction dentaire), contre 55 patients complètement asymptomatiques.

Parmi les patients symptomatiques, 2 patients présentaient un déficit sévère, 2 un déficit modéré et 3 un déficit mineur.

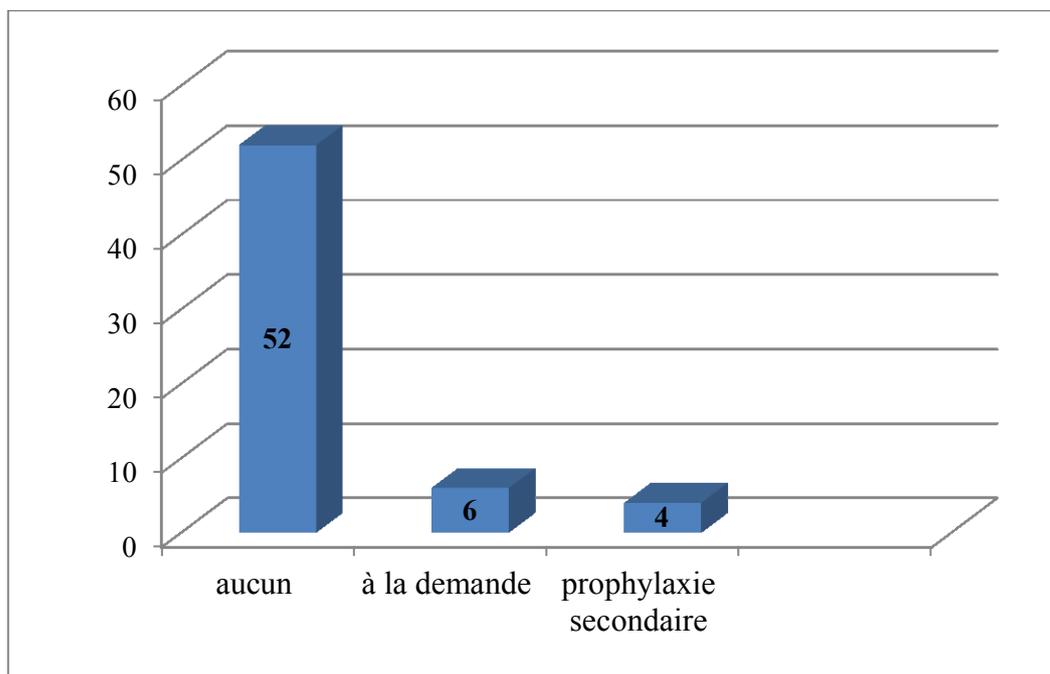
Parmi les patients asymptomatiques, 4 patients présentaient un déficit sévère, 3 un déficit modéré, et 48 un déficit mineur.

**Tableau VIII :** Répartition de 62 patients selon leur profil hémorragique.

<b>Clinique Patients</b>	<b>Présence d'un ou de plusieurs signes cliniques</b>	<b>Patients asymptomatiques</b>
<b>Patients avec déficit sévère (N= 06)</b>	02 (33,30%)	04 (66,70%)
<b>Patients avec déficit modéré (N= 05)</b>	02 (40,00%)	03 (60,00%)
<b>Patients avec déficit mineure (N= 51)</b>	03 (05,80%)	48 (94,10%)
<b>Total des patients (N= 62)</b>	07 (11,3 %)	55 (88,70%)

### 3.4. Répartition des patients selon le protocole thérapeutique :

Parmi 62 de nos patients, 52 (83,9%) n'ont jamais reçu de traitement, 6 d'entre eux (9,7%) reçoivent un traitement à la demande de type substitutif (NovoSeven ou PFC) et seulement 4 patients (6,4%) ont reçu un traitement prophylactique secondaire (en vue d'une intervention chirurgicale). Aucun des patients de notre étude n'est sous prophylaxie primaire. (Figure)



**Figure 17 :** Histogramme représentant la répartition de 62 patients selon le protocole thérapeutique.

# Discussion

#### 4. Discussion :

Cette étude rapporte l'expérience du laboratoire d'hémobiologie du CHU Blida unité Hassiba Ben Bouali. Elle apporte un aperçu global sur l'état des patients atteints d'un déficit héréditaire en facteur VII de la coagulation, elle renseigne sur les caractères sociodémographiques, biologiques et cliniques des patients, ainsi que sur les modalités du protocole thérapeutique.

Notre travail portait sur 65 patients atteints de ce déficit, diagnostiqués sur une période qui s'étend de 2014 à 2017, parmi eux 20 ont été adressés au laboratoire par différents services (pédiatrie, hématologie ...) et les 45 restants ont été diagnostiqués à l'occasion d'une enquête familiale réalisée par le laboratoire.

L'importance de notre effectif (65 cas en trois ans) s'explique par la prédominance des formes asymptomatiques (45 cas), contrairement aux autres études menées sur le même sujet, telle l'étude de Muhammad Matloob Alam, Bushra Moiz, Karim Abdur Rehman et Al réalisée au Pakistan en 2015 (49 patients en 12ans) où seuls les cas symptomatiques ont été retenus [40]. Le diagnostic fut posé chez 29 enfants et 32 adultes. La médiane d'âge de diagnostic pour les enfants était de 6 ans avec un intervalle allant de 06 mois jusqu'à 14 ans. Tandis que chez les adultes la médiane d'âge de diagnostic était de 34 ans avec un intervalle allant de 17 ans jusqu'à 65 ans. On constate que le diagnostic du déficit en facteur VII peut être posé à tout âge, ce qui concorde avec l'étude F.H. Herrmann, K. Wulff, G. Auerswald et Al réalisée sur des sujets européens et sud-américains en 2009 [41] qui rapporte un âge moyen de diagnostic de 30 ans.

55% de nos patients étaient de sexe masculin contre 45% de sexe féminin, la répartition du déficit selon le sexe est homogène.

En étudiant les circonstances de découvertes de nos patients, il en ressort que pour la majorité d'entre eux (93,8%) la découverte de leur déficience congénitale en facteur VII s'est faite fortuitement, lors d'un bilan préopératoire ou lors de l'enquête familiale, et pour seulement 6,2% le diagnostic fut orienté par une symptomatologie évocatrice (épistaxis à répétition, ecchymoses, saignements prolongés post-circoncisionnel, etc.).

Le déficit mineur est le plus représenté parmi nos patients avec un taux de 81,53% suivi de loin par le déficit sévère et modéré avec respectivement des taux de 10,78% et 7,69%.

Concernant les données clinique, on a retrouvé que 88,7% des patients ne présentaient aucun symptôme de nature hémorragique, contre seulement 11,3% des patients présentant une clinique évocatrice de type hémorragique ou thrombotique. En effet, la déficience en facteur VII ne protège pas contre les thromboses.

Les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés sont ceux liés aux saignements de la peau et de la muqueuse (épistaxis, ecchymoses, pâleur cutanéomuqueuses, ménorragies, saignements prolongés en cas de blessures ou extraction dentaire), c'est ce qui a été également

rapporté par l'étude de Muhammad Matloob Alam, Bushra Moiz, Karim Abdur Rehman et Al menée au Pakistan en 2015 [40].

Aucun patient de notre étude ne souffrait de symptômes graves mettant en péril son pronostic vital, tels que les hémorragies du système nerveux central, par opposition à d'autres études qui ont révélé des pourcentages élevés d'hémorragies intracrâniennes, tel est le cas de l'étude de Muhammad Matloob Alam, Bushra Moiz, Karim Abdur Rehman et Al réalisée au Pakistan en 2015 [40], cela peut être expliqué par le type de mutation en cause, en effet des études ont démontré qu'il existait un lien direct entre le type de mutation et la sévérité de la clinique. C'est ce qu'a rapporté une étude menée par Guglielmo Mariani et Francesco Bernardi en Italie en 2009 [26].

Par ailleurs, on n'observe aucune corrélation entre les taux de facteur VII: c et la gravité de signes cliniques :

Parmi nos 7 patients souffrant d'un déficit biologiquement sévère avec des taux en facteur VII inférieur à 10%, 4 étaient complètement asymptomatiques. Tel est l'exemple du patient A. Oussama un jeune homme de 18 ans présentant un taux de FVII à 1,5% sans aucun antécédent de saignement, il a été diagnostiqué fortuitement lors d'un bilan préopératoire pour une intervention chirurgicale suite à une fracture de la jambe.

D'un autre côté, on a retrouvé des patients avec un déficit biologiquement mineur ou le taux du facteur VII était supérieur à 20% mais qui présentaient quand même un syndrome hémorragique. L'exemple le plus marquant est celui de la patiente M. Nabila une jeune femme de 34 ans ayant un taux de facteur VII : c à 33% et chez qui des antécédents de saignements prolongés dans l'enfance ont été retrouvés, actuellement la patiente souffre de menstruations abondantes et prolongées. Ainsi que la patiente S. Djamila, âgée de 28 ans ayant un taux de facteur VII à 55% et qui a développé un hématome important et persistant (15 jours) suite à une simple extraction dentaire.

Les mêmes observations ont été rapportées par une étude réalisée par Cramer TJ, Anderson K, Navaz K et Al en 2015 aux états unis, où un patient âgé de 19ans, qui présente un déficit congénital en facteur VII, malgré son taux en facteur VII de 44%, a présenté une hémorragie intracrânienne spontanée qui a nécessité une intervention chirurgicale avec une stratégie de remplacement du facteur VII [42].

Le protocole thérapeutique suivi dans notre étude dépendra de la sévérité des symptômes observés ainsi que des taux résiduels en facteur VII.

La prophylaxie primaire, qui consiste à administrer régulièrement (2 injections/semaine) une dose de NovoSeven, est réservée aux cas graves de patients présentant des accidents hémorragiques spontanés, ce qui est en concordance avec l'étude de Muhammad Matloob Alam, Bushra Moiz, Karim Abdur Rehman et Al réalisée au Pakistan [40], ainsi que l'étude de Guglielmo Mariani et Francesco Bernardi menée en Italie [26]. Dans notre étude aucun patient n'était sous prophylaxie primaire.

La prophylaxie secondaire, consiste à administrer au patient du NovoSeven en préopératoire, au cours de l'intervention chirurgicale et en postopératoire afin d'assurer la sécurité du patient. 4 de nos patients ont bénéficié de ce type de traitement. L'étude de Muhammad Matloob Alam, Bushra Moiz, Karim Abdur Rehman et Al du Pakistan [40] trouve que pour les patients asymptomatiques subissant des interventions chirurgicales mineures peuvent être traitées avec succès avec de l'acide tranexamique qui est un antihémorragique par inhibition des activités fibrinolytiques de la plasmine.

Le traitement substitutif à la demande consiste à administrer du NovoSeven ou à défaut du PFC pour stopper les saignements en cas de blessure ou d'accident, parmi nos patients 6 ont déjà reçu ce type de traitement.

52 patients n'ont jamais reçu de traitement.

Au cours de notre étude on a pu constater que certains de nos patients, complètement asymptomatiques et n'ayant aucun antécédent de saignement prolongé dans l'enfance, ont reçu, à l'occasion d'une intervention chirurgicale, une prophylaxie secondaire consistant en 3 injections de NovoSeven. Ces patients ont probablement étaient traités abusivement, et cette prophylaxie abusive n'est pas sans danger, un risque de survenue d'un évènement thromboembolique ou d'une CIVD chez des sujets ayant des antécédents sont à craindre. Par ailleurs le NovoSeven est un traitement couteux et sa principale indication n'est pas le déficit en facteur VII mais l'hémophilie A avec ACC.

Pour pallier à cette situation, il existe un test de laboratoire simple qui pourra être pratiqué lors du bilan préopératoire, et qui permettra de prédire la survenue ou non d'hémorragies. Il s'agit du test de génération de thrombine (TGT).

Selon les résultats de ce test, le réanimateur décidera de la nécessité ou non d'une prophylaxie par le NovoSeven.

Les limites de notre étude reposent essentiellement sur le fait qu'en Algérie on ne dispose pas encore de laboratoire de recherche spécialisés en génétique pour la détection et l'identification des différents types de mutations chez nos patients, afin d'établir la corrélation génotype-phénotype, comme c'est le cas de nombreuses études récentes effectuées dans les pays développés, et également sur l'indisponibilité du test de TGT qui permettra une meilleure prise en charge des patients.

Il est à noter que le choix de la thromboplastine utilisée lors de la mesure de l'activité en facteur VII est essentiel pour la fiabilité des résultats, il est donc recommandé d'utiliser la thromboplastine humaine pour une meilleure interprétation et prise en charge du patient.

# Conclusion

## **Conclusion :**

Du fait de la prédominance des formes asymptomatiques, la fréquence de la déficience en facteur VII est nettement plus élevée qu'on le pensait.

Sur le plan clinique, il existe une grande hétérogénéité, et aucune corrélation entre les taux résiduel du FVII et les symptômes n'est établie selon notre étude. Par ailleurs, les récentes études démontrent aujourd'hui avec certitude l'existence d'une relation génotype phénotype.

Le protocole thérapeutique envisagé lors d'une intervention chirurgicale devra prendre en considération la clinique de chaque patient à part et ses antécédents hémorragiques, et dépendra du résultat du test TGT afin d'éviter la prophylaxie abusive par le NovoSeven.

# Bibliographie

## **Bibliographie :**

- [1] Roberts H, Miguel E. Less common congenital disorders of hemostasis. In: Consultative hemostasis and thrombosis. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 2002:57-74
- [2] Lapecorella M, Mariani G, International Registry on Congenital Factor VII Deficiency. Factor VII deficiency: defining the clinical picture and optimizing therapeutic options. *Haemophilia*. 2008, 14(6):1170-1175.
- [3] Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, 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*. 2012;10(4):615-621.
- [4] McVey JH, Boswell E, Mumford AD, et Al. Factor VII deficiency and the FVII mutation database. *Hum Mutat*. 2001;17(1):3-17.
- [5] Mariani G, Herrmann FH, Dolce A, et Al. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thromb Haemost*. 2005;93(3):481-487.
- [6] Guglielmo M, Francesco B. Factor VII deficiency. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(4):400-406.
- [7] J-V Schved, MB7 : Hématologie, H3 : Hémostase, Physiologie de l'hémostase, Faculté de médecine Montpellier-Nîmes, Janvier 2007.
- [8] Jean-François ABGRALL, Biologie médicale hématologie, S.Chapitre 5.1 : Physiologie de l'hémostase primaire, Edition médicales internationales, Octobre 1995, 229-237.
- [9] Philippe de Moerloose, Françoise Boehleni, Hémostase 2005-2006, Service d'angiologie et hémostase, Hôpitaux universitaires et Faculté de médecine de Genève.
- [10] Françoise Balédent, développement et santé : physiologie de l'hémostase, Centre hospitalier de Saint-Denis, France, 14 aout 2001.
- [11] JP Cambus, Physiologie de l'hémostase, Module cardiovasculaire PCEM II Ranguel 2002.
- [12] Nougier Christophe, Comprendre la coagulation, congrès « actualité en réanimation » Hopital Edouard Herriot, Lyon France 2013.
- [13] M-Pommereuil, Biologie médicale hématologie, S.Chapitre 5.2 : Physiologie de la coagulation, Edition médicales internationales, octobre 1995, 241-254.
- [14] Muriel Giansily, Jean-François Schved. Les déficits constitutionnels en facteur VII, volume 6 numéro 4, 266-71, juillet aout 2000
- [15] Wei DC, Wong R, Robertson EP. Congenital factor VII deficiency presenting as delayed bleeding following dental extraction. A review of the role of factor VII in coagulation. *Pathology* 1997 ; 29 : 234-7.

- [16] 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 responsables. Volume 5, Numéro 3. Mai-Juin 1999.
- [17] Claudine Amesse, Sylvie Lacroix, Ginette Lupien. Brochure d'information. La déficience en facteur VII, une maladie héréditaire de la coagulation du sang. Première édition juin 2001.
- [18] Ebn zied. Le deficit en facteur VII. Top santé 2016, <http://toutrecent.blogspot.com/2016/06/le-deficit-en-facteur-vii-fvii.html>.
- [19] Bernardi et al 1996, Pollack et al 1996, Hunault et al 1997, van'tHoof et al 1999, Peyvandi et al 2005. La banque de données des mutations du gène FVII.
- [20] F. Abada, D. Benlaldj, K. Moulayserdoune, et Al. Une nouvelle mutation d'épissage du gène F7 responsable d'un déficit sévère en facteur VII. C.H.U, Biochimie et biologie moléculaire, Grenoble ; C.H.U, Hémostase et vaisseaux : Biologie et clinique, Volume 17, supplément 1, Mars 2011.
- [21] Ozawa T, Takikawa Y, Niiya K, et Al. Le facteur VII Morioka (L-FVII 26P): une mutation faux-sens homozygote dans la séquence signal identifiée chez un patient présentant une carence en facteur VII. Br J Haematol. 1998 avril; 101 (1): 47-9.
- [22] Mariani G, Herrmann F H, Schulman S. International Factor VII Deficiency Study Group et al. Thrombosis in inherited factor VII deficiency. J Thromb Haemost. 2003; 1 2153-2158
- [23] Marty S, Barro C, Chatelain B et Al. The paradoxical association between inherited factor VII deficiency and venous thrombosis. Haemophilia. 2008; 14 564-570.
- [24] Catherine Ternisien. Prise en charge d'un patient à risque hémorragique en dehors des pathologies acquises. Laboratoire d'Hématologie/Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie CHU Hôtel-Dieu NANTES.
- [25] Michel Pavic, Patrick Gérome. Hématologie, Collège Nationale des Enseignants de Médecine Interne-UMVF ; université médicale virtuelle francophone 2013.
- [26] Guglielmo Mariani, Francesco Bernardi. Factor VII deficiency, seminars in thrombosis and hemostasis, Volume 35. Numéro 4, Italie 2009.
- [27] Girolami A, Treleani M, Scarparo P, et Al. Considerations on a tentative classification of FVII deficiency suited for practical clinical purposes. Clin Appl Thromb Hemost 2012; 18(6):654-7.
- [28] Salcioglu Z, Akcay A, Sen HS, et Al. Factor VII deficiency: A single center experience. Clin Appl Thromb Hemost 2012; 18(6):588-93.
- [29] Michel Pavic, Patrick Génome. Item 339: Trouble de l'hémostase et de la coagulation. Collège Nationale des Enseignants de Médecine Interne-UMVF 2010-2011.

- [30] C. Boyer-Neumann, F-J. Mercier A. Veyradier. Facteur VII active recombinant (NovoSeven ®) : indications et limites.10/11/2006.
- [31] Comité chargé de la maladie de vonWillebrand et des coagulopathies rares de la FMH. [www.wfh.org](http://www.wfh.org)
- [32] L. Simon, J. Hamza. Département d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale, Hôpital Saint Vincent de Paul, 75014 Paris. Quel bilan biologique pour l'anesthésie obstétricale.
- [33] T. Soni, L. Abecassis, Y. Chitrit et Al. Déficit constitutionnel en facteur VII et grossesse. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. Vol 28, N° 8 - décembre 1999, p. 842.
- [34] Lapecorella M, Mariani G. Factor VII deficiency: defining the clinical picture and optimizing therapeutic options. *Haemophilia* 2008 ; 14 : 1170-1175
- [35] Muleo G, Santoro R, Iannaccaro PG, et al. The use of recombinant activated factor VII in congenital and acquired factor VII deficiencies. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998 ; 9 : 389-390.
- [36] O'Rourke N, Lee C, Kodali BS, et al. Thrombo elastographic monitoring of the efficacy of recombinant factor VIIa administration in a parturient with factor VII deficiency. *Can J Anaesth* 2006 ; 53 : 528-529
- [37] Jiménez-Yuste V, Villar A, Morado M et al. Continuous infusion of recombinant activated factor VII during caesarean section delivery in a patient with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia* 2000 ; 6 : 588-590.
- [38] Pehlivanov B, Milchev N, Kroumov G. Factor VII deficiency and its treatment in delivery with recombinant factor VII. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 ; 116 : 237-238.
- [39] Pierre-Olivier Sevenet, Daniel A. Kaczor, Francois Depasse, Factor VII Deficiency From Basics to Clinical Laboratory Diagnosis and Patient Management/ prophylaxie. 3 Octobre 2016.
- [40] Muhammad Matloob Alam, Bushra Moiz, Karim Abdur Rehman, et Al. Congenital Factor VII Deficiency in Children at Tertiary Health Care Facility in Pakistan. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2015, Vol. 21(7) 639-644.
- [41] F. H. Herrmann, K. Wulff, G. Auerswald et Al, Factor VII deficiency: clinical manifestation of 717 subjects from Europe and Latin America with mutations in the factor 7 gene. *Haemophilia* (2009), 15, 267–280.
- [42] Cramer TJ, Anderson K, Navaz Ket Al. Heterozygous congenital Factor VII deficiency with the 9729del4 mutation, associated with severe spontaneous intracranial bleeding in an adolescent male. 10 Novembre 2015.

# **Annexes**

### Caractéristiques de la population étudiée (Annexe 1)

N°	Nom de famille	Prénom	Date de naissance	Age de dc	Sexe	Service	Medecin Traitant	Circonstance de découverte
1	F	A/Allah	03/05/2006	8 ans	M	Pédiatrie, C.H.U Blida		Bilan pré-op
		Belkacem (p)	1979	35 ans	M			EF
		Hadjira (m)	1982	30 ans	F			
		Cherifa	2008	6 ans	F			
		Sidahmed	2011	3 ans	M			
		Yasmine	2013	1 an	F			
2	B	A/Taouab	02/11/2007	7 ans	M	Pédiatrie, C.H.U Blida		Bilan pré-op
		Djeber (p)	1969	45 ans	M			EF
		Idil Meriem (m)	1974	40 ans	F			
		Ikram	1997	17 ans	F			
		Mohamed	2000	14 ans	M			
3	O	A/Rezak	30/04/2012	3 ans	M	Pédiatrie, C.H.U Blida	Dr Maaza N	Syndrome hémorragique post-circconsionnel
		Boualem (p)	1975	40 ans	M			EF
		Imene (m)	1985	30 ans	F			
		Ritadj	2015	11 mois	F			
		Amira	2016	40 j	F		Dr Sadouni Rima	
4	R	Mohamed	2011	4 ans	M	Pédiatrie, C.H.U Blida	Dr Guemghar S	Bilan pré-op
		El Djillali (p)	1969	47 ans	M			EF
		Keltoum (m)	1978	38 ans	F			
		Soheib	2003	13 ans	M			
		Romaissa	2007	9 ans	F			
5	C	Anouar	14/06/2012	4 ans	M	Pédiatrie, C.H.U Blida	Dr Yahya Zoubir	Bilan pré-op circoncision
		Zoubir (p)	1974	42 ans	M			EF
		Meriem (m)	1982	34 ans	F			

6	K	A/ Rahim	23/02/2010	4 ans	M	Pédiatrie, C.H.U Blida	Dr Benomar A	Bilan pré-op circoncision
		A/ Raouef	23/02/2010	4 ans	M			
7	A	Fella	19/04/2002	12 ans	F	Hémato CAC	Dr Toumach	Bilan pré-op amygdalectomie
		Mohamed (p)	1955	59 ans	M			
		Baya (m)			F			
8	B	Ayoub	15/05/2006	8 ans	M	Hémato CAC	Dr Boucherit C	Bilan pré-op pour hernie inguinal
		Khaled (p)	1970	45 ans	M			
		Nacera (m)	1983	32 ans	F			
		Hiba	2013	2 ans	F			
		Sara	2009	6 ans	F			
9	M	Hanane	18/04/1980	34 ans	F	Hémato CAC	Dr Boudana B	Bilan pré-op, goitre multi-nodulaire
		Ahmed (p)	1949	65 ans	M			
		Kheira (m)	1956	58 ans	F			
10	A	Youcef	16/10/2014	6 mois	M	Hémato CAC	Dr Azzedine N	Bilan pré-op circoncision
		Ahmed (p)			M			
		Aicha (m)			F			
11	A	Oussama	19/08/1997	18 ans	M	Hémato CAC	Dr Guezlane C	Bilan pré-op orthopédie
		Khaled (p)	1977	38 ans	M			
		Houria (m)	1978	37 ans	F			
		Choaib	2008	7 ans	M			
		Douaa	2013	18 mois	F			
12	M	Hadjira	1981	36 ans	F	Hémato CAC	Dr Rekkab	Bilan pré-op
		AEK (p)	1954	63 ans	M			
		Mère	1962	55 ans	F			
		Mohamed	1980	37 ans	M			
		Sid Ahmed	1986	31 ans	M			
		Hocine	1991	26 ans	M			

13	M	<b>Abdessalam</b>	2013	1 an	M	<b>Ext</b>	Dr Saoudi Nabil	Bilan pré-op circoncision
		Hada (m)	1979	35 ans	F			EF
		Mostapha	2005	9 ans	M			
		Sara	2008	6 ans	F			
		Hadil	2001	13 ans	F			
		Ghazi (p)	1974	40 ans	M			
14	A	<b>Baligh</b>	2008	6 ans	M	<b>Ext Chlef</b>	Dr Zemri W	Bilan pré-op circoncision
		Mouhamed (p)	1960	54 ans	M			EF
		Fatima (m)	1970	44 ans	F			
		A/Ghani	2003	11 ans	M			
		Abdeldjallil	1997	17 ans	M		Dr Zemri W	
		Sabrina	2000	14 ans	F			
15	B	<b>Meriem</b>	1998	17 ans	F	<b>Hémato Médéa</b>	Dr Djellouli I	Thrombose de la retine
		Ahmed (p)	1970	45 ans	M			EF
16	M	<b>Nabila</b>	1982	34 ans	F	<b>medecine interne</b>	Dr Bouzifi S	ATCD hémorragique dans l'enfance
		Moussa	1955	61 ans	M			EF
		Baya	1960	56 ans	F			
		Nabil	1979	37 ans	M			
		Lila	1988	28 ans	F			
		Mouhamed	1992	24 ans	M			
		Soumia	1998	18 ans	F			
17	S	<b>Djamila Hassan</b>	1988	28 ans	F	<b>Ext</b>	Dr Guedjal S	Hématome de la joue suite a une extraction dentaire
18	F	<b>Hichem</b>	2011	4 ans	M	<b>CCI</b>	Dr Ghellalai F	Bilan pré-op
		Ahlem			F			EF
		karim (p)	1969	46 ans	M			
		Amel (m)	1975	40 ans	F			
		Manel	1995	20 ans	F			
19	B	<b>Sofiane</b>	2009	7 ans	M	<b>CCI</b>	Dr Belhouchet S	Bilan pré-op pour hernie inguinal
		Zohra (m)	1971	45 ans	F			EF

**Tests d'orientation et dosage des facteurs de la coagulation (Annexe 2)**

N°	Nom de famille	Prénom	Date de prélèvement	Examens Biologiques							Sévérité
				TP %	TCK "	Fg	Fact II %	Fact V %	Fact VII %	Fact X %	
1	F	<b>A/Allah</b>	03/08/2014	68	30	4.64	100	100	<b>42</b>	100	Mineure
		Belkacem (p)	03/08/2014	100	30	2.71	100	100	<b>80</b>	100	
		Hadjira (m)		85	30	5.26	100	85	<b>59</b>	100	Mineure
		Cherifa		70	30	4.22	100	100	<b>50</b>	100	Mineure
		Sidahmed		66	30	4.19	85	95	<b>38</b>	75	Mineure
		Yasmine		100	30	3.36	95	100	<b>125</b>	100	
2	B	<b>A/Taouab</b>	06/05/2014	50.6	30	1.66	80	100	<b>45</b>	100	Mineure
		Djeber (p)	20/11/2014	100	30	3.65	100	100	<b>100</b>	100	
		Idil Meriem (m)		86.3	30	4.98	100	100	<b>70</b>	100	
		Ikram		78.6	30	3.65	95	90	<b>55</b>	100	Mineure
		Mohamed		66.7	31	4.21	75	90	<b>55</b>	70	Mineure
3	O	<b>A/Rezak</b>	18/05/2015	60.6	34	3.4	100	75	<b>20</b>	80	Modéré
		Boualem (p)	18/05/2015	93.1	30	2.8	100	90	<b>85</b>	100	
		Imene (m)		69.7	30	3.1	100	75	<b>25</b>	80	Mineure
		Ritadj	25/01/2016	37.2	46	2.36	100	80	<b>24</b>	70	Mineure
		Amira	31/08/2016	68.3	45	2.2	85	99	<b>45</b>	76	
4	R	<b>Mohamed</b>	28/12/2015	46.1	36	2.2	100	100	<b>27</b>	70	Mineure
		El Djillali (p)	18/01/2016	68	37	5.08	100	100	<b>45</b>	100	Mineure
		Keltoum (m)		75	38	4.98	100	100	<b>90</b>	100	
		Soheib		61.1	53	4.14	100	100	<b>37</b>	85	Mineure
		Romaissa		68	42	5.08	100	60	<b>45</b>	70	
5	C	<b>Anouar</b>	08/02/2016	27.2	32	2.87	100	100	<b>2.5</b>	100	Sévere
		Zoubir (p)	08/02/2016	60	31	3.07	100	90	<b>60</b>	100	Mineure
		Meriem (m)		95.6	31	3.48	100	100	<b>73</b>	100	
6	K	<b>A/ Rahim</b>	31/08/2014	46	30.5	2.83	89	102	<b>17</b>	89	Modéré
		<b>A/ Raouef</b>		48	35	3.16	91	90	<b>20</b>	93	Modéré
7	A	<b>Fella</b>	16/04/2014	23.9	31	4.21	88	100	<b>24</b>	95	Mineure
		Mohamed (p)	16/04/2014				100	100	<b>63</b>	100	Mineure
		Baya (m)					100	100	<b>63</b>	100	Mineure

8	B	<b>Ayoub</b>	15/12/2014	59.3	34	3.3	100	85	<b>35</b>	75	Mineure
		Khaled (p)	28/01/2015	77.3	30	3.21	100	80	<b>50</b>	90	Mineure
		Nacera (m)		82.3	30	6.07	100	80	<b>45</b>	100	Mineure
		Hiba		61.4	30	4.98	100	80	<b>55</b>	100	Mineure
		Sara		67.1	31	4.98	100	80	<b>50</b>	75	Mineure
9	M	<b>Hanane</b>	24/01/2014	58.6	30	3.03	100	100	<b>28</b>	80	Mineure
		Ahmed (p)	20/02/2014				100	100	<b>30</b>	115	Mineure
		Kheira (m)					100	70	<b>65</b>	90	Mineure
10	A	<b>Youcef</b>	20/04/2015	42.6	38	3.91	90	100	<b>10</b>	100	Modéré
		Ahmed (p)	06/05/2015	71.2	32	3.65	100	75	<b>45</b>	100	Mineure
		Aicha (m)		68.3	34	4.21	100	100	<b>35</b>	100	Mineure
11	A	<b>Oussama</b>	27/04/2015	11	41	3.21	100	90	<b>1.5</b>	90	Sévère
		Khaled (p)	20/05/2015	61.1	30	4.1	100	90	<b>40</b>	100	Mineure
		Houria (m)		67.6	32	4.21	100	100	<b>22</b>	100	Mineure
		Choaib		12.1	34	3.65	100	100	<b>1.3</b>	100	Severe
		Douaa		68.3	35	3.41	100	100	<b>40</b>	100	Mineure
12	M	<b>Hadjira</b>	05/03/2017	33.7	30	3.30	100	99	<b>7</b>	110	Sévère
		AEK (p)	05/03/2017	82.5	30	3.3	100	100	<b>80</b>	100	
		Mère		70	30	2.9	95	99	<b>80</b>	100	
		Mohamed		100	31	3.9	100	100	<b>60</b>	100	Mineure
		Sid Ahmed		100	30	3.3	100	100	<b>60</b>	100	Mineure
		Hocine		40	33	1.8	100	100	<b>6</b>	100	Sévère
13	M	<b>Abdessalam</b>	26/05/2014	55	35	4.21	100	100	<b>53</b>	90	Mineure
		Hada (m)	23/06/2014	58.4	30	4.98	100	100	<b>25</b>	100	Mineure
		Mostapha		65.2	30	1.66	95	85	<b>44</b>	85	Mineure
		Sara		54.9	34	3.65	95	85	<b>25</b>	94	Mineure
		Hadil		50.6	33	2.59	100	48	<b>30</b>	85	Mineure
		Ghazi (p)		95.7	30	3.2	100	100	<b>100</b>	100	
14	A	<b>Baligh</b>	01/09/2014	14.4	32	2.37	100	72	<b>10</b>	100	Modéré
		Mouhamed (p)	14/10/2014	54.2	32	5.48	100	100	<b>45</b>	100	Mineure
		Fatima (m)		55.6	30	2.37	100	100	<b>45</b>	100	Mineure
		A/Ghani		62.5	30	3.21	100	100	<b>45</b>	100	Mineure
		Abdeldjallil	23/12/2014	17.6	37	3.21	100	85	<b>4.2</b>	75	Sévère
		Sabrina		72.9	30	2.87	100	100	<b>35</b>	100	Mineure

15	B	<b>Meriem</b>	06/01/2015	36.6	30	2.87	100	85	<b>5.5</b>	90	Sévere
		Ahmed (p)	04/02/2015	87.9	30	4.21	100	80	<b>55</b>	100	Mineure
16	M	<b>Nabila</b>	15/02/2016	55.9	36	3.8	100	100	<b>33</b>	100	Mineure
		Moussa	16/03/2016	67.3	35	4.7	100	100	<b>55</b>	80	Mineure
		Baya		90.4	38	5.3	100	100	<b>100</b>	100	
		Nabil		78.5	37	4	100	80	<b>67</b>	100	Mineure
		Lila		57.8	36	5.41	100	100	<b>57</b>	100	Mineure
		Mouhamed		77.6	37	2.87	100	75	<b>65</b>	100	Mineure
		Soumia		66.6	38	5.53	100	60	<b>100</b>	100	
17	S	<b>Djamila Hassa</b>		09/03/2016	60	34	3.5	100	90	<b>55</b>	100
18	F	<b>Hichem</b>	20/04/2015	62.2	37	3.65	100	100	<b>36</b>	90	Mineure
		Ahlem	26/04/2015	51.9	46	2.37	90	90	<b>40</b>	100	Mineure
		karim (p)		75	37	3.21	90	100	<b>100</b>	100	
		Amel (m)		63.6	40	2.87	90	90	<b>45</b>	100	Mineure
		Manel		73.7	36	3.65	90	90	<b>100</b>	100	
19	B	<b>Sofiane</b>		25/04/2016	43.7	38	1.69	100	100	<b>22</b>	75
		Zohra (m)	11/05/2016	56.8	31	2.84	100	100	<b>48</b>	92	Mineure

### Données cliniques et protocole thérapeutique des patients (Annexe 3)

N°	Nom de famille	Prénom	Clinique	Traitement
1	F	<b>A/Allah</b>	Asymptomatique, circoncision sans problème à l'âge de 5 ans	Substitutif à la demande
		Belkacem (p)		
		Hadjira (m)		
		Cherifa		
		Sidahmed		
2	B	<b>A/Taouab</b>	Absence de syndrome hémorragique	Substitutif à la demande
		Djeber (p)		
		Meriem (m)		
		Ikram		
3	O	<b>A/Rezak</b>	PCM modérée, plusieurs echymoses	Substitutif à la demande
		Boualem (p)		
		Imene (m)		
		Ritadj		
		Amira		
4	R	<b>Mohamed</b>	Absence de syndrome hémorragique	Aucun
		El Djillali (p)		
		Keltoum (m)		
		Soheib		
		Romaissa		
5	C	<b>Anouar</b>	Absence de syndrome hémorragique; bon état général	Aucun
		Zoubir (p)		
		Meriem (m)		
6	K	<b>A/ Rahim</b>	Pas d'incidents ni d'accidents hémorragiques	Substitutif à la demande
		<b>A/ Raouef</b>	Absence de syndrome hémorragique	
7	A	<b>Fella</b>	Etat général conservé, extraction dentaire sans syndrome hémorragique	Substitutif à la demande
		Mohamed (p)		
		Baya (m)		

8	B	<b>Ayoub</b>	Epistaxis à répétition, circoncision à l'age de 5ans sans complication	Aucun
		Khaled (p)		
		Nacera (m)		
		Hiba		
		Sara		
9	M	<b>Hanane</b>	Asymptomatique	Novoseven à titre préventif
		Ahmed (p)		
		Kheira (m)		
10	A	<b>Youcef</b>	Bon etat général, Absence de syndrome hémorragique	Aucun
		Ahmed (p)		
		Aicha (m)		
11	A	<b>Oussama</b>	Pas d'ATCD de syndrome hémorragique	Novoseven à titre préventif
		Khaled (p)		
		Houria (m)		
		Choaib		
		Douaa		
12	M	<b>Hadjira</b>	ATCD de rares saignements prolongés dans l'enfance, hémorragie de la délivrance	Prévention secondaire
		AEK (p)		
		Mère		
		Mohamed		
		Sid Ahmed		
		Hocine		
13	M	<b>Abdessalam</b>	Absence de données	Absence de données
		Hada (m)		
		Mostapha		
		Sara		
		Hadil		
		Ghazi (p)		

14	A	<b>Baligh</b>	Epistaxis à réptition	Substitutif à titre prophylactique, pré et post-circoncision
		Mouhamed (p)		
		Fatima (m)		
		A/Ghani		
		Abdeldjallil		
		Sabrina		
15	B	<b>Meriem</b>	Absence de données	Absence de données
		Ahmed (p)		
16	M	<b>Nabila</b>	Menstruations abondantes, saignements prolongés en cas de blessures ou d'extraction dentaire.	Aucun
		Moussa		
		Baya		
		Nabil		
		Lila		
		Mouhamed		
		Soumia		
17	S	<b>Djamila Hassan</b>	Persistance de l'hématome pendant 15 jours. Pas d'ATCDs personnels ni familiaux de syndrome hémorragique.	Aucun
18	F	<b>Hichem</b>		
		Ahlem		
		karim (p)		
		Amel (m)		
		Manel		
19	B	<b>Sofiane</b>	Asymptomatique, circoncision à l'age de 3 ans sans probleme, opération prévue pour Aout	Aucun
		Zohra (m)		

# Résumé

## Résumé

Le déficit constitutionnel en facteur VII est une affection hémorragique exceptionnelle, de transmission autosomique récessive, responsable d'un syndrome hémorragique d'intensité variable et mal corrélé aux taux plasmatique du facteur VII coagulant.

Notre étude effectuée au niveau de CHU Blida est une étude rétrospective portant sur une série de 65 cas. Elle décrit leurs différentes caractéristiques sociodémographiques, les tableaux cliniques associés, étudie la corrélation clinico-biologique et les modalités thérapeutiques.

Les résultats obtenus montrent que le déficit touche aussi bien les filles que les garçons avec respectivement 45% et 55%. Deux catégories d'âge de diagnostic ont été enregistrées, la médiane d'âge de diagnostic des adultes était de 34 ans et celle des enfants 6 ans. 93,8% ont été diagnostiqués fortuitement lors d'une enquête familiale ou lors d'un bilan pré opératoire. On conclut que le diagnostic peut être posé à tout moment de la vie.

Nous avons établi une classification biologique selon le taux hémostatique du facteur VII : on constate que le déficit mineur est le plus représenté (81,53%), suivie du déficit sévère (10,78%) et en dernier le déficit modéré (7,69%).

88,70% des patients étaient totalement asymptomatique contre seulement 11,3% qui ont présenté un syndrome hémorragique bénin sans gravité noté. Etant donné la prédominance des formes asymptomatiques, la fréquence de la déficience en FVII est probablement sous-estimée.

Il n'existe aucune corrélation entre les taux du FVII et la clinique mais de récentes études rapportent l'existence d'une relation directe entre le type de mutation en cause et la sévérité du profil hémorragique.

Concernant le protocole thérapeutique envisagé, nous avons constaté qu'une prophylaxie secondaire par le NovoSeven est toujours instaurée devant un acte chirurgical, même en absence de tout antécédent hémorragique, cette prophylaxie semble être abusive et elle n'est pas sans danger. L'introduction du TGT, un test qui permet de prédire le risque hémorragique nous permettrait d'éviter cette situation.

**Mots clés :** facteur VII, déficit constitutionnel, syndrome hémorragique, corrélation, prophylaxie.

## Abstract

The constitutional factor VII deficiency is a rare hemorrhagic disease occurring through a recessive autosomal transmission. This disease is responsible for a hemorrhagic syndrome of variable intensity and not correlated to the plasmatic rates of coagulating factor VII. Our study carried out at Blida CHU, is a retrospective study about a series of 65 cases. It describes the patient's different sociodemographic characteristics and the clinical presentation associated to factor VII deficiency. The study is concerned with the clinical biological correlation and therapeutic methods.

The results show that the deficiency concerns girls as well as boys with a rate of 45% and 55% respectively. Two categories of diagnosis age have been identified, the median diagnosis age for adults was 34 years, that of children was 6 years. 93,8% of patients were diagnosed accidentally during a familial inquiry or during presurgical checkup. We conclude that a diagnosis can be set at any moment of life.

We set up a biological classification according to the hemostatic rate of factor VII, we notice that the minor deficiency is the most represented (81,53%), followed by sever deficiency (10,78%) and at last the moderate deficiency (7,69%).

88,7% of patients were totally asymptomatics whereas only 11,3% of them presented a minor hemorrhagic syndrome. Since the asymptomatic forms are predominant the prevalence of the factor VII deficiency is probably underestimated.

There is no correlation between factor VII rates and the clinical symptoms. However, recent studies report a direct relationship between mutation type in question and the gravity of hemorrhagic profile.

Concerning the therapeutic procedure considered, we have noticed that a secondary prophylaxis using NovoSeven is always introduced in case of surgical intervention, even with a lack of hemorrhagic antecedents. This prophylaxis seems excessive, it can be dangerous. The introduction of TGT test, which allows to predict the hemorrhagic risk will enable us to avoid this situation

**Key words:** factor VII, constitutional deficiency, hemorrhagic syndrome, correlation, prophylaxis

<p><b>Nom et prénom :</b> TALEB Sanaa</p> <p><b>Adresse électronique :</b> <a href="mailto:Sharapova.sanoua@live.fr">Sharapova.sanoua@live.fr</a></p>	<p><b>Nom et prénom :</b> OULD ROUIS Dalila</p> <p><b>Adresse électronique :</b> <a href="mailto:rouisdelloul@gmail.com">rouisdelloul@gmail.com</a></p>
---	---