

N° d'ordre :

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud MAMMERY, Tizi-Ouzou

Faculté de médecine



Département de pharmacie

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur

En : **PHARMACIE**

**Étude des déficits constitutionnels isolés en facteurs du complexe
prothrombinique au niveau
du laboratoire d'hémobiologie du CHU de TIZI-OUZOU**

Présenté publiquement par :

- ALEM Nawel	- HADJAZ Ghenima
- GARMEL Meroua	- OUKIL Ikram

Le 20/10/2020, devant le jury :

Présidente : D ^r SISMAIL Nedjma	MAHU en Hémobiologie
Promotrice : D ^r ARBANI Sara	MAHU en Hémobiologie
Examinatrice : D ^r AGOURNAZ Sonia	Assistante en Hémobiologie

Remerciement

À notre promotrice **Dr ARBANI** maître assistante en hémobiologie, responsable de l'unité d'hémostase du laboratoire d'hématologie du **CHU NEDIR Mohamed**, vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail, nous vous remercions pour votre disponibilité et tous les précieux conseils que vous avez prodigué tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Au président de jury **Dr SI SMAIL**, merci d'avoir accepté de présider ce jury, veuillez trouver ici l'expression de notre respect et considération.

À l'examinatrice **Dr AGOURNAZ**, on vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de l'enrichir par vos proposition et remarques.

Enfin, nous remercions chaleureusement toutes les personnes qui nous ont aidé à mener à bien ce travail et qui ont fait que notre passage à la faculté de médecine et au laboratoire d'Hémobiologie s'est déroulé dans des conditions particulièrement favorable

Dédicaces

Je dédie ce mémoire:

*À mes très chers parents : **HADJAZ Amar** et **OUSSADA Malika**.*

Que nulle dédicace ne peut exprimer mes sincères sentiments, l'amour, le respect que j'ai pour vous, J'ai conscience de tous les sacrifices que vous avez dû faire pour me permettre de mener mes études dans les meilleures conditions possibles. Que dieu le tout puissant vous préserve, vous accorde la santé, et vous protège de tout mal. Je vous remercie pour votre soutien et encouragements, je n'aurais pas pu rêver mieux que vous.

*À la mémoire du défunt de mon
de mon grand-père que dieu
l'accueille dans son vaste
paradis.*

*À ma chère grand-mère que j'adore : Que dieu préserve ta
santé et t'assure une longue vie à nos côtés.*

*À mon cher oncle Said que je considère comme un deuxième
père pour moi*

À mon oncle Younes qui a toujours été de bon conseil pour moi.

*À ma grande sœur **Tassadit** et son époux **Samir** et leurs petits anges **Lina**
et **Iliane** que j'aime le plus au monde.*

*À ma sœur **Dehbia** et son époux **Aziz**, mes sœurs **Hora**,
Kamilia et notre cadette **Ferroudja**.*

*À mon cher frère **Ouramdhane**.*

*À mon cousin **Idir** qui m'a soutenu jusqu'au bout.*

*À mon amie et sœur d'âme **Nawel** avec qui je partage ce
travail.*

À tous ceux ou celles qui me sont chers.

Ghenima Hadjaz

Dédicaces

Je dédie ce travail aux êtres les plus chères :

Mes chères parents ALEM NACER et YAMANI FARIDA

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Puisse Dieu, vous accordez santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

Mes frères SAMIR, AMINE, SAID et ma sœur HADJILA

Que j'aime profondément, en témoignant mon affection fraternelle, je remercie pour votre soutien et encouragements, je n'aurais pas rêvé mieux que vous. Je vous dédie ce travail tout en vous souhaitant le bonheur et le succès.

À la mémoire de mes grands parents

*J'aurais tant aimé que vous soyez présent et vous rendre fière.
Que dieu vous accorde sa miséricorde et vous accueille dans son vaste paradis*

À ma sœur d'âme GHENIMA.

En souvenir d'agréables moments passés ensemble et en témoignage de notre amitié. Je t'exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que notre amitié restera intacte et durera pour toujours.

*Mes amis THINHINANE ABBAS, GHENIMA HADJAZ, YUCEF
GUEZOU.*

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

ALEM Nawel

Dédicaces

Je dédie cette thèse :

À Allah, le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce travail.

À mon père : Toute l'encre du monde ne pourrait suffire pour exprimer mes sentiments envers un être très cher. Vous êtes et vous resterez pour moi ma référence, la lumière qui illumine mon chemin. Ce travail est le résultat de l'esprit de sacrifice dont vous avez fait preuve, de l'encouragement et le soutien que vous ne cessez de manifester, j'espère que vous y trouverez les fruits de votre semence et le témoignage de ma grande fierté de vous avoir comme père. J'implore Dieu, tout puissant, de vous accorder une bonne santé, une longue vie et beaucoup de bonheur.

À ma très chère maman : Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement. Vous avez guetté mes pas, et m'avez couvé de tendresse, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Vous m'avez aidé et soutenu pendant de nombreuses années avec à chaque fois une attention renouvelée. Puisse Dieu, tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

À ma grande sœur Imène : très chère sœur qui m'est le père et la mère, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous, ma fidèle accompagnante dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

À ma sœur Dina : Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments fraternels et d'amour, d'attachement que j'éprouve à votre égard. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection en souvenirs de notre indéfectible union qui s'est tissée au fil des jours. Puisse dieu vous protéger, garder et renforcer notre fraternité.

À ma sœur Rym Farah : très chère sœur présente dans tous mes moments d'examens par son soutien moral et ses belles surprises sucrées. Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité. Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

À ma nièce Alicia : Il y a 11 mois tu entrais dans nos vies pour faire de nous les plus heureux du monde Tu es notre petit rayon de soleil je t'aime très fort.

A mamie : Aucun mot ne saurait exprimer l'ampleur du vide et du chagrin que vous avez laissé depuis que vous nous avez quittés, je vous remercie pour l'amour exceptionnel et l'intérêt unique que vous m'avez porté depuis ma naissance et tout au long de mes études et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours. J'aurais tant aimé que vous soyez présente.

À ma très chère amie IKRAM : merci pour tous les bons moments qu'on avaient partagés ensembles, je te souhaite un avenir radieux plein de réussite ma chérie.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail réalisé grâce à DIEU tout puissant à :

À mes chers parents : Boualem & Hafidha

Aucune dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer à leur juste valeur la gratitude et l'amour que je vous porte. Je mets entre vos mains, le fruit de longues années d'études et qui grâce à votre soutien et votre encouragement qui m'ont toujours donné la force pour persévérer et pour prospérer dans ma vie de fille, d'élève et d'étudiant. Chaque ligne de cette mémoire chaque mot et chaque lettre vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes parents. Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur, afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois. J'espère que vous serez toujours fière de moi. Je vous aimerai jusqu'à la fin de mon existence.

À mes chères sœurs : Manel, Imene et Maria

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour envers vous. Vous n'avez pas cessé de me soutenir et m'encourager durant toutes les années de mes études. Vous avez toujours été présentes à mes côtés pour me consoler quand il fallait. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

À mon cher unique frère : Mohamed Amine

À tous les moments d'enfance passés avec toi mon frère, en gage de ma profonde estime pour l'amour et l'aide que tu m'as apporté. Tu m'as soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.

À mes beaux-frères : Latif, Saïd et Ahmed

Merci pour vos soutiens et vos encouragements permanents.

À mes nièces : Lina, Nada, Nihel et la petite Rym

À mes neveux : Rabah, Aïssam et Ghiles

Vous êtes pour moi une source d'amour, de force et de joie débordante.

À vous, Fifi et Maroua :

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent. Un grand merci pour vos soutiens, vos encouragements, votre aide. J'ai reconnu en vous une sincérité et un amour authentique. Aucun mot ne saurait décrire à quel point je suis fière de vous. Je prie Dieu pour que notre amitié soit éternelle.

À MES TANTES, ONCLES, GRANDS-MERES, COUSIN, COUSINES ET A TOUTE MA FAMILLE.

Ikram Oukil.

Table des Matières

Remerciements

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction..... 01

Objectifs..... 02

Partie I : Partie théorique

Chapitre I : physiologie et exploration de la coagulation

1. Généralités sur l'hémostase..... 03

1.1. Définition de l'hémostase..... 03

1.2. Les étapes de l'hémostase..... 04

2. Physiologie de la coagulation sanguine.....06

2.1. Définition.....06

2.2. Les acteurs de la coagulation.....06

2.2.1. Les éléments cellulaires.....06

2.2.2. Les éléments non cellulaires.....07

2.3. La cascade des réactions enzymatique de la coagulation sanguine.....11

2.3.1. La représentation classique de la coagulation (in vitro)11

2.3.2. La coagulation in vivo.....12

2.4. La régulation physiologique de la coagulation15

2.4.1 L'antithrombine (AT).....15

2.4.2. Le système de la protéine C.....16

2.4.3. Tissue Factor Pathway Inibitor (TFPI).....17

3. Exploration de la coagulation sanguine18

3.4. Les tests d'orientation18

3.4.2. Le Temps de Quick (TQ)18

3.4.3. Le temps de Céphaline + Activateur (TCA)19

3.4.4. Le temps de thrombine (TT)	20
3.4.5. Le Temps de Reptilase (TR)	20
3.5. Les tests spécifiques	20
3.5.2. Le dosage du fibrinogène	20
3.5.3. Le dosage spécifique des facteurs de coagulation	21
Chapitre II : pathologies des facteurs du complexe prothrombinique	
1. Les déficits constitutionnels des facteurs du complexe prothrombinique	23
1.1. Les déficits isolés.....	23
1.1.1. Déficit constitutionnel isolé en Facteur VII	23
1.1.2. Déficit constitutionnel isolé en Facteur V	25
1.1.3. Déficit constitutionnel isolé en facteur X	28
1.1.4. Déficit constitutionnel isolé en Facteur II	30
1.2. Les déficits combinés	33
1.2.1. Les déficit constitutionnels combiné en facteur V et VIII	35
1.2.2. Déficit constitutionnel combiné en facteurs vitamine K-dépendants	35
2. Déficit combiné acquis en facteurs du complexe prothrombinique	36
Partie II : Partie pratique	
Matériels et méthodes	
I. Population d'étude.....	37
1. Les critères d'inclusion.....	37
2. Les critères d'exclusion.....	37
II. Les méthodes.....	38
1. L'étape pré-analytique.....	38
1.1. Les modalités de prélèvement.....	38
1.2. Transport et traitement de l'échantillon.....	38
1.3. Congélation.....	39
2. L'étape analytique.....	39
2.1. Principe de fonctionnement du semi automate START ®4.....	39
2.2. Principe du fonctionnement du STA compact.....	40
2.3. Dosage des facteurs II,V,VII et X.....	41

3. Collecte de données.....	41
4. Fiche d'exploitation (annexe n°1).....	42
5. L'analyse des données.....	42
Résultats.....	43
1. Les résultats des données épidémiologiques.....	43
1.1. La répartition selon l'âge.....	43
1.2. La répartition selon le sexe.....	44
1.3. La répartition selon le service.....	44
2. La répartition selon le motif d'exploration.....	45
3. Les résultats des examens biologiques.....	46
3.1. La répartition selon les résultats du TP.....	46
3.2. La répartition selon les résultats du TCK.....	47
3.3. La répartition selon les résultats du dosage du fibrinogène.....	47
4. Les résultats du dosage spécifique des facteurs du complexe prothrombinique.....	48
5. Les caractéristiques épidémiologiques et biologiques des déficits constitutionnels isolés en facteurs du complexe prothrombinique.....	48
5.1. Le déficit constitutionnel isolé en facteur VII.....	48
5.1.1. La répartition selon l'âge.....	49
5.1.2. La répartition selon le sexe.....	50
5.1.1. La répartition selon les circonstances de découverte.....	50
5.1.2. Résultats du bilan de routine.....	51
5.1.3. La répartition selon le taux en FVII.....	53
5.1.4. Les résultats de l'enquête familiale.....	54
5.2. Le déficit constitutionnel isolé en FV.....	57
5.2.1. Fréquence.....	57
5.2.2. L'âge et le sexe des patients.....	55
5.2.3. Les circonstances de découverte.....	55
5.2.4. Résultats du bilan de routine.....	58
5.2.5. La répartition selon le degré du déficit.....	58
5.3. Le déficit constitutionnel isolé en FX.....	59

5.3.1. La fréquence.....	59
5.3.2. L'âge et le sexe.....	59
5.3.3. Les circonstances de découverte.....	60
5.3.4. La biologie.....	60
5.3.5. Les résultats de l'enquête familiale.....	61
6. Le déficit constitutionnel isolé en FII.....	61
Discussion	
I. Paramètres généraux.....	62
II. La discussion selon le type de déficit.....	64
1. Le déficit constitutionnel isolé en proconvertine.....	64
2. Le déficit constitutionnel isolé en proaccélérine.....	66
3. Le déficit constitutionnel isolé en Facteur Stuart.....	68
Conclusion.....	70
Références bibliographiques.....	71
Annexes.....	76
Résumé	

Les abréviations

5- HT : Sérotonine

ACC : Anticoagulants Circulants

ADP : Adénosine Di-Phosphate

ARG : Arginine

AT: Antithrombine

AVK : Anti-Vitamine K

C4bBp : C4b binding protein

DDAVP : 1-Deamino, 8-DD-Arginine Vasopressin

DFV : Déficit du facteur V

EPCR : Endothelial Protein C Receptor

ERGIC 53 : Endoplasmic Reticulum-Golgi Intermediate Compartment

FII : Facteur II (prothrombine)

FV : Facteur V (proaccéléline)

FVII : Facteur VII (proconvertine)

FVIII : Facteur anti hémophilique A

FIX : Facteur anti hémophilique B

FX : Facteur X (facteur Stuart)

FXI : Facteur Rosenthal

FXII : Facteur Hageman

FXIII : Facteur de stabilisation de la fibrine

Fg : Fibrinogène

FT : Facteur Tissulaire

FVW : Facteur Von Will brand

GGCX : Gamma-glutamyl carboxylase

GLY : Glycérine

GLA : Acide carboxyglutamique

GP1b : Glycoprotein 1 b

GP IIb-IIIa : Glycoprotéine IIb-IIIa

HNF : Héparine Non Fractionné

HTA : Hypertension Artérielle

INR : International Normalized Ratio

ISI : International Sensitivity Index

KHPM : Kininogène de Haut Poids Moléculaire
LMAN1 : Lectin, Mannose-Binding 1
MCFCF₂ : Multiple Coagulation Factor Deficiency 2
NO : Monoxyde d'azote
PAI-1 : Inhibiteur de l'Activateur du Plasminogène 1
PAI-2 : Inhibiteur de l'Activateur du Plasminogène 2
PC : Protéine C
PCI : Protein C Inhibitor
PDF : Produits de Dégradation de Fibrine
PET : Polyéthylène téréphtalate
PFC : Plasma Frais Congelé
PGI₂ : Prostacycline
PIVKA : Protein Induced by Vitamin K Absence
PK : Prékallitréine
PM : Poids Moléculaire
PPP : Plasma Pauvre en Plaquettes
PPSB : Prothrombine-Proconvertine-Stuart- antihémophilique B
PS : Protéine S
PZ : protéine Z
rFVIIa : Facteur VII active recombinant
SAPL : Syndrome des Anti Phospholipides
TCA: Temps de Céphaline + Activateur
TCK : Temps de Céphaline Kaolin
TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor
TM : Thrombomoduline
t-PA : Activateur Tissulaire du Plasminogène
TP : Temps de prothrombine
TQ : Temps de Quick
TR : Temps de Reptilase
TT : Temps de Thrombine
VKORC1 : vitamine k epoxide reductase complex subunit

Liste des tableaux

Tableau 1 : les facteurs de coagulation.

Tableau 2 : la répartition de la population selon les résultats du TP.

Tableau 3 : la répartition des déficits isolés en FVII selon l'âge.

Tableau 4 : la répartition des déficits isolés en FVII selon les résultats du TP.

Tableau 5 : la répartition des déficits isolés en FVII selon les résultats du TCK.

Tableau 6 : la répartition des cas de déficits isolés en FVII selon le degré du déficit.

Tableau 7 : les résultats biologiques de l'EF chez la famille I.

Tableau 8 : les résultats biologiques de l'EF chez la famille II.

Tableau 9 : les résultats biologiques de l'EF chez la famille III.

Tableau 20 : les résultats biologiques de l'EF chez la famille IV.

Tableau 11 : les résultats biologiques de l'EF chez la famille V.

Tableau 12 : les résultats biologiques de l'EF chez la famille VI.

Tableau 13 : les résultats biologiques de la famille déficitaire en FX.

Liste des figures

Figure 1 : L'équilibre hémostatique.

Figure 2 : Les trois étapes de l'hémostase.

Figure 3 : La structure du fibrinogène.

Figure 4 : L'interaction plaquettes-facteurs vit k dépendants.

Figure 5 : Schéma simplifié de la coagulation in vitro.

Figure 6 : Schéma simplifié de la coagulation in vivo.

Figure 7 : Les étapes de la formation de fibrine.

Figure 8 : Actions des inhibiteurs de la coagulation.

Figure 9 : L'exploration in vitro de la coagulation.

Figure 10 : Coagulomètre Start ®4.

Figure 11 : Automate STA Compact.

Figure 22 : La répartition des patients selon l'âge.

Figure 13 : La répartition de la population selon le sexe.

Figure 14 : La répartition de la population selon le service.

Figure 15 : La répartition de la population selon le motif d'exploration.

Figure 16 : La répartition de la population selon les résultats du TP.

Figure 17 : La répartition de la population selon les résultats du TCK.

Figure 18 : La répartition de la population selon les résultats du dosage du fibrinogène.

Figure 19 : La répartition de la population selon les résultats du dosage des facteurs du complexe prothrombinique.

Figure 20 : La fréquence du déficit isolé en FVII dans la population d'étude.

Figure 21 : La répartition des déficits isolés en FVII selon l'âge.

Figure 32 : La répartition des cas de déficit isolé en FVII selon le sexe.

Figure 23 : La répartition des cas de déficits isolés en FVII selon les circonstances de découverte.

Figure 24 : La répartition des cas de déficit isolés en FVII selon les résultats du TP et du TCK.

Figure 25 : La répartition des cas déficits isolés en FVII selon le degré du déficit.

Figure 26 : Les résultats de l'enquête familiale chez les 5 familles.

Figure 27 : La fréquence du déficit constitutionnels isolé en FV.

Figure 28 : La répartition des cas de déficit constitutionnel isolé en FV selon les circonstances de découverte.

Figure 29 : La répartition des cas de déficit constitutionnels isolés en FV selon les résultats du TP et du TCK.

Figure 30 : La fréquence du déficit constitutionnel isolé en FX.

Figure 31 : la répartition du déficit constitutionnel isolé en FX selon l'âge et le sexe.

Figure 32 : La répartition des cas de déficits constitutionnels isolés en FX selon les circonstances de découverte.

Figure 43 : La répartition des cas des déficits constitutionnels isolés en FX selon les résultats du TP et TCK.

INTRODUCTION

Introduction

Les coagulopathies regroupent l'ensemble des affections congénitales ou acquises, qualitatives ou quantitatives des facteurs de la coagulation, caractérisées par des signes cliniques de type hémorragiques de sévérité variables. Certaines de ces anomalies sont plus fréquentes et bien connues (hémophilie A et B...) que d'autres (les déficits des autres facteurs de coagulation).

Les déficits constitutionnels isolés en facteurs du complexe prothrombinique (FVII, FV, FX, FII) se distinguent comme étant des affections héréditaires rares, avec une prévalence estimée entre 1 pour 500 000 et 1 pour 2 000 000 [1]. Ces déficits se transmettent selon un mode autosomique récessif. Génotypiquement, les déficitaires peuvent être homozygotes, hétérozygotes et hétérozygotes composites. La fréquence des déficits homozygotes est nettement plus élevée dans les sociétés favorisant les mariages consanguins.

Ces maladies congénitales peuvent être asymptomatiques, comme elles peuvent se manifester par des syndromes hémorragiques de gravité variable allant d'une simple pétéchie à une hémorragie cérébrale. Bien que ces manifestations hémorragiques puissent apparaître pratiquement à tous les âges, la plupart des déficits sévères se révèlent très tôt dans la vie. Le diagnostic des déficits constitutionnels isolés en facteurs du complexe prothrombinique est orienté par un allongement du TQ associé ou non à celui de TCA. Ce dernier est confirmé par le dosage spécifique des facteurs de coagulation.

Le diagnostic de ces coagulopathies repose sur les dosages biologiques. Il permet d'une part de guider la prise en charge thérapeutique (utilisation de concentré spécifique de facteur pour le traitement ou la prévention de survenue de syndrome hémorragique), d'autre part, de prévenir les complications souvent associées aux formes sévères voire en diminuer la mortalité.

En Algérie, on note une absence des données épidémiologiques sur ces pathologies. Étant donné que le laboratoire d'hémobiologie du CHU de Tizi-Ouzou réalise le dosage fonctionnel des facteurs de la coagulation pour les malades de la région centre (Tizi-Ouzou, Boumerdes, Bouira et Bejaia), nous avons saisi l'opportunité pour faire une étude sur les déficits constitutionnels isolés en facteurs du complexe prothrombinique et de faire un état des lieux sur leur diagnostic.

Objectifs

Notre étude vise entre autres à :

- ❖ Déterminer les fréquences respectives, des déficits constitutionnels isolés en facteurs II, V, VII et X.
- ❖ Déterminer les caractéristiques biologiques, des déficits constitutionnels en facteurs du complexe prothrombinique.
- ❖ Déterminer les circonstances de découverte communes ou spécifiques à chaque déficit en facteur.
- ❖ Mettre en évidence, les particularités de la symptomatologie clinique au sein de notre population d'étude.

PARTIE THÉORIQUE

*CHAPITRE I : PHYSIOLOGIE ET
EXPLORATION DE LA
COAGULATION*

1. Généralités sur l'hémostase

1.1. Définition de l'hémostase

L'hémostase est un processus physiologique, dynamique regroupant l'ensemble des mécanismes biochimiques et cellulaires qui concourent à la fois à la prévention de tout saignement spontané, et à l'arrêt d'une hémorragie en cas de rupture vasculaire. Elle a pour fonction la préservation de l'intégrité vasculaire. L'hémostase assure aussi bien la formation locale d'un caillot que sa dissolution.

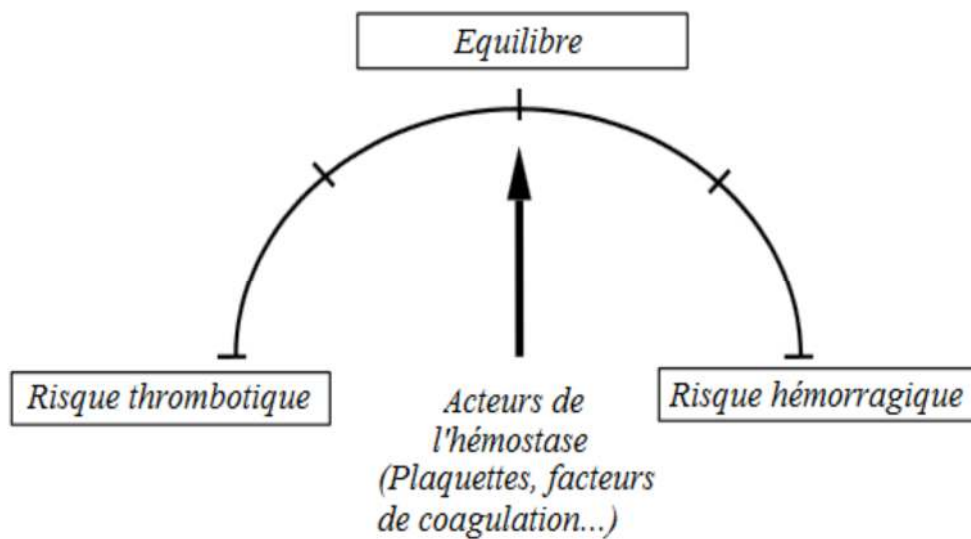


Figure 1 : l'équilibre homéostatique [2].

La balance hémostatique, est physiologiquement équilibrée et régulée pour maintenir la fluidité sanguine et éviter les hémorragies [3].

1.2. Les étapes de l'hémostase

Dès la rupture de la continuité vasculaire, l'hémostase s'active, l'équilibre précédemment cité bascule localement en faveur de la formation d'un thrombus dans l'objectif de colmater la brèche vasculaire, arrêter le saignement et favoriser la réparation vasculaire. L'hémostase répond donc à l'ensemble des mécanismes physiologiques et comprend plusieurs étapes intriquées et interdépendantes qu'il convient d'isoler par souci descriptif en :

- Hémostase primaire, première étape d'urgence du contrôle hémorragique, conduisant au thrombus plaquettaire en une durée de 3 à 5 minutes.

- Hémostase secondaire ou coagulation plasmatique, dont le rôle est de consolider le thrombus plaquettaire par la constitution d'un réseau protéique de fibrine en une durée de 5 à 10 minutes.
- La fibrinolyse, assurant secondairement la dégradation enzymatique de la masse fibrinoplaquettaire à l'issue de la réparation vasculaire en une durée de 48 à 72 heures [3].

L'ensemble de ces processus est étroitement régulé par la mise en œuvre d'un système très complexe d'activateurs et d'inhibiteurs, permettant à l'hémostase de se développer au foyer même de la brèche vasculaire sans extension à distance [3].

A. L'hémostase primaire

C'est le temps vasculo-plaquettaire dont les acteurs essentiels sont : la paroi vasculaire, les plaquettes, le facteur Von Willebrand et le fibrinogène. Les principaux mécanismes physiologiques mécaniques et biochimiques mis en jeu sont :

- **La vasoconstriction réflexe**

La vasoconstriction réflexe du vaisseau lésé, rétrécit la brèche, diminue la lumière vasculaire et ralentit le courant circulatoire.

Ce spasme vasculaire est induit par les substances vasoconstrictrices libérées par les cellules endothéliales et les plaquettes. Cette vasoconstriction suffit dans certains cas à l'arrêt de l'hémorragie (au niveau des capillaires) [4].

- **Interaction des plaquettes avec la paroi vasculaire (adhésion et activation des plaquettes) :**

L'interaction des plaquettes avec les structures sous endothéliales (membrane basale, collagène, microfibrilles) mises à nu par l'altération vasculaire, et notamment avec le FVW. Ce dernier se lie au niveau de l'espace sous endothélial d'un côté avec les fibres de collagène et de l'autre côté, avec les plaquettes par l'intermédiaire des récepteurs plaquettaires GP1b qui se manifeste par la modification morphologique des plaquettes. Donc le FVW joue le rôle d'un ciment [4,5].

- **Agrégation plaquettaire :**

L'agrégation plaquettaire est un processus actif qui nécessite du calcium, du fibrinogène, de l'énergie...etc. L'agrégation est réversible dans un premier temps, le fibrinogène fixé au complexe GP IIb-IIIa sert de pont entre deux plaquettes voisines. Ce processus est amplifié et

consolidé par la libération de thrombospondine et fibronectine, aboutissant à la formation du thrombus plaquettaire [4,5].

- **Activation de l'hémostase secondaire à la surface de l'agrégat plaquettaire [4].**

B. La coagulation sanguine :

La coagulation représente la 2^{ème} étape des séquences de l'hémostase qui aboutit, sous l'action de la thrombine, à la transformation du fibrinogène en fibrine. Ce réseau de fibrine vient consolider l'agrégat plaquettaire préalablement formé et confère au caillot ses propriétés hémostatiques [6].

C. La fibrinolyse :

La fibrinolyse est la dernière étape de l'hémostase, assure la lyse du caillot formé par l'action d'une enzyme protéolytique, la plasmine, et efface les désordres anatomiques et physiologiques causés par la coagulation. En effet, la fibrinolyse est un processus complexe d'homéostasie qui est assuré par la présence d'activateurs (activateur tissulaire du plasminogène t-PA, la pro-urokinase) et d'inhibiteurs (l' α 2-anti-plasmine, l' α 2-macroglobuline, le PAI-1, le PAI-2). Ce processus physiologique se déroule en deux temps :

- ❖ Formation de plasmine par activation du précurseur inactif : le plasminogène.
- ❖ Dégradation de la fibrine par digestion progressive, libérant des PDF et des dimères du domaine D [5,7].

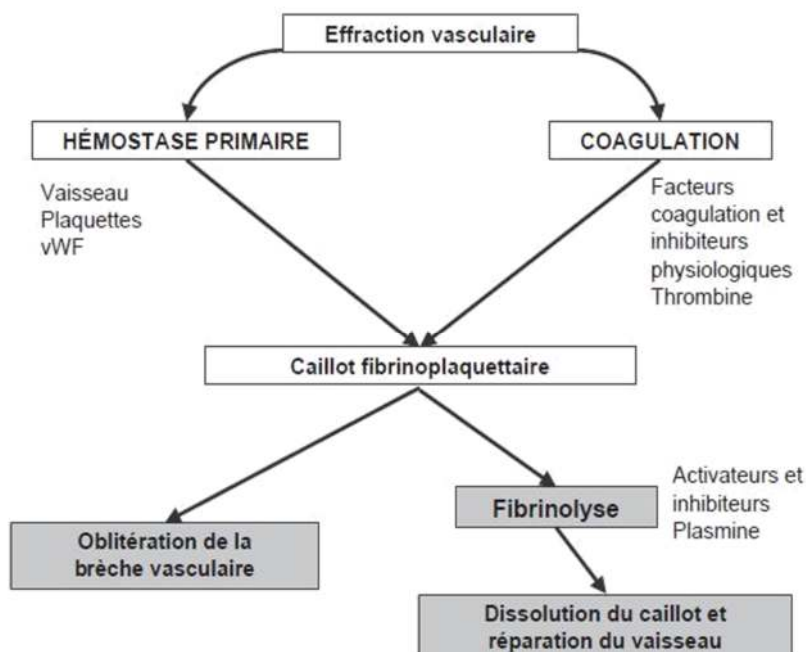


Figure 2 : Les trois étapes de l'hémostase [8].

2. Physiologie de la coagulation sanguine

2.1. Définition

La coagulation regroupe l'ensemble des phénomènes permettant de solidifier le clou plaquettaire en créant un caillot de fibrine qui obture définitivement la brèche vasculaire. Cette formation de fibrine correspond à la fin d'une longue cascade enzymatique (cascade de coagulation).

C'est un phénomène rapide, limité à la brèche vasculaire et modulé par différents mécanismes du contrôle nécessaire à la limitation excessive de ce système et donc au maintien de l'équilibre de la balance hémostatique [9].

2.2. Les acteurs de la coagulation

2.2.1. Les éléments cellulaires

a. Les cellules endothéliales

Elles constituent une monocouche tapissant la paroi vasculaire, qui est un lieu d'échange permanent, sélectif et contrôlé entre le secteur intravasculaire et extravasculaire. À l'état physiologique, l'endothélium exprime des propriétés antiplaquettaires, anticoagulantes et donc antithrombotiques, en sécrétant la prostacycline (PGI₂) et le monoxyde d'azote (NO), qui peuvent être modifiées lors de circonstances pathologiques. Ces cellules synthétisent également le facteur tissulaire [4,10].

b. Les plaquettes

Ce sont des cellules anucléées originaires des mégacaryocytes qui proviennent de la moelle hématopoïétique. Elles circulent à l'état non activé [11]. Les thrombocytes, n'ont pas noyau, mais ils ont plusieurs autres organelles cellulaires.

Ils ont une double membrane lipidique, des récepteurs d'adhérence et de la fibronectine qui leur permet d'adhérer les unes aux autres, des mitochondries qui fournissent l'énergie, des granules denses qui contiennent du calcium, de l'ADP (adénosine diphosphate) et de la sérotonine (5-HT), des granules alpha qui contiennent du fibrinogène, des messagers, des facteurs de coagulation et des facteurs de croissance, des lysosomes qui contiennent des enzymes protéolytiques pour digérer certaines protéines, et des filaments d'actine et de myosine leur permettant de se contracter [12].

Les plaquettes ont un rôle principal dans l'hémostase primaire, intervenant également dans la coagulation puisqu'elles sévront de support à cette dernière. Elles peuvent libérer dans le milieu plasmatique de petits fragments appelées microvésicules capables d'amplifier le phénomène de coagulation [10].

2.2.2. Les éléments non cellulaires

Ce sont pour la plupart des protéines à l'exception du calcium qui est un élément minéral. On trouve une protéine tissulaire qui est nommée facteur tissulaire, qui est l'élément clé dans l'initiation de la coagulation in vivo équivalent de la voie exogène in vitro et des protéines plasmatiques dont fait partie les facteurs plasmatiques de coagulation qui sont en nombre de dix et les systèmes inhibiteurs qui veillent sur la régulation de la coagulation.

A. Le facteur tissulaire (F III)

La thromboplastine, facteur III ou facteur tissulaire (FT), nombreuses sont les dénominations qui désignent ce facteur. Il s'agit d'une glycoprotéine à simple chaîne de 261 ou 263 aa et de poids moléculaire de 45 k Da. Sa structure est organisée en 3 domaines :

- ❖ Un domaine extracellulaire qui permet les interactions avec le facteur VII.
- ❖ Un domaine transmembranaire.
- ❖ Et un domaine intracellulaire de 21 acides aminés.

Cette protéine tissulaire est ancrée à la surface des cellules musculaires lisses et des fibroblastes de la paroi vasculaire. Son expression très variable en fonction des territoires vasculaires, est inductible après activation sur d'autres types cellulaires dont le monocyte et la cellule endothéliale. C'est le seul facteur de la coagulation qui n'est ni activé ni inactivé par protéolyse [14].

La lésion vasculaire dévoile le FT dont le contact étroit avec les phospholipides membranaires permet la liaison de forte affinité avec le facteur VII plasmatique. En présence de calcium, la formation de ce complexe favorise l'activation du F VII en serine protéase par protéolyse restreinte. Cette activation à la base de la cascade de coagulation in vivo, est auto-amplifiée puisque le complexe FT/FVII activé est capable d'activer le facteur VII [14].

B. Les facteurs plasmatiques de la coagulation

Ils sont en nombre de dix, numérotés en chiffres romains selon l'ordre de leur découverte non pas celui de leur intervention dans la cascade de coagulation (FI, FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII et FXIII). Ce sont des proenzymes synthétisées par le foie.

On trouve le fibrinogène qui est le substrat final de la thrombine, des zymogènes de serine protéase vitamine k dépendants et non vitamine k dépendants (système contact), des cofacteurs (FV et FVIII) et en fin un zymogène de transglutaminase qui est le FXIII ou autrement appelé stabilisateur de fibrine.

Tableau 1 : Les facteurs de coagulation [8].

Facteur	Synonyme	Lieu de synthèse	Concentration (mg/l)	Demi-vie (heure)	Taux minimum nécessaire à l'hémostase	Vitamine K dépendant
I	Fibrinogène	Foie	2-4 ×10 ³	120	0,5 à 1 g/l	non
II	Prothrombine	Foie	100-150	80	40 %	oui
V	Proaccéléline	Foie	5-10	24	10 à 15 %	non
VII	Proconvertine	Foie	0,35-0,6	6	5 à 10 %	oui
VIII	F antihémophilique A	Foie + SRH	0,1-0,2	12	30 à 50 %	non
IX	F antihémophilique B	Foie	3-5	24	30 à 50 %	oui
X	Facteur Stuart	Foie	7-17	48	10 à 20 %	oui
XI	Facteur Rosenthal	Foie	3-6	60	environ 30 %*	non
XII	Facteur Hageman	Foie	30-40	60	–	non
XIII	Facteur de stabilisation de la fibrine	Foie	20-30	240	2 à 3 %	non

* Valeur insuffisamment documentée.

SRH = système réticulo-histiocytaire.

Il convient d'ajouter à ces protéines plasmatiques, deux autres protéines ; la prékallicroïne (PK) et le Kininogène de Haut Poids Moléculaire (KHPM). Ce sont des protéines de l'inflammation également impliquées dans le déclenchement de la coagulation in vitro [15].

a. Le fibrinogène (FI)

Glycoprotéine de poids moléculaire de 340 kDa synthétisée par les cellules du parenchyme hépatique majoritairement et par les mégacaryocytes. Il est présent sous forme soluble circulante dans le plasma, et dans les granules alpha (α) plaquettaires et mégacaryocytaires. Il est composé de 2 sous unités de trois chaînes polypeptidiques, deux à deux, identiques nommées A α (PM 66 kDa, 610 aa), B β (PM 54 kDa, 461 aa) et γ (PM 48 kDa, 411 aa), reliées par plusieurs ponts disulfures. Chacune des chaînes est codée par un gène différent, les 3 gènes sont localisés sur le chromosome 4. C'est une protéine de la phase active de la coagulation dont la concentration plasmatique moyenne est de 2 à 4 mg/ml et se voit augmenter en cas de syndrome inflammatoire. Il a une demi-vie longue allant de 4 à 6 jours [15,16].

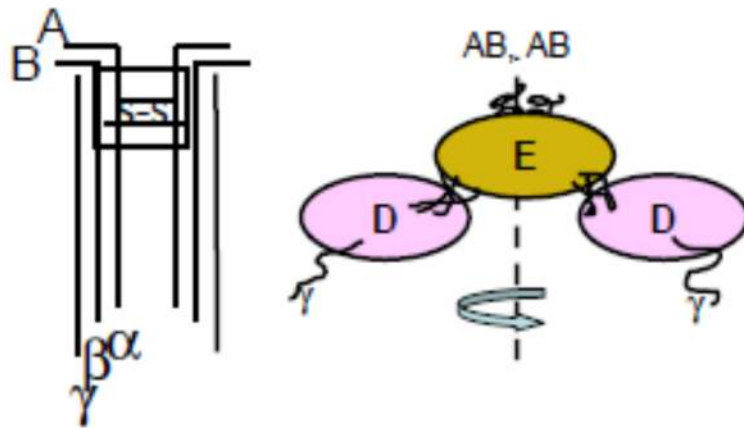


Figure 3 : La structure du fibrinogène [5].

b. Les zymogènes de serine protéase

✓ Les facteurs II, VII, IX et X :

Ce sont les facteurs de coagulation vitamine K dépendants, puisque leur synthèse hépatique nécessite la présence de la vitamine k. Cette dernière est le cofacteur d'une carboxylase hépatique responsable de la transformation de précurseurs inactifs (PIVKA) en protéines matures, par carboxylation des résidus glutamiques (Glu), transformés en résidus γ - carboxyglutamique (Gla). La carboxylation des résidus glutamiques permet aux facteurs II, VII, IX et X de se lier aux phospholipides membranaires par l'intermédiaire des ions calcium [15]. Ce phénomène est très important car il permet tout simplement de concentrer les facteurs de coagulation au niveau des plaquettes activées, et donc, au niveau de la brèche vasculaire. Ainsi, cela permet au phénomène de la coagulation de rester localisé, et de ne pas provoquer une coagulation intempestive au-delà de la brèche [4].

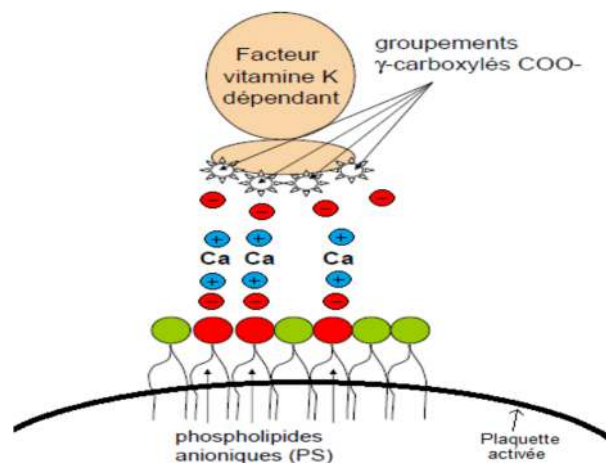


Figure 4 : L'interaction plaquettes-facteurs vit k dépendants [5].

✓ Les facteurs XI, XII et la prékallicroïne (PK)

Ce sont des zymogènes de sérine protéases non vitamine K dépendant, de structure différente comme suit :

- F XI : dimère de deux sous unités identiques comportant un domaine sérine protéase.
- F XII : protéine monocaténaire dont la partie carboxy terminale porte un domaine sérine protéase.
- PK : a une structure proche de celle du FXI, circule dans le plasma sous forme d'un complexe avec le KHPM [15].

c. Les cofacteurs

✓ Les facteurs V et VIII

Le FV et FVIII (facteur antihémophilique A) sont des glycoprotéines plasmatiques de poids moléculaire de 330 kDa dépourvues d'activité enzymatique mais jouent le rôle de cofacteurs, c'est-à-dire qu'ils accélèrent l'interaction entre une enzyme et son substrat. Le facteur V et le facteur VIII ont des structures proches, avec trois domaines A, deux domaines C et une région de connexion, très sensible à la protéolyse. Pour acquérir leur fonction de cofacteur, ils doivent être au préalable activé par la thrombine ou plus accessoirement par le facteur Xa qui scinde des liaisons peptidiques et démasque ainsi des domaines de liaison à l'enzyme et au substrat de la réaction qui va être catalysée. Sans les cofacteurs, les réactions enzymatiques sont très lentes [13, 16].

✓ Le Kininogène de Haut Poids Moléculaire (KHPM)

C'est une protéine monocaténaire de structure différente, synthétisée par le foie et de masse moléculaire de 120 k Da. Sa concentration plasmatique est comprise entre 60 et 90 mg/L et sa demi-vie est d'environ 156 h. Il exerce sa fonction de cofacteur après sa fixation sur une surface électronégative (sous endothélium in vivo et le verre ou kaolin in vitro) [14,16].

d. Zymogène de transglutaminase

Le facteur stabilisateur de la fibrine (FXIII) est une glycoprotéine synthétisée par les hépatocytes et les mégacaryocytes de P M de 320 k Da dont la concentration plasmatique est de 10 ug/L et une demi- vie de 150 h.

Il est présent dans la circulation sous forme d'un tétramère $\alpha_2\beta_2$: les deux sous-unités α portent le site catalytique et sont liées aux deux sous unités β de transport. Le site catalytique est démasqué lors de l'activation par la thrombine [10, 13, 14,16].

C. Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation

Comme tout processus physiologique, la coagulation sanguine a besoin d'être régulée en permanence afin de limiter l'extension de ses réactions enzymatiques à distance de la brèche vasculaire. Cela est rendu possible grâce d'une part, à l'effet de dilution exercé par le flux sanguin et de l'autre part, aux différents systèmes physiologiques de régulation qui sont tous sous le contrôle de la cellule endothéliale. Ces derniers sont en nombre de trois :

- ❖ Le système des inhibiteurs de serine protéases ou serpins dont la protéine la plus importante est l'antithrombine.
- ❖ Le système de la protéine C qui est constitué de la thrombomoduline (TM), la protéine C (PC) et protéine S (PS), ce système inhibe principalement les FVa et FVIIIa.
- ❖ Et le système TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) ou inhibiteur de la voie du facteur tissulaire [14,17].

2.3. La cascade des réactions enzymatique de la coagulation sanguine

La coagulation sanguine est un processus physiologique qui met en jeu une cascade de réactions enzymatiques qui concourent à la formation de la thrombine, enzyme clé qui permet la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble.

2.3.1. La représentation classique de la coagulation

Les études in vitro de la coagulation ont démontré que cette dernière peut être déclenchée par 2 voies distinctes, une voie extrinsèque (ou exogène) initiée par le complexe FT/FVIIa qui aboutit à la formation de la prothrombinase exogène et une voie intrinsèque (ou endogène) qui met en jeu le système contact et qui aboutit à la formation de la prothrombinase endogène.

Ces 2 voies se rejoignent pour ne donner qu'une seule et unique voie, la voie commune où il y'a formation de thrombine à partir de prothrombine par l'intermédiaire du complexe prothrombinase. La thrombine une fois formée agit sur son substrat principal ; le fibrinogène en le transformant de protéine soluble, en protéine insoluble appelée fibrine.

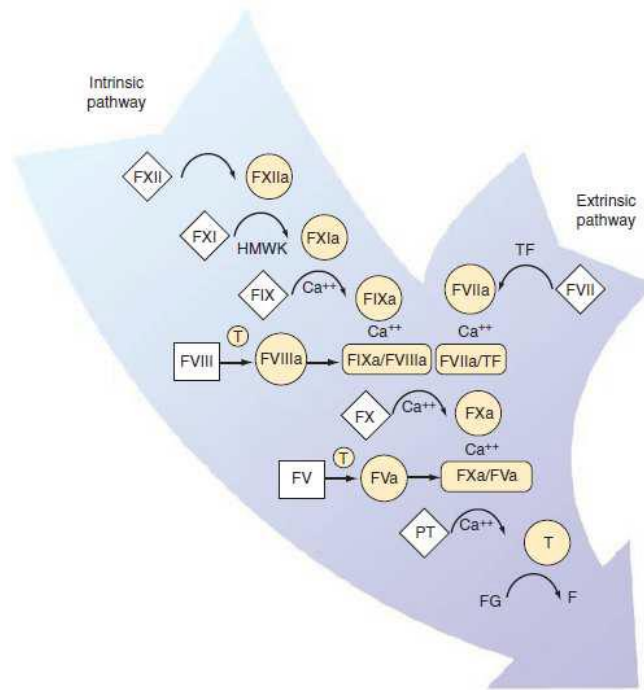


Figure 5 : Schéma simplifié de la coagulation in vitro [18].

2.3.2. La coagulation in vivo

Actuellement, il est reconnu que l'élément déclenchant la coagulation in vivo est l'expression à la surface des cellules, d'une protéine membranaire appelée facteur tissulaire.

Ce dernier peut être exprimé par 2 types cellulaires :

- Les cellules qui sont en contact permanent avec le flux sanguin (les monocytes et les cellules endothéliales). Ces dernières n'expriment le facteur tissulaire que lorsqu'elles sont activées.
- Les cellules qui ne sont pas en contact avec le flux sanguin (fibroblastes, myocytes, cellules mésenchymateuses) que lorsqu'il y'a une rupture de la continuité vasculaire.

D'une part, la thromboplastine (FT) fixe le facteur FVII circulant qu'elle que soit sa forme (activé ou non activé). De l'autre part, il est admis qu'il existe à l'état basal dans le plasma de tout sujet sain des traces de facteur VII déjà activé. De ce fait, le FVII déjà activé en présence du FT clive le facteur VII complexé au FT. Cette action déclenche la coagulation d'autant plus efficacement qu'une grande quantité de complexe [FT/FVIIa] est rapidement formée.

Dès lors, une cascade de réactions enzymatiques de la coagulation déclenchée par le complexe [FT/FVIIa] aboutit à la formation d'une enzyme clé, la thrombine (FIIa). Cette dernière va catalyser la transformation du fibrinogène soluble en réseau de fibrine insoluble. La génération de thrombine provient en premier lieu de la voie directe d'initiation, puis d'une voie d'amplification et de propagation [10].

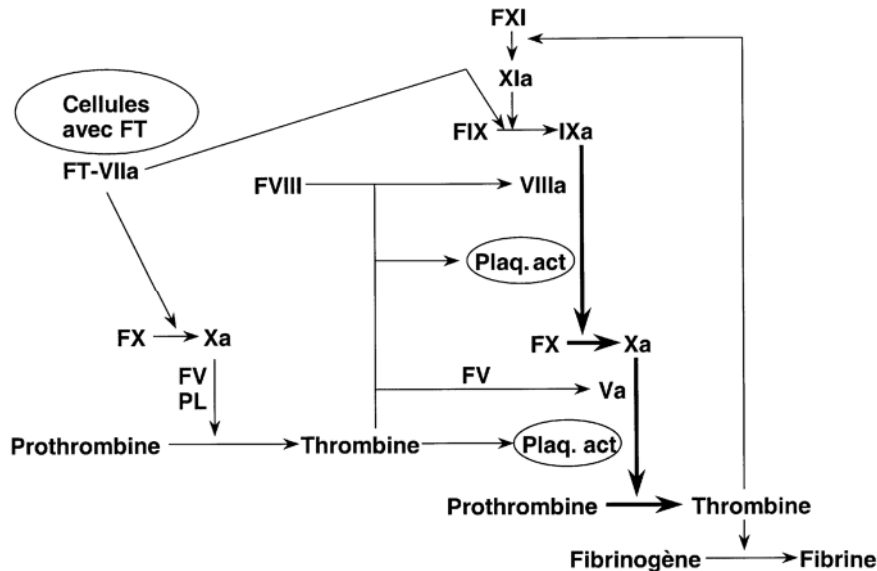


Figure 6 : Schéma simplifié de la coagulation in vivo [19].

A. La voie directe d'initiation [FT/FVIIa] dépendante

Dans cette voie, le complexe FT/ FVIIa assure directement l'activation du FX après la formation d'un complexe ternaire [FT/FVIIa/FX]. Le FXa qui en résulte est ensuite inclus dans le complexe prothrombinase qui comprend outre le FXa (enzyme protéolytique), le FVa (cofacteur), les phospholipides membranaires et du calcium ionisé. Ce complexe active la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa). Ce dernier est une enzyme extrêmement puissante et a pour substrat principal le fibrinogène. Une molécule de thrombine peut coaguler 1000 fois son poids de fibrine. Cette voie directe est rapidement mise en jeu lors d'une brèche vasculaire. Elle aboutit généralement à une génération insuffisante de thrombine car elle est rapidement inhibée par le TFPI [10].

Une autre voie d'activation est alors nécessaire, c'est la voie d'amplification et de propagation. Les premières traces de thrombine générée par la voie directe vont aussi activer les facteurs XI, VIII et IX contribuant ainsi à amplifier la coagulation [10].

B. La voie d'amplification et de propagation

Le complexe FT/FVIIa active aussi le facteur IX, il en résulte le FIXa. Ce dernier, en présence du FVIII préalablement activé forme un complexe avec les phospholipides et le calcium et active le FX. Ce complexe activateur du facteur Stuart appelé « tenase » par les Anglo-Saxons, amplifie très efficacement la génération de thrombine [9].

Cette voie d'amplification est mise en jeu grâce aux traces de thrombine générée par la voie directe. La thrombine, outre son action sur le fibrinogène catalyse donc sa propre formation en favorisant non seulement l'activation du FVIII en FVIIIa, du FV en FVa, mais aussi celle du FXI en FXIa qui peut à son tour activer le FIX en FIXa [9].

C. La formation de fibrine

Lorsque la concentration de thrombine formée atteint un certain seuil, la thrombine va convertir le fibrinogène soluble en fibrine insoluble. La fibrine forme une solide enveloppe autour de l'agrégat de plaquettes pour réaliser le caillot [17].

On observe en 3 étapes essentielles :

❖ Protéolyse du fibrinogène par la thrombine

Le fibrinogène est constitué de trois paires de chaînes $A\alpha$, $B\beta$ et γ . La thrombine clive l'extrémité N terminale des chaînes $A\alpha$ (Arg 18-Gly) et $B\beta$ (Arg 16-Gly) et sépare ainsi les fibrinopeptides A et B des monomères de fibrine.

❖ Polymérisation de la fibrine

La libération des fibrinopeptides donne naissance à de nouvelles séquences N terminales Gly Pro Arg sur les chaînes α et Gly Hist Arg sur les chaînes β des monomères de fibrine. Ces séquences s'apparient avec des séquences complémentaires sur les chaînes α et β d'un monomère voisin, ce qui entraîne la formation d'un polymère de fibrine.

❖ Stabilisation de la fibrine

Le polymère de fibrine instable doit être stabilisé par le facteur XIIIa. L'activation du FXIII est réalisée par la thrombine. Cette activation est régulée par la présence de calcium et de fibrine qui sert de cofacteur. Le facteur XIIIa est une transglutaminase. Il stabilise le caillot en créant des liaisons covalentes c-glutamine-lysine entre les chaînes γ de deux monomères de fibrine adjacents et entre les chaînes α de plusieurs monomères. Cette liaison conduit à la formation d'un caillot de fibrine très solide.

Le facteur XIIIa pourrait intervenir aussi en amarrant le caillot de fibrine à des protéines du sous-endothélium comme la fibronectine et pourrait aussi, en liant l' α 2-antiplasmine à la fibrine, retarder la destruction du caillot par la plasmine jusqu'à réparation des tissus [17].

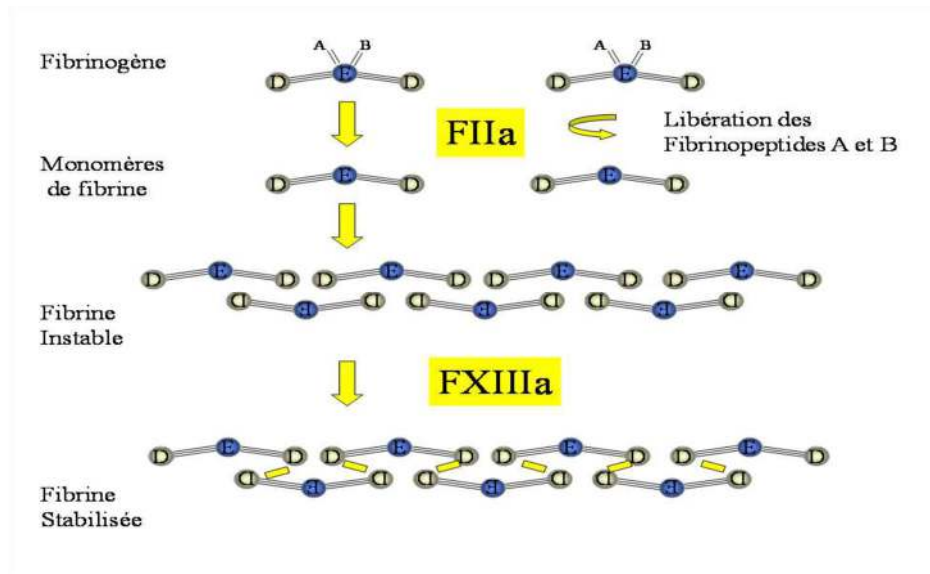


Figure 7 : Les étapes de la formation de fibrine [4].

2.4. La régulation physiologique de la coagulation

2.4.1. L'antithrombine (AT)

a. Définition

L'antithrombine est un inhibiteur de sérine protéases faisant partie de la famille des serpinés qui sont des protéines monocaténares qui possèdent dans leur région N terminale un centre réactif qui leur permet de se comporter comme un substrat suicide pour l'enzyme cible avec laquelle ils forment des complexes irréversibles [17].

b. Mécanisme d'action

L'AT est une serpine qui comporte d'une part un site réactif dans sa partie C terminale qui se lie aux sérines protéases et d'autre part, dans sa région N terminale, un site de liaison aux héparane sulfate du vaisseau. La liaison aux héparane sulfates entraîne un changement conformationnel de l'AT lui permettant ainsi d'inhiber rapidement ses enzymes cibles. Les enzymes de la coagulation ainsi inhibées par l'AT sont la thrombine et les facteurs Xa, IXa, XIa, et XIIIa. L'AT n'inhibe pas le VIIa de façon efficace.

Les mécanismes d'inhibition de la thrombine et du facteur Xa sont un peu différents selon l'enzyme cible ; dans le cas de la thrombine, les héparane sulfates se lient à la fois à l'AT et à la thrombine, alors que dans le cas du facteur Xa, il n'y a pas d'interaction directe des héparanes sulfates avec l'enzyme et seule l'interaction héparane sulfates-AT conditionne l'inhibition du facteur Xa.

Le complexe enzyme-AT est covalent, donc très stable : l'inhibition est irréversible.

Une fois formé, le complexe se détache des héparane sulfates qui sont à nouveau disponibles. Le complexe va se fixer sur un récepteur de l'hépatocyte (SEC receptor) pour être internalisé et dégradé par les lysosomes ; de cette façon, l'hépatocyte contribue à la clairance des complexes enzyme-serpine. L'internalisation induit probablement la synthèse d'AT [17].

2.4.2. Le système de la protéine C

a. Définition

Le système anticoagulant de la protéine C est composé principalement de trois éléments, à savoir la thrombomoduline (TM), la protéine C (PC) et la protéine S (PS) [12].

La PC et la PS sont, comme les facteurs II, VII, IX et X, des protéines vitamine K-dépendantes. La protéine C est le zymogène d'une sérine protéase. La protéine S, en revanche, n'a pas de domaine sérine protéase et n'est donc pas un zymogène, mais le cofacteur de la protéine C activée (PCa). L'activation de la protéine C est nécessaire au démasquage de son activité protéolytique [17].

b. Mécanisme d'action

L'activation de la protéine C est régulée par un récepteur membranaire de la cellule endothéliale : la thrombomoduline. La thrombomoduline est présente en grande quantité dans la microcirculation. Elle fixe la thrombine et modifie sa spécificité enzymatique en la rendant incapable de coaguler le fibrinogène et d'activer les cofacteurs V et VIII ou les plaquettes et en la transformant en activateur de la protéine C.

Il existe un deuxième récepteur (EPCR pour endothelial protein C receptor) dont la densité est très élevée dans les gros vaisseaux (aorte). Ce récepteur est capable de fixer la protéine C et d'accélérer son activation par le complexe thrombine-thrombomoduline. Son rôle pourrait être de concentrer la protéine C sur des sites où la thrombomoduline est peu présente (gros vaisseaux).

La PCa est une sérine protéase vitamine K-dépendante. Elle a besoin pour agir d'un cofacteur, la protéine S. La protéine S circule dans le sang, liée en partie à une protéine du système du complément, la C4b binding protein (C4bBp). Seule la protéine S libre (soit environ 40 % de la protéine S totale) a une activité cofacteur. La PCa, à l'aide de son cofacteur la protéine S, tous deux fixés sur les phospholipides membranaires, va exercer son effet anticoagulant en inactivant par protéolyse les facteurs Va et VIIIa. Les complexes d'activation de la prothrombine et du facteur X ne peuvent plus se former efficacement puisque les cofacteurs Va et VIIIa ne sont plus actifs et la cinétique de production de la thrombine devient très lente.

Le système de la PC est lui-même régulé. On connaît deux inhibiteurs de la PCa : le PCI (protein C inhibitor) est une serpine très efficace, de concentration faible et l' α 1-antitrypsine est moins efficace mais présente à une concentration élevée [20].

2.4.3. Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)

a. Définition

Le TFPI est une protéine plasmatique monocaténaire qui porte trois domaines présentant des homologies avec les inhibiteurs de type Kunitz, c'est-à-dire des inhibiteurs qui se présentent comme de faux substrats vis-à-vis de leurs enzymes cibles. Sa partie N terminale riche en acides aminés chargés positivement lui permet de se fixer aux glycosaminoglycanes de la paroi vasculaire [17].

b. Mécanisme d'action

La voie du facteur tissulaire est régulée par un inhibiteur plasmatique produit par la cellule endothéliale, le TFPI. Cet inhibiteur comporte trois domaines :

- Le domaine 1 se lie au complexe facteur tissulaire /VIIa.
- Le domaine 2 se lie au facteur Xa.
- Et le domaine 3 se lie aux lipoprotéines.

L'extrémité C terminale du TFPI se lie aux glycosaminoglycanes.

Le rôle du TFPI devient important après la génération de faibles quantités de facteur Xa sur lequel se fixe le TFPI. Il se forme ensuite un complexe quaternaire FXa-TFPI-FVIIa-facteur tissulaire. Le complexe FVIIa-facteur tissulaire est inhibé, bloquant ainsi la production de FXa et de FIXa.

Le TFPI est présent à la fois dans le sang circulant et fixé sur les glycosaminoglycane de la paroi vasculaire. Cette fraction est probablement la plus importante à la fois quantitativement et qualitativement. Elle peut être déplacée de la paroi vasculaire par l'héparine [17].

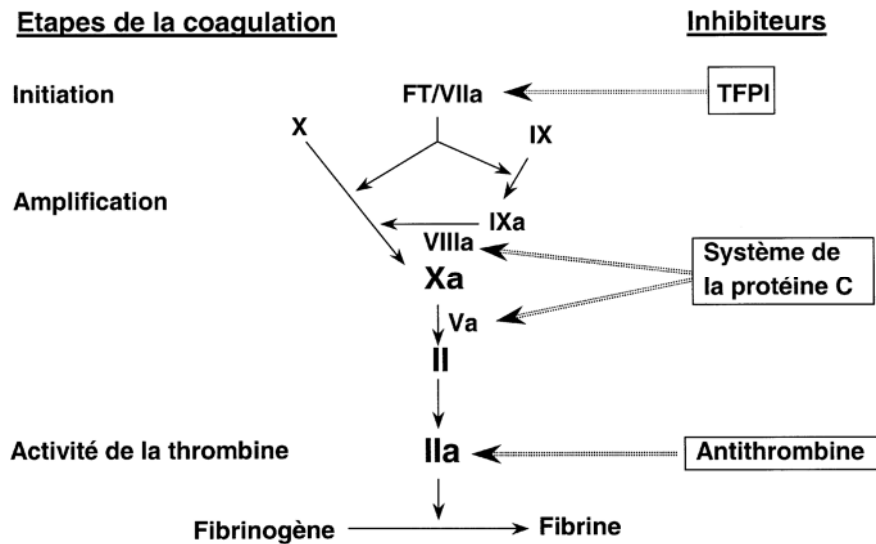


Figure 8 : Actions des inhibiteurs de la coagulation [19].

3. Exploration de la coagulation sanguine

3.1. Les tests d'orientation

L'exploration de la coagulation est nécessaire pour apprécier un risque hémorragique. Elle s'inscrit dans le cadre du dépistage d'anomalies de l'hémostase avant un acte vulnérant en lui-même hémorragique, de la recherche de l'origine d'un symptôme hémorragique, ou encore de l'appréciation du retentissement d'une pathologie (maladies hépatiques, maladies auto-immunes...) sur la coagulation. Deux tests simples, automatisables et peu coûteux, le temps de céphaline + activateur (TCA) et le temps de Quick (TQ), font partie des examens de première intention [17].

3.1.1. Le Temps de Quick (TQ)

Le TQ est le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes (PPP) en présence de thromboplastine calcique (mélange de facteur tissulaire, de phospholipides et de calcium).

Le temps de coagulation du plasma du patient est comparé à celui d'un témoin, voisin de 12 secondes pour la plupart des réactifs. Le résultat est exprimé en pourcentage d'activité, en désignant ce pourcentage sous le nom de taux de prothrombine (TP), terme incorrect.

Le pourcentage est calculé en utilisant une courbe d'étalonnage à l'aide de dilutions d'un plasma témoin qui, par dentition, correspond à 100 % de la normale. Les valeurs inférieures à 70 % sont considérées comme pathologiques.

Un autre mode d'expression est exclusivement réservé à la surveillance des traitements anticoagulants par les antagonistes de la vitamine K (AVK) : l'International Normalized Ratio (INR) correspond au rapport du TQ du patient sur celui du témoin, élevé à la puissance ISI (International Sensitivity Index), cet index définissant la sensibilité du réactif utilisé. Le TQ explore de façon globale les facteurs de coagulation de la voie exogène de la coagulation (facteurs VII, X, V, II et fibrinogène).

Dans les conditions de concentration de facteur tissulaire utilisées, le complexe FT-FVIIa active directement le FX et non le facteur IX, contrairement à ce qui se passe in vivo : les facteurs IX et VIII ne sont donc pas explorés par le TQ [21].

Son allongement isolé reflète un déficit en vitamine K, un traitement anticoagulant par les AVK et plus rarement un déficit en facteur VII.

3.1.2. Le Temps de Céphaline + Activateur (TCA)

C'est le temps de coagulation, mesuré à + 37 °C, d'un plasma pauvre en plaquettes (PPP) citraté en présence d'un excès de phospholipides (céphaline) et d'un activateur de la voie des facteurs contacts après ajout d'ions calcium.

C'est un test semi global chronométrique permettant de dépister les déficits en facteurs de la voie commune (fibrinogène, II, V, X) et de la voie des facteurs contacts (voie endogène : facteurs VIII, IX, XI, XII, prékallikreine, Kininogène de Haut Poids Moléculaire).

Les différents réactifs disponibles varient en termes de nature et de concentration des phospholipides (céphaline d'origine animale, végétale, phospholipides synthétiques, etc.) et d'activateur (silice, acide ellagique, céliste, kaolin [TCK]...etc.) ce qui conduit à une sensibilité variable aux déficits en facteurs et aux anticoagulants circulants (ACC), quelle que soit leur nature (anti phospholipides, anti-facteurs, héparines, anticoagulants oraux).

Le « TCA malade » exprimé en secondes est rapporté à un « TCA témoin » défini pour chaque lot de réactif permettant de calculer un ratio (malade/témoin). La valeur moyenne varie entre 30 et 40 secondes selon les réactifs utilisés [23].

Un allongement isolé du TCA doit inciter, après avoir éliminé une éventuelle héparinothérapie, la réalisation d'une correction par un plasma témoin. Si ce dernier se corrige, il s'agit le plus souvent d'un déficit en facteurs VIII ou IX, plus rarement en facteur XI. Le déficit en un facteur du système contact (XII, prékallikreine et kininogène de haut poids moléculaire) ne donne pas d'hémorragies. En absence de correction, il s'agit d'un anticoagulant circulant spécifique d'un facteur (le plus fréquent est l'anti VIII) ou l'antiphospholipide [22].

3.1.3. Le Temps de Thrombine (TT)

Le temps de thrombine (TT) est le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes, en présence de thrombine. Le TT est un indicateur de la polymérisation initiale des monomères de fibrine sous l'action de thrombine exogène (réactif). Ce test est insensible au déficit en facteur XIII.

La vitesse de coagulation est en fonction de la quantité et de la qualité du fibrinogène et de la présence ou non d'inhibiteurs de la fibrinoformation (héparine non fractionnée [HNF], produits de dégradation de la fibrine, auto-anticorps inhibant la polymérisation...). Les résultats sont exprimés en secondes, et comparés à un témoin (valeurs normales généralement comprises entre 16 et 20 s) [21].

3.1.4. Le Temps de Reptilase (TR)

La reptilase est une enzyme extraite d'un venin de serpent. Elle transforme le fibrinogène en fibrine et elle est insensible à l'héparine, à la différence de la thrombine. Ce test, normal en présence d'héparine, permet de différencier les allongements du TT dus à la présence d'héparine non fractionnée de ceux indépendants de l'héparine [24].

3.2. Les tests spécifiques

3.2.1. Le dosage du fibrinogène

Le dosage du fibrinogène fait parmi des tests spécifiques, il est réalisé automatiquement pour tous les patients à côté des tests de 1^{ière} intention à savoir le TQ et le TCA. Une variante du TT utilisant des concentrations plus élevées de thrombine et une dilution du plasma à tester, permet de mesurer la concentration plasmatique de fibrinogène.

Certains automates permettent de dériver la valeur de fibrinogène à partir du TQ. Cette méthode est toutefois une estimation peu recommandée en pratique clinique. La concentration de fibrinogène est normalement comprise entre 2 et 4 g/l. Le dosage du fibrinogène plasmatique est couramment réalisé en pratique clinique [21].

3.2.2. Le dosage spécifique des facteurs de coagulation

Les dosages spécifiques des facteurs de coagulation ne sont effectués qu'en cas d'allongement des tests de dépistage (TCA, TQ). Le contexte clinique et les tests globaux permettent d'orienter les tests spécifiques :

- En cas d'allongement isolé du TQ, on recherchera un déficit en facteur VII.
- En cas d'allongement isolé du TCA, on dosera les facteurs VIII, IX, XI et XII. Les déficits en facteurs XII, prékallikreine ou Kininogène de Haut Poids Moléculaires sont habituellement asymptomatiques.
- Lorsque le TQ et le TCA sont allongés, un déficit en fibrinogène ou en facteur de la voie commune est à rechercher.

Le dosage des facteurs de coagulation se fait par méthode chromométrique, il est basé sur le pouvoir de correction par le plasma à tester du temps de coagulation d'un plasma dépourvu électivement du facteur de coagulation à doser : le temps de coagulation sera en fonction de la quantité de ce facteur dans le plasma à tester. Les résultats sont exprimés en pourcentage de la normale.

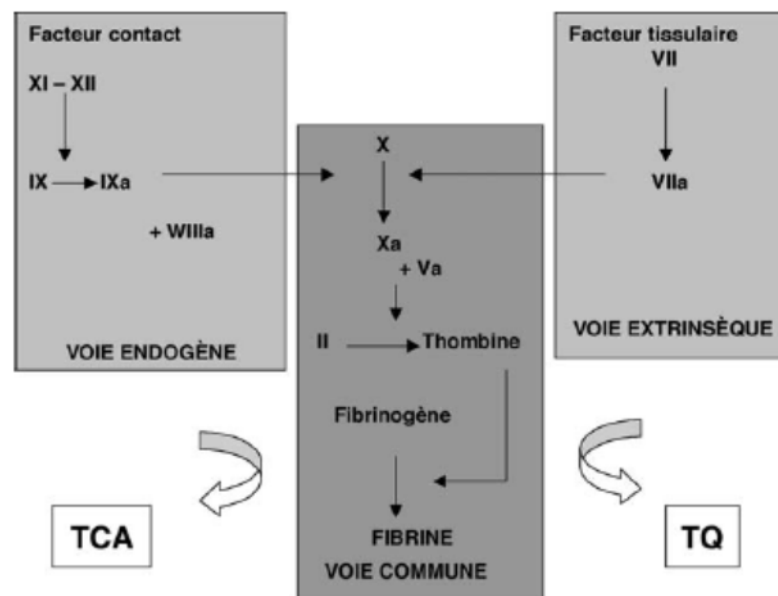


Figure 9 : L'exploration in vitro de la coagulation [26].

Dans certains cas on a recours au dosage antigénique par méthode immunologique des facteurs de coagulation. Une différence des taux retrouvés par les méthodes fonctionnelles et antigéniques traduit un déficit qualitatif du facteur considéré [25].

*CHAPITRE II : LES PATHOLOGIES
DES FACTEURS DU COMPLEXE
PROTHROMBINIQUE*

Introduction

Dans la réalité, il existe deux types de déficits : les déficits constitutionnels et les déficits acquis. Les deux types peuvent exister sous forme combinée ou isolée. Les déficits acquis sont prédominants comparés à ceux constitutionnels, qui sont rares. Aussi, les déficits acquis existent exclusivement sous forme combinée. Les anomalies constitutionnelles isolées sont rares. Par contre, celles combinées sont exceptionnelles à l'instar des déficits combinés en FV et FVIII.

Le complexe prothrombinique est constitué des facteurs de coagulation FII, FVII, FX et FV, qui sont synthétisés par le foie. La synthèse hépatique des 3 premiers (FII, FVII et FX) nécessite la présence de la vitamine K. Leur diagnostic est orienté par un allongement du TQ associé ou non à celui du TCA, confirmé ainsi par leur dosage spécifique. Ces anomalies héréditaires se transmettent selon un mode autosomique récessif. De ce fait, ces affections touchent les 2 sexes et qu'elles sont favorisées par les mariages consanguins.

Dans ce chapitre, on s'intéresse essentiellement à l'étude des déficits constitutionnels sous ces deux formes isolée et combinée.

1. Les déficits constitutionnels des facteurs du complexe prothrombinique

1.1. Les déficits isolés

1.1.1. Déficit constitutionnel isolé en Facteur VII

a. Description

Le déficit congénital en facteur VII est une affection héréditaire rare, décrite pour la première fois en 1951, par Alexandre [27]. Il s'agit d'une coagulopathie caractérisée par une extrême hétérogénéité biologique (déficit de type quantitatif ou le plus souvent qualitatif), moléculaire (plus de 250 mutations différentes décrites) et clinique sous différentes formes :

- ❖ Des formes totalement asymptomatiques avec des taux d'activité inférieurs à 5% voire même 1%.
- ❖ Des formes modérées tardives comprenant des hémorragies cutanéomuqueuses (forme la plus fréquente).
- ❖ Des formes sévères avec des hémarthroses récidivantes.
- ❖ Des formes rares gravissimes avec des hémorragies intracérébrales néonatales [28].

Cette maladie est transmise selon le mode autosomique récessif. Le gène défectueux est localisé sur le chromosome 13, en conséquence, les deux sexes peuvent être également atteints. Seuls les patients homozygotes ou hétérozygotes composites peuvent présenter un syndrome hémorragique. Par ailleurs, les sujets hétérozygotes sont asymptomatiques.

b. Épidémiologie

Le déficit constitutionnel en FVII est le plus fréquent des coagulopathies rarissimes, avec une prévalence estimée entre 1 / 300 000 et 1 / 500 000. Cette dernière est significativement augmentée dans les pays où les mariages consanguins sont élevés [29].

c. Diagnostic biologique

Le diagnostic du déficit en FVII est suspecté devant un syndrome hémorragique associant un allongement du temps de Quick (TQ) et un TCA normal. Cette association mène à une demande d'un dosage du FVII, sachant que les taux retrouvés peuvent être extrêmement différents suivant le réactif utilisé par le laboratoire. Lors du diagnostic différentiel, le déficit acquis en FVII, peut manifester au début des traitements anticoagulants, des hypovitaminoses K, des avitaminoses K ou lors des sepsis graves [1,27, 28,29].

d. Manifestations cliniques

Pour le déficit en FVII, il n'y a pas de corrélation entre la sévérité des manifestations cliniques et le taux plasmatique. Les patients ont souvent des saignements identiques à ceux des hémophilies, avec des signes hémorragiques survenant précocement dans la vie. Ce qui représente un risque de l'hémorragie du cordon ombilical, à la naissance ou de céphalhématome. Les signes les plus fréquents sont les saignements cutanéomuqueux : épistaxis, ecchymoses spontanées, ménorragies, gingivorragies.

La gravité de la pathologie provient de l'hémarthrose, susceptible de générer une arthropathie chronique, des hémorragies digestives, mais surtout des saignements du système nerveux central. Souvent, il existe une tolérance assez bonne aux gestes invasifs, et ce même s'ils sont effectués sur des déficits sévères et sans traitement substitutif, au préalable. De plus, certains patients restent asymptomatiques malgré des taux très faibles, voir non dosables [1].

e. Prise en charge thérapeutique

Le traitement est indiqué en cas d'accident hémorragique aigu ou en prophylaxie avant une intervention chirurgicale. L'administration de plasma frais congelé est peu efficace en raison de sa faible teneur en facteur VII, conduisant à la transfusion de volumes trop importants, sans compter le risque de transmission infectieuse. La perfusion du concentré PPSB est de loin utilisée, vu le risque des complications thromboemboliques.

En 1983, le facteur VIIa plasmatique a été utilisé avec succès, chez un hémophile porteur d'un inhibiteur. Ainsi, depuis 1996 un traitement à base d'un facteur VII d'origine recombinante (rFVIIa), a été mis sur le marché. Ce dernier est d'une excellente efficacité et possède une très bonne tolérance. Il est prescrit pour le traitement des hémorragies majeures et mineures des patients hémophiles, en cas de déficit en F VII et dans les thrombasthénies de Glanzman. La dose utilisée dépend de l'indication. Dans le cas des déficits en facteur VII, la dose recommandée est de 15 à 30 mg/kg toutes les 4 à 6 h, jusqu'au contrôle de l'hémorragie. Lors d'une intervention chirurgicale, des injections prophylactiques sont indiquées comme suivant : en préopératoire, une dose 20 à 30 mg/kg en facteur VII est administrée. Par contre en postopératoire, une autre dose de 5 à 10 mg/kg est utilisée toutes les 4 à 6 h, durant 5 à 10 J. dans le cas d'un désalignement grave et répétitif, un traitement de longue durée à raison de injections par semaine, a été proposé par certains auteurs [29].

1.1.2. Déficit constitutionnel isolé en Facteur V

a. Historique

La proaccélélerine a été identifiée durant les années quarante (Owren, 1943 ; Quick, 1944). Le premier cas de déficit constitutionnel en FV a été identifié pour la première fois, en 1943 en Norvège par Owren. Le cas index a été une jeune femme de 29 ans « MARRY », souffrant d'épistaxis prolongées, de ménorragies aiguës avec des ecchymoses et hémorragies prolongées post-traumatiques. Owren démontra qu'elle avait un déficit en un facteur pro-coagulant encore inconnu, qu'il appela facteur V. Il a appelé ce trouble la « Para hémophilie ». Ce facteur a ensuite été renommé « Proaccélélerine ». Ce même facteur labile a été encore identifié indépendamment par quick en 1944 [30,31].

b. La génétique

✓ Transmission du déficit en FV

Le déficit en facteur V est une maladie héréditaire de la coagulation. Elle est transmise des parents aux enfants, qui naissent avec la maladie. Il s'agit d'un trouble autosomique récessif : chaque parent doit transmettre un gène défectueux, pour que l'enfant manifeste la maladie. Lorsqu'un enfant reçoit un gène responsable du déficit en facteur V, d'un seul parent uniquement, il ne sera pas affecté [30].

✓ Gène du facteur V

Le facteur V est un polypeptide monocaténaire de 330 k Da, codé par un gène de plus de 80 Kb situé sur le bras long du chromosome 1 dans la région 1q 21-25, qui comprend 25 exons [33]. Ce gène est transcrit en ARNm de 6,8 kb et traduit en un propeptide contenant 2224 acides aminés. La protéine mature est formée de 2196 acides aminés organisés en plusieurs types de domaines [31].

✓ Mutations à l'origine du déficit

Les déficits congénitaux du FV proviennent soit des mutations propres au gène du FV ou à celles des gènes qui affectent le transport ou le stockage du FV. Par exemples, les mutations dans LMAN1 ou MCFD2 mènent au déficit combiné en FV et FVIII [32]. Les deux tiers, des mutations responsables du déficit en FV sont représentées par les mutations « non-sens ». Le tiers restant est représenté par des petites insertions, les mutations « faux-sens », dont la plupart sont regroupées dans les domaines A et C. Cependant, aucune mutation n'est trouvée dans le domaine B [33].

c. Épidémiologie

Le déficit en facteur V est une pathologie très rare dans la population générale. Son incidence est estimée à 1 / 1 000 000 [30]. Cette pathologie se manifeste à tout âge, par un syndrome hémorragique dont la sévérité est variable. Il n'y a pas de différence significative du taux du FV observée, entre les hommes et les femmes, ni entre les différents groupes sanguins [34]. Par ailleurs, le déficit en FV est plus fréquent dans les pays à consanguinité élevée [36].

d. Diagnostic biologique

Le diagnostic se base sur l'allongement du temps de Quick et du temps de céphaline activée, avec un taux de fibrinogène et un bilan hépatique, normaux. Ces derniers permettent d'éliminer une hypo ou afibrinogénémie et une éventuelle origine acquise [32]. Le diagnostic biologique de certitude repose sur la mise en évidence, d'une baisse isolée du taux plasmatique du FV (en général < 70%) et en absence de toute cause secondaire, du déficit [35]. Lorsqu'un diagnostic donne lieu à un déficit en FV, un dosage de FVIII est nécessaire pour distinguer entre un déficit en FV isolé ou combiné (FV et FVIII) [32]. L'exploration clinique est utile pour distinguer l'origine congénitale ou acquise d'un déficit en FV.

e. Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques sont variables et les saignements sont parfois mineurs, voir même absents. Les symptômes les plus observés sont l'ecchymose, l'épistaxis, les ménométrorragies, l'hémorragie survenant après un traumatisme, lors d'un geste invasif (circoncision, une extraction dentaire, intervention chirurgicale...etc.). Parfois, des hématomes profonds et des hémarthroses sont observés. Les hémorragies cérébrales ante- ou post-natales sont des exceptions. Les formes les plus sévères se manifestent à un âge précoce. Il n'existe aucune relation, entre le taux plasmatique de FV et la sévérité des saignements, qui est plus en rapport avec le taux plaquettaire de FV [36].

f. Prise en charge thérapeutique

Il s'agit d'un traitement substitutif du facteur V, en fonction de la nature du saignement et du taux plasmatique du FV, sachant qu'il n'existe pas de concentré de ce dernier [37]. Les différents traitements utilisés en thérapie sont :

- Le plasma frais congelé

Le plasma est la composante du sang qui contient tous les facteurs de coagulation ainsi que d'autres protéines. Le PFC permet de traiter les troubles de coagulation rares en l'absence du concentré du facteur V [37]. C'est le traitement habituel du déficit en FV. D'autres parts, l'utilisation d'une grande quantité de plasma mène à une surcharge de volume sanguin. Cette complication a parfois besoin d'être corrigé par les diurétiques ou l'échange du plasma qui a été utilisé.

- Transfusion plaquettaire

La transfusion de plaquettes peut fournir une source de FV qui est plus résistante à l'inhibition par les anticorps circulants [32].

- Le facteur VIIa recombinant

Le facteur VIIa recombinant peut remplacer le PFC pour le traitement du déficit en FV. Actuellement, il est seulement approuvé chez les patients ayant un déficit en FVII et ceux avec des inhibiteurs [32].

1.1.2. Déficit constitutionnel isolé en facteur X

Le déficit constitutionnel en facteur X est un trouble de la coagulation rarissime. Il est à transmission autosomique récessive, pouvant se manifester par des complications variées, selon la sévérité de la maladie. La classification de la sévérité du déficit en FX est basée sur la mesure de l'activité coagulante (C) [38].

Par conséquent, on définit plusieurs types de déficits :

- FX sévère : $C < 0,01$ UI/ml.
- FX modéré : C entre 0,01 et 0,05 UI/ml.
- FX faible : C entre 0,06 et 0,10 UI/ml.

a. Historique

Durant les années cinquante, deux équipes de chercheurs indépendants ont identifié le déficit en facteur X. Initialement, en 1956 Telfer et coll. ont rapporté le cas d'une jeune patiente, nommée Prower et âgée de 22 ans, qui manifestait des troubles de la coagulation, dû à un déficit en FX. Plus tard, en 1957 Hougie et coll. ont aussi décrit un profil de coagulation anormal chez un jeune homme de 36 ans, nommé Stuart. Alors, les expériences menées au laboratoire ont montré que le mélange des échantillons de sang de Prower et de Stuart ne corrigeait pas le problème de coagulation. Ce qui a permis de conclure que les deux individus manquaient du même facteur de coagulation. Ce dernier a été nommé « facteur Stuart-Prower », actuellement connu sous le nom « facteur X » [39].

b. Épidémiologie

❖ Fréquence

Dans la forme homozygote, la prévalence est estimée à 1 pour 500 000 individus. Dans sa forme hétérozygote, la prévalence est de 1 pour 500 à 1 pour 2000 individus [40]. La fréquence dans les populations où le mariage consanguin est commun est multipliée par huit à dix [41]. Il existe environ 50 cas seulement de déficit congénital en facteur X, qui ont été documentés à travers le monde [40].

❖ Sexe

Le rapport hommes / femmes atteint par le déficit FX est égale à 1. Ainsi, les deux sexes sont touchés de façon égale par cette anomalie [41].

❖ Âge

Le déficit congénital en facteur X peut se manifester à n'importe quelle période de la vie. Généralement, les cas plus graves se manifestent durant la période de l'enfance [40].

c. Type de déficit

La classification du déficit en facteur X est basée sur les résultats des tests immunologiques et fonctionnels au laboratoire. Dans le déficit de type I, l'activité fonctionnelle et le niveau d'antigène sont proportionnellement diminués, comme dans le cas du patient Stuart. Cependant, pour le déficit de type II, représenté par Prower, le niveau antigénique est quasi normal, tandis que l'activité de FX est réduite. Ce qui indique la présence d'un FX dysfonctionnel [42].

d. Génétique

Le gène du FX est localisé sur le bras long du chromosome 13 (13q34). Il s'étend sur 27 kb et comporte sept introns et huit exons, dont chacun code pour un domaine fonctionnel spécifique dans la protéine [38] :

- L'exon 1 code pour le peptide signal.
- L'exon 2 pour le propeptide et le domaine Gla-riche.
- L'exon 3 code une courte région de liaison composée d'acides aminés aromatiques.
- L'exon 4 et 5 pour le second domaine EGF.
- L'exon 6 pour le peptide d'activation.
- Les exons 7 et 8 pour le domaine catalytique.

La plupart des mutations du gène FX responsable des maladies chez l'homme sont des substitutions des paires de bases simples. Plus de 105 mutations du gène FX ont été identifiées, dont la plupart sont des mutations faux-sens. La majorité des mutations se trouvent dans l'exon 8. Le nombre de mutations situées dans chaque exon est proportionnel à la longueur de l'exon lui-même [43].

e. Diagnostic

Un déficit en FX est suspecté devant un syndrome hémorragique et/ou devant un allongement du temps de Quick et celui de céphaline activé. Ce dernier est parfois normal dans les déficits mineurs en FX. Le dosage spécifique du FX permet de confirmer ou d'infirmer ce déficit. Lorsque le déficit en FX est confirmé sur deux prélèvements effectués à distance, il est nécessaire d'éliminer les causes acquises, puis de demander un dosage antigénique du FX afin de typer le déficit. L'étude du gène codant le FX permet de rechercher la mutation causale mais elle n'est pas nécessaire au diagnostic [38].

f. La symptomatologie

Les déficits constitutionnels en FX sont caractérisés par un phénotype hémorragique de sévérité extrêmement variable. Il existe une bonne corrélation entre les taux de FX et la symptomatologie. Les hémorragies sont d'autant plus sévères que le déficit est profond. Les patients avec déficit en FX de type hétérozygote sont le plus souvent asymptomatiques. Les homozygotes ont une tendance hémorragique variable selon l'activité du facteur X [38]. Les déficits sévères présentent des complications hémorragiques dès la naissance telle que des saignements au niveau du cordon ombilical ou des hémorragies du système nerveux central.

g. Prise en charge thérapeutique

Il n'y a pas de concentrés de FX commercialisés. Il faut donc avoir recours Kaskadil, traitement à base du PPSB. Selon l'importance du déficit, les doses nécessaires varient de 20 à 40 UI/kg. Le PPSB contient en moyenne pour chaque 10 ml de solution reconstituée, 400 UI de FX et 250 UI de FIX. Un taux de 10 à 15 % de FX suffit pour arrêter les hémorragies. Le taux de récupération du FX est de 1,7 %. Ainsi, une dose de 1 UI/kg de FX, augmente d'environ 1,7 % le taux circulant. La demi-vie du FX étant de 40 heures, alors une injection quotidienne est suffisante. Comme pour tous les autres déficits, l'alternative est le plasma frais congelé à la dose de 15 à 20 ml/kg [1].

1.1.3. Déficit constitutionnel isolé en Facteur II

a. Description

La carence congénitale en facteur II est un trouble autosomique récessif très rare, qui peut entraîner une diathèse hémorragique. Génotypiquement, les individus sont soit homozygotes pour un gène de prothrombine défectueux, soit un hétérozygote composé avec différents gènes de prothrombine mutés, hérités de chaque parent. Phénotypiquement, elle se caractérise soit par une faible production de prothrombine normale, soit par une production quasi normale de prothrombine dysfonctionnelle.

➤ Le déficit de type I

Il est connu sous le nom de déficit vrai en prothrombine ou « hypoprothrombinémie ». Il est caractérisé par des taux plasmatiques de prothrombine inférieurs de 10 % à la normale, avec une diminution de l'activité prothrombine. Ces patients présentent les symptômes suivants : des saignements sévères dès la naissance, notamment une hémorragie du cordon ombilical, des hématomes, des ecchymoses, une hématurie, un saignement des muqueuses, des hémarthroses, des saignements intracrâniens, des saignements gastro-intestinaux et des ménorragies.

➤ Le déficit de type II

Connue sous le nom de « dysprothrombinémie », se caractérise par une synthèse normale ou au-dessous de la normale d'une protéine dysfonctionnelle. Les symptômes de saignement sont plus variables, selon la quantité d'activité fonctionnelle résiduelle. Les différents allèles du gène de la prothrombine peuvent entraîner une « Hypoprothrombinémie » ou une « dysprothrombinémie », et les individus hétérozygotes composites ont des manifestations variables. Les porteurs de mutations hétérozygotes, qui ont des taux plasmatiques entre 40 et 60% de la normale, sont généralement asymptomatiques, mais peuvent montrer des saignements après une extraction dentaire ou des procédures chirurgicales [44,45].

b. Génétique

Le gène du facteur II se localise sur le chromosome 11. Les dysprothrombinémies sont le plus souvent la conséquence de mutations faux sens qui altèrent une ou plusieurs fonction(s) de la molécule. Plusieurs anomalies sont décrites : anomalies de clivage de la prothrombine, anomalies du site actif de la thrombine, mutations situées dans l'exosite I, mutations localisées dans le site de liaison au Na⁺, mutations dans le domaine des Gla, hypoprothrombinémies constitutionnelles, mutations faux sens dans le propeptide, mutations faux sens dans la région située entre le domaine Gla et le domaine Kringle 1, mutations faux sens dans les domaines Kringle, anomalies affectant l'épissage, insertion d'un nucléotide, délétions d'un ou plusieurs nucléotides et des mutations non-sens [46].

c. Épidémiologie

La prévalence des déficits sévères en FII serait de 1 pour 1 million, voire 1 pour 2 millions. Les patients homozygotes (ou hétérozygotes composites) ont habituellement des taux entre 2 et 20 % et il n'a pas été reporté dans la littérature de cas de déficit en FII avec des taux inférieurs à 1 % (considéré comme non dosables). Il semble donc que l'absence de FII soit létale.

Les hétérozygotes sont habituellement asymptomatiques, mais il a été décrit chez les patients ayant des taux de FII à 50 % des épistaxis et des saignements après extractions dentaires. À côté des déficits vrais, existe un nombre restreint de dysprothrombinémies entraînant une discordance entre les dosages immunologiques et fonctionnels du FII [35].

d. Diagnostic biologique

Le diagnostic de déficit en FII doit être évoqué devant un allongement du TQ associé à un allongement du TCA. En dehors des déficits isolés en fibrinogène, en FX, en FV, les diagnostics différentiels sont à nouveau l'hypovitaminose K et l'insuffisance hépatocellulaire. Dans les anomalies acquises, il faut noter la possibilité de déficit acquis en FII lors du syndrome des antiphospholipides (SAPL). L'existence d'un syndrome hémorragique chez un patient ayant un anticoagulant lupique doit faire rechercher un déficit associé en FII [35].

e. Manifestations cliniques

L'expression clinique est très variable. Les déficits quantitatifs s'accompagnent de manifestations hémorragiques qui peuvent être graves, en particulier chez les homozygotes ou hétérozygotes composites où elles sont assez bien corrélées à la concentration plasmatique de prothrombine. Le risque hémorragique est beaucoup plus variable en cas de dysprothrombinémie, et mal corrélé à l'activité biologique de la prothrombine mesurée dans le plasma [44]. Les manifestations hémorragiques sont modérées, voire absentes chez l'hétérozygote et parfois plus sévères chez les homozygotes. On peut observer des épistaxis, des hématomes, des ménorragies, des hémorragies post-traumatiques et des hémorragies ombilicales. Des avortements à répétition ont été rapportés chez des femmes atteintes d'un déficit sévère en prothrombine [1].

f. Prise en charge thérapeutique

Il n'existe pas de concentré spécifique en FII. Le PPSB (Kaskadil) est donc utilisé. Ce produit contient pour 10 ml de solution reconstituée 370 UI de FII et 250 UI de FIX. Le taux de récupération du FII est de 2 %. 1 UI/kg de FII augmente donc le taux circulant d'environ 2 %. Les doses de FII injectées en cas d'accident hémorragique sont de 20 à 40 UI/kg selon l'importance du déficit, le but étant d'obtenir un taux de 20 à 30 %. La demi-vie du FII est longue (72 h). Une injection par jour, voire tous les 2 jours, est donc souvent suffisante [1].

1.2. Les déficits combinés

1.2.1. Les déficits constitutionnels combinés en facteur V et VIII

a. Épidémiologie

Le déficit combiné en facteur V et VIII de la coagulation est une maladie hémorragique héréditaire extrêmement rare. Sa prévalence est estimée à 1 pour 1 000 000 au sein de la population générale [47,48]. Cependant, elle est plus élevée dans les régions où les mariages consanguins se pratiquent encore comme les juifs Séfarades du Moyen Orient, qui fut la population la plus étudiée depuis de nombreuses années. À ce jour, une centaine de familles ont été décrites, dont la moitié est originaire du pourtour méditerranéen (Italie, Algérie, Tunisie, Turquie...) et l'autre moitié se répartissant entre l'Amérique du Nord et du Sud, le Japon et l'Inde [49].

b. Mutations et physiopathologie

Cette anomalie de la coagulation est due à des mutations soit du gène LMAN1 (situé sur le chromosome 18q21) soit du gène MCFD2 (situé sur le chromosome 2p21). Ces gènes codent respectivement pour deux protéines ERGIC-53 et MCFD2 constituant le complexe ERGIC35/MCFD2 qui sert de récepteur facilitant le transport intracellulaire du FV et FVIII entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi [50, 51, 52,53]. Ces mutations induisent soit à la présence d'une protéine ERGIC-53/MCFD2 non fonctionnelle (déficit qualitatif) ou son absence (déficit quantitatif), ce qui empêche le transport des deux facteurs de la coagulation V et VIII et donc la diminution simultanée de leur taux plasmatique entre 5 et 30% de la normale. Les mutations responsables de ce déficit peuvent toucher n'importe quelle partie du gène. À noter que 70% des mutations concernent le gène LMAN1 et 30% concernant le gène MCFD2. Les mutations de MCFD2 induisent habituellement des taux plus faibles de facteurs V et VIII que les mutations de LMAN-1.

À ce jour, plus de 38 mutations de LMAN1 et 20 mutations de gène MCFD2 ont été décrites. Les mutations les plus fréquentes de gène LMAN1 sont des insertions, délétions, mutations non-sens, et des mutations de site d'épissage qui conduisent à la destruction complète de la fonction de la protéine. La majorité des mutations de gène MCFD2 sont des insertions, délétions, mutations faux sens et de site d'épissage, dont certaines sont observées exclusivement au moyen orient [47,52,54,55].

c. Manifestations cliniques

Le déficit combiné en facteur V et VIII se manifeste le plus souvent par des signes hémorragiques légers à modérés. Les hémorragies sont soit spontanées, soit provoquées par un traumatisme minime ou suite à un acte chirurgical. Ces symptômes les plus fréquents sont des épistaxis, ecchymoses gingivorragies, saignements après extraction dentaire et des hémorragies post opératoire. Des ménorragies et des saignements en post-partum ont également été signalés chez les femmes atteintes. À noter que dans de rares cas le saignement était plus grave à titre d'hémorragie du cordon ombilical ou d'hémarthrose. D'autres symptômes graves tels que des saignements gastro-intestinaux et du système nerveux central ont été rapportés chez quelques patients. En générale la symptomatologie clinique du déficit combiné en facteur V et VIII n'est pas plus prononcé que dans celui des déficits isolés du facteur V ou facteur VIII [51,52 ,53 ,56].

d. Prise en charge thérapeutique

Le traitement du déficit combiné en facteur V et VIII dépend de la nature du saignement et du taux plasmatique des facteurs V et VIII. Les épisodes hémorragiques sont généralement traités à la demande et ne nécessitent pas une prophylaxie régulière, sauf dans des cas spécifiques d'épisodes hémorragiques récurrents sévères. Des sources en facteur V et VIII sont nécessaires et leur demi-vies plasmatique (FV : 36 h ; FVIII : 10–14 h) doivent être pris en considération [47, 54,57]. En absence de concentré de FV disponible, le FV ne peut actuellement être remplacé que par l'administration de PFC de préférence viro-inactivé.

En revanche, un grand nombre de produits sont disponibles pour le remplacement de facteur VIII, y compris le PFC, le concentré de FVIII plasmatique ou recombinant (en cas de déficit modéré et sévère en FVIII), en outre l'hormone synthétique la desmopressine (DDAVP, dans les cas de déficit léger en FVIII) peut également être utilisé [56].

Le PFC est administré afin d'augmenter le niveau du FV au moins à 25 UI/dl. La dose initiale doit être 15-20 ml/kg, suivi par des petites quantités, tels que 5 ml/kg toutes les 12 h en ajustant la posologie en fonction des niveaux du FV. Pour la chirurgie ou en cas d'hémorragie grave, des études récentes ont recommandé de maintenir l'activité du FV au niveau 20-25%.

Le taux de FVIII doit être augmenté au moins à 30-50 UI / dl pour le traitement des épisodes hémorragiques mineurs et au moins à 50-70 UI / dl pour les épisodes hémorragiques plus sévères. La desmopressine (DDAVP ; 260 µg par voie intra-nasale ou 0,3 µg/kg par voie sous-cutanée), peut également être utilisé avec succès en cas d'épisodes hémorragiques mineurs afin d'augmenter encore le taux de FVIII, mais son efficacité sur le patient doit être testée. Pour les épisodes hémorragiques sévères, les concentrés de FVIII plasmatique ou recombinant sont le traitement de choix.

Pour la prévention des risques hémorragiques de la chirurgie, le traitement consiste en l'administration du concentré du FVIII 30 min avant l'intervention puis toutes les 12 heures pour maintenir les niveaux de FVIII au-dessus de 50 UI/dl, et de PFC toutes les 12 h pour atteindre des niveaux minimaux du FV de 25 UI/dl, jusqu'à ce que la cicatrisation soit établie.

1.2.2. Déficit constitutionnel combiné en facteurs vitamine K-dépendants

Connue depuis 40 ans, une affection hémorragique très rare à transmission autosomale récessive entraîne un déficit dès la naissance en facteurs à synthèse vitamine K-dépendante (FII, VII, IX, X, protéines C, S et Z [PC, PS et PZ], et ostéomalacie). Ce déficit est dû à des mutations des gènes codant soit la gamma-glutamyl carboxylase (GGCX, situé sur le Chromosome 2p) soit la sous unité 1 de la complexe vitamine k époxyde-réductase (VKORC1 situé sur le chromosome 16p). Ces deux protéines sont nécessaires à la gamma-carboxylation, une modification post-traductionnelle indispensable pour convertir les facteurs vitamine k dépendants en forme active. Les anomalies osseuses et les anomalies du développement associées sont dues au défaut de la gamma-carboxylation de plusieurs protéines non impliquées dans la coagulation.

À ce jour, plus de 18 mutations sur le gène GGCX ont été signalés, et la majorité d'entre eux sont des mutations ponctuelles. Il semble qu'une mutation faux-sens au niveau de l'acide aminé 98 qui conduit à la substitution du tryptophane par l'arginine est la seule mutation rapportée impliquant le gène VKORC. Les hémorragies sont assez fréquentes et parfois très sévères avec de rares cas d'hémorragie intracérébrale. Le TQ est très allongé et toutes les protéines à synthèse vitamine K-dépendante sont diminuées.

L'injection d'une dose thérapeutique de vitamine K modifie peu ou pas la coagulation. Le diagnostic différentiel comporte l'élimination d'une prise - délibérée (syndrome de Münchhausen), accidentelle, voire criminelle - de warfarine. Rappelons que cette substance est utilisée comme raticide.

Une exploration hépatique est indiquée de même que la recherche d'une malabsorption ou d'un régime alimentaire dépourvu de vitamine K. Bien entendu, l'avitaminose K du nourrisson est devenue très rare depuis l'administration systématique à la naissance de cette vitamine. Le traitement comporte de fortes doses de vitamine K à une posologie pouvant atteindre 50 mg/j. Les transfusions de plasma frais, congelé, décongelé et sécurisé constituent le traitement classique des accidents hémorragiques. Curieusement, d'exceptionnels accidents thromboemboliques ont été rapportés [55, 58].

2. Déficit combiné acquis en facteurs du complexe prothrombinique

Ils sont fréquents et le plus souvent combiné, leur étiologie est en général une avitaminose K ou une atteinte hépatique. Un déficit combiné entre les 3 facteurs de coagulation vit K dépendants constituant le complexe prothrombinique (FII, FVII et FX) est liée à un trouble du métabolisme de la vitamine K acquis par cholestase, maladie cœliaque ou résection intestinale étendue. Il faut donc vérifier si le patient reçoit des antivitamines K, puis rechercher un obstacle biliaire et une malabsorption.

Un déficit combiné entre tous les facteurs du complexe prothrombinique (FII, FV, FVII et FX) est surtout en relation avec l'insuffisance hépatocellulaire (cirrhoses, hépatites carcinomes hépatocellulaire, etc.) et autres maladies hépatiques, et dont l'administration de vit K ne modifie pas les taux plasmatiques de ces facteurs de coagulation.

Les premiers facteurs atteints sont ceux dont la demi-vie est plus courte comme le facteur VII et le facteur X. En cas d'atteinte parenchymateuse importante, il apparait alors une diminution des taux de facteur V [59].

PARTIE PRATIQUE

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. Population d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 15 mois allant du 1er janvier 2019 jusqu'au 31 mars 2020 au niveau de l'unité d'hémostase du laboratoire d'hémiobiologie du Centre Hospitalo-universitaire NEDDIR MOHAMMED de Tizi Ouzou.

La population d'étude regroupe d'une part des patients hospitalisés au niveau de différents services du CHU dont les prélèvements sont acheminés au laboratoire d'hémostase avec un résumé clinique, d'autre part des malades adressés à titre externe pour exploration par leur médecin traitant.

C'est une étude sur registre qui a concerné 100 patients explorés à la recherche d'un déficit en facteur de la voie exogène.

1. Les critères d'inclusion

Dans cette étude, nous avons inclus :

- Les patients explorés pour trouble de la voie exogène de la coagulation, durant la période allant du 1er janvier 2019 au 31 mars 2020 dans le cadre :
 - D'un bilan préopératoire ou systématique.
 - D'une exploration d'un TP bas isolé.
 - D'une enquête familiale.
 - D'un contrôle d'un déficit déjà connu pour un facteur de coagulation.
- Les patients ayant un TP bas et un TCA allongé avec un Fg normal.
- Les patients présentant un syndrome hémorragique avec un TP subnormal et un TCA normal, sans anomalie de l'hémostase primaire.

2. Les critères d'exclusion

Ils sont exclus de cette étude :

- Les patients explorés en dehors de notre durée d'étude.
- Les patients présentant un TP normal et un TCA allongé (trouble de la voie endogène).
- Les patients présentant un TP bas, un TCA allongé et un fibrinogène bas.
- Les patients sous AVK.

II. Les méthodes

1. L'étape pré-analytique

Cette étape est primordiale pour assurer la fiabilité des résultats. Elle comprend le prélèvement, le transport, le traitement de l'échantillon et la congélation.

1.1. Les modalités de prélèvement

- Le prélèvement à lieu de préférence à jeun voire après un déjeuner léger sans matière grasse, le matin, au repos. Le tabac, le café et l'alcool sont déconseillés dans les heures qui précèdent le prélèvement.
- Par ponction veineuse franche, garrot peu serré et laissé moins d'une minute.
- En utilisant une aiguille dont le diamètre est compris entre 0.7 à 1 mm (19 à 22 G), avec possibilité de Butterfly à condition que le volume mort de la tubulaire soit inférieur à 500 µL. Les seringues sont contre-indiquées.
- Tube sous vide, stérile, en plastique type polyéthylène téréphtalate (PET) ou polypropylène (PP) doublé de PET étanchéifié.
- L'anticoagulant de référence préconisé est une solution de citrate trisodique 0.105 ou 0.109 M en respectant le rapport volume anticoagulant/sang total (un volume de citrate pour neuf volumes de sang).
- Respecter le taux de remplissage du tube (recommandé > 90% ; acceptable > 80 %).
- Agiter le tube par retournements lents deux à cinq fois.

1.2. Transport et traitement de l'échantillon

- Les tubes doivent être acheminés au laboratoire dans le plus bref délai, à température comprise entre 18 et 22 °C, en position vertical en évitant les agitations et vibrations.
- Le test doit être effectué dans un délai allant de 2 à 4 heures au maximum, à température ambiante 15 à 25 °C.
- On obtient un plasma citraté pauvre en plaquettes (PPP) qui nécessite une centrifugation pendant 15 minutes, 2 000 à 2 500 g, entre 10 et 20 °C.
- Il ne faut jamais conserver l'échantillon à +4 °C (risque d'activation du facteur VII).

1.3. Congélation

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

- Double centrifugation (deux fois 15 minutes, 2 000 à 2 500 g) avec décantation du plasma résultant de la première centrifugation en tube plastique polypropylène ou PET.
- Congélation rapide du PPP en tube plastique polypropylène, bouché hermétiquement et rempli au minimum au tiers. Conservation : 1 mois à -20°C . Plusieurs mois à -80°C .
- Décongélation rapide au bain-marie 37°C , 5 à 10 minutes au maximum, jamais à l'étuve, afin d'éviter la dénaturation du fibrinogène et des autres composants plasmatiques labiles.
- Le plasma décongelé doit être homogénéisé par une agitation légère, et le dosage réalisé immédiatement après décongélation.

Identification des échantillons : nom patronymique, nom marital, prénom, date de prélèvement.

2. L'étape analytique

Tous les tests ont été effectués sur semi-automate ou automate.

2.1. Principe de fonctionnement du semi automate START ®4

C'est un analyseur de coagulation semi-automatique doté de 16 puits d'incubation à 37°C , 4 canaux de mesure, minuteries intégrées indépendantes et alarmes sonores pour minuteries. Cet appareil utilise un système de détection électromagnétique qui met à profit l'augmentation de la viscosité due à la formation progressive du caillot en détectant l'arrêt de rotation d'une bille d'acier placée dans le mélange PPP/réactif.



Figure 10 : Coagulomètre start ®4.

2.2. Principe du fonctionnement du STA compact

Le STA Compact Max® est un analyseur de paillasse permettant la réalisation des dosages d'hémostase de routine et spécialisés. Son principe de fonctionnement est basé sur un système de détection viscosimétrique grâce à des capteurs électromagnétique ainsi que sur un principe de détection chromogénique par mesure de la densité optique.



Figure 11 : automate STA Compact.

✓ **Interprétation des résultats**

A. Pour le TQ

- Les valeurs usuelles sont comprises entre 12 et 14 secondes.
- Un rapport TQ Malade/TQ Témoin > 1.2 est pathologique.
- Les résultats sont également exprimés en pourcentage de taux de prothrombine (TP).

La conversion du TQ en TP est possible grâce à la courbe de Thivolle à partir d'un plasma standard (unicalibrator). Les valeurs usuelles du TP sont $\geq 70 \%$.

B. Pour le TCA

- Un rapport TCA Malade/ TCA Témoin $\leq 1,2$ représente une valeur usuelle.
- Un rapport TCA Malade/ TCA Témoin $> 1,2$ est considéré comme allongé.

C. Pour le fibrinogène

- Les valeurs normales varient de 2 à 4 g/l.

2.3. Dosage des facteurs II,V,VII et X

Le principe du dosage consiste à confirmer et de quantifier l'importance d'un déficit suspecté devant un allongement du TQ et/ ou TCA. IL consiste à mesurer, en présence d'un réactif le temps de coagulation d'un système TQ où tous les facteurs sont présents et en excès à l'exception du facteur à doser. Pour chaque dosage, on a utilisé respectivement :

- Plasma immuno-déplété pour le dosage du facteur II (STA- DEFICIENT II).
- Plasma immuno-déplété pour le dosage du facteur V (STA- DEFICIENT V).
- Plasma immuno-déplété pour le dosage du facteur VII (STA- DEFICIENT VII).
- Plasma immuno-déplété pour le dosage du facteur X (STA- DEFICIENT X).

✓ **Interprétation des résultats**

Le taux des facteurs (II, V, VII, X) des échantillons testés s'affiche en temps réel en pourcentage (%) sur le tableau de bord de l'instrument. Le résultat doit être interprété en fonction de l'état clinique et biologique du patient.

Les valeurs usuelles

Le taux plasmatique des facteurs (II, V, X) est généralement compris chez l'adulte entre 70 à 140%.

3. Collecte de données

La collecte des données est faite par le recensement des déficits constitutionnels isolés en facteurs du complexe prothrombinique dans une population d'étude désignée par les critères d'inclusion cités ci-dessus ; à partir du registre des dosages des facteurs de coagulation. Ce registre comporte l'identification du patient et ses données cliniques obtenus à partir de la fiche de renseignement (résumé clinique) ou par interrogatoire, ainsi que les résultats des dosages biologiques.

Des données supplémentaires ont été récupérées à partir des dossiers de patients établis au niveau du laboratoire.

4. Fiche d'exploitation (annexe n°1)

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'une fiche de travail qui comprend les rubriques suivantes :

- L'identité du patient (nom et prénom, âge, sexe, service).
- Le motif d'exploration (exploration d'un TP bas, bilan préopératoire perturbé, contrôle d'un déficit déjà connu...etc.).
- Bilan de coagulation.
- Résultats du dosage spécifique des facteurs II, V, VII, et X (1^{ier} prélèvement, 2^{ème} prélèvement).
- Résultat de l'enquête familiale.
- Autres examens complémentaires.

5. L'analyse des données

La saisie des textes et des tableaux a été faite sur logiciel Word XP et celle des graphiques sur logiciel Excel XP. L'analyse statistique des données a été faite manuellement.

RÉSULTATS

Introduction

Notre population d'étude est constituée de 100 patients qui sont soit hospitalisés au niveau des divers services du CHU NEDIR Mohammed de Tizi Ouzou ou venant consulter à titre externe pour exploration d'un trouble de la voie exogène de la coagulation. Les résultats obtenus sont groupés en :

- Caractéristiques épidémiologiques de la population d'étude.
- Caractéristiques cliniques.
- Résultats des explorations biologiques (TP et TCA, et le dosage spécifique des facteurs du complexe prothrombinique).

1. Les résultats des données épidémiologiques

1.1. La répartition selon l'âge

Notre population regroupe toutes les tranches d'âges avec des extrêmes allant de 19 jours jusqu'à 92 ans.

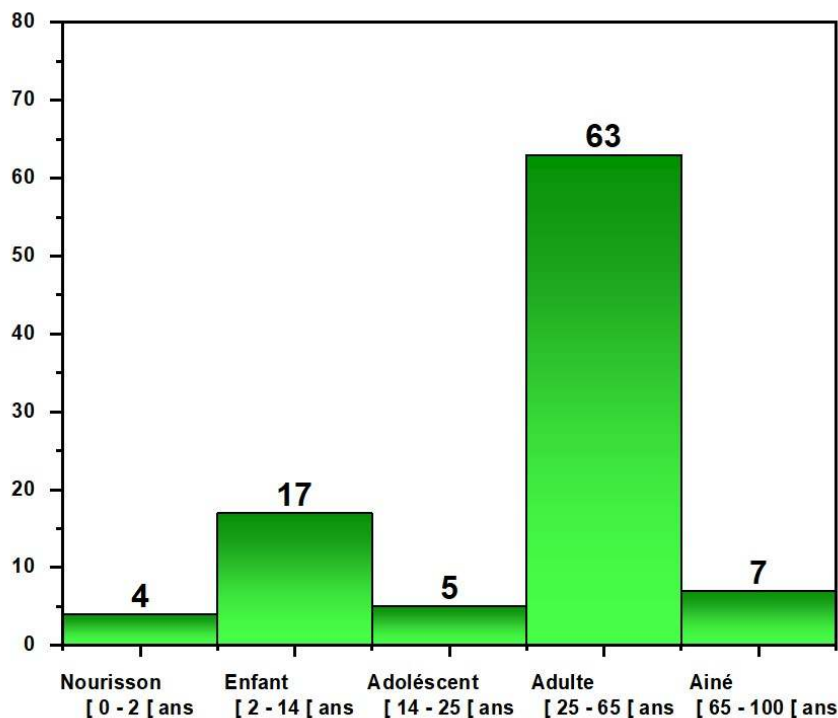


Figure 10 : La répartition de la population selon l'âge.

1.2. La répartition selon le sexe

L'étude de la répartition selon le sexe retrouve 53 % de femmes et 47% d'hommes. Le sexe ratio H/F de 0,9.

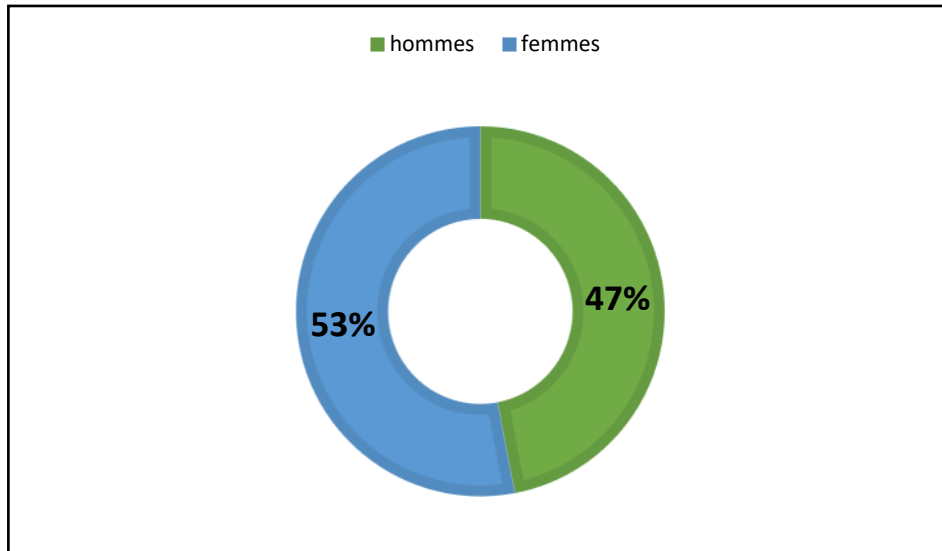


Figure 11 : La répartition de la population selon le sexe.

1.3. La répartition selon le service

Notre population se voit diviser en 2 groupes :

- Un groupe a consulté à titre externe, c'est le cas de la majorité de nos patients (76 %).
- L'autre groupe est constitué de patients hospitalisés au niveau des services suivants : pédiatrie (7%), gastrologie (4 %), réanimation (3%), réanimation-pédiatrique (2%), infectieux (2%), maladies hématologiques (2%), pavillon d'urgence chirurgicale (2%), néphrologie (1 cas), médecine interne (1%).

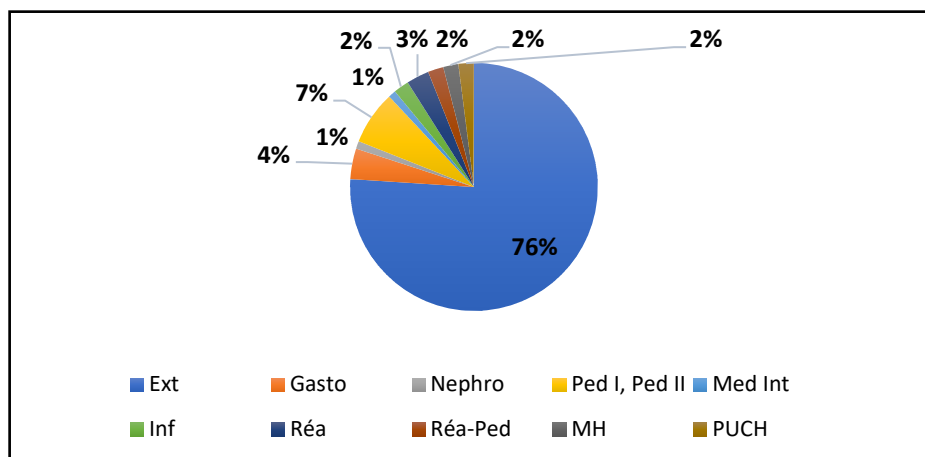


Figure 12 : La répartition de la population selon le service.

2. La répartition selon le motif d'exploration

Sur un total de 100 cas, le bilan d'hémostase était réalisé :

- ❖ Pour 33 patients dans le cadre d'un bilan systématique pour diverses indications (hémopathies, hépatites, insuffisance hépatocellulaire, cirrhose, HTA portale, pancréatites...etc.).
- ❖ Pour exploration d'un TP bas à répétitions, c'est le cas de 29 patients.
- ❖ Dans le cadre d'une enquête familiale pour 27 de nos patients.
- ❖ Dans le cadre d'un bilan préopératoire, c'est le cas de 3 patients.

Alors que 5 patients (5%) se sont présentés pour le contrôle d'un déficit déjà connu. Seuls 3 patients (3%) sont explorés pour un syndrome hémorragique.

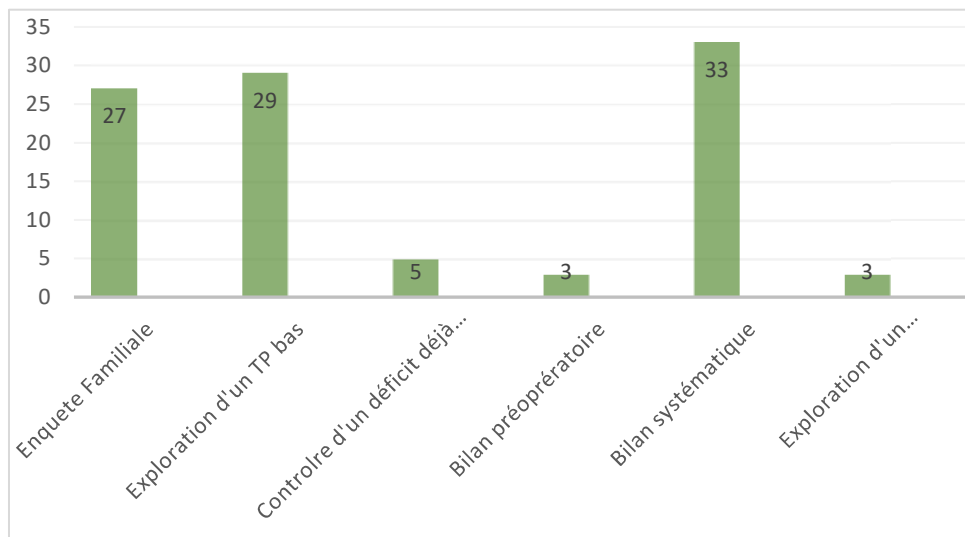


Figure 13 : La répartition de la population selon le motif d'exploration.

3. Les résultats des examens biologiques

3.1. La répartition selon les résultats du TP

La moitié de notre population d'étude (50 patients) ont des taux de prothrombine (TP) variant de 60 à 90%. Des TP compris entre 30 et 60% sont trouvés chez 26 de nos patients, alors que 13 d'entre eux avait des TP supérieurs à 90%. On dénombre 11 cas qui avaient un TP inférieur à 30%.

Tableau 2 : La répartition de la population selon les résultats du TP.

Taux de prothrombine	Nombre de cas	Pourcentage
< 30%	10	10%
[30-50[%	13	13%
[50-70[%	36	36%
[70-100] %	41	41%

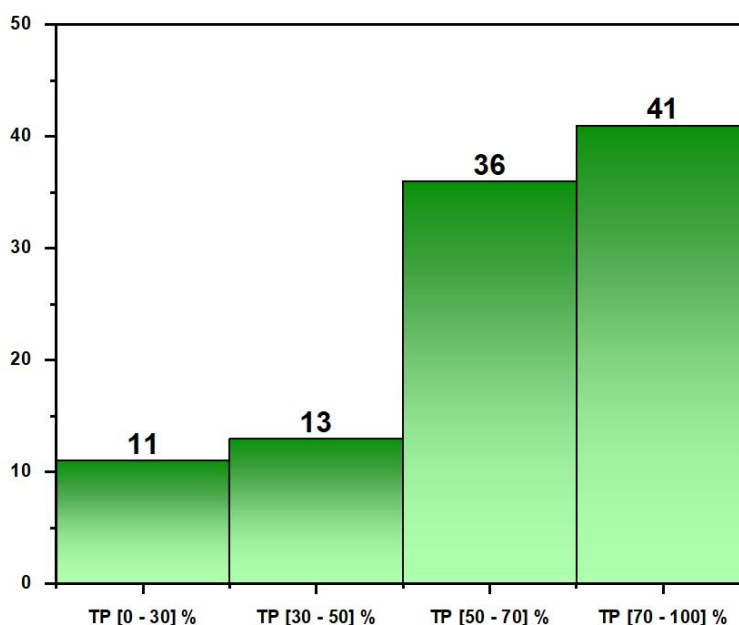


Figure 14 : La répartition de la population selon les résultats du TP.

3.2. La répartition selon les résultats du TCK

Le rapport TCKM sur TCKT (M pour Malade et T pour Témoin) était inférieur ou égal à 1.2 pour 31% de la population (TCK normal) tandis qu'il est supérieur à 1.2 (TCA allongé) pour les 69% restant.

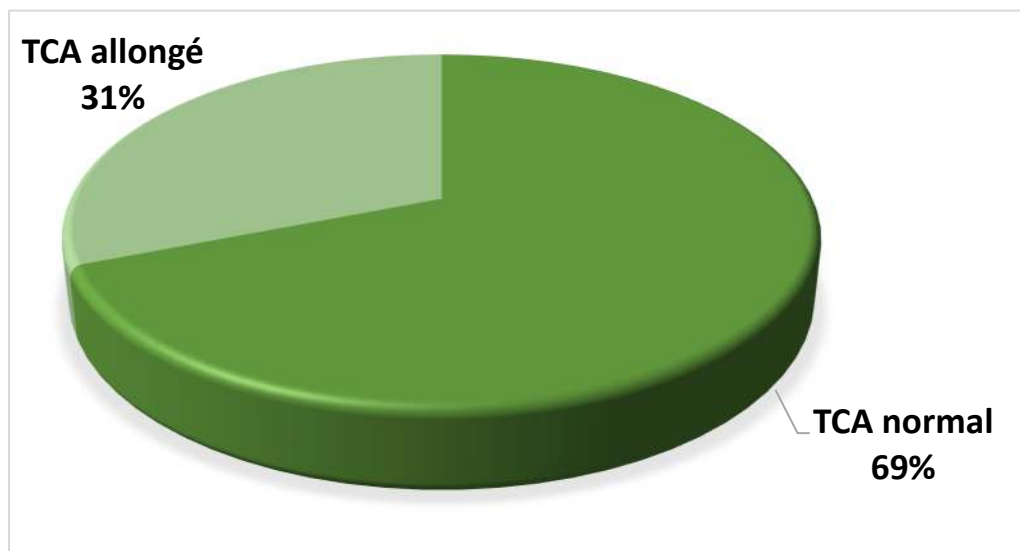


Figure 15 : La répartition de la population selon les résultats du TCK.

3.3. La répartition selon les résultats du dosage du fibrinogène

La majorité de nos patients (72% de la population) ont une concentration normale en fibrinogène avec des valeurs allant de 2 à 4 g/l. Des valeurs inférieures à 2 g/l sont trouvées chez 16 patients. Seuls 14 cas avaient une concentration en fibrinogène avait dépasser 4 g/l.

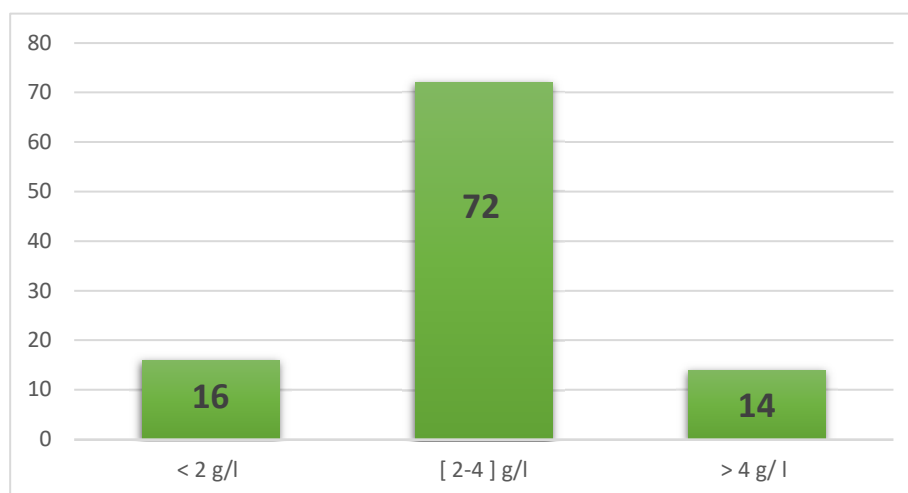


Figure 16 : La répartition de la population selon les résultats du dosage du fibrinogène.

4. Les résultats du dosage spécifique des facteurs du complexe prothrombinique

Le dosage des facteurs du complexe prothrombinique au sein de notre population a révélé 20% de bilans normaux, 37 % de déficits combinés et 43% de déficits isolés.

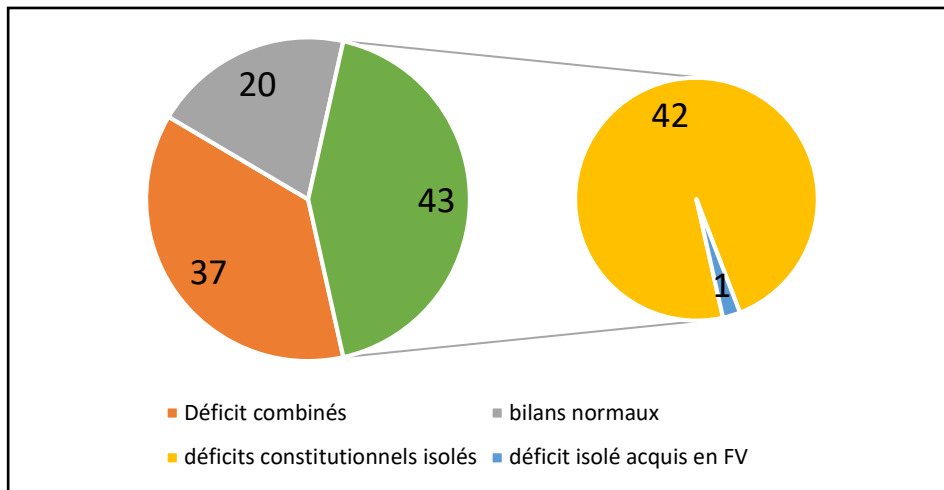


Figure 17 : La répartition de la population selon les résultats du dosage des facteurs du complexe prothrombinique.

5. Les caractéristiques épidémiologiques et biologiques des déficits constitutionnels isolés en facteurs du complexe prothrombinique

5.1. Le déficit constitutionnel isolé en facteur VII

Dans notre série, on a recensé 33 cas de déficits en FVII, représentant 33% de la population d'étude. La fréquence de ce déficit représente 79% des déficits constitutionnels isolés en facteurs du complexe prothrombinique (FVII, FV, FX et FII).

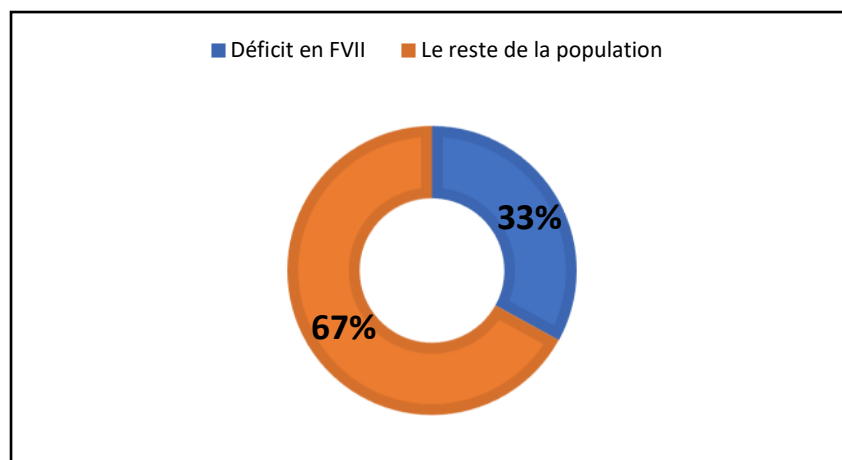


Figure 18 : La fréquence du déficit isolé en FVII dans la population d'étude.

5.1.1. La répartition selon l'âge

L'âge de nos patients varient de 4 ans à 76 ans. La tranche d'âge la plus retrouvée au cours de notre étude avec un pourcentage de 76 % est celle allant de 25 à 65 ans (adultes).

Tableau 3 : La répartition des déficits isolés en FVII selon l'âge.

Catégories d'âges	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Enfant (00 à-14 ans)	6	18
Adolescent (15-24 ans)	1	3
Adulte (25-64 ans)	25	76
Ainé (>65 ans)	1	3
Total	33	100

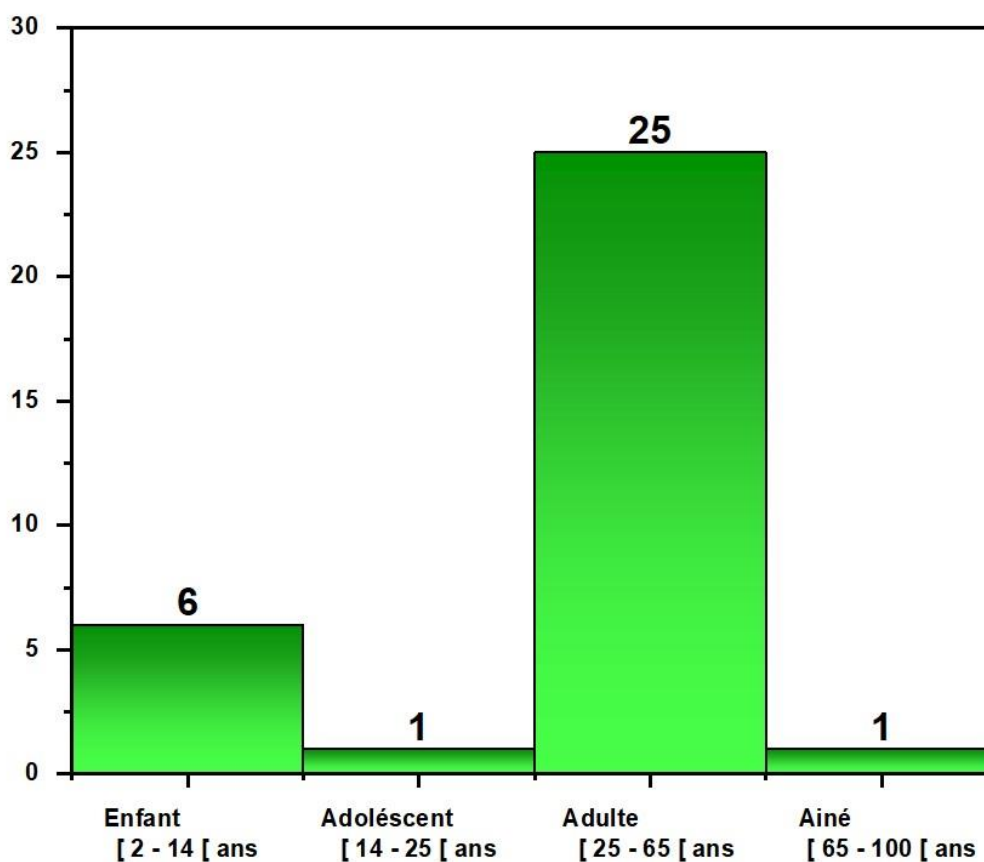


Figure 19 : La répartition des déficits isolés en FVII selon l'âge.

5.1.2. La répartition selon le sexe

La répartition des déficits isolés en FVII montre une nette prédominance féminine, soit 67% (22 cas) contre 33% (11 cas) pour le sexe opposé. Le sexe ratio est de 2.

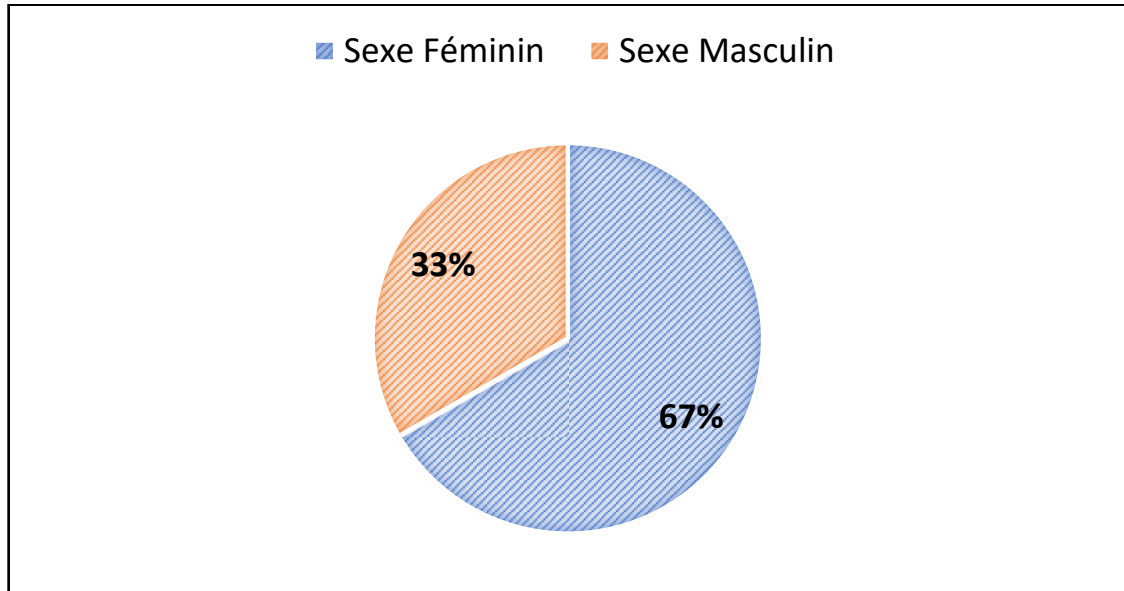


Figure 20 : La répartition des cas de déficit isolé en FVII selon le sexe.

5.1.3. La répartition selon les circonstances de découverte

Dans notre série d'étude, les déficits constitutionnels isolés en FVII sont découverts soit :

- Lors de l'exploration d'un TP bas à répétition avec un bilan hépatique correcte : c'est le cas de 9 malades.
- Lors d'une enquête familiale : cette dernière a permis le diagnostic de 12 cas.
- Lors d'une manifestation hémorragique : c'est le cas d'un patient qui avait des épistaxis.
- Ou fortuitement lors d'un bilan systématique (6 cas) ou préopératoire (2 cas).

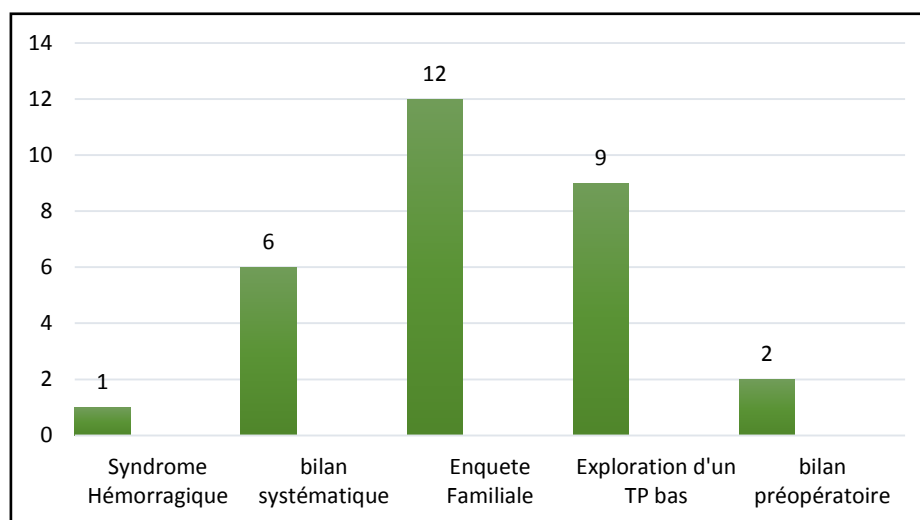


Figure 21 : La répartition des cas de déficits isolés en FVII selon les circonstances de découverte.

Trois de nos patientes ont consulté pour contrôle d'un déficit déjà connu en FVII :

- Une femme enceinte de 25 ans dont le déficit a été diagnostiqué en 2014.
- Une femme âgée de 39 ans se présente pour contrôle de l'efficacité de son traitement.
- Une autre femme aussi pour contrôle.

5.1.4 Résultats du bilan de routine

a. Résultats du TP

Les valeurs du TP retrouvées chez nos patients déficitaires en proconvertine sont représentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4 : La répartition des déficits isolés en FVII selon les résultats du TP.

TP	Nombre de cas	Pourcentage
< 30%	5	15%
[30-50[%	1	3%
[50-70[%	18	55%
]70-100] %	9	27%

b. Résultats du TCK

Le rapport du TCKM/TCKT nous a permis de classer la série comme suit :

Tableau 5 : La répartition des déficits isolés en FVII selon les résultats du TCK.

TCK ^M /TCK ^T	Nombre de cas	Pourcentage
< Ou = 1.2 (normal)	30	91%
> 1.2 (allongé)	3	9%

c. Les résultats du TP et du TCK

Pour l'ensemble des deux paramètres, cette série de 33 cas se voit diviser en 3 parties :

- ❖ Une partie où les patients ont un TP bas avec TCA normal : c'est le cas le plus commun représentant 70 % de la série d'étude.
- ❖ Une partie minime connaît un TP bas associé à un TCK allongé : elle représente 3 %.
- ❖ L'autre partie de nos patients (27 %) présentent un TP limite, voir subnormal et un TCK normal.

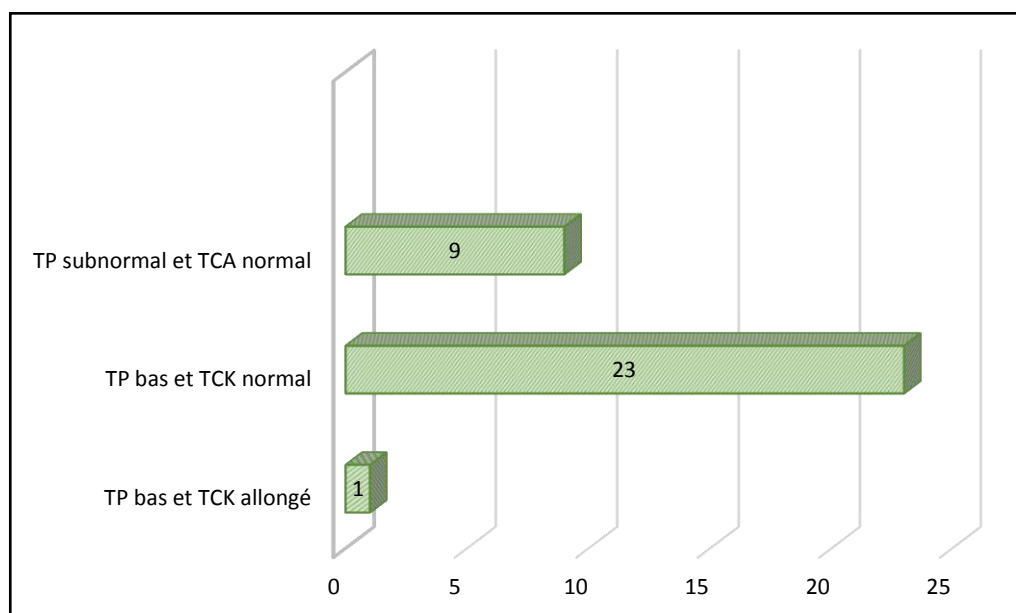


Figure 22 : La répartition des cas de déficit isolés en FVII selon les résultats du TP et du TCK.

5.1.5. La répartition selon le taux en FVII

Le dosage spécifique nous a permis de distinguer trois formes de déficits isolés en FVII, on a :

- Les déficits sévères (taux plasmatique <5%) : on a pu enregistrer 4 cas de déficits sévères. Le cas le plus sévère est celui d'un homme âgé de 29 pour qui le taux en FVII est inférieur à 2 %.
- Les déficits modérés (taux plasmatique 5-30%) : on a 4 cas de déficits modérés en FVII dans notre série d'étude.
- Les déficits mineurs (taux plasmatique >30%) : ils représentent 76 % des déficits isolés en FVII (25 cas).

Tableau 6 : La répartition des cas de déficits isolés en FVII selon le degré du déficit.

Taux de FVII	Nombre de cas	Pourcentage
<5 %	4	12%
[5-30] %	4	12%
]30 -70] %	25	76%

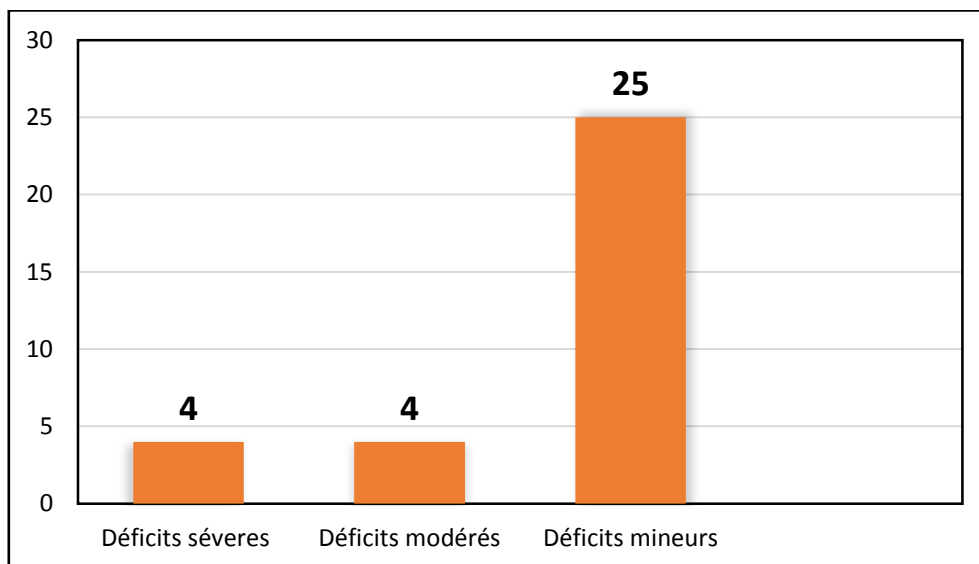


Figure 23 : La répartition des cas déficits isolés en FVII selon le degré du déficit.

5.1.6. Les résultats de l'enquête familiale

L'origine constitutionnelle des déficits isolés en FVII a été confirmée par une enquête familiale chez 17 de nos patients. Pour 13 patients restants, l'enquête familiale est en cours. Les 3 patients restants présentent un déficit constitutionnel isolé en FVII déjà connu.

- ✓ **Famille I** : Le caractère familial du déficit en FVII est retrouvé chez la mère avec un taux de 61%.

Tableau 7 : Les résultats biologiques de l'EF chez la famille I.

	TP (%)	TCK (sec)	Fibrinogène (g/l)	Taux de FVII (5%)
Propositus	63	28	3.07	<u>32</u>
La mère	91	26	3.1	<u>61</u>
Valeurs normales	70-100%	Témoin= 27	2-4 g/l	70-140%

- ✓ **Famille II** : L'enquête familiale réalisée pour les enfants d'une patiente nous a donné 2 bilans positifs pour le déficit en FVII.

Tableau 8 : Les résultats biologiques de L'EF chez la famille II.

	TP (%)	TCK (sec)	Fibrinogène (g/l)	Taux de FVII (%)
Propositus	<u>64</u>	26	3.7	<u>38</u>
Fille 1	80	30	4.3	69
Fille 2	85	30	3.9	67
Fille 3	75	27	4.8	<u>52</u>
Fille 4	<u>65</u>	28	3	<u>37</u>
Fille 5	100	29	3.2	113
Fille 6	90	30	3.2	70
Fils	86	30	3.3	75
Valeurs normales	70-100%	Témoin= 27	2-4 g/l	70-140%

- ✓ **Famille III** : Le déficit constitutionnel isolé en FVII était retrouvé chez la mère (FVII=53%) et chez le père (FVII< 6%).

Tableau 9 : Les résultats biologiques de l'EF chez la famille III.

	TP (%)	TCK (sec)	Fibrinogène (g/l)	Taux de FVII (%)
Propositus	<u>20</u>	33	2.5	<u>≤ 5</u>
La mère	<u>68</u>	30	2.9	<u>53</u>
Le père	<u>29</u>	28	2.5	<u>≤ 6</u>
Valeurs normales	70-100%	Témoin= 27	2-4 g/l	70-140%

- ✓ **Famille IV** : Le déficit en FVII était retrouvé chez le fils et une fille, la deuxième fille avait un bilan négatif.

Tableau 10 : Les résultats biologiques de l'EF chez la famille IV.

	TP (%)	TCK (sec)	Fibrinogène (g/l)	Taux de FVII (%)
Propositus	<u>53</u>	28	6.01	<u>28</u>
Fils	80	29	2.9	<u>54</u>
Fille 1	80	30	3.4	<u>59</u>
Fille 2	94	32	3.5	85
Valeurs normales	70-100%	Témoin= 27	2-4 g/l	70-140%

- ✓ **Famille V** : Le déficit constitutionnel isolé en FVII était présent chez le père (61%) et chez la mère (68%).

Tableau 11 : Les résultats biologiques de l'EF chez la famille V.

	TP (%)	TCK (sec)	Fibrinogène (g/l)	Taux de FVII (%)
Propositus	<u>24</u>	33	2.1	<u>≤ 5</u>
Le père	<u>64</u>	28	3.1	<u>61</u>
La mère	<u>65</u>	29	3.6	<u>68</u>
Valeurs normales	70-100%	Témoin= 27	2-4 g/l	70-140%

- ✓ **Famille VI** : On a retrouvé un taux bas en FVII chez le frère du propositus (64%).

Tableau 12 : Les résultats biologiques de l'EF chez la famille VI.

	TP (%)	TCK (sec)	Fibrinogène (g/l)	Taux du FVII
Propositus	<u>62</u>	32	2.4	<u>30</u>
Le frère	82	35	2	<u>64</u>
Valeurs normales	70-100%	Témoin= 27	2-4 g/l	70-140%

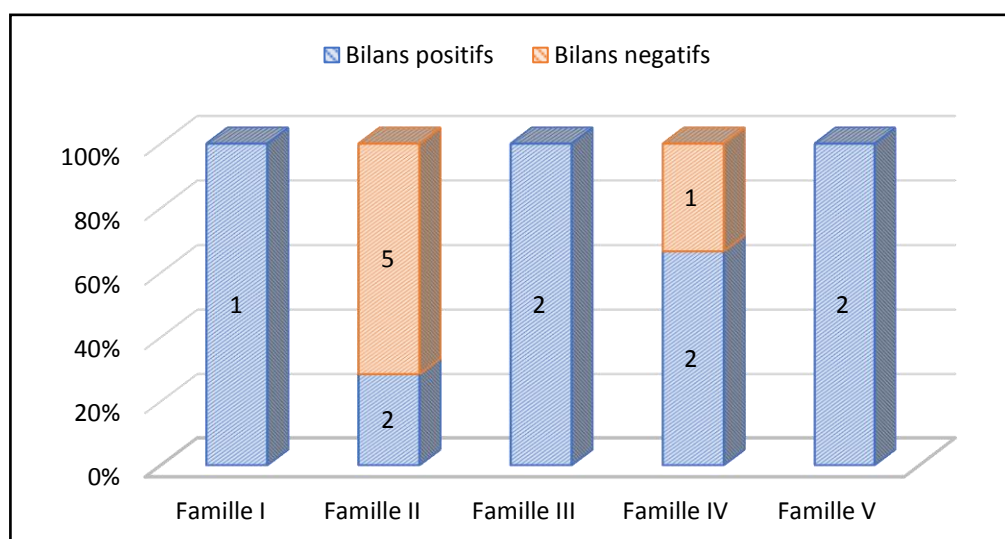


Figure 24 : les résultats de l'enquête familiale chez les 5 familles.

5.2. Le déficit constitutionnel isolé en FV

5.1.1. Fréquence :

On a trouvé 5 patients déficitants en FV consultant à titre externe. Ils représentent 5 % de la population générale, dont l'enquête familiale est en cours.

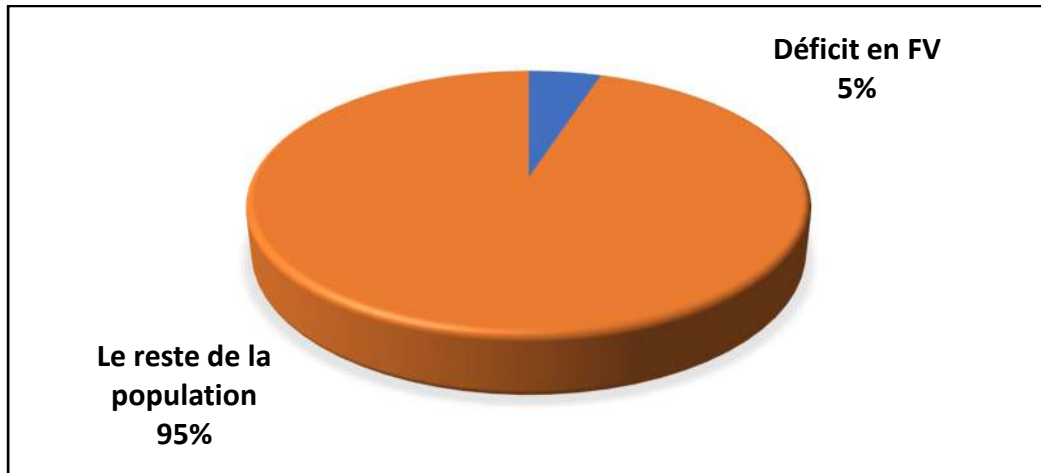


Figure 25 : la fréquence du déficit constitutionnels isolé en FV.

5.1.2. L'âge et le sexe des patients

L'âge de nos patients varie entre 24 et 64 ans (adultes). On compte 4 femmes et un homme réalisant ainsi un sexe ratio de 4.

5.1.3. Les circonstances de découverte

La découverte de ce déficit est fortuite lors d'un bilan systématique pour 4 patients. Un seul patient consulte pour perturbation du bilan de coagulation (TP bas à plusieurs reprises) avec un bilan hépatique correct.

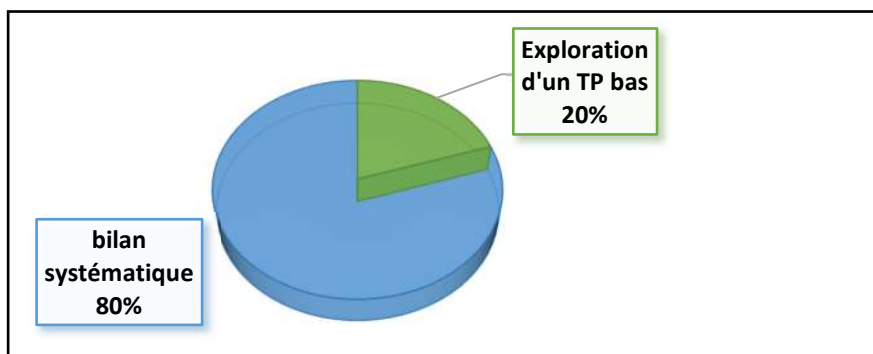


Figure 26 : la répartition des cas de déficit constitutionnel isolé en FV selon les circonstances de découverte.

5.1.4. Résultats du bilan de routine

a. Les résultats du TP

On a 2 TP bas (63 % et 64 %) et 3 TP subnormaux (74%, 76 % et 77%).

b. Les résultats du TCK

Le rapport TCKM/TCKT est inférieur ou égal à 1.2 chez 3 patients. Il est supérieur à 1.2 chez les 2 patients restants.

c. Les résultats du TP et du TCK

Le bilan a trouvé 2 cas où le TP est bas avec un TCK normal, les 3 cas restants ont un TP et un TCK limites. Le dosage des facteurs retrouve un taux bas du FV avec un taux moyen 57%, alors que le taux des autres facteurs du complexe prothrombinique est normal.

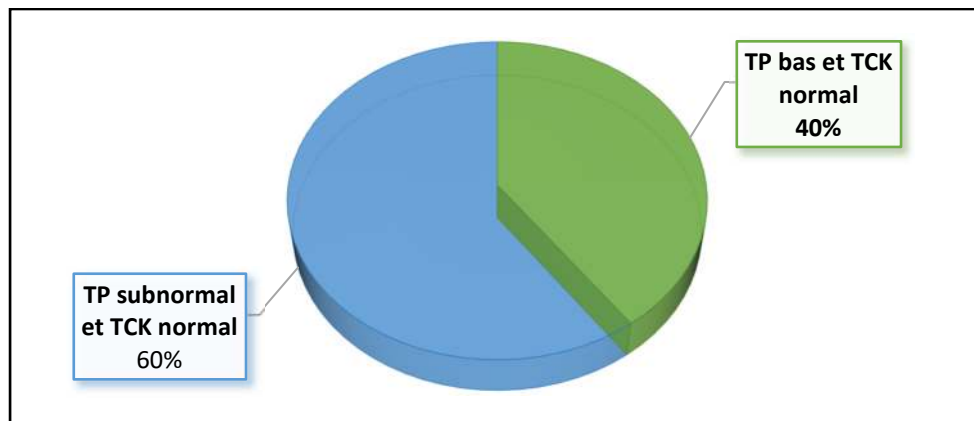


Figure 27 : La répartition des cas de déficit constitutionnels isolés en FV selon les résultats du TP et du TCK.

5.1.5. La répartition selon le degré du déficit

Les 5 patients présentent un déficit mineur en FV avec un taux qui varie de 35% à 66,5%.

5.3. Le déficit constitutionnel isolé en FX

5.3.1. La fréquence

Au sein de notre population, on compte 4 cas déficits constitutionnels isolés en FX, soit 4%.

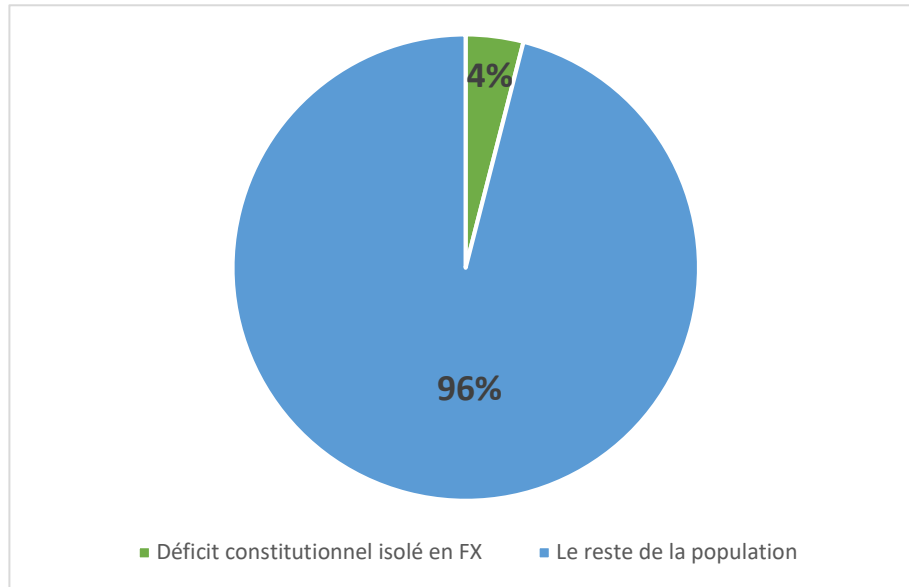


Figure 28 : La fréquence du déficit constitutionnel isolé en FX.

5.3.2. L'âge et le sexe

On a 2 enfants et 2 adultes, le sexe ratio est de 1.

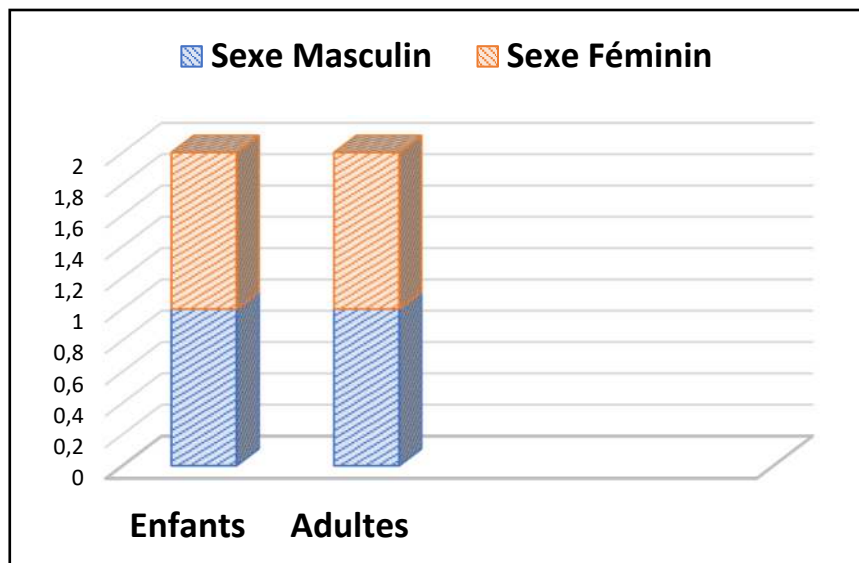


Figure 29 : La répartition du déficit constitutionnel isolé en FX selon l'âge et le sexe.

5.3.3. Les circonstances de découverte

La découverte de ce déficit était fortuite pour 3 patients qui font partie de la même famille, l'un lors d'un bilan préopératoire, les 2 autres étaient découverts lors de la réalisation d'une enquête familiale. Tandis que le patient restant était déjà connu déficitaire en FX.

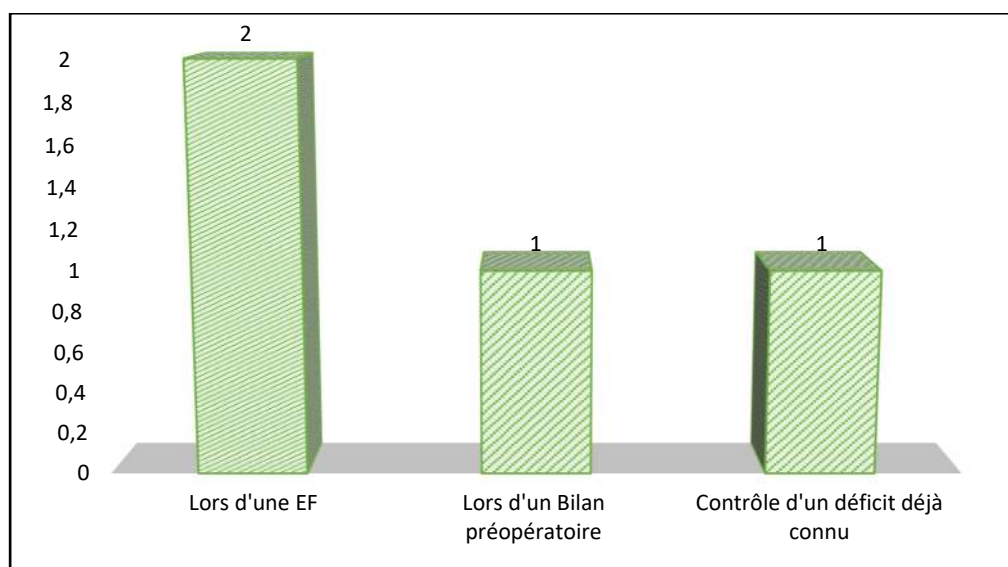


Figure 30 : La répartition des cas de déficits constitutionnels isolés en FX selon les circonstances de découverte.

5.3.4. La biologie

Le bilan a révélé un TP bas et TCK normal chez 3 malades. Un TP subnormal et TCK normal est retrouvé chez le malade restant.

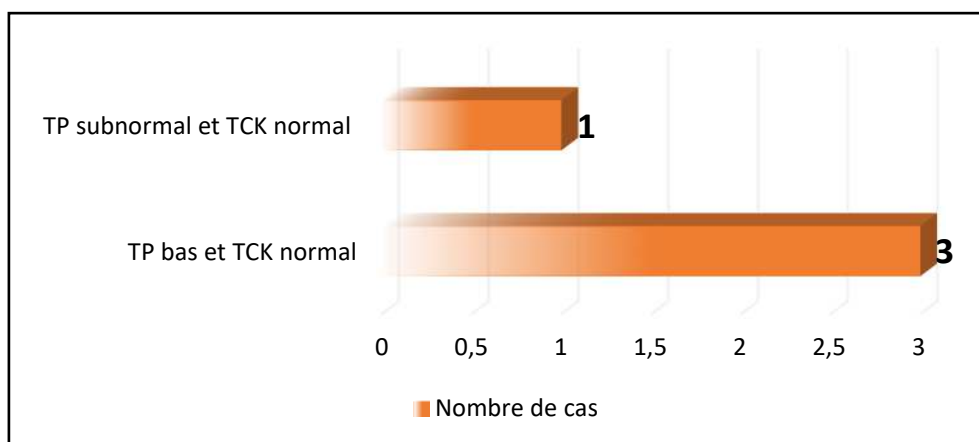


Figure 31 : La répartition des cas des déficits constitutionnels isolés en FX selon les résultats du TP et TCK.

Le dosage spécifique révèle des déficits isolés mineurs en FV avec un taux moyen de 48.5 %.

5.3.5. Les résultats de l'enquête familiale

L'enquête familiale est réalisée pour un patient déficitaire en FX, Le caractère héréditaire était retrouvé chez la mère (FX=56%) et chez la sœur (FX= 43%), le père présentait un bilan négatif.

Tableau 13 : Les résultats biologique da la famille déficitaire en FX.

	TP (%)	TCK (sec)	Fibrinogène (g/l)	Taux du FX (%)
Propositus	<u>66</u>	33	1.5	<u>47</u>
Le père	85	35	4.4	97
La mère	79	30	2.2	<u>56</u>
La sœur	<u>63</u>	36	2.8	<u>43</u>

5.4. Le déficit constitutionnel isolé en FII

Aucun cas de déficit constitutionnel isolé en prothrombine n'a été enregistré au niveau du laboratoire d'hémostase, unité d'hémostase durant la période de notre étude.

DISCUSSION

Les limites de l'étude

- Manque de données épidémiologiques et cliniques lié à l'absence d'une fiche de renseignement accompagnant les prélèvements.
- L'enquête familiale non effectuée pour tous les patients déficitaires, patients perdus de vue.
- Absence d'information sur la consanguinité sur le registre.

Discussion :

Notre étude reflète l'expérience de l'unité d'hémostase du laboratoire d'hémobiologie du CHU NEDIR Mohammed de Tizi Ouzou. Elle apporte un aperçu global sur la fréquence des déficits constitutionnels isolés en facteurs du complexe prothrombinique dans notre région.

Ce travail nous renseigne sur les caractéristiques épidémiologiques, biologiques des patients inclus dans notre étude. Nous rapportons une série de 42 patients atteints de déficit constitutionnel isolé en facteurs du complexe prothrombinique.

I. Paramètres généraux

Notre étude est portée sur 100 patients venus pour exploration d'un trouble de la voie exogène de coagulation durant la période allant du 1er janvier 2019 au 31 mars 2020. 37 % des patients présentaient un déficit combiné dont la majorité était d'origine acquise. 20 % des patients avaient des bilans normaux.

La fréquence des déficits isolés en facteurs du complexe prothrombinique est de 43%. L'origine constitutionnelle était retrouvée chez 42 malades, seul un malade présentait un déficit isolé acquis en FV.

En Algérie, il n'y'a pas de registre national réservé aux déficits constitutionnels en facteurs de coagulation.

Tableau 14 : Les résultats des différentes séries concernant les nombres de cas et sa fréquence relative [60].

Déficit	Iran	Italie	Royaume-Uni	La série de l'hôpital rabat V
Fibrinogène	70 (1,5%)	10 (0,2%)	11 (0,2%)	0
Prothrombine	15 (0,3%)	7 (0,02%)	1 (0,02%)	2 (8%)
Facteur V	70 (1,5%)	21 (0,5%)	28 (0,6%)	7 (28%)
Facteur VII	300 (6,6%)	58 (1,3%)	62 (1,3%)	6 (24%)
Facteur V+ VIII	80 (1,7%)	29 (0,7%)	18 (0,3%)	0
Facteur VIII	3000 (65,4%)	3428 (80%)	3554 (76,8%)	5 (20%)
Facteur IX	900 (19,6%)	626 (15%)	762 (16,1%)	1 (4%)
Facteur X	60 (1,3%)	16 (0,4%)	150 (0,5%)	3 (12%)
Facteur XI	20 (0,4%)	60 (1,3%)	150 (3,3%)	1 (4%)
Facteur XIII	80 (1,7%)	31 (0,7%)	26 (0,5%)	0
Total	4595	4286	4637	25

Vu que notre étude se limite aux déficits constitutionnels isolés en facteurs II, V, VII et X et que les données statistiques présentées dans le tableau 14 incluent tous les facteurs plasmatiques de coagulation, y compris le déficit combiné en facteur V + VIII, on a extrait les données pour pouvoir les comparer.

Tableau 15 : Résultats adaptés des différentes séries.

Déficit	Iran	Italie	Royaume-Uni	Hôpital de Rabat V (Maroc)	Notre série
FII	15 (3.4%)	7 (6.8%)	1 (0.4%)	2 (11.1%)	0 (0%)
FV	70 (15.7%)	21 (20.6%)	28 (11.6%)	7 (38.9%)	5 (12 %)
FVII	300 (67.4%)	58 (56.9%)	62 (25.7%)	6 (33.3%)	33 (79%)
FX	60 (13.5%)	16 (15.7%)	150 (62.2%)	3 (16.7%)	4 (9%)
Total	445	102	241	18	42

Les études faites en Iran, Italie, Royaume uni ainsi que l'étude de Dr Mohamed RAMI à l'hôpital rabat V au Maroc montrent que :

- ❖ Le déficit constitutionnel isolé en prothrombine est le moins fréquent dans les différentes séries avec une fréquence moyenne de 5,4%.
- ❖ La fréquence la plus élevée se voit dans le déficit en proconvertine (FVII) à l'exception du Royaume-Uni dans lequel le déficit en FX est le plus fréquent.
- ❖ Les déficits en facteurs V et X ont des fréquences moyennes plus ou moins proches qui sont respectivement 21,7% et 27%.

En effet, on a trouvé dans notre série une nette prédominance du déficit constitutionnel isolé en FVII (79% des cas), absence totale de cas de déficit en FII et des fréquences proches pour les deux restants (12% pour le FV et 9% pour le FX). Ces résultats sont en accord avec les grandes séries de littérature.

La tranche d'âge la plus rencontrée dans cette étude est celle des adultes (entre 25 et 64 ans) à raison de 63%. Cela s'explique par le fait que ces maladies sont pour la plupart asymptomatiques.

Sur une population de 100 patients, 53% étaient du sexe féminin contre 47% de sexe masculin avec un sexe ratio (H/F) de 0,9. Ces proportions sont très proches, ceci est lié à la transmission autosomique non lié au sexe.

La découverte de ces pathologies était fortuite chez la plupart de nos patients, soit 92% lors d'un bilan préopératoire ou systématique, ou lors d'une enquête familiale.

Nous avons constaté que pour la majorité des patients, le TP était bas avec un TCA normal et un fibrinogène normal. Le taux des facteurs VII, V, X et II revient bas pour 80% de la population initiale explorée dans la voie exogène.

II. La discussion selon le type de déficit

1. Le déficit constitutionnel isolé en proconvertine

✓ L'aspect épidémiologique du déficit

Le déficit constitutionnel en FVII est le plus fréquent des coagulopathies rarissimes, avec une prévalence estimée entre 1 / 300 000 et 1 / 500 000. Cette dernière est significativement augmentée dans les pays où les mariages consanguins sont élevés [28].

Nous avons constaté dans notre étude que le déficit constitutionnel isolé en FVII est le plus fréquent des déficits constitutionnels isolés du complexe prothrombinique, à raison de 79%. Ceci concorde avec les grandes séries de la littérature.

En revanche, cette fréquence est élevée par rapport à celle obtenue par l'étude faite en 2013 à Marrakech (Maroc) par M. RAMI [60] qui est de 33%.

Les déficits congénitaux en facteurs du complexe prothrombinique touchent toutes les catégories d'âge. La plupart des déficits sévères se révèlent très tôt dans la vie [1]. L'âge de révélation du déficit constitutionnel isolé en FVII est variable : plus il est précoce plus l'hémorragie est spontanée et grave [61]. Le déficit peut rester inaperçu et n'apparaître qu'à l'âge adulte suite à un traumatisme ou à un acte chirurgical, comme il peut se révéler par des hémarthroses [62].

En effet, l'âge de diagnostic de cette affection chez nos patients est variable, touchant ainsi toutes les catégories d'âge avec une nette prédominance des adultes (76%). Ces résultats sont similaires à ceux trouvés par l'étude faite en 2013 à Marrakech (Maroc) par M. RAMI [60] pour qui l'âge moyen était de 25 ans.

Dans notre étude, les proportions de ce déficit chez l'homme et la femme sont respectivement 67% et 33% réalisant ainsi un sexe ratio (H/F) de 0,5. Cette prédominance féminine peut être due au nombre faible de notre série (33 cas). Par contre, les études réalisées au Maroc par M. RAMI en 2013 [60] et A. KADA en 2017 [63] ont montré une prédominance masculine avec un sexe ratio (H/F) de 2.

Sachant que le déficit constitutionnel isolé en FVII est une maladie héréditaire à mode de transmission autosomique récessif non liée au sexe. Ces résultats ne reflètent pas une signification particulière.

✓ **L'aspect clinique / circonstances de découverte du déficit**

La découverte de déficits constitutionnels isolés en FVII était fortuite pour la majorité de nos patients, à savoir 97%. Lors d'une enquête familiale (12 cas), d'un bilan systématique ou préopératoire (8 cas), ou lors de l'exploration d'un TP bas à plusieurs reprises avec un bilan hépatique normal (9 cas). Un seul cas (3%) était découvert suite à un syndrome hémorragique (épistaxis).

De même, l'étude réalisée par M. RAMI en 2013 au Maroc [60] a montré que la découverte de ce déficit était fortuite pour la totalité de ses cas. 50% lors d'un bilan systématique et 50% lors d'un bilan préopératoire.

Par contre, l'étude du déficit en FVII réalisée chez l'enfant par A. KADA en 2017 au Maroc [63] a trouvé 67% des déficits étaient révélés par un syndrome hémorragique. Alors que les 33% restants étaient découverts fortuitement lors d'un bilan préopératoire.

Malgré que certains auteurs rapportent que les manifestations hémorragiques dépendent du degré du déficit, la corrélation entre la profondeur du déficit et la sévérité du saignement n'est pas prouvée [29,61,64,65]. Nos résultats ont montré la prépondérance des déficits mineurs (76%) découvert fortuitement dans la majorité des cas.

✓ **L'aspect biologique du déficit**

Le déficit en facteur VII est suspecté devant la combinaison d'un TP bas et d'un TCA normal [65, 66]. Le dosage du facteur VII constitue le moyen de ce dépistage. Les valeurs normales sont comprises entre 70% et 140%. La forme homozygote se définit par un taux de proconvertine anormalement bas inférieur à 10%, alors que la forme hétérozygote se définit par des taux à la limite inférieurs du taux normal du facteur VII [61, 65].

Dans notre étude, 70% des patients déficitaires en proconvertine présentaient un TP bas et un TCA normal, 27% présentaient un TP subnormal et TCA normal, seul un patient présentait un TP bas et un TCA légèrement allongé. Le déficit en FVII était confirmé chez ces patients par le dosage spécifique sur 2 prélèvements différents.

Par ailleurs, le travail réalisé par M. RAMI en 2013 au Maroc [60] a noté que la totalité des déficits en FVII est suspecté devant un TP bas et un TCA normal.

2. Le déficit constitutionnel isolé en proaccélérine

✓ **L'aspect épidémiologique du déficit**

Dans notre étude, le déficit constitutionnel isolé en FV représente 12% des déficits constitutionnels isolés en facteur du complexe prothrombinique. Cette fréquence est inférieure à celle trouvée par M. RAMI en 2013 au Maroc [60] qui est de 38,9%.

Le diagnostic de ce déficit chez la totalité de nos patients (5 cas) est réalisé à l'âge adulte. Ceci peut s'expliquer par l'absence de signes cliniques alarmants induisant une absence de consultation médicale.

Tandis que, les résultats de l'étude faite par K. DORKMI en 2016 au Maroc [67] ont montré que l'âge de diagnostic du déficit constitutionnel en FV est pour 50% des cas à l'enfance et 50% à l'âge adulte.

Notre travail reflète une nette prédominance féminine, à raison de 80% des cas, contre 20% du sexe masculin. Alors que les études faites au Maroc par K. DORKMI en 2016 [67] et par M. RAMI en 2013 au Maroc [60] ont noté une prédominance masculine avec des proportions de 100% et de 71% respectivement.

✓ L'aspect clinique / circonstances de découverte du déficit

Les manifestations cliniques sont variables et les saignements sont parfois mineurs, voir même absents. Les formes les plus sévères se manifestent à un âge précoce. Il n'existe aucune relation, entre le taux plasmatique de FV et la sévérité des saignements, qui est plus en rapport avec le taux plaquettaire de FV [36].

Au cours de notre étude, on a recensé 5 cas de déficit en FV dont la découverte est fortuite, lors d'un bilan systématique (80%) et lors de l'exploration d'un TP bas à répétition avec bilan hépatique normal pour les 20% restants. Ces patients présentent des formes mineurs (taux plasmatique en FV > 35%). Nos patients n'ont pas signalé de syndromes hémorragiques.

De même, l'étude réalisée par K. DORKMI en 2016 au Maroc [67] a conclu que la totalité des cas sont découverts fortuitement lors d'un bilan préopératoire ou lors d'une EF. Malgré que 75% d'entre eux présentent des saignements mineurs de type cutanéomuqueux dès l'enfance. Nos résultats sont similaires à ceux trouvés par M. RAMI en 2013 au Maroc [60], pour qui la découverte est fortuite dans la totalité des cas lors d'un bilan systématique avec l'absence de manifestations cliniques.

✓ L'aspect biologique

Comme dans la littérature, nous avons suspecté un déficit en FV devant un TP bas et TCA normal pour 40% des cas et devant un TP subnormal (limite) et un TCA normal pour les 60% restants. Ces déficits sont confirmés par un dosage spécifique du facteur en cause par méthode chronométrique. En effet nous avons diagnostiqué 5 cas de déficits mineurs en FV avec des taux plasmatiques supérieurs à 35%.

En revanche, les études réalisées au Maroc par M. RAMI en 2013 [60] et K. DORKMI en 2016 [67] ont montré que ce déficit est orienté par un allongement de TQ et TCA pour tous les patients.

Par ailleurs, le dosage spécifique de ce facteur de coagulation a révélé 75% des déficits de formes mineures et 25% de formes modérées par K. DORKMI lors de son étude faite en 2016 au Maroc [67]. Alors que c'est la forme modérée qui est trouvée par M. RAMI en 2013 [60] au Maroc.

3. Le déficit constitutionnel isolé en Facteur Stuart

✓ L'aspect épidémiologique

Le déficit constitutionnel isolé en FX représente 4% de la population d'étude et 9% des déficits en facteur du complexe prothrombinique. Par contre l'étude faite au Maroc par M. RAMI en 2013 [60] a trouvé une fréquence de 16.7%, supérieure à la nôtre.

Comme toutes les maladies à transmission autosomique récessive, les hommes sont aussi bien touchés que les femmes. Cette affection peut se déclarer à tout âge, mais en général les formes les plus sévères se manifestent tôt dans la vie [1,40].

L'âge de diagnostic de ce déficit chez nos patients est à l'enfance pour 50% des cas et à l'âge adulte pour les 50% restants. Alors que, l'étude faite chez une famille par M. TAZI RIFFI au Maroc en 2011 [68] a montré que ce déficit est diagnostiqué tôt dans la vie. Même l'étude réalisée par M. RAMI en 2013 à Marrakech [60] a révélé que l'âge de diagnostic de ce déficit est à l'enfance.

En effet le sexe ratio (H/F) de notre série d'étude est de 1, ce qui concorde totalement avec les données des grandes lignes de littérature. Par contre, l'étude faite par M. RAMI en 2013 au Maroc [60] a trouvé un sexe ratio (H/F) de 2 avec prédominance masculine.

✓ L'aspect clinique/ circonstances de découverte

Notre série d'étude porte sur 4 patients de déficit en FX dont 3 font partie de la même famille (propositus, mère et sœur). Le garçon est diagnostiqué fortuitement lors d'un bilan préopératoire, l'EF a permis le diagnostic de ce déficit chez sa mère et sa sœur. Le malade restant consulte pour contrôle d'un déficit déjà connu. Aucun de nos patients ne présentait un syndrome hémorragique.

En revanche, le travail réalisé par M. RAMI en 2013 à Marrakech [60] a noté que 67% des cas sont diagnostiqués fortuitement contre 33% révélés par des saignements. Tandis que l'étude faite par M. TAZI RIFFI au Maroc en 2011 [68] a montré que la totalité des cas sont diagnostiqués suite à un syndrome hémorragique important qui a mis en jeu le pronostic vital. L'absence de manifestations hémorragiques chez nos patients peut être liée au degré de déficit (forme mineure) et au type de déficit (qualitatif ou quantitatif).

✓ L'aspect biologique

Le diagnostic de déficit en FX est orienté par le bilan de coagulation de 1ère intention à savoir un TP bas associé ou non à un allongement du TCA. Ce déficit est confirmé par le dosage spécifique de ce facteur sur deux prélèvements à distance [1, 38].

En effet, trois quarts de nos patients déficitaires en facteur Stuarts présentaient un TP bas et TCA normal. Seul un cas présente un TP limite et TCA normal. Le dosage spécifique revient positif chez ces patients avec un taux plasmatique moyen de 48.5% (déficit mineur).

Contrairement à nos résultats, les études faites au Maroc par M. RAMI en 2013 [60] et par M. TAZI RIFFI en 2011 [68] rapportant une perturbation du bilan d'hémostase de type TP bas et TCA allongé. Le dosage spécifique du facteur X a confirmé le diagnostic avec un taux moyen de 52% (forme mineure) et de 12% (forme modéré) respectivement.

CONCLUSION

Conclusion

Notre étude est portée sur une population de 100 patients explorés pour trouble de la voie exogène de la coagulation durant une période étalée sur 15 mois au niveau de l'unité d'hémostase du laboratoire d'hémobiologie du CHU de Tizi Ouzou. Le déficit constitutionnel isolé en facteurs du complexe prothrombinique a été retrouvé chez 42 % des patients dont le déficit en Facteur VII est le plus fréquent, représentant 33% de la population d'étude. Aucun déficit constitutionnel en Facteur II n'a été retrouvé durant la période de notre étude. Les déficits constitutionnels isolés en Facteurs V et X sont beaucoup moins fréquents, représentant respectivement 5% et 4 %. Ces résultats concordent parfaitement avec les données de la littérature.

Presque la quasi-totalité de ces déficits sont découverts fortuitement ; lors d'un bilan systématique ou préopératoire ; lors de de l'exploration d'un TP bas ou encore lors d'une enquête familiale. Il y'a qu'un seul patient qui s'est présenté pour exploration d'un syndrome hémorragique. Même si les déficits en facteurs du complexe prothrombinique font partie des coagulopathies rarissimes, ils sont présents dans notre région avec une émergence importante du déficit en FVII. Il serait propice de sensibiliser les gens à consulter devant toute manifestation hémorragique persistante même minime type retard d'arrêt de saignement après petite coupure, épistaxis, ecchymoses fréquentes, hématomes au moindre traumatisme...etc. Globalement, les enquêtes familiales ont permis le diagnostic d'un nombre important de patients asymptomatiques.

Le dosage spécifique des facteurs du complexe prothrombinique nous a montré une nette prédominance des déficits mineurs à modérés (forme hétérozygote). Les déficits sévères (forme homozygote ou hétérozygote composite) ne sont observés que chez 5 patients déficitaires en FVII, représentant ainsi 5% de la population.

Un registre national enregistrant tous les malades atteints de déficit en facteurs de la coagulation permettrait de mettre en évidence la situation réelle de ces maladies en Algérie, de connaître les prévalences respectives de chaque type de déficit particulièrement les formes sévères. Une étude par biologie moléculaire permettrait de reconnaître les mutations responsables qui peuvent être différente d'une famille à une autre voire d'une région à une autre.

*LES RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES*

Les références bibliographiques

- [1] : Maladies Hémorragiques Constitutionnelles- ClinicalKey [Internet]. [Cité 21 févr. 2020].
- [2] : Hémostase 2005-2006 Cours du Pr P. DE MOERLOOSE et du Dr F. BOEHLLEN exerçants aux Hôpitaux Universitaires de Genève
- [3] : de Revel T, Doghmi K. Physiologie de l'hémostase. EMC - Dent [Internet]. 1 févr 2004 [cité 15 avr 2020];1(1):71-81.
- [4] : Morange PE, Chambost H, Alessi MC. Introduction à la démarche diagnostique de l'hémostase. EMC - Hématologie 2014;9(4):1-6 [Article 13-018-M-10].
- [5] : Doutremepuich C. hémostase, clinique, biologique, thérapeutique. [MEDSI]
- [6] : Jean-François A, Michele P, Anne-Marie B, Pierre G. hémostase. Maloine ; 1997. Chapitre 5.p :230-97.
- [7] : Gibout M .La Coagulation et ses enjeux état des lieux sur les traitements actuels sur l'accompagnement à l'officine rendu possible par les entretiens pharmaceutiques [Thèse] Bordeaux. Université Bordeaux 2 U.F.R Des Science Pharmaceutiques ; 2014
- [8] : Samama, M.M. and F. Mauriat. Hémorragies et thromboses du diagnostic aux Traitements ; comité de coordination Hôtel-Dieu, MM. Samama ... [et al.] ; coordinatrice de l'édition, Françoise Mauriat. 2009.
- [9] : Pr Z. Kaci. Objectifs d'hématologie.2e éd. Alger : 2015 /2016 P : 57.
- [10] : Elsevier M: éditeur. Hématologie.3^{ème} édition. France : Société Française d'Hématologie ; 2018.
- [11] : « L'Hémostase » : Cours de l'Association pour le Développement de l'Hématologie et de la Transfusion rédigé en collaboration par les enseignants du laboratoire d'Hématologie du CHU de Montpellier et de Nîmes.
- [12] : Corps humain.ca/coagulation-hémostase.php
- [13] : Nicolas M. In : Hematoweb, l'hématologie en ligne ! [En ligne] Consultée le 07 décembre 2008.
- [14] : Physiologie de l'hémostase- ClinicalKey [Internet]. [Cité 21 févr 2020].
- [15] : Goualt-helman M. AIDE MEMOIRE D'HEMOSTASE. Paris
- [16] : [A. Henneuse](#) et [C. Frere](#) . Biologie médicale, 2016-03-01, Volume 11, Numéro 1, Pages 1-7, Copyright © 2015 Elsevier Masson SAS.

- [17] : Bezeaud A et Guillin MC. Physiologie de la coagulation. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Hématologie, 13-019-A-20, 2001, 7 p.
- [18] : Hoffman, R. *Hematology basic principles and practice*. 2013.
- [19] : de Moerloose P, Reber G, Pugin J. Activation et inhibition de la coagulation : que se passe-t-il en cas de coagulopathie intravasculaire disséminée ? P : 7.
- [20] : Meriane, F. *Manuel d'hémostase* (éd. 2ème édition). Alger, I.N.E.S.S.M. d'Alger, 1, Pace Centrale de Ben Aknounce(Alger): OFFICE DES PUBLICATION UNIVERSITAIRE;1993.
- [21] : Bezeaud A et Guillin MC. Exploration de la coagulation. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Hématologie, 13-019-A-25, 2001, 3 p.
- [22] : Chakour M, Messaoudi N, Tagajdid M, Oudaina W, Belmekki A, Naji M. Conduite à tenir devant un syndrome hémorragique. *Maroc Méd*. 2008;30(2).
- [23] : Béné, M. C., Martinez-Aguilar, P., Lasne, D., Pirenne, F., Ugo, V., Fischer, A.-M. Maynadié, M. (2018). *Tests globaux et facteurs de coagulation. Guide Des Analyses En Hématologie, 83–112*.
- [24] : Frère C, Aillaud MF, Alessi MC. Exploration de la coagulation. *EMC - Angéiologie* 2017;12(1):1-6 [Article 19-1210].
- [25] : Boukhlet H. La coagulation intravasculaire disséminée : actualités physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques [Thèse]. Marrakech : UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT ; 2016.
- [26] : de Revel, T. and K. Doghmi, *Physiologie de l'hémostase*. EMC - Dentisterie, 2004. p:71-81.
- [27] : Sfaihi Ben Mansour L, Thabat A, Aloulou H, Turki H, Chebchoub I, Mhiri F et al. Déficit congénital en Facteur VII de la coagulation, révélé par une hémorragie cérébrale.
- [28] : Montpellier CHU de. Déficit en FVII [Internet]. CHU de Montpellier : Site Internet. [cité 25 juin 2020].
- [29] : Napolitano M, Siragusa S, Mariani G. Factor VII Deficiency: Clinical Phenotype, Genotype and Therapy. *J Clin Med* [Internet]. 28 mars 2017 [cité 25 juin 2020];6(4):38.
- [30] : DUBOIS-GALOPIN Frédérique ; LEBRETON Aurélien ; MARQUES-VERDIER Alain ; RUIVARD Marc ; BERGER Marc. Anticoagulant acquis anti-facteur V : à propos d'un cas et revue de la littérature. *OTAnnales de biologie clinique*OT. 2011. 69,2, 217-222.
- [33] : Kenneth G. Mann, Michael Kalafatis Factor V: a combination of Dr Jekyll and Mr. Hyde. *BLOOD*, Vol. 101, 2003

- [31] : Dulga S, Asselta R, Tenchini M L. Molécules in focus: Coagulation factor V. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, Vol. 36, 2004.
- [32] : Asselta R, Peyvandi F. Factor V Deficiency. Semin Thromb Hemost. 2009 Jun;35(4):382-9. Doi: 10.1055/s-0029-1225760. Epub 2009 Jul 13. Review. PubMed. PMID: 19598066
- [33] : Thalji, N. and Camire, R. (2013). Parahemophilia: New Insights into Factor V Deficiency. Semin Thromb Hemost, 39(06), pp.607-612
- [34] : Zhang B, Spreafico M, Zheng C, Yang A, Platzer P, Michael U et al .Genotype-phenotype correlation in combined deficiency of factor V and factor VIII. BLOOD, Vol. 111, No. 12, 2008.
- [35] : Déficits rares de la coagulation et gestes invasifs - ScienceDirect [Internet]. [Cité 29 févr 2020].
- [36] : La société canadienne de l'hémophilie. Déficit combiné en facteur V et en facteur VII [en ligne]. 2018.
- [37] John ES, Patel MD, Hajdenberg J. Refractory Epistaxis due to Severe Factor V Deficiency with Inhibitor. Case Rep Hematol.2015;2015:603402. Doi:
- [38] : Cui QY, Shen HS, Wu TQ, Chen HF, Yu ZQ, Wang ZY. Development of acquired factor V inhibitor after treatment with ceftazidime: a case report and review of the literature. Drug Des Devel Ther. 2015 Apr 24;9:2395-8.
- [39] : BROWN, D. L., & KOUIDES, P. A. (2008). *Diagnosis and treatment of inherited factor X deficiency. Haemophilia, 14(6), 1176–1182.*
- [40] : Kakade A, Panchanadikar T, Kulkarni, Y. (2013). Rare case of combined factor V and factor X deficiency in pregnancy: presenting as secondary postpartum haemorrhage in first pregnancy and successful outcome in second pregnancy. Obstetric Medicine: The Medicine of Pregnancy, 6(3), 134–135.
- [41] : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4538178/>
- [42] : Uprichard J, Perry D. J. (2002). *Factor X deficiency. Blood Reviews, 16(2), 97–110*
- [43] : Menegatti M, Peyvandi F. *Factor X Deficiency. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. (2009). 35(04), 407–415.*
- [44] : Bezeaud A, Vidaud D, Guillin M-C. Les déficits constitutionnels en prothrombine et les informations qu'ils peuvent nous apporter sur la structure et les fonctions de la prothrombine. Hématologie [Internet]. 1 déc 2005 [cité 30 mai 2020] ;11(6) :397-407.
- [45] : [OMIM Entry - # 613679 - PROTHROMBIN DEFICIENCY, CONGENITAL [Internet]. [Cité 5 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.omim.org/entry/613679>]
- [46] : Marie-Hélène D, Marie-Geneviève H. Affections hémorragiques par anomalie congénitale ou acquise de la coagulation (en Dehors de l'hémophilie et de la maladie de Willebrand). EMC Hématologie [13-021-C-10

- [47] : Howard, C., & Lipe, B. (2017). Combined deficiency of factor V and factor VIII. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 28(3), 267–268.
- [48] : Abdallah, H. E., Gouider, E., Stambouli, N., Amor, M. B., Jlizi, A., Belhedi, N., ... Elgaaied, A. B. (2010). Structural analysis of two novel mutations in *MCFD2* gene causing combined coagulation factors *V* and *VIII* deficiency. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 44(2), 120–123.
- [49] : Vinciguerra, C., Durand, B., & Rugeri, L. (2007). Déficit combiné en facteurs V et VIII de la coagulation : ou quand la génétique nous explique les déficits combinés de facteurs de la coagulation. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*, 22(1), 41–47.
- [50] : Hosseini, M. S., Shams, M., Dorgalaleh, A., & Mansouritorghabeh, H. (2018). Multiple Coagulation Factor Deficiency. *Congenital Bleeding Disorders*, 219–238.
- [51] : 1]: Russo, R., Esposito, M. R., & Iolascon, A. (2012). Inherited hematological disorders due to defects in coat protein (COP)II complex. *American Journal of Hematology*, 88(2), 135–140.
- [52] : Nyfeler, B., Kamiya, Y., Boehlen, F., Yamamoto, K., Kato, K., de Moerloose, P., ... Neerman-Arbez, M. (2007). Deletion of 3 residues from the C-terminus of MCFD2 affects binding to ERGIC-53 and causes combined factor V and factor VIII deficiency. *Blood*, 111(3), 1299–1301.
- [53] : Zheng, C., & Zhang, B. (2013). Combined Deficiency of Coagulation Factors V and VIII: An Update. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 39(06), 613–620.
- [54] : Spreafico, M., & Peyvandi, F. (2009). Combined Factor V and Factor VIII Deficiency. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 35(04), 390–399.
- [55] : Franchini M, Marano G, Pupella S, Vaglio S, Masiello F, Veropalumbo E, Piccinini V, Pati I, Catalano L, Liumbruno GM. Rare congenital bleeding disorders. *Ann Transl Med* 2018;6(17):331.
- [56] : Pr Jenny GOUDEMANT. Déficit combiné en facteurs V et VIII [En ligne].2009 [dernière mis à jour Octobre 2009].
- [57]: SPREAFICO, M., & PEYVANDI, F. (2008). Combined FV and FVIII deficiency. *Haemophilia*, 14(6), 1201–1208.
- [58] : Sura Ahmed Al-Doory , Mahmoud Ahmed Radaideh ,Shafeeka Mohamed Saleh, Mohammed Ali Al Sabbah Congenital Vitamin K-Dependent Clotting Factors Deficiency Type 1: A Rare Bleeding Disorder. *Dubai Med J* 2020;3:8–12.

[59] : Blétry. Du symptôme à la prescription en Olivier médecine générale : Symptômes - Diagnostic – Thérapeutique. 1 ère édi. Issy les moulineaux cedex. Elsevier Masson Edition .29 Juin 2009

[60] : Rami M. Les déficits constitutionnels en facteurs de coagulation, à propos de 25 cas [Thèse]. Marrakech : Université Cadi Ayyad Faculté de Médecine et de Pharmacie. 2013.

[61] : Sfaihi Ben Mansour L, Thabet A, Aloulou H, Hachiche M. Déficit congénital en facteur VII de la coagulation, révélé par une hémorragie cérébrale. Archives de pédiatrie. 2009 Jul ;16(7) :1024-1027. **PubMed | Google Scholar**

[62] : Boubker Benyahia, Rachid Bahiri, Houda Maaroufi, Najia Hajjaj hassouni. Arthropathies au cours d'un déficit en facteur VII : à propos d'un cas. Revue du rhumatisme. 2005 ; 72(12) :1350-1352. **Google Scholar**

[63] : KADA.M. déficit en facteur VII chez l'enfant [Thèse]. Rabat : Université Mohamed V- Rabat Faculté de Médecine et de pharmacie .2017.

[64] : Imane Z, mdaghri-Alaoui A, hamdani S, El Harim-Lamdouar L, Lamdouar-Bouazzaoui N. Déficit congénital en facteur VII: à propos d'une observation. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2004;17(3):139-142. **Google Scholar**

[65] : Muriel Giansily, Jean-François Schved. Les déficits constitutionnels en facteur VII. Hématologie. Août 2000;4(6):266-271. **Google Scholar**

[66] : Boxus G, Slacmeulder M, Ninane J. Déficit héréditaire combine en facteurs Vii et X révélé par un allongement du temps de Quick. Archives de pédiatrie. 1997; 4(1):44-47. **Google Scholar**

[67] : DORKAMI. K. Le déficit constitutionnel en facteur V de la coagulation : à propos de 4 cas et revue de la littérature .Marrakech Faculté de Médecine et de Pharmacie. 2016.

[68] : TAZI RIFFI .M. Le déficit constitutionnel en facteur X de la coagulation chez une famille et revue de la littérature .Fes : Université Sidi Mohamed Ben Abdallah Faculté de Médecine et de pharmacie .2011.

ANNEXES

ANNEXE I : Fiche d'exploration

FICHE D'EXPLORATION

❖ Identité du patient :

Nom et prénom :

Age :

Sexe :

Service :

❖ Motif d'exploration :

- Exploration d'un TP bas ;
- Exploration d'un syndrome hémorragique ;
- Contrôle d'un déficit connu en facteur/ enquête familiale ;
- Bilan systématique ou préopératoire ;

❖ Anamnèse (interrogatoire/résumé clinique) :

-signes cliniques :

-Antécédents personnels :

-Prise médicamenteuse :

-Antécédents familiaux :

❖ Bilan biologique :

➤ Bilan de 1^{ère} intention :

Test	TP (%)	TCA (sec)	Fibrinogène (g/l)
Patient			
Valeurs normales			

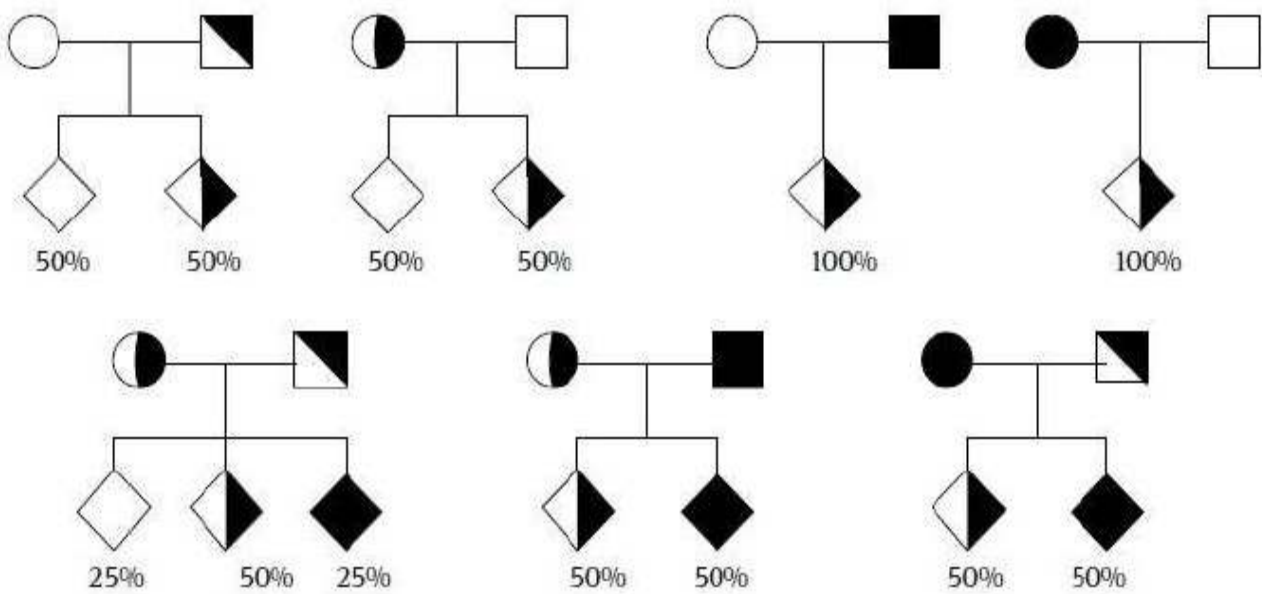
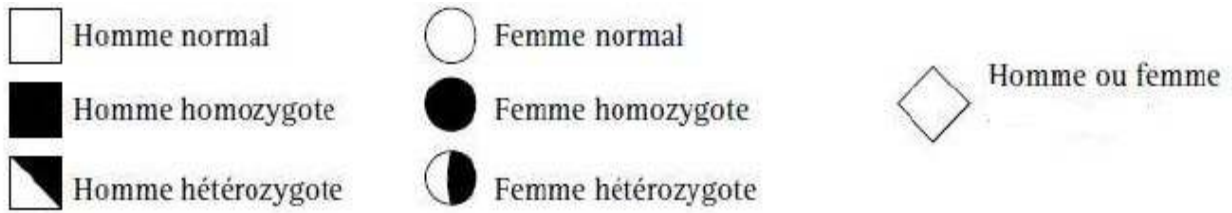
➤ Dosage spécifique des facteurs de coagulation :

Paramètre	FII	FV	FVII	FX
Patient				
Valeurs normales				

❖ Confirmation du déficit sur un deuxième prélèvement :

❖ Résultat de l'enquête familiale :

Annexe II : Schéma représentant la transmission génétique selon le mode autosomique récessif [38].



homozygote = les deux gènes sont atteints
 hétérozygote = seulement un des deux gènes est atteint

Résumé

Les déficits constitutionnels isolés en facteur du complexe prothrombinique (VII, V, X, II) regroupent un ensemble d'anomalies héréditaires rares de la coagulation à transmission autosomique récessive.

Au CHU de Tizi-Ouzou, nous avons mené un travail afin de déterminer la fréquence de ces coagulopathies et leurs caractéristiques biologiques. Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 15 mois allant de janvier 2019 jusqu'à mars 2020 au niveau de l'unité d'Hémostase. 100 patients ont été inclus dont 43 % présentés un déficit isolé en facteurs VII, V ou X. 63% des patients déficitaires sont découverts fortuitement à un âge adulte et un seul patient était exploré pour syndrome hémorragique. Le déficit en F VII représentait 33 % des cas, le FV 5%, le FX 4% et aucun déficit en FII. Les formes sévères ne représentaient que 5% de la population et correspondent à des déficits constitutionnels isolés en FVII.

27% des patients déficitaires avaient un TP subnormal versus 63% avaient un TP bas. Un TCA discrètement allongé a été retrouvé chez un seul patient. L'origine constitutionnelle a été confirmée par l'enquête familiale chez 17 % des cas.

Mots clés : coagulopathies, déficits, facteurs de coagulation, complexe prothrombinique

Abstract

The isolated constitutional deficits in factor from the complex prothrombinic (VII, V, X, II) gather a whole of rare hereditary anomalies of coagulation with recessive autosomic transmission.

At the CHU of Tizi-Ouzou, we led a work in order to determine the frequency of these coagulopathies and their biochemical characteristics. It is about a retrospective study over one 15month period going of January 2019 until March 2020 on the level of the unit of Hemostasis. 100 patients were included from including 43% presented a deficit isolated in factors VII, V or X. 63% of the overdrawn patients are fortuitously discovered at an adulthood and only one patient was explored for hemorrhagic syndrome. The deficit out of F VII accounted for 33% of the cases, the FV 5%, the FX 4% and no deficit in FII. The severe forms accounted for only 5% of the population and correspond to constitutional deficits isolated in FVII.

27% of the overdrawn patients had a TP subnormal versus 63% had a low TP. A discreetly lengthened TCA was found at only one patient. The constitutional origin was confirmed by the family investigation at 17% of the cases.

Key words: coagulopathies, deficits, clotting factors, complexes prothrombinic