

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

Université Mouloud Mammeri

Faculté de Médecine

TIZI-OUZOU



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة مولود معمري

كلية الطب

تيزي وزو

Département de Pharmacie

**Mémoire de fin d'étude**

**N° D'ORDRE :**

**Présenté et soutenu publiquement**

**En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie**

**Thème :**

**Etude des déficits en facteurs de la voie endogène de la  
coagulation autres que l'hémophilie au laboratoire  
d'hémobiologie au CHU de Tizi-Ouzou**

Réalisé par :

1. Hamia Yasmine

Encadré par : Dr Arbani Sara

MAHU

2. Friha Lylia

Présidente de jury : Dr Si Smail Nedjma

MAHU

3. Sabaoui Nardjes

Examinatrice : Dr Berdous Fatiha

MAHU

4. Talbi Nesrine

**2020-2021**

## REMERCIEMENTS

A notre promotrice Dr Arbani, maître assistante en hémobiologie, 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.

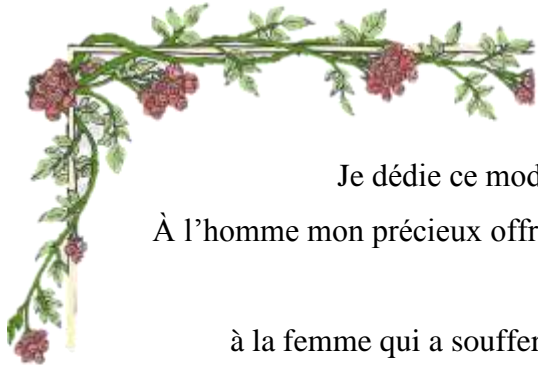
Au président de jury Dr Si Smail N, merci d'avoir accepté de présider ce jury, veuillez trouver ici l'expression de notre respect et considération.

Au membre du jury Dr Berdous Fatiha, on vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de l'enrichir par vos proposition et remarques.

Aux personnels du laboratoire d'Hémobiologie, merci pour votre professionnalisme et votre bonne humeur. Nous avons conscience que sans votre contribution cette thèse n'aurait pu voir le jour.

Enfin, nous remercions chaleureusement toutes les personnes qui nous ont aidés 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 favorables.





## Dédicaces

Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour  
À l'homme mon précieux offre de dieu, qui doit ma vie, ma réussite, et tout mon respect :  
mon cher papa Tahar

à la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, ton affection me couvre ; ta  
bienveillance me guide ; et ta présence à mes coté a toujours été ma source de force : ma  
très chère mère OURIDA

A mon unique et cher frère, mon support dans la vie Yahia pour son amour qui m'as  
apporté, pour son aide et ces conseils

A sa femme Emma pour sa bienveillance et ces sacrifices

A mes adorables et très chères sœurs Lilia, Sabrina, mina : qui ont été toujours là pour moi  
; me soutiennent et m'encouragent.

A leurs maris : Chakib, l'Hadi, Mahfoud

A mes précieux et magnifiques oncles : mouloud, Abd arrezak, Kamel, Ahmed et Ali

A toutes mes tantes adorables

A mes cousins et mes cousines

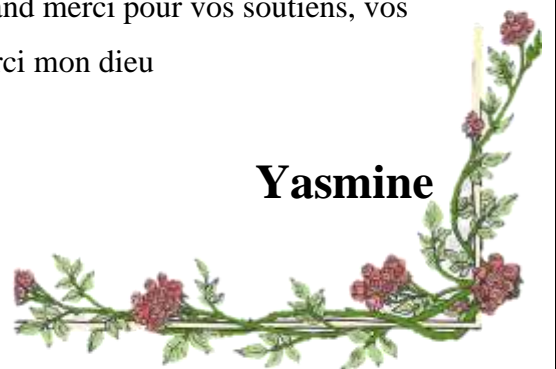
A mes neveux : Saifoulislam ; Souhaib ; Raouf, Mehdi ; Adam ; Imad, islam

A mes nièces : Amina, aicha, Meriem, Ritadj et loulou

A MES MEILLEURS Amies avec lesquelles j'ai passé les plus beaux moments de ma vie  
et qui m'ont été un support et une deuxième famille ; merci beaucoup Meriem ; Tina ;  
Amel ; Chanez,

A vous mes collègues Lylia, Nardjes et Nesrine Un grand merci pour vos soutiens, vos  
encouragements, et votre aide. Merci mon dieu

**Yasmine**





## Dédicaces

Tout d'abord je tiens à remercier **Dieu** le tout puissant de m'avoir donné la santé, la patience, la volonté et de m'avoir fourni sa bénédiction ; Je dédie ce modeste travail ;

**A la mémoire de mon père**, décédé, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études. Tu m'as souhaité comme docteur, et me voici, réalisant ton rêve, père

Mon père, un être unique et magnifique, le meilleur des pères, qui s'est sacrifié et a lutté pour ces enfants. Je ne t'oublierai jamais, tu es mon hier, si vivant dans mon présent et un guide pour l'avenir. Tu es ma plus douce prière, mon plus grand repère, tu es ma vie mon père. Merci d'avoir été le père que tu as été, merci pour tout ce que tu m'as apporté. Que dieu te fasse miséricorde, mon cher père, et que tu te reposes en paix. Je t'aime très fort.

**A ma chère mère** : 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. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices. Puisse Dieu, le très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie. Je t'aime maman

**A mes chères sœurs** : « Karima, Sabiha, Samia, Souhila » Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour que j'ai pour vous et que je suis parvenue à vous rendre fier de votre soeur. Puisse Dieu vous préserver et vous procurer bonheur et réussite, et vous aider à réaliser vos rêves.

**Et mes chers frères** : « Youcef, Mohamed, Ahmed, Yacine, Fatah, Merzak » Qu'ils trouvent l'expression de mes grands attachements et le témoignage de mes immenses affections, en leurs souhaitant la réussite et le bonheur.

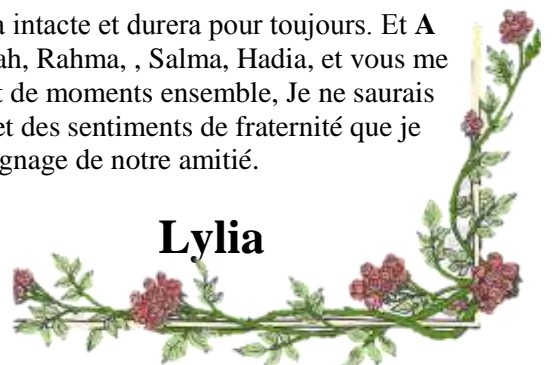
**A mes nièces** : « Hadjer, Sarah, Ikram, Ranya, Malak, Alae, Sérine » **et mes neveux** : Rayane, Youcef, Zakaria et Houssam. Que Dieu vous garde et illumine vos chemins.

**A mon oncle Omar**, mes **cousins** et **cousines** ;

A mon enseignante de primaire madame **Merabet Dawia**, vous avez été une source d'ambition pour nous, Que Dieu te garde et te protège Et A la pharmacienne **Tazrouti Samia** et son époux **Monsieur Haddad**, un grand merci pour vous, je vous souhaite plus de brillance et de succès, que dieu vous bénisse ;

**A ma cher amie**, **Nardjes**, j'espère que notre amitié restera intacte et durera pour toujours. Et **A Mes chères amies** **Lylia Haddad** Samah, Mira, Houda, Sarah, Rahma, , Salma, Hadia, et vous mes collègues **Yasmine**, **Nesrine**. Nous avons partagé tellement de moments ensemble, Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre amitié.

**Lylia**





## 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 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.

**A mon adorable et unique soeur Bouchra** pour son amour, humour et soutien moral aux moments les plus difficiles. Je te souhaite plein de succès et de joie. Que Dieu te garde et illumine ton chemin, je t'aime.

**A mon cher oncle MOHAMMED** : Que je remercie pour son soutien et encouragements tout au long de mes études. Que dieu préserve ta santé et t'assure une longue vie à mes côtés.

**À MES TANTES, ONCLES, GRANDS-MERES, GRAND-PERE, COUSIN, COUSINES ET  
A TOUTE MAFAMILLE**

**A Toi Mon Idole** pour ta compréhension, ta confiance, ta patience et ta tendresse. Tu m'as toujours soutenu et réconforté, tu es et tu resteras ma source de courage.

A mes trois trinômes **LYLIA&YASMINE &NESRINE** merci pour les très bons moments qu'on avait partagés ensemble, je vous aime.

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

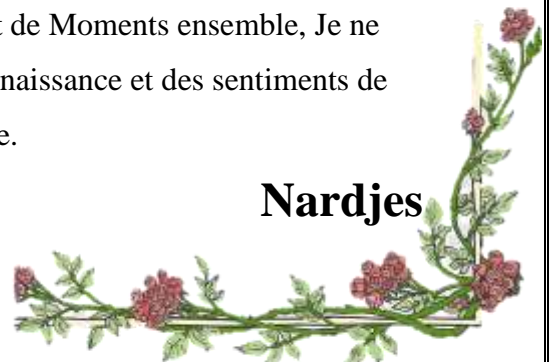
**A ma copine de chambre Rahma** : En souvenir d'agréables moments passés ensemble et en témoignage de notre amitié. Je t'exprime par ce travail toute mon affection et j'espère

que notre amitié restera intacte et durera pour toujours. **ET A Mes amies** Samah, Samira,

Lyliya, Bouchra, Rahma Nous avons partagés tellement de Moments ensemble, Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de

fraternité que je vous porte.

**Nardjes**





## Dédicaces

Je dédie ce travail :

A mon père :

Homme modeste, humble, l'admiration que j'ai pour vous est sans limite. L'amour que  
Vous avez porté à vos enfants, la dignité et le sens de l'honneur, l'amour pour le travail  
bien

Fais-nous servent de modèle.

Que Dieu vous protège et vous donne longue vie pour récolter le fruit de ce travail

A ma mère :

Courageuse mère, vos peines, vos sacrifices, vos privations n'ont pas de mesure à mes  
Yeux. C'est immense comme si je m'arrêtais devant la mer, le regardant, cherchant une  
limite

Divine. Bon dieu les mots me manquent. Je demeure toujours votre fille, celui à qui vous  
avez

Appris à marcher. Puisse Allah le tout puissant vous donnez longue vie.

A mes chères frères Samir, Abd el Aziz, Mohammed & Ali qui ont toujours été présents à  
mes côtés

Pour les bons conseils, votre soutien m'a été un grand secours au long de ma  
Vie, veuillez trouver dans ce modeste travail ma reconnaissance pour tous vos  
Efforts.

A mes adorables soeurs Hassina, Malika, Faiza & Khadoja, L'affection et l'amour  
fraternel que vos me portez m'ont soutenu durant mon parcours.

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour que j'ai pour vous et que je suis  
Parvenue à vous rendre fier de votre soeur.

Puisse dieu vous préserver et vous procurer bonheur et réussite, et vous aider à réaliser  
vos rêves.

L'affection et l'amour fraternel que vos me portez m'ont soutenu durant mon parcours.

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour que j'ai pour vous et que je suis  
Parvenue à vous rendre fier de votre soeur.

Puisse dieu vous préserver et vous procurer bonheur et réussite, et vous aider à réaliser  
vos rêves.

A mes chères neveux et nièces, Puisse dieu vous préserver et vous procurer bonheur et  
réussite, et vous aider à réaliser vos rêves.

A tous mes amis du pré ou de loin.

A mes trois trinôme Lylia, Nardjes & Yasmine merci pour les très bons moments qu'on  
Avait partagés ensemble, je vous aime.

A Tous mes enseignants qui ont contribué à ma formation durant mon chemin d'étude.

**Nesrine**



# TABLE DES MATIERES

Remerciements	
Dédicaces	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction générale.....	1
Objectifs .....	2

## **PARTIE THEORIQUE**

### **Chapitre I : rappelle sur l'hémostase**

1 Définition et généralités .....	3
1.1 L'hémostase primaire : .....	4
1.1.1 Les acteurs de l'hémostase primaire : .....	4
1.1.2 Déroulement de l'hémostase primaire : .....	7
1.1.2.1 Le temps vasculaire : .....	7
1.1.2.2 Le temps plaquettaire : .....	8
1.2 La coagulation : .....	8
1.2.1 Définition : .....	8
1.2.2 Le déroulement de la coagulation in vivo : .....	9
1.2.2.1 Initiation : .....	9
1.2.2.2 Amplification et propagation : .....	9
1.2.2.3 La fibrinoformation : .....	10
1.2.3 Modèle in vitro de la coagulation .....	11
1.2.4 Régulation de la coagulation .....	12
1.3 La fibrinolyse : .....	13
1.3.1 Définition : .....	13
1.3.2 Les acteurs de la fibrinolyse : .....	13
1.3.3 Le déroulement de la fibrinolyse : .....	14

## Chapitre II : les facteurs de la voie de la coagulation

1 Définition des facteurs de coagulation : .....	15
2 Description des facteurs de coagulation de la voie endogène : .....	16
2.1 Facteur XII : .....	16
2.2 Kininogène de haut poids moléculaire .....	17
2.2.1 Structure .....	17
2.2.2 Génétique : .....	17
2.2.3 Activation du KHPM : S'effectue en 3 étapes : .....	17
2.3 La prékallikréine .....	18
2.3.1 Structure .....	18
2.3.2 Génétique de la prékallikréine : .....	18
2.3.3 Activation de la prékallikréine : .....	18
2.4 Facteur XI : .....	20
2.5 Facteur IX : .....	20
2.5.1 Structure du FIX : .....	20
2.5.2 Génétique : .....	21
2.5.3 Synthèse : .....	22
2.5.4 Activation et inactivation : .....	22
2.6 Le facteur VIII : .....	22
2.6.1 Structure .....	22
2.6.2 Génétique : .....	23
2.6.3 Synthèse : .....	24
2.6.4 Activation : .....	26
3 Les déficits en facteurs de la voie endogène de la coagulation .....	27
3.1 Les déficits constitutionnels : .....	27
3.1.1 L'hémophilie : .....	27
3.1.2 Le déficit en prékallikréine : .....	28
3.1.3 Déficit en Kininogène de haut poids moléculaire : .....	28
3.1.4 Déficit en facteur XII : .....	29
3.1.5 Déficit en facteur XI : .....	29

3.2 Les déficits acquis des facteurs de la voie endogène de la coagulation : .....	29
3.2.1 L'insuffisance hépatocellulaire .....	29
3.2.2 Hypovitaminose K .....	30
3.2.3 Les anticoagulants circulants .....	30
3.2.4 La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) : .....	31
3.2.5 Le syndrome néphrotique .....	32

### ***Chapitre III : le déficit en facteur XI et XII de la coagulation***

1 Le facteur XI .....	33
1.1 Description du facteur XI.....	33
1.2 Génétique du facteur XI : .....	34
1.3 Activation du facteur XI : .....	34
1.4 Rôles du facteur XI : .....	35
1.5 Le déficit en facteur XI : .....	36
1.5.1 Historique : .....	36
1.5.2 Epidémiologie : .....	36
1.5.3 Clinique : .....	36
1.5.4 Les bases moléculaires du déficit en facteur XI : .....	37
1.5.5 Traitement : .....	38
1.5.6 Cas particulier de la grossesse : .....	38
2 Le Facteur XII : .....	40
2.1 Description du facteur XII : .....	40
2.2 Génétique du facteur XII : .....	40
2.3 Activation du facteur XII : .....	40
2.4 Rôle du facteur XII : .....	41
2.4.1 Dans la coagulation : .....	41
2.4.2 Dans la fibrinolyse : .....	42
2.4.3 Dans l'inflammation : .....	42
2.4.4 Dans l'angiogenèse : .....	42
2.5 Le déficit en facteur XII : .....	43
2.5.1 Historique : .....	43

2.5.2 Epidémiologie : .....	43
2.5.3 Clinique : .....	43
2.5.4 Génétique : .....	43
2.5.5 Traitement : .....	45
2.5.6 Cas particulier : .....	45

## ***PARTIE PRATIQUE***

1 Matériels : .....	47
1.1 Population d'étude : .....	47
1.2 Les critères d'inclusion .....	47
1.3 Les critères d'exclusion : .....	48
1.4 Lieu de l'étude .....	48
2 METHODES : .....	49
2.1 fiche de recueil .....	49
2.2 Phase pré-analytique .....	49
2.2.1 Modalité de prélèvement : .....	49
2.2.2 Transport et traitement de l'échantillon : .....	50
2.2.3 La congélation : .....	50
2.3 L'étape analytique .....	51
2.3.1 Principe du fonctionnement de semi automate START (STAGO) .....	51
2.3.2 Principe de fonctionnement de STA-COMPACT : .....	52
2.3.3 Bilan de routine d'hémostase : .....	53
2.3.3.1 Principaux tests de la coagulation : .....	53
2.3.3.2 Les tests de coagulation : .....	53
2.3.3.2.1 Temps de céphaline avec activateur : .....	53
2.3.3.2.2 Le temps de Quick : .....	54
2.3.3.2.3 Dosage spécifique des facteurs XI et XII : .....	55
2.3.3.2.4 Dosage de facteur XI : .....	55
2.3.3.2.5 Dosage du facteur XII : .....	56
2.4 Collecte de données : .....	56

## ***Résultats***

1 Description de la population d'étude : .....	57
--	----

1.1 Classification des patients en fonction du type de déficit en facteurs de la voie endogène...	57
1.2 Répartition selon l'âge :	57
1.3 Répartition selon le sexe :	58
1.4 Répartition selon motif d'exploration :	58
1.5 Répartition selon le type de saignement	59
1.6 Répartition selon le service :	59
1.7 Répartition de la population selon les résultats de TCK :	61
2 Description des caractéristiques épidémiologiques et biologiques des déficits constitutionnels isolés des facteurs de coagulation de la voie endogène	61
2.1 Déficit en facteur XI :	61
2.1.1 Selon la fréquence :	61
2.1.2 Selon le sexe :	62
2.1.3 Selon l'âge :	62
2.1.4 Selon le motif d'exploration :	63
2.1.5 Selon le service :	63
2.1.6 Selon le résultat de TCK :	64
2.1.7 Selon le degré du déficit	64
2.2 Déficit en facteur XII :	65
2.2.1 Selon la fréquence :	65
2.2.2 Selon le sexe :	66
2.2.3 Selon l'âge :	66
2.2.4 Selon le motif d'exploration :	67
2.2.5 Selon le service :	67
2.2.6 Selon le résultat de TCK :	68
2.2.7 Selon le degré de déficit :	68
2.3 TCK subnormal avec syndrome hémorragique :	69
2.3.1 Selon la fréquence :	69
2.3.2 Selon le sexe :	70
2.3.3 Selon l'âge :	70
2.3.4 Selon le motif d'exploration :	71
2.3.5 Selon le service :	71

3 Résultat de l'enquête familiale .....	72
---	----

### *Discussion*

1 Déficit en facteur XI : .....	75
1.1 Fréquence : .....	75
1.2 Les données épidémiologiques : .....	77
1.3 Les résultats des examens biologiques : .....	78
2 Déficit en facteur XII : .....	80
2.1 Selon la fréquence : .....	80
2.2 Les données épidémiologiques : .....	81
2.3 Les résultats des examens biologiques : .....	82
3. TCA subnormal avec un syndrome hémorragique : .....	84
Conclusion général.....	85

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

Abstract

## Liste des abréviations

---

A : Adénine.  
aa : Acide aminé.  
ACC : Anticoagulants circulants.  
AD : Alzheimer disease.  
ADP : Adénosine diphosphate.  
Ag : Antigène.  
Arg : Arginine .  
ARN : Acide ribonucléique.  
ATCDs : Antécédents.  
ALR : Anesthésie Loco Régionale.  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral.  
AVK : Antagonistes de la vitamine k.  
BHE : Barrière hémato-encéphalique.  
Bip : Binding immunoglobulinprotein (protéine chaperon).  
Bk : Bradykinine.  
C : Cytosine.  
CD : Cluster of différenciation.  
CHU : Centre hospitalier universitaire.  
CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée.  
Ck1 : Cytokératine.  
Cys : Cystéine.  
CTAD : Citrate, Théophylline, Adénosine, Dipyridamole.  
DDAVP : Desmopressine (1-desmino-8-D-arginine vasopressine).  
EGF : EpidermalGrowth Factor (le facteur de croissance épidermique).  
Erk ½ :Extra-cellular signal-regulated kinase.  
Fg : Fibrinogène.  
FT : Facteur Tissulaire.  
HK : High kininogen.  
G : Guanine.  
Gla : Acide carboxyglutamique.  
Glu : Acide glutamique.  
GpIb : GlycoproteinIb alpha.  
GpIIb : Glycoprotein.  
IL1 : Interleukine 1.

## Liste des abréviations

---

Ile : Isoleucine.  
INR : International Normalized Ratio.  
ISI : International Sensitivity Index.  
Kk : Kallikréine.  
KHPM : Kininogène de haut poids moléculaire.  
Leu : Leucine.  
Lys : Lysine.  
Met : Méthionine.  
NO : mono- oxyde d'azote.  
ORL : Oto-rhino-laryngologie.  
PA : Plasminogène.  
PAI-1 : Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1.  
PAI-2 : Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 2.  
PCa : Protéine C activée.  
PDF : Produit de dégradation de fibrine.  
PET : Polyéthylène Tréphatalate (tube).  
Phe : phénylalanine.  
PFC : plasma frais congelé.  
PPP : Plasma pauvre en plaquette.  
Pk : Prékallikréine.  
PM : poids moléculaire.  
PNN : Polynucléaires neutrophiles.  
PTA : Plasma Thromboplastine Antécédent.  
RCP : Réunion de concentration pluridisciplinaire.  
RDB : Rare bleeding disorders.  
RE : Réticulum endoplasmique.  
Ser : Sérine.  
TAFI : Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor.  
TCA : Temps de cephaline activée.  
TCK : Temps de cephaline kaolin.  
TFPI : Tissue factor pathway inhibitor.  
TNF : Tumor Necrosis Factor.  
TP : Temps de prothrombine.  
tPA : Activateur tissulaire du plasminogène .

## Liste des abréviations

---

TQ : Temps de quick.

TXA2 : Thromboxane A2.

Tyr : Tyrosine.

uPA : Activateur urinaire du plasminogène.

UPAR : Récepteur de l'activateur de l'urokinase.

Val : valine.

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

VWF : Facteur de von Willbrand.

## LISTE DES FIGURES

---

**Figure 01** : Représentation de l'équilibre hémostatique.

**Figure 02** : Structure de la plaquette.

**Figure 03** : Le déroulement de l'hémostase primaire.

**Figure 04** : Schéma du déroulement de la coagulation in vivo.

**Figure 05** : Schéma de la fibrinoformation.

**Figure 06** : Le déroulement de la fibrinolyse.

**Figure 07** : Représentation schématique des différents domaines du KHPM.

**Figure 08** : Structure de la prékallikréine.

**Figure 09** : Activation de la prékallikréine.

**Figure 10** : Les domaines du facteur IX.

**Figure 11** : Locus du gène du facteur IX.

**Figure 12** : Structure du facteur VIII.

**Figure 13** : Production du facteur VIII.

**Figure 14** : Clivage intracellulaire du facteur VIII.

**Figure 15** : Activation du facteur VIII

**Figure 16** : Structure du facteur XI.

**Figure 17** : Structure tridimensionnelle du facteur XI.

**Figure 18** : Activation du facteur XI.

**Figure 19** : Structure des différentes formes du facteur XII.

**Figure 20** : Représentation schématique du mode de transmission du déficit en facteur XII.

**Figure 21** : Schématisation du modèle d'action de facteur XII selon l'équipe de Strickland (d'après Chen et al).

**Figure 22** : Photos du semi automate start4.

## LISTE DES FIGURES

---

**Figure 23** : STA-COMPACT.

**Figure 24** : Répartition de la population d'étude selon le type de déficit.

**Figure 25** : Répartition de la population d'étude selon l'âge.

**Figure 26** : Répartition de la population d'étude selon le sexe.

**Figure 27** : Répartition de la population d'étude selon le motif d'exploration.

**Figure 28** : Répartition de la population d'étude selon le type de saignement.

**Figure 29** : Répartition de la population d'étude selon le service.

**Figure 30** : Répartition de la population d'étude selon l'année d'admission.

**Figure 31** : Répartition de la population d'étude selon les résultats de TCA.

**Figure 32** : La fréquence des cas déficitaire en facteur XI par rapport à la population générale.

**Figure 33** : Répartition des déficits isolés en facteur XI selon le sexe.

**Figure 34** : Répartition des déficits isolés en facteur XI selon l'âge.

**Figure 35** : Répartition des déficits isolés en facteur XI selon le motif d'exploration.

**Figure 36** : Répartition des déficits isolés en facteur XI selon le service.

**Figure 37** : Répartition des déficits isolés en facteur XI selon les résultats de TCK.

**Figure 38** : Répartition des cas déficitaires en facteur XI selon le degré de déficit.

**Figure 39** : La fréquence des cas déficitaire en facteur XII par rapport à la population générale.

**Figure 40** : Répartition des déficits isolés en facteur XII selon le sexe.

**Figure 41** : Répartition des déficits isolés en facteur XII selon l'âge.

**Figure 42** : Répartition des déficits isolés en facteur XII selon l'âge.

**Figure 43** : Répartition des déficits isolés en facteur XII selon le service.

## LISTE DES FIGURES

---

**Figure 44 :** Répartition des déficits isolés en facteur XII selon les résultats TCA.

**Figure 45 :** Répartition des cas déficitaires en facteur XII selon le degré de déficit.

**Figure 46 :** La fréquence des patients ayant un TCA subnormal avec un syndrome hémorragique par rapport à la population générale.

**Figure 47 :** La répartition des patients ayant un TCA subnormal avec un syndrome hémorragique selon le sexe.

**Figure 48 :** La répartition des patients ayant un TCA subnormal avec un syndrome hémorragique selon l'âge.

**Figure 49 :** La répartition des patients ayant un TCA subnormal avec un syndrome hémorragique selon le motif d'exploration.

**Figure 50 :** La répartition des patients ayant un TCA subnormal avec un syndrome hémorragique selon le service.

## **LISTE DES TABLAUX**

---

**Tableau I** : les facteurs de coagulation.

**Tableau II** : Répartition de la population d'étude selon l'année d'admission.

**Tableau III** : La fréquence des cas déficitaires en facteur XI par rapport à la population générale.

**Tableau IV** : Répartition des cas déficitaires en facteur XI selon le degré du déficit.

**Tableau V** : Fréquence des cas déficitaires en facteur XII par rapport à la population générale.

**Tableau VI** : Répartition des cas déficitaires en facteur XII selon le degré du déficit.

**Tableau VII** : Fréquence des patients ayant un TCA subnormal avec syndrome hémorragique par rapport à la population générale.

**Tableau VIII** : Résultat du bilan d'hémostase et le taux du facteur XI de la mère.

**Tableau IX** : Résultat du bilan d'hémostase et du taux du facteur XI des enfants de la mère déficitaire en facteur XI.

**Tableau X** : Les résultats des différentes séries concernant les nombres de cas et sa fréquence relative.



# *Introduction*



# INTRODUCTION

---

## **Introduction :**

Les déficits en facteurs de la voie endogène de la coagulation en dehors de l'hémophilie regroupent les déficits constitutionnels isolés en facteur XI, XII, la prékallicroïne et le Kininogène de haut poids moléculaire.

Les déficits en facteur XI et XII de transmission autosomique récessive sont des affections extrêmement rares dans la population générale, mais fréquents dans les pays à fort pourcentage d'endogamie comme l'Algérie. Ils se caractérisent par une très grande hétérogénéité clinique allant de l'absence de symptômes à des accidents hémorragiques ou thrombotiques sévères.

Le traitement de ces déficits est possible, il consiste soit à apporter au patient le facteur de coagulation déficitaire, ou l'administration du plasma frais congelé (PFC) vitro-inactivé qui contient tous les facteurs de coagulation. Dans les formes sévères ou chez les sujets fragiles, un soutien psychologique est souvent nécessaire.

Ces deux affections ont généralement attiré moins d'attention dans la littérature médicale que l'hémophilie A et B donc ils restent encore peu connus, même des professionnels de la santé, et insuffisamment diagnostiqués, de ce fait les personnes atteintes et leur entourage disposent de très peu d'information écrite sur ces déficits.

Le but de ce travail est de fournir de l'information sur la déficience en facteur XI et en facteur XII dans l'espoir que les personnes atteintes ainsi que leur entourage comprennent mieux la maladie et qu'elles pourront ainsi en diminuer les conséquences sur leur vie et que les professionnels de la santé reconsidéreront ces affections.

# OBJECTIFS

---

## Objectifs :

- ✓ Déterminer la fréquence des déficits en facteur XI et XII au sein de notre population
- ✓ Mettre en évidence les caractéristiques biologiques des facteurs XI et XII de coagulation et leurs méthodes d'exploration.
- ✓ Décrire la symptomatologie spécifique de chaque déficit au sein de la population étudiée, ainsi leurs propriétés épidémiologiques.

**PARTIE**  
**THEORIQUE**

# *Chapitre I :*

---



## *Rappels sur l'hémostase*

---



## 1 Définition et généralités :

L'hémostase est un processus physiologique englobant l'ensemble des mécanismes biochimiques et cellulaires qui assurent la prévention des saignements spontanés ou des thromboses ainsi que l'arrêt des hémorragies apparues lors de la rupture de la continuité de la paroi vasculaire[1]. Ceci permet l'obturation de la brèche vasculaire via la formation d'un caillot suivi par sa dissolution. L'hémostase implique donc des processus complexes et dépendants où l'équilibre est indispensable afin de conserver la fluidité du sang dans les vaisseaux et prévenir les hémorragies(figure 01)[2].

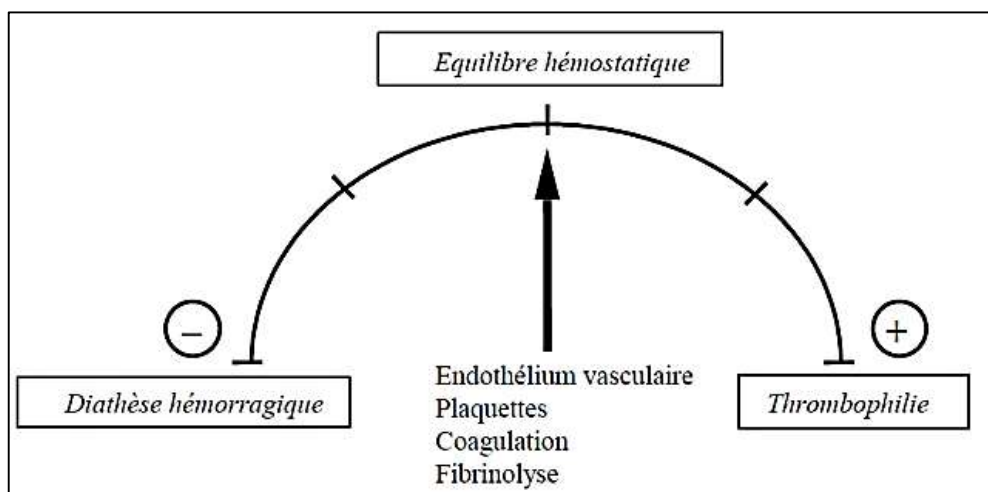


Figure 01 : Représentation de l'équilibre hémostatique.

Elle se déroule en trois étapes essentielles :

- Hémostase primaire ;
- Hémostase secondaire (ou coagulation) ;
- Fibrinolyse.

## 1.1 L'hémostase primaire :

L'hémostase primaire est la phase initiale de la formation du caillot, immédiatement déclenchée dès qu'il y a une brèche vasculaire. Son délai d'action est de 3 à 5 minutes ; elle peut se suffire à elle-même au niveau des vaisseaux de petit calibre contrairement à ceux du grand calibre où elle se fait complétée par d'autres étapes.

Plusieurs acteurs entreront en jeu pour sa mise en œuvre dont les 4 principaux sont : la paroi vasculaire, les plaquettes, le facteur Willebrand et le fibrinogène [3].

### 1.1.1 Les acteurs de l'hémostase primaire :

- **La paroi vasculaire** : formée de l'intérieur vers l'extérieur de :

-L'endothélium : constitué d'une couche monocellulaire de cellules endothéliales tapissant l'intérieur de tous les vaisseaux, ces cellules jouent plusieurs rôles :

- Fonction antithrombotique : elles préviennent l'activation de la coagulation et des plaquettes, en s'interposant de façon ininterrompue entre le sang et les substances sous-endothéliales procoagulantes ;
- Propriétés de synthèse importante : le facteur de von Willebrand, des agents antiagrégants tels que la prostaglandine PGI<sub>2</sub> et le monoxyde d'azote (NO), le facteur tissulaire, l'activateur de plasminogène (tPA), et son inhibiteur (PAI) et la thrombomoduline ;
- Fonction prothrombotique : après activation, elles deviennent le support des réactions de la cascade de la coagulation [3].

-Le sous endothélium : séparé de l'endothélium par une membrane basale ; il est constitué par du collagène, des microfibrilles, de la fibronectine, la thrombospondine, la laminine ainsi que de glycosaminoglycanes. C'est une surface thrombogène, c'est-à-dire qui facilite l'activation des plaquettes et de la coagulation.

-Les cellules musculaires lisses : elles entourent tous les vaisseaux sanguins et contribuent de façon rapide mais brève à l'arrêt du flux sanguin local par une vasoconstriction immédiate lors de la lésion vasculaire.

- **Les plaquettes :**

Les plaquettes ou thrombocytes sont les plus petits éléments figurés du sang (environ 3 $\mu$ m de diamètre), anucléés, discoïde, produites au niveau de la moelle osseuse par fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes.

Dans le sang, les plaquettes circulent sous forme inactivé à un taux de 150 à 450 G/l, et elles sont éliminées en 7 à 10 jours par le foie ou la rate si elles ne servent pas à la coagulation.

La membrane des thrombocytes est formée d'une bicouche de phospholipides sur laquelle se situent des glycoprotéines qui jouent le rôle de récepteurs pour différentes molécules, notamment la GPIb-IX, récepteur du VWF et la GPIIb-IIIa du fibrinogène [4][1].

Le cytoplasme des plaquettes est riche en protéines de cytosquelette, comme on trouve des organelles de sécrétion à savoir (figure 02) :

- ✓ Les granules  $\alpha$  : contiennent des protéines de matrice extracellulaire, des facteurs de croissance, des facteurs de coagulation, le VWF et des inhibiteurs de protéases ;
- ✓ Les granules denses  $\delta$  : contenant des composés non protéiques dont : le calcium, l'ADP, l'ATP, la sérotonine et l'adrénaline ;
- ✓ Les lysosomes : renferment essentiellement des enzymes (hydrolase acide) ainsi que des peroxysomes.

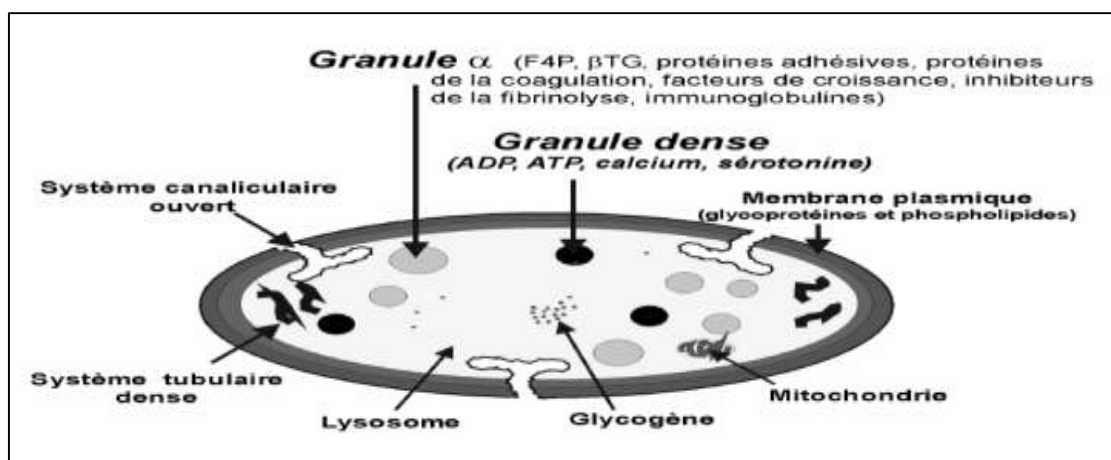


Figure 02: La structure de la plaquette .

La plaquette est la principale actrice de l'hémostase primaire grâce à ses propriétés d'adhésion, d'agrégation et de sécrétion [1].

- ***Le facteur Willebrand :***

C'est une glycoprotéine plasmatique synthétisée par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes, puis stockée dans les granules  $\alpha$  plaquettaires et sécrétée dans la circulation au cours de l'activation des plaquettes.

Le rôle de ce facteur dans l'hémostase est double :

- En hémostase primaire, il participe à l'adhésion et l'agrégation plaquettaire dont seules les formes de poids moléculaire élevé interviennent dans l'adhésion des plaquettes à la structure sous endothéliale ;
- Au cours de la coagulation, ce facteur permet le transport du facteur VIII et assure la stabilité de son activité coagulante, très labile [5].

- **Le fibrinogène :**

Le fibrinogène (ou facteur 1 de coagulation) est une glycoprotéine plasmatique de haut poids moléculaire, synthétisée par le foie. Sa concentration plasmatique est de 2 à 4 g/l et sa demie vie est de 4 à 6 jours.

C'est une molécule dimérique dont chaque monomère est constitué de trois chaînes polypeptidiques  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  qui diffèrent par la séquence et la constitution en acides aminés [6].

Le fibrinogène remplit deux fonctions dans l'hémostase :

- joue un rôle dans l'agrégation des plaquettes via la formation des ponts inter plaquettaires ;
- c'est le précurseur de la fibrine permettant la formation du thrombus rouge dans l'étape de la coagulation [6].

### 1.1.2 Déroulement de l'hémostase primaire :

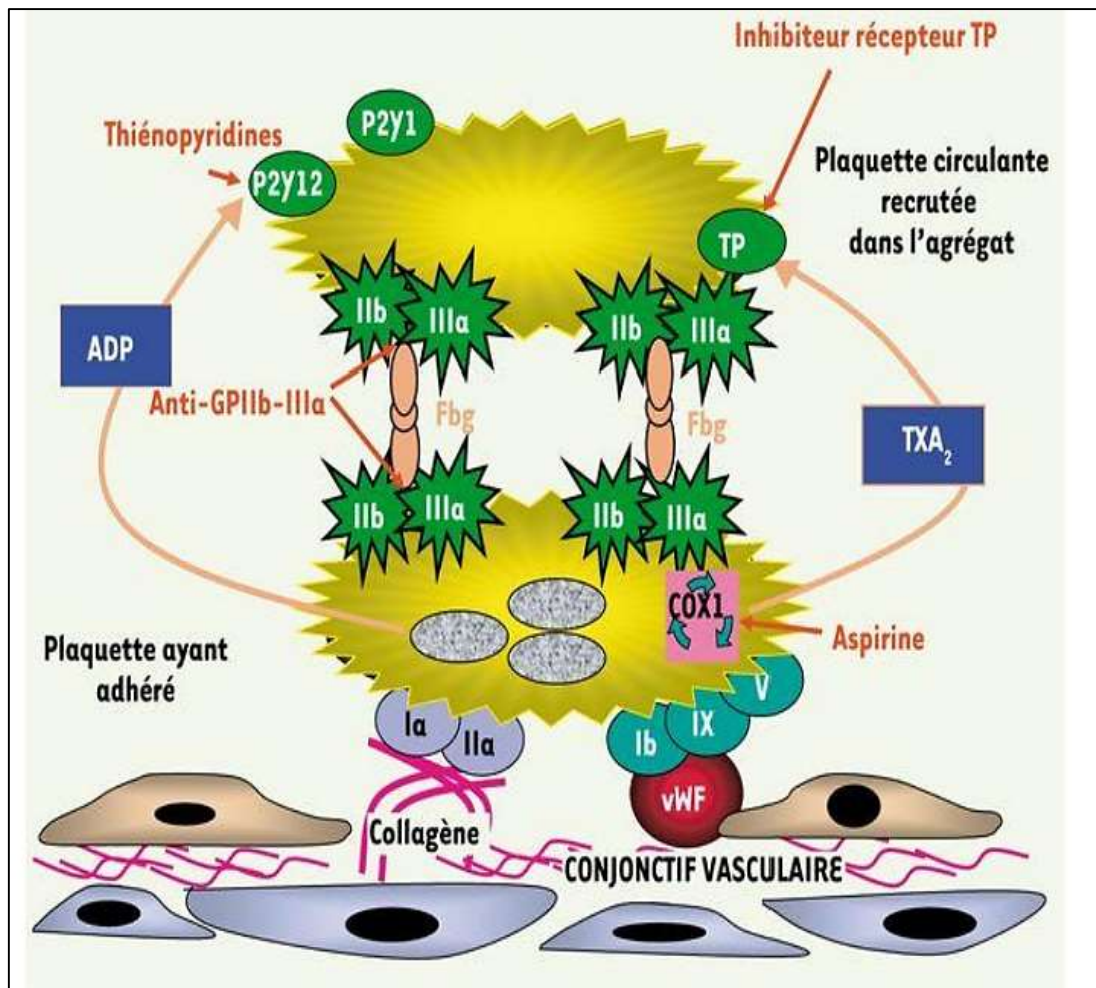


Figure 03: Le déroulement de l'hémostase primaire

#### 1.1.2.1 Le temps vasculaire :

La première réponse de l'organisme dès la rupture de la paroi vasculaire est le spasme vasculaire ; c'est une vasoconstriction locale qui entraîne une diminution du flux sanguin minimisant ainsi la perte du sang et favorisant l'accumulation des plaquettes et des facteurs de coagulation au niveau de la brèche ; la diminution du calibre peut atteindre 40% de sa taille initiale, les plaquettes renforcent cette vasoconstriction par la libération de la sérotonine, l'adrénaline, la noradrénaline et la thromboxane A2 [7] [8].

#### 1.1.2.2 Le temps plaquettaire :

C'est la deuxième étape de l'hémostase primaire, se produit en moins d'une minute et aboutit à la formation du clou plaquettaire, ce phénomène passe par 03 étapes principales :

- L'adhésion plaquettaire :

L'endothélium lésé ne joue plus son rôle anti-hémostatique, les plaquettes adhèrent aux structures sous endothéliales (collagène, fibronectine et aux microfibrilles) par l'intermédiaire de facteur de von willebrand, la fixation de ce dernier au sous endothélium entraînent sa modification conformationnelle permettant son interaction avec GPIIb/IIIa plaquettaire, ce phénomène est très rapide et provoque l'activation plaquettaire [10].

- L'activation plaquettaire :

Se manifeste par un changement de forme des plaquettes qui deviennent sphériques et émettant des pseudopodes et par une dégranulation avec libération dans le plasma du contenu des granules plaquettaire notamment des substances pro agrégants (ADP, fibrinogène, sérotonine), pro coagulantes (fibrinogène, VWF) et vasomodulatrices (NO, TXA2, sérotonine). Les plaquettes métabolisent les prostaglandines pour aboutir à la formation de thromboxane, agent pro-agrégant [11]. Les aminophospholipides s'extériorisent rapidement et devient disponibles pour la fixation des facteurs de coagulation (vitamino K dépendante), c'est le phénomène de flip-flope [12].

- L'agrégation plaquettaire :

C'est l'accolement des plaquettes les unes aux autres pour former un agrégat cellulaire.

Il s'agit d'abord de la fixation du fibrinogène au complexe GPIIa-IIIa qui sert de pont entre 02 plaquettes voisines, il peut se détacher de son récepteur et les plaquettes redeviennent circulantes (phénomène réversible).

Puis dans une seconde phase, la thrombospondine et la fibronectine libérées par les granules alpha amplifient le phénomène d'agrégation et consolident les liens entre les plaquettes, ainsi est formé le clou plaquettaire [9].

## **1.2 La coagulation :**

### **1.2.1 Définition :**

C'est la deuxième étape de l'hémostase. C'est un phénomène physiologique complexe qui met en jeu de nombreux facteurs de la coagulation. Ces facteurs sont présents sous forme de précurseurs inactifs ou zymogènes, synthétisés par le foie. Au cours du processus de coagulation plasmatique, sont tour à tour activés en enzymes après clivage protéolytique.

Cette cascade de coagulation génère des quantités importantes de thrombine nécessaires à la formation d'un caillot de fibrine qui vient renforcer le clou plaquettaire précédemment formé au cours de l'hémostase primaire [10].

### **1.2.2 Le déroulement de la coagulation in vivo :**

#### **1.2.2.1 Initiation :**

La cascade de la coagulation est initiée quand le facteur tissulaire est mis à nu au flux sanguin circulant à la suite d'un dommage de l'endothélium. Le facteur tissulaire se lie au facteur VIIa circulant pour former le complexe ténase extrinsèque à la surface de membranes phospholipidiques. Le facteur VII est physiologiquement présent dans le plasma sous forme activée en très faible quantité (10 à 100 PM soit environ 0,1 à 1% du facteur VII circulant) [11]. Une fois formé, le complexe facteur VIIa - facteur tissulaire active les facteurs X et IX. La fixation du facteur VIIa au facteur tissulaire multiplie son activité protéolytique pour le facteur X par environ 10.000 [15]. Le principal rôle du facteur Xa est de protéolyser la prothrombine (facteur II) pour l'activer en thrombine.

Le facteur Xa active également partiellement le facteur IX [12], en le coupant au niveau de l'un de ses deux sites de clivage. Cette première étape déclenchée par la formation du complexe ténase extrinsèque génère des concentrations pico-molaires de thrombine qui activent les plaquettes [13]. Cette étape est immédiatement suivie d'une étape d'amplification.

#### **1.2.2.2 Amplification et propagation :**

Les traces de thrombine générée au cours de l'initiation de la coagulation vont activer les facteurs V et VIII [14] et le facteur XI [15], [16]. Le facteur Va s'associe alors au facteur Xa à la surface d'une membrane phospholipidique (fournie par les plaquettes activées, des débris cellulaires ou des microparticules circulantes) pour former le complexe prothrombinase dont les capacités d'activation de la prothrombine sont 300.000 fois supérieures à celles du facteur Xa seul [17]. Le facteur VIIIa forme avec le facteur IXa à la surface d'une membrane phospholipidique le complexe ténase intrinsèque. Ce complexe active le facteur X cinquante fois plus efficacement que le complexe ténase extrinsèque [17]. Le facteur XIa, activé par la thrombine, active à son tour le facteur IX en facteur IXa qui intègre le complexe ténase intrinsèque.

Au final, cette deuxième étape de la coagulation amplifie et propage la génération de la thrombine à la surface des plaquettes activées (figure 04).

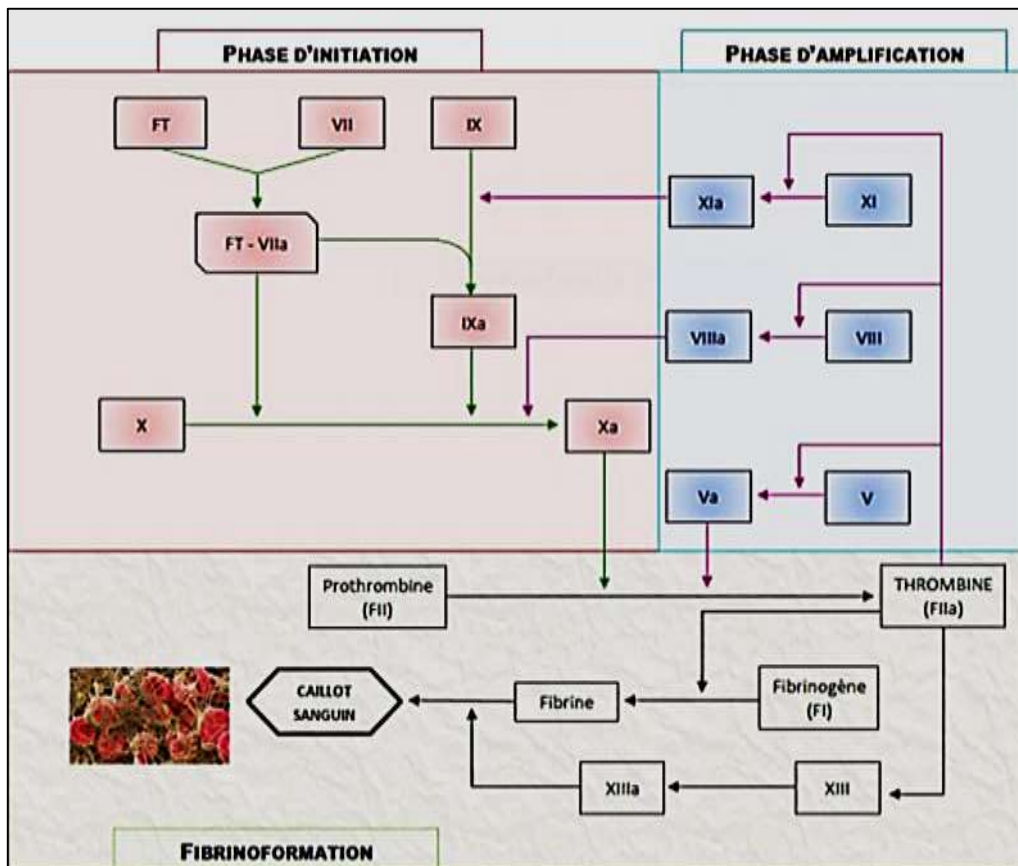


Figure 04: Schéma du déroulement de la coagulation in vivo

### 1.2.2.3 La fibrinogenèse :

La thrombine est une enzyme clé dans le processus hémostatique. Ses actions sont multiples et ont lieu aux différentes étapes de ce processus complexe. Elle intervient dans le processus de fibrinogenèse qui se déroule en trois étapes :

- Action protéolytique de la thrombine sur le fibrinogène : la thrombine détache les extrémités N-terminales des chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  de la molécule de fibrinogène ; ce qui reste de la molécule de fibrinogène porte le nom de monomère de fibrine ;
- polymérisation des monomères de fibrines entre eux : Grâce à l'établissement de liaisons hydrogène entre les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  d'un monomère et les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  du monomère voisin (fibrine soluble) ;

- stabilisation de la fibrine : Par l'établissement de liaisons covalentes entre les monomères de fibrine par le facteur XIII préalablement activé par la thrombine (fibrine insoluble) (figure 05) [7].

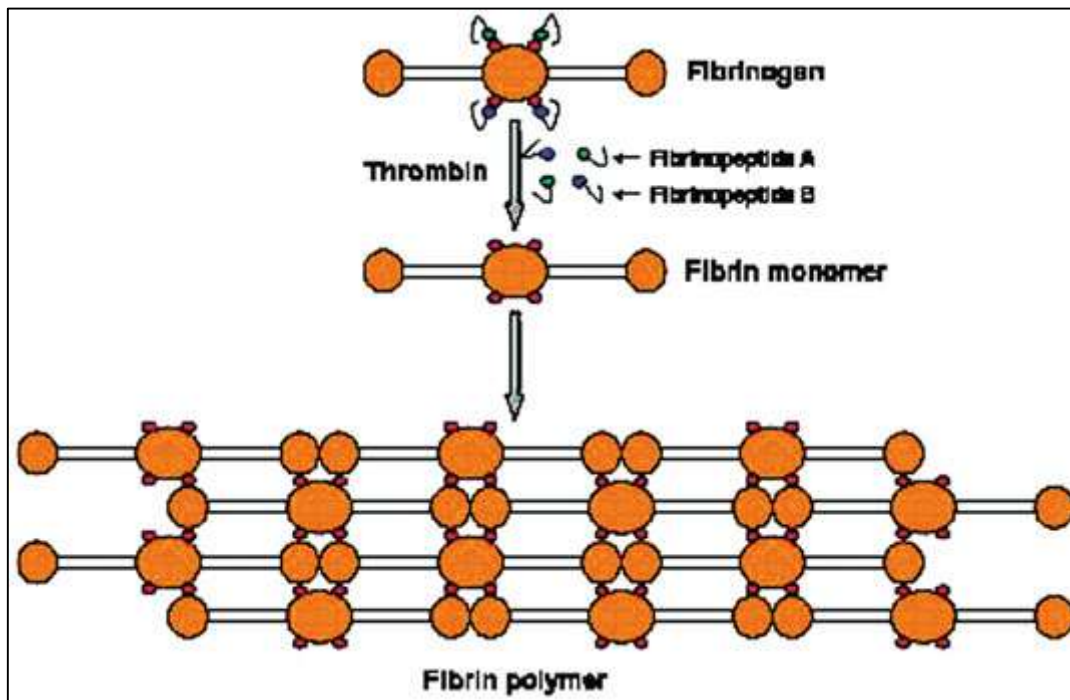


Figure 05 : Schéma de la fibrinoformation.

### 1.2.3 Modèle in vitro de la coagulation :

Cette conception montre l'ensemble des mécanismes observés lors de l'exploration du phénomène de coagulation en laboratoire. Cependant, ce modèle qualifié d'in vitro n'est pas représentatif des manifestations réelles in vivo qui se produisent lors d'une lésion vasculaire. Néanmoins, l'interprétation des tests de la coagulation et donc l'établissement du diagnostic se basent sur ce modèle.

Il résulte d'une cascade de réactions enzymatiques faisant intervenir des facteurs de coagulation et des inhibiteurs. Elle se caractérise par 3 voies successives :

-La voie extrinsèque (dite voie exogène initié par le facteur tissulaire) ;

-La voie intrinsèque (dite voie endogène), débute avec le facteur XII qui, suite à une succession de processus enzymatiques et en présence de calcium, finit par activer le facteur X (FXa).

Cette voie est déclenchée par un activateur de la phase de contact, c'est-à-dire qu'elle démarre par le contact du sang avec une surface chargée négativement telle que le verre (in vitro) ou les cellules endothéliales (in vivo)

Ces deux voies conduisent à la formation du complexe prothrombinase.

-voie commune permettant de former le caillot de fibrine [18].

#### 1.2.4 Régulation de la coagulation :

Les différents systèmes de régulation ont pour but de protéger l'organisme contre les phénomènes d'extension inutiles de la coagulation à distance de la brèche vasculaire et ceci à travers plusieurs mécanismes : La grande capacité des cellules endothéliales Saines d'empêcher l'adhésion des thrombocytes et leurs propriétés fibrinolytiques, l'intégrité de la paroi endothéliales joue une action anti thrombogène non seulement par la mise de sous endothélium, riche en facteurs de coagulation, à l'abri de flux sanguin mais aussi par la synthèse des anticoagulants [19] [20].

Les 3 systèmes d'inhibition sont :

- ✓ L'antithrombine : agit en se complexant en rapport équimoléculaire à la thrombine ou au FXa qu'elle inhibe. Son activité anticoagulante est augmentée de façon importante par les héparanes sulfate présentes à la surface de l'endothélium et les héparines utilisés comme anticoagulants. L'antithrombine inhibe aussi partiellement les facteurs IXa et XIa. Les déficits en antithrombine s'accompagnent de maladies thromboemboliques veineuses parfois sévères et de révélation précoce. [21]
- ✓ Le système protéine C protéine S : La protéine C (PC) circule sous forme inactive. Elle peut être activée par la thrombine en Protéine C activée (PCa) à condition que la thrombine soit fixée sur un récepteur appelé la Thrombomoduline. La PCa est un inhibiteur très puissant des facteurs Va et VIIIa. Son action est augmentée par une autre substance circulant dans le sang, la Protéine S (PS). Il est intéressant de noter que la PC et la PS sont des facteurs vitamine K dépendants. Il existe des déficits en PC et PS exposant les sujets atteints à un risque de thrombose[21].
- ✓ Le TFPI : Ou inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, c'est une protéine synthétisée par les cellules endothéliales, et qui se trouve liée aux glycosaminoglycanes de la paroi vasculaire ou sous forme libre dans le sang, cet inhibiteur plasmatique régule la voie du facteur tissulaire en fixant le FXa pour former un complexe, ce dernier lie

ensuite le FVlla déjà lié au FT, le complexe quaternaire Xa-TFPI-Vlla-FT bloque le FT et permet alors l'inactivation du complexe FT-FVlla [22].

### 1.3 La fibrinolyse :

#### 1.3.1 Définition :

Il s'agit d'un processus physiologique qui empêche l'installation mais surtout l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine une fois l'endothélium réparé. Lorsque le caillot est formé, la fibrinolyse physiologique peut donc restituer la perméabilité du vaisseau[20].

#### 1.3.2 Les acteurs de la fibrinolyse :

- **Le plasminogène :**

Le plasminogène est une substance circulante sous forme inactive dans le plasma, synthétisée Par le foie, se transforme, sous l'influence d'activateurs, en plasmine qui est une enzyme Protéolytique très puissante, capable de dégrader le caillot de fibrine mais aussi de détruire le fibrinogène, voire d'autres facteurs de coagulation. La fibrinolyse est contrôlée par deux systèmes d'équilibres d'activation et d'inhibition :

- **Le système d'activation :**

- La voie de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) : Cette substance est synthétisée de façon quasi exclusive par la cellule endothéliale qui la libère sur le site du caillot lors de tout phénomène d'agression.

- La voie de la pro-urokinase : la pro urokinase est un activateur urinaire du plasminogène (u-PA). La forme circulante est la pro-urokinase synthétisée par les cellules rénales et d'autres cellules parenchymateuses. Elle s'active en urokinase essentiellement au contact du caillot de fibrine.

- **Le système inhibition :**

Le principal inhibiteur de la plasmine est : l'alpha 2 anti plasmine, synthétisée par la cellule hépatique qui neutralise la plasmine plasmatique circulante non liée à la fibrine.

-Le PAI-1 est le principal inhibiteur des activateurs du plasminogène : Synthétisé par la cellule endothéliale, il inhibe t-PA et u-PA ;

-Le PAI-2 est un autre inhibiteur de l'urokinase, synthétisé par le placenta au cours de la grossesse ;

-TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) : Ou pro carboxypeptidase B, synthétisée par l'hépatocyte sous forme de zymogène inactif. Son rôle est de ralentir la fibrinolyse en éliminant les sites Lys et Arg en position carboxyterminale de fibrine en cours de dégradation, ce qui entraîne une diminution de la fixation du plasminogène à la fibrine. Il est également le facteur principal d'activation de la protéine C inactive en protéine C active [23] [24].

### 1.3.3 Le déroulement de la fibrinolyse :

En l'absence de fibrine, le plasminogène circulant est inactif. Le t-PA circulant est lié à son inhibiteur (PAI-1) et la pro-urokinase circulante est également peu active. Dès que se forment des traces de fibrine, la cellule endothéliale libère du t-PA qui a une forte affinité pour la fibrine, il active le plasminogène en plasmine dégradant ainsi le caillot de fibrine. De même, la présence de fibrine favorise l'activation de la pro urokinase en urokinase.

Au niveau du caillot, la plasmine dégrade la fibrine en produisant des fragments très hétérogènes, appelés PDF (Produits de dégradation de fibrine) qui sont quantifiables dans le plasma. Certains PDF sont spécifiques de la fibrine : ce sont les D-dimères.

Lorsque la plasmine est en excès, elle passe dans le courant plasmatique ou elle est aussitôt neutralisée par les inhibiteurs de plasmine, ce qui contribue à localiser le processus de fibrinolyse au niveau du caillot de fibrine. Ainsi, ce système très fin de régulation de l'activité de la plasmine et de sa restriction à la surface de la fibrine explique le fait que la fibrinolyse soit un processus qui reste localisé au niveau du thrombus. Son rôle réside en effet dans la lyse progressive du caillot après la cicatrisation de la brèche vasculaire, mais aussi dans la prévention de son extension évitant sa migration par la lumière vasculaire [25].

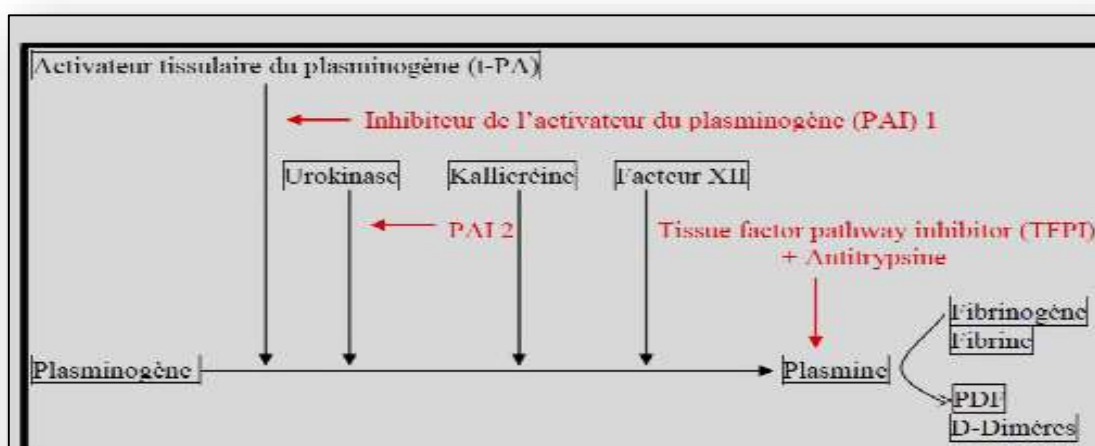



Figure 06 : Le déroulement de la fibrinolyse.


## ***Chapitre II :***

---



# *Les facteurs de la voie endogène de la coagulation*

---



## 1 Définition des facteurs de coagulation :

Les protéines de la coagulation sont appelées zymogènes ou proenzymes. Elles sont activées en enzymes par un clivage peptidique aboutissant à une modification conformationnelle de la molécule et le déploiement d'un site actif. Par convention, la plupart des facteurs de coagulation sont désignés par un chiffre romain suivi dans leur forme active par la lettre « a » [26].(voir tableau I).

Les Facteurs de coagulation

**Tableau I : les facteurs de coagulation.**

Facteur	Nomenclature	½ vie	Concentration plasmatique ug/ml
<b>I</b>	Fibrinogène	2à6j	3000
<b>II</b>	Prothrombine	2à5j	70/90
<b>III</b>	Facteur tissulaire	/	/
<b>IV</b>	Calcium	6à12h	
<b>V</b>	Pro accélélerine	3à6H	15/36
<b>VII</b>	Proconvertine	10à18h	0.5

<b>VIII</b>	Anti hémophilique A	10h	0.1
<b>IX</b>	Anti hémophilique B	24à48h	5
<b>X</b>	Stuart	24à60h	10
<b>XI</b>	Rosenthal	40à80h	4/6
<b>XII</b>	Hageman	60 h	29/40
<b>XIII</b>	Stabilisant fibrine	6à12j	10

## 2 Description des facteurs de coagulation de la voie endogène

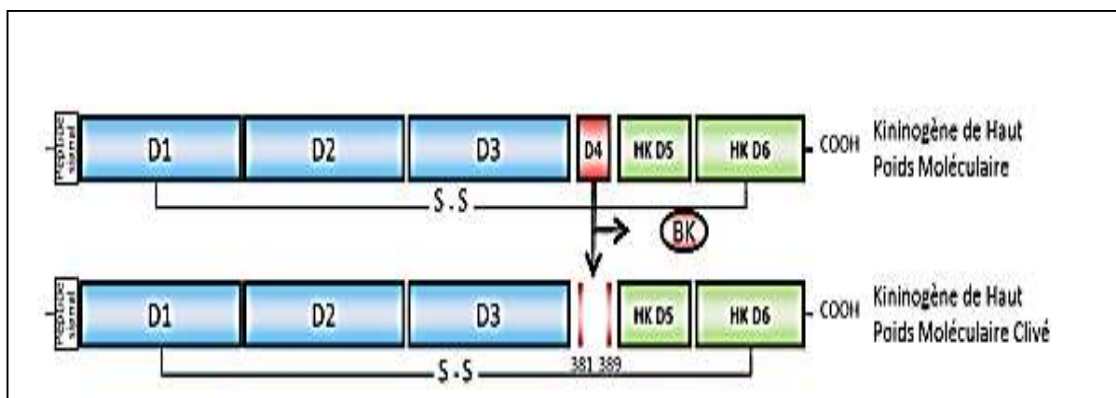
### 2.1 Facteur XII

Appelé également facteur Hagmann ou facteur contact, c'est une Chaîne glycoprotéique de 596 aa ; il s'active après fixation à une surface chargée négativement conduisant à un clivage au niveau ARG354-VAL354 ce qui va générer une sérine protéase de 2 chaînes reliées par des ponts disulfures. Le facteur XIIa active le facteur XI et la prékallikréine. Il participe en fait aussi à d'autres réactions dont la fibrinolyse ; l'activation la fraction C1 du complément et stimule la production de cytokines de l'inflammation par les cellules monocytaires. Le gène codant pour le facteur XII est situé au niveau du chromosome V. Sa concentration s'élève en cas de prise d'œstrogènes[26].

## 2.2 Kininogène de haut poids moléculaire :

### 2.2.1 Structure :

Appelé aussi facteur Fitzgerald. C'est une  $\alpha$ -globuline de 626 aa, synthétisée et sécrétée par le foie, dont la concentration plasmatique est de 70 à 90 mg•L<sup>-1</sup> (0,58 à 1  $\mu$ M). Il est considéré comme un cofacteur de l'activation de la phase contact Par son affinité pour les facteurs XII et la PK et pour les surfaces électronégatives, et donc il est très important pour l'initiation de la voie intrinsèque de la coagulation ( Figure 07) [27].



*Figure 07 : représentation schématique des différents domaines du KHPM.*

### 2.2.2 Génétique :

Le gène du KHPM est localisé au niveau du chromosome 3 et s'exprime au niveau du foie [26].

### 2.2.3 Activation du KHPM : S'effectue en 3 étapes :

-La première et la seconde étape correspondent à la coupure de HK entre les résidus Lys381 et Arg382 et entre Arg390 et Ser391 par la KK sans ordre préférentielle, libérant la bradykinine et formant deux chaînes, l'une de 64 kDa et l'autre de 56 kDa, reliées par un pont disulfure entre les positions Cys29 et Cys595 ;

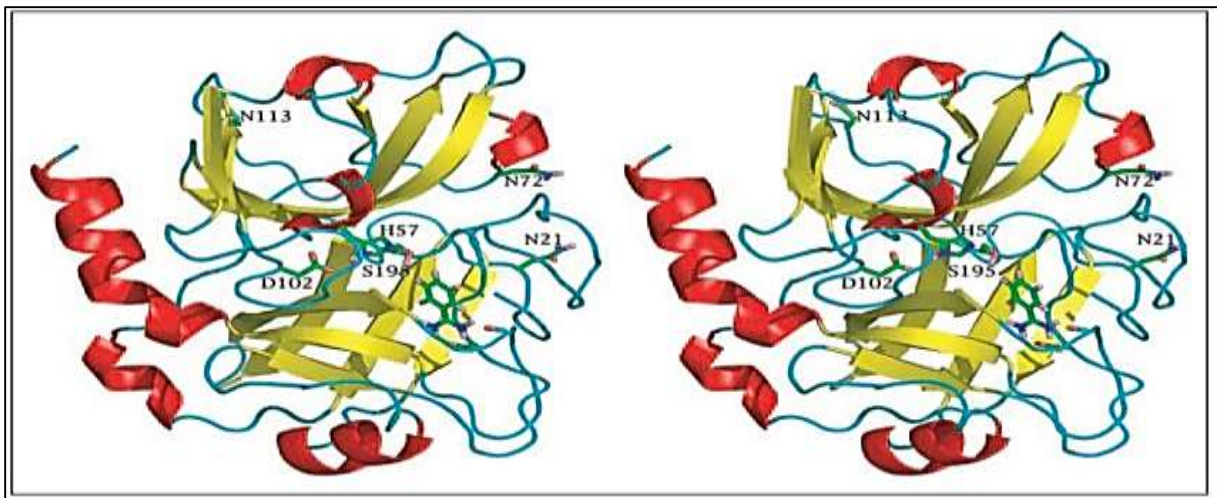
-La troisième étape consiste à la stabilisation de la chaîne légère par un dernier clivage, qui forme la chaîne légère clivée (45 kDa)[27].

La chaîne lourde contient les domaines 1, 2, et 3, et la chaîne légère contient les domaines 5 et 6. Le domaine 4 de HK contient le nonapeptide bradykinine qui est libéré après clivage [28].

## 2.3 La prékallikréine :

### 2.3.1 Structure :

La PK plasmatique est une glycoprotéine synthétisée par le foie et sécrétée dans le sang sous forme de chaîne peptidique unique, dont le poids moléculaire est d'environ 88 000 Da. Elle a été purifiée pour la première fois par Mandel et Kaplan [29]. La protéine ressemble au FXI et circule en grande partie sous forme de complexe avec le HMWK. Seuls 25 % environ circulent sous forme de PK libre [30],[31]. La concentration plasmatique normale de cette glycoprotéine est d'environ 40 ng/ml (figure 08).



*Figure 08 : Structure de la prékallikréine.*

La partie amino-terminale de la molécule PK contient une structure unique appelée le domaine de la pomme. Il s'agit de quatre groupes de 90 acides aminés, chacun étant disposé en forme de pomme[32]. Cette structure est également présente dans le FXI.

### 2.3.2 Génétique de la prékallikréine :

Le gène contrôlant la synthèse de la PK est situé sur le chromosome 4 et se compose de 14 introns et de 15 exons. Sa structure est similaire à celle du FXI, qui est également situé sur le chromosome 4 [33]. La localisation proche des deux gènes sur le même chromosome et leur même structure soutiennent une duplication de gène à partir d'un ancêtre commun à la PK et au FXI.

### 2.3.3 Activation de la prékallikréine :

Lors de l'activation de la phase contact de la coagulation, en présence d'une surface électronégative, le facteur XII s'auto-active en facteur XII activé. Cette auto activation est plus ou moins rapide selon la nature de la surface. Le zymogène prékallikréine est alors converti en

kallikréine par le facteur XII activé. Cette activation consiste en un clivage entraînant la formation d'une sérine protéase composée d'une chaîne lourde (52 kDa de poids moléculaire) et d'une chaîne légère (30 kDa de poids moléculaire) maintenues ensemble par des liaisons disulfures. Le domaine catalytique est situé dans la chaîne légère de la molécule. La chaîne lourde contient le site de liaison avec le HMWK [35]. La kallikréine active à son tour le facteur XII à une vitesse au moins mille fois supérieure à son auto activation (figure 09) ; elle participe également en :

- ✓ L'activation du facteur XI ;
- ✓ Génération de la bradykinine à partir du KHPM qui est un puissant vasodilatateur ;
- ✓ L'activation du plasminogène en plasmine et la pro urokinase en urokinase ;
- ✓ Stimulation des PNN qui libèrent l'élastase qui participe dans la coagulation et l'inflammation[26].

Le complexe PK-HMWK mais pas la PK, peut également être activé par l'interaction avec d'autres éléments notamment : la protéine 90 de choc thermique dérivée des cellules endothéliales ou avec la sérine protéase prolylcarboxypeptidase ; dans ce cas, l'activation semble se produire par un mécanisme stœchiométrique.

A côté de cette voie adoptée par la plupart des spécialistes, pourrait exister une voie alternative d'activation de la prékallikréine en kallikréine. Selon ces auteurs, il existerait à la surface des cellules endothéliales un récepteur pour le Kininogène de haute masse moléculaire, la cytokératine 1 (CKI), également retrouvé au niveau des plaquettes et des granulocytes. Le CD 11 b/CD 18, le récepteur de l'activateur de l'uro-kinase plasminogène (uPAR) et le gClqR ont aussi été proposé comme site de liaison du Kininogène de haute masse moléculaire à la plaquette, le gClqR se liant de plus au facteur XII. D'autres récepteurs (PAR1, GP Ib-IX-V) pourraient encore être impliqués [34].



Cette propriété est commune à tous les facteurs vitamine K-dépendants : FII, FVII, FIX, FX, protéine C et protéine S. Les deux domaines suivants sont de type EGF. Le premier domaine, de type B, contient des résidus impliqués dans la liaison de haute affinité avec le calcium ; le second domaine, de type A, pourrait jouer un rôle dans la liaison du FIX avec les plaquettes et dans l'interaction du FIXa avec son cofacteur, le FVIII. Après les domaines EGF-like se situe un peptide d'activation de 35 acides aminés qui précède le domaine sérine protéase, avec la triade catalytique histidine aspartate sérine (Figure 10).

Le FIXa une concentration de 3 à 5 mg/L, sa demi-vie est d'environ 25 heures.[35]

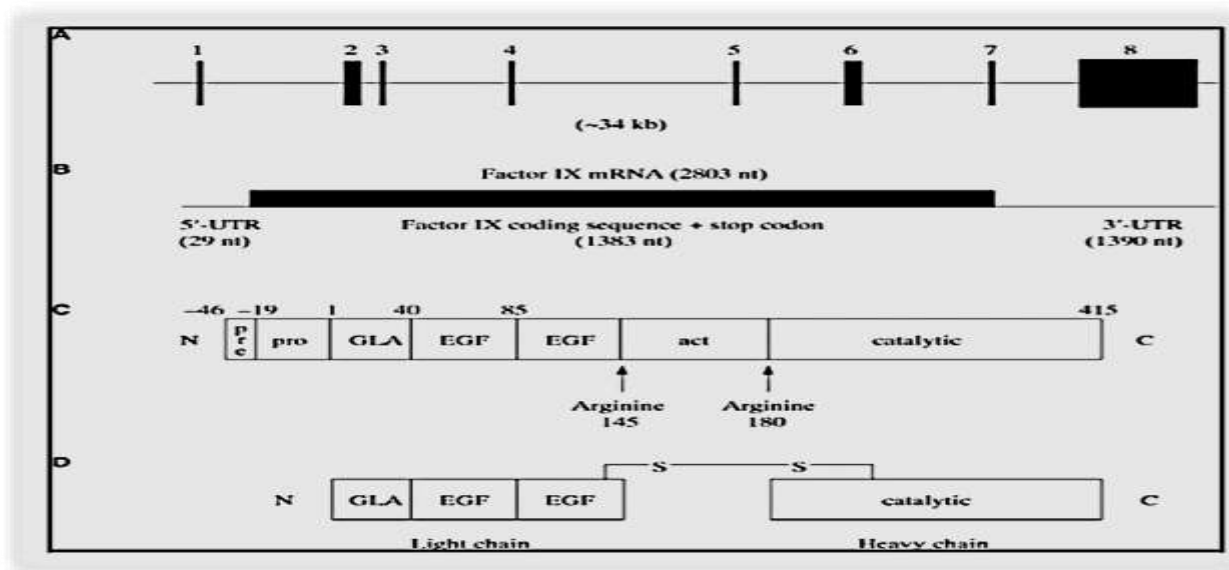


Figure10 : Les domaines du facteur IX.

### 2.5.2 Génétique :

Le gène du facteur IX est localisé dans la portion distale du bras long du chromosome X, en position Xq2 [36], en un endroit distinct du gène du FVIII et près du locus Fragile (figure 11). Il est d'une longueur de 34Kb et s'étale sur 8 exons intercalés de 7 introns [37]. L'extrémité amino-terminale débute par le peptide signal hautement hydrophobe codé par l'exon 1. Les exons 2 et 3 codent pour un propeptide qui est un site de reconnaissance pour la carboxylase vitamine-K dépendante et une région comprenant 12 résidus acides glutamiques. Les 4ème et 5ème exon codent pour les structures EGF dont le premier est essentiel à l'activité biologique. L'exon 6 code pour le peptide d'activation. Les deux derniers exons codent pour le domaine catalytique [38].

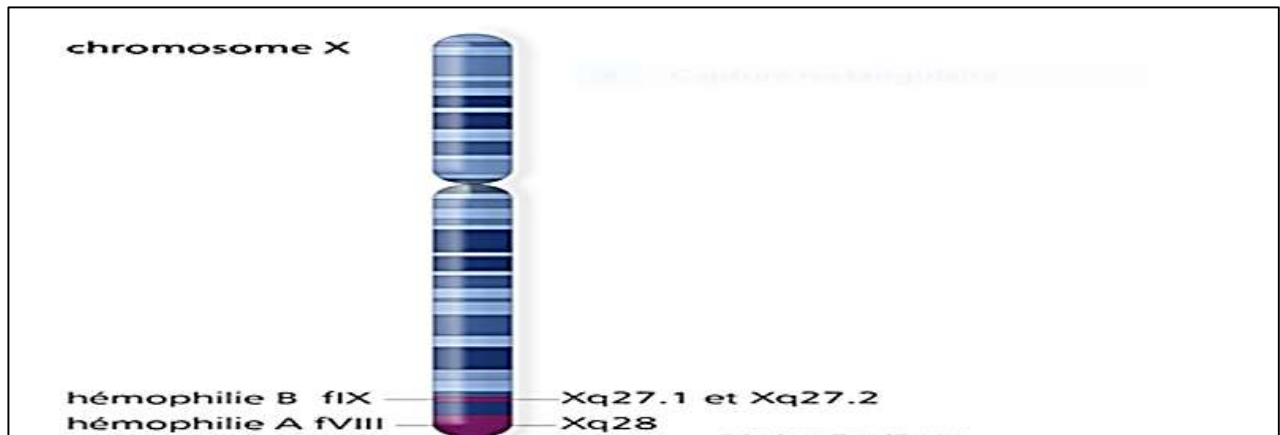


Figure 11 : Locus du gène du facteur IX.

### 2.5.3 Synthèse :

FIX est synthétisé dans l'hépatocyte et circule sous la forme d'une mono chaîne zymogène 57000 KDa [39].

### 2.5.4 Activation et inactivation :

Lors de l'activation du FIX en FIXa, le peptide d'activation est clivé au niveau des arginines (Arg) 145 et 180. En présence du Ca<sup>2+</sup>, deux voies sont réalisables in vivo pour cette division : la voie exogène grâce à l'activité catalytique du FVIIa ou la voie endogène à l'aide de celle du facteur XIa. Le double clivage est réalisé en 2 étapes. Le premier clivage, entre les résidus Arg145 et Ala146, aboutit à un FIX $\alpha$  inactif. Le deuxième clivage, entre les résidus Arg180 et Val181, conduit à la formation d'un FIX $\alpha\beta$  biologiquement actif, formé d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère reliées par un pont disulfure.

L'inactivation plasmatique du FIXa est due à l'antithrombine, qui forme un complexe stœchiométrique 1 : 1 avec le FIXa. Le mécanisme, bien que plus lent, est identique pour les FXa et FIIIa. Il peut être accéléré par la présence d'héparines ou d'héparanes sulfate [40].

## 2.6 Le facteur VIII :

### 2.6.1 Structure :

IL s'agit d'une glycoprotéine formée de trois domaines structuraux différents : A, B et C. Le domaine A, de 330 acides aminés, est présent en trois exemplaires ; la région B, unique, possède 983 acides aminés ; et les deux domaines C contenant 150 acides aminés sont situés dans la partie carboxyterminale du facteur VIII. Ces différents domaines sont arrangés suivant l'ordre A1 -A2-B-A3-C 1 -C2 [41] . Ces derniers sont séparés par 30 à 40 aa riches en acides

aspartiques (ASP) et acides glutamiques (Glu), appelées « régions acides » [41] et nommées a1, a2 et a3, et assemblées dans l'ordre suivant : A1-a1-A2-a2-B-a3-A3-C1-C2.

Il existe 30 % d'homologie entre les domaines A du facteur V et du facteur VIII [42], alors que Les domaines C présentent une homologie de 46 % avec plusieurs protéines discoïdes, comme le galactose oxydase, suggérant un rôle de ces domaines dans l'interaction avec les phospholipides [43]- [44]. Le domaine B ne présente aucune homologie avec d'autres protéines [45]. Ce dernier possède 19 sites de glycosylation et les sites de clivage par la thrombine (Figure 12) [46] [47].

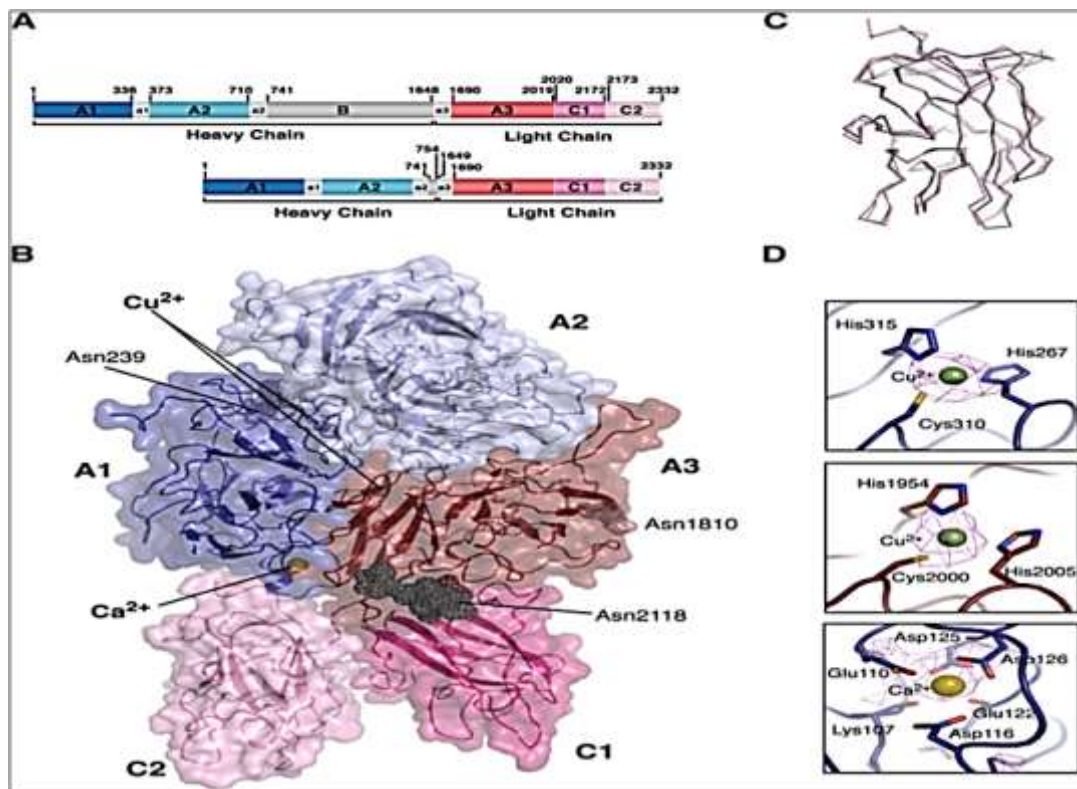
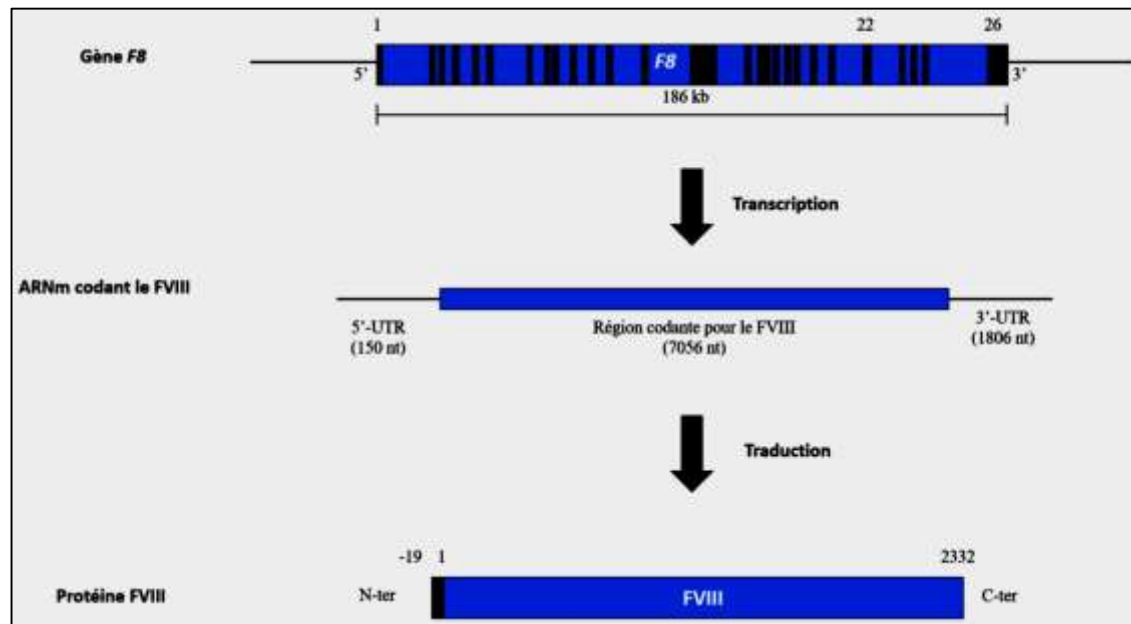


Figure12 : Structure du facteur VIII.

### 2.6.2 Génétique :

Le gène codant pour le FVIII est situé en position 28 du bras long du chromosome X (Xq28) avec une expression récessive ; ce qui explique qu'en cas de mutation délétère sur un chromosome X, les femmes soient porteuses de la maladie tandis que les hommes en sont atteints. Le gène codant le FVIII s'étend sur 186 kb et comprends 26 exons[48]. Sa transcription engendre un ARN messager (ARNm) d'environ 9 kb comprenant une région 5' non traduite (untranslated – 5' UTR) de 150 nucléotides et d'une région 3' UTR de 1806 nucléotides, encadrant la région codante de 7056 nucléotides. La traduction de cette dernière donne une protéine de 2332 acides aminés (aa) précédée d'une séquence signal de 19 aa

permettant l'adressage de la protéine au réticulum endoplasmique (RE) puis sa sécrétion (Figure 13).

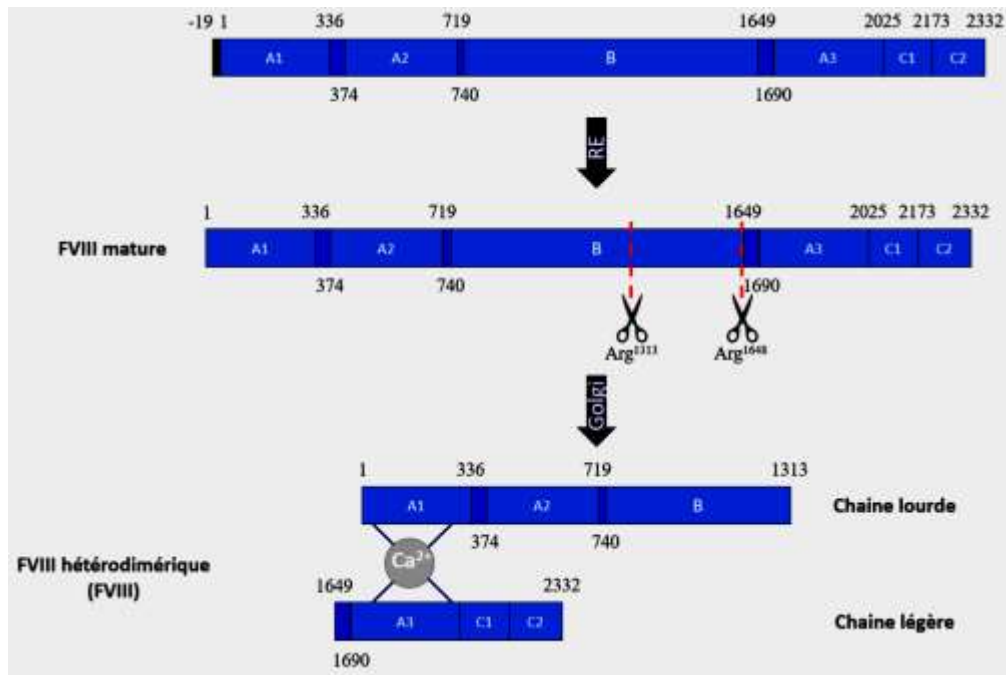


*Figure13 : Production du facteur VIII.*

### 2.6.3 Synthèse :

Le FVIII est essentiellement synthétisé au niveau du foie, par les hépatocytes et les cellules sinusoidales [49], [50], mais nous pouvons aussi le retrouver dans la rate, les reins, les lymphocytes ou même dans les cellules endothéliales vasculaires du poumon [51].

Dans le réticulum endoplasmique, la séquence signal est clivée, donnant une protéine mature de 2332 aa qui va ensuite subir des N-glycosylation et interagit avec la calréticuline et la calnexine[45]. Une large proportion (80%) interagit également avec la protéine BiP via le domaine A1, qui le retient dans le RE pour dégradation [52], [53]. Le reste passe dans l'appareil de Golgi. C'est dans ce dernier que le FVIII subit des modifications post-traductionnelles, comme des O-glycosylations, des N-glycosylations et des sulfatations de tyrosines spécifiques. C'est également le lieu des premières protéolyses menant au FVIII fonctionnel via un clivage au niveau de l'arginine 1613 (Arg1313) et de l'arginine 1648 (Arg1648) au niveau du domaine B aboutissant à la formation d'une chaîne lourde (A1-a1-A2-a2-B) de 210 KDa et une chaîne légère (a3-A3-C1-C2) de 80KDa. Ces 2 chaînes sont reliées de manière non covalente via des ions métalliques divalents (calcium, cuivre ou le manganèse) par les domaines A1 et A3 [54], [55]. C'est sous cette forme hétérodimérique inactive qu'est sécrété le FVIII et qu'il circule dans le plasma à environ 0,1 µg/ml (Figure 14).



*Figure 14 : Clivage intracellulaire du facteur VIII.*

Dès la sécrétion dans la circulation plasmatique, le FVIII se lie à sa protéine de transport : le facteur Willebrand (FVW), avec une forte affinité, mais également une dissociation très rapide [56]. Deux régions de la chaîne légère du FVIII interviennent dans cette liaison [54] [57] :

- Une à l'extrémité N-terminale de la chaîne légère du FVIII, au niveau de la région acide *a3* : avec une très grande importance des résidus Arg1689 et Ser1690 et surtout du résidu Tyr1680 sulfaté ;
- L'autre à l'extrémité C-terminale de la chaîne légère du FVIII, où les 159AA C-terminaux du FVIII sont importants pour la liaison au VWF, notamment entre les résidus 2303-2332 du domaine C2.

La formation du complexe FVIII/VWF est nécessaire pour maintenir des taux stables de FVIII dans le plasma et ceci via de nombreux mécanismes :

- Le VWF prévient la liaison du FVIII au FIXa [55]. L'affinité du FVIII pour le VWF est 100 fois supérieure à celle du FVIII pour le FIXa ;
- Le VWF interfère avec la liaison du FVIII avec les phospholipidiques chargées négativement exposées à la surface des plaquettes activées [58].

Sachant que le VWF et les phospholipides (PLS) se lient au FVIII sur le domaine C2 au niveau de la région déterminée par les résidus 2303-2332, donc lorsque ce dernier est lié au VWF, il ne peut absolument pas se lier aux membranes lipidiques, et inversement.

Le VWF stabilise la structure hétérodimérique du FVIII [59] et le protège de la dégradation protéolytique par les sérines protéases vitamine K dépendantes comme la protéine C activée [60] ou le FXa [61], car ces derniers nécessitent des surfaces phospholipidiques membranaires pour une protéolyse efficace du FVIII, contrairement à la thrombine qui possède une activité protéolytique indépendante des surfaces membranaires. Ainsi le clivage du FVIII par la thrombine provoque un détachement du FVIII et du VWF, associé à une conversion du FVIII dans sa forme active [62], [63].

#### 2.6.4 Activation :

L'activation du facteur VIII est effectuée par la thrombine qui le clive à 3 niveaux : aux niveaux des résidus Arg372 et Arg740 de la chaîne lourde pour produire deux monomères (A1 et A2) de 43 kDa (A2) et de 50 kDa (globalement A1) et au niveau du résidu Arg1689 de la chaîne légère pour donner un monomère de 73 kDa (A3, C1, C2) [64], [65], [66].

Le FVIII est alors amputé du domaine B et libéré du VWF. Il peut se lier aux phospholipides via son domaine C2 et interagit avec le FIXa via ses domaines A2 et A3, ainsi la formation d'une liaison entre A1 et A3 par ion de calcium (Figure 15) [67].

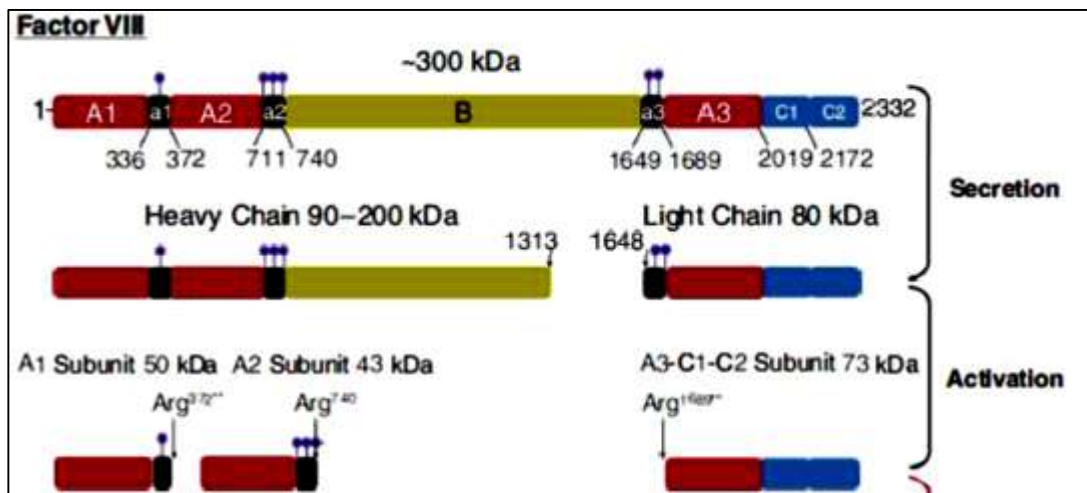


Figure 15 : Activation du facteur VIII.

### 3 Les déficits en facteurs de la voie endogène de la coagulation :

#### 3.1 Les déficits constitutionnels :

Les déficits constitutionnels en facteurs de la voie endogène de la coagulation sont des affections exceptionnelles. Beaucoup plus souvent, le déficit est évoqué devant des anomalies biologiques à l'occasion d'un examen systématique de la coagulation, souvent dans des conditions préopératoires.

La sémiologie clinique peut différer beaucoup suivant le type de déficit, elle est difficile à décrire du fait de la rareté de ces pathologies [68].

##### 3.1.1 L'hémophilie :

L'hémophilie est une maladie hémorragique rare de transmission récessive liée au sexe secondaire à un déficit plus au moins complet en facteur VIII : hémophilie A ou en facteur IX : hémophilie B. les gènes des facteurs VIII et IX étant localisés sur le chromosome X [65].

L'incidence est de 1/5000 et de 1/ 30000 sujets de sexe masculin, respectivement pour l'hémophilie A et B (il y'a environ 1 cas d'hémophilie B pour 5 cas d'hémophilie A). Seuls les garçons sont donc atteints (sauf cas exceptionnel) et les femmes sont conductrices [69]. Les saignements constituent le signe principal de l'hémophilie et leur gravité dépend de leur localisation et de la sévérité du déficit. On distingue les hémophilies sévères (taux de facteur < 1%), modérées (1 à 5%) et mineures ou fruste (>5 à 40%) [69].

Le traitement de base repose sur l'injection intra veineuse du facteur déficitaire, il importe d'assurer une prophylaxie précoce et de la poursuivre au moins jusqu'à l'âge adulte. Les patients hémophiles doivent bénéficier d'un suivi régulier, pluridisciplinaire dans des centres régionaux de traitement de l'hémophilie [70].

##### 3.1.2 Le déficit en prékallikréine :

La déficience congénitale en prékallikréine (PK) est une condition rare dans laquelle il y a un décalage particulier entre un défaut in vitro sévère et l'absence de saignement in vivo. Elle a été décrite pour la première fois aux États-Unis en 1965 par Hathaway et al chez 4 des 11 enfants de la famille Fletcher, par coïncidence, lorsque l'un des enfants Fletcher subissait un bilan pour une adénoïdectomie. La déficience a été nommée d'après la famille Fletcher et est héritée comme un trait autosomique récessif. Depuis lors, plusieurs autres familles ont été décrites dans le monde entier. Il s'agissait de la deuxième anomalie du système de contact à être

décrite après le facteur XII. Le terme de déficit en facteur Fletcher a été utilisé jusqu'à ce qu'il soit identifié plus tard comme une prékallikréine plasmatique [34].

Il existe deux types de déficience en PK : le type I, le plus répandu, où il y a une diminution ou une absence concomitante de l'activité PK et de l'antigène (formes négatives du matériel à réaction croisée [CRM]), et le type II dans lequel l'activité PK est faible mais l'antigène est présent de manière variable (formes CRM-positives). Le gène contrôlant la synthèse de la PK est situé sur le chromosome 4 et se compose de 14 exons et 15 introns[71].

En raison de l'absence de saignement ou de symptômes spécifiques, ce déficit est en général diagnostiqué à l'occasion de la découverte fortuite lors d'un examen systématique ou d'une évaluation préopératoire [72]. Le bilan biologique est entièrement corrigé par l'ajout du plasma ou sérum normal. Des hémorragies ou des thromboses occasionnelles ont été signalés chez quelques patients, mais cela n'était dû qu'à la présence de facteurs de risque associés. Il est certain que l'anomalie ne protège pas de la thrombose[71].

### **3.1.3 Déficit en Kininogène de haut poids moléculaire :**

Le déficit en Kininogène de haut poids moléculaire (HMWK) (appelé facteur Flaageac ou facteur Fitzgerald ou facteur williams) est une maladie héréditaire de transmission récessive extrêmement rare, avec seulement une dizaine de cas rapportés causée par un défaut du gène du kininogène-1 (KGN1) [73]. Les patients présentant un déficit en KHPM sont le plus souvent asymptomatiques. Quelques cas de déficience en KHPM avec thrombose ont été rapportés : thromboses de l'artère basilaire gauche, thrombose veineuse profonde avec embolie pulmonaire, et infarctus splénique, mais En raison des données limitées sur la relation entre le déficit en HK et la thrombose, nous suggérons que dans les cas de déficience en HK avec thrombose, d'autres causes de thrombose devraient être examinées de manière approfondie [74].

### **3.1.4 Déficit en facteur XII :**

La déficience congénitale en facteur de Hageman (facteur XII) est une maladie héritée dans la grande majorité des cas de manière autosomique récessive. (Chaudhry 2019 déficit en facteur XII).

Ce déficit n'expose pas à la survenue de phénomènes hémorragiques et ne contre-indique pas la réalisation de l'intervention chirurgicale. En revanche, il est susceptible de favoriser la survenue de manifestations thromboemboliques qui mettent parfois le pronostic vital en danger[75].

Malgré leur rôle dans le déclenchement de la voie endogène de coagulation, la déficience de l'un des composants du système d'activation du contact n'entraîne pas d'hémorragie.

### **3.1.5 Déficit en facteur XI :**

La déficience congénitale en FXI est un trouble rare de la coagulation caractérisé par une légère tendance aux saignements (le plus souvent post chirurgicales) et une incidence mondiale estimée à un pour un million. Un large éventail de mutations provoquant ce déficit a été observé dans le gène F11 [76].

## **3.2 Les déficits acquis des facteurs de la voie endogène de la coagulation :**

Les déficits acquis intéressent plusieurs facteurs de la coagulation. Les étiologies principales sont représentées par l'insuffisance hépatocellulaire, l'hypovitaminose K, les déficits par anticoagulants spécifiques, la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et le syndrome néphrotique. Leur diagnostic est fonction du contexte et repose sur une exploration biologique ciblée :

### **3.2.1 L'insuffisance hépatocellulaire :**

Le foie assure la synthèse de la majorité des protéines impliquées dans les mécanismes de l'hémostase et leur régulation.

Le retentissement d'une insuffisance hépatocellulaire sur les mécanismes physiologiques de la coagulation est directement lié à l'étendue de la destruction du parenchyme hépatique : chez les patients atteints de tumeurs hépatiques ou d'hépatopathies chroniques cholestatiques, de larges zones de parenchyme sont intactes et assurent la synthèse des facteurs de coagulation et de leurs inhibiteurs ; dans ce cas, seuls les taux des protéines vitamine K dépendantes peuvent être diminués. Au contraire, dans le cas des hépatopathies associées à une destruction massive du parenchyme, telles que les cirrhoses post nécrotiques et les hépatites fulminantes, toutes les protéines plasmatiques de la coagulation sont effondrées[77].

### **3.2.2 Hypovitaminose K :**

Les besoins quotidiens en vitamine K sont faibles, estimés à 0,5 à 1 µg/kg, dont la moitié est couverte par la synthèse de la vitamine K<sub>2</sub> (ménaquinone) réalisée par les bactéries intestinales, le reste provient de l'alimentation (vitamine K<sub>1</sub> ou phylloquinone).

Les syndromes d'hypovitaminose K de l'adulte peuvent résulter d'un(e) :

- Défaut d'absorption intestinale : atteinte de la muqueuse, résection chirurgicale étendue, anomalie de l'excrétion des selles biliaires (ictère par rétention).
- Défaut de synthèse secondaire à une prise de certains traitements antibiotiques : soit par destruction de la flore intestinale, soit avec certaines céphalosporines, qui peuvent exercer une action antivitamine K.
- Alimentation parentérale prolongée non compensée ;
- Intoxication volontaire par les anti vitaminiques K ; en particulier les raticides, contenant des super warfarines d'action prolongée.

En cas de carence en vitamine K, ou de défaut de son utilisation, les facteurs de coagulation vitamine K-dépendants sont synthétisés normalement par le foie, mais sont incomplètement ou totalement décarboxylés et perdent leur activité fonctionnelle ce qui a comme conséquence une augmentation du risque hémorragique qui est fonction de l'intensité du déficit[78].

### **3.2.3 Les anticoagulants circulants :**

Les anticoagulants circulants sont des molécules qui prolongent les tests de coagulation usuels, évoquant une activité anticoagulante, qui n'est le plus souvent pas observée. Ils sont à distinguer des inhibiteurs physiologiques de la coagulation participant à l'équilibre de la « cascade » de l'hémostase. Ce sont des anticorps de type IgG, IgM ou, exceptionnellement, IgA dont certains sont dirigés de façon spécifique contre un facteur de coagulation et sont potentiellement responsables d'accidents hémorragiques ; et certains sont de type antiphospholipides plus fréquemment associés à des événements thrombotiques, sévères voire létaux.

Les ACC spécifique d'un facteur de coagulation sont rares, dirigés le plus souvent contre le facteur VIII. Il peut s'agir de :

- Allo-anticorps apparaissant chez les hémophiles polytransfusés (augmentation du risque hémorragique, résistance aux traitements substitutifs habituels).
- Auto-anticorps apparaissant au cours de maladies dysimmunitaires, association avec la prise des médicaments ou dans le post-partum. Ils peuvent être responsable de manifestations hémorragiques plus sévères que celle de l'hémophilie[70].

### 3.2.4 La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) :

Le syndrome de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) correspond à l'activation généralisée de la coagulation sanguine dans un système vasculaire anatomiquement intact. Il survient lorsque la formation de thrombine n'est plus contrôlée et s'étend à la circulation générale, soit parce que les facteurs déclenchant l'activation de la coagulation sont présents en excès, soit parce que les divers mécanismes de contrôle sont insuffisants ou débordés. Ce phénomène prédomine au niveau de la microcirculation, où se forment des micro thromboses qui consomment, dans les formes aiguës, une quantité importante des facteurs de la coagulation (du fibrinogène en particulier) [79].

La CIVD est une complication fréquente et non spécifique d'une grande variété de processus pathologiques. Elle peut être aiguë ou chronique et responsable de manifestations cliniques extrêmement variable allant de l'absence de symptômes à des manifestations hémorragiques ou thrombotiques sévères [80].

Dans la grande majorité des cas, le processus déclenchant est la mise en contact non contrôlée du facteur tissulaire avec le sang circulant en cas de :

- Lésion endothéliale et peut être massive en cas de lésions tissulaires étendues (traumatisme, brûlures, écrasements) ou intéressant des organes riches en FT (cerveau, placenta, prostate) ;
- Lésion directe de l'endothélium vasculaire par les complexes immuns, l'acidose, l'hypoxie, l'élastase, la cathepsine G et les radicaux oxygénés libérés par les granulocytes [81] ;
- Anomalies vasculaires constitutionnelle ou acquises : les structures sous endothéliales, et donc le FT, sont de façon constante exposées au sang circulant ;
- Expression pathologique du FT par les cellules qui sont normalement en contact avec le sang : cellules endothéliales, monocytes en réponse à divers agonistes : endotoxines, cytokines, tumor necrosis factor (TNF), interleukine 1 (IL1), complexes immuns[82] [83].

Autres mécanismes :

- Enzymes protéolytiques : certaines cellules cancéreuses produisent des enzymes analogues à la thrombine ou susceptibles d'activer le facteur X. les cellules leucémiques, en particulier dans la leucémie aiguë promyélocytaire, expriment le FT, un récepteur membranaire du facteur V qui favorise l'assemblage de la prothrombinase et

augmente de façon considérable son activité, et une cystéine protéinase activant directement le facteur X indépendamment du facteur VII[84] [85] ;

- Les venins de serpents contiennent de nombreux activateurs de la coagulation et des fonctions plaquettaires : enzymes analogues de la thrombine, activateurs de la prothrombine, activateurs du facteur X, du facteur V, inducteurs de l'agrégation plaquettaires, la trypsine, sérine-protéase qui peut être libérée en grande quantité dans certains cancers du pancréas et capable d'activer la prothrombine (FII) et le facteur X [86].

### 3.2.5 Le syndrome néphrotique :

Les anomalies de l'hémostase au cours du syndrome néphrotique sont liées à une fuite urinaire des molécules de petits poids moléculaires ou bien à une augmentation générale de la synthèse protéique hépatique, notamment, certains facteurs de la coagulation (facteurs I, VII, VIII, X) et d'inhibiteurs de la fibrinolyse, par « entraînement » autour de la synthèse prioritaire d'albumine ce qui provoque un état d'hypercoagulabilité. L'élévation de la synthèse protéique par le foie n'est pas suffisante pour compenser la perte urinaire des protéines ayant un  $PM < 70kDa$  d'où la tendance à la baisse de l'activité du facteur XII ( $PM : 76kDa$ ) au cours du syndrome néphrotique expliquant le risque important de complications thromboemboliques [87].

## Chapitre III :

---



*Les déficits constitutionnels  
isolés en facteurs **XI** et **XII***

---

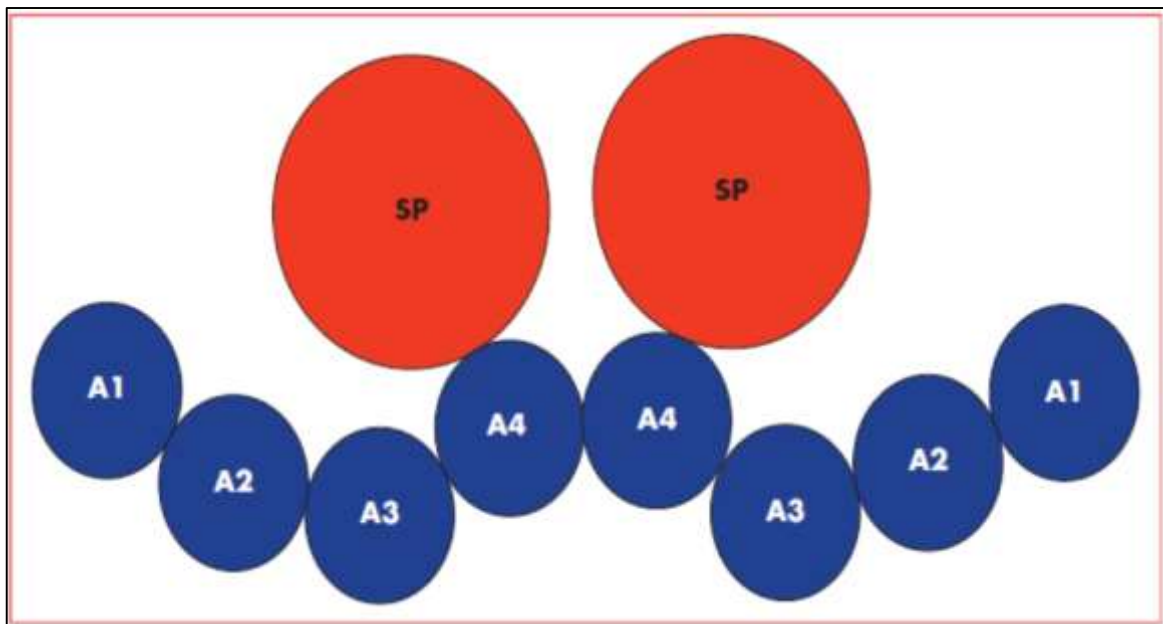


## 1 Le facteur XI :

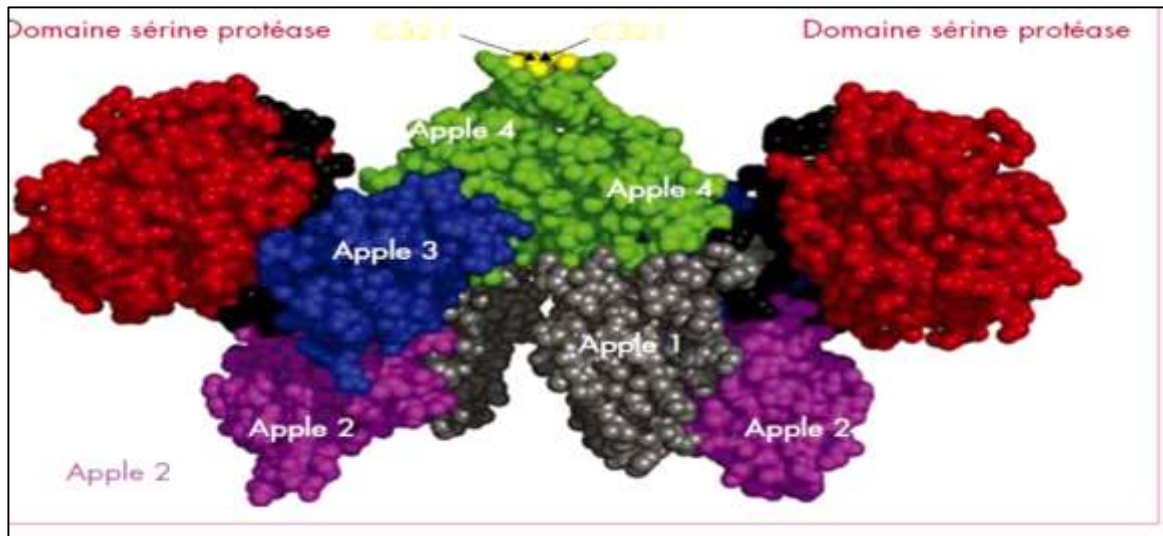
### 1.1 Description du facteur XI

Le facteur XI est une protéine circulante dans le sang sous la forme d'un homodimère constitué de deux sous-unités identiques de 80 KDa reliées par un pont disulfure et des liaisons hydrophobes. Chaque chaîne peptidique comporte dans sa partie N terminale 4 domaines homologues nommés domaine Apple et désignés A1, A2, A3, A4, et deux domaines catalytiques (SP), qui se trouve dans la région C-terminale de la molécule (Figure 16 et 17).

Les domaines Apple ont un rôle prépondérant dans les interactions du facteur XI avec ses ligands par exemple Le domaine A2 interagit avec le Kininogène de haut poids moléculaire [88].



*Figure 16 : Structure du facteur XI.*



*Figure 17 : Structure tridimensionnelle du facteur XI.*

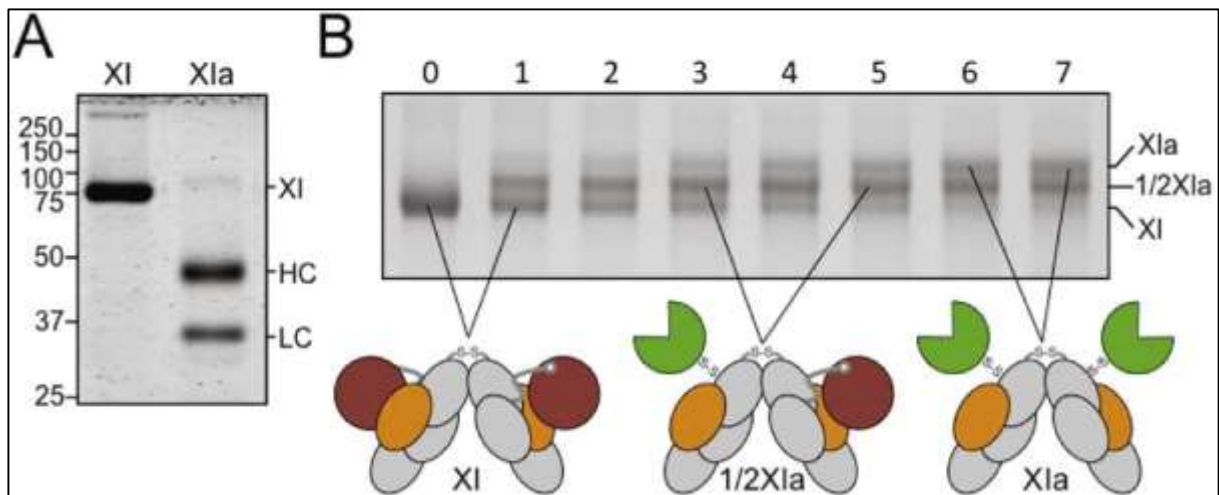
### 1.2 Génétique du facteur XI :

Le gène du FXI est situé sur le chromosome 4 (4q35), à proximité du gène de la prékallikréine ; les produits de ces deux gènes partagent d'ailleurs un fort degré d'homologie [[89], [90]]. Il est constitué de 15 exons et 14 introns et mesure 23 Kb. Les deux premiers exons ne codent pas pour une partie de la molécule ayant un rôle physiologique. Les exons 3 à 10 sont à l'origine des 4 domaines répétés en tandem (A1 à A4). Enfin, les exons 11 à 15 codent pour l'activité enzymatique sérine protéase de la protéine.

### 1.3 Activation du facteur XI :

Le FXI peut être activé par le FXIIa ou la thrombine, mais il peut également être activé par le FXIa lui-même (auto activation). Son activation fait suite au clivage d'une liaison peptidique (Arg 369-Ile 370) aboutissant à la formation de deux chaînes lourdes de 50 kDa contenant les domaines Apple et de deux chaînes légères de 30 kDa contenant les sites actifs. Les chaînes lourdes et légères sont connectées par un lien disulfure Cys362-Cys482 (figure 18).

Lorsque le FXI est activé par la thrombine ou le FXIIa, la première espèce formée n'a qu'une seule sous-unité activée [55,56]. Nous désignons cette forme par le terme 1/2-FXIa.



**Figure 18 : Activation du facteur XI.**

La 1/2-FXIa active le FIX par le même mécanisme que la FXIa, ce qui active sa deuxième sous unité.

In vitro, la conversion du FXI en 1/2-FXIa est considérablement plus rapide que la conversion du 1/2-FXIa en FXIa, ce qui suggère que le 1/2-FXIa pourrait être une espèce physiologiquement importante de FXI activé.

Le gène qui code pour les sous-unités du FXI se trouve sur le chromosome 4 (4q35). Il est constitué de 15 exons 14 introns et mesure 23 kb. Les valeurs usuelles du facteur XI sont comprises entre 60 et 120 % dans la littérature.

#### 1.4 Rôles du facteur XI :

Une fois activé, le facteur XI va pouvoir activer à son tour le FIX et permettre à la cascade de la coagulation de se poursuivre. D'une part, le FXI joue un rôle clé dans la phase d'amplification de la coagulation grâce au rétrocontrôle positif effectué par la thrombine. D'autre part, lorsque l'inhibition de la voie du facteur tissulaire est déclenchée au moyen du TFPI (tissue factor pathway inhibitor), le FXI permet de maintenir la génération de thrombine, via la voie intrinsèque [91]. Enfin, le FXI protège le caillot de la fibrinolyse en activant de façon indirecte le TAFI (thrombin-activable fibrinolysis inhibitor). En effet, la quantité de thrombine générée par le système FT-VIIa est insuffisante pour activer le TAFI. Grâce à la boucle de rétrocontrôle au sein de laquelle on retrouve le FXI, l'activation du TAFI est possible [92].

## **1.5 Le déficit en facteur XI :**

### **1.5.1 Historique :**

Le déficit en facteur XI a été décrit en 1953 pour la première fois par Robert Rosenthal (Beth Israël Hôpital, New York), chez trois patients d'une même famille qui avaient présenté des hémorragies modérées après extraction dentaire [93],[94]. Le plasma de ces patients avait tendance à coaguler lentement, de la même façon que celui des personnes souffrant d'hémophilie A et d'hémophilie B (déficit en FVIII et FIX respectivement). Ce retard de coagulation était corrigé lors de l'adjonction du plasma de patients hémophiles chez ces patients. Il s'agissait donc d'un déficit qui concernait un nouveau facteur, qui sera dénommé FXI en 1961. En raison de cet historique, les patients souffrants du déficit en facteur XI ont été désigné comme souffrant « d'hémophilie C » ou encore du « syndrome de Rosenthal » [95].

### **1.5.2 Epidémiologie :**

Le déficit en FXI est une affection héréditaire rare retrouvée à une faible fréquence à travers le monde. Sa prévalence est estimée aux alentours de 1 :1 000 000 [96]. Cependant ce déficit est particulièrement présent au sein de la population Juive Ashkénaze et dans une moindre mesure chez les basques [97]. La prévalence de ce déficit chez les Juifs Ashkénazes est de l'ordre de 1 :450 [98] . Ce déficit appartient à la famille des déficits rares en facteur de la coagulation (RBD : rare bleeding disorders). Cette famille de déficit représente 3 à 5% des déficits héréditaires de la coagulation[99].

### **1.5.3 Clinique :**

Le déficit en FXI est considéré comme une pathologie modérée de l'hémostase, même en tenant compte des formes sévères. En effet, on ne note pas de symptomatologie hémorragique spontanée en dehors des ménorragies qui de surcroît paraissent difficiles à évaluer. On ne retrouve par exemple ni hémarthrose ni saignement musculaire, contrairement à l'hémophilie, ni hémorragie cérébrale. Les hémorragies constatées chez ces patients surviennent au cours des chirurgies (gestes invasifs) ou des accouchements. L'incidence des hémorragies chez des patientes présentant un déficit sévère est ainsi estimée à environ 20% au cours des accouchements [100] [101]. Concernant les chirurgies, celles se pratiquant sur des tissus à haute activité fibrinolytique (tractus urogénital, muqueuse digestive, sphère ORL) ont tendance à davantage saigner [102]. Ceci s'explique par le rôle du FXI dans l'activation indirecte du TAFI (thrombin-activable fibrinolysis inhibitor) précédemment décrite.

La survenue d'évènements hémorragiques chez les personnes présentant un déficit en FXI est difficile à prédire. On note une variabilité, quant au développement de signes hémorragiques, à la fois interindividuelle et intra-individuelle, au cours des mêmes situations à risque [103]. Des patients avec un déficit sévère peuvent ne pas présenter de syndrome hémorragique, même au cours d'interventions chirurgicales, alors que des patients avec un déficit modéré pourront développer des complications hémorragiques en dehors de gestes invasifs [104],[103].

#### **1.5.4 Les bases moléculaires du déficit en facteur XI :**

Le déficit en FXI est une affection autosomique récessive, qui peut néanmoins s'exprimer parfois selon un mode dominant. Les anomalies génétiques responsables des déficits sont multiples dont :

- Mutations faux-sens ou non-sens ;
- Délétions ;
- Insertions ou anomalies d'épissage.

Régulièrement de nouveaux variant sont décrits. Actuellement plus de 200 mutations ont été associées au déficit en FXI.

Les mécanismes de mutation sont représentés par trois types :

1. La réduction ou l'absence de synthèse polypeptidique ;
2. L'impossibilité de constituer des dimères ;
3. la non-excrétion des homodimères normaux [105].

Chez les Juifs Ashkénazes, deux mutations sont responsables de 95% des déficits. Se sont les mutations type II et type III :

- ✓ La mutation de type II (mutation Glu117Stop) est une mutation non-sens caractérisée par un codon stop dans l'exon 5 ;
- ✓ La mutation de type III est une mutation faux-sens située dans l'exon 9 (mutation Phe283Leu).

Le taux de facteur XI retrouvé dans le sang varie en fonction de la mutation observée chez le patient. Ainsi, un patient homozygote pour la mutation de type II aura un taux de facteur XI très bas (< 1 %), alors qu'un individu homozygote pour la mutation de type III aura un taux autour 10 % [109].

### **1.5.5    Traitement :**

Certaines situations nécessitent la mise en place d'un traitement substitutif pour pallier au déficit en FXI. Il s'agit principalement des chirurgies majeures (système nerveux central, cardio-thoracique, vasculaire, de la tête et du cou et chirurgie majeure abdominale) ou les chirurgies de l'oropharynx et urologique. L'objectif de ce traitement préventif est d'obtenir un taux de FXI de sécurité. La cible à atteindre est de 40 % selon les recommandations de la littérature [106],[103]. Au cours des autres chirurgies, le traitement substitutif est instauré en cas de complication hémorragique [104].

Le traitement substitutif repose sur l'administration de plasma frais congelé (PFC) ou de concentré en FXI (Hemoleven® - LFB). Le PFC apporte l'ensemble des protéines de la coagulation mais à des concentrations faibles. D'importants volumes de PFC peuvent être nécessaires pour atteindre le taux de FXI souhaité. Les complications possibles suite à l'administration de PFC sont les atteintes cardio-pulmonaires (surcharge volémique) et celles des produits sanguins labiles (risque résiduel de transmission d'agents infectieux et manifestations allergiques). L'administration de concentrés de FXI requiert des volumes de soluté moindres et présente un risque infectieux très faible. Cependant ce traitement est caractérisé par une augmentation du risque de thrombose. La posologie habituelle est d'environ 15 UI/kg sans jamais dépasser 30 UI/kg qui est la dose pouvant générer un surrisque de thromboses.

Lors du recours à ces deux thérapeutiques, pour les patients avec un taux très faible de facteur XI (< 1), peuvent apparaître des anticorps dits « inhibiteurs » [103]. Ceux-ci traduisent un défaut de tolérance par le système immunitaire du facteur XI administré. Lorsque les anticorps inhibiteurs sont détectés, l'emploi du facteur VII activé recombinant (rFVIIa) est possible. Dans les contextes de saignement des muqueuses (chirurgie ORL notamment), une alternative thérapeutique est envisageable. Elle consiste à administrer un agent anti fibrinolytique, l'acide tranexamique (Exacyl®). Il ne corrige pas le déficit en FXI mais permet la stabilisation du caillot de fibrine, Il faut éviter de donner simultanément des concentrés de facteur XI avec des agents anti fibrinolytiques, le risque de thromboses étant accru. Il est utilisé en préventif ou curatif. Ce dernier peut être utilisé seul ou en association avec un autre médicament comme le DDAVP, ce qui contribue à augmenter son efficacité.

### **1.5.6    Cas particulier de la grossesse :**

La grossesse est marquée par un état d'hypercoagulabilité dû à une augmentation progressive de nombreux facteurs de coagulation. Les facteurs concernés sont les Facteurs VII,

FVIII, FX, FXII, le fibrinogène et le facteur von Willebrand (VWF) [107]. Cette élévation semble particulièrement marquée pour le FVIII et le VWF, au cours du 3ème trimestre. La majorité des études menées sur le FXI estime que celui-ci n'est pas impacté par la grossesse et reste proche des valeurs mesurées avant la grossesse [108], [109]. Le déficit en FXI n'est pas associé à une augmentation des fausses couches au 1er trimestre. En effet des études, menées chez des patientes présentant un déficit en FXI, retrouvent un pourcentage de fausses-couches à 13 et 11 % alors que celui-ci est à 12 % dans la population générale [109][113]. Le déficit en FXI est par contre associé à une majoration des saignements dans les contextes de fausse-couche et d'interruption de grossesse.

La prise en charge de ces patientes représente un défi pour le corps médical. En effet, ces patientes sont à risque hémorragique à cause du déficit en FXI mais peuvent aussi développer des événements thromboemboliques en raison de l'hypercoagulabilité inhérente à la grossesse et de l'éventuel recours aux traitements substitutifs si nécessaire. La mise en place d'un traitement substitutif prophylactique ne fait pas consensus dans la littérature. Cependant, semble émerger l'idée selon laquelle il faille réserver ce traitement à des situations très précises suite à une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Dans ces contextes, les éléments dont il faut tenir compte sont le taux de FXI, les antécédents hémorragiques et la probabilité de saignement du geste envisagé [110], [111].

La réalisation d'une anesthésie locorégionale (ALR) demeure une question épineuse chez ces patientes. Lors de la réalisation de ce geste, un hématome responsable d'une compression médullaire peut se former dans de rares cas : 5 cas pour 1 million dans la population obstétricale générale [112]. Bien qu'on retrouve dans la littérature de nombreux cas d'administration d'anesthésiant sans complication, dans le contexte d'un déficit en FXI, la prudence reste de mise [111]. La décision du recours à une anesthésie locorégionale doit être prise au cas par cas en tenant compte des éléments mentionnés auparavant. Au CHU de Rouen, on considère qu'un taux de facteur XI > 50 % permet de réaliser l'anesthésie locorégionale alors que pour un taux compris entre 40 et 50 %, une décision collégiale doit être prise. On peut enfin noter que la mise en place d'un traitement substitutif en vue de réaliser l'anesthésie n'est pas conseillée, le risque encouru étant supérieur au bénéfice présumé [110].

## **2 Le Facteur XII :**

### **2.1 Description du facteur XII**

Le facteur de coagulation FXII est une glycoprotéine de poids moléculaire de 80kda [113], il circule dans le plasma humain sous forme de serine protéase inactif (zymogène) à chaîne unique composée de 596 acide aminés qui s'organise en plusieurs domaine dont :

- Un domaine fibronectine type II (à l'extrémité N-terminale) ;
- Un domaine de facteur de croissance épidermique ;
- Un domaine fibronectine type I ;
- Un autre domaine de croissance épidermique ;
- Région kringle ;
- Région riche en proline (spécifique du facteur XII) ;
- Région catalytique (à l'extrémité c terminale) [114].

Il présente dans le plasma à une concentration de 30 ug/l et une demi de vie de 50 à 70 h[115].

### **2.2 Génétique du facteur XII :**

Le gène codant pour le facteur XII se situe au niveau du chromosome 5, composé de 13 introns et 14 exons, il est exprimé majoritairement par les cellules hépatiques [119].

Une étude a également identifié son expression par les neutrophiles à la fois à la surface mais également de façon intracellulaire (Stavrou et al. 2018) et même par les fibroblastes pulmonaires humains[116].

### **2.3 Activation du facteur XII :**

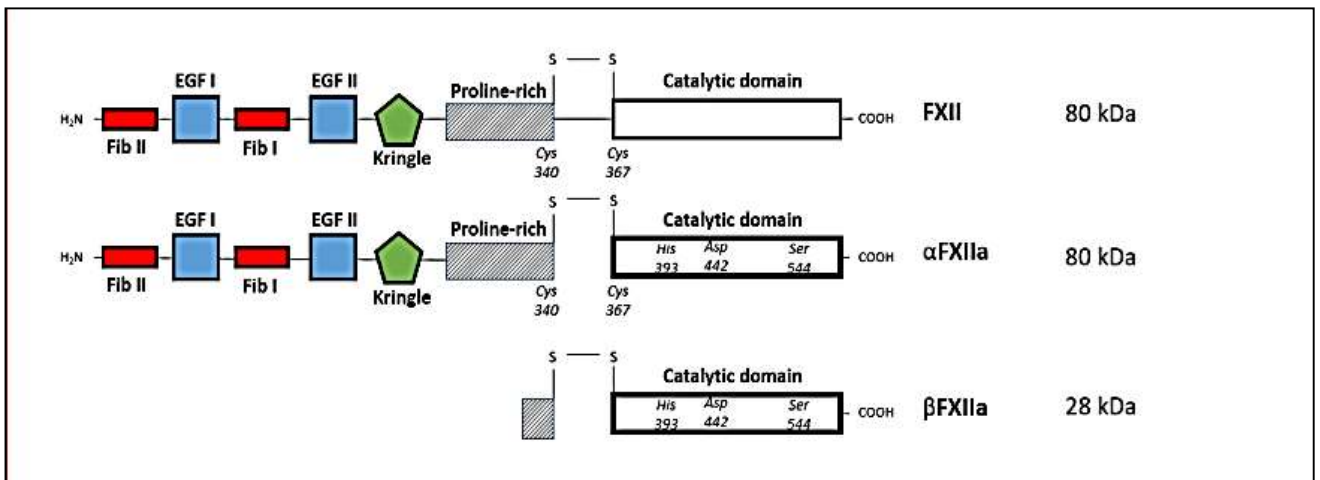
Le clivage protéolytique constitue le mécanisme d'activation du FXII le plus communément admis par la communauté scientifique et ceci se fait au niveau de la liaison peptidique (Arg-Val) transformant ainsi le FXII simple chaîne en  $\alpha$ FXIIa, double chaîne.

Ce clivage nécessite soit des traces de l' $\alpha$ FXIIa ce qu'on appelle l'auto activation ; soit par l' $\alpha$ -Kallikréine ou le Kininogène de haut poids moléculaire ainsi une surface chargée (négative ou positive) dont on a plusieurs : le zinc ; phosphatidylsérine ; poly phosphates, les Nets (Neutrophiles Extra cellular Traps) ainsi des surfaces artificielles telle que le kaolin, sulfate dextrane [116].

Il existe également une forme tronquée de l' $\alpha$ FXIIa, le  $\beta$  FXIIa, qui est clivé au niveau de la région riche en proline.

La forme  $\alpha$  du FXIIa est composé d'une chaîne lourde à 353 résidus (50000D) et d'une chaîne légère à 243 résidus (30000D) ; ces deux chaînes sont maintenues ensemble par une liaison disulfure ; La chaîne lourde est responsable de la liaison de la protéine aux surfaces chargée négativement par le domaine fibronectine type II (à l'extrémité N-terminale) ; tandis que la chaîne légère contient le site actif de l'enzyme (à l'extrémité c terminale).

La forme  $\beta$  du FXIIa ne possède que le domaine catalytique actif et une petite partie riche en proline[116] (Figure 19).



*Figure 19 : Structure des différentes formes du facteur XII.*

## 2.4 Rôle du facteur XII :

### 2.4.1 Dans la coagulation :

Le premier rôle du FXII décrit fut historiquement celui d'initier la voie intrinsèque de la coagulation. Ce rôle est assuré par sa forme  $\alpha$  et en présence des surfaces chargées.

En effet le Facteur  $\alpha$  XIIa est une enzyme protéolytique capable d'activer un certain nombre de protéases plasmatiques zymogènes, telles que la prékallikréine ; le Facteur XI, le Facteur VII et le plasminogène.

L'activation dépendante du Facteur XIIa de la prékallikréine et du Facteur XI sont des étapes essentielles dans l'expression de l'activité du système de contact. La kallikréine formée par le facteur XIIa convertit le facteur XII supplémentaire en facteur XIIa et amplifie ainsi sa propre activation ainsi que celle du facteur XII, ce qui aboutit à un processus connu sous le nom d'activation réciproque du facteur XII et de la prékallikréine. Le clivage et l'activation du

facteur XI sont importants pour la propagation de la voie de coagulation intrinsèque, puisque le facteur XIa est la sérine protéase responsable de l'activation du facteur IX.

La forme  $\beta$  de FXIIa est incapable de se lier à des surfaces. Ainsi, il ne peut promouvoir tous les rôles associés et est notamment incapable de promouvoir le rôle de la coagulation.

#### **2.4.2 Dans la fibrinolyse :**

Le FXII a également été identifié comme permettant la fibrinolyse. Et ceci par clivage du plasminogène ; Même si la génération de plasmine reste plus rapide par le tPA, la plus grande concentration plasmatique du  $1^{\circ}\alpha$ FXIIa lui confère tout de même une capacité fibrinolytique non négligeable.

Il a également été rapporté que  $1^{\circ}\alpha$ FXIIa stimulait la fibrinolyse de manière indirecte en inactivant PAI-1, l'inhibiteur principal du tPA in vivo.

#### **2.4.3 Dans l'inflammation :**

La Kallikréine générée par le facteur XIIa clive le KHPM. Le fragment de Kininogène résultant est appelé bradykinine (BK). La liaison de la BK sur ses récepteurs B1 (B1R) et B2 (B2R) active différentes voies de signalisation pro inflammatoires.

#### **2.4.4 Dans l'angiogenèse :**

L'angiogenèse est le processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants ; c'est un processus physiologique normal, que l'on retrouve notamment lors du développement embryonnaire.

Le Facteur XII se fixe sur le domaine 2 du récepteur uPAR via le domaine fibronectine type II, ce qui permet le recrutement des intégrines  $\beta 1$  et  $\alpha$ . Ces intégrines mobilisent le récepteur du facteur de croissance épidermique et l'activent. Ce dernier phosphoryle les protéines signalétiques Erk1/2 et Akt et confère au facteur XII un rôle prolifératif sur les cellules endothéliales.

Ce modèle d'interaction ne serait pas physiologique car nécessiterait une quantité plasmatique très importante en zinc. Ainsi il s'agirait plutôt d'une capacité angiogénique du FXII dans le cas de lésion tissulaire ou les plaquettes activées libèrent une grande quantité de zinc dans le plasma.

Suite à cette découverte ; l'activation du récepteur à l'UPA par le facteur XII a été montré comme jouant un rôle dans la cicatrisation par le même mécanisme[116].

## **2.5 Le déficit en facteur XII :**

### **2.5.1 Historique :**

Au début des années 1950, Oscar Ratnoff et Joan Colopy ont observé chez un patient « John Hagmann » un test de coagulation allongé sur un examen préopératoire de routine, alors que le patient n'avait pas d'antécédents ou des symptômes de troubles d'hémostase.

Plus tard, Ratnoff, en collaboration avec Earl Davie, a identifié que dans le désordre qui devenu connu sous le nom de « trait de Hagmann » une sérine protéase plasmatique appelée plus tard facteur XII était manquante.

### **2.5.2 Epidémiologie :**

La prévalence exacte de cette affection n'est pas connue, car dans des conditions normales, ils sont asymptomatiques. Dans la littérature, une prévalence de 2,3 % a été rapportée dans une étude sur 300 patients présentant des complications. Les patients homozygotes ont des niveaux non détectables de facteur XII, tandis que les individus hétérozygotes ont des niveaux variables allant de 20 à 60 %.

Les niveaux de facteur XII sont plus bas chez les patients asiatiques que chez les autres groupes de la population.

### **2.5.3 Clinique :**

Le déficit en facteur XII n'entraîne pas de trouble hémorragique, même lorsqu'il est sévère. En revanche, sa responsabilité dans la genèse de thromboses artérielles ou veineuses, est controversée. Cette tendance à la thrombose serait expliquée par l'implication du facteur XII dans la fibrinolyse.

Il existe aussi une corrélation entre le niveau plasmatique de facteur XII et le risque d'AVC hémorragique chez l'homme expliqué par le même principe.

### **2.5.4 Génétique :**

La grande majorité des patients souffrant d'un déficit en FXII sont des cas d'un déficit réel impliquant le plus souvent deux défauts, responsables d'une diminution concomitante de l'activité du facteur XII et de l'antigène. Tandis que les patients qui présentent un écart entre les niveaux d'Ag et d'activité ont été faiblement rapportées.

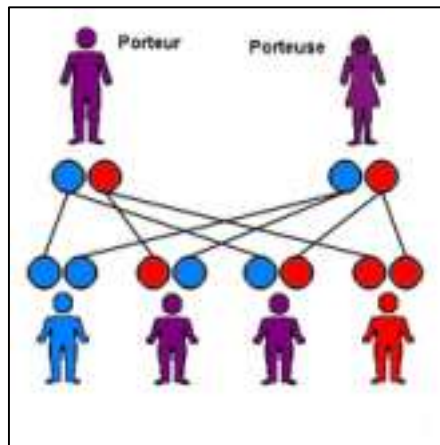
Plusieurs mutations causales d'un déficit congénital ont été détectées dont :

- Deux mutations faux-sens concomitantes Glu502Lys et Met527Thr dans le domaine catalytique de facteur (détectées pour la première fois en Chine) ;
- Une substitution nucléotidique homozygote C en G dans l'exon 12, qui entraîne par la suite la substitution d'acides aminés ;
- Une délétion d'une seule paire de bases dans l'exon 12 et une mutation du site d'épissage accepteur [exon 14 : (G → A) provoquant un décalage dans le cadre de lecture ;
- Mutation de codant stop de l'exon 13.

Il existe encore d'autre mutation du gène de facteur XII au niveau du domaine kringle et qui provoque une auto-inflammation par l'induction d'une libération excessive de la bradykinine donnant ainsi l'angioœdème héréditaire.

*Mode de transmission :*

La maladie se transmet selon un mode autosomique récessive donc les filles peuvent en être atteintes autant que les garçons (Figure 20) :



**Figure 20 : représentation schématique du mode de transmission du déficit en facteur XII.**

Cas particulier de transmission :

La transmission des déficits congénitaux en facteurs de coagulation après une transplantation hépatique orthotopique est rare. Un cas de transmission de déficit en facteur XII entre donneur et receveur lors d'une transplantation a été rapporté.

### **2.5.5 Traitement :**

Les hémorragies et les saignements excessifs ne sont pas associés à la déficience en facteur XII du coup les traitements ne sont généralement pas nécessaires. Il est toutefois important de mentionner cette déficience à chaque consultation dentaire ou médicale dans le but de prévenir un délai et même l'annulation d'une chirurgie.

### **2.5.6 Cas particulier :**

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par le dépôt de plaques sénile formée par le peptide A $\beta$  1 ( $\beta$ -amyloïde) ; accompagnée de perte étendue de neurones cérébraux. C'est cette perte progressive de neurones qui sous-entend le déclin cognitif et la détérioration progressive des fonctions neuronales. De très récentes études se sont intéressées du rôle de FXII dans la maladie d'Alzheimer.

En 2015 l'équipe de Strickland a démontré que le plasma des patients atteints d'AD présentait une activation accrue de la phase de contact : (augmentation de l'activation de FXII, augmentation de l'activation de  $\alpha$ -kallikréine, augmentation du clivage du HK et donc augmentation de la génération de Bradykinine). Et en 2016, ils ont décrit la capacité du peptide A $\beta$  à servir de surface d'activation pour le facteur XII.

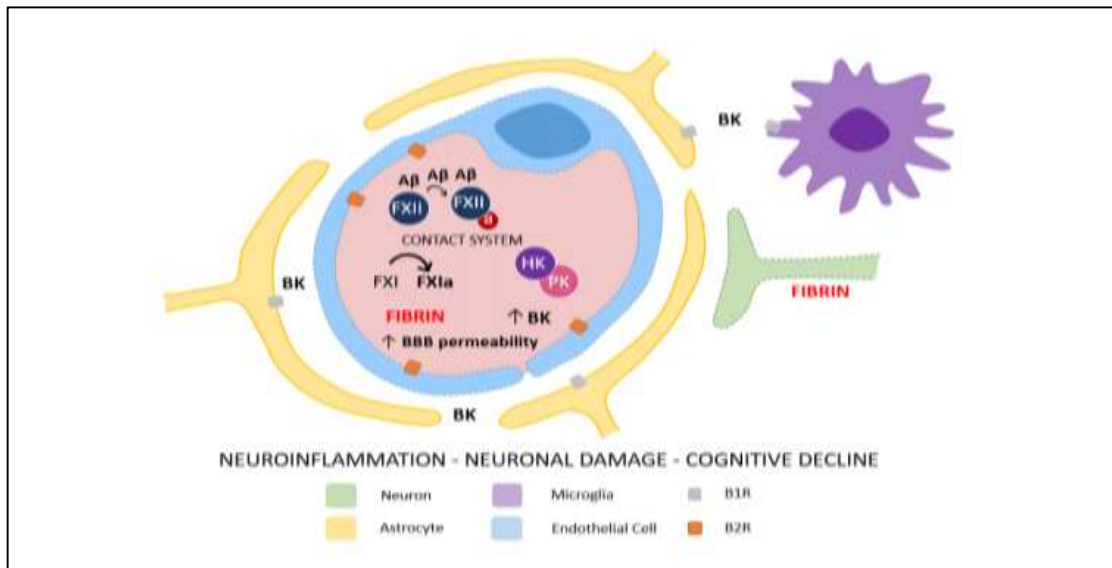
Suite à ces études, l'équipe de Strickland a proposé le modèle suivant (Voir figure 21):

Le peptide permettrait l'activation du facteur XII dans la circulation, Puis l'activation de la voie intrinsèque de la coagulation et du système kallikréine kinine dans le plasma atteints d'AD :

- 1) Le système kallikréine kinine ainsi activé permet la production de BK. La BK agirait sur ses récepteurs B2 présents à la surface des cellules endothéliales composants la BHE.

L'activation des récepteurs B2 entrainerait une perméabilisation de la BHE ; La bradykinine est donc pourrait entrer dans le parenchyme et irait activer ses récepteur B1 à la surface des astrocytes et des neurones induisant une neuro inflammation ;

- 2) En parallèle, la fibrine produite suite à l'activation de la voie intrinsèque de la coagulation pourrait entrer dans le parenchyme cérébral et engendrerait les dommages neuronaux observé dans l'AD.



*Figure 21 : Schématisation du modèle d'action de facteur XII selon l'équipe de Strickland (d'après Chen et al)*

**LA PARTIE  
PRATIQUE**

---



---

# ***Matériels et Méthodes***

---



---

## Rappel des objectifs de notre étude

### Objectif principal :

Déterminer la fréquence des déficits en facteur XI et XII chez la population qui se présente au niveau du laboratoire d'hémiobiologie de CHU de Tizi Ouzo, pendant la période allant de 03/01/2018 jusqu'à 31/06/2021.

### Objectifs secondaires :

Décrire les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients déficitaires en facteur XI et XII.

## 1 Matériels :

### 1.1 Population d'étude :

Il s'agit d'une étude rétro prospective sur une période de trois ans et demi allant de 03/01/2018 jusqu'à 31/06/2021.

La population d'étude regroupe d'une part des patients hospitalisés au niveau des différents services du CHU et leurs 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.

### 1.2 Les critères d'inclusion :

Dans cette étude, nous avons inclus :

- Les patients explorés pour trouble de la voie endogène de la coagulation, durant trois ans et demi, dans le cadre :
  - D'un bilan préopératoire ou systématique ;
  - D'une exploration d'un TCA allongé isolé ;
  - D'une enquête familiale ;
  - D'un contrôle d'un déficit déjà connu pour un facteur de coagulation ;
- Les patients présentant un syndrome hémorragique avec un TP normal et un TCA allongé sans anomalie de l'hémostase primaire ;

- Les patients ayant un TP normal et un TCA subnormal avec des antécédents hémorragiques ou thrombotique.

### **1.3 Les critères d'exclusion :**

Ils sont exclus de cette étude :

- Les patients explorés en dehors de notre durée d'étude.
- Les patients explorés au niveau d'autre laboratoire d'hémiologie en dehors de CHU Tizi-Ouzou
- Les patients présentant un TCA normal et un TP allongé ou un TP bas et un TCA allongé.

### **1.4 Lieu de l'étude**

Le laboratoire d'Hémiologie se compose de 3 unités

- Unité de cytologie ;
- Unité d'immuno- hématologie ;
- Unité d'hémostase : où nous avons réalisés notre étude ;
- La banque de sang.

## 2 METHODES :

### 2.1 La fiche de recueil :

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 TCA allongé, bilan préopératoire perturbé, contrôle d'un déficit déjà connu...etc.) ;
- Résultats du bilan standard de coagulation (TP, TCA) ;
- Résultats du dosage spécifique des facteurs XI, XII, VIII, IX (1er prélèvement, 2ème prélèvement) ;
- Résultat de l'enquête familiale ;
- Autres examens complémentaires.

### 2.2 Phase pré-analytique :

Tous les échantillons ont subi les mêmes conditions de travail afin d'écartier les variations analytiques. La phase pré-analytique englobe l'ensemble des étapes avant la réalisation des différentes analyses à savoir : le prélèvement, l'acheminement, le traitement et la congélation.

#### 2.2.1 Modalité de prélèvement :

- Le prélèvement se fait par ponction veineuse franche, si possible après repos en position allongée de 10 min ;
- Il n'est pas nécessaire que le patient soit à jeun ; mais un prélèvement très lipidique peut gêner la lecture du caillot par certains automates ou semi automates ;
- L'anti coagulant (décalcifiant) le plus couramment utilisé est le citrate tri sodique 0.109 M dans les tubes à prélèvement sous vide ; Dans toutes les situations où il est indispensable de prévenir l'activation plaquettaire (surveillance d'un traitement par l'héparine en particulier) ; il est indispensable d'utiliser un anticoagulant additionné d'inhibiteurs de l'activation plaquettaire, le CTAD (citrate tri sodique, Théophylline, Adénosine, Dipyridamole) ;
- Il est indispensable de respecter très précisément le rapport anti coagulant /sang c'est 1vol /9 vol. Si l'hématocrite du patient n'est pas compris entre 30% et

55%, il faut adapter le volume d'anticoagulant à celui du plasma afin de respecter les conditions de dilution et de décalcification ;

- Tout échantillon hémolysé, coagulé ou volume sang/anticoagulant non respecté est rejeté, et un résultat avec mention « prélèvement non conforme » est rendu au patient.

### 2.2.2 Transport et traitement de l'échantillon :

- Les tubes doivent être acheminés au laboratoire dans les plus bref délais, à température comprise entre 18 et 22 °C, en position verticale en évitant les agitations et les vibrations ;
- Le délai entre le prélèvement et le traitement de l'échantillon est idéalement inférieur à 3h ;
- Pour l'obtention du plasma pauvre en plaquettes (PPP) la centrifugation se fait de 10 à 15 degrés C, pendant 15min à 2500 g ; deux centrifugations sont nécessaires si l'échantillon doit être congelé avant la réalisation des tests.

### 2.2.3 La congélation:

La congélation est possible pour une 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.

## 2.3 L'étape analytique

### 2.3.1 Principe du fonctionnement de semi automate START (STAGO)

Le Start4 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 (voir figure22).

Dans une cupule contenant une bille magnétique, mettre 100 µl de plasma à tester et 100 µl d'ACTINE FS, incuber pendant 2 minutes, rajouter 100 µl de CaCl<sub>2</sub> en déclenchant le Chronomètre et noter le temps de coagulation .Procéder de la même manière pour le plasma témoin et les plasmas contrôle normal et pathologique.

Le START 4 est destiné à des besoins ponctuels et ne réalise de plus que les tests chronométriques, ce dernier a prouvé son efficacité avec un fonctionnement simple et convivial, il offre aussi un grand confort d'utilisation et une grande fiabilité.

#### ▪ Causes d'erreur

- Contamination par l'héparine (erreur de tube, transvasement, cathéter hépariné...);
- Rapport volume sang/volume anticoagulant non respecté ;
- Délai et température de conservation non respectés ;
- Présence de micro-caillots ou d'agrégats ;
- Hémolyse ;
- Variation importante de l'hématocrite.



*Figure 22 : Semi automate start4.*

### 2.3.2 Principe de fonctionnement de STA-COMPACT :

Le STA-COMPACT est un analyseur de coagulation entièrement automatisé, qui permet d'établir des tests d'hémostase et de la coagulation in vitro. Le fonctionnement de cet analyseur repose sur :

- Un système de détection viscosimétrique unique (mécanique) pour le test chronométrique, grâce à des capteurs électromagnétiques ;
- Un système de détection chromogénique par mesure de la densité optique pour les tests chromogénique et immunologiques.

Cet automate est doté d'une grande autonomie de fonctionnement et d'une exécution rapide des dosages sans avoir besoin d'interrompre les tests en cours d'analyse grâce à un système de gestion des échantillons qui offre un haut débit de travail (une cadence jusqu'à 130 TP/h) et un traitement modéré et rapide des échantillons, ce qui permet une véritable gestion des urgences(voir figure23).



*Figure23 : STA-COMPACT*

### **2.3.3 Bilan de routine d'hémostase :**

L'exploration de la coagulation sanguine s'inscrit dans le cadre du dépistage d'anomalies exposant au risque de saignement ou de thrombose, du suivi d'un traitement anti thrombotique (héparine, antagonistes de la vitamine K) ou de l'évaluation du retentissement d'une pathologie (hépatopathies, maladies auto-immunes, etc.). L'exploration de la coagulation s'appuie essentiellement sur l'utilisation de tests plasmatiques explorant les étapes initiales de la coagulation et sur des tests analytiques mesurant la quantité et l'activité des molécules mises en jeu au cours de la coagulation. L'application de règles d'interprétation conduit en règle générale à l'identification de l'anomalie responsable. Cette exploration menée selon des protocoles standardisés ne reflète cependant que partiellement les mécanismes de la coagulation mis en jeu in vivo.

#### **2.3.3.1 Principaux tests de la coagulation :**

Le principe de ces tests est d'induire la formation du caillot à partir du plasma et de mesurer le temps de formation initiale du caillot. Chaque méthode d'induction va évaluer une ou plusieurs étapes de la coagulation. La formation du caillot est détectée par des méthodes chronométriques, électromécaniques ou optiques.

#### **2.3.3.2 Les tests de coagulation :**

##### **2.3.3.2.1 Temps de céphaline avec activateur :**

###### **✓ Principe :**

Le TCA mesure le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes en présence de phospholipides (céphaline), d'un activateur de la phase contact le

kaolin, et de calcium ajouté en excès. Le résultat est exprimé en secondes et comparé à un pool de plasmas témoins (n = 30), sous la forme d'un ratio malade/témoin (M/T).

Le TCK permet d'étudier globalement l'activité des facteurs de la coagulation de la voie endogène (prékallikréine, KHPM, FXI, FXII, FIX, FVIII) et les facteurs de la voie « commune » (facteur X, V, II et fibrinogène).

Il est également sensible à la présence d'inhibiteurs acquis de la coagulation (anticoagulants circulants de type lupique, antiphospholipides) et aux traitements anticoagulants. Ce test n'est pas modifié pour des concentrations en fibrinogène comprises entre 0,6 et 8 g/l. Il n'explore pas les plaquettes, qui sont remplacées par la céphaline, ni les facteurs VII et XIII.

On peut observer un allongement de TCK dans les cas suivants :

- Un déficit en facteur XII
- Un déficit en facteur XI
- Un déficit en facteur IX
- Un déficit en facteurs VIII

Si tous ces facteurs sont normaux, on recherchera un déficit de kininogène de haut poids moléculaire ou de la prékallikréine.

#### 2.3.3.2.2 Le temps de Quick :

##### ✓ Principe :

Il s'agit d'un test chronométrique utilisé dans l'exploration de la coagulation de première intention.

Le principe consiste à mesurer le temps écoulé jusqu'à la formation de fibrine après addition à un plasma citraté d'un excès de thromboplastine calcique contenant du FT, des phospholipides et du calcium. La valeur normale est de 14 secondes.

Le résultat peut également être exprimé sous la forme d'international Normalized ratio (INR), qui est égal au rapport du TQ du patient sur celui du témoin, élevé à la puissance International Sensitivity Index (ISI). Cet index est une caractéristique du réactif utilisé et permet de gommer les différences inhérentes au réactif utilisé. Ce mode d'expression est

exclusivement réservé à la surveillance des traitements anticoagulants par les antagonistes de la vitamine K (AVK).

Le TQ permet d'étudier globalement l'activité des facteurs de la coagulation II, V, VII, X ou fibrinogène.

✓ **Interprétation des résultats :**

Le temps de Quick est considéré comme pathologique s'il est supérieur à 2 secondes par rapport à celui du témoin, la valeur normale est de 14 secondes. Un rapport TQ Malade/TQ Témoin > 1.2 est pathologique.

Le taux de prothrombine est considéré comme pathologique quand il est inférieur à 70%, les valeurs normales sont comprises entre 70% et 100%. Les taux supérieurs à 100% n'ont pas de signification pathologique.

**2.3.3.2.3 Dosage spécifique des facteurs XI et XII :**

Les dosages spécifiques des facteurs de coagulation XI et XII ne sont effectués qu'en cas d'allongement d'un TCA, par méthode chronométrique dans un système TCA, à l'aide de réactifs déficients dans le facteur à doser. Il peut également être réalisé par méthode chromogénique. Les résultats sont exprimés en pourcentage de la normale.

**2.3.3.2.4 Dosage de facteur XI :**

✓ **Principe du test :**

Le principe de dosage consiste à mesurer, en présence de céphaline et d'activateur, le temps de coagulation d'un système où tous les facteurs sont présents et en excès (apportés par le STA-Déficient XI) à l'exception du facteur XI apporté par l'échantillon testé.

✓ **Intervalle de référence :**

Le taux plasmatique du facteur XI est généralement compris chez l'adulte entre 60 et 150%.

Chez le nouveau-né le taux plasmatique du facteur XI est bas (30 à 50% des valeurs de l'adulte).

### 2.3.3.2.5 Dosage du facteur XII :

#### ✓ Principe du test :

Le principe du dosage consiste à mesurer, en présence de céphaline et d'activateurs, le temps de coagulation d'un système où tous les facteurs sont présents et en excès à l'exception du facteur XII (apporté par le STA-ImmunoDef XII) à l'exception du facteur XII apporté par l'échantillon testé.

#### ✓ Intervalles de référence :

Le taux plasmatique du facteur XII est généralement compris chez l'adulte entre 60 et 150%.

Chez le nouveau-né le taux plasmatique du facteur XII est bas environ 50% des valeurs de l'adulte. Le taux de facteur XII peut augmenter jusqu'à 200-300% après un exercice physique violent.

### 2.4 Collecte de données :

La collecte des données est faite par le recensement des déficits constitutionnels isolés en facteurs de coagulation de la voie endogène 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.

---



# *Résultats*



---

## Résultats

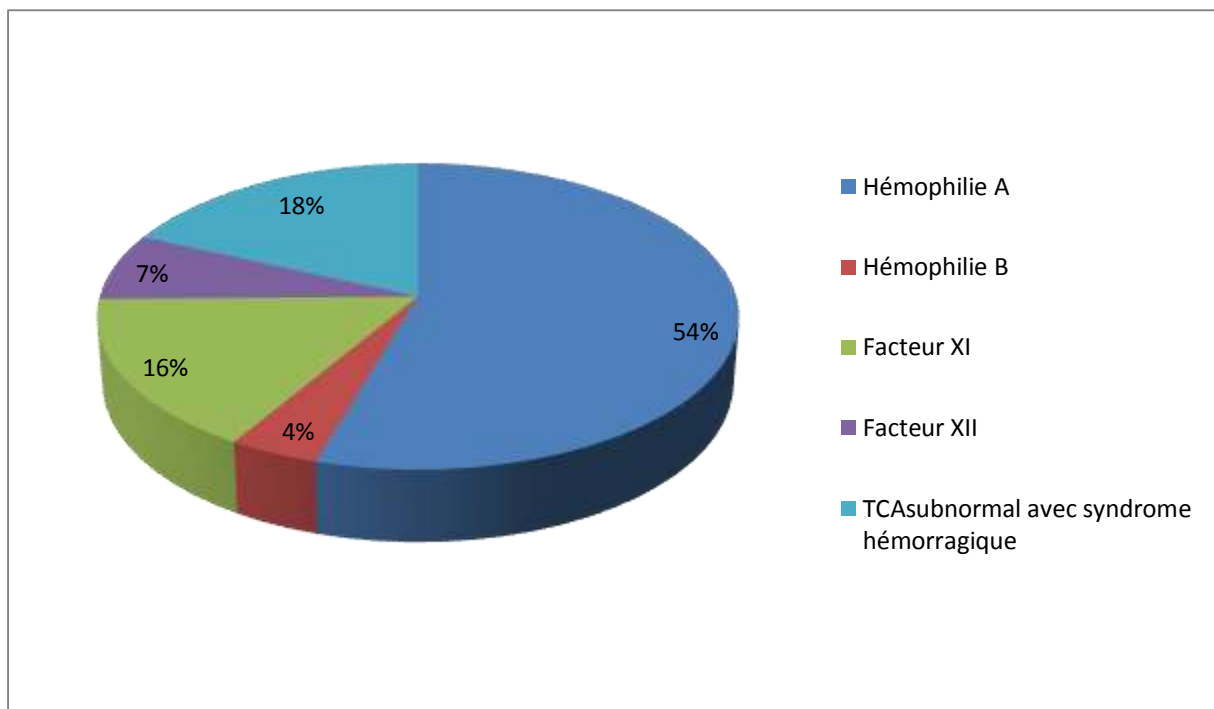
Notre travail rapporte l'expérience du service d'hémodiagnostic de l'hôpital Nedir Mohammed de Tizi-Ouzou, l'un des principaux services prenant en charge les pathologies constitutionnelles hémorragiques de l'hémostase. Il a porté sur 55 patients :

### 1 Description de la population d'étude :

#### 1.1 Classification des patients en fonction du type de déficit en facteurs de la voie endogène :

L'anomalie congénitale dominante est l'hémophilie A avec 30 cas (55%), vient ensuite le déficit en facteur XI avec 9 cas (16%). Le déficit en facteurs XII avec 4 cas (7%), En fin vient l'hémophilie B avec 2 cas (4%).

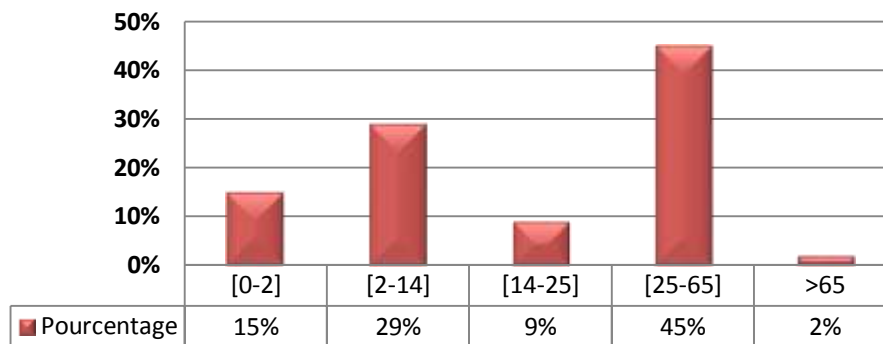
On a aussi rapporté un nombre de 10 patients (18%) qui ont un TCA subnormal avec un syndrome hémorragique sans déficit en facteur de coagulation dosable observée (figure 24) :



*Figure 24 : Répartition de la population d'étude selon le type de déficit.*

#### 1.2 Répartition selon l'âge :

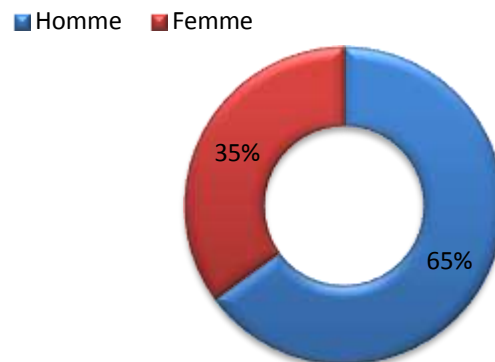
Notre population regroupe toutes les tranches d'âges avec des extrêmes allant du nouveau-né jusqu'à 70 ans : La tranche d'âge 25-65 ans était la tranche la plus dominante (45 %) (Figure 25) :



*Figure 25 : Répartition de la population d'étude selon l'âge.*

### 1.3 Répartition selon le sexe :

L'étude de la répartition selon le sexe retrouve 65% d'homme et 35% de femme. Le sexe ratio H/F est 1.89.



*Figure 26: Répartition de la population d'étude selon le sexe.*

### 1.4 Répartition selon motif d'exploration :

Sur un total de 55 cas, le bilan d'hémostase était réalisé :

- Pour diagnostic d'un syndrome hémorragique post opératoire, c'est le cas de 6 patients (11%) ;
- Pour un syndrome hémorragique actif, c'est le cas de 11 patients (20%) ;
- Pour exploration d'un TCA allongé à répétitions, c'est le cas de 32 patients (58%) ;
- Dans le cadre d'une enquête familiale pour 6 de nos patients (11%) ;

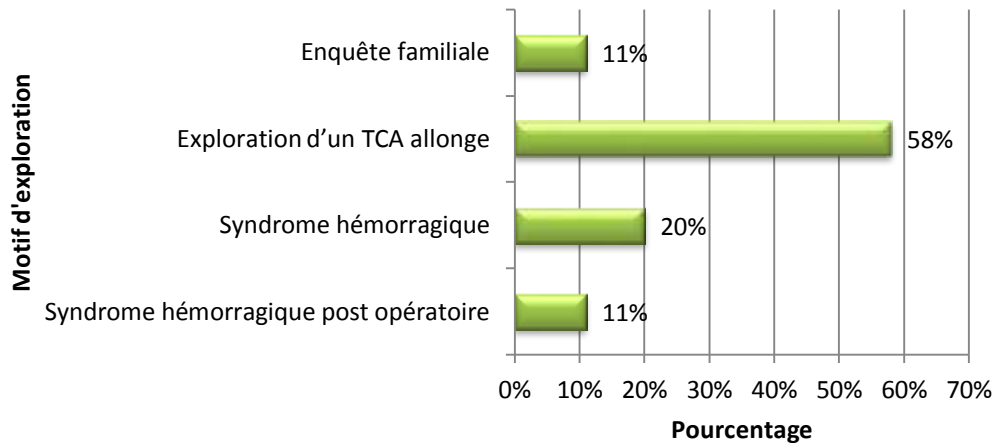


Figure 27 : Répartition de la population d'étude selon le motif d'exploration.

### 1.5 Répartition selon le type de saignement :

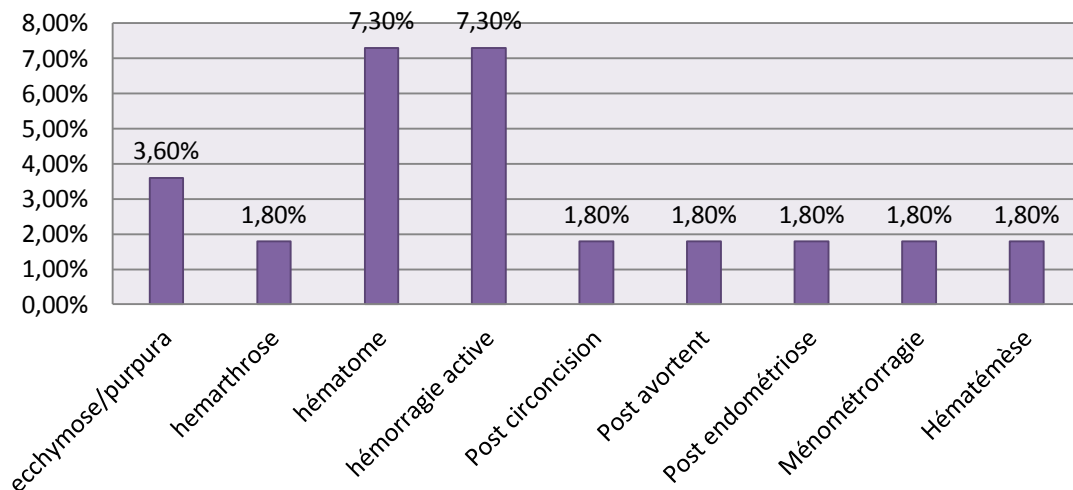


Figure 28 : Répartition de la population d'étude selon le type de saignement.

### 1.6 Répartition selon le service :

Notre population se voit divisées en 2 groupes :

- Un groupe a consulté à titre externe, c'est le cas de la majorité de nos patients (71%) ;
- L'autre groupe est constitué de patients hospitalisés au niveau des services suivants :

ORL (1.8%), urgence de pédiatrie (14.5%), pédiatrie (3.6%), gastrologie (1.8%), hématologie de pédiatrie (1.8%), médecine interne (1.8%), urologie (1.8%), gynécologie (1.8%).

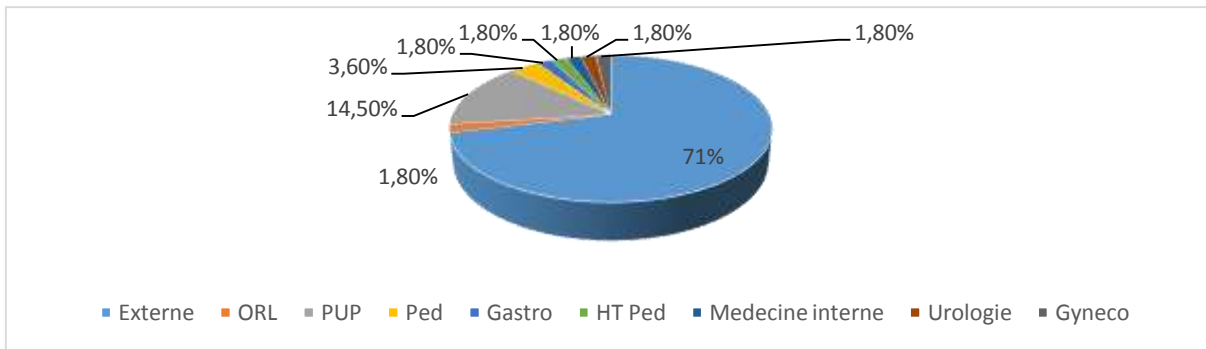


Figure 29: Répartition de la population d'étude selon le service.

- Répartition selon l'année d'admission :

La répartition des 55 dossiers exploités dans cette étude selon l'année d'admission se présente comme suit :

Tableau II : Répartition de la population d'étude selon l'année d'admission.

Année d'admission	2018	2019	2020	2021
Nombre de cas	14	23	11	7
pourcentage	25%	42%	20%	13%

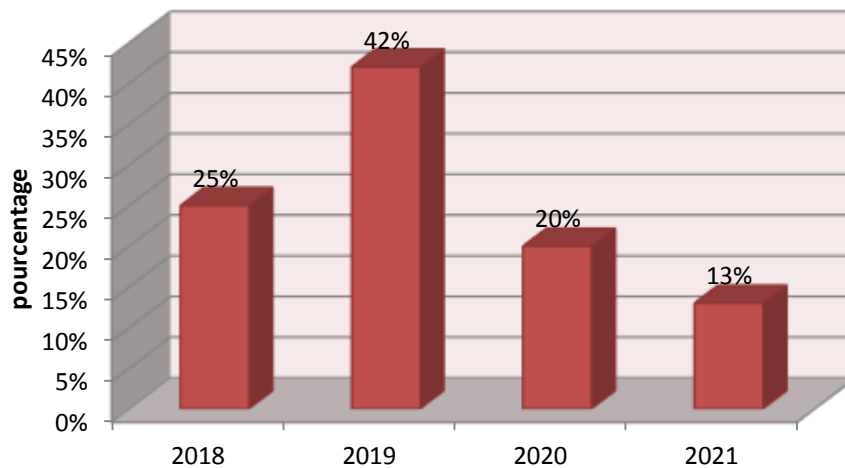


Figure 30 : Répartition de la population d'étude selon l'année d'admission.

### 1.7 Répartition de la population selon les résultats de TCK :

Le rapport TCKM sur TCKT (M pour Malade et T pour Témoin) était inférieur ou égal à 1.2 pour 27% de la population (TCK normal) tandis qu'il est supérieur à 1.2 (TCA allongé) pour 73% restant :

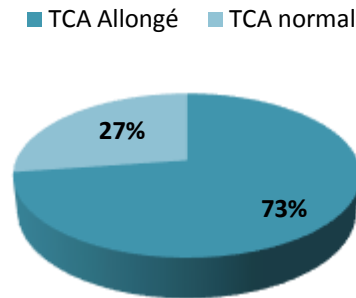


Figure 31 : Répartition de la population d'étude selon les résultats de TCA.

## 2 Description des caractéristiques épidémiologiques et biologiques des déficits constitutionnels isolés des facteurs de coagulation de la voie endogène :

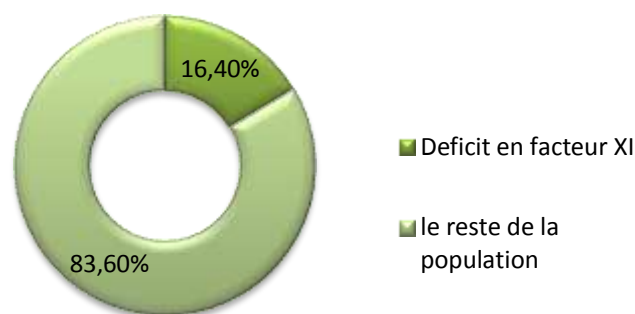
### 2.1 Déficit en facteur XI :

#### 2.1.1 Selon la fréquence :

On a trouvé 9 patients déficients en FXI, qui représentent 16.4% de la population générale, dont une enquête familiale est réalisée.

*Tableau III : La fréquence des cas déficitaires en facteur XI par rapport à la population générale.*

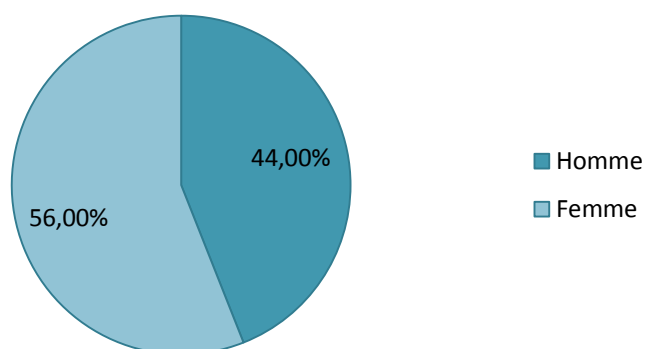
	Nombre de cas	Pourcentage
Déficit en facteur XI	9	16.4%
Le reste de la population	46	83.6%



**Figure 32: La fréquence des cas déficitaire en facteur XI par rapport à la population générale.**

### 2.1.2 Selon le sexe :

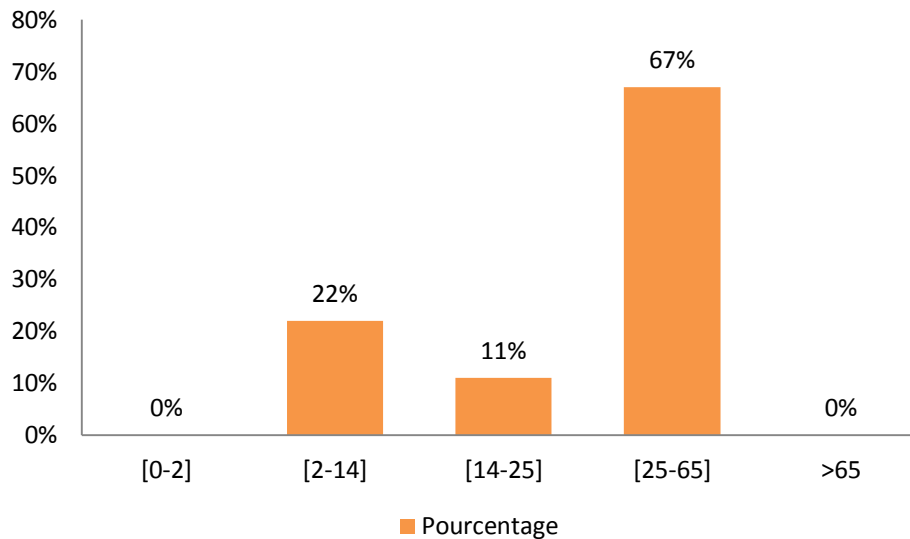
La répartition des déficits isolés en FXI montre une nette prédominance féminine, soit 56% (5 cas) contre 44% (4cas) pour le sexe opposé. Le sexe ratio est de 1.3.



**Figure 33 : Répartition des déficits isolés en facteur XI selon le sexe.**

### 2.1.3 Selon l'âge :

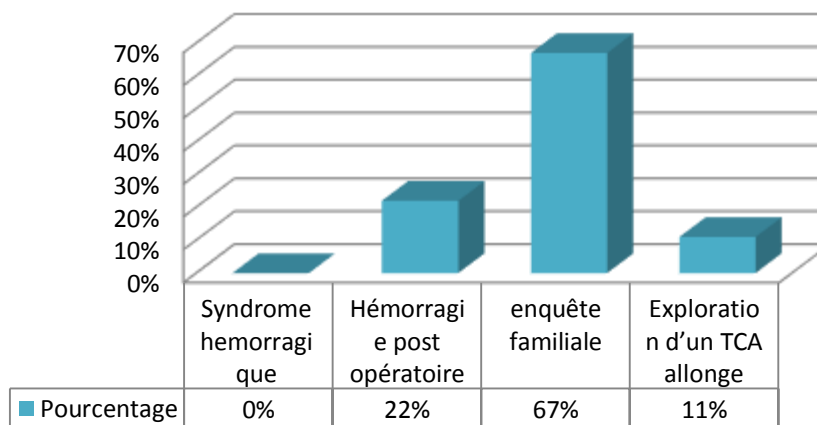
La moyenne d'âge des 9 patients était de 34 ans, allant de 7 ans à 50 ans. La Tranche d'âge 25-65 ans était la tranche la plus dominante (67%).



*Figure 34: Répartition des déficits isolés en facteur XI selon l'âge.*

#### 2.1.4 Selon le motif d'exploration :

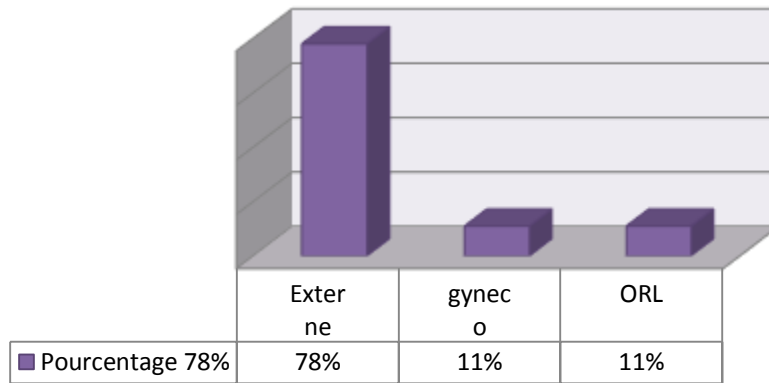
La découverte de ce déficit est lors des hémorragies post opératoire pour 2 patients. les 6 autres étaient découverts lors de la réalisation d'une enquête familiale. Tandis que le patient restant était découvert lors de l'exploration d'un TCA allongé.



*Figure 35: Répartition des déficits isolés en facteur XI selon le motif d'exploration.*

#### 2.1.5 Selon le service :

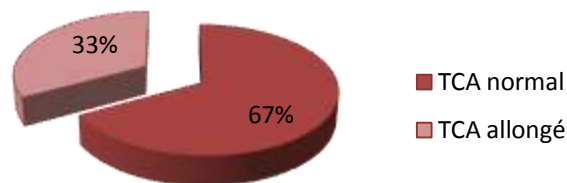
La population déficitaire en facteur XI se divise en 2 groupes ; Le premier a été consulté à titre externe 78% (6 cas) et l'autre a été hospitalisé dans service gynéco et ORL en raison de 11% pour chaque service.



*Figure 36 : Répartition des déficits isolés en facteur XI selon le service.*

### 2.1.6 Selon le résultat de TCK :

Le rapport TCKM sur TCKT (M pour Malade et T pour Témoin) était inférieur ou égal à 1.2 pour 67% de la population (TCK normal) tandis qu'il est supérieur à 1.2 (TCA allongé) pour 33% restant.



*Figure 37: Répartition des déficits isolés en facteur XI selon les résultats de TCK.*

### 2.1.7 Selon le degré du déficit :

Les valeurs :

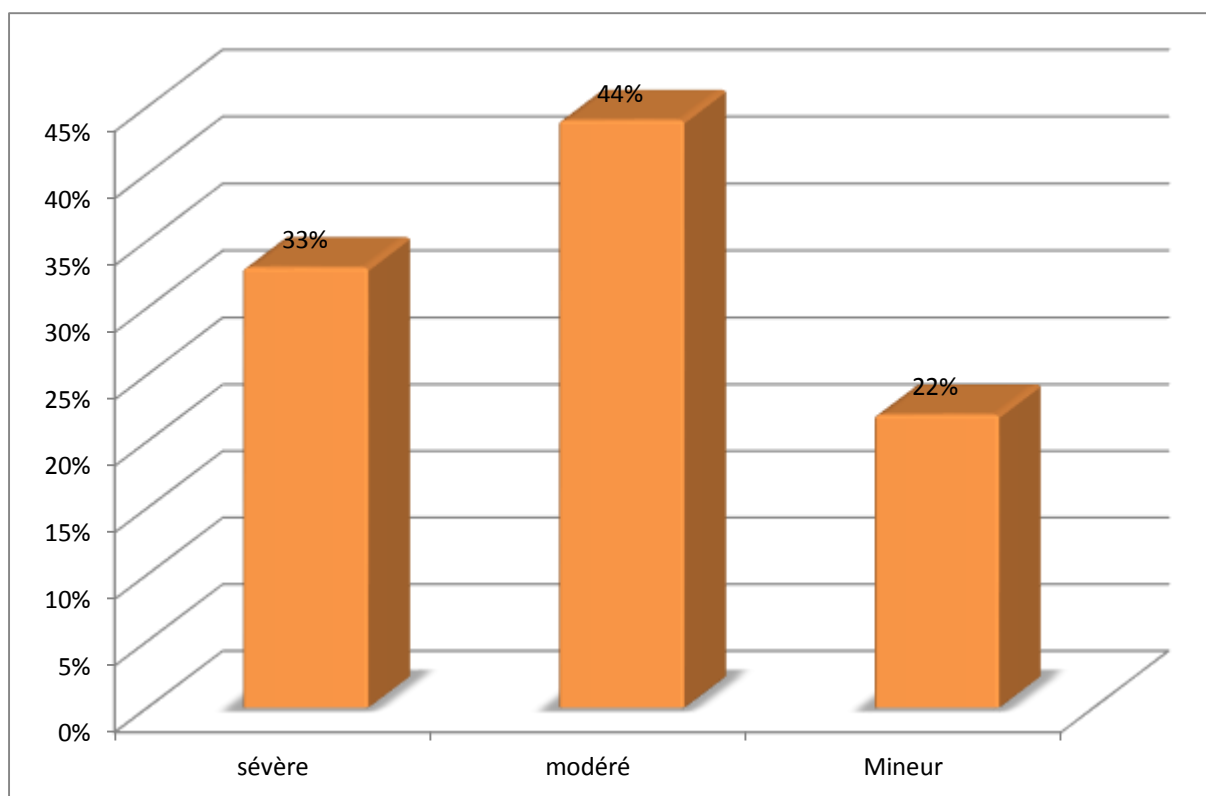
[FXI] <15% : déficit sévère ;

15% < [FXI] >50% : déficit modéré ;

50% < [FXI] >59% : déficit léger.

*Tableau IV : Répartition des cas déficitaires en facteur XI selon le degré du déficit.*

	Sévère	Modéré	Mineur
<b>Nombre de cas</b>	3	4	2
<b>Pourcentage</b>	33%	44%	22%



*Figure 38: Répartition des cas déficitaires en facteur XI selon le degré de déficit.*

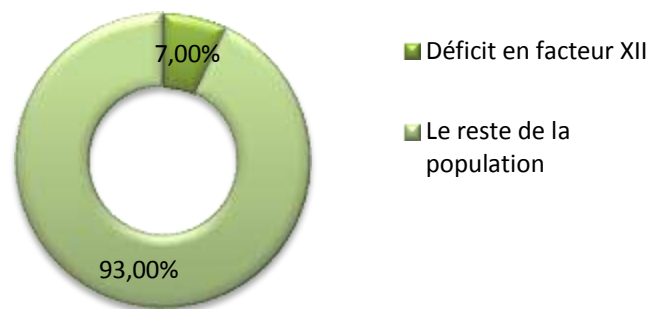
## 2.2 Déficit en facteur XII :

### 2.2.1 Selon la fréquence :

On a trouvé 4 patients déficitaires en FXII, qui représentent 7% de la population générale :

**Tableau V : Fréquence des cas déficitaires en facteur XII par rapport à la population générale.**

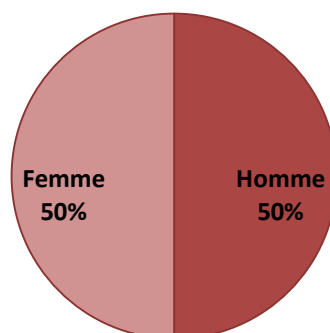
	Nombre de cas	Pourcentage
Déficit en facteur XII	4	7%
Le reste de la population	51	93%



*Figure 39: La fréquence des cas déficitaire en facteur XII par rapport à la population générale.*

### 2.2.2 Selon le sexe :

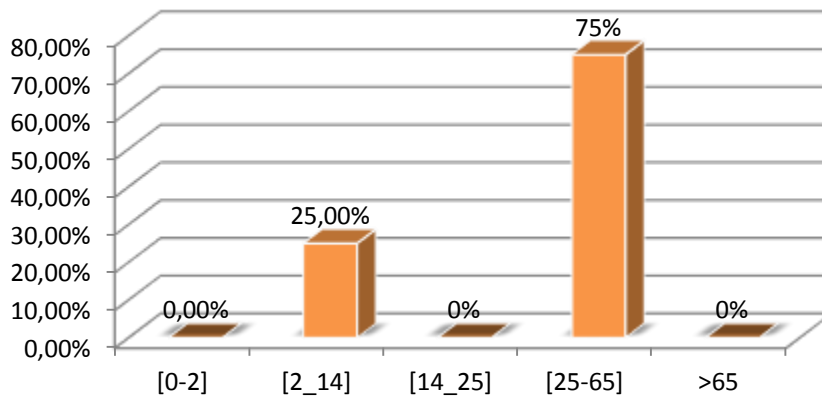
La répartition des déficits isolés en FXII montre une nette égalité, soit 50% contre 50%. Le sexe ratio est de 1.



*Figure 40 : Répartition des déficits isolés en facteur XII selon le sexe.*

### 2.2.3 Selon l'âge :

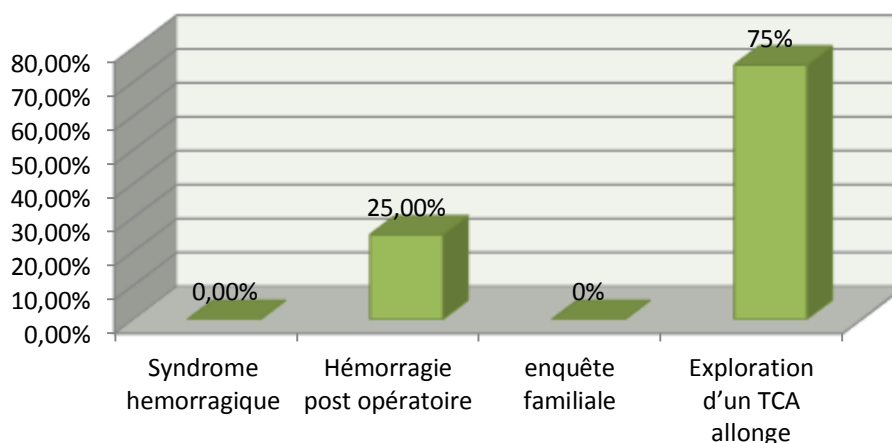
La tranche d'âge des patients déficitaires en facteur XII varie entre 2-14 avec 25% et 25-65 avec 75%.



*Figure 41: Répartition des déficits isolés en facteur XII selon l'âge.*

#### 2.2.4 Selon le motif d'exploration :

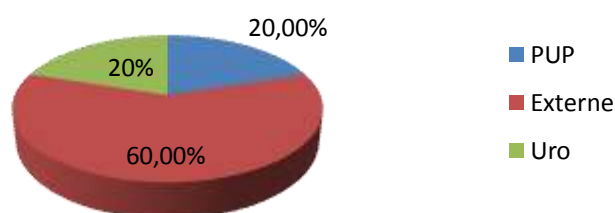
La découverte de ce déficit est lors des hémorragies post opératoire pour 25% des cas ; Tandis que les patients restants ont découvert le déficit lors de l'exploration d'un TCA allongé avec 75%.



*Figure 42 : Répartition des déficits isolés en facteur XII selon le motif d'exploration.*

#### 2.2.5 Selon le service :

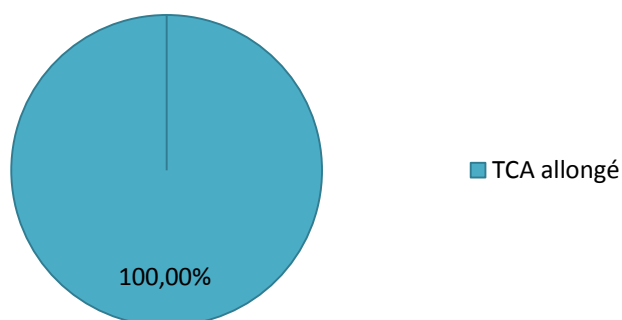
60% de notre population sont venu consulter à titre externe tandis que 20% venu de service PUP et 20% venu du service URO :



*Figure 43 : Répartition des déficits isolés en facteur XII selon le service.*

### 2.2.6 Selon le résultat de TCK :

On a trouvé un TCK allongé pour tous les patients déficitaires en facteur XII (100%).



*Figure 44 : Répartition des déficits isolés en facteur XII selon les résultats TCA.*

### 2.2.7 Selon le degré de déficit :

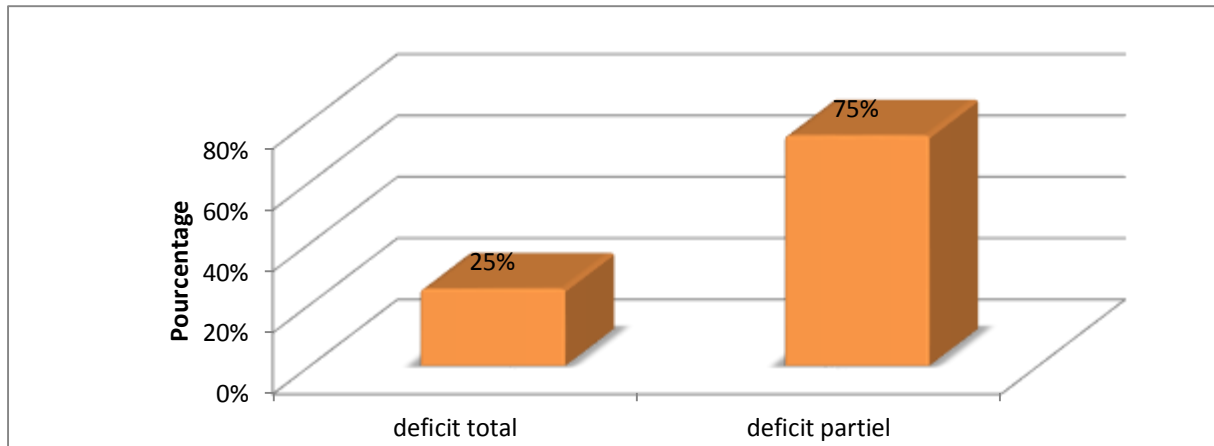
Les valeurs :

[FXII] < 1% : déficit total ;

[FXII] : 1-59% : déficit partiel.

*Tableau VI : Répartition des cas déficitaires en facteur XII selon le degré du déficit.*

	Déficit total	Déficit partiel
<b>Nombre de cas</b>	<b>1</b>	<b>3</b>
<b>Pourcentage</b>	<b>25%</b>	<b>75%</b>



*Figure 45 : Répartition des cas déficitaires en facteur XII selon le degré de déficit.*

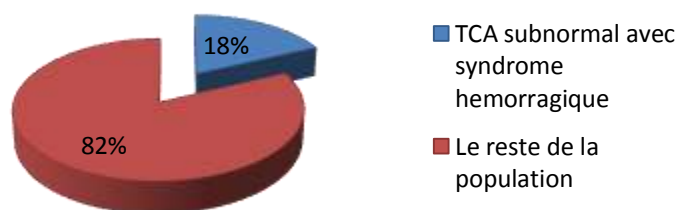
## 2.3 TCK subnormal avec syndrome hémorragique :

### 2.3.1 Selon la fréquence :

On a obtenu 18% de nos patients présentant un TCA subnormal avec un syndrome hémorragique.

*Tableau VII : Fréquence des patients ayant un TCA subnormal avec syndrome hémorragique par rapport à la population générale.*

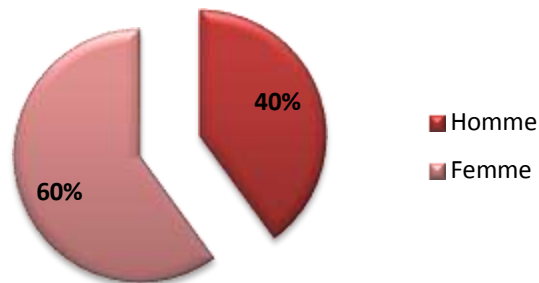
	Nombre de cas	Pourcentage
<b>TCA subnormal avec syndrome hémorragique</b>	10	18%
<b>Le reste de la population</b>	45	82%



*Figure 46 : La fréquence des patients ayant un TCA subnormal avec un syndrome hémorragique par rapport à la population générale.*

### 2.3.2 Selon le sexe :

De ces 18% on a trouvé une nette prédominance féminine avec 60% de femme contre 40% d'homme :

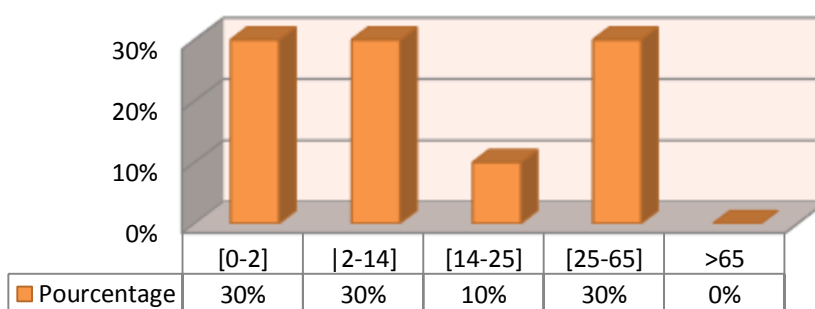


*Figure 47 : La répartition des patients ayant un TCA subnormal avec un syndrome hémorragique selon le sexe.*

### 2.3.3 Selon l'âge :

Nous remarquons que chez les 10 patients, l'âge ne dépasse pas 65 ans dont :

- Patients ont une tranche d'âge varie entre 0-2 ans ;
- Patients ont une tranche d'âge varie entre 2-14 ans ;
- 3 patients ont une tranche d'âge varie entre 25-65 ans ;
- Et un patient fait partie de la tranche d'âge 14-25 ans.

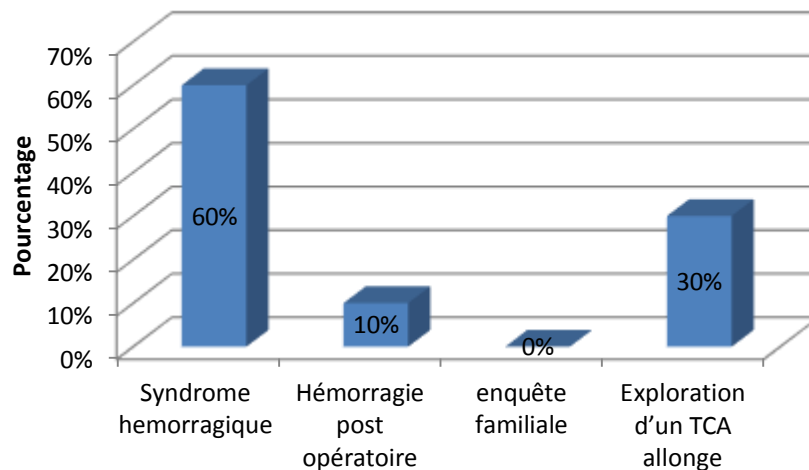


*Figure 48 : La répartition des patients ayant un TCA subnormal avec un syndrome hémorragique selon l'âge.*

### 2.3.4 Selon le motif d'exploration :

Ces patients sont présentés après un syndrome hémorragique pour 60% des cas ou après des hémorragies post opératoire pour 10% des cas ;

Le reste ont été découvert après exploration d'un TCA subnormal voir 30% des cas :

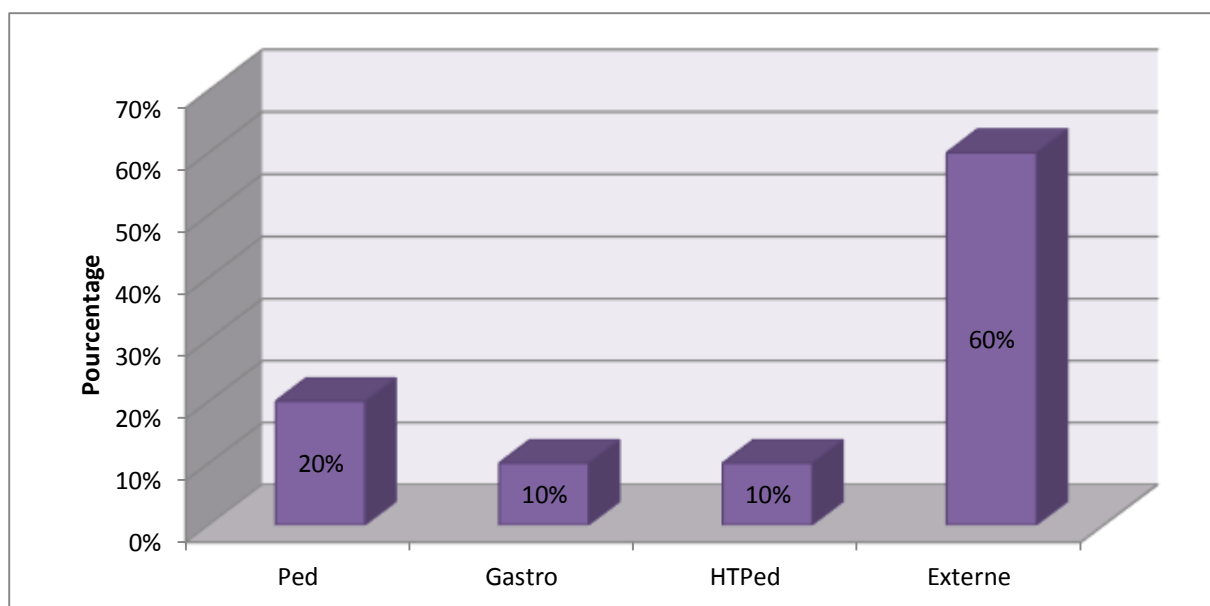


*Figure 49: La répartition des patients ayant un TCA subnormal avec un syndrome hémorragique selon le motif d'exploration.*

### 2.3.5 Selon le service :

Les patients à TCA subnormal avec un syndrome hémorragique représentent différents services dont :

- 60% des cas se présentent à titre externe ;
- 20% des cas venus du service de pédiatrie (Ped) ;
- 10% venus de service Gastrologie (Gastro) ;
- 10% venus de service hémato-pédiatrie (HTPed).



*Figure 50 : La répartition des patients ayant un TCA subnormal avec un syndrome hémorragique selon le service.*

### 3 Résultat de l'enquête familiale

L'origine constitutionnelle des déficits isolés en FXI a été confirmée par une enquête familiale chez 6 de nos patients. Pour les 3 patients restants, l'enquête familiale n'a pas été réalisée.

**Famille I** : Le caractère familial du déficit en FXI est retrouvé chez la mère avec un taux de 1.7% et l'enquête familiale réalisée pour ces enfants nous a donné 5 bilans positifs pour le déficit en facteur XI.

**Les résultats de la mère :**

*Tableau VIII : Résultat du bilan d'hémostase et le taux du facteur XI de la mère.*

	TP (%)	TCK (sec)	Fibrinogène	Taux de facteur XI
<b>La mère</b>	94%	100 secs	4.9 g/l	1.7%
<b>Valeurs normales</b>	70 à 100%	30 secs	2 à 4g/l	60% - 150%

Les résultats des enfants :

*Tableau IX : Résultat du bilan d'hémostase et du taux du facteur XI des enfants de la mère déficitaire en facteur XI.*

	TP%	TCK (sec)	Fibrinogène	Taux de facteur XI
<b>Fille 1</b>	83%	32 secs	2.7g/l	40%
<b>Fille 2</b>	94%	34 secs	3.5g/l	35%
<b>Fils 1</b>	88%	33 secs	2.4g/l	48%
<b>Fils 2</b>	99%	33 secs	2.6g/l	55%
<b>Fils 3</b>	83%	33 secs	3.5g/l	43%
<b>Valeurs normales</b>	70 à 100%	30 secs	2 à 4g/l	60% - 150%

---



# *Discussion*

---



## Limite de l'étude :

Durant l'élaboration de notre thèse, nous avons rencontré quelques difficultés :

- Liées au caractère rétrospectif de l'étude puisque ce type d'étude repose sur la récolte de données à partir des dossiers archivés au CHU. Les informations nécessaires à l'étude sont parfois non mentionnées ou incomplètes : antécédents personnels ou familiaux, données de l'interrogatoire, date de naissance, groupage, consanguinité, clinique, ....
- L'enquête familiale non effectuée pour tous les patients déficitaires ;
- Les patients perdus de vue.

## Discussion :

Notre étude s'est intéressée aux patients porteurs d'un déficit constitutionnel isolé en facteur XI et en facteur XII de la coagulation sanguine qui sont soit hospitalisé ou se sont présentés à titre externe au niveau de l'unité d'hémostase du laboratoire d'hémobiologie du CHU NEDIR Mohammed de Tizi Ouzo sur une période allant de 03/01/ 2018 au 30/06/2021.

Dans un premier temps, nous avons voulu donner un aperçu global sur la fréquence et les différentes caractéristiques épidémiologiques et cliniques de ces déficits, et puis les comparer aux données de la littérature. Nous rapportons une série de 9 patients atteints de déficit constitutionnel isolé en facteur XI et une série de 4 patients déficitaires en facteur XII.

## Paramètres généraux :

Notre étude est portée sur 55 patients venus pour exploration d'un trouble de la voie endogène de la coagulation dont 23 % de ces patients présentaient un déficit isolé en facteur XI et en facteur XII.

### 1 Déficit en facteur XI :

#### 1.1 Fréquence :

D'après nos résultats, l'anomalie congénitale dominante est l'hémophilie A avec 30 cas (55%), vient ensuite le déficit en facteur XI avec 9 cas (16%). Le déficit en facteurs XII avec 4 cas (7%), En fin vient l'hémophilie B avec 2 cas (4%).

On constate une prédominance de déficit en facteur XI par rapport à l'hémophilie B ce qui est contradictoire aux données de la littérature ou on trouve le déficit en facteur XI est beaucoup plus rare que l'hémophilie B.

**Le tableau** ci dessous représente les résultats de quelques études sur la fréquence du déficit en facteur XI au niveau de différents pays comparés à notre résultat : [126] [127]

*Tableau X : Les résultats des différentes séries concernant les nombres de cas et sa fréquence relative.*

Déficit	Côte d'ivoire	Nord d'inde	Italie	Institut de veille de France	Notre série
FXI	0 (0%)	1(1.5%)	60(1.3%)	111(2.76%)	9(16%)
Nombre de patients total	42	67	4286	4018	55

On peut constater d'après ce tableau que le déficit en facteur XI est rare dans le monde entier. Ainsi il est difficile d'établir de façon précise la prévalence de cette maladie puisque plusieurs personnes, particulièrement les hommes, présentent peu de symptômes et sont par conséquent peu portés à consulter un médecin pour obtenir un diagnostic. La prévalence des formes homozygotes est estimée à 1/ 1 000 000. Dans la population américaine par exemple, une personne sur 100 000 reçoit un diagnostic de déficience en facteur XI.

La population juive d'origine ashkénaze ainsi que d'autres groupes isolés font exception à la règle, puisqu'ils sont beaucoup plus touchés, avec une prévalence pouvant atteindre 8 % dans ces populations. Cette prévalence comprend des personnes atteintes par un seul gène anormal et celles atteintes par deux gènes anormaux, ce qui en fait le désordre génétique le plus commun retrouvé dans ces populations. Ce déficit en facteur XI est également fréquent dans la population basque française. Ceci s'explique par la plus grande probabilité que, dans un groupe isolé par des contraintes géographiques, culturelles, religieuses ou autres, des parents porteurs d'un ou plusieurs gènes défectueux conçoivent des enfants porteurs de ce même gène défectueux [128].

## 1.2 Les données épidémiologiques :

### ▪ Le sexe :

Contrairement à l'hémophilie classique (déficience en facteur VIII) qui affecte plutôt les garçons, la déficience en facteur XI n'a aucune prédilection de sexe et touche autant les filles que les garçons. Le gène de la déficience en facteur XI se situe sur le chromosome 4 et se retrouve également chez les filles et les garçons.

Nous avons eu des patients des deux sexes avec un sex-ratio de 1.3 en faveur des femmes. Cette prédominance féminine serait due à l'aspect gynécologique et obstétrique.

Les femmes ressentent plus intensément les effets de la maladie, comparativement aux hommes ; Un flux menstruel abondant, des saignements excessifs après un accouchement, un avortement volontaire ou spontané (fausse couche) ou lors d'une chirurgie de type gynécologique sont des situations avec lesquelles les femmes sont confrontées régulièrement.

### ▪ L'âge :

Les patients reçus dans le cadre de notre étude, étaient âgés de 7 à 50 ans avec une moyenne d'âge de 34ans.

Nos résultats sont différents de ceux publiés par l'Institut de Veille Sanitaire de France qui a mené une étude au sein d'une cohorte française de patients atteints de maladies hémorragiques héréditaires. En effet, l'âge des patients de leur étude était compris entre 0 et 98 ans et la médiane d'âge était supérieure à 28 ans, tandis que la tranche d'âge majoritaire obtenue au cours d'une étude réalisée à la côte d'ivoire était de 1 à 61 ans avec une médiane de 19 ans.

La tranche d'âge la plus rencontrée dans cette étude est celle des adultes (entre 25 et 65 ans) à raison de (67%). Cela s'explique par le fait que ces maladies sont pour la plupart asymptomatiques ; vient ensuite la tranche d'âge [2-14] avec 22% et en fin 11% ont été rapporté pour la tranche d'âge [14-25].

Par contre aucun cas de la tranche d'âge [0-2] ans à été recensé. En effet. Le facteur XI sanguin est naturellement légèrement abaissé à la naissance et se normalise vers l'âge de six mois. Il est donc difficile d'établir un diagnostic et un plan de traitement précis avant l'âge 6 mois [128][126].

### 1.3 Les résultats des examens biologiques :

#### ▪ Le motif d'exploration :

La découverte de ce déficit est lors des hémorragies post opératoire pour 2 patients dont une a souffert d'un hématome et une autre d'hémorragie post endométriose. Ce résultat se justifie essentiellement par le fait que ce sont ces signes cliniques graves et inquiétants qui attirent l'attention du patient ou de son entourage. Cela motivera la consultation d'un spécialiste et permettra de poser le diagnostic de l'affection chez le patient. Les 6 autres étaient découverts lors de la réalisation d'une enquête familiale à la recherche de déficit ce qui montre l'importance de cette dernière dans le dépistage des formes asymptomatiques. Le patient restant était découvert lors de l'exploration d'un TCA allongé.

Aucun cas d'un syndrome hémorragique a été reporté ça s'explique par le fait que 25% de sujets sains présentent également des saignements de ce type tels que les épistaxis, gingivorragie ou pour les femmes des saignements post partum considéré comme important ou encore des ménorragies ce qui engendre une négligence de la population à consulter après manifestation de cette symptomatologie [129].

Comparant à l'étude de Côte d'Ivoire où ils ont trouvé dans 64,4% des cas un syndrome hémorragique avec une nette prédominance des hémarthroses et des hématomes représentant respectivement 33,3% et 32,3% des signes cliniques retrouvés. Ces hémarthroses se localisaient essentiellement au niveau des genoux dans 83,3% des cas. Cette localisation préférentielle des manifestations hémorragiques a également été mise en évidence par l'Institut de Veille de France. Elle avait en effet noté que les articulations concernées en orthopédie chez leurs patients étaient les genoux dans plus de la moitié des cas (53%) [126].

#### ▪ Service :

La population déficitaire en facteur XI se divise en 2 groupes : Le premier a été consulté à titre externe 78% (6 cas) et l'autre a été hospitalisé dans service gynéco et ORL en raison de 11% pour chaque service.

On note que les services gynéco et ORL prennent en charge les interventions à haut risque de saignement telles que les chirurgies impliquant les muqueuses buccales, nasales, génitales ou urinaires, extractions dentaires, amygdalectomie et ablation de l'utérus ou de la prostate qui sont des tissus à activité fibrinolytique élevées favorisant ainsi les hémorragies.

Les personnes souffrant d'une déficience en facteur XI sont considérées comme des hémophiles. Comme les autres hémophiles, elles ont des saignements anormaux à cause d'une

déficience en facteur de coagulation. Cependant la nature et la fréquence des saignements ainsi que le traitement de la déficience en facteur XI diffèrent passablement de celles des autres types d'hémophilie [128].

### **Symptômes de saignements :**

La tendance à saigner des muqueuses est typique de la déficience en facteur XI. Les patients doivent être particulièrement vigilants aux signes et symptômes associés à ce type de saignement et consulter rapidement un médecin ou leur centre de traitement d'hémophilie lorsqu'ils surviennent. Voici une liste de symptômes de saignements susceptibles d'entraîner rapidement une anémie sévère pouvant aller jusqu'à un besoin de transfusion :

- Des selles noires ;
- Présence de sang dans les vomissements ;
- Des changements de serviettes sanitaires ou tampons fréquents et sur une période prolongée ;
- Saignement de nez prolongé et/ou fréquent ;
- Sang dans les urines ;
- Saignement du site d'extraction d'une dent qui se prolonge de plus de quelques heures après l'intervention.

#### **▪ Résultats de TCK :**

A propos des explorations de la coagulation, nous pouvons noter que parmi les 9 patients de notre étude, 3 uniquement avaient un TCA allongé ceci permet de nous renseigner d'une mauvaise sensibilité du TCA dans les contextes de déficit en facteur XI. Les 6 patients restant ont subi un dosage en facteur XI alors que le TCA était normal pour diverses raisons. Pour certains, il s'agissait d'une enquête familiale et pour d'autres, nous étions dans le cadre du suivi avec des TCA antérieurs allongés.

Dans la littérature, une étude menée sur 140 patients présentant un déficit en facteur XI, trouvait une sensibilité du TCA à 78 et 88 % pour les deux réactifs testés (SynthASil™ et SynthAFax™) (50). La variation des résultats rendus d'un laboratoire à un autre peut s'expliquer, en partie, par l'emploi de réactifs dotés de sensibilités différentes. Nous avons comptabilisé dans notre travail 8 patients avec un déficit sévère [130].

- **Degré de déficit en facteur :**

Nous avons comptabilisé dans notre travail 3 patients avec un déficit sévère (33 %), 4 patients avec un déficit modéré (44%) et 2 patients présentant un déficit mineur (22%).

Pour des raisons encore inexplicables, la tendance aux saignements n'est pas toujours directement proportionnelle au niveau de facteur XI sanguin. Deux personnes avec des taux de facteurs XI similaires peuvent parfois présenter des symptômes complètement différents. Il est donc très difficile de prédire la sévérité et la fréquence des saignements simplement en se basant sur le pourcentage de facteur XI sanguin. Cependant l'histoire personnelle et familiale de saignement est prédictive d'une tendance à saigner tout en considérant qu'elle peut être variable dans le temps chez un même individu.

Le Centres de Ressources et de Compétences des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC) a fait une étude non-interventionnelle, multicentrique, menée entre 2006 et 2009 pour laquelle 44 déficits constitutionnels avaient été étudiés. Seuls les patients traités pour leur déficit étaient inclus, ce qui représentait un biais majeur. Leur population comptait ainsi 66 % de déficits sévères.

Bien qu'il n'y ait pas de corrélation stricte entre le taux de facteur XI et la survenue événements hémorragiques, les patients avec un déficit sévère ont tendance, de façon Générale, à saigner que ceux avec un déficit modéré. De ce fait, ils ont Davantage recours à une prise en charge thérapeutique. Une forte tendance à saigner peut s'expliquer par la coexistence de deux maladies héréditaires qui affectent la coagulation du sang chez un même individu. La maladie de von Willebrand par exemple est une anomalie de la coagulation relativement fréquente puisqu'elle touche jusqu'à 1 % de la population et que les symptômes de cette condition sont similaires à la déficience en facteur XI [131].

Certains groupes restreints, comme la population juive ashkénaze, ont hérité des formes plus graves de la maladie qui se manifeste par des épisodes hémorragiques plus importants et plus fréquents. Les formes graves sont soit reliées à une mutation plus importante ou à la présence de 2 gènes défectueux [128].

## **2 Déficit en facteur XII :**

### **2.1 Fréquence :**

On a retrouvé 4 patients déficients en FXII, qui représentent 7% de notre population.

Dans la littérature, une prévalence de 2,3% a été rapportée dans une étude sur 300 patients présentant des complications. Les patients homozygotes ont des niveaux non détectables de facteur XII, tandis que les individus hétérozygotes ont des niveaux variables allant de 20 à 60 % [119]. Cette déficience en facteur XII est une affection extrêmement rare. Elle touche une personne sur un million. Les niveaux de facteur XII sont plus bas chez les patients asiatiques que chez les autres groupes de la population. Elle n'est pas encore très bien connue des professionnels de la santé car dans la plupart des cas elle est asymptomatique et n'entraîne pas de trouble hémorragique, même lorsqu'elle est sévère avec un temps de céphaline activée très allongé. De ce fait les patients sont peu portés à consulter un médecin pour obtenir un diagnostic [128].

## 2.2 Les données épidémiologiques :

### ▪ Le sexe :

La répartition des déficits isolés en FXII montre une nette égalité, soit 50% d'homme contre 50 % de femme Le sexe ratio est de 1 ; ceci s'explique que le gène défectueux dans la déficience en facteur XII est situé sur un chromosome qui n'est pas responsable du sexe de l'enfant (chromosomes 5). Par conséquent, les filles peuvent en être atteintes autant que les garçons.

La déficience en facteur Hageman est le plus souvent une condition autosomique récessive, mais une hérédité autosomique dominante est également rapportée [128].

### ▪ L'Age :

Les patients reçus dans le cadre de notre étude, étaient âgés de 6.5ans à 45ans avec une moyenne d'âge de 36ans

La tranche d'âge la plus rencontrée dans cette étude est celle des adultes (entre 25 et 65 ans) à raison de (75%). Cela s'explique par le fait que ces maladies sont pour la plupart asymptomatiques ; vient ensuite la tranche d'âge [2-14] avec 25% ceci s'explique que Chez l'enfant, les thromboses sont moins fréquentes que chez l'adulte qui est favorisée par le déficit en facteur XII ainsi que chez les enfants l'allongement de TCA est due majoritairement a la présence d'ACC ceci est superposable a une étude rétrospective chez 27 enfants âgés de plus d'un an et de moins de 18 ans consultant en pédiatrie au CHU de Nice (urgences et/ou consultations pédiatriques non programmées) entre juillet 2006 et mars 2008, pour lesquels était réalisé un bilan d'hémostase quel que soit le motif d'admission. Ont été retenus pour

l'analyse les enfants présentant un allongement isolé du TCA (15 filles, 12 garçons, âge moyen 6,17 ± 4,6 ans) Dans dix cas sur 27 l'allongement du TCA s'associe à celui du TCK, dont quatre sont porteurs d'un ACC, quatre cas, des déficits en facteurs de la voie endogène de la coagulation (facteurs VIII, XI et XII) s mis en évidence 2 déficitaires en facteur IX, un anticorps antithrombine transitoire chez une fillette et un déficit constitutionnel en facteur Hageman (XII) chez un autre patient[132].

L'incidence des thromboses est très faible en pédiatrie, estimé à 0,07 cas pour 10000 enfants [133].

### **2.3 Les résultats des examens biologiques :**

#### **▪ Motif d'exploration :**

La découverte de déficit en facteur XII était lors des hémorragies post opératoire à raison de 25% des cas et ceci était représenté par des avortements à répétition ceci peut être expliqué que des mécanismes compensateurs de l'action fibrinolytique du facteur XII faisant intervenir les plaquettes, les IgM et le complément favorisent la lyse du caillot malgré le déficit [134].

Les patients restants ont découvert leur déficit lors de l'exploration d'un TCA allongé à raison de 75% des cas.

#### **Les étiologies de l'allongement de TCA étaient dû à :**

- Un déficit constitutionnel de facteur XII ;
- Un déficit acquis de facteur XII tel que :

#### **▪ Le syndrome néphrotique :**

Nous avons rapporté une diminution de taux de facteur XII lors d'un syndrome néphrotique, Ce résultat est superposable avec une étude faite au Maroc dans le service de néphrologie au CHU Ibn Sina montrant que Les anomalies de l'hémostase au cours du syndrome néphrotique sont liées à une fuite urinaire des molécules de petits poids moléculaires ou bien à une augmentation générale de la synthèse protéique hépatique par « entraînement » autour de la synthèse prioritaire d'albumine. L'élévation de la synthèse protéique par le foie n'est pas suffisante pour compenser la perte urinaire des protéines ayant un PM < 70 kDa d'où la tendance à la baisse de l'activité du facteur XII à PM bas au cours de ce syndrome [135].

- **Service :**

La population déficitaire en facteur XII se divise en 2 groupes ; Le premier a été consulté à titre externe 60% (2cas) et l'autre a été hospitalisé dans service URO et PUP en raison de 20% pour chaque service.

Concernant le patient pris en charge par le service URO, il a été diagnostiqué d'un syndrome néphrotique ce qui justifie donc l'origine de déficit de facteur XII.

L'autre est un enfant de 6ans diagnostiqué comme déficitaire dans le service PUP en raison d'un allongement de TCA. Les troubles de la coagulation chez l'enfant constituent un problème préoccupant du fait des complications qu'ils entraînent potentiellement (hémorragies ou thromboses), leur exploration nécessite des conditions de prélèvement et une stratégie d'analyse bien établies conduisant parfois, devant un allongement isolé du temps de cephaline avec activateur (TCA), à la mise en évidence fortuite d'un anticoagulant circulant (ACC). Cette situation est embarrassante pour le pédiatre et/ou l'anesthésiste devant répondre à l'inquiétude des parents. Ainsi que La déficience en facteur XII est habituellement découvert accidentellement lors de prise de sang de routine avant une chirurgie ou s'il y a une histoire familiale de problème de coagulation et ne cause pas de saignements anormaux. Il a été démontré que les personnes atteintes d'une déficience en facteur XII peuvent avoir un risque plus élevé de formation de caillots dans la circulation sanguine « thrombose » [128] mais selon la littérature l'incidence des thromboses est très faible en pédiatrie, estimé à 0,07 cas pour 10000 enfants [137].

- **Résultat TCK :**

Notre travail a rapporté un TCK allongé pour tous les patients déficitaires en facteur XII (100%) Prouvant une bonne sensibilité du test. Ceci n'est pas concordant avec les données de la littérature où s'est montré une proportionnalité inverse significative entre le FXII et le TCA [125].

- **Degré de déficit en facteur XII :**

Dans notre série les déficits totaux en FXII présentent 20% des cas contre 80 % des déficits partiels ce qui concorde avec une étude transversale menée sur 150 patients consécutifs présentant une occlusion veineuse centrale ou de branche rétinienne en USA ; ils ont trouvé 23% de déficit total, 53 % de déficit partiel et 24 % des déficits non classables [138].

### **3. TCA subnormal avec un syndrome hémorragique :**

Nous avons comptabilisé dans notre étude 18% de notre population ayant un TCA subnormal avec des antécédents hémorragique sans déficits en facteur de coagulation dosables à notre niveau ni présence d'anticoagulants circulants, dans ce cas des déficits en facteurs de la phase contact plus rarement recherchés (Kininogène de haut poids moléculaire et la prékallikréine) peuvent être la cause derrière cette symptomatologie.

---



---

***Conclusion et recommandation***

---



---

## CONCLUSION

---

### **Conclusion :**

La pathologie constitutionnelle de l'hémostase reste méconnue. Le problème ne se pose généralement pas lorsque cette pathologie est diagnostiquée et connue chez la famille. La problématique se pose lorsque celle-ci doit être diagnostiquée De Novo. Parmi ces pathologies on a les déficits isolés en facteur XI et en facteur XII.

Le dépistage de ces maladies est basé d'une part, sur l'interrogatoire minutieux du patient à la recherche de manifestations hémorragiques ou thrombotique permettant d'établir l'histoire de la maladie et d'autre part sur le bilan d'hémostase de routine. En suite vient Le dosage spécifique de ces facteurs, en vue de poser le diagnostic de certitude de ces affections.

Notre étude a mis en évidence une population de 55 patients explorés pour trouble de la voie endogène de la coagulation durant une période étalée sur trois ans et demi au niveau de l'unité d'hémostase du laboratoire d'hémobiologie du CHU de Tizi-Ouzou. Le déficit constitutionnel isolé en facteur XI a été retrouvé chez 16 % des patients contre 7% de déficit isolé en facteur XII et aussi on a obtenu 18% de cas présentait un TCA allongé sans déficit en facteur de coagulation dosable ni présence d'anticoagulant.

Presque la quasi-totalité de ces déficits sont découverts fortuitement ; lors d'un syndrome hémorragique post opératoire ou après un syndrome hémorragique actif. ; Lors de l'exploration d'un TCA allongé ou encore lors d'une enquête familiale.

Même si les déficits en facteurs XI et XII font partie des maladies héréditaires rarissimes, ils sont présents dans notre région avec une émergence importante du déficit en FXI donc il serait bénéfique de sensibiliser les gens à consulter devant toute manifestation hémorragique ou thrombotique.

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, et de connaître les prévalences respectives de chaque type de déficit particulièrement les formes sévères serait légitime. 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.



*Références*  
*bibliographiques*



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

### BIBLIOGRAPHIE :

#### Articles

- [1] « hemostase\_1997 ». Consulté le: Juilly. 16, 2021. [En ligne]. Disponible sur:  
[http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module2/circ/apprentissage/intranet/pb2/hemostase\\_polycop.pdf](http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module2/circ/apprentissage/intranet/pb2/hemostase_polycop.pdf)
- [2] E. Masson, « Hémostase : physiologie et principaux tests d'exploration », *EM-Consulte*.  
<https://www.em-consulte.com/article/689865/hemostase-physiologie-et-principaux-tests-d-explor> (consulté le juin 24, 2021).
- [3] R. Djammel, D. Bouzidi, et A. A. Ayat, « Contribution à l'étude de l'effet hémostatique des graines de Nigelle Sative L », 2018, Consulté le: juin 24, 2021. [En ligne]. Disponible sur:  
<http://localhost:8080/xmlui/handle/123456789/5633>
- [4] « physiologie de l'hémostase ». <https://doczz.fr/doc/1698141/physiologie-de-l-h%C3%A9mostase> (consulté le juin 24, 2021).
- [5] « FACTEUR\_WILLEBRAND.pdf ». Consulté le: avr. 09, 2021. [En ligne]. Disponible sur:  
[https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/FACTEUR\\_WILLEBRAND.pdf](https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/FACTEUR_WILLEBRAND.pdf)
- [6] G. Marguerie, « Le fibrinogène, facteur multifonctionnel de l'hémostase », *médecine/sciences*, vol. 2, n° 5, p. 260, 1986, doi: 10.4267/10608/3493.
- [8] G. C. Troy, « An Overview of Hemostasis », *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, vol. 18, n° 1, p. 5-20, janv. 1988, doi: 10.1016/S0195-5616(88)50003-7.
- [9] D. J. Aframian, R. V. Lalla, et D. E. Peterson, « Management of dental patients taking common hemostasis-altering medications », *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology*, vol. 103, p. S45.e1-S45.e11, mars 2007, doi: 10.1016/j.tripleo.2006.11.011
- [11] Butenas, Mann, et Butenas, « [No title found] », *Biochem. Mosc.*, vol. 67, n° 1, p. 3-12, 2002, doi: 10.1023/A:1013985911759.

#### Livres

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

[7] « Aide-mémoire d'hémostase GOUAULT-HEILMANN Michèle », *Librairie Lavoisier*.  
<https://www.lavoisier.fr/livre/medecine/aide-memoire-d-hemostase-2-ed/gouault-heilmann/descriptif-9782257124074> (consulté le avr. 09, 2021).

### 📌 Thèses

[10] « Thèse sur l'hémostasie MARLU 2013 - Recherche Google ».  
[https://www.google.com/search?q=Th%C3%A9se+sur+l%27h%C3%A9mosatse+MARLU+2013&rlz=1C1RLNS\\_frDZ934DZ934&ei=J53UYKvIO\\_GOlwSloqbwAw&oq=Th%C3%A9se+sur+l%27h%C3%A9mosatse+MARLU+2013&gs\\_lcp=Cgnd3Mtd2l6EANKBAhBGABQ\\_GFYk6wBYIWzAWgAcAB4A4ABwwyIAde5kgELMy0xLjYtMi4zLjGYAQCgAQGqAQdnd3Mtd2l6wAEB&scielnt=gws-wiz&ved=0ahUKEwj94zYw7DxAhVxx4UKHSWRCT4Q4dUDCA8&uact=5](https://www.google.com/search?q=Th%C3%A9se+sur+l%27h%C3%A9mosatse+MARLU+2013&rlz=1C1RLNS_frDZ934DZ934&ei=J53UYKvIO_GOlwSloqbwAw&oq=Th%C3%A9se+sur+l%27h%C3%A9mosatse+MARLU+2013&gs_lcp=Cgnd3Mtd2l6EANKBAhBGABQ_GFYk6wBYIWzAWgAcAB4A4ABwwyIAde5kgELMy0xLjYtMi4zLjGYAQCgAQGqAQdnd3Mtd2l6wAEB&scielnt=gws-wiz&ved=0ahUKEwj94zYw7DxAhVxx4UKHSWRCT4Q4dUDCA8&uact=5)  
(consulté le juin 24, 2021).

[12] J. H. Lawson et K. G. Mann, « Cooperative activation of human factor IX by the human extrinsic pathway of blood coagulation », *J. Biol. Chem.*, vol. 266, n° 17, p. 11317-11327, juin 1991.

[13] K. Ziedins, S. Paradis, S. Butenas, et K. Mann, « Thrombin functions during tissue factor-induced blood coagulation », *Blood*, vol. 100, p. 148-52, août 2002, doi: 10.1182/blood.V100.1.148.

[14] J. Pieters, T. Lindhout, et H. C. Hemker, « In situ-generated thrombin is the only enzyme that effectively activates factor VIII and factor V in thromboplastin-activated plasma », *Blood*, vol. 74, n° 3, p. 1021-1024, août 1989.

[15] K. Naito et K. Fujikawa, « Activation of human blood coagulation factor XI independent of factor XII. Factor XI is activated by thrombin and factor XIa in the presence of negatively charged surfaces », *J. Biol. Chem.*, vol. 266, n° 12, p. 7353-7358, avr. 1991.

[16] A. Matafonov *et al.*, « Activation of factor XI by products of prothrombin activation », *Blood*, vol. 118, n° 2, p. 437-445, juill. 2011, doi: 10.1182/blood-2010-10-312983.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- [17] K. G. Mann, S. Butenas, et K. Brummel, « The dynamics of thrombin formation », *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 23, n° 1, p. 17-25, janv. 2003, doi: 10.1161/01.atv.0000046238.23903.fc.
- [18] C. Clavet, « Diagnostic de la coagulopathie : méthode classique contre tests de diagnostic rapide. Application au dosage du fibrinogène », p. 114, nov. 2016.
- [19] E. Masson, « Physiologie de l'hémostase primaire », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/12816/physiologie-de-l-hemostase-primaire> (consulté le juin 24, 2021).
- [20] T. de Revel et K. Doghmi, « Physiologie de l'hémostase », *EMC - Dent.*, vol. 1, n° 1, p. 71-81, févr. 2004, doi: 10.1016/j.emcdent.2003.05.001.
- [21] K. Noguchi *et al.*, « Plasma phenotypes of protein S Lys196Glu and protein C Lys193del variants prevalent among young Japanese women », *Blood Coagul. Fibrinolysis*, vol. 30, n° 8, p. 393-400, déc. 2019, doi: 10.1097/MBC.0000000000000854.
- [22] T. M. Doherty et A. Kelley, « Bleeding Disorders », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. Consulté le: juin 26, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541050/>
- [23] A. Bezeaud, « Physiologie et exploration de l'Hémostase », p. 40, 2011.
- [24] E. Masson, « Fibrinolyse et fibrinogénolyse en réanimation », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/15892/fibrinolyse-et-fibrinogenolyse-en-reanimation> (consulté le juill. 01, 2021).
- [25] « deficit des facteurs de coagulaion.pdf ».
- [26] Hemostase De la physiologie à la pathologie Mhamed HARIF
- [27] D. Charignon, « Phénotypes biologiques de l'angioedème à kinine », p. 174.
- [28] J.-C. Zhang *et al.*, « Inhibition of angiogenesis by two-chain high molecular weight kininogen (HKa) and kininogen-derived polypeptides », *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 80, n° 2, p. 85-90, févr. 2002, doi: 10.1139/y02-011.
- [29] « Hageman factor substrates. Human plasma prekallikrein: mechanism of activation by Hageman factor and participation in hageman factor-dependent fibrinolysis. », *J. Biol. Chem.*, vol. 252, n° 17, p. 6097-6104, sept. 1977, doi: 10.1016/S0021-9258(17)40034-2.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- [30] R. J. Mandle, R. W. Colman, et A. P. Kaplan, « Identification of prekallikrein and high-molecular-weight kininogen as a complex in human plasma. », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 73, n° 11, p. 4179-4183, nov. 1976.
- [31] C. F. Scott et R. W. Colman, « Function and Immunochemistry of Prekallikrein-High Molecular Weight Kininogen Complex in Plasma », *J. Clin. Invest.*, vol. 65, n° 2, p. 413-421, févr. 1980.
- [32] « Human plasma prekallikrein, a zymogen to a serine protease that contains four tandem repeats. » <https://www.uniprot.org/citations/3521732> (consulté le juin 27, 2021).
- [33] H. Yu, P. J. Anderson, B. I. Freedman, S. S. Rich, et D. W. Bowden, « Genomic Structure of the Human Plasma Prekallikrein Gene, Identification of Allelic Variants, and Analysis in End-Stage Renal Disease », *Genomics*, vol. 69, n° 2, p. 225-234, oct. 2000, doi: 10.1006/geno.2000.6330.
- [34] F. Depasse, « Un cas rare d'allongement du TCA: le déficit en prékalligréine », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 15, n° 2, p. 139-142, mars 2000, doi: 10.1016/S0923-2532(00)89081-X.
- [35] A. C. Goodeve, « Hemophilia B: molecular pathogenesis and mutation analysis », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 13, n° 7, p. 1184-1195, juill. 2015, doi: 10.1111/jth.12958.
- [36] L. A. George *et al.*, « Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant », *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, n° 23, p. 2215-2227, déc. 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1708538.
- [37] D. F. Albertini, C. M. H. Combelles, E. Benecchi, et M. J. Carabatsos, « Cellular basis for paracrine regulation of ovarian follicle development », p. 7.
- [38] C. Wadelius, M. Blombäck, et U. Pettersson, « Molecular studies of haemophilia B in Sweden: Identification of patients with total deletion of the factor IX gene and without inhibitory antibodies », *Hum. Genet.*, vol. 81, n° 1, p. 13-17, déc. 1988, doi: 10.1007/BF00283721.
- [39] S. L. Quellec, « When engineering new recombinant factor IX molecules meets gene therapy: improvement of factor IX plasma level in patients with haemophilia B? », phdthesis,

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

Université de Lyon, 2018. Consulté le: juin 26, 2021. [En ligne]. Disponible sur:  
<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02058792>

- [40] A. Schmidt, « Structure–Function Relationships in Factor IX and Factor IXa », *Trends Cardiovasc. Med.*, vol. 13, n° 1, p. 39-45, janv. 2003, doi: 10.1016/S1050-1738(02)00210-4.
- [41] J. C. K. Ngo, M. Huang, D. A. Roth, B. C. Furie, et B. Furie, « Crystal Structure of Human Factor VIII: Implications for the Formation of the Factor IXa-Factor VIIIa Complex », *Structure*, vol. 16, n° 4, p. 597-606, avr. 2008, doi: 10.1016/j.str.2008.03.001.
- [42] W. H. Kane et E. W. Davie, « Blood coagulation factors V and VIII: structural and functional similarities and their relationship to hemorrhagic and thrombotic disorders », *Blood*, vol. 71, n° 3, p. 539-555, mars 1988.
- [43] B. W. Shen *et al.*, « The tertiary structure and domain organization of coagulation factor VIII », *Blood*, vol. 111, n° 3, p. 1240-1247, févr. 2008, doi: 10.1182/blood-2007-08-109918.
- [44] E. Herczenik *et al.*, « Uptake of blood coagulation factor VIII by dendritic cells is mediated via its C1 domain », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 129, n° 2, p. 501-509, 509.e1-5, févr. 2012, doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.029.
- [45] S. W. Pipe, J. A. Morris, J. Shah, et R. J. Kaufman, « Differential Interaction of Coagulation Factor VIII and Factor V with Protein Chaperones Calnexin and Calreticulin », *J. Biol. Chem.*, vol. 273, n° 14, p. 8537-8544, avr. 1998, doi: 10.1074/jbc.273.14.8537.
- [46] C. Vinciguerra, B. Durand, et L. Rugeri, « 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-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 22, n° 1, p. 41-47, févr. 2007, doi: 10.1016/j.immbio.2006.12.001.
- [47] K. Segers, B. Dahlbäck, et G. Nicolaes, « Coagulation factor V and thrombophilia: Background and mechanisms », *Thromb. Haemost.*, vol. 98, n° 09, p. 530-542, 2007, doi: 10.1160/TH07-02-0150.
- [48] J. Gitschier *et al.*, « Characterization of the human factor VIII gene », *Nature*, vol. 312, n° 5992, p. 326-330, nov. 1984, doi: 10.1038/312326a0.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- [49] K. L. Wion, D. Kelly, J. A. Summerfield, E. G. Tuddenham, et R. M. Lawn, « Distribution of factor VIII mRNA and antigen in human liver and other tissues », *Nature*, vol. 317, n° 6039, p. 726-729, oct. 1985, doi: 10.1038/317726a0.
- [50] M. J. Hollestelle *et al.*, « Tissue distribution of factor VIII gene expression in vivo--a closer look », *Thromb. Haemost.*, vol. 86, n° 3, p. 855-861, sept. 2001.
- [51] M. Jacquemin *et al.*, « FVIII production by human lung microvascular endothelial cells », *Blood*, vol. 108, n° 2, p. 515-517, juill. 2006, doi: 10.1182/blood-2005-11-4571.
- [52] R. J. Kaufman, L. C. Wasley, et A. J. Dorner, « Synthesis, processing, and secretion of recombinant human factor VIII expressed in mammalian cells », *J. Biol. Chem.*, vol. 263, n° 13, p. 6352-6362, mai 1988.
- [53] M. Swaroop, M. Moussalli, S. W. Pipe, et R. J. Kaufman, « Mutagenesis of a Potential Immunoglobulin-binding Protein-binding Site Enhances Secretion of Coagulation Factor VIII », *J. Biol. Chem.*, vol. 272, n° 39, p. 24121-24124, sept. 1997, doi: 10.1074/jbc.272.39.24121.
- [54] P. J. Fay, « Reconstitution of human factor VIII from isolated subunits », *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 262, n° 2, p. 525-531, mai 1988, doi: 10.1016/0003-9861(88)90404-3.
- [55] N. Bihoreau, S. Pin, A.-M. Kersabiec, F. Vidot, et M.-P. Fontaine-Aupart, « Copper-atom identification in the active and inactive forms of plasma-derived FVIII and recombinant FVIII-DeltaII », *Eur. J. Biochem.*, vol. 222, n° 1, p. 41-48, mai 1994, doi: 10.1111/j.1432-1033.1994.tb18839.x.
- [56] J. D. Dimitrov *et al.*, « Thermodynamic Analysis of the Interaction of Factor VIII with von Willebrand Factor », *Biochemistry*, vol. 51, n° 20, p. 4108-4116, mai 2012, doi: 10.1021/bi300232d.
- [57] P. Lollar, C. G. Parker, et R. P. Tracy, « Molecular characterization of commercial porcine factor VIII concentrate », *Blood*, vol. 71, n° 1, p. 137-143, janv. 1988.
- [58] M. Nesheim *et al.*, « The effect of plasma von Willebrand factor on the binding of human factor VIII to thrombin-activated human platelets. », *J. Biol. Chem.*, vol. 266, n° 27, p. 17815-17820, sept. 1991, doi: 10.1016/S0021-9258(18)55200-5.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- [59] H. J. Weiss, I. I. Sussman, et L. W. Hoyer, « Stabilization of factor VIII in plasma by the von Willebrand factor. Studies on posttransfusion and dissociated factor VIII and in patients with von Willebrand's disease », *J. Clin. Invest.*, vol. 60, n° 2, p. 390-404, août 1977, doi: 10.1172/JCI108788.
- [60] P. J. Fay, T. M. Smudzin, et F. J. Walker, « Activated protein C-catalyzed inactivation of human factor VIII and factor VIIIa. Identification of cleavage sites and correlation of proteolysis with cofactor activity », *J. Biol. Chem.*, vol. 266, n° 30, p. 20139-20145, oct. 1991.
- [61] J. A. Koedam, R. J. Hamer, N. H. Beeser-Visser, B. N. Bouma, et J. J. Sixma, « The effect of von Willebrand factor on activation of factor VIII by factor Xa », *Eur. J. Biochem.*, vol. 189, n° 2, p. 229-234, avr. 1990, doi: 10.1111/j.1432-1033.1990.tb15481.x.
- [62] « The Light Chain of Factor VIII Comprises a Binding Site for Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein\* - Journal of Biological Chemistry ».  
[https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)55485-0/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)55485-0/fulltext) (consulté le juin 28, 2021).
- [63] S. Dasgupta *et al.*, « VWF protects FVIII from endocytosis by dendritic cells and subsequent presentation to immune effectors », *Blood*, vol. 109, n° 2, p. 610-612, janv. 2007, doi: 10.1182/blood-2006-05-022756.
- [64] M. Moussalli, S. W. Pipe, H.-P. Hauri, W. C. Nichols, D. Ginsburg, et R. J. Kaufman, « Mannose-dependent Endoplasmic Reticulum (ER)-Golgi Intermediate Compartment-53-mediated ER to Golgi Trafficking of Coagulation Factors V and VIII », *J. Biol. Chem.*, vol. 274, n° 46, p. 32539-32542, nov. 1999, doi: 10.1074/jbc.274.46.32539.
- [65] E. Masson, « Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires », *EM-Consulte*.  
<https://www.em-consulte.com/article/163673/hemophilie-physiopathologie-et-bases-moleculaires> (consulté le juin 28, 2021).
- [66] A. Mazurkiewicz-Pisarek, G. Płucienniczak, T. Ciach, et A. Płucienniczak, « The factor VIII protein and its function », *Acta Biochim. Pol.*, vol. 63, n° 1, p. 11-16, 2016, doi: 10.18388/abp.2015\_1056.
- [67] T. Myles, T. H. Yun, et L. L. K. Leung, « Structural requirements for the activation of human factor VIII by thrombin », *Blood*, vol. 100, n° 8, p. 2820-2826, oct. 2002, doi: 10.1182/blood-2002-03-0843.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- [68] (M. CHAKOUR, N. MESSAOUDI, R. TAGAJDID, B. BELFEQUIH, A. BELMEKKEI, M. NAJI. DÉFICITS CONSTITUTIONNELS EN FACTEURS DE COAGULATION.MAROC MEDICAL. PDF 2008)
- [69] E. Masson, « Allongement du temps de céphaline avec activateur », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1122160/allongement-du-temps-de-cephaline-avec-activateur> (consulté le juin 28, 2021).
- [70] M. Gentili et C.-M. Samama, « Anticoagulant circulant : attitude pratique en anesthésie », *Prat. En Anesth. Réanimation*, vol. 20, n° 5, p. 248-250, nov. 2016, doi: 10.1016/j.pratan.2016.09.005.
- [71] A. Girolami, P. Scarparo, N. Candeo, et A. M. Lombardi, « Congenital prekallikrein deficiency », *Expert Rev. Hematol.*, vol. 3, n° 6, p. 685-695, déc. 2010, doi: 10.1586/ehm.10.69.
- [72] C. Frère, « Exploration de la coagulation », p. 6.
- [73] « Kinésithérapie, la revue - Vol 9 - n° 88 - EM consulte ». <https://www.em-consulte.com/revue/KINE/9/88/table-des-matieres/> (consulté le juin 28, 2021).
- [74] D. Jeong, J.-Y. Goo, H. K. Kim, S. Y. Chong, et M. S. Kang, « The First Korean Case of High-Molecular-Weight Kininogen Deficiency, With a Novel Variant, c.488delG, in the KNG1 Gene », *Ann. Lab. Med.*, vol. 40, n° 3, p. 264-266, mai 2020, doi: 10.3343/alm.2020.40.3.264.
- [75] H. Sonnenfeld, J. Rousseau, B. Leroy, et P. Scherpereel, « [Congenital factor XII deficiency: a rare cause of increased activated cephalin time] », *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, vol. 4, n° 4, p. 378-379, 1985, doi: 10.1016/s0750-7658(85)80110-6.
- [76] A. Dorgalaleh, M. Gholaminezhad, Y. Shiravand, M. Naderi, et M. Safa, « Congenital factor XI deficiency, complete genotype and phenotype of two Iranian families », *Blood Coagul. Fibrinolysis Int. J. Haemost. Thromb.*, vol. 30, n° 8, p. 409-412, déc. 2019, doi: 10.1097/MBC.0000000000000862.
- [77] E. Masson, « Rôle du foie dans l'hémostase », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/237513/role-du-foie-dans-l-hemostase> (consulté le juin 28, 2021).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- [78] R. E. Olson, « The function and metabolism of vitamin K », *Annu. Rev. Nutr.*, vol. 4, p. 281-337, 1984, doi: 10.1146/annurev.nu.04.070184.001433.
- [79] D. G. Pernod, « La coagulation intravasculaire disséminée (339c) », p. 5.
- [80] R. L. Bick, « Disseminated intravascular coagulation », *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, vol. 6, n° 6, p. 1259-1285, déc. 1992.
- [81] T. Sacks, C. F. Moldow, P. R. Craddock, T. K. Bowers, et H. S. Jacob, « Oxygen radicals mediate endothelial cell damage by complement-stimulated granulocytes. An in vitro model of immune vascular damage », *J. Clin. Invest.*, vol. 61, n° 5, p. 1161-1167, mai 1978, doi: 10.1172/JCI109031.
- [82] « Recombinant mouse TNF alpha protein (Active) (ab259411) | Abcam ». [https://www.abcam.com/recombinant-mouse-tnf-alpha-protein-active-ab259411.html?gclid=aw.ds|aw.ds&gclid=Cj0KCQjw5uWGBhCTARIsAL70sLJPskL-RPLE-mLFfZZV57VWSvngmldVFDkwruFFs8DKzD52aBGTXIMaAs2LEALw\\_wcB](https://www.abcam.com/recombinant-mouse-tnf-alpha-protein-active-ab259411.html?gclid=aw.ds|aw.ds&gclid=Cj0KCQjw5uWGBhCTARIsAL70sLJPskL-RPLE-mLFfZZV57VWSvngmldVFDkwruFFs8DKzD52aBGTXIMaAs2LEALw_wcB) (consulté le juin 28, 2021).
- [83] C. T. Esmon, « 2 Possible involvement of cytokines in diffuse intravascular coagulation and thrombosis », *Baillières Clin. Haematol.*, vol. 7, n° 3, p. 453-468, sept. 1994, doi: 10.1016/S0950-3536(05)80093-9.
- [84] A. Falanga *et al.*, « Loss of blast cell procoagulant activity and improvement of hemostatic variables in patients with acute promyelocytic leukemia administered all-trans-retinoic acid », *Blood*, vol. 86, n° 3, p. 1072-1081, août 1995.
- [85] M. Tallman et H. Kwaan, « Reassessing the hemostatic disorder associated with acute promyelocytic leukemia [see comments] », *Blood*, vol. 79, n° 3, p. 543-553, févr. 1992, doi: 10.1182/blood.V79.3.543.543.
- [86] C. Ouyang, C. M. Teng, et T. F. Huang, « Characterization of snake venom components acting on blood coagulation and platelet function », *Toxicon Off. J. Int. Soc. Toxinology*, vol. 30, n° 9, p. 945-966, sept. 1992, doi: 10.1016/0041-0101(92)90040-c.
- [87] I. Allali, « Déficit en facteur XII de la coagulation et syndrome néphrotique : A propos 16 cas. », Thesis, 2015. Consulté le: juin 28, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/16746>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- [88] D. Gailani et S. B. Smith, « Structural and functional features of factor XI », *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 7 Suppl 1, p. 75-78, juill. 2009, doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03414.x.
- [89] K. Fujikawa, D. W. Chung, L. E. Hendrickson, et E. W. Davie, « Amino acid sequence of human factor XI, a blood coagulation factor with four tandem repeats that are highly homologous with plasma prekallikrein », *Biochemistry*, vol. 25, n° 9, p. 2417-2424, mai 1986, doi: 10.1021/bi00357a018.
- [90] R. Asakai, E. W. Davie, et D. W. Chung, « Organization of the gene for human factor XI », *Biochemistry*, vol. 26, n° 23, p. 7221-7228, nov. 1987, doi: 10.1021/bi00397a004.
- [91] P. A. von dem Borne, L. M. P. Cox, et B. N. Bouma, « Factor XI enhances fibrin generation and inhibits fibrinolysis in a coagulation model initiated by surface-coated tissue factor », *Blood Coagul. Fibrinolysis Int. J. Haemost. Thromb.*, vol. 17, n° 4, p. 251-257, juin 2006, doi: 10.1097/01.mbc.0000224843.33216.5f.
- [92] B. N. Bouma et J. C. Meijers, « Role of blood coagulation factor XI in downregulation of fibrinolysis », *Curr. Opin. Hematol.*, vol. 7, n° 5, p. 266-272, sept. 2000, doi: 10.1097/00062752-200009000-00002.
- [93] R. L. Rosenthal, O. H. Dreskin, et N. Rosenthal, « New hemophilia-like disease caused by deficiency of a third plasma thromboplastin factor », *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Soc. Exp. Biol. Med. N. Y. N.*, vol. 82, n° 1, p. 171-174, janv. 1953, doi: 10.3181/00379727-82-20057.
- [94] R. L. Rosenthal, O. H. Dreskin, et N. Rosenthal, « Plasma thromboplastin antecedent (PTA) deficiency; clinical, coagulation, therapeutic and hereditary aspects of a new hemophilia-like disease », *Blood*, vol. 10, n° 2, p. 120-131, févr. 1955.
- [95] « [PDF] Déficit en facteur XI | Semantic Scholar ». <https://www.semanticscholar.org/paper/D%C3%A9ficit-en-facteur-XI-Raucourt-Bauduer/6741a9fe920589c6a16409e57b2781beb698773f> (consulté le juill. 04, 2021).
- [96] M. Mitchell *et al.*, « Spectrum of factor XI (F11) mutations in the UK population--116 index cases and 140 mutations », *Hum. Mutat.*, vol. 27, n° 8, p. 829, août 2006, doi: 10.1002/humu.9439.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- [97] F. Bauduer, F. Dupreuilh, L. Ducout, et B. Marti, « Factor XI deficiency in the French Basque Country », *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.*, vol. 5, n° 3, p. 187-190, mai 1999, doi: 10.1046/j.1365-2516.1999.00316.x.
- [98] O. Shpilberg *et al.*, « One of the two common mutations causing factor XI deficiency in Ashkenazi Jews (type II) is also prevalent in Iraqi Jews, who represent the ancient gene pool of Jews », *Blood*, vol. 85, n° 2, p. 429-432, janv. 1995.
- [99] F. Peyvandi, R. Palla, M. Menegatti, et P. M. Mannucci, « Introduction. Rare bleeding disorders: general aspects of clinical features, diagnosis, and management », *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 35, n° 4, p. 349-355, juin 2009, doi: 10.1055/s-0029-1225757.
- [100] O. Salomon, D. M. Steinberg, I. Tamarin, A. Zivelin, et U. Seligsohn, « Plasma replacement therapy during labor is not mandatory for women with severe factor XI deficiency », *Blood Coagul. Fibrinolysis Int. J. Haemost. Thromb.*, vol. 16, n° 1, p. 37-41, janv. 2005, doi: 10.1097/00001721-200501000-00006.
- [101] P. H. Bolton-Maggs, D. A. Patterson, R. T. Wensley, et E. G. Tuddenham, « Definition of the bleeding tendency in factor XI-deficient kindreds--a clinical and laboratory study », *Thromb. Haemost.*, vol. 73, n° 2, p. 194-202, févr. 1995.
- [102] O. Salomon, D. M. Steinberg, et U. Seligshon, « Variable bleeding manifestations characterize different types of surgery in patients with severe factor XI deficiency enabling parsimonious use of replacement therapy », *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.*, vol. 12, n° 5, p. 490-493, sept. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01304.x.
- [103] S. Duga et O. Salomon, « Factor XI Deficiency », *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 35, n° 4, p. 416-425, juin 2009, doi: 10.1055/s-0029-1225764.
- [104] S. B. Smith et D. Gailani, « Update on the physiology and pathology of factor IX activation by factor XIa », *Expert Rev. Hematol.*, vol. 1, n° 1, p. 87-98, oct. 2008, doi: 10.1586/17474086.1.1.87.
- [105] D. V. Kravtsov, P. E. Monahan, et D. Gailani, « A classification system for cross-reactive material-negative factor XI deficiency », *Blood*, vol. 105, n° 12, p. 4671-4673, juin 2005, doi: 10.1182/blood-2004-05-1864.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- [106] U. Seligsohn, « Factor XI deficiency in humans », *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 7 Suppl 1, p. 84-87, juill. 2009, doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03395.x.
- [107] Y. Stirling, L. Woolf, W. R. North, M. J. Seghatchian, et T. W. Meade, « Haemostasis in normal pregnancy », *Thromb. Haemost.*, vol. 52, n° 2, p. 176-182, oct. 1984.
- [108] P. Clark, « Changes of hemostasis variables during pregnancy », *Semin. Vasc. Med.*, vol. 3, n° 1, p. 13-24, févr. 2003, doi: 10.1055/s-2003-38329.
- [109] C. Chi, A. Kulkarni, C. A. Lee, et R. A. Kadir, « The obstetric experience of women with factor XI deficiency », *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 88, n° 10, p. 1095-1100, 2009, doi: 10.1080/00016340903144238.
- [110] A. Shander, T. Friedman, G. Palleschi, et L. Shore-Lesserson, « The Evolving Dilemma of Factor XI in Pregnancy: Suggestions for Management », *Anesth. Analg.*, vol. 126, n° 6, p. 2032-2037, juin 2018, doi: 10.1213/ANE.0000000000002836.
- [111] L. Verghese, E. Tingi, J. Thachil, C. Hay, et L. Byrd, « Management of parturients with Factor XI deficiency-10year case series and review of literature », *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 215, p. 85-92, août 2017, doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.06.008.
- [112] W. Ruppen, S. Derry, H. McQuay, et R. A. Moore, « Incidence of Epidural Hematoma, Infection, and Neurologic Injury in Obstetric Patients with Epidural Analgesia/Anesthesia », *Anesthesiology*, vol. 105, n° 2, p. 394-399, août 2006, doi: 10.1097/00000542-200608000-00023.
- [113] G. Tans et J. Rosing, « Structural and Functional Characterization of Factor XII », *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 13, n° 01, p. 1-14, janv. 1987, doi: 10.1055/s-2007-1003471.
- [114] G. Dewald et K. Bork, « Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor », *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 343, n° 4, p. 1286-1289, mai 2006, doi: 10.1016/j.bbrc.2006.03.092.
- [115] « Facteur XII - Hageman - plasma | Référentiel des examens », *Eurofins Biomnis*. <https://www.eurofins-biomnis.com/en/english-news/> (consulté le juill. 04, 2021).
- [116] E. Garnier, « Expression du Facteur XII dans le système nerveux central et son rôle dans l'apoptose neuronale Coagulation Factor XII protects neurons from apoptosis by a crosstalk between proteolytic and growth factor activities », These de doctorat, Normandie,

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

2018. Consulté le: mai 28, 2021. [En ligne]. Disponible sur:

<http://www.theses.fr/2018NORMC413>

[117] Ratnoff OD, Colopy JE. A familial hemorrhagic trait associated with a deficiency of a clot promoting fraction of plasma J Clin Invest 1955;34:602-13]

[118] Barcat D, Bureau C, Bernard J. Deficit familial en facteur XII isolé de couvert devant une thrombose veineuse profonde du membre supérieur. Rev Med Int 2001;22:200-2].

[119] Chaudrhy 2019 déficit en facteur XII.Pdf

[120] DEFICIT D'ORDRE GENETIQUE DES AUTRES FACTEURS DE COAGULATION  
MCour.Com

[121] Compound heterozygous mutation Glu502Lys and Met527Thr of the factor XII gene in a patient with factor XII deficiency haiyue zhang, siqi liu, chanchan lin, shasha lu, lihong yang, yanhui jin, liqing zhu, Mingshan wang hematology 24(1),420-425 2019

[122] Mutations in the human factor XII gene Manfred Schloesser, Sacha Zeerleder, Gerd Lutze, Walter-Michael Halbmayr, Sigrun Hofferbert, Bernd Hinney, Heinz Koestering, Bernhard Lämmle, Gerhard Pindur, Karsten Thies, Michael Köhler, Wolfgang Engel Blood, The Journal of the American Society of Hematology 90 (10), 3967-3977, 1997

[123] Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III Sven Cichon, Ludovic Martin, Hans Christian Hennies, Felicitas Müller, Karen Van Driessche, Anna Karpushova, Wim Stevens, Roberto Colombo, Thomas Renné, Christian Drouet, Konrad Bork, Markus M Nöthen The American Journal of Human Genetics 79 (6), 1098-1104, 2006

[124] Plasmin is a natural trigger for bradykinin production in patients with hereditary angioedema with factor XII mutations Steven de Maat, Jenny Björkqvist, Chiara Suffritti, Chantal P Wiesenekker, Willem Nagtegaal, Arnold Koekman, Sanne van Dooremalen, Gerard Pasterkamp, Philip G de Groot, Marco Cicardi, Thomas Renné, Coen Maas Journal of Allergy and Clinical Immunology 138 (5), 1414-1423. e9, 2016

[125] Déficit en facteur XII société canadienne

[126] Bilan de l'hémostase et dosage du facteur Rosenthal (XI) : à propos de 42 patients atteints de troubles hémorragiques héréditaires suivis au service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon (Côte d'Ivoire) en 2014

[127] Peyvandi Peyvandi F, Asselta Asselta Asselta R, Mannucci , Mannucci , Mannucci P.M. AUTOSOMAL RECESSIVE DEFICIENCIES OF COAGULATION FACTORS Rev Clin Exp Hematol • vol 5.4 • December 2001

[128] Déficit en facteur XII hémophilie C société canadienne

2 [129] Déficiences rares de la coagulation et gestes invasifs -F. Bonhomme <sup>a, □</sup>, J.-F. Schved <sup>b</sup>, M. Giansily-Blaizot <sup>b</sup>, C.-M. Samama <sup>c</sup>, P. de Moerloose Service d'anesthésiologie, hôpitaux universitaires de Genève, 4, rue Gabrielle-Perret-Gentil, 1211 Genève 14, Suisse

3

4 [130] Intérêt du test de génération de thrombine dans le déficit en facteur X Par Fiston KASONGA Né le 16 Mars 1991 à Mbuji-Mayi

[131] Seligsohn U. Factor XI deficiency in human. J Thromb haemost. juill 2009 ;7 SUPPL1:84-7

[132] Appert-Flory A, et al. Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome (HLAS): report of one case in a familial infectious context. Thromb Res 2009

[133] Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analysis of the Canadian registry of VTE. Blood 1994 ; 83 : 1251-7.

[134] Une cause rare d'allongement du TCA : le déficit en facteur XII

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

[135] LE FACTEUR HAGEMAN DANS LE SYNDROME NEPHROTIQUE A PROPOS DE 16 CAS PAR Mr ALLALI Ibrahim Né le 28 octobre 1988 à OUZZANE

[136] D.J.P. Dione, S. El Housni, H. Jmahri, F. En Niya, K. Flayou, M. Belrhiti, H. Rhou, L. Benamar, N. Ouzeddoun, R. Bayahia. Néphrologie-Dialyse et Transplantation Rénale, CHU Ibn Sina, Rabat, Maroc. Allongement du TCA par déficit en facteur XII au cours du syndrome néphrotique : à propos de cinq cas. Communications affichées / Néphrologie & Thérapeutique 10 (2014) 331– 378

[137] Factor XII deficiency: a thrombophilic risk factor for retinal vein occlusion Claudia Kuhli, Inge Scharrer, Frank Koch, Christian Ohrloff, Lars-Olof Hattenbach American journal of ophthalmology 137 (3), 459-464, 2004

1.

## **Résumé :**

Les déficits constitutionnels en facteurs de coagulation sont des anomalies rarissimes, dont les plus courantes sont l'hémophilie et la maladie de Willebrand. Il existe cependant, des troubles congénitaux encore moins connus, tel que le déficit en facteur XI et le déficit en facteur XII

Nous avons réalisé une étude rétrospective, au niveau du laboratoire d'hémostase du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Tizi Ouzo, de janvier 2018 à juin 2021. 55 patients remplissant l'ensemble des critères d'inclusion, ont constitué la population d'étude. Les mesures ont porté sur le temps de céphaline activé allongé, le taux des facteurs XI et XII ainsi que la présence de syndrome hémorragique ou thrombotique. Au sein de cette population, on a constaté 11% des patients ayant un déficit en facteur XI, 7% des patients ayant un déficit en facteur XII avec 18% des cas présentant un TCA sub normal avec un syndrome hémorragique chez lesquels l'hypothèse d'une autre anomalie de la coagulation reste à exclure.

L'objectif de notre étude est porté essentiellement de déterminer la fréquence de ces déficits dans notre région et mettre en évidence leurs caractéristiques cliniques, biologiques et épidémiologiques.

**Mots clés :** hémostase, cascade de coagulation, déficit en facteur XI, déficit en facteur XII

## **Abstract :**

Constitutional coagulation factor deficiencies are rare anomalies, the most common of which are hemophilia and Willebrand disease. However, there are congenital disorders that are less well known, such as factor XI deficiency and factor XII deficiency.

We conducted a retrospective study, at the central laboratory of hemobiology of the Hospital and University Center (CHU) of Tizi Ouzo, from January 2018 to June 2021, 55 patients meeting all the inclusion criteria, constituted the study population. Measurements focused on the prolonged activated partial thromboplastin time, the level of factors XI and XII, and the presence of hemorrhagic or thrombotic syndrome. In this population, 11% of patients with factor XI deficiency, 7% of patients with factor XII deficiency and 18% of cases had a subnormal APTT with a hemorrhagic syndrome. It is not known which deficiency was present after exclusion of deficiencies in dosable coagulation factors or circulating anticoagulants

The objective of our study is essentially focused on the frequency of these deficiencies in our region and to highlight their clinical, biological and epidemiological characteristics

## **Keys-words:**

Hemostasis, coagulation cascade, factor XI deficiency, factor XII deficiency