UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DEPHARMACIE
MARRAKECH

Année 2013 Thèse N :24

Les déficits constitutionnels en facteurs de coagulation
à propos de 25 cas

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../2013

PAR

Mr. Mohamed RAMI

Né le 3 Janvier 1987 à Souk Sebt

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS :

Hémostase- Coagulation-Déficit constitutionnel-Bilan Préopératoire

JURY

M.	M. SBIHI Professeur de Pédiatrie	PRÉSIDENT
M.	M. CHAKOUR Professeur agrégé en Hématologie	RAPPORTEUR
M.	A. BELMAKKI Professeur en Hématologie	JUGES
M.	M. BOURROUS Professeur agrégé en Pédiatrie	
M.	R. MOUTAJ Professeur de Parasitologie	
M.	B. BOUAITY Professeur agrégé en ORL	

رب اوزعني ان اشكر نعمتك التي
انعمت علي وعلى والدي
وان اعمل صالحا ترضاه
وادخلني برحمتك في
عبادك الصالحين.

صدق الله العظيم

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dés sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948.

LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

Doyen Honoraire : Pr. Badie-Azzamann MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice doyen à la recherche : Pr. Badia BELAABIDIA

Vice doyen aux affaires pédagogiques : Pr. Ag Zakaria DAHAMI

Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique B
ABOUSSAD	Abdelmounaim	Néonatologie
AIT BENALI	Said	Neurochirurgie
AIT SAB	Imane	Pédiatrie B
AKHDARI	Nadia	Dermatologie

ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
AMAL	Said	Dermatologie
ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique A
ASRI	Fatima	Psychiatrie
BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
BENELKHAIAT BENOMAR	Ridouan	Chirurgie – Générale
BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
BOUSKRAOUI	Mohammed	Pédiatrie A
CHABAA	Laila	Biochimie
CHOULLI	Mohamed Khaled	Neuropharmacologie
ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
FIKRY	Tarik	Traumatologie- Orthopédie A
FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
KISSANI	Najib	Neurologie
KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
MANSOURI	Nadia	stomatologie et chirurgie maxillo faciale
MOUDOUNI	Said mohammed	Urologie
MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie

NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie B
RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
SAIDI	Halim	Traumato - Orthopédie A
SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie- Réanimation
SARF	Ismail	Urologie
SBIHI	Mohamed	Pédiatrie B
SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique A
YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation

PROFESSEURS AGREGES

ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
ADMOU	Brahim	Immunologie
AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
ARSALANE	Lamiae	Microbiologie- Virologie (Militaire)
BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
BOURROUS	Monir	Pédiatrie A
CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique (Militaire)
CHELLAK	Saliha	Biochimie-chimie (Militaire)
CHERIF IDRISSI EL GANOUNI	Najat	Radiologie
DAHAMI	Zakaria	Urologie

EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie Pédiatrique
EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie B
ELFIKRI	Abdelghani	Radiologie (Militaire)
ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice et plastique
KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
KHOULALI IDRISSI	Khalid	Traumatologie-orthopédie (Militaire)
LAOUAD	Inas	Néphrologie
LMEJJATI	Mohamed	Neurochirurgie
MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique
TASSI	Noura	Maladies Infectieuses

PROFESSEURS ASSISTANTS

ABKARI	Imad	Traumatologie-orthopédie B
ABOU EL HASSAN	Taoufik	Anesthésie - réanimation
ABOUSSAIR	Nisrine	Génétique
ADALI	Imane	Psychiatrie
ADALI	Nawal	Neurologie

AGHOUTANE	El Mouhtadi	Chirurgie – pédiatrique
AISSAOUI	Younes	Anésthésie Reanimation (Militaire)
AIT BENKADDOUR	Yassir	Gynécologie – Obstétrique A
AIT ESSI	Fouad	Traumatologie-orthopédie B
ALAOUI	Mustapha	Chirurgie Vasculaire périphérique (Militaire)
ALJ	Soumaya	Radiologie
AMRO	Lamyae	Pneumo - phtisiologie
ANIBA	Khalid	Neurochirurgie
BAIZRI	Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques (Militaire)
BASRAOUI	Dounia	Radiologie
BASSIR	Ahlam	Gynécologie – Obstétrique B
BELBARAKA	Rhizlane	Oncologie Médicale
BELKHOU	Ahlam	Rhumatologie
BEN DRISS	Laila	Cardiologie (Militaire)
BENCHAMKHA	Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique
BENHADDOU	Rajaa	Ophtalmologie
BENHIMA	Mohamed Amine	Traumatologie-orthopédie B
BENJILALI	Laila	Médecine interne
BENZAROUEL	Dounia	Cardiologie
BOUCHENTOUF	Rachid	Pneumo-phtisiologie (Militaire)
BOUKHANNI	Lahcen	Gynécologie – Obstétrique B

BOURRAHOUAT	Aicha	Pédiatrie
BSSIS	Mohammed Aziz	Biophysique
CHAFIK	Rachid	Traumatologie-orthopédie A
DAROUASSI	Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie (Militaire)
DIFFAA	Azeddine	Gastro - entérologie
DRAISS	Ghizlane	Pédiatrie A
EL AMRANI	Moulay Driss	Anatomie
EL ANSARI	Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL BARNI	Rachid	Chirurgie Générale (Militaire)
EL BOUCHTI	Imane	Rhumatologie
EL BOUIHI	Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL HAOUATI	Rachid	Chirurgie Cardio Vasculaire
EL HAOURY	Hanane	Traumatologie-orthopédie A
EL IDRISSI SLITINE	Nadia	Pédiatrie (Néonatologie)
EL KARIMI	Saloua	Cardiologie
EL KHADER	Ahmed	Chirurgie Générale (Militaire)
EL KHAYARI	Mina	Réanimation médicale
EL MANSOURI	Fadoua	Anatomie – pathologique
EL MEHDI	Atmane	Radiologie (Militaire)
EL MGHARI TABIB	Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL OMRANI	Abdelhamid	Radiothérapie
FADILI	Wafaa	Néphrologie

FAKHIR	Bouchra	Gynécologie – Obstétrique A
FAKHIR	Anass	Histologie -embyologie cytogénétique
FICHTALI	Karima	Gynécologie – Obstétrique B
HACHIMI	Abdelhamid	Réanimation médicale
HAJJI	Ibtissam	Ophtalmologie
HAOUACH	Khalil	Hématologie biologique
HAROU	Karam	Gynécologie – Obstétrique B
HOCAR	Ouafa	Dermatologie
JALAL	Hicham	Radiologie
KADDOURI	Said	Médecine interne (Militaire)
KAMILI	El ouafi el aouni	Chirurgie – pédiatrique générale
KHOUCHANI	Mouna	Radiothérapie
LAGHMARI	Mehdi	Neurochirurgie
LAKMICHI	Mohamed Amine	Urologie
LAKOUICHMI	Mohammed	Chirurgie maxillo faciale et Stomatologie (Militaire)
LOUHAB	Nissrine	Neurologie
MADHAR	Si Mohamed	Traumatologie-orthopédie A
MAOULAININE	Fadlmrabihrabou	Pédiatrie (Néonatologie)
MARGAD	Omar	Traumatologie – Orthopédie B
MATRANE	Aboubakr	Médecine Nucléaire
MOUAFFAK	Youssef	Anesthésie - Réanimation

MOUFID	Kamal	Urologie (Militaire)
MSOUGGAR	Yassine	Chirurgie Thoracique
NARJIS	Youssef	Chirurgie générale
NOURI	Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
OUALI IDRISSI	Mariem	Radiologie
OUBAHA	Sofia	Physiologie
OUERIAGLI NABIH	Fadoua	Psychiatrie (Militaire)
QACIF	Hassan	Médecine Interne (Militaire)
QAMOUSS	Youssef	Anesthésie - Réanimation (Militaire)
RABBANI	Khalid	Chirurgie générale
RADA	Noureddine	Pédiatrie A
RAIS	Hanane	Anatomie-Pathologique
ROCHDI	Youssef	Oto-Rhino-Laryngologie
SAMLANI	Zouhour	Gastro - entérologie
SORAA	Nabila	Microbiologie virologie
TAZI	Mohamed Illias	Hématologie clinique
ZAHLANE	Mouna	Médecine interne
ZAHLANE	Kawtar	Microbiologie virologie
ZAOUI	Sanaa	Pharmacologie
ZIADI	Amra	Anesthésie - Réanimation

DEDICACES

JE DÉDIE CETTE THÈSE...

A TOUS LES MEDECINS DIGNES DE CE NOM...

A ma très chère mère

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.
Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.
Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.
Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.
Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A la mémoire de mon père :

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.
Grâce à ta bienveillance, à ton encouragement et à ta générosité, j'ai pu terminer mes études dans l'enthousiasme.
J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondés en moi.
Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.
Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble.
Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis.

A ma chère grande mère

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour vous. Je vous remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.

A mon oncle Lhaj Khalifa

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour vous.
Tes prières sont celles qui m'ont conduit au succès. Tu nous as toujours encouragés.
Que Dieu te garde encore longtemps auprès de nous.

A Mes sœurs

Hakima, Fatiha, Bouchra, Maria, Hanane, Najat, Ikram et Rajaa

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

A mes nièces

Doha, Salma, Manar, Nour El Imane, Farah.

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

A mes beaux frères

Mohamed, Rachid, Omar, Youssef

Vous êtes pour moi des frères.
Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour que j'ai pour vous.

A mes chers cousines et cousins

Said, Simo, Azzedine, Gasem, Rachid, Abdelkhalek, Abderazak, Kaoutar, Youness, Sadik, Doaa, Hicham, Nouamane.

Vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis. L'amour et la gentillesse dont vous m'avez entouré m'ont permis de surmonter les moments difficiles.
Merci pour votre soutien. Que dieu vous aide à atteindre vos rêves et de réussir dans votre vie.

A mes sœurs & frères de lait

Siham, Sohail et Mohamed.

A la famille

Rami, Raki, Ghouzghoz et Hadraoui.

A mes amis les Médecins internes de CHR de Béni Mellal promotion 2011-2012 :

Amal, Sokaina, Mounia, Ilham, Houda, Khazri, Mourad, Ammari, Kamel, Benallal, Nabil, Fofana, Lamine, Ismail, Bohmam, Mustapha.

En souvenir d'agréables moments passés ensemble et en témoignage de notre amitié.
Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que notre amitié restera intacte et durera pour toujours.

A Morgane Poisson

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour toi mon amie. Je te dédie mon travail et je te remercie pour ta précieuse aide à la réalisation de celui ci.
En ce jour particulier pour moi, saches que j'ai une pensée affectueuse pour toi, et j'espère que tu vis dans le bonheur et la liberté comme tu en rêves.

A Mes Amis

Jaouad, Hassan, Abderazak, Zouiri, Nabil, Samir, yassine, Abdelouahed, Issam, Madani, Abdelah, Chakib, Amir, Ayoub, Abdelmounaim, Amina, Fatine, Mariam, Marie, Sara, Rachidi, Karaouan, Kenza, Mimouna , Ali.

Je suis désolé si j'oublie quelqu'un, mais sachez que ma fidélité envers vous ne souffre ou ne souffrira d'aucune équivoque.
Vous êtes, pour moi, une source d'estime à jamais.

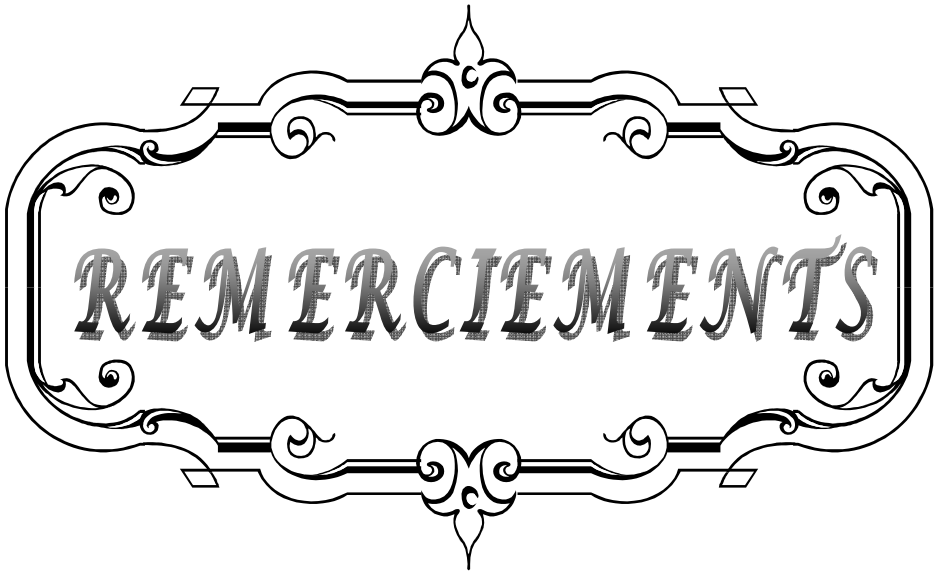
A Dr Amhaji, Dr Imad, Dr Zouine, Dr Ghlalou, Dr Hamadi et Dr El korchi

Je vous dédie mon travail et je vous transmis mon très grand respect.

A tous ceux qui me sont chers. Et que je n'ai pas pu citer leurs noms

Sachez que l'amour que j'ai pour vous et qui n'a pas besoin d'être concerti sur du papier.
Votre présence m'a aidé à surmonter les épreuves.
Je vous dédie mon travail et je vous transmis mon très grand respect.

A la mémoire de mes grands parents et mes tentes.


REMERCIEMENTS

A notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur Mohamed SBIHI
Professeur d'e Pédiatrie au CHU Mohammed VI

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous avez donné en acceptant de présider notre jury de thèse.
Nous vous exprimons notre profonde admiration pour la sympathie et la modestie qui émanent de votre personne.
Veuillez considérer ce modeste travail comme expression de notre reconnaissance.

A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Mohamed CHAKOUR
Professeur agrégé d'Hématologie a l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Malgré vos multiples préoccupations, vous avez bien voulu nous confier ce travail et le diriger.
Vos qualités humaines et professionnelles nous ont toujours marqué.
Votre disponibilité et votre acharnement nous inspirent un grand respect.
Veuillez trouver, ici, le témoignage de notre estime et de notre sincère gratitude.

A notre maitre et juge de thèse le Professeur
Abdelkader BELMEKKI Professeur en Hématologie a
L'Hôpital Militaire Mohamed V de Rabat

Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous avoir parmi nos membres de jury
En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand honneur.
Veuillez trouver, cher maître, dans ce travail, l'expression de notre profond respect

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Mounir BOURROUS
Professeur agrégée en Pédiatrie au CHU Mohammed VI

Nous vous somme infiniment reconnaissant d'avoir accepté aimablement de juger ce travail.
Votre compétence et votre sens de devoir nous ont profondément imprégnés.
Que ce travail soit l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A Notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Réda MOUTAJ
Professeur de parasitologie a l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous voir parmi nos membres de jury.
En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand honneur.
Veuillez trouver, cher maître, dans ce travail, l'expression de notre profond respect.

A notre maitre et juge de thèse le Professeur
Brahim BOUAYTI Professeur agrégée en ORL
a l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous avoir parmi nos membres de jury
En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand honneur.
Veuillez trouver, cher maître, dans ce travail, l'expression de notre profond respect

ABREVIATIONS

Liste des abréviations

TP : Taux de prothrombine

TQ : Temps de Quick

TCA : Temps de céphaline avec activateur

TS : Temps de saignement.

FI : Facteur I (Fibrinogène).

FII : Facteur II (Prothrombine)

FV : Facteur V (Proaccélérine)

FVII : Facteur VII (Proconvertine)

FVIII : Facteur VIII (Facteur antihémophilique A)

FIX : Facteur IX (Facteur antihémophilique B)

FX : Facteur X (Stuart)

FXI : Facteur XI (Rosenthal)

vWf : facteur de Von Willebrand

PLQ : Plaquette

IR : indice de Rosner

PK : Facteur de Fletcher ou Prékallicréine

KHPM : Kininogène de haut poids moléculaires.

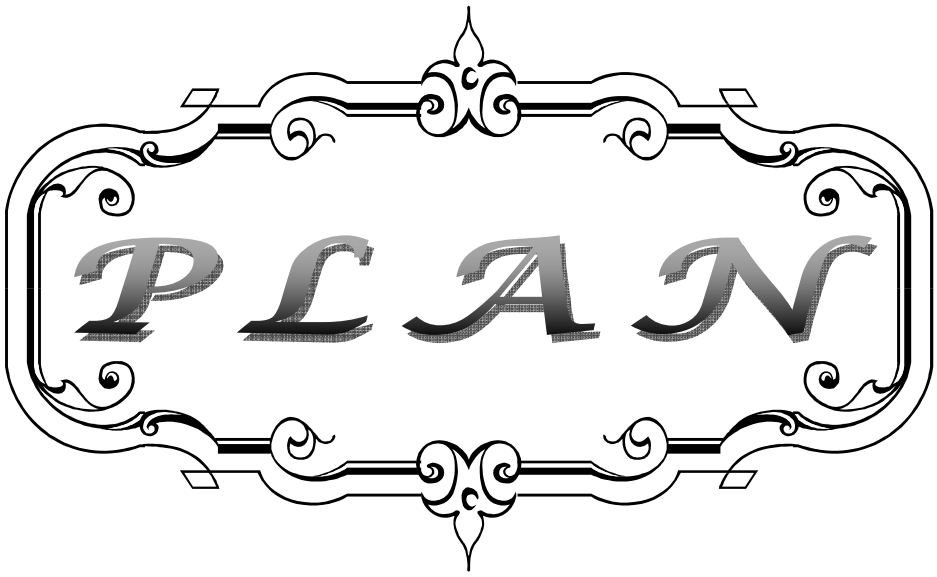
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Les tableaux :

- **Tableau I** : Nomenclature des Facteurs de coagulation…….. 10
- **Tableau II** : Les principales caractéristiques des protéines coagulantes…… 11
- **Tableau III** : Les déficits héréditaires de la coagulation…… 31
- **Tableau IV**: type de déficit en facteur de coagulation selon taux de facteur de coagulation…… 38
- **Tableau V**: Circonstances de découverte d'hémophile A…… 40
- **Tableau VI**: les résultats de différentes séries concernant le nombre de cas et sa fréquence relative…… 45
- **Tableau VII** : les résultats d'une étude fait par le centre de traitement de l'hémophilie de rabat entre: Janvier 1981-Décembre 2006 : à propos de 307 cas. …… 46
- **Tableau VIII** : répartitions de nos patients hémophile en fonction de sévérité de déficit…… 52
- **Tableau IX** : Équivalence d'une centrifugation à 2 500 g en nombre de tours/min en fonction du rayon de la centrifugeuse…… 75

Les figures :

- **Figure 1** : Structure de la paroi vasculaire…….. 6
- **Figure 2** : Morphologie d'une plaquette au Microscope électronique…… 7
- **Figure 3**: Morphologie d'une plaquette inactive et des autres actives…….. 8
- **Figure 4** : Schéma récapitulatif de l'hémostase primaire…….. 9
- **Figure 5** : Coagulation in vivo, rôle centrale de la thrombine, la thrombine est à l'origine de plusieurs boucles de rétro-activation amplifiant sa propre génération. 12
- **Figure 6** : La voie exogène de la coagulation……. 13
- **Figure 7** : La voie endogène de la coagulation…….. 15
- **Figure 8** : L'activation de la prothrombine……. 16
- **Figure 9** : La fibrinoformation……. 17
- **Figure 10**: Schéma récapitulatif de différente étape de la coagulation…….. 17
- **Figure 11**: Déroulement de la Régulation d'hémostase secondaire…….. 19
- **Figure 12**: Le déroulement de la fibrinolyse …… 21
- **Figure13**: Répartition des patients déficitaire selon l'indication du bilan…….. 35
- **Figure 14**: Répartition des déficits constitutionnels en facteur de coagulations selon le sexe…… 36
- **Figure 15**: Répartition des déficits constitutionnels en facteur de coagulations selon l'allongement de TQ et/ou TCA…… 37
- **Figure 16**: Répartition des déficits constitutionnels en facteur de coagulations selon le type……. 37
- **Figure 17**: La sévérité de déficits en facteur de coagulation de nos patients……. 38
- **Figure 18** : Répartition des déficits constitutionnels en facteur de coagulations selon le sexe pour chaque déficit…….. 39
- **Figure 19** : répartition d'hémophilie A et B…… 40
- **Figure 20** : Diagnostic d'un allongement isolé du TQ ou TCA …… 48
- **Figure 21** : Diagnostic d'un allongement du TQ et TCA…… 48
- **Figure 22**: Les taux moyens de différents facteurs de coagulations dans notre série…… 49


PLAN

INTRODUCTION 1

RAPPEL 4
I. Physiologie de l'hémostase 5
II. Exploration de l'hémostase 22
III. Les déficits constitutionnels en facteurs de coagulation 27

PATIENTS ET METHODES 30
I. Patients 31
II. Méthodes 31
1. Critères d'inclusion 32
2. Critères d'exclusion 32
3. Collecte de données 32
4. Fiche d'exploitation 32
5. Analyse des données 33
III. Cadre d'étude 33

RESULTATS 34
I. Statistiques descriptives des déficits constitutionnels en facteurs de coagulation 35
1- Répartition des patients déficitaires selon l'indication du bilan 35
2- Répartition selon l'âge 35
3- Répartition selon le sexe 36
4- Répartition selon service 36
5- Répartition selon les résultats de TQ et TCA 36
6- Répartition selon le type de déficit en facteur de coagulation 37
7- Répartition selon le degré de déficit en facteur de coagulation 38
II. Description selon les différents déficits constitutionnels en facteurs de coagulation 39
1. Hémophilie 39
1.1. Hémophilie A 39
1.2. Hémophilie B 40
2. Déficit en facteur VII 41
2-1 Epidémiologie 41
2-2 Circonstances de découverte 41
2-3 Biologie 41
3. Déficit en facteur V 42
3-1 Épidémiologie 42
3-2 Circonstances de découverte 42
3-3 Biologie 42
4. Déficit en facteur X 42
4-1 Epidémiologie 42
4-2 Circonstances de découverte 42
4-3 Biologie 42
5. Déficit en facteur II 43
5-1 Épidémiologie 43
5-2 Circonstances de découverte 43

5-3 Biologie 43
6. Déficit en facteur XI 43
6-1 Épidémiologie 43
6-2 Circonstances de découverte 43
6-3 Biologie 43

DISCUSSION 44
I. Paramètres généraux 45
1- Nombre de cas 45
2- le sexe 46
3- L'âge 46
4- Circonstances de découvert 47
5- Résultats de TP et TCA 47
6- Dosage spécifique des facteurs de coagulation 49
II. Discussion selon le type de déficit 50
1. Hémophilie 50
1-1 Epidémiologie 50
1-2 Génétique 51
1-3 Manifestations cliniques 53
1-4 Caractéristiques biologiques 57
2. Déficit en facteur VII 57
2.1. Epidémiologie 57
2.2. Génétique 58
2.3. Manifestations cliniques 58
2.4. Caractéristiques biologiques 59
3. Déficit en facteur V 60
3.1. Epidémiologie 60
3.2. Génétique 60
3.3. Manifestations cliniques 61
3.4. Caractéristiques biologiques 61
4. Déficit en facteur X 61
4.1. Epidémiologie 62
4.2. Génétique 62
4.3. Manifestations cliniques 62
4.4. Caractéristiques biologiques 62
5. Déficit en facteur XI 63
5.1. Epidémiologie 63
5.2. Génétique 63
5.3. Manifestations cliniques 64
5.4. Caractéristiques biologiques 64
6. Déficit en facteur II 65
6.1. Epidémiologie 65
6.2. Génétique 66
6.3. Manifestations cliniques 66

6.4. Caractéristiques biologiques 66

CONCLUSION 67

ANNEXES 69

RESUMES 85

BIBLIOGRAPHIE 89

INTRODUCTION

Les déficits constitutionnels en facteurs de coagulation sont des affections exceptionnelles, ce sont des troubles de la coagulation dus à une réduction de l'activité et/ou de l'antigène des facteurs de coagulation et sont caractérisés par des hémorragies de sévérité variable.

Ils peuvent se déclarer à tout âge mais en général les formes les plus sévères se manifestent tôt dans la vie.

Il existe un déficit héréditaire pour chaque facteur de coagulation, la plupart d'entre eux sont très rares. L'hémophilie A est très fréquente et cause un déficit de coagulation. Viennent ensuite, par ordre de prévalence décroissante, l'hémophilie B, puis les autres coagulopathies rarissimes.

Le gène responsable d'un déficit de la coagulation est transmis par un des modes suivants:

- Dominant autosome ;
- Récessif lié au sexe ;
- Récessif autosome.

L'atteinte chromosomique qui en résulte est hétérozygote ou homozygote selon que le gène anormal se retrouve sur un ou sur les deux chromosomes du pair autosome (ou de chromosome X pour la femme).

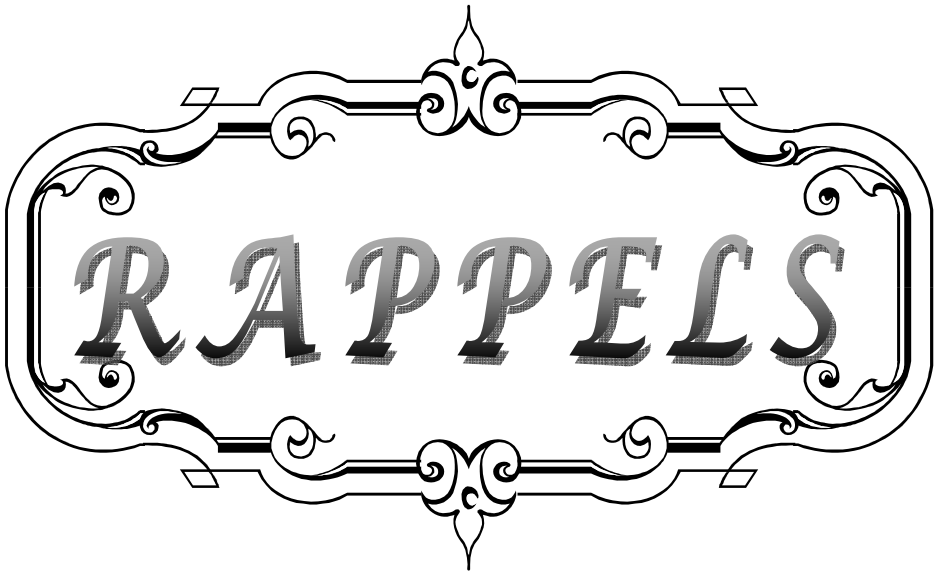
Le diagnostic des déficits constitutionnels en facteurs de coagulation est suspecté devant un syndrome hémorragique, orienté par le bilan de coagulation de première intention (TP et TCA) et confirmé par le dosage spécifique des facteurs de coagulation.

C'est une situation rare mais grave, engageant le pronostic vital du patient, à laquelle tout médecin généraliste, pédiatre ou urgentiste peut un jour se trouver confronté, le pronostic est favorable si le diagnostic est précoce et le traitement adéquat.

Dans ce travail nous mettons le point sur cette pathologie extrêmement rare en décrivant une série de 25 cas de déficits constitutionnels en facteurs de coagulation.

En effet, ce sujet a pour objectif de :

- Relater les données de la littérature médicale internationale, concernant ce sujet.
- Décrire les manifestations cliniques courantes devant un déficit en facteur de coagulation.
- Décrire une CAT clinico-biologique pratique devant un syndrome hémorragique pour diagnostiquer un déficit en facteur de coagulation.


RAPPELS

L'hémostase physiologique est l'ensemble des mécanismes assurant la conservation de l'intégrité vasculaire. Grâce à ses propriétés contractiles et/ou sécrétoires, la paroi vasculaire participe au processus d'hémostase au même titre que les constituants du plasma, les plaquettes, les globules rouges et blancs.

Classiquement, l'hémostase physiologique est assurée par une cascade d'événements schématisés en hémostase primaire (formation du clou plaquettaire par les plaquettes) suivie d'une coagulation plasmatique (anciennement hémostase secondaire), et de la fibrinolyse. [1]

I. Physiologie de l'hémostase

1. Hémostase Primaire :

L'hémostase primaire est la phase initiale de la formation du caillot, Immédiatement déclenchée dès qu'il y a une brèche vasculaire, elle aboutit à l'arrêt du saignement essentiellement pour les petits vaisseaux.

Mettant en jeu trois partenaires : le vaisseau ; les plaquettes et les protéines plasmatiques. [2]

1.1. Différentes intervenants : [2]

a. Structure de la paroi vasculaire : (Figure 1)

La paroi vasculaire est formée de trois couches, de l'intérieur vers l'extérieur :

- L'endothélium est constitué d'une couche monocellulaire qui tapisse l'intérieur de tous les vaisseaux, il est thromborésistant. Il inhibe l'adhésion des plaquettes et sécrète différentes substances anticoagulante (ex la prostacycline : PGI 2).
- Le sous endothélium est constitué de nombreux constituants : membrane basale, collagène et microfibrilles.

C'est une surface thrombogène ; c'est-à-dire qu'elle entraîne l'activation plaquettaire.

- Les cellules musculaires :

Les cellules musculaires lisses sont situées sous le sous-endothélium, et donnent au vaisseau la capacité de se contracter sous l'action d'amines vasopressives (adrénaline, sérotonine) plaquettaires.

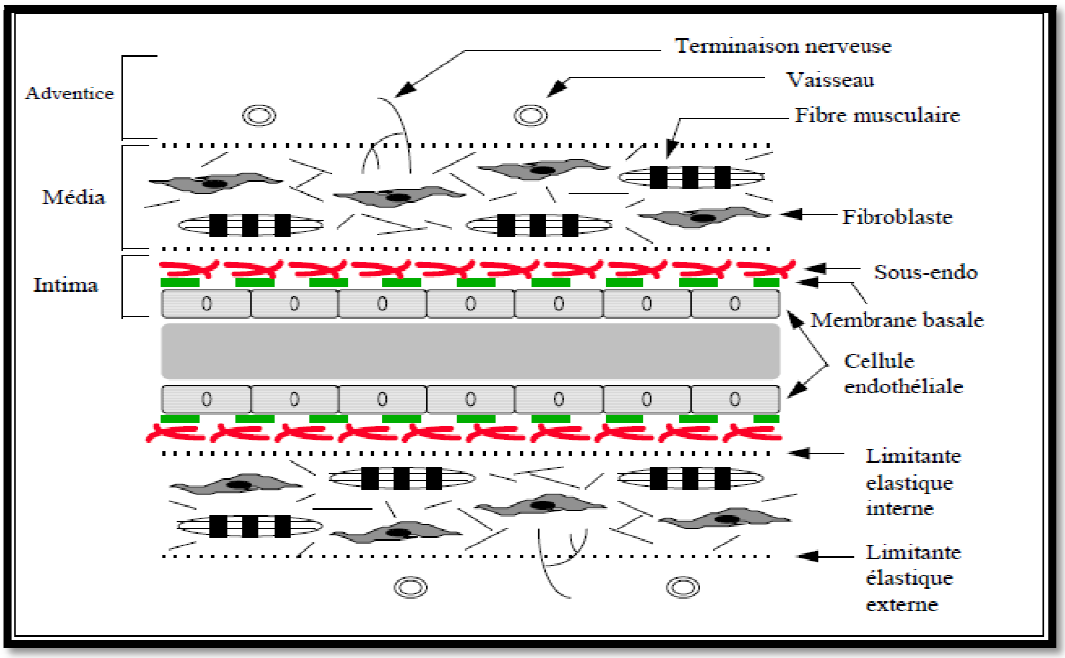


Figure 1 : Structure de la paroi vasculaire [3]

b. Les plaquettes : (Figure 2)

Les PQ sont produits dans la moelle osseuse par les mégacaryocytes.

Dans le sang les plaquettes sont au nombre de 150 000 à 400000/mm3. Leur durée de vie est de 8 à 10 jours.

La PQ est une cellule anucléée, ayant une forme de disque à l'état de repos. Cette cellule est délimitée par une membrane plasmique composée de glycoprotéines et de phospholipides. Dans le cytoplasme, on retrouve des granules denses et des granules alpha. Ces granules contiennent des composés importants qui interviennent dans la phase d'agrégation plaquettaire. [4]

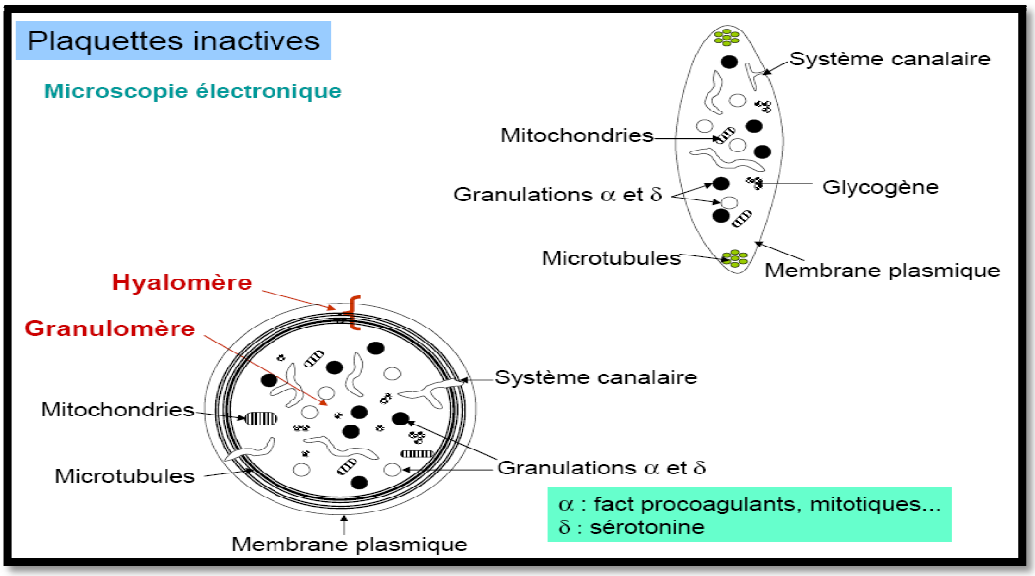


Figure 2 : Morphologie d'une plaquette au Microscope électronique (d'après I. Elalamy) [6, 5]

c. Facteurs de willebrand

Le facteur de Willebrand est un polymère hétérogène composé de multimères de poids variable (0,5 à 15 x 10 6 Daltons). Il est synthétisé par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes.

Il est présent dans le plasma, les plaquettes et le sous-endothélium. Et il permet l'agrégation des plaquettes entre elles.

Dans le plasma, il circule lié au facteur antihémophilique A (facteur VIII ou FVIII) qu'il protège contre la protéolyse. Ainsi, une diminution importante du facteur Willebrand entraînera une diminution du FVIII.

d. Fibrinogène :

Le fibrinogène est une glycoprotéine plasmatique synthétisée par le foie. Il joue un rôle très important dans la coagulation mais c'est aussi le cofacteur de l'agrégation plaquettaire.

1.2. Déroulement de l'hémostase primaire : [7,8 ,9]

Elle comprend l'ensemble des interactions entre la paroi vasculaire, les plaquettes et les protéines adhésives qui aboutissent à la formation du thrombus blanc plaquettaire.

a. Réaction vasculaire :

Vasoconstriction réflexe permettant un ralentissement du flux sanguin.

b. Adhésion plaquettaire :

Les plaquettes vont adhérer au sous endothélium mis à nu grâce au facteur Willebrand qui joue le rôle de « colle ».

c. Activation plaquettaire : (Figure 3)

Après leur adhésion au sous-endothélium, les plaquettes subissent une activation qui entraîne une modification de leur morphologie, la libération du contenu des granules denses et des granules α (acide adénosine diphosphorique (ADP), sérotonine, fibrinogène, facteur V etc.) et la stimulation du métabolisme des phospholipides membranaires avec formation de thromboxane A_2 (TXA_2), qui est un puissant agent agrégant.

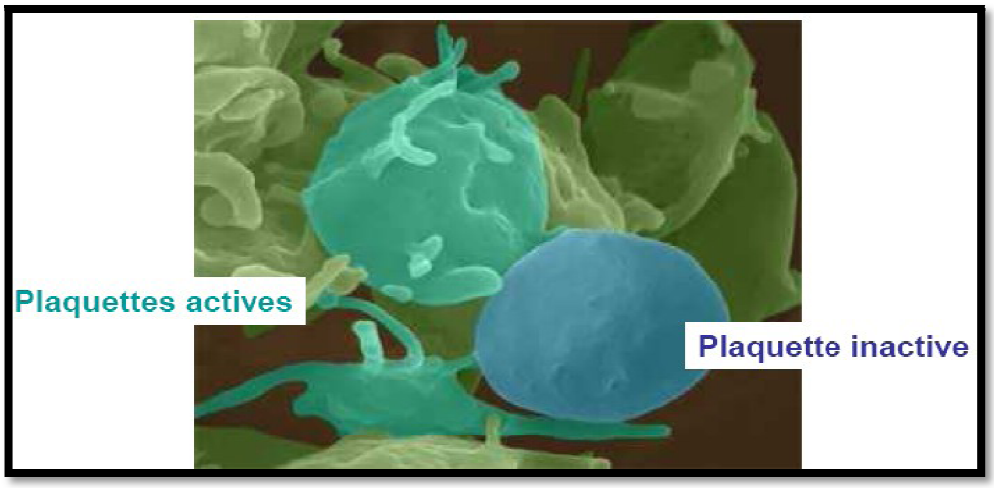


Figure 3: Morphologie d'une plaquette inactive et des autres actives. [10]

d. L'agrégation plaquettaire :

Sous l'action du TXA_2, de la thrombine, de l'ADP et d'autres stimuli, les plaquettes agrègent entre elles et constituent le thrombus plaquettaire. Le fibrinogène qui se lie à la glycoprotéine IIb-IIIa (GP IIb - IIIa) des plaquettes intervient dans ce phénomène.

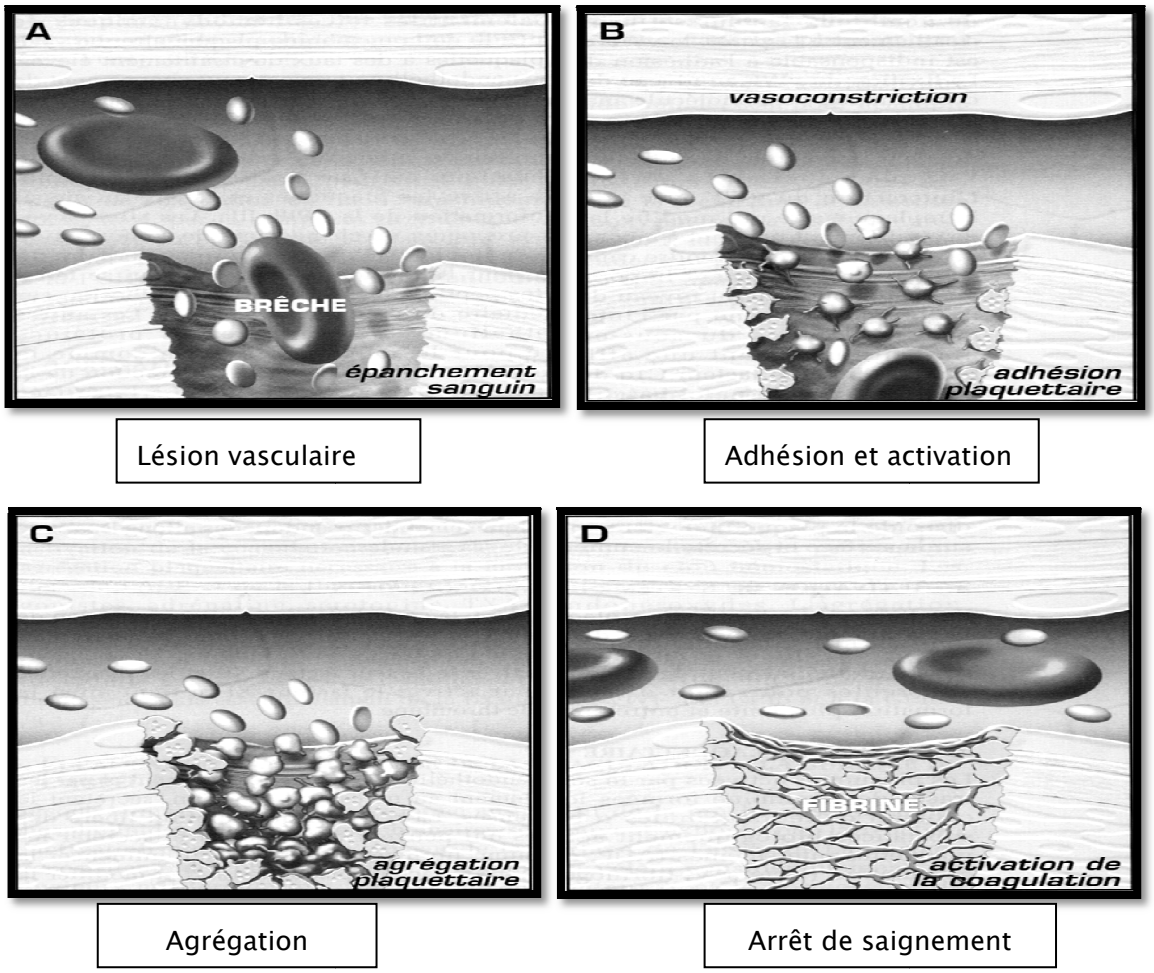


Figure 4 : Schéma récapitulatif de l'hémostase primaire. [11]

2. Coagulation sanguin :

La coagulation représente la deuxième étape des séquences de l'hémostase qui abouti, sous l'action de la thrombine, à la transformation du fibrinogène en fibrine ; ce réseau de fibrine vient consolider l'agrégat plaquettaire et confère au caillot ses propriétés hémostatiques.

Cette transformation résulte d'une véritable cascade enzymatique où interviennent de nombreux facteurs de la coagulation.

C'est un phénomène localisé et amplifié, mais également modulé par un différent mécanisme de contrôle nécessaires à la limitation de l'activation excessive de ce système et donc au maintien de l'équilibre de la balance hémostatique. [2]

2.1. Différentes composant de la coagulation

a. Les facteurs de coagulation (Protéines coagulation et facteur tissulaire) :

↳ Nomenclature : (Tableau I) [2]

Ces facteurs ont été désignés par un chiffre romain par le comité international de standardisation, le suffixe « a » représente la forme activé de ces facteurs

La plupart de ces facteurs a été identifiée à partir de leur déficit constitutionnel.

↳ Caractéristiques des facteurs de la coagulation [2]

Les principales caractéristiques des protéines coagulantes sont reportées sur le tableau II.

La plupart de ces facteurs sont synthétisés par le foie, cinq d'entre eux sont consommés au cours de la coagulation et donc absents du sérum (I, II, V, VIII, XIII) le gène codant a été identifié et localisé au niveau chromosomique dans la plupart des cas.

Le facteur Tissulaire (PM 4O OOO) normalement absent du sang circulant, est synthétisé par de nombreux types cellulaires et notamment les cellules périvasculaires (fibroblastes, cellules musculaires lisses) le gène codant est situé sur le chromosome 1.

Tableau I : Nomenclature des Facteurs de coagulation [12]

Facteur	Dénomination
FT	Facteur tissulaire ou Thromboplastine
I	Fibrinogène
II*	Prothrombine (active I, V, XIII, C, Plaquettes)
III	Cofacteur VIIa
IV	Ca++
V	Proaccélerine, cofacteur X
VII*	Proconvertine, active IX et X
VIII	Facteur antihémophilique A, cofacteur IX
IX*	Facteur antihémophilique B, active X
X*	Facteur de Stuart, active II (prothrombine)
XI	Facteur Rosenthal ou PTA, active XII, IX et PK
XII	Facteur Hageman, active PK et fibrinolyse
XIII	Facteur stabilisant de la Fibrine
PK	Facteur de Fletcher ou Prékallicréine, active XII
KHPM	Kininogène, active PK
	* Facteurs vitamine K-dépendants

Tableau II : Les principales caractéristiques des protéines coagulantes [12]

Facteur	P.M K.DA	Synthèse	½ vie	Chromosome	Fonction	Taux minimum nécessaire à l'hémostase
I	340	Foie, Mégacaryocyte	3-4 jours	4	Substrat	0,5à1g/l
II	72	foie	3 jours	11	Zymogéne	40 g/l
V	330	Foie, Mégacaryocyte	12 heures	1	Cofacteur	10à15 g/l
VII	50	Foie	6 heures	13	Zymogéne	5à10 g/l
VIII	300	Foie, rein, Rate , Lymphocytes	12 heures	X	cofacteur	30à50 g/l
IX	55	Foie	24 heures	X	Zymogéne	30à50 g/l
X	56	Foie	36-48 heures	13	Zymogéne	10à20 g/l
XI	160	Foie	3 jours	4	Zymogéne	environ30 g/l
XII	80	Foie	2 jours	5	Zymogéne	**
XIII	310	Foie , Mégacaryocyte	7 jours	1 (sous unité b) 6 (sous unité a)	Zymogéne	2à3 g/l

b. Les phospholipides anioniques et calcium.

↳ Les phospholipides

Les phospholipides constituent une surface catalytique pour l'activation enzymatique des facteurs de la coagulation. Ces phospholipides proviennent de deux sources principales, plaquettaire et tissulaire.

Au cours de l'activation plaquettaire, la membrane subit des modifications qui lui confèrent un pouvoir catalytique. La cellule endothéliale libère au cours des blessures et des lésions tissulaires, du facteur III tissulaire ou thromboplastine qui offre une surface catalytique pour les réactions de coagulation.

↳ Le calcium

Le calcium est nécessaire à toutes les étapes d'activation enzymatique de la coagulation, excepté celle du facteur contact (facteur XII).

Il suffit donc de complexer le calcium du sang, par exemple par du citrate de sodium, pour le rendre incoagulable. Cette propriété est utilisée pour anticoaguler le sang destiné aux examens d'hémostase.

2.2.Déroulement de la coagulation sanguin [13,14]

La coagulation est une cascade d'activations enzymatiques: un proenzyme est activé par protéolyse et ce facteur activé active à son tour un autre proenzyme intervenant à un stade ultérieur.

- *In vivo* la rupture de la continuité endothéliale avec exposition du facteur tissulaire semble être l'élément primordial responsable de l'initiation de la coagulation. (Figure 5)

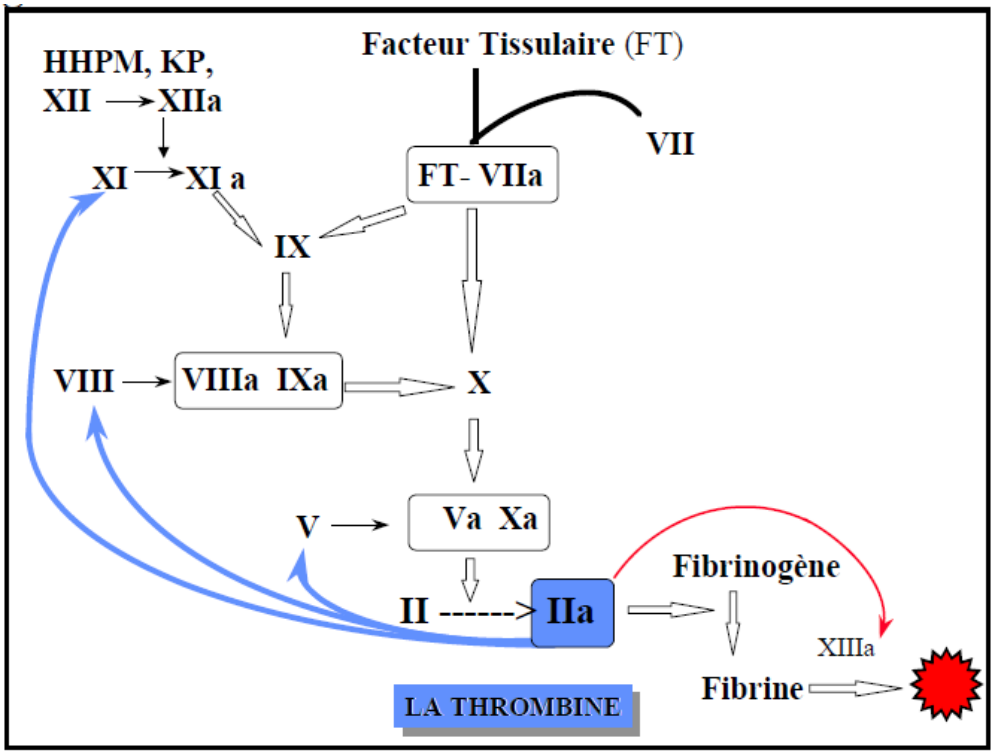


Figure 5 : Coagulation in vivo, rôle centrale de la thrombine, la thrombine est à l'origine de plusieurs boucles de rétro-activation amplifiant sa propre génération. [15]

- ***In vitro*** la coagulation peut être initiée de 2 façons différentes :

La voie exogène : exposition du sang au contact du facteur tissulaire (FT).

La voie endogène : exposition du sang au contact d'une surface chargée négativement.

Ces deux voies, par l'activation en chaîne des facteurs de la coagulation, aboutissent à la formation de thrombine, enzyme protéolytique qui va transformer le fibrinogène circulant en fibrine, constituant principal du caillot.

a. La voie exogène de la coagulation : (Figure 6)

Appelée voie exogène car fait intervenir un facteur extra-sanguin : le facteur tissulaire (facteur III ou thromboplastine), sécrété par la cellule endothéliale.

C'est une voie très rapide (quelques secondes), activée par les fragments cellulaires, et physiologiquement la plus importante pour la coagulation chez un sujet normal.

Inséré dans la couche lipidique de la membrane de la cellule qui l'exprime, le facteur tissulaire fixe le facteur VII en présence de Ca^{2+}, cette liaison provoque l'activation du facteur VII par protéolyse. Le complexe facteur VII-facteur tissulaire-Ca^{2+} active le facteur X.

Un phénomène d'amplification, qu'on retrouve à différents niveaux de la coagulation, est observé ici : le facteur Xa, produit sous l'action du facteur VIIa, va à son tour activer le facteur VII, majorant sa propre production.

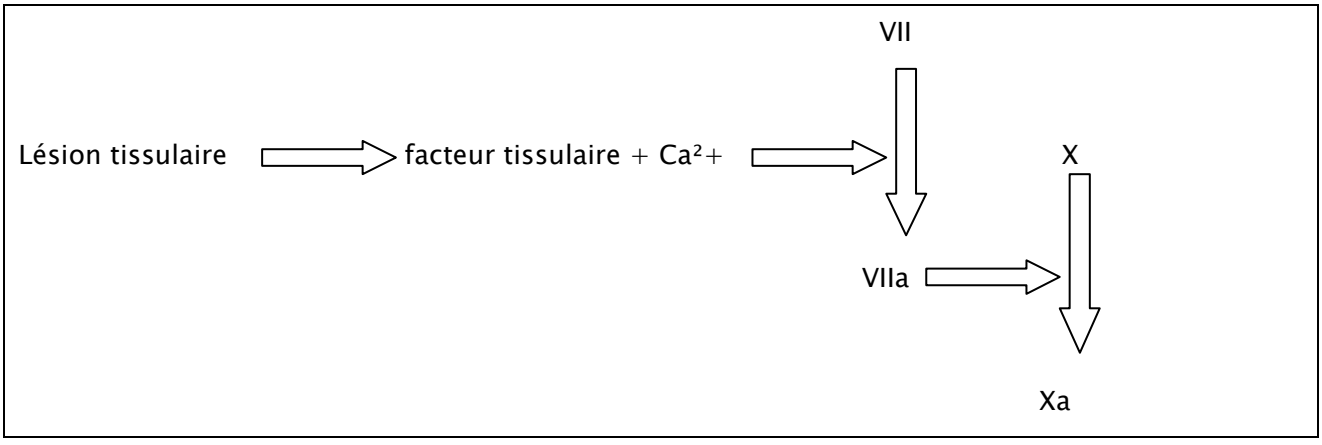


Figure 6 : La voie exogène de la coagulation

b. La voie endogène de la coagulation : (Figure 7)

De cinétique lente, elle est appelée ainsi car les facteurs qu'elle fait intervenir existent tous dans le sang.

L'initiation de la coagulation peut également se faire par le biais de la fixation des facteurs XII et XI, de la prékallikréine (PK) et du Kininogène de haute poids moléculaire (KHPM) sur une surface électronégative représentée par le sous endothélium ou les plaquettes agrégées.

Pour cette raison appelée « phase contact ». Cette fixation est suivie par la protéolyse du facteur XII en facteur XIIa. Ce dernier active le facteur XI. Là encore, il y a une auto-amplification du processus : la prékallikréine, le facteur XIa et le facteur XIIa lui-même activent à leur tour le facteur XII, ce qui augmente considérablement leur propre production.

Le facteur XIa en présence d'ions de calcium active le facteur IX par protéolyse.

Le facteur IXa va ensuite active le facteur X au sein d'un complexe constitué par l'enzyme : facteur IXa, un cofacteur protéique : facteur VIII, le substrat : facteur X et des ions de calcuim.

La constitution et l'amarrage de ce complexe ont pour conséquence de potentialiser l'activité enzymatique du facteur IXa qui active le facteur X beaucoup plus rapidement que s'il était seul en présence de son substrat.

Le facteur VIII ne joue son rôle de cofacteur protéique que s'il a été au préalable activé par la thrombine, le facteur IXa ou le facteur Xa.

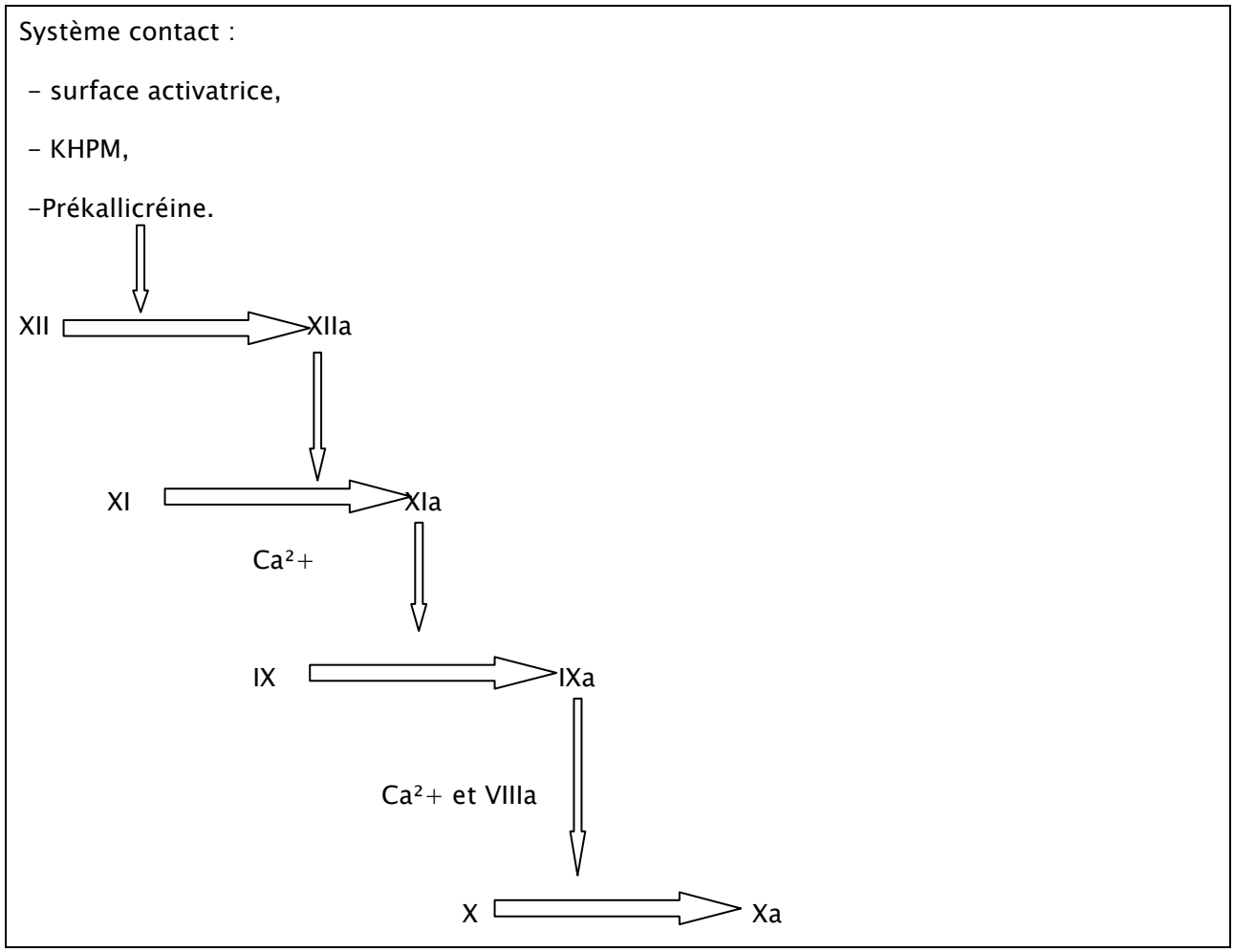


Figure 7 : La voie endogène de la coagulation

c. Connexions entre les voies exogène et endogène de la coagulation :

Des connexions existent à plusieurs niveaux :

Le facteur VII peut être activé par des fragments d'activation du facteur XII et par le facteur IXa, mais très lentement.

Lorsque les concentrations de facteur tissulaire sont faibles, le complexe facteur tissulaire-facteur VIIa-calcium est capable d'activer le facteur IX.

Ces connexions, mises en évidence dans des systèmes utilisant des protéines purifiées, passent inapparentes dans les tests de coagulation utilisé en pratique courante.

d. L'activation de la prothrombine (II) : (Figure8)

La prothrombine est activée au sein d'un complexe appelé prothrombinase qui comprend le facteur Xa, le facteur V, les ions Ca^{2+} et le facteur II.

Le facteur V au préalable activé par la thrombine ou le facteur Xa, acquiert la capacité de se lier au facteur Xa et à la prothrombine. Ceci entraine une condensation de l'enzyme et de son substrat sur une surface et a pour conséquence d'accélérer environ 5OO.OOO fois l'activation de la prothrombine, par rapport à une réaction ou n'interviendrai que le facteur Xa.

Le facteur Xa, au sein du complexe prothrombinase, transforme alors la prothrombine en thrombine.

La thrombine joue un rôle important dans les phénomènes de coagulation, à différents niveaux. Elle :

- La transformation du fibrinogène en fibrine.
- L'activation du facteur XIII qui stabilise la fibrine.
- La régulation de sa propre formation par l'activation des facteurs V, VIII, VIII, XI, les plaquettes et la protéine C.

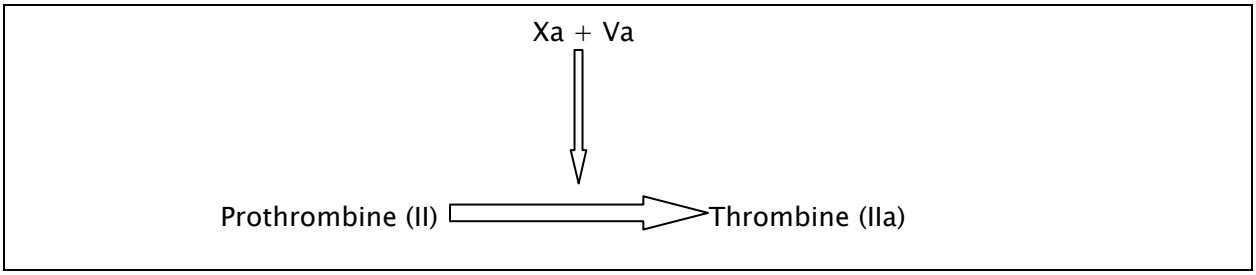


Figure 8: L'activation de la prothrombine

e. La fibrinoformation : (Figure 9)

La thrombine détache deux fibrinopeptides A (FpA) et deux fibrinopeptides B (FpB) par molécule de fibrinogène, parallèlement, elle active le facteur XIII.

Les monomères de fibrine produits par la protéolyse du fibrinogène se polymérisent spontanément. Le polymère soluble est stabilisé par le facteur XIIIa en présence d'ions de calcium.

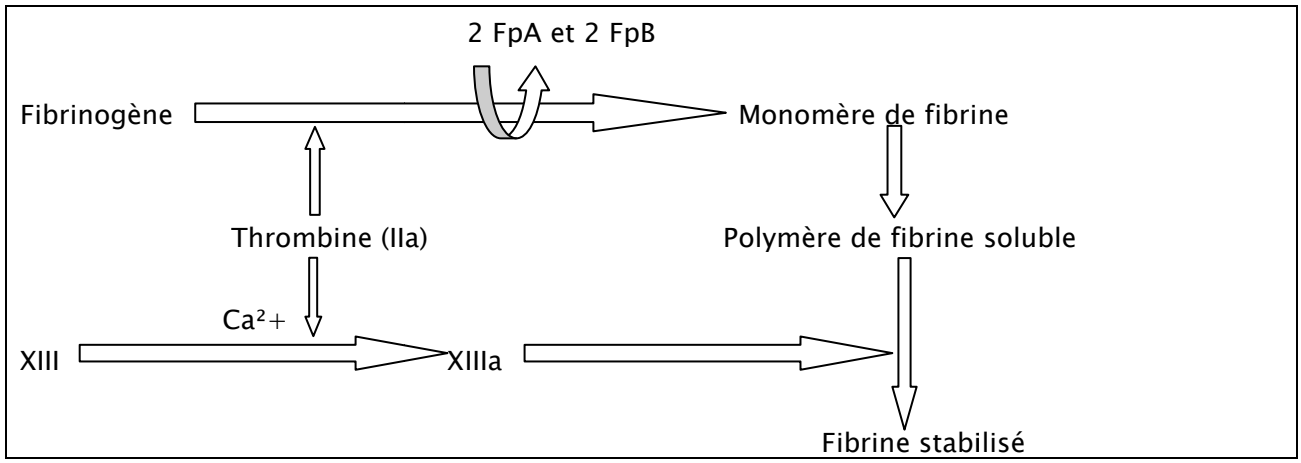


Figure 9 : La fibrinoformation

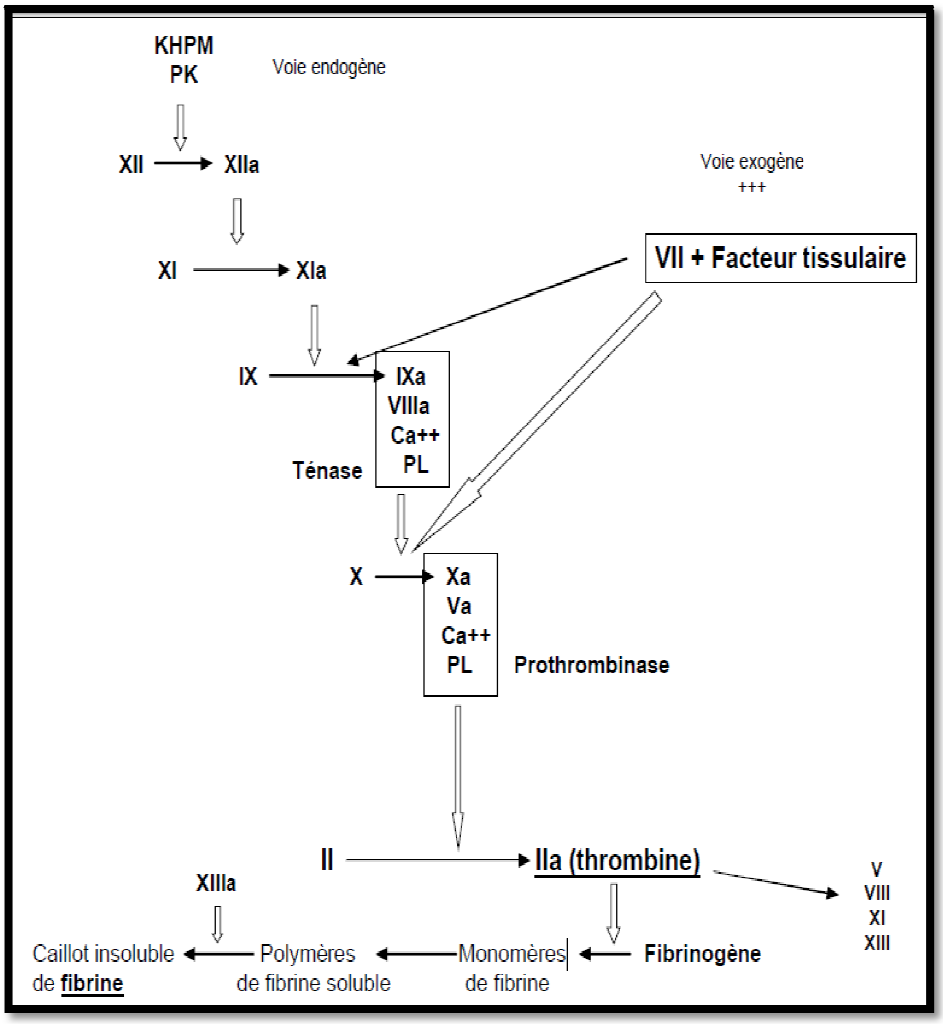


Figure 10 : Schéma récapitulatif de différente étape de la coagulation. [16]

2.3.Régulation de la coagulation : le rôle des inhibiteurs [1, 13, 17]

Le système de la coagulation plasmatique a tendance à s'activer spontanément. Il est très important pour l'organisme que les enzymes formés lors de l'activation de la coagulation (thrombine, FX activé) ne circulent pas dans le plasma car ils risqueraient d'entraîner une activation diffuse de la coagulation et un processus pathologique grave. Pour éviter ceci et maintenir leur équilibre, chaque facteur activé a son inhibiteur. On connaît trois systèmes inhibiteurs : le système de l'antithrombine, le système Protéine C protéine S, et le TFPI (tissue factor pathway inhibitor).

a. L'antithrombine :

Inhibe principalement le facteur II activé mais aussi le FX activé, le FIX activé et partiellement le FXI activé. Son activité anticoagulante est augmentée de façon très importante par l'héparine (utilisé en thérapeutique).

Les déficits en antithrombine sont des maladies sévères responsables de thromboses à répétition (thromboses veineuses, embolies pulmonaires).Il existe un autre inhibiteur de la thrombine dont l'importance physiologique est peu connue et probablement minime : le second cofacteur de l'héparine.

b. 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.

c. le TFPI (tissue factor pathway inhibitor):

Inhibe l'activation du facteur X par le complexe [facteur VII activé – facteur tissulaire]. Ceci explique que, dans le plasma, circule un peu de facteur VII activé.

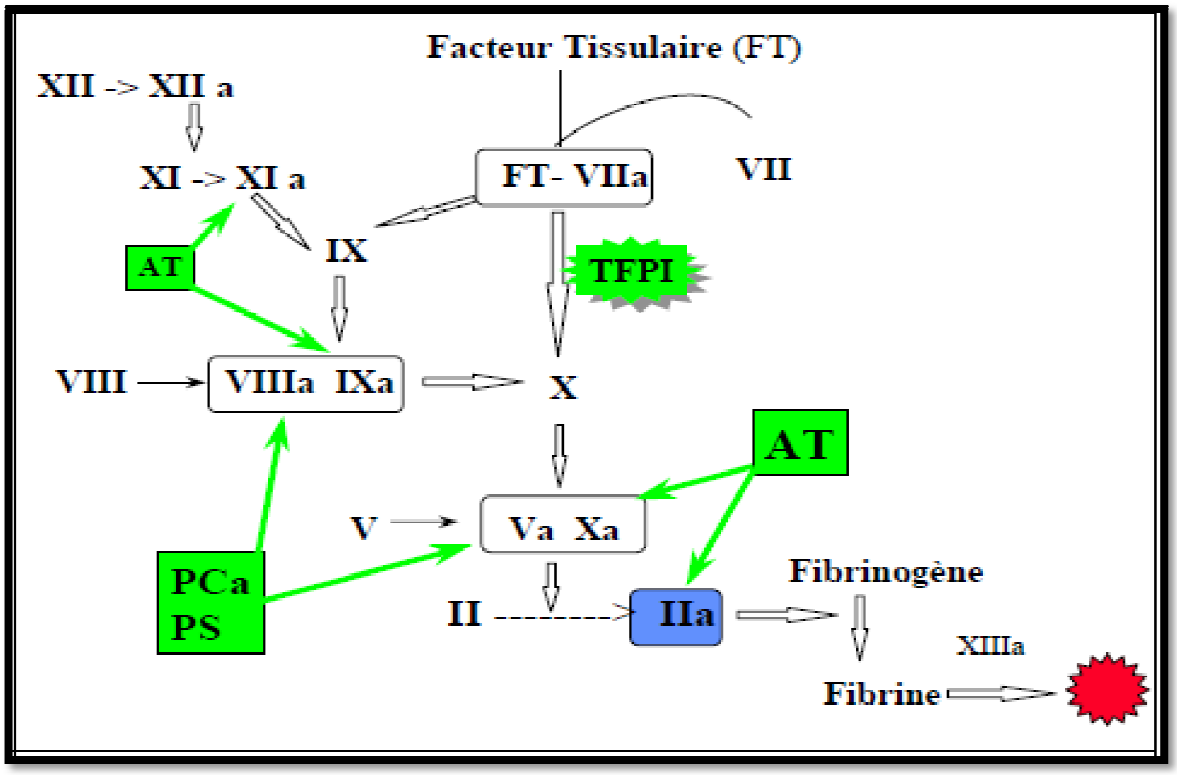


Figure 11: Déroulement de la Régulation d'hémostase secondaire [13]

3. Fibrinolyse : [1,18]

Troisième temps de l'hémostase, la fibrinolyse tend à empêcher l'installation mais surtout l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine.

Lorsque le caillot est formé, la fibrinolyse physiologique permet de le reperméabiliser.

La fibrinolyse est bâtie selon la même conception que le système de la coagulation, comprenant des molécules à activité protéolytique, qui agissent sur un substrat, contrôlées par un système d'activateurs et d'inhibiteurs permettant une régulation physiologique très précise.

3.1.Les acteurs de la fibrinolyse

a- Le plasminogène :

Le plasminogène Une substance circulant sous forme inactive dans le plasma, synthétisé 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 équilibrés d'activation et d'inhibition:

b- 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, activateur urinaire du plasminogène (u-PA).

La forme circulante est la pro-urokinase synthétisée par les cellules rénales et d'autres cellules parenchymateuses. La pro-urokinase s'active en urokinase essentiellement au contact du caillot de fibrine.

c- Le système inhibition :

- principal inhibiteur de la plasmine: l'alpha 2 antiplasmine, 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, synthétisé par le placenta au cours de la grossesse. Il est inhibiteur de l'urokinase.

3.2.Le déroulement de la fibrinolyse (Figure12)

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, ayant une forte affinité pour la fibrine, active le plasminogène en plasmine, uniquement au niveau du caillot de fibrine. De même la présence de fibrine favorise l'activation de la prourokinase en urokinase.

Au niveau du caillot, la plasmine dégrade la fibrine en produisant des fragments très hétérogènes, appelés PDF (Produits de Dégradation de la 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 où elle est aussitôt neutralisée par les inhibiteurs de la 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 physiologique 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 par là l'occlusion de la lumière vasculaire.

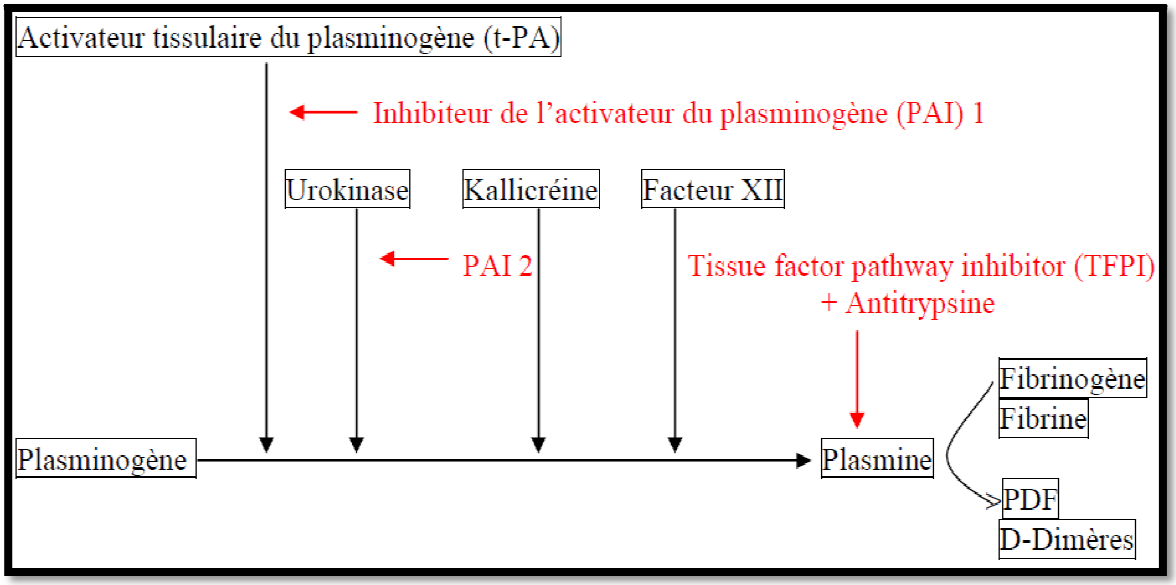


Figure 12: Le déroulement de la fibrinolyse [17]

II. Exploration de l'hémostase : [1, 18, 19,20]

Les anomalies de l'hémostase vont être dépistées à l'occasion de manifestations hémorragiques spontanées ou provoquées ou à l'occasion d'un examen préopératoire systématique.

1. Les tests d'orientation :

1.1. Numération plaquettaire:

On prélève du sang sur EDTA (Acide Ethylène Diamine Tétra Acétique). Grâce à des compteurs électroniques, nous obtenons des résultats fiables : le chiffre normal est compris entre 150 à 500 GIGA (10 ^ 9) par µlitre. Cela correspond à l'examen de base.

- Une valeur inférieure à 50 traduit un syndrome hémorragique majeur qui doit impérativement être traité avant l'intervention.
- Une valeur comprise entre 50 et 150 requiert une exploration afin de déterminer la cause, bien que cette valeur n'entraîne pas de syndrome hémorragique majeur.

1.2. Le Temps de Saignement (TS) :

Le temps de saignement est le seul test utilisable en pratique clinique pour évaluer la fonction plaquettaire globale in vivo et l'interaction plaquette – paroi vasculaire – sang

L'examen consiste à réaliser une incision superficielle en différentes parties et à mesurer le temps que met le saignement à cesser.

Du fait de son absence de sensibilité et répétabilité, le test de Duke (incision au vaccinostyle du lobe de l'oreille) est abandonné.

La méthode d'Ivy reste la méthode la plus couramment pratiquée. Elle consiste à réaliser une incision de la peau (désinfectée mais sèche) au niveau de la face antérieure de l'avant-bras avec une lame rétractable automatiquement et à usage unique. Pendant toute la mesure, une pression de 40 mmHg doit être appliquée. Le sang s'écoulant de la plaie est absorbé toutes les

30 secondes par un papier buvard placé à distance de l'incision sans faire pression sur les berges. Un temps de saignement normal est inférieur à 10 minutes.

Il existe aussi Ivy 3 points, la plus utilisé en pratique.

La standardisation de la technique et l'utilisation de lames automatiquement rétractables confèrent à cette technique une sensibilité et reproductibilité meilleure que la méthode de Duke. Cependant, une grande variabilité de résultats entre les opérateurs a été observée, probablement à cause d'une pression excessive exercée par la lame sur la peau du patient.

1.3. Le Temps de Céphaline avec activateur (TCA):

Le TCA mesure le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma en présence de phospholipides (céphaline), d'un activateur de la phase contact (kaolin, acide ellagique, célite ou autre) et de calcium. Le temps obtenu est exprimé par rapport au temps du plasma témoin, dont la valeur moyenne varie entre 30 et 40 secondes selon les réactifs utilisés. Le résultat peut également être exprimé en rapport malade/témoin.

Le TCA est allongé lorsqu'il dépasse de 6 à 8 secondes le temps du témoin (ou lorsque le rapport malade sur témoin > 1,2), mais la frontière n'est pas stricte. L'allongement du TCA doit être interprété en fonction du contexte clinique (notion d'antécédents hémorragiques personnels et/ou familiaux, existence d'une maladie associée) et des résultats des examens de coagulation effectués parallèlement (TQ, etc). L'allongement du TCA peut être isolé ou associé à un allongement du temps de saignement ou à un allongement du TQ.

Le TCA explore la voie de la coagulation déclenchée par le contact (voie dite « endogène ») et il est donc fonction de la concentration plasmatique de chacun des facteurs de coagulation impliqués : facteurs de la phase contact (facteurs XII, kininogène de haut poids moléculaire [KHPM], prékallikréine), facteurs XI, IX, VIII, X, V, II et fibrinogène. Il n'explore pas les plaquettes qui sont remplacées par la céphaline, ni le facteur VII.

Par exemple, un allongement du TCA et un Taux de Prothrombine normal, nous orienterons plus vers deux types d'anomalies : une anomalie congénitale ou une anomalie liée à des anticorps anti facteur circulant.

- Lors d'une anomalie congénitale, une exploration du TCA implique une épreuve de correction, avec calcul de l'indice de Rosner (IR).

IR = [(TCA Mélange – TCA Témoin) / TCA Malade)] x 100

Un IR supérieur à 15% signifie la présence d'anticoagulants circulants. Le dosage des facteurs de coagulation est réalisé en cas de correction du TCA (IR $\leq$ 12%).

- En présence d'anticorps circulants, la correction du TCA par un plasma normalisé n'est pas effective.

Enfin il faut noter qu'un TCA allongé n'entraîne pas systématiquement un risque hémorragique. Il faut faire un diagnostic précis de l'anomalie.

1.4. Taux de Prothrombine ou Temps de Quick :

Le TQ est le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma en présence de thromboplastine (mélange de facteur tissulaire et de phospholipides) et de calcium. Le temps de coagulation du plasma du patient est comparé à celui d'un témoin, voisin de 12 secondes pour la plupart des réactifs.

Le résultat est exprimé en France en pourcentage d'activité, en désignant ce pourcentage sous le nom de taux de prothrombine (TP).

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

Le TQ explore de façon globale les facteurs de coagulation de la voie exogène de la coagulation (facteurs VII, X, V, II et fibrinogène).

1.5. L'INR: [21]

L'expression en INR (Internationnal Normalized Ratio) est strictement réservée à la surveillance des patients traités par antivitamines K. C'est le rapport de temps de Quick d'un malade et celui d'un témoin, élevé à la puissance ISI (Index de Sensibilité International est un coefficient de correction de la thromboplastine utilisée par rapport à la thromboplastine témoin)

- ✓ Un INR chez un patient sain correspond à une valeur de 1.
- ✓ Un INR établi entre 2 et 3 correspond au traitement des maladies thrombo emboliques veineuses (embolie pulmonaire).
- ✓ Un INR établi entre 3 et 4 correspond à la prévention du risque thrombo embolique (porteur de valve cardiaque, valvulopathies mitrales sévères).

Il ne faut pas dépasser un INR supérieur à 5.

2. Tests de confirmation

2.1. Exploration de l'hémostase primaire:

Plusieurs méthodes existent pour l'exploration de l'hémostase primaire en plus de la numération plaquettaire et TS .

a. Mesure du temps d'occlusion (TO) sur l'automate Platelet Function Analyser (PFA-100):

C'est un test relativement récent permettant d'apprécier la fonction plaquettaire in vitro sur du sang total. Apparu à la fin des années 1990, il consiste à placer un échantillon de sang citraté dans une cupule maintenue à 37 °C. Le sang est ensuite aspiré au travers d'une membrane recouverte d'ADP et de collagène (PFA-ADP) ou d'adrénaline et de collagène (PFA-EPI) et constituée de pores s'obstruant au fur et à mesure de la formation du clou plaquettaire.

Les résultats du PFA correspondent au temps d'obstruction totale des pores chez l'adulte. Les valeurs normales du PFA-ADP sont inférieures à 120 secondes et celles du PFA-EPI inférieures à 160 secondes.

Souvent assimilé à *temps de saignement in vitro*, le PFA est très sensible aux maladies de Von Willebrand et à certaines thrombopathies comme la maladie de Glanzmann (déficit en glycoprotéine GpIIbIIIa) .Il est peu sensible à certaines thrombopathies comme la maladie du pool vide, et de sensibilité variable à l'effet de l'aspirine.

Enfin la principale limite du test est liée à de nombreuses valeurs anormales chez des sujets indemnes de pathologies de l'hémostase. Ainsi le PFA-100® (surtout le PFA-EPI) peut être allongé jusqu'à 10 % chez des patients ne souffrant d'aucune anomalie de fonction plaquettaire.

b. Etude des fonctions plaquettaires :

Elles ne sont réalisées qu'en laboratoire spécialisé, il existe différentes techniques dont nous ne citerons que deux exemples : étude de l'adhésion plaquettaire, et étude de l'agrégation plaquettaire en milieu plasmatique.

Les tests d'agrégation plaquettaire mesurent les modifications de densité optique d'un plasma riche en plaquettes et maintenu à 37 °C sous agitation constante au cours de l'agrégation induite par différents stimuli à concentration spécifique.

Les agonistes utilisés peuvent être forts (thrombine et collagène) et induisent alors une vague d'agrégation rapide et intense par libération secondaire de thromboxane A2 et sérotonine. Pour les agonistes plus faibles (ADP, épinéphrine, sérotonine), l'agrégation de moindre intensité peut être monophasique ou biphasique.

Ces tests, longs à réaliser, sensibles et peu spécifiques permettent de confirmer une thrombopathie mais n'évaluent pas le risque hémorragique (ou le rôle de la thrombopathie) dans la survenue de l'hémorragie. Ils ne peuvent être réalisés en urgence qu'exceptionnellement.

c. Etude du facteur de Willebrand :

Selon le taux de vWF dans le plasma, des plaquettes-témoins sont plus ou moins agrégées en présence de ristocétine, ce qui permet son dosage. D'autre part, les techniques d'électroimmunodiffusion et d'immunoélectrophorèse croisée permettent l'étude qualitative des polymères qui constituent le vWF.

2.2. Exploration de la coagulation :

a. Le taux de fibrinogène :

Il permet d'évaluer la présence d'une thrombopathie, mais aussi de juger la qualité de la fibrinolyse.

b. Dosage spécifique des protéines de la coagulation (test de deuxième intention)

Les dosages des facteurs de coagulation ne sont effectués que lorsque les tests de dépistage (TCA ou TQ) sont anormaux. Tous les facteurs de coagulation peuvent être dosés individuellement. Le dosage est basé sur le pouvoir de correction par le plasma à tester du temps de coagulation d'un plasma dépourvu électivement du facteur de coagulation à mesurer. Les résultats sont exprimés en pourcentage de la normale.

c. Le temps de thrombine :

Il évalue la fibrinoformation, par mesure du temps de coagulation d'un plasma citraté après apport d'une quantité connue de thrombine.

Ce test est sensible à l'héparine, à la thrombine et aux produits de dégradation de la fibrine. Cependant il n'explore pas les facteurs de coagulation, ni la fibrine stabilisée par le facteur XIII.

La valeur normale du temps de coagulation dans ce test est de 20 secondes.

Il faut noter l'existence de méthodes qui permettent l'exploration de la fibrinolyse (dont le dosage du plasminogène).

III. Les déficits constitutionnels en facteurs de coagulations

1. Génétique et anomalies moléculaires : [12]

Lorsqu'un gène anormal occupe un locus régissant la synthèse d'une protéine de coagulation, sur un chromosome X ou autosome, il cause un déficit (presque toujours) unique d'un facteur de la coagulation. Ce déficit est soit :

- Quantitatif :

Réduction proportionnelle de l'activité coagulante et du nombre de molécules du facteur, lesquelles sont fonctionnellement normales.

- Qualitatif :

Réduction exclusive ou prédominante de l'activité coagulante ; nombre normal de molécules fonctionnellement déficientes.

Dans l'un ou l'autre des cas, l'activité coagulante est diminuée dans le sang.

2. Modes de transmission génétique et traduction clinique et biologique: [12]

Le gène responsable d'un déficit de la coagulation est transmis par un des modes suivants:

- Dominant autosome ;
- Récessif lié au sexe ;
- Récessif autosome. (tableau 3)

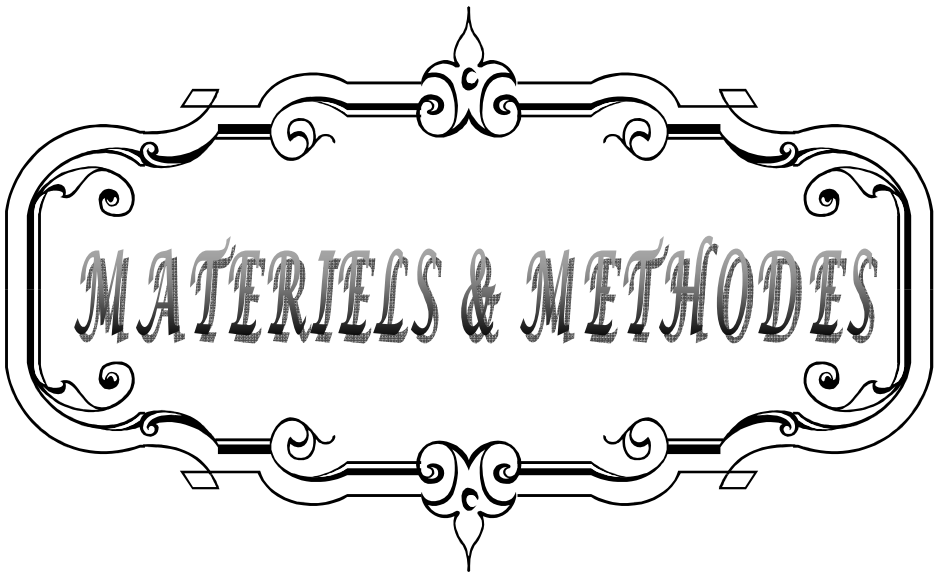
L'atteinte chromosomique qui en résulte est hétérozygote ou homozygote selon que le gène anormal se retrouve sur un ou sur les deux chromosomes du pair autosome (ou de chromosome X pour la femme). (Tableau II)

Tableau III : Les déficits héréditaires de la coagulation. [12]

Mode de transmission génétique	facteur	Prévalence approximative (par million)
Dominant autosome		**Hétérozygotes**
	Willebrand	2 à 10 000
	Dysfibrinogénémie	1
Récessif lié au chromosome X	VIII (Hémophilie A)	100
	IX (Hémophilie B)	15-20
Récessif autosome		**Homozygotes**
	I Afibrinogénémie	
	II Hypoprothrombinémie	≤ 0,5
	V	≤ 0,5
	VII	≤ 0,5
	X	≤ 0,5
	XI	≤ 0,5
	XII	1
	XIII facteur stabilisant de la fibrine	1
	Prékallicréine	≤ 0,5
	Kininogène de poinds moléculaire élevé	≤ 0,5

Donc il existe un ou des déficits héréditaires pour chacun des facteurs de coagulation.

La plupart d'entre eux sont très rares. La maladie de Willebrand est très fréquente et cause un déficit de l'hémostase et de coagulation. Viennent ensuite, par ordre de prévalence décroissante, l'hémophilie A, l'hémophilie B, puis les autres coagulopathies rarissimes.


MATERIELS & METHODES

I. Patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de 2 ans, entre 2008 et 2010, à propos de 25 cas de déficits constitutionnels en facteurs de coagulation, colligés au laboratoire d'hématologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

II. Méthodes :

1. Critères d'inclusion

Notre étude a inclus les patients qui présentaient une perturbation du bilan de coagulation non expliquée ni par leur maladie ni par la thérapeutique qu'ils recevaient.

Le diagnostic a été orienté par le bilan de coagulation de première intention:

- Le temps de quick (TQ) ou taux de prothrombine (TP), qui permet d'étudier globalement l'activité des facteurs de la voie extrinsèque : Facteur II (prothrombine), Facteur V (Proaccélérine), Facteur VII (Proconvertine), le Facteur X (Facteur Stuart), et le fibrinogène.
- Le temps de céphaline avec activateur(TCA), qui permet d'étudier globalement l'activité des facteurs de la voie intrinsèque : Facteurs de la phase contact (Prékallicréine, Kininogéne de haut poids moléculaire, facteur XII), Facteur XI, Facteur IX, Facteur VIII, Facteur X, Facteur V, Facteur II et le fibrinogène. Le TCA est le temps de recalcification plasmatique en présence de céphaline et d'un activateur.
- Le dosage du fibrinogène

Ces tests étaient réalisés par méthode chronométrique automatisée en respectant scrupuleusement la phase pré analytique ***(Annexe 1)*** (prélèvement sur tube citraté sans garrot, non précédé par un tube hépariné avec élimination des premières gouttes, acheminé rapidement

au laboratoire et traité dans les quatre heures). La perturbation est confirmée sur un deuxième prélèvement.

La deuxième étape de ce bilan avait pour but d'éliminer un allongement en rapport avec les anticoagulants circulants. Elle se faisait en premier lieu avant le dosage spécifique des facteurs de coagulation. Cette recherche se faisait par le test de correction du TCA, avec calcul de l'indice de Rosner (IR) : **IR = [(TCA Mélange – TCA Témoin) / TCA Malade)] x 100**

Un IR supérieur à 15% signifie la présence d'anticoagulants circulants. Le dosage des facteurs de coagulation était réalisé en cas de correction du TCA (IR $\leq$ 12%), par méthode chronométrique automatisé en utilisant un plasma déficient en facteur dosé.

Le dosage spécifique des facteurs de coagulation avait confirmé le diagnostic.

2. Critères d'exclusion

Les déficits acquis de la coagulation ont été exclus de notre étude.

3. Collecte de données

Notre étude s'est basée sur l'analyse des dossiers médicaux des patients qui ont été hospitalisés aux services de médecine interne et d'hématologie clinique à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, et des patients vus en consultation externe.

4. Fiche d'exploitation: (Annexe 2)

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

- ✓ Les données épidémiologiques
- ✓ Les circonstances de découverte de la maladie.
- ✓ Le bilan de coagulation de première intention (TQ et TCA)
- ✓ Dosage spécifique des facteurs de coagulation.

5. Analyse des données

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

L'analyse statistique des données a été faite à l'aide du logiciel sphinx et SPSS version 1.

III. Cadre d'étude

Les laboratoires d'hématologie se situent au sein du bloc des laboratoires.

Il se compose d'une unité de cytohématologie et d'une unité d'hémostase. Dans les locaux des laboratoires, on distingue :

Une salle dans laquelle est installée deux automates de cytohématologie.

Une salle d'hémostase équipée de deux automates et deux centrofigueuses.

Le personnel se composait d'un professeur, quatre professeurs assistants et une équipe de résidants en formation.

Quant aux techniciens, il existait deux techniciens au niveau de la paillasse d'hémostase, le premier s'occupait des tests de routine TP, TCA, fibrinogène et le deuxième s'occupait des tests spécialisés.

L'activité démarrait à 8 heures du matin. Les techniciens procédaient à la réception, à la centrifugation puis à la répartition des plasmas obtenus selon les tests demandés. Avant la réalisation des tests demandés, un contrôle de qualité interne est obligatoire pour assurer une bonne fiabilité des résultats.

RESULTATS

I. Statistiques descriptives des déficits constitutionnels en facteurs de coagulation :

Les déficits constitutionnels en facteurs de coagulation diagnostiqués durant la période de notre étude se répartissent comme suit:

1. Répartition des patients déficitaires selon l'indication du bilan :

Sur les 25 cas, le bilan d'hémostase était réalisé dans le cadre d'un bilan préopératoire dans 4 cas (16 %). Pour 14 patients (56 %), le diagnostic était posé lors d'un bilan systématique pour diverses indications : hémopathie, hépatites virales, insuffisance rénale, confusion mentale, tumeur. Alors que 5 patients (20%) étaient des hémophiles connus et seuls 2 patients (8%) s'était présentés pour un syndrome hémorragique spontané (Figure 13).

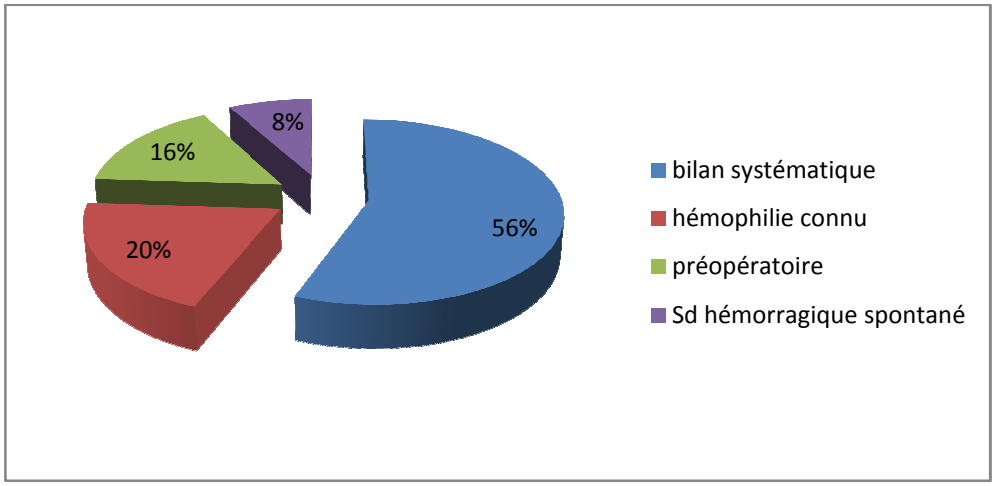


Figure13: Répartition des patients déficitaire selon l'indication du bilan.

2. Répartition selon l'âge:

L'âge moyen des patients inclus dans notre étude était de 17 ans avec des extrêmes allant de 2 à 48 ans.

3. Répartition selon Le sexe:

L'étude de la répartition par sexe retrouve que 20 patients étaient de sexe masculin, soit 80 % des cas, contre 20% de sexe féminin (5 cas). Le sex-ratio était de 4. (Figure 14).

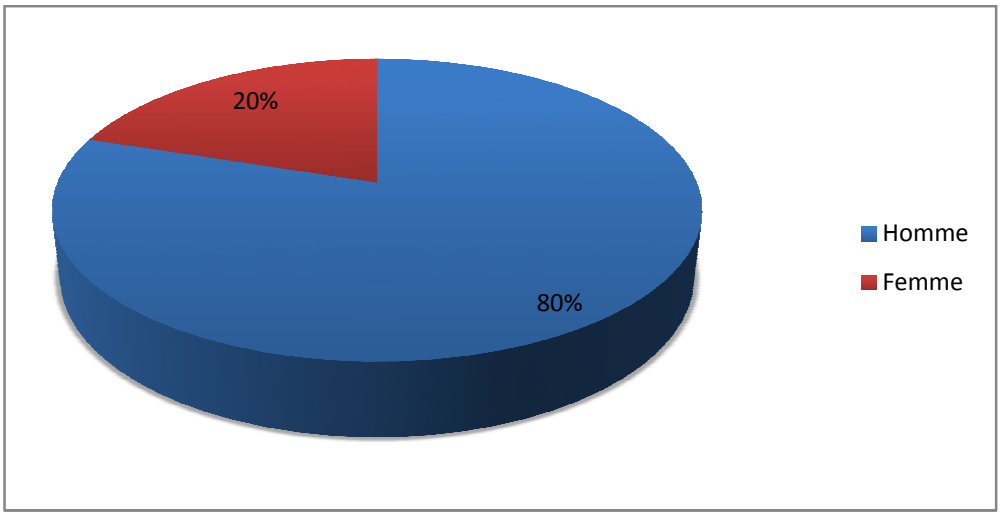


Figure 14: Répartition des déficits constitutionnels en facteur de coagulations selon le sexe.

4. Répartition selon service (hospitalisé ou externe) :

Dans notre série nous avons trouvé que 15 patients soit 60 % étaient hospitalisés dans différente service (Pédiatrie, Réanimation, Maternité, chirurgie). Contre 10 malades externes qui représentaient 40 %.

5. Répartition selon les résultats de TQ et TCA :

Dans notre série il y'avait un allongement isolé du TQ, dans 6 cas avec un taux moyen à 56% (déficit en facteur VII). Le TCA était allongé, sans allongement du TQ, dans 7 cas avec un taux moyen à 77,85% (déficit en facteur VIII, IX et XI). Le TQ et TCA étaient allongés simultanément dans 12 cas (déficit en facteurs V, X et II). (Figure 15)

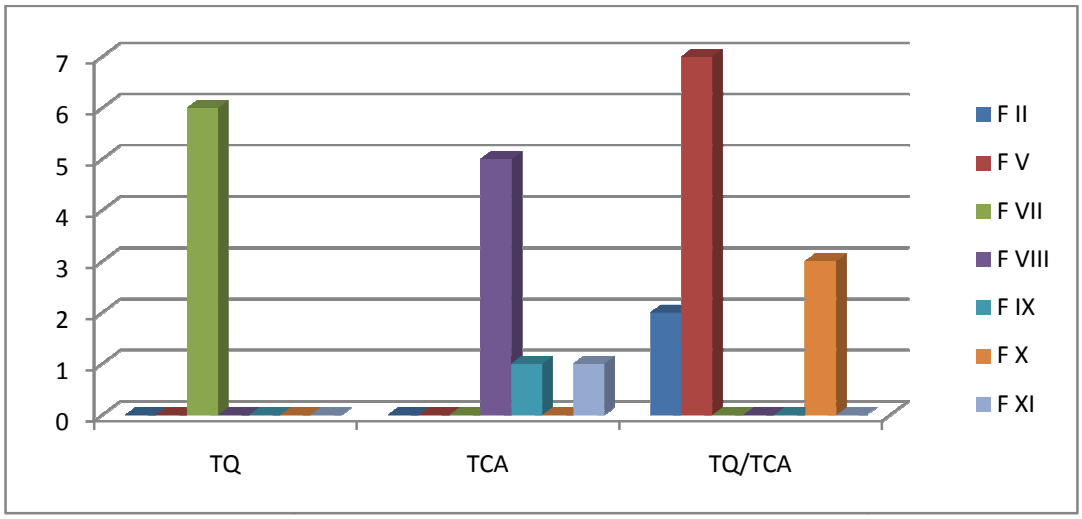


Figure 15: Répartition des déficits constitutionnels en facteur de coagulations selon l'allongement de TQ et/ou TCA.

6. Répartition selon le type de déficit en facteur de coagulation :

Sur 25 cas, le déficit en facteur V était diagnostiqué chez 7 cas (28 %) avec un taux moyen de 46,28%. 6 patients avaient présenté un déficit en facteur VII (24%) avec un taux moyen de 41,8%. Le déficit en facteur VIII, qui définit l'hémophilie A, était présent chez 5 malades avec un taux moyen (9,4%). Les déficits en facteurs X, II, XI et IX étaient relativement moins fréquents (3, 2, 1, 1 respectivement). Dans notre étude nous n'avons pas trouvé un déficit combiné. (Figure16).

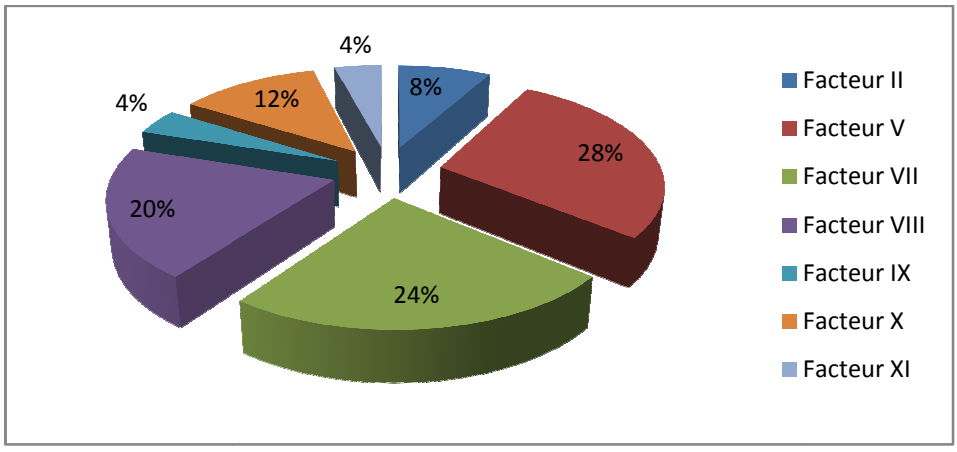


Figure 16: Répartition des déficits constitutionnels en facteur de coagulations selon le type.

7. Répartition selon le degré de déficit en facteur de coagulation :

Tableau IV : type de déficit en facteur de coagulation selon taux de facteur de coagulation.

Degré / Déficits	Mineur	Modéré	Sévère
Hémophilie	1	4	1
F II	2	0	0
F V	3	4	0
F VII	3	3	0
F X	2	1	0
F XI	1	0	0

Dans notre études la plus part des déficits sont mineurs à modérés, 24 cas (96%) contre un seul cas sévère (4%). (Figure 17)

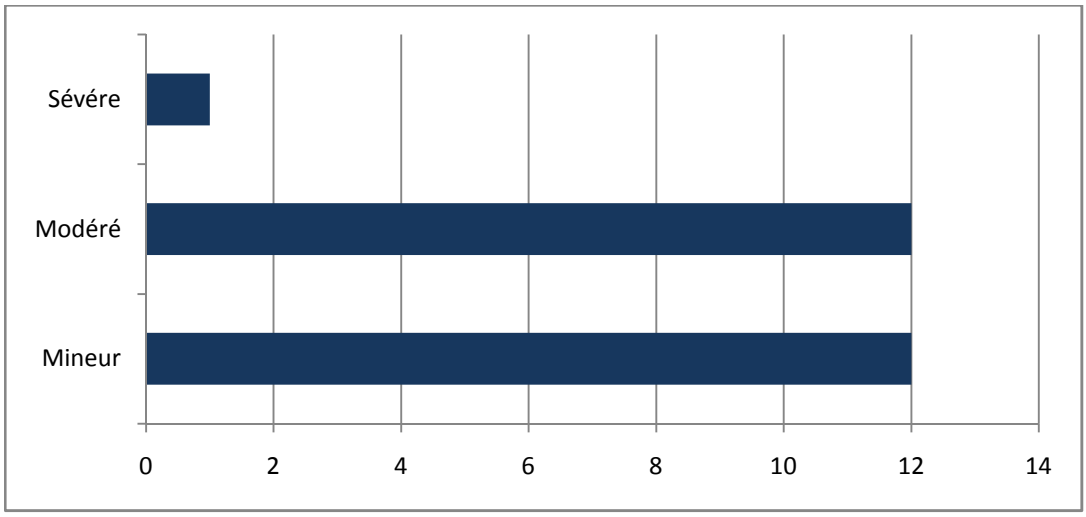


Figure 17: La sévérité de déficits en facteur de coagulation de nos patients.

II. Description selon les différents déficits constitutionnels en facteurs de coagulation:

1. L'hémophilie A et B :

L'hémophilie A et B représentaient 24% dans notre série (6 cas). Dans 5 cas d'hémophilie A et un seul cas d'hémophilie B, 83 % d'hémophilie A contre 17% d'hémophilie B. (Figure 18).

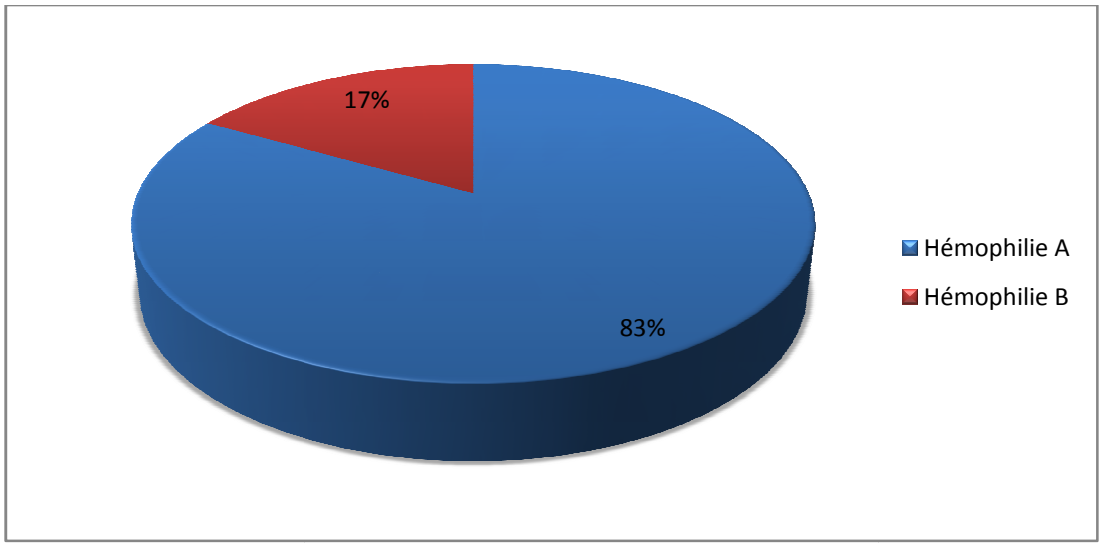


Figure 18 : répartition d'hémophilie A et B

1.1. Le déficit en facteur VIII ou hémophilie A:

Le déficit en facteur VIII était diagnostiqué chez 5 cas, soit 20 % de notre série (Figure 16).

a. Epidémiologie:

L'âge moyen de nos patients était de 15 ans avec des extrêmes de 10 à 18 ans, avec prédominance masculine à 100%. (Figure 19)

Deux cas étaient hospitalisés contre 3 malades externes.

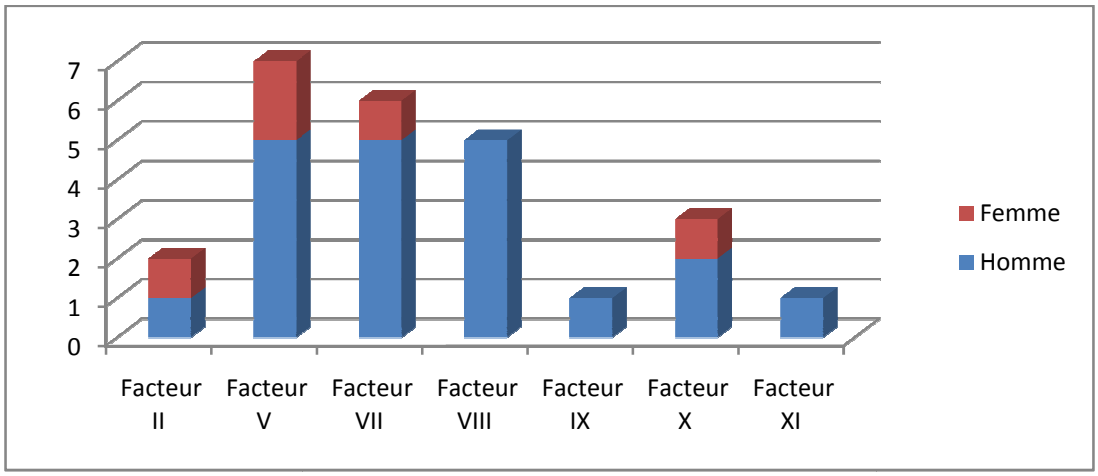


Figure 19 : Répartition des déficits constitutionnels en facteur de coagulations selon le sexe pour chaque déficit.

b. Circonstances de découverte:

Les 5 cas d'hémophile A étaient déjà connus porteurs du déficit et se présentaient pour un bilan préopératoire (Tableau 5).

c. Biologie:

Le bilan a trouvé un allongement isolé de TCA, avec un taux moyen à 88,6 secondes.

Le dosage de facteur VIII a confirmé le diagnostic chez les 5 malades, avec un taux moyen de 9,4%. Le dosage des autres facteurs de coagulation était normal.

Tableau V: Circonstances de découverte d'hémophile A.

Circonstance de découverte	Nombre de cas	Pourcentage
Bilan préopératoire	5	100 %

1.2. Le déficit en facteur IX ou Hémophilie B:

Parmi les 25 cas, un seul cas d'hémophilie B était diagnostiqué, soit 4 % de notre série. (Figure16)

a. Epidémiologie:

L'âge de notre patient était de 33 ans, de sexe masculin. (Figure 19)

b. Circonstances de découverte:

Le patient était admis aux urgences pour un syndrome hémorragique post traumatique fait de saignement important.

c. Biologie:

Le bilan a trouvé un allongement isolé de TCA à 115 secondes.

Le dosage de facteur IX a confirmé le diagnostic, avec un taux moyen de 3%. Le dosage des autres facteurs de coagulation était normal.

2. Le déficit en facteur VII:

Dans notre série nous avons diagnostiqué 6 cas de déficit en facteur VII, représentaient 24% de notre série. (Figure 16)

2.1. Epidémiologie:

L'âge moyen était de 25 ans avec des extrêmes de 3 à 48 ans, les 6 cas de déficit en facteur VII avaient inclus 4 hommes et 2 femmes, avec un sex-ratio à 2. (Figure 19)

2.2. Circonstances de découverte:

Dans les 6 cas la découverte de la maladie était fortuite. Nous avons fait le bilan pour 3 malades hospitalisé dans le cadre de leurs pathologies contre 3 cas de bilan préopératoire (pré circoncision et avant une ponction biopsie rénale).

2.3. Biologie

Le bilan a trouvé un allongement isolé de TQ, avec un taux moyen à 56%.

Le dosage de facteur VII a confirmé le diagnostic chez les 6 malades, avec un taux variant entre 18% et 60%. Le dosage des autres facteurs de coagulation était normal.

3. Le déficit en facteur V :

Dans notre étude nous avons diagnostiqué 7 cas de déficit en facteur V, représentaient 26% de notre série. (Figure 16)

3-1 Epidémiologie:

L'âge moyen était de 17 ans, Les 7 cas de déficit en facteur V avaient inclus 5 hommes et 2 femmes, avec un sex-ratio à 2,5. (Figure 19)

3-2 Circonstances de découverte:

Dans les 7 cas la découverte de la maladie était fortuite lors d'un bilan systématique.

3-3 Biologie:

Le bilan a trouvé un allongement de TQ et TCA.

Le dosage de facteur V a confirmé le diagnostic chez les 7 malades, avec un taux variant entre 35% et 56%. Le dosage des autres facteurs de coagulation était normal.

4. Le déficit en facteur X :

Le déficit en facteur X était rencontré chez 3 cas, soit 12% de notre série. (Figure 16)

4-1 Epidémiologie:

L'âge moyen était de 4,5 ans, Les 3 cas de déficit en facteur X avaient inclus 2 hommes et une femme, avec un sex-ratio à 2. (Figure 19)

4-2 Circonstances de découverte:

Dans 2 cas la découverte de la maladie était fortuite, contre un cas où le malade s'était présenté pour saignement important.

4-3 Biologie:

Le bilan a trouvé un allongement de TQ et TCA.

Le dosage de facteur X a confirmé le diagnostic chez les 3 malades, avec un taux moyen de 52%. Le dosage des autres facteurs de coagulation était normal.

5. Le déficit en facteur II :

Dans notre série nous avons diagnostiqué 2 cas de déficit en facteur II, représentaient 8% de notre série. (Figure 16)

5-1 Epidémiologie:

L'âge moyen était de 15 ans, Les 2 cas de déficit en facteur II avaient inclus un homme et une femme. (Figure 19)

5-2 Circonstances de découverte:

Dans les 2 cas la découverte de la maladie était fortuite lors d'un bilan systématique.

5-3 Biologie:

Le bilan a trouvé un allongement de TQ et TCA.

Le dosage de facteur II a confirmé le diagnostic chez les 2 malades, avec un taux moyen de 60%. Le dosage des autres facteurs de coagulation était normal.

6. Le déficit en facteur XI:

Parmi les 25 cas, Un seul cas de déficit en facteur X a été diagnostiqué, représentait 4 % de notre série. (Figure 16)

6-1 Epidémiologie:

L'âge de notre patient était de 20 ans, de sexe masculin (Figure 19)

6-2 Circonstances de découverte:

La découverte de la maladie était fortuite lors d'un bilan systématique.

6-3 Biologie:

Le bilan a trouvé un allongement isolé de TCA à 44 secondes.

Le dosage de facteur XI était à 38 %. Alors que le dosage des autres facteurs de coagulation était normal.

DISCUSSION

I. Paramètres généraux.

Ce travail rapporte l'expérience du laboratoire d'hématologie de l'Hôpital d'Instruction Mohammed V de Rabat, l'un des principaux services prenant en charge les déficits en facteurs de coagulation à rabat, il apporte un aperçu global sur l'état des patients atteints de cette pathologie.

Il renseigne sur les caractéristiques épidémiologiques des malades inclus dans notre étude ainsi que sur les caractéristiques cliniques et les modalités pour faire le diagnostic.

Nous rapportons une série de 25 patients atteints de déficits constitutionnels en facteurs de coagulation, dont les principales caractéristiques sont en accord avec les données disponibles dans les grandes séries de littérature.

1. Fréquence :

Tableau VI: les résultats de différentes séries concernant le nombre de cas et sa fréquence relative. [22]

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

En effet, nous avons trouvé que les déficits en facteur V, VII et l'hémophilie sont presque au même nombre (6 cas) alors que des études ont faits en Iran, en Italie et au Royaume uni [22] trouve que l'hémophilie est la plus fréquente dans les déficits constitutionnels en facteurs de

coagulation. Nous avons expliqué cette différence par la proximité entre l'Hôpital Militaire de rabat, l'Hôpital Avicenne et l'association des hémophiles qui prennent en charge les hémophiles. De ce fait, nous recevons moins des malades hémophiles.

Viennent en suite les autres déficits constitutionnels en facteurs de coagulation (X, II, et XI).

2. Sexe

Dans notre série pour les déficits constitutionnels lié à l'X (l'hémophile A et B) nous avons trouvé une prédominance masculine a 100 % concordant avec la plupart des études fait et aussi avec une étude fait par le centre de traitement de l'hémophilie de rabat entre Janvier 1981 et Décembre 2006, à propos de 307 cas.[23] Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessus :

Tableau VII : les résultats d'une étude fait par le centre de traitement de l'hémophilie de rabat entre : Janvier 1981-Décembre 2006 : à propos de 307 [23]

Caractéristiques socioéconomiques des patients	Nombres et pourcentage	Notre série
Sexe : Masculin/Féminin	262/0	6/0
Age < 16 ans	164 (62%)	4 (66%)

Les autres déficits (II, V, VII, X et XI) le sex ratio est habituellement proche de 1 dans des séries rapportées (transmission autosomique récessive), dans notre étude nous avons trouvé une nette prédominance d'hommes avec sex ratio à 2,8 (14 patients de sexe masculin de notre série contre 5 patientes). Cela peut être expliqué par le faible nombre de notre série (19 cas).

3. Age

Les déficits constitutionnels en facteurs de coagulations peuvent se manifester à tout âge, en fonction de la sévérité de déficit. Généralement, les cas les plus graves se manifestent durant la petite enfance. [24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31]

L'âge moyen des patients inclus dans notre étude était de 17 ans, avec des extrêmes allant de 2 à 48 ans.

4. Circonstances de découverte

La découverte était fortuite chez 18 patients à l' occasion d'un bilan d'hémostase, dans 14 cas pour bilan systématique et 4 cas pour bilan préopératoire.

5 cas d'hémophile, étaient déjà diagnostiqués et se présentaient pour bilan préopératoire.

Seul 2 cas la découverte étaient suite à un saignement important (déficit en facteur IX et X).

Dans la plus part des études faites, les circonstances de découverte dépendent du degré de déficit en facteur de coagulation : [25, 27, 28, 29, 32]

- ✓ Forme mineure : les saignements sont discrets voir absents ;
- ✓ Forme modérée: les saignements sont modérés.
- ✓ Forme sévère : les saignements sont importants.

Dans notre études la plus part des déficits sont mineurs à modérés, 24 cas (96%) contre un seul cas sévère (4%). C'est pourquoi nous avons diagnostiqué fortuitement 18 cas. Seulement deux patients étaient présentés pour un syndrome hémorragique alors que les autres cas (5 cas) étaient déjà diagnostiqués comme hémophilie et s'étaient présentées pour bilan préopératoire.

5. Résultats de TP et TCA

Le diagnostic de déficit en facteur de coagulation a été orienté par le bilan de coagulation de première intention: [18, 19, 20]

L'intérprétation des resultats de se bilan est expliqué dans le figure ci-dessus :(Figure : 20 et 21)

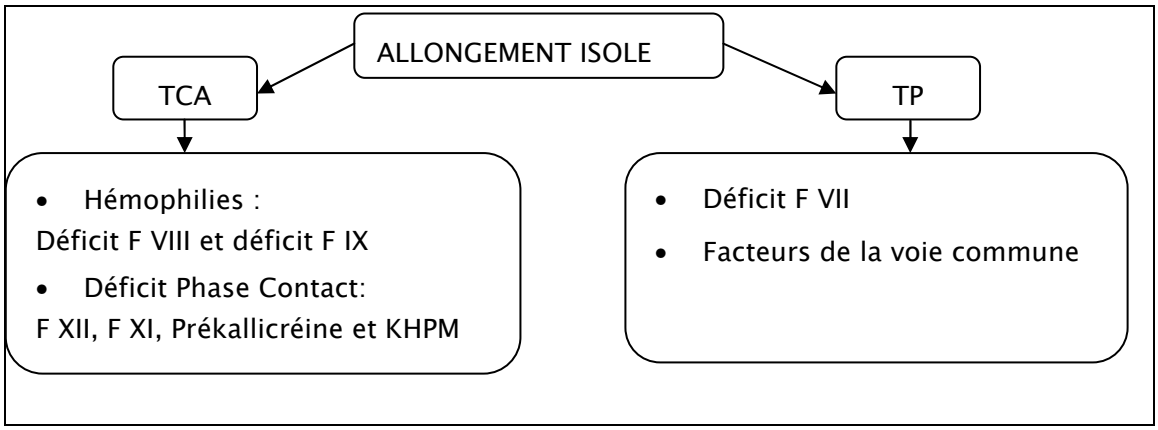


Figure 20 : Diagnostic d'un allongement isolé du TQ ou TCA [18, 19, 20]

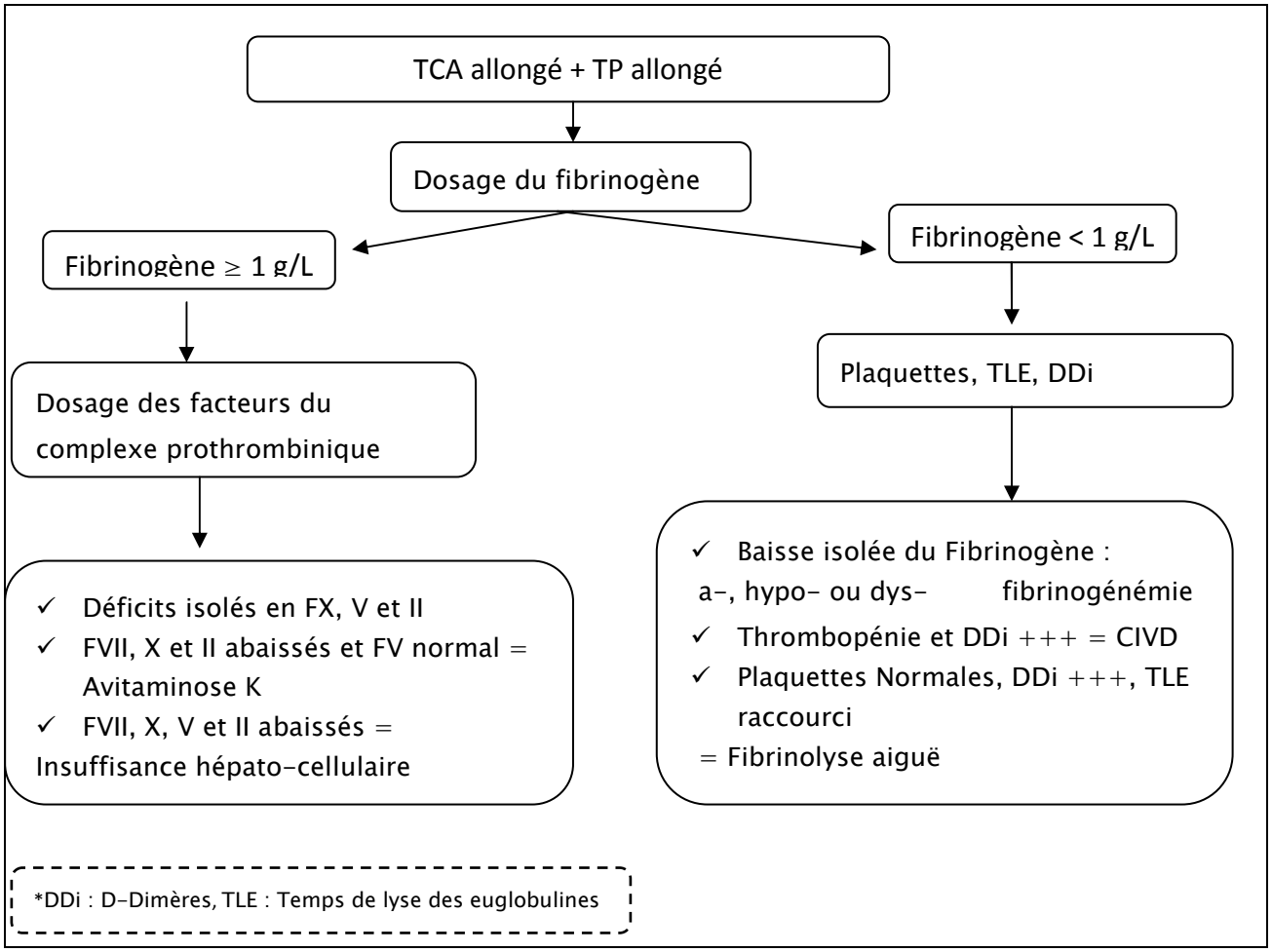


Figure 21 : Diagnostic d'un allongement du TQ et TCA. [18, 19, 20]

Dans notre série, comme dans la littérature, nous avons diagnostiqué :

- 6 cas de déficit en facteur VII suite à un allongement isolé de TQ.
- 6 cas d'hémophilie et un cas de déficit en facteur XI suite à un allongement isolé de TCA.
- 2 cas de déficits en facteur II, 7 cas de déficits en facteur V et 3 cas de déficits en facteur X suite à un allongement de TP et TCA.

6. Dosage spécifique des facteurs de coagulation

Le diagnostic de déficits en facteurs de coagulations est suspecté devant l'allongement de TP et/ou TCA, est confirmé par le dosage spécifique des facteurs de coagulations.

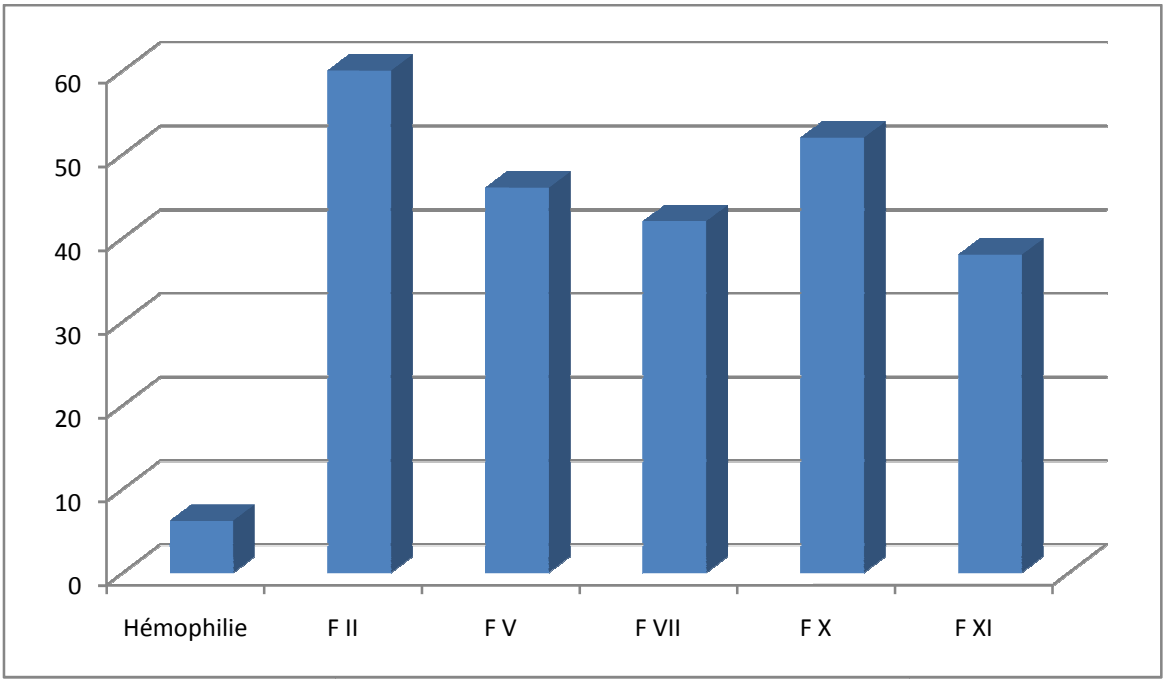


Figure 20: Les taux moyens de différents facteurs de coagulations dans notre série.

Dans notre série nous avons confirmé le diagnostic de déficit en facteur de coagulation comme dans la littérature, par le dosage spécifique des différents facteurs de coagulation. En effet nous avons diagnostiqué 7 cas de déficit en facteur V, 6 cas de déficit en facteur VII et 6

cas d'hémophilie. Les déficits en facteurs X, II et XI étaient relativement moins fréquents (3, 2, 1 respectivement). Dans notre étude nous n'avons pas trouvé des déficits combiné.

II. Discussion selon le type de déficit.

1. L'hémophilie A et B (Déficit en facteur VIII et IX) :

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire liée au chromosome X, caractérisée par un déficit en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B).

C'est une affection ubiquitaire qui touche une naissance mâle sur 5000 pour l'hémophilie A et une naissance mâle sur 25000 pour l'hémophilie B, sans distinction de race ou de région géographique. Elle se manifeste par des accidents hémorragiques, dont les plus fréquents intéressent l'appareil locomoteur (muscles, articulations, os), mais qui peuvent également toucher les parties molles et les viscères entraînant ainsi de graves complications. [24, 25, 33]

1.1. Epidémiologie de l'hémophilie

a- DANS LE MONDE :

Selon l'OMS, plus de 400 000 personnes sont hémophiles dans le monde, ce qui correspond à une prévalence de 15 à 20 pour 100 000 naissances de garçons dont 80% sont des hémophiles A et 20% des hémophiles B. [34]

b- AU MAROC

L'association marocaine des hémophiles a recensé, en décembre 2009, 955 cas d'hémophilie (A 90% et B 10%) sur une population de 31,2 millions d'habitants. [35]

Dans notre série l'hémophilie représentait 24 % (6cas) avec une prédominance masculine à 100% ce qui concorde avec une étude faite par le centre de traitement de l'hémophilie de Rabat entre : Janvier 1981-Décembre 2006 : à propos de 307 cas.[35]

Ainsi que l'hémophile A présentait dans notre série 83% contre 17% d'hémophilie B se qui concorde avec les données de l'OMS. [34]

1.2. Génétique de l'hémophilie :

a- Hémophilie A [25, 36, 37, 38, 39]

Le gène du FVIII cloné en 1984 est un long gène (186 kb) situé sur le bras long du chromosome X (Xq28) comportant 26 exons et codant un ARN messager (ARNm) de 9 kb traduit en une protéine de 2351 aa dont est détaché, lors de la sécrétion, un peptide signal de 19 aa.

Les anomalies génétiques responsables d'une hémophilie A sont de trois types.

- Délétions et insertions : de 3 à 5 % des hémophilies A sont liées à de grandes délétions (de 2 à 210 kb) dont près de 80 variétés ont été décrites et qui, à trois exceptions près, déterminent une hémophilie A sévère (associée au développement d'un inhibiteur dans un tiers des cas). Les insertions ou duplications sont plus rares : insertion d'une séquence LINE dans l'exon 14, insertion d'une partie de l'intron 22 entre les exons 23 et 25 ou de l'exon 13.

- Anomalies ponctuelles : plus de 170 mutations ponctuelles ont été décrites, correspondant à des mutations non-sens générant habituellement des formes sévères, ou plus souvent encore à des mutations faux-sens, générant des formes modérées ou mineures ou des anomalies d'épissage de l'acide ribonucléique (ARN) dont les conséquences sont variables sur le taux de FVIII selon leur localisation par rapport à la jonction exon-intron. Environ le tiers de cas mutations ponctuelles sont récurrentes, survenant dans des zones spécialement exposées (hot spot) correspondant à des dinucléotides CpG avec mutation CG TG ou CG CA susceptibles de faire apparaître un codon stop. Ces zones sont facilement criblées par l'enzyme de restriction Taq 1, qui reconnaît la séquence normale TCGA mais non la séquence mutée TTGA ou TCAA.

- Inversion : Malgré tous les efforts entrepris depuis la description du gène du FVIII, l'anomalie génétique demeurait inconnue dans près de la moitié des cas d'hémophilie A sévère (alors que la connaissance des mutations causales avait plus vite progressé dans les formes modérées ou mineures) jusqu'à ce que le phénomène d'inversion de l'intron 22 soit identifié en 1993 par Lakich et Naylor.

b- L'hémophilie B : [25, 37, 38, 39]

Le gène du FIX, cloné en 1982 est situé sur le bras long du chromosome X en position Xq27, en un endroit distinct du gène du FVIII, près du site de l'X fragile. Sa longueur est de 33, 5 kb et il comporte huit exons. L'ARNm de 2, 8 kb comporte une portion 3' non traduite de 1,4 kb. Environ 800 anomalies génétiques conduisant à une hémophilie B ont été identifiées.

Il peut s'agir :

- Soit *des délétions majeures* affectant environ 2 % des hémophiles B, générant habituellement des formes sévères ou qui peuvent être plus limitées (quelques codons ou des portions plus larges des exons), conduisant à la synthèse d'une protéine tronquée et à des formes sévères ;
- Soit *majoritairement d'anomalies ponctuelles* à type de délétions d'un seul nucléotide, de mutations non-sens (près de 20 % des mutations), d'anomalies faux-sens (70 % des mutations), d'anomalies d'épissage de l'ARN, conduisant à des molécules tronquées ou des anomalies des modifications post-translationnelles.
- Soit *d'anomalies du promoteur*, en amont du premier exon, donnant généralement un phénotype de type Leyden.

c- Transmission génétique de l'hémophilie :

La transmission par le chromosome X entraîne une expression clinique de la maladie chez l'homme et une transmission de la maladie pour les femmes.

Dans 30 % des cas, il n'est pas possible de retrouver un antécédent d'hémophilie dans la famille, on parle alors d'hémophilie sporadique.

L'hémophilie féminine existe, mais elle est exceptionnelle

1.3. Manifestations cliniques : [25, 40, 41, 42, 43, 44, 45]

L'expression clinique de la maladie est totalement liée à l'importance du déficit. Selon cette importance, on distingue :

- l'hémophilie sévère lorsque le déficit est total (moins de 1 % de FVIII ou IX) ;
- l'hémophilie modérée lorsque les taux de FVIII ou IX sont compris entre 1 et 4 % ;
- l'hémophilie mineure lorsque les taux de FVIII ou IX sont compris entre 5 et 30 %.

Cette distinction est essentielle car la gravité de la maladie est proportionnelle à l'importance du déficit. [24]

Tableau VIII : répartitions de nos patients hémophile en fonction de sévérité de déficit.

	Sévère	modérée	Mineure
nos patients	1	4	1

a- Hémophilie sévère

a-1 Le tableau hémorragique présente les caractéristiques suivantes :

- les sites hémorragiques sont habituellement fermés : hématomes, hémarthroses, hémorragies des tissus profonds ; les hémorragies extériorisées sont rares.
- les hémorragies ne sont pas spontanées, mais secondaires à un traumatisme même minime qui peut de ce fait passer presque totalement inaperçu ; l'effet traumatisme peut être pendant un temps atténué par la réaction de vasoconstriction, d'où caractère souvent retardé des hémorragies postopératoires;
- le caractère pathologique de l'hémorragie n'est pas lié à son intensité mais à sa durée ; en l'absence de traitement, l'hémorragie revêt un caractère incoercible qui explique les évolutions fatales de certains traumatismes ;
- il n'y a pas de troubles de l'hémostase primaire, donc pas de pétéchie d'ecchymoses, pas ou peu d'hémorragies des muqueuses, à l'exception

d'hématuries, pas de saignement lors de plaies cutanées minimes, à type coupures superficielles ou abrasion cutanée.

a-2 Localisation des hémorragies :

- Hémarthroses

Les hémorragies intra-articulaires (hémarthroses) existent dans 70 à 90 % des cas d'hémophilie sévère. Elles apparaissent chez l'enfant à l'apprentissage de la marche et se répètent jusqu'à l'âge adulte.

- Hématomes

Les hématomes sont une autre caractéristique de l'hémophilie. On distingue les hématomes superficiels et profonds.

Les hématomes superficiels restent localisés aux espaces cellulaires sous-cutanés et siègent le plus souvent sur les parois abdominale, thoracique, lombaire ; ils sont souvent multiples.

Les hématomes profonds sont généralement musculaires, post-traumatiques, entraînant des douleurs et un œdème ; leur gravité est fonction de leur importance et de leur localisation.

Les hématomes entraînant des rétractions tendineuses : hématome de la loge antérieure de l'avant-bras suivi d'un syndrome de Volkmann, hématome du mollet déterminant un raccourcissement du tendon d'Achille et une position en équin.

L'hématome péri- ou rétro-orbitaire peut se compliquer d'une atteinte du nerf optique et de cécité.

- Hémorragies extériorisées des cavités naturelles
  - Hématuries

Les hématuries sont fréquentes chez l'hémophile. Elles sont spontanées, récidivantes, parfois accompagnées de coliques néphrétiques par migration d'un caillot dans les voies urinaires.

- Hémorragies intrabuccales

Très fréquentes chez le jeune enfant, elles constituent fréquemment une des premières causes de traitement. Il s'agit d'hémorragies du frein de la langue, de morsure de langue. La chute des dents de lait est en général peu hémorragique.

- Hémorragies digestives

Les hémorragies de type hématémèse, melaena, rectorragie sont fréquentes en général liées à des causes organiques sous-jacentes qui n'ont rien de spécifique, et qui imposent un bilan étiologique systématique à la recherche d'un ulcère, d'hémorroïdes, etc. Certains tableaux occlusifs ou subocclusifs peuvent être liés à des hématomes intramuraux du tube digestif. Les hémorragies rétropéritonéales sont particulièrement graves du fait de la rapidité de l'évolution et de l'extension prise par l'hémorragie.

- Hémorragies du système nerveux central

Les hémorragies intracrâniennes sont assez fréquentes (en particulier chez l'enfant) et font généralement suite à un traumatisme évident ou léger.

- Hémorragies post-traumatiques

Extractions dentaires : si l'avulsion des dents de lait n'est habituellement pas hémorragique, il est tout autrement différent de l'avulsion des dents définitives qui, non traitée, peut être suivie d'hémorragies parfois gravissimes.

Interventions chirurgicales : toutes les interventions chirurgicales effectuées sans traitement substitutif sont suivies de saignements prolongés, d'hématomes, de troubles de la cicatrisation, d'infections. Le risque dépend du type de l'intervention et de la qualité des sutures.

La circoncision est habituellement très hémorragique et peut révéler la maladie. La même remarque peut être faite d'ailleurs pour toutes les interventions chirurgicales pratiquées chez le jeune enfant.

Divers : des gestes d'apparence aussi anodine que les injections intramusculaires peuvent être suivis d'hémorragies ; ce risque existe avec tout geste à visée exploratoire en particulier les

ponctions diverses ; les prélèvements veineux ne sont pas (ou peu) hémorragiques à condition qu'une compression soit effectuée un temps suffisant après le prélèvement.

a-3 Caractéristiques de la maladie selon l'âge

- Chez le nouveau-né hémophile, le risque hémorragique n'est guère supérieur à celui du nouveau-né normal ; des accouchements traumatiques peuvent cependant induire des hématomes du cuir chevelu voire des hémorragies intracrâniennes ; il n'y a pas d'hémorragie du cordon (caractéristique des déficits en FXIII).
- Le jeune enfant de moins de 1 an présente en général peu d'épisodes hémorragiques sauf traumatismes intercurrents. Les premières hémorragies surviennent lorsque l'enfant commence à ramper puis surtout à l'apprentissage de la marche, qui marque l'apparition des premières hémarthroses et hématomes associés fréquemment à des saignements intrabuccaux.
- L'enfant plus âgé (de 6 à 7 ans jusqu'à l'adolescence) présente des hémarthroses et hématomes musculaires répétés ; le pronostic articulaire se joue en grande partie à cet âge
- L'adulte présente en général moins d'épisodes hémorragiques que l'enfant, ce qui est probablement lié à la meilleure adaptation de l'individu à sa maladie et à sa meilleure connaissance des causes déclenchantes ; l'état articulaire est très variable selon les antécédents thérapeutiques allant de la simple synovite chronique à l'arthropathie évoluée d'une ou plusieurs articulations (genoux, chevilles, coude, hanche).

Un cas particulier : l'hémophilie B Leyden. Il s'agit d'une forme tout à fait particulière d'hémophilie B sévère au cours de laquelle le taux de FIX (FIX : C et FIX : Ag) s'élève progressivement de 4 à 5 % par an aboutissant à l'âge adulte à des taux presque normaux de 30 à 60 % ; la tendance hémorragique franche chez l'enfant s'estompe ainsi avec l'âge. Cette hémophilie serait liée à une anomalie du promoteur.

b- Hémophilies modérée et mineure

Selon l'importance du déficit, les patients présenteront un tableau hémorragique plus ou moins caractéristique. Les manifestations hémorragiques sont moins graves que celles observées au cours de l'hémophilie sévère. Les hémarthroses sont rares (mais possibles) en cas d'hémophilie modérée et absentes dans l'hémophilie mineure. Les hématomes restent superficiels et font suite à des traumatismes généralement reconnus. En revanche le risque d'hémorragie est bien réel en cas d'intervention chirurgicale ou d'avulsion dentaire. Ce risque est majeur en cas d'amygdalectomie. Lorsque le contexte familial n'est pas connu, ce sont fréquemment ces hémorragies postopératoires qui constituent la circonstance (parfois dramatique en cas d'hémophilie modérée) de diagnostic. Les hémophilies mineures peuvent être diagnostiquées fort tard dans l'existence.

Dans notre série 6 cas d'hémophilie, dans 5 cas sont déjà diagnostiqués et étaient présenté pour un bilan préopératoire, contre un seul cas sévère qui s'était présenté pour un syndrome hémorragique faite de saignement important.

1.4. Caractéristiques biologiques

Le bilan standard de coagulation est caractérisé par un allongement isolé du temps de céphaline activé sans allongement du temps de Quick, du temps de thrombine et du temps de saignement (TS). Le diagnostic du type et de la sévérité de l'hémophilie ne peut être apporté que par le dosage spécifique du FVIII ou du FIX. [25]

Dans notre étude nous avons trouvé un allongement isolé de TCA dans les 6 cas, Le diagnostic était confirmé par le dosage des facteurs VIII et IX.

2. Déficit constitutionnel en facteur VII :

Le déficit constitutionnel en facteur VII (FVII) est une maladie hémorragique héréditaire autosomique récessive due à la diminution ou l'absence du facteur VII dans la coagulation. [46]

2.1.Epidémiologie

C'est une pathologie rare avec une fréquence estimée à 1/500.000, touche de la même façon l'homme et la femme. [22]

Dans notre série nous avons diagnostiqué 6 cas de déficits en F VII dont 4 hommes et 2 femmes, avec un sex ratio à 2.

2.2.Génétique : [26, 47, 48]

Le déficit constitutionnel en FVII est une maladie héréditaire de transmission autosomique récessive. Seuls les patients homozygotes ou hétérozygotes composites peuvent présenter des manifestations hémorragiques, les sujets hétérozygotes sont généralement asymptomatiques. Le gène du facteur VII est situé sur le chromosome 13, à seulement 2,8 kilo bases en amont du gène du facteur X, et s'étend sur 12800 bases.

La séquence nucléotidique de l'ADN génomique est connue depuis 1987.

Plus de 130 mutations différentes ont été actuellement identifiées sur le gène du FVII, la plupart de ces mutations sont des mutations "privées" rapportées dans une seule famille.

2.3.Manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques les plus fréquemment retrouvées sont des hémorragies cutanéo-muqueuses (épistaxis, ménorragies, gingivorragies) ou des complications hémorragiques post-chirurgicales. La gravité du déficit constitutionnel en FVII réside surtout dans la survenue dans près de 17 % des cas d'hémorragies intracérébrales généralement durant la première semaine de vie, voire les premiers mois. [27, 49, 50]

La sévérité du saignement est variable et ne semble pas liée à l'importance du déficit. Toutefois, certains auteurs signalent que plus le facteur VII est bas, plus les saignements sont graves [32],

Ainsi:

- plus de 20 % : les saignements sont discrets ;
- 5 à 20 %: les saignements sont modérés ;

- 1 à 5 % : les saignements sont importants.

Du point de vue symptomatique, on distingue quatre formes cliniques de la maladie:

- une forme grave à la naissance et la première enfance : caractérisée par l'hémorragie à la chute du cordon et par l'hémorragie intracrânienne : il faut noter que les nouveau-nés sont exposés à un important risque d'hémorragie intracrânienne. Selon certaines études, un nouveau-né sur six atteint de ce déficit présentera un saignement intracrânien.
- une forme grave avec un début dès la deuxième enfance : c'est une hémorragie lors de la chute des dents de lait ou à la puberté, qui se traduit par des ménorragies foudroyantes;
- une forme légère avec un début tardif parfois à l'âge adulte avec des saignements pathologiques après un traumatisme ou après une intervention chirurgicale ;
- une forme presque asymptomatique découverte lors d'une enquête génétique ou d'un bilan préopératoire.

Dans notre série nous avons diagnostiqué fortuitement 6 cas de déficit en facteur VII ; 3 cas lors d'un bilan préopératoire et les autres 3 cas suite à un bilan systématique. Nos résultats peuvent êtres expliquer par la prédominance de la forme modéré de déficit de nos patients (taux moyen à42%).

2.4.Caractéristiques biologiques

Le déficit en facteur VII est suspecté devant la combinaison d'un temps de Quick allongé et d'un TCA normal. Le dosage de l'activité du facteur VII par méthode chronométrique à l'aide d'un plasma déficient en facteur VII identifie alors le déficit isolé.

Les valeurs normales sont comprises entre 70 % et 140 %, définies par rapport à un pool de plasmas normaux. Pour certains, le dosage peut dépendre du réactif (thromboplastine) utilisé.

L'utilisation de thromboplastine recombinante humaine pourrait permettre une meilleure standardisation. [27, 28, 51]

Dans notre étude nous avons suspecté des déficits en facteurs VII devant un TQ allongé, sans allongement du TCA dans les 6 cas, Le diagnostique était confirmé par le dosage de facteur VII.

3. Déficit constitutionnel en facteur V :

Le déficit congénital en facteur V est une anomalie rare de la coagulation initialement décrite par Owren en 1947 et connue sous le nom de parahémophilie. Elle est transmise selon un mode autosomique récessif. [52]

3.1. Epidémiologie :

Le déficit en facteur V représente un désordre rare de la coagulation avec une incidence de un pour 100 000. [22]

Dans notre étude nous avons diagnostiqué 7 cas de déficit en facteur V. L'âge moyen était de 17 ans, Les 7 cas de déficit en facteur V avaient inclus 5 hommes et 2 femmes, avec un sex-ratio à 2,5.

3.2. Génétique :

Le déficit constitutionnel en FV est une maladie héréditaire de transmission autosomique récessive. Seuls les patients homozygotes peuvent présenter des manifestations hémorragiques, les sujets hétérozygotes sont généralement asymptomatiques (porteur).

Le gène du facteur V est a approximativement une taille de 80 kilo bases (kb), localisé sur le bras long du chromosome 1 (1q23) composé de 24 introns et 25 exons.

Plus de 24 mutations différentes ont été actuellement identifiées sur le gène du FV, La moitié des mutations sont localisées dans l'exon 13. [27, 53]

3.3.Manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques sont variables et les saignements sont parfois mineurs voire absents. Le plus souvent, il s'agit d'ecchymoses, d'épistaxis, de ménorragies ou d'hémorragies post-traumatiques ou post-extraction dentaire plus rarement, des hématomes profonds et des hémarthroses sont observes. Les hémorragies cérébrales anté- ou postnatales sont exceptionnelles. [27, 29]

Dans notre série nous avons diagnostiqué fortuitement les 7 cas lors d'un bilan systématique, cela peut être expliqué par la forme modéré de déficit de nos patients (taux moyen à46, 3%).

3.4.Caractéristiques biologiques :

Le déficit en facteur V est évoqué devant un allongement du TQ et TCA corrigé par l'adjonction d'un plasma normal. Le temps de thrombine est normal.

La mesure de l'activité fonctionnelle du facteur V par méthode de coagulation permet de faire le diagnostic de déficit isolé en facteur V. Le dosage immunologique est réalisé par méthode radio-immunologique. Les déficits les plus fréquents sont des déficits quantitatifs caractérisés par une diminution des activités fonctionnelle et immunologique. Un déficit quantitatif en facteur V plaquettaire est fréquemment associé. [27, 54]

Dans nos 7 cas, il y avait un allongement de TQ et TCA. Le dosage de facteur V a confirmé le diagnostic chez les 7 malades, avec un taux variant entre 35% et 56%. Le dosage des autres facteurs de la voie commune de la coagulation était normal.

4. Déficit en facteur X

Le déficit en facteur X est une anomalie héréditaire autosomique récessive très rare de la coagulation. [30]

4.1.Epidémiologie

Dans la forme homozygote, la prévalence est estimée à 1 pour 500 000 individus. Dans sa forme hétérozygote, la prévalence est de 1 pour 500 à 1 pour 2000 individus. [30]

Dans notre série nous avons diagnostiqué 3 cas de déficit constitutionnel en facteur X. L'âge moyen était de 4,5 ans, Les 3 cas de déficit en facteur X avaient inclus 2 hommes et une femme, avec un sex-ratio à 2.

4.2.Génétique

Les anomalies génétiques responsables des déficits en facteur X sont multiples. Elles sont dues à des mutations survenant soit dans le domaine d'interaction avec les phospholipides par carboxylation incomplète (mutations Voralberg)

Soit au site de clivage du peptide signal entraînant l'absence de sécrétion de la molécule (San Domingo). Une délétion partielle des exons 7 et 8 (domaine catalytique) du facteur X est responsable d'un déficit quantitatif sévère en facteur X. [27, 55, 56]

4.3.Manifestation clinique

Les manifestations hémorragiques sont très variables, absentes chez les hétérozygotes et importantes chez les homozygotes (hémorragies à la chute du cordon, hémorragies sous-arachnoïdiennes, hémarthroses). Chez les femmes enceintes atteintes d'un déficit sévère en facteur X (< 1 %), il a été rapporté une fréquence importante d'avortements spontanés, de décollements placentaires ou de naissances prématurées. [57, 58]

Dans notre série la découverte de la maladie est fortuite pour deux cas, contre un seul cas ou le patient était présenté pour saignement.

4.4.Caractéristiques biologiques

Il est évoqué sur l'allongement du TCA et du TQ. L'activité fonctionnelle du facteur X est mesurée soit en présence de l'activateur extrinsèque (VIIa – facteur tissulaire), soit en présence de l'activateur intrinsèque (IXa - VIIIa - phospholipides), soit directement par le venin de vipère

Russell. Certaines variantes sont caractérisées par des discordances entre ces trois déterminations. À côté des déficits quantitatifs caractérisés par une diminution de l'activité fonctionnelle et de l'activité immunologique, de nombreux variantes ont été rapportés dont le phénotype est très hétérogène. Ils sont caractérisés par un rapport activité fonctionnelle/activité antigène très diminué associé à un taux d'antigène normal ou diminué. [27]

Dans les 3 cas le bilan d'hémostase a trouvé un allongement de TQ et TCA. Le dosage de facteur X a confirmé le diagnostic chez les 3 malades, avec un taux moyen de 52%. Le dosage des autres facteurs de la voie commune de coagulation était normal.

5. Déficit en facteur XI

Le déficit en FXI anciennement appelé hémophilie C a été découvert en 1953 par Rosenthal dans une famille juive d'origine ashkénaze. Il se distingue des hémophilies A et B par l'absence de saignements spontanés dans les articulations ou les muscles et par sa survenue chez des individus des deux sexes. [31]

Parmi les 25 cas de notre série, un seul cas de déficit en facteur XI a été diagnostiqué, lors d'un bilan systématique chez un patient âgé de 20 ans. Aucune investigation d'hémostase n'avait été réalisée avant. Le bilan d'hémostase révélait un allongement isolé de TCA à 44 secondes et un taux de facteur XI à 38 %. Cependant le dosage des autres facteurs de la voie intrinsèque étaient normaux.

5.1. Epidémiologie

La transmission est autosomique récessive. La prévalence est de $1/10^6$ dans la population générale. [22] Dans la population juive ashkénaze, elle est de 5,5 % à 11 % pour l'hétérozygote. [27,59]

5.2. Génétique

Le gène du facteur XI est localisé sur le chromosome 4 et est constitué de 15 exons. [27]

Trois mutations ont été décrites :

- ✓ le type I correspond à une mutation dans l'intron N, responsable de défaut d'épissage.
- ✓ le type II correspond à la présence d'un codon stop dans l'exon 5.
- ✓ le type III correspond à une mutation dans l'exon 9, responsable d'anomalies de sécrétion et de dimérisation du F XI.

Les mutations de type II et III sont retrouvées dans 88 % à 95 % des populations juives ashkénazes déficitaires, mais seulement dans 12 % des populations autres. À l'inverse, 84 % des mutations, notamment des populations caucasiennes, restent actuellement inconnues. [60]

5.3. Manifestation clinique

Les hémorragies sont provoquées (post-traumatiques ou post chirurgicales) et elles ne sont pas forcément liées au degré du déficit en facteur XI. Les hémorragies spontanées (épistaxis, ecchymoses, ménorragies, hématuries) sont l'exception. Au sein d'une même famille, la tendance hémorragique semble la même.

Deux types de chirurgie sont particulièrement hémorragiques, celles qui touchent la sphère oto-rhino-laryngologique et celles qui touchent l'arbre urinaire (tissus où le potentiel fibrinolytique est important). Ceci est observé quel que soit le génotype du sujet. En revanche, pour tout autre type de chirurgie (digestive, orthopédique, gynécologique), les manifestations hémorragiques semblent liées au génotype. Enfin, l'absence de tendance hémorragique parfois observée chez des sujets ayant un déficit sévère est expliquée par certains auteurs par la présence du facteur XI dans les plaquettes qui pourrait compenser le déficit plasmatique. [27, 61, 62]

5.4. Caractéristiques biologiques

Le diagnostic de déficit en facteur XI est établi sur l'allongement isolé du TCA. L'exploration de l'allongement du TCA met en évidence le déficit isolé en facteur XI, les autres facteurs de la voie intrinsèque (facteurs VIII, IX, XII) sont normaux. La recherche d'un

anticoagulant circulant est négative (temps de céphaline + activateur corrigé par l'adjonction d'un plasma normal). [27,63]

6. Déficit en facteur II

Il existe des hypoprothrombinémies, des dysprothrombinémies et plus rares encore des hypodysprothrombinémies. Les premières correspondent à une anomalie quantitative de la prothrombine et sont toujours observées à l'état hétérozygote, les secondes correspondent à une anomalie qualitative qui peut s'observer soit à l'état homozygote, soit à l'état hétérozygote. Les troisièmes correspondent à des doubles hétérozygotes composites. [27]

6.1. Epidémiologie

Les déficits constitutionnels en facteur II de la coagulation sont des affections très rares, avec une prévalence de 1 pour 2000000. [22] La transmission est autosomique récessive donc un sex ratio à 1.

Parmi les 25 cas de notre série, nous avons diagnostiqué 2 cas de déficit constitutionnel en facteur II, lors d'un bilan systématique, avec un âge moyen de 15 ans et un sex ratio de 1.

6.2. Génétique

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

Plusieurs anomalies sont décrites : anomalies de clivage de la prothrombine, anomalies du site actif de la thrombine, mutations situées dans l'exosite I, mutations localisées dans le site de liaison au Na+, mutations dans le domaine des Gla, hypoprothrombinémies constitutionnelles, mutations faux sens dans le propeptide, mutations faux sens dans la région située entre le domaine Gla et le domaine Kringle 1, mutations faux sens dans les domaines

Kringle, anomalies affectant l'épissage, Insertion d'un nucléotide, délétions d'un ou plusieurs nucléotides et des mutation non-sens. [64]

6.3. Manifestation clinique

Les manifestations hémorragiques sont modérées, voire absentes chez l'hétérozygote et parfois plus sévères chez les homozygotes. On peut observer des épistaxis, des hématomes, des ménorragies, des hémorragies post-traumatiques et des hémorragies ombilicales.

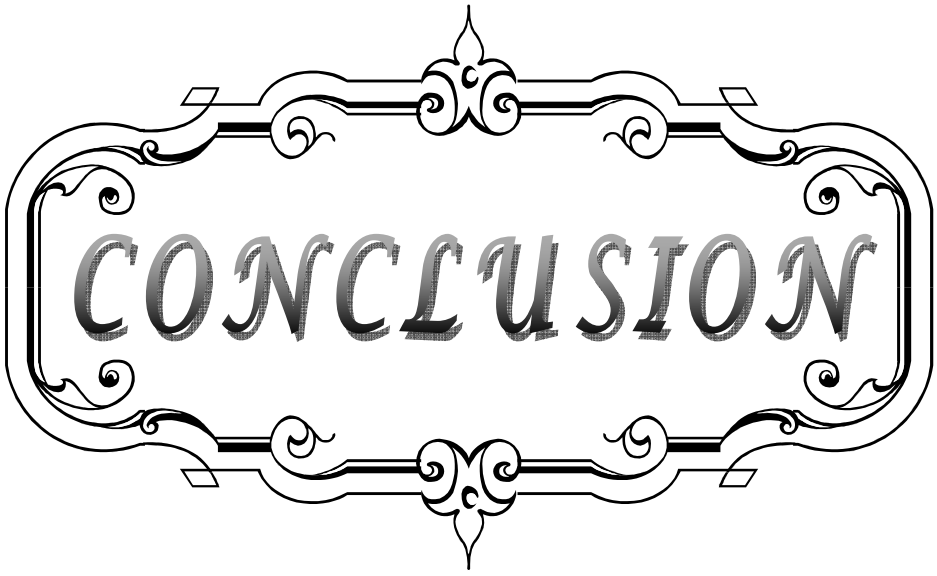
Des avortements à répétition ont été rapportés chez des femmes atteintes d'un déficit sévère en prothrombine. [27]

Dans notre série nous avons diagnostiqué les 2 cas lors d'un bilan systématique du faite que se sont des formes mineur (taux moyen de FII à 60%).

6.4. Caractéristiques biologiques

Il repose sur l'allongement du TCA associé à un allongement du TQ ; le dosage fonctionnel spécifique de la prothrombine (par une méthode en un temps, en deux temps ou par le venin Echis carinatus) permet de faire le diagnostic de déficit en facteur II. Le temps de thrombine est normal. Les dosages fonctionnel et immunologique de la prothrombine permettent de distinguer un déficit quantitatif, caractérisé par une diminution des activités fonctionnelle et antigénique, d'un déficit qualitatif caractérisé par une diminution de l'activité fonctionnelle et un taux d'antigène normal. [27]

Dans les 2 cas il y avait un allongement de TQ et TCA. Nous avons dosé les facteurs de la voie commune de la coagulation, d'où le diagnostique de déficit en facteur II a était posé.


CONCLUSION

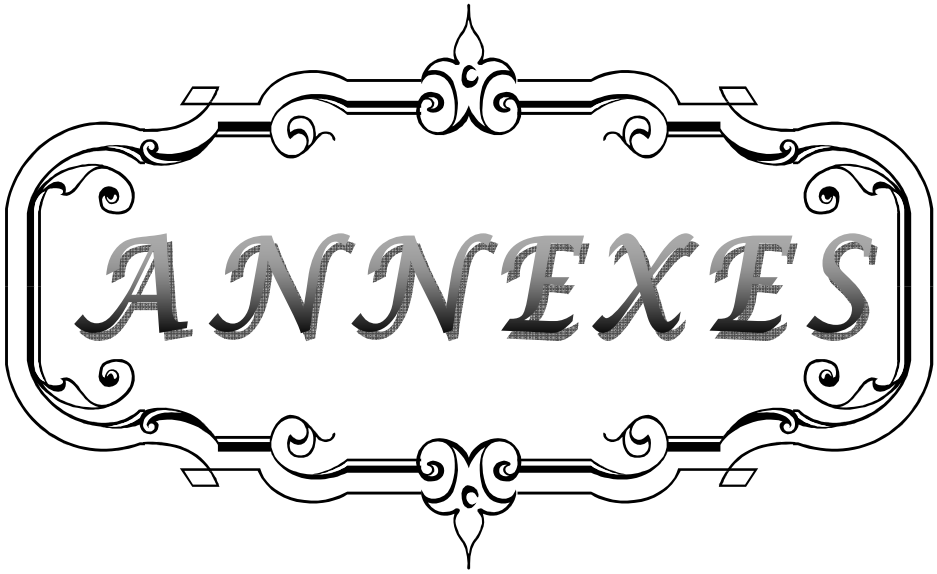
Malgré sa grande rareté, les déficits constitutionnels en facteurs de coagulation restent des pathologies à conséquences très grave qui mettent en jeu le pronostic vital.

Les déficits constitutionnels en facteurs de la coagulation doit être suspecté devant tout syndrome hémorragique, orienté par le bilan de coagulation de première intention (TP et TCA) et confirmé par le dosage spécifique des facteurs de coagulation. Les hémorragies sont d'autant plus sévères que le taux des facteurs de coagulation est bas.

Leur découverte, le plus souvent au cours d'un bilan systématique, permet de prévenir le risque d'hémorragie provoqué chez les patients notamment par geste chirurgical. Ceci impose une extrême vigilance de la part du biologiste lors de l'interprétation des bilans d'hémostase.

Le pronostic est favorable si le diagnostic est précoce et le traitement adéquat.

Dans notre étude nous avons rapporté une série de 25 patients atteints de déficits constitutionnels en facteurs de coagulation. Le bilan systématique révélateur est prédominant comme circonstance de découverte avec une proportion de 72% des cas de notre série. Les déficits en facteurs V, VII et VIII étaient les plus fréquents.


ANNEXES

Annexe I

Les conditions préanalytiques en hémostase

[65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73]

L'étude de l'hémostase au laboratoire a considérablement bénéficié des progrès technologiques réalisés ces dernières années, notamment en matière d'automatisation. D'excellents réactifs sont également à la disposition des biologistes, mais chacun sait qu'il ne suffit pas d'avoir du bon matériel pour réaliser de bons tests.

La recherche de la qualité est devenue une exigence quotidienne dans les laboratoires. Or en hémostase plus encore que dans les autres disciplines de la biologie, la qualité est conditionnée par l'étape préanalytique. Celle-ci comprend la préparation du patient et les conditions du prélèvement et de son transport. Dans les laboratoires d'analyses médicales, la compétence technique doit être doublée d'une compétence médicale, le tout reposant sur un système de qualité ISO 9000-9001 ou 9002. La qualité analytique repose donc également sur celle des coffrets réactifs et la méthode choisie ; par ailleurs, il ne faut pas négliger les éventuelles variations inter-lots de réactifs.

Les principales recommandations issues de la littérature sont rapportées ci-dessous.

1. Le recueil de l'échantillon

1.1. Nature de l'anticoagulant

- L'anticoagulant de référence préconisé par le Groupe d'Étude Hémostase et Thrombose (GEHT) et utilisé habituellement pour les examens d'hémostase est le citrate de sodium.
- Dans certains cas, il est recommandé d'utiliser un anticoagulant bloquant à la fois la coagulation et l'activation plaquettaire tel que le mélange CTAD (citrate, théophylline, adénosine, dipyridamole).

L'usage des tubes CTAD est recommandé pour la mesure des marqueurs d'activation plaquettaire ; il est également préconisé pour le suivi des traitements par les héparines, surtout lorsque le délai d'acheminement au laboratoire est supérieur à 2 heures.

- L'usage des tubes Stabilyte® (Biopool) est recommandé pour les dosages du tPA activité et antigène et du PAI-1 activité et antigène. Ils peuvent en outre être utilisés pour le dosage de l'homocystéine plasmatique.

1.2. Concentration de l'anticoagulant

Deux concentrations de citrate trisodique sont disponibles : 3,2 % (0,109 M) et 3,8 % (0,129M).

Les recommandations du GEHT étaient d'utiliser le citrate à 3,8 %, largement répandu en France. L'OMS a récemment recommandé d'utiliser le citrate à 3,2 %. Or, pour ce qui concerne la mesure du temps de Quick chez les patients traités par anticoagulants oraux, l'utilisation de tubes de prélèvements contenant du citrate à 3,8 % peut majorer l'INR d'environ 10 %. Il existe donc encore aujourd'hui, une discussion autour de ce sujet. En fait, la recommandation d'utiliser des tubes contenant du citrate à 3,2 % n'est pas appliquée en France.

1.3. Rapport volume anticoagulant/prélèvement

Le rapport anticoagulant/volume sanguin recommandé est de 1 pour 9 (volume à volume). Ce rapport est contingent au bon remplissage des tubes. En outre, il est sous la dépendance de l'hématocrite du patient. Un hématocrite élevé s'accompagne en effet d'un rapport anticoagulant/volume de plasma plus élevé et inversement.

En pratique, le volume d'anticoagulant doit être adapté si l'hématocrite est très éloigné des valeurs habituelles (< 35 % ou > 55 % Diverses formules et abaques permettent d'adapter le volume d'anticoagulant (Mc Gann, Ingram, Koepke), mais ne sont utilisables que si les tubes sont prélevés sans avoir recours à l'usage du vide.

1.4.Choix des tubes

L'utilisation de tubes en verre à paroi siliconée est recommandée. Les tubes en matière plastique peuvent également être employés, s'ils ont fait l'objet d'études appropriées. L'usage des tubes en polypropylène sera, dans ce cas, préféré à celui des tubes en polystyrène, mais ceux-ci peuvent être acceptés en routine. D'autres tubes plus innovants, commercialisés par la société EGA (Elaboration Générale d'Articles médicaux et de laboratoires) présentent l'avantage d'avoir une double paroi, l'une intérieure, en verre siliconé, l'autre extérieure, en plastique (évite que les tubes ne se cassent).

Les tubes sous vide de type Vacutainer® Greiner® ou autres sont largement utilisés dans de nombreux laboratoires. Leur emploi pour les tests d'hémostase a été longuement discuté, mais finalement recommandé en 1987 par l'European Concerted Action on Thrombosis (ECAT).

Enfin, l'usage du vide est en principe déconseillé pour l'étude des fonctions plaquettaires (tests d'agrégation, marqueurs d'activation, glycoprotéines de membrane...). Il est dans ce cas recommandé d'éviter l'usage d'un garrot trop serré ou de réaliser le prélèvement par écoulement libre. Cette recommandation est en réalité rarement respectée et les artefacts inhérents à ce type de prélèvement seraient en fait minimes à condition de respecter un délai court (< 2 heures) pour la réalisation des différents tests.

1.5.Choix des aiguilles de prélèvement

Le GEHT recommande l'utilisation d'une aiguille de diamètre compris entre 0,7 mm (19 gauges) et 1 mm (22 gauges). Les aiguilles de type « butterfly », reliées à une tubulure peuvent être employées, mais une activation plaquettaire est parfois observée si la tubulure est longue (tubulures conçues pour effectuer des perfusions), notamment s'il s'agit de prélèvements pédiatriques (augmentation du volume mort pouvant modifier le rapport anticoagulant/ sang dans le tube).

1.6.Le prélèvement sanguin

Le prélèvement sera préférentiellement effectué au pli du coude, par ponction franche,

garrot peu serré, afin d'éviter une stase prolongée. La position couchée depuis environ 30 mn est recommandée pour certaines analyses, telle que, par exemple, l'étude de la fibrinolyse. Mais pour la plupart des examens de routine, la position assise convient. Le tabac, l'alcool, l'exercice physique, la caféine peuvent modifier les résultats, en particulier pour ce qui concerne le dosage du facteur Willebrand et l'étude de la fibrinolyse.

En général, le prélèvement pour les examens d'hémostase est réalisé entre 7 h et 11 h le matin. Il est préférable d'éviter le café et le tabac dans l'heure qui précède le prélèvement ; un petit déjeuner léger sans matières grasses est habituellement autorisé.

Enfin, il faut, pour certains paramètres, tenir compte des variations circadiennes et même du jour du cycle chez la femme. C'est le cas par exemple du PAI-1 et de l'étude de la fibrinolyse en général.

En cas d'exploration isolée de l'hémostase, il est préférable de rejeter les premiers millilitres de sang pour éviter une contamination par la thromboplastine tissulaire. Si plusieurs tubes sont prélevés, il est recommandé de prélever le tube d'hémostase en seconde position. Il doit alors, dans la mesure du possible, être prélevé après un tube sec et non pas après un tube contenant un anticoagulant puissant type EDTA ou héparinate de lithium, ni même un tube sec contenant un gel. Dans tous les cas, il faut éviter de laisser le garrot serré longtemps, risquant d'entraîner une hémoconcentration et/ou une augmentation de l'activité fibrinolytique. Les tubes doivent être correctement remplis et agités immédiatement par une dizaine de retournements lents et successifs. Il faut éviter de transvaser un tube dans un autre.

Selon les règles du Guide de Bonne Exécution des Analyses (GBEA), l'identification du prélèvement doit être effectuée au moment du prélèvement et en présence du patient (ne pas négliger l'éventualité de patients âgés, ou jeunes, malentendants et/ou étrangers).

Le matériel à prélèvement est éliminé dans des containers prévus spécialement à cet effet. L'aiguille particulière doit être ôtée du système de prélèvement à l'aide d'un dispositif approprié en évitant les procédures telles que la remise du capuchon.

1.7. Précautions avant l'envoi du tube et transport au laboratoire

Il est parfaitement admis que les échantillons doivent être acheminés le plus rapidement possible au laboratoire et traités dans les plus brefs délais. En ce qui concerne la mesure du TQ et du TCA, les échantillons doivent être analysée dans les 4 heures suivant le prélèvement. Compte tenu des contraintes de délai des examens d'hémostase, il est préférable de noter l'heure du prélèvement sur le tube ou sur la feuille de demande d'examen.

Il est conseillé de transporter les tubes en position verticale. Il faut éviter toute agitation intempestive pendant le transport, risquant d'activer la coagulation et/ou les plaquettes. De plus, les tubes seront conservés bouchés (pour éviter la perte de C02) et à température ambiante.

2. Traitement des échantillons

2.1. Mode de centrifugation

D'une façon générale, il est recommandé de centrifuger les prélèvements bouchés pendant 10 à 15 min à 2 000-2 500 g. Une double centrifugation (même durée, même vitesse) est toujours préférable pour l'obtention d'un plasma pauvre en plaquettes requis pour la réalisation des principaux tests d'hémostase. Deux études ont toutefois montré qu'une centrifugation à très grande vitesse (11000 g) pendant 2 min permettait également d'obtenir un plasma pauvre en plaquettes et ne modifiait pas les résultats du TQ, du TCA, du taux de fibrinogène, ni ceux de l'héparinémie, de l'antithrombine ou des D-dimères.

Tableau IX : Équivalence d'une centrifugation à 2500 g en nombre de tours/min en fonction du rayon de la centrifugeuse

Rayons mesurés depuis l'axe de la centrifugeuse jusqu'au fond du plot de centrifugation (cm)	Nombre de tours/mn
9	5000
10	4500
12	4300
15	3800
17	3600
20	3400
22	3200

Dans le cas de la recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique (ou Lupus Anticoagulant LA), le nombre de plaquettes résiduel est un élément très important et ne doit pas excéder 10 x 109/1 Pour cela, il est recommandé de pratiquer une double centrifugation de 2 x 15 min à 2 500 g, en prenant soin de décanter le plasma au-dessus de la couche leucocytoplaquettaire entre les deux opérations. Il en est de même pour le test de dépistage de la résistance à la protéine C activée (RPCa). Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une centrifugeuse thermostatée permettant de maintenir une température comprise entre 15° et 20°C.

Après centrifugation, la présence d'une hémolyse, d'un plasma ictérique ou lipémique doit être signalée et il faut s'assurer de son absence de retentissement sur la mesure. Les techniques électro- mécaniques sont moins sensibles à ces interférences que les méthodes optiques.

2.2. Température et délai de conservation

Plusieurs études ont été consacrées à cette question. D'une façon générale, il apparaît que les tubes d'hémostase doivent être maintenus à température ambiante en attendant d'être traités (dans un délai de 4 heures maximum). En effet, la conservation au froid peut raccourcir le TQ en raison d'une activation du facteur VII (en particulier chez les femmes sous traitement

hormonal). A température ambiante, le TQ est stable pendant 12 heures, que L'échantillon soit centrifugé ou non. En ce qui concerne le TCA, le tube peut être conservé à température ambiante ou à 4°C, sans modification des résultats mais dans un délai inférieur à 4 heures. Ces deux paramètres sont stables pendant deux semaines en cas de congélation du plasma à -20°C et six mois si Le plasma est congelé à -70°C. La méthode de choix est une congélation dans l'azote liquide (congélation rapide).

Dans le cas particulier du suivi d'une héparinothérapie, il est préférable, comme déjà indiqué, de prélever les échantillons sanguins sur des tubes contenant un mélange CTAD. Dans tous les cas les prélèvements doivent être conservés à température ambiante et centrifugés rapidement.

Le GEHT précise que le choix du mélange CTAD s'impose si l'échantillon ne peut être centrifugé dans l'heure suivant le prélèvement.

Pour le dosage des facteurs du complexe prothrombinique, il a été montré que le dosage du facteur V (le plus labile d'entre eux) devait être pratiqué dans les 4 heures suivant le prélèvement, après centrifugation rapide et conservation à température voisine de 18 - 20°C (ou dans les 6 heures si le tube était conservé à + 4°C). Pour le dosage du facteur VIII, très labile, il est recommandé de conserver les échantillons à + 4°C et de réaliser l'analyse dans les deux heures suivant le prélèvement, ou bien de congeler le plasma.

Enfin, si des dosages de marqueurs d'activation de l'hémostase doivent être réalisés, il est impératif d'éviter toute activation plaquettaire in vitro. Pour cela, il a été proposé de prélever sur un mélange CTAD et de placer le prélèvement dans de la glace pilée additionnée d'un peu d'eau pendant le temps précédant la centrifugation, qui ne doit pas excéder 30 mn. Ces conditions sont à respecter de manière très stricte pour les dosages de3-thromboglobuline, de facteur 4 plaquettaire ou de fibrinopeptide-A. Elles sont également valables pour les autres marqueurs d'activation (D-dimères, fragments 1+2, complexes thrombine-antithrombine), mais difficiles à respecter en pratique courante.

3. Recommandations particulières

3.1. Surveillance des traitements anticoagulants

En cas de traitement héparinique, le biologiste doit disposer d'un minimum de renseignements cliniques incluant la nature de l'héparine, la posologie utilisée, la voie d'administration et les horaires précis d'administration et de prélèvement.

Il importe de connaître certaines situations cliniques pouvant influencer les résultats. Au cours d'un syndrome inflammatoire, certaines protéines adsorbent une partie de l'héparine ; en cas d'hyperplaquettose, l'excès de Facteur 4 plaquettaire (F4P) neutralise l'héparine ; l'hypoprotidémie majore la quantité d'héparine libre et active ; l'insuffisance rénale peut entraîner une accumulation d'HBPM beaucoup plus marquée que pour l'héparine standard dont le catabolisme est différent; enfin, les déficits en antithrombine entraînent essentiellement une diminution de l'efficacité clinique, tandis que l'activité biologique peut être conservée. En cas de traitement thrombolytique associé, le TCA s'allonge fortement dès que le fibrinogène est inférieur à 0,90 g/l. La mesure de l'héparinémie est alors particulièrement utile.

Si l'on utilise un tube citraté, la séparation du plasma et des cellules doit être réalisée dans la demi- heure suivant le prélèvement car, au-delà, le FP4 libéré des plaquettes neutralise l'héparine in vitro.

L'erreur est d'autant plus importante que l'héparinémie est basse. Elle affecte essentiellement la mesure de l'activité antithrombine et l'allongement du TCA. Si le délai entre le prélèvement et la mesure est difficile à maîtriser ou trop long, il est préférable d'utiliser des tubes CTAD, autorisant un délai d'environ 4 à 6 heures entre le prélèvement et le dosage.

- Pour la surveillance des traitements par AVK, il importe de bien connaître les modalités thérapeutiques (posologie, nombre de prises, observance, prise médicamenteuse associée...). Le prélèvement ne requiert pas de précautions particulières. Dans le cas d'un TQ isolé, il ne semble pas nécessaire de rejeter les deux premiers millilitres du prélèvement (le TQ est peu sensible à l'activation

plaquettaire). En revanche, il est sensible au facteur V, labile. Il importe donc de séparer le plasma des cellules dans les deux heures suivant le prélèvement. Le plasma peut ensuite être conservé 4 à 6 heures à 20 °C.

- Si un traitement thrombolytique est en cours, il est recommandé d'ajouter un inhibiteur de la fibrinolyse à la solution anticoagulante de citrate habituelle. L'aprotinine, par exemple, peut être ajoutée à la dose de 200 à 500 unités inhibitrices de la kallicréine (UIK)/ml de sang total.

L'aprotinine est commercialisée par Diagnostica Stago, sous forme lyophilisée, dans des flacons contenant environ 20 UIT (unités inhibitrices de la trypsine), sachant qu'une UIT=1 000 UIK.

Lorsque l'Actilyse® est utilisé, on peut effectuer les prélèvements pour étude de l'hémostase sur tube Stabilyte®, bloquant l'action du tPA in vitro.

3.2.Prélèvements en pédiatrie

Plus que dans toute autre spécialité, les prescriptions, les prélèvements et la réalisation des examens pédiatriques, en particulier d'hémostase, obligent à une prescription raisonnée (de quels paramètres ai-je besoin ? Quel est l'âge de l'enfant ? Quels dosages puis-je réaliser en fonction de la quantité de plasma qui m'est transmis ?). L'étape de prélèvement est donc critique et 5 % des prélèvements sont non conformes.

Les difficultés de prélèvement sont d'autant plus importantes que l'enfant est de plus petit poids et que les besoins de contrôles sanguins sont plus fréquents. L'activation artefactuelle de la coagulation est l'écueil principal favorisé par les difficultés techniques du prélèvement et, chez le nouveau-né, l'hypercoagulabilité physiologique.

a- Prélèvements chez le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant (R. Favier)

a-1 Les prélèvements veineux

Le volume sanguin nécessaire est très faible de 150 µl à 3 ml et il est possible d'adapter

les automates actuels de coagulation en jouant sur le volume mort et la prise d'essai.

Le remplissage du tube peut se faire directement car il est raccordé à l'aiguille par l'intermédiaire d'une tubulure, ou indirectement après prélèvement veineux direct puis remplissage secondaire des différents tubes. Les mesures d'asepsie sont maximales dans le premier cas de figure. Pour les nouveau-nés il faut bien sûr tenir compte du taux élevé d'hématocrite : il existe des tables de correspondance permettant de pondérer l'analyse d'hémostase d'un coefficient calculé qui tient compte des variations de ce paramètre.

Par ailleurs, la recherche des facteurs génétiques prédisposant aux thromboses peut aujourd'hui être réalisée à partir d'une quantité minime de sang et est facilitée par les techniques de micro-extraction d'ADN.

a-2 B. Les prélèvements par microméthodes

Ce sont des prélèvements effectués par piqûre au bout du doigt ou au niveau du talon à l'aide d'une microlance. Le sang ainsi obtenu est recueilli dans des tubes capillaires. Ce type de prélèvement est réservé aux prématurés et ne permet de réaliser que des dosages ponctuels : fibrinogène, facteurs du Temps de Quick, numération plaquettaire.

a-3 Les prélèvements sur cathéters ou de circulation extra corporelle (CEC)

Les cathéters sont mis en place sur différents sites : veineux ou artériels, centraux ou périphériques, ombilicaux ou fémoraux pour cathétérisme cardiaque. Les prélèvements sanguins nécessaires à l'étude de l'hémostase peuvent être réalisés grâce à ces cathéters. Le principal risque lié à cette voie de prélèvement est celui d'une contamination par l'héparine, habituellement utilisée pour prévenir l'occlusion par thrombose. Ce risque est identifié depuis longtemps même si la quantité d'héparine injectée est faible. Un point non résolu est la quantité de sang nécessaire pour le purger.

Différents protocoles ont été décrits chez l'enfant pour l'héparinisation des cathéters. Qu'il s'agisse d'un cathéter veineux ou artériel, l'injection d'héparine se fera soit de façon intermittente sous forme de « bolus » dont la concentration en héparine varie de 10 à 100 UI/ml,

soit sous forme d'une perfusion continue à une concentration de 0,5 à 5 UI/ml.

b- Prélèvements chez le fœtus

b-1 Prélèvements de sang fœtal

Le prélèvement de sang fœtal est effectué par ponction transcutanée de la veine ombilicale sous guidage échographique.

Il est essentiel d'évaluer la qualité de l'échantillon de sang fœtal, c'est-à-dire de s'assurer de l'absence de différentes contaminations dont l'impact varie en fonction des examens effectués. Il peut s'agir de contamination par du sang maternel, du liquide amniotique ou l'anticoagulant (citrate de sodium). Ceci est crucial non seulement pour le diagnostic biologique de maladies de l'hémostase mais aussi pour les prélèvements destinés à l'étude génétique.

L'incidence de la contamination, toutes causes confondues, a été évaluée à 1,8 % Actuellement, grâce aux progrès techniques, elle est probablement plus faible. Il est essentiel de comparer le prélèvement fœtal au prélèvement maternel effectué au même moment. La ponction de sang fœtal est réalisée le plus tôt possible (17e-18e semaine de gestation) en cas de recherche d'une anomalie génétique ou d'allo-immunisation plaquettaire materno-fœtale. Elle est réalisée en fin de grossesse lorsqu'elle est susceptible d'apporter des informations précises pour décider de la voie d'accouchement.

Le choix de l'aiguille de ponction peut varier en fonction du test. Ainsi, des aiguilles de 20 gauges sont le plus souvent utilisées pour le dosage des protéines de la coagulation, alors que des aiguilles de 22 gauges sont préférées pour la numération plaquettaire. Des aiguilles siliconées amélioreraient la qualité des échantillons obtenus mais doivent être validées.

b-2 Prélèvements de sang de cordon à la naissance

Deux techniques de ponction de sang de cordon sont reconnues comme valables pour l'étude de l'hémostase néonatale.

- dès la naissance le cordon est clampé avec deux clamps et sectionné entre les

clamps avant même la séparation du placenta, la veine ombilicale est ponctionnée.

- dès que l'enfant est né, un segment de cordon est clampé en deux endroits, à l'aide de 2 clamps à chaque endroit, ce qui libère une longue partie du cordon, qui est ponctionné au niveau de la veine ombilicale.

Pour ces 2 techniques, le prélèvement est réalisé par une méthode à deux seringues, la deuxième contenant l'anticoagulant. Ainsi, on peut obtenir 5 à 10 ml de sang. La quantité d'anticoagulant doit être adaptée en fonction du terme. S'il s'agit d'une naissance à terme, il faut donc prévoir le volume d'anticoagulant correspondant à un hématocrite de 55 %, soit 0,8 ml.

Cependant, l'étude de l'hémostase néonatale sur le sang de cordon doit être réservée aux situations où le prélèvement direct du nouveau-né paraît illusoire. Le prélèvement au scalp pour la numération plaquettaire a été abandonné en raison de nombreux artefacts.

Au total, les techniques de miniaturisation et l'essor des prélèvements veineux ont permis d'assurer dans de meilleures conditions les analyses d'hémostase en pédiatrie même si des progrès sont encore nécessaires. En dehors de ces aspects particuliers, les prélèvements pédiatriques obéissent aux mêmes impératifs que ceux énumérés ci-dessus : rapidité de transmission au laboratoire, choix de l'anticoagulant en fonction des paramètres à étudier, température et bien sûr, renseignements cliniques précis.

Annexe 2

Fiche d'exploitation

Identité

- Nom-Prénom :
- Age :
- Consanguinité : oui ☐ non ☐
- Sexe : F ☐ M ☐

Antécédents pathologiques

- ♦ Hématome
- ♦ Saignement spontanée
- ♦ Saignement prolongée après un traumatisme
- ♦ Grossesse :
  - Fausse couche
  - Ménorragie

Circonstances de découverte

- Syndrome hémorragique : .....
- Bilan préopératoire : .....
- Bilan systématique : .....
- Autre : .....

Bilan de 1ere intention de coagulation

- Temps de céphaline + activateur : .....
- Temps de Quick: .....

Dosage spécifique des facteurs de coagulation :

- Fibrinogène : .....
- FII : .....
- F V : .....
- F VII : .....
- F VIII : .....
- F IX : .....
- F X : .....
- F XI : .....
- F XIII : .....

Annexe 3

Le plasma Témoin ou contrôle [74]

Le plasma témoin est l'un des éléments essentiels pour la réalisation de l'ensemble des tests d'hémostase nécessitant un « contrôle » traité en parallèle. Deux types d'échantillons plasmatiques témoins peuvent être utilisés

- des aliquotes de plasmas congelés d'environ 500 µl, préparés localement à partir de mélanges de plasmas : plasmas normaux (contrôles pour TQ, TCA) (cf. ci-dessous : préparation des pools de plasma de contrôle), pools de plasmas provenant de patients sous antivitamines K (contrôles TQ, TCA allongés), pools de plasmas de patients traités par héparine (contrôles TCA allongés).
- des plasmas « contrôle » normaux préparés industriellement, ayant une valeur moyenne x et un intervalle de confiance déterminés selon une technique spécifique. Ces échantillons sont plutôt destinés au contrôle de qualité interne quotidien (vérification de la précision).

Sont disponibles dans le commerce des échantillons normaux ou anormaux à plusieurs niveaux (Plasmas adsorbés sur hydroxyde d'alumine simulant des hypovitaminoses K, échantillons provenant de patients traités par AVK, échantillons de contrôle héparines...)

PRÉPARATION D'UN POOL CONTRÔLE NORMAL

1. Prélèvements

- Prélèvements réalisés le matin (en raison des variations nycthémérales)
- Sujets : 20 à 30 sujets adultes « sains » ne prenant pas de médicaments interférant avec la coagulation (AVK, antibiotiques) ; l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être acceptés pour ce pool destiné au contrôle de la coagulation. Essayer d'équilibrer les sexes, ainsi que l'âge (les TCA sont plus courts chez les sujets âgés et « en limite supérieure » chez les jeunes).

Éviter de prélever des femmes sous contraception orale ou des femmes enceintes.

- Sujets n'ayant pas absorbé de matière grasses depuis au moins quatre heures, sans être strictement à jeun (biscottes, pain, sucre sont permis). Idéalement, prévoir un repos de 30 mn avant le prélèvement (pour éviter le relargage de facteurs endothéliaux : facteur Willebrand, tPA...).
- Prélèvement facile, ponction veineuse franche, débit de sang rapide.
- Recueil du sang dans des tubes sous vide sur citrate trisodique 3, 8 %, ou prélèvement direct du sang à l'aide d'aiguilles de gros calibre et recueil dans des tubes en plastique ou en verre siliconé (jamais en verre non traité) contenant 0,5 ml de citrate trisodique à 3,8 %. Remplir les tubes jusqu'à 5 ml (respect du rapport sang / anticoagulant). Le prélèvement à la seringue est contre-indiqué.

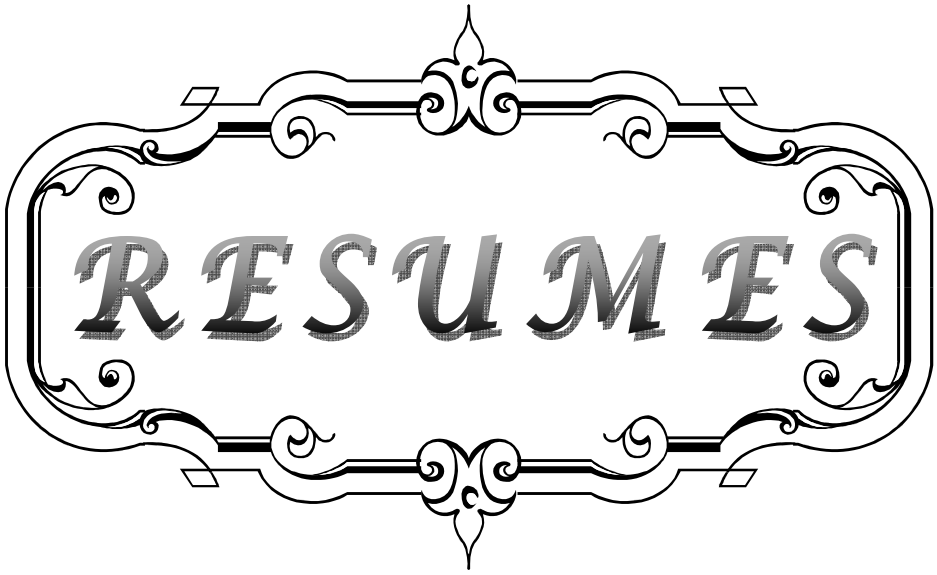
Mélanger citrate et sang par retournements délicats du tube (trois à cinq fois) pour éviter l'hémolyse.

2. Préparation des plasmas

- Centrifuger chaque tube à 2500 g, 15 mn à 15°C. Décanter le plasma dans des tubes en plastique.
- Mesurer le TQ et le TCA le plus rapidement possible sur chaque plasma décanté. Éliminer les plasmas dont le TQ et/ou le TCA sont en dehors de l'intervalle de normalité du laboratoire.

Dans un erlenmeyer (ou un bécher) en plastique, mélanger les plasmas qui remplissent les critères de normalité. Mesurer le TQ et le TCA sur le pool plasmatique frais.

- Centrifuger le pool plasmatique une deuxième fois à 2 500 g, 20 mn à 15 °C. Décanter.
- Répartir rapidement le pool en aliquotes de 0,5 ml dans des tubes en plastique ou en polypropylène de volume inférieur à 3 ml (pour une meilleure conservation, le volume de plasma ne doit pas être trop inférieur à celui du tube). Boucher les tubes ; inscrire la date. Les placer immédiatement à 70°°C (une congélation à - 20 °C ne permet pas une conservation correcte du plasma plus de 3 à 4 semaines).


RESUMES

RESUME

Les déficits constitutionnels en facteurs de coagulation sont des affections peu étudiée au Maroc. Dans ce travail nous rapportons l'expérience du laboratoire d'hématologie de l'Hôpital d'Instruction Mohammed V de Rabat.

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de 2 ans, entre 2008 et 2010, à propos de 25 cas de déficits constitutionnels en facteurs de coagulation.

Le bilan systématique révélateur est prédominant comme circonstance de découverte avec une proportion de 72% des cas de notre série, L'âge moyen de nos patients lors du diagnostic était de17 ans avec des extrêmes allant de 2 à 48 ans. Les déficits en facteurs V, VII et VIII étaient les plus fréquents. Les formes sévères, modérée et mineure représentaient respectivement 4%, 48% et 48% des cas.

Bien que les déficits constitutionnels en facteurs de coagulation sont généralement asymptomatique, la découverte au décours d'un bilan systématique permet de prévenir le risque d'hémorragies surtout par geste chirurgical.

ABSTRACT

The Heredity deficit in coagulation factors are a less studied affection in Morocco. We report the experience of laboratory hematology Hospital Instruction Mohammed V in Rabat.

This is a retrospective study over a period of two years, between 2008 and 2010, about 25 cases of constitutional deficiencies of coagulation factors.

The systematic revealing medical exam is predominant circumstance of discovery in 72% of cases in our series. The mean age of the patients at the moment of the diagnosis was about 17 years, with a range from 2 to 48 years.

Deficiency on factor V, VII and VIII were the most frequent. The grave, moderate and minor forms represented respectively 4%, 48% and 48% of the cases.

Generally without symptoms, hereditary deficiency in coagulation factors must to be diagnosed with a much care to prevent the prudence hemorrhagie risk in surgery.

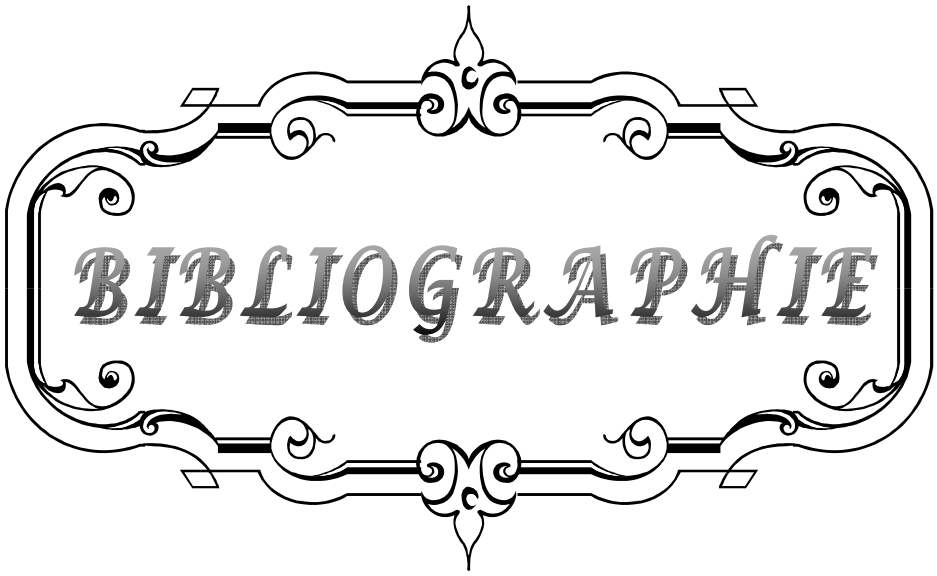
ملخص

النقص الوراثي لعوامل تخثر الدم إصابة لم تدرس كثيرا بالمغرب. في هذه الدراسة نتناول تجربة مصلحة تحاليل الدم بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط.

و هنا نقوم بعمل دراسة إستعادية على مدى فترة سنتين، بين عامي 2008 و 2010، عن 25 حالة من النقص الوراثي لعوامل تخثر الدم.

و تبقى التحاليل الروتينية هي الأكثر إكتشافا للمرض مع 72٪ من الحالات في سلسلتنا، متوسط عمر المرضى عند التشخيص 17 عاما و تتراوح بين 2 إلى 48 سنة، و لقد تبين أن النقص في العوامل V-VII-VIII هم الأكثر انتشارا و تشكل الأنواع الخطيرة ، المعتدلة والثانوية تباعا 4٪، 48٪ و 48٪ من الحالات.

لأن هذا المرض غالبا ما يكون بدون أعراض، فإن البحث عن هذه العوامل بطريقة حذرة في التحاليل الدموية، يحمي المريض من حدوث نزيف و خاصة عند التدخل الجراحي.


BIBLIOGRAPHIE

1. **Nathan N, Julia A.**
Trouble de l'hémostase aux urgences,
Encyclopédie Médico-chirurgicale [25-080-A-20]

2. **JEAN-FRANCOIS A, MICHELE P, ANNE-MARIE B, PIERRE G.**
Hémostase
Maloine ,1997, Chapitre 5.page : 230-97.

3. **Varet B, Clauvel J.P, Lefrère F, Bezeaud A, Guillin M.C, Lévy J.P.**
Hématologie et transfusion, Connaissances et pratique,
Masson, Paris, 2008, Chapitre 23 et 24.

4. **Paolo G, Clive P.P, Valentin F et Vermylen J.**
Morphology and ultrastrucutre of platelets
Platelets in Thrombotic and Non-Thrombotic Disorders: Pathophysiology, Pharmacology and Therapeutics edition 30 mai 2002 page 41-69.

5. **Revel T, Doghmi K.**
Physiologie de l'hémostase
EMC-Dentisterie 1 (2004) 71-81

6. **SAMAMA M, Emile C.**
Physiologie de l'hémostase
Cahier de formation biologie médicale N°20 septembre 2000, Page : 11-24.

7. **Claire Gazengel**
Diagnostic d'un syndrome hémorragique chez l'enfant
Encyclopédie Médico-chirurgicale 4-080-B-10.

8. **Nydegger U.E, Miescher P.A.**
Bleeding due to vascular disorders Semin.
Hematol. 1980; 17:178-19.

9. **Livio M, Gotti E, Marchesi D, Mecca G, Remuzzi G, de Gaetano G.**
Uraemic bleeding: role of anaemia and beneficial effect of red cell transfusions
Lancet 1982; 2: 1013-1015

10. **Sébahoun G**
Plaquettes, dans Hématologie clinique et biologique,
Arnette, 1998, pp167-169.

11. **Pierre C, Christian G.**
Mécanismes physiopathologiques de l'hémostase et de la coagulation
Etablissement Français du Sang-AlsaceStrasbourg
http://www.efs-alsace.fr/

12. **François J**
L'HEMOSTASE
Les presses de l'université Laval 1995 Edition Maloine P. 319-369.

13. **Bezeaud A, Guillin MC.**
Physiologie de la coagulation
Encyclopédie Médico-chirurgicale 13-019-A-20.

14. **Guillin Marie-Cristine**
« La coagulation et les tests qui l'explorent »
Hématologie, 1994 ; tome I : 199-213.

15. **Emile C, SAMAMA M**
Physiologie de l'hémostase
Cahier de formation biologie médicale N°20 septembre 2000, Page :11-24

16. **E. VERSPYCK, V. LE CAM- DUCHE Z, J.-Y. BOR G, L. MARPEAU**
Thrombophilies et grossesse
CNGOF - MISES À JOUR EN GYN.-OBST. - XXIII - 1999 :7

17. **Esmon CT**
Regulation of blood coagulation
Biochim Biophys Acta 2000; 1477: 349-360

18. **Gabriel Lévy**
Notions de physiologie et d'exploration de l'hémostase,
Encyclopédie Médico-chirurgicale 36-657-K-10

19. **HORELLOU MH, CONARD J, SAMAMA M**
Hémostase : Physiologie et principaux tests d'exploitation
AKOS Encyclopédie pratique de médecine 1-1165

20. **BEREAUD A, GUILLIN MC**
Exploration de la coagulation
Encyclopédie Médico-chirurgicale 13-019-A-25

21. Cornelis Kluft, Jacobus Burggraaf
Introduction to haemostasis from a pharmacodynamic perspective
British Journal of Clinical Pharmacology 2011; 72: 4 : 538–546.

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

23. El khorassani M.
Problématique de l'hémophilie et perspective au Maroc
Rabat Mars 2010
http://hemophilia.ma/

24. DIOP S, THIAM D, TOURE A. O. / FALL, DIAKHATE L.
ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET IMPACT MEDICO-SOCIAL DE L'HEMOPHILIE AU CHU DE DAKAR
Med Trop 2003; 63 : 139-142

25. Jenny Goudemand
Hémophilies
Encyclopédie Médico-chirurgicale [13-021-B-10]

26. uriel Giansily M, Jean-François
Les déficits constitutionnels en facteur VII
Hématologie. Volume 6, Numéro 4, 266-71, Juillet - Août 2000, Revues

27. Marie-Hélène D, Marie-Geneviève H
Affections hémorragiques par anomalie congénitale ou acquise de la coagulation (en dehors de l'hémophilie et de la maladie de Willebrand)
EMC Hématologie [13-021-C-10]

28. Sfaihi Ben Mansour L., Thabet A, Aloulou H, Turki H, Chabchoub I, Mhiri F et al.
Déficit congénital en facteur VII de la coagulation, révélé par une hémorragie cérébrale
Archives de pédiatrie 2009 ; 16 : 1024-1047.

29. EL Koraichi A, Mokhtari M, Ghannam M, Mekaoui N, El Haddoury M, Ech-Cherif El Kettani.
Déficit en facteur V et circoncision : gestion préopératoire. A propos d'un cas clinique.
Ann Fr Anesth Reanim (2011), doi:10.1016/j.annfar.2011.01.007

30. **Rezig K, Diar N, Benabidallah D, Audibert J.**
Déficit en Facteur X et grossesse
Ann Fr Anesth Réanim 2002 ; 21 : 521-4

31. **Pepino F, Granchamp P, Odin I, Decroisette E, Nathan N.**
Analgésie péridurale obstétricale chez une femme ayant un déficit en facteur XI : un risque inconsidéré ?
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 28 (2009) 86-90

32. **Imane Z, Mdaghri-Alaoui A, Hamdani S, el Harim-Lamdouar L., Lamdouar-Bouazzaoui N.**
Déficit congénital en facteur VII : à propos d'une observation
Journal de pédiatrie et de puériculture 17 (2004) 139-142

33. **KASPER CK, MANNUCCI PM, BOULYJENKOV V ET COLL.**
Hemophilia in the 1990's: Principles of treatment and improved access to care.
Seminars in Thrombosis and Haemostasis 1992; 18: 1-10.

34. **NATHWANI AC, TUDDENHAM EGD.**
Epidemiology of coagulation disorders.
In Bailliere's clinical Haematology 1992, pp 383-439.

35. **Association hémophilie Maroc**
Avenue Hassan II, Résidence Ifrane, Appt.N°15, 3ème étage
Bp. 6687 Madinat Al Irfane Rabat Maroc.
www.hemophilia .ma

36. **Eaton DL, Wood WI, Eaton D, Hass PE, Hollingshead P, Wion K , et al.**
Construction and characterisation of an active factor VIII variant lacking the central one-third of the molecule.
Biochemistry 1986; 25 : 8343-8347

37. **Peake J**
The role of gene therapy in hemophilia.
Haemophilia 1995; 1 (suppl 1): 40-43

38. **Schved J.-F.**
Hémophilie : Physiologie et bases moléculaires
EMC 13-021-B-10

39. Girodon E, Ghanem N, Goossens M
Les bases moléculaires de l'hémophilie A : possibilités actuelles du diagnostic et du conseil génétique.
Hematologie 1996 ; 2 : 7-15

40. Guyot-Drouot MH, Duquesnoy B
Arthropathie hémophilique.
In: EMC (Ed.) Appareil Locomoteur, 14-280-A10 Paris Elsevier: 1996; 1-5

41. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM.
A radiologic classification of hemophilic arthropathy.
Clin Orthop 1980; 149: 153-159

42. Pettersson H, Gillespy T, Kitchens C
Magnetic resonance imaging in hemophilic arthropathy of the knee.
Acta Radiol 1987; 28: 621-625

43. Paula H B, Bolton-Maggs, K John Pasi
Haemophilias A and B
Lancet 2003; 361: 1801-09

44. Claude Guerois
L'hémophilie aujourd'hui
Science directe Kinesither Rev 2009;(88):32-6

45. Nina S, Hjördis B, Svetlana S, Seppo S, Kari H, Yrjö T. K.N.
EMPIRICALLY-DERIVED CLASSIFICATION OF COAGULATION DISORDERS IN 224 PATIENTS.
Haematologica 1996; 81:316-323

46. Muriel Giansily-Blaizot
Déficits constitutionnel en facteur VII
Giansily-Blaizot, M. Déficit constitutionnel en facteur VII. Encyclopédie Orphanet. Octobre 2003.
http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-fact7.pdf

47. Mathilde Hunault-Berger, Marie-Claude G, Kenneth A. B.
Les déficits constitutionnels en facteur VII de la coagulation et les mécanismes moléculaires qui en sont responsables
Hématologie. Volume 5, Numéro 3, 199-205, Mai - Juin 1999, REVUES ET MINI-REVUES.

48. CHRISTIAN F. F, RAFFAELLA T, ELEANOR S. POLLAK, VALDER R.A, MIRKO P,FRANCESCO B.
Characterization of mild coagulation factor VII deficiency: activity and clearance of the Arg315Trp and Arg315Lys variants in the Cys310-Cys329 loop (c170s)
Haematologica 2004; 89(12).

49. Arbini AA, Bodkin D, Lopaciuk S, Bauer KA
Molecular analysis of polish patients with factor VII deficiency.
Blood 1994; 84: 2214-2220

50. Tuddenham EG, Pemberton S, Cooper DN
Inherited factor VII deficiency: genetics and molecular pathology.
Thromb Haemost 1995; 74: 313-321

51. Tuddenham EG, Cooper DN.
The molecular genetics of haemostasis and its inherited disorders.
Oxford: Oxford University Press, 1994: 112-119

52. Pavithran K, Sankar S, Thomas M.
Late presentation of congenital factor V deficiency-a case report
Medical College Hospital, Thiruvananthapuram-695011.

53. Monkovic DD, Tracy PB
Functional characterization of human platelet-released factor V and its activation by factor Xa and thrombin.
J Biol Chem 1990 ; 265 : 17132-17140

54. Murray JM, Rand MD, Egan JO, Murphy S, Kim HC, Mann KG
Factor V New Brunswick: Ala221-to-Val substitution results in reduced cofactor activity. Blood 1995; 86: 1820-1827.

55. Watzke HH, Lechner K, Roberts HR, Reddy SV, Welsch DJ, Friedman P, et al.
Molecular defect (Gla+ 14 Lys) and its functional consequences in a hereditary factor X deficiency (Factor X « Vorarlberg »).
J Biol Chem 1990; 265: 11982-11989

56. Wen-Bin W, Qi-Hua F, Jun Y, Wen-Man W, Qiu-Lan D, Rong-Fu Z. et al.
Factor X Shanghai and disruption of translocation to the endoplasmic reticulum
Haematologica 2005; 90:1659-1664

57. **Kumar M, Mehta P**
Congenital coagulopathies and pregnancy: report of four pregnancies in a factor X-deficient woman.
Am J Hematol 1994; 46: 241-244.

58. **Gailani D Advances and dilemmas**
In factor XI.
Curr Opin Hematol 1994; 1: 347-353.

59. **Gilles Pernod, Marie-Elisabeth Briquel**
Déficits en facteur XI : aspects théoriques et pratiques
Sang Thrombose Vaisseaux. Volume 13, 94-101, Supplément, Mars 2001, Session4. Médicaments orphelins.

60. **Walsh PN**
Factor XI : a renaissance.
Semin Hematol 1992 ; 29 : 189-201

61. **GIORGIA Z, ROSANNA A, MASSIMO MI, ELENA S, FLORA P, PIER MANNUCCIO M et al.**
Molecular genetic analysis of severe coagulation factor XI deficiency in six Italian patients.
Haematologica 2004;89:1332-1340

62. **Emmanuelle R, Frédéric Br, Brigitte P-P, Jenny G.**
Déficit en facteur XI
Hématologie 2010 ; 16 (4) : 284-92

63. **Annie Bezeaud, Dominique Vidaud, Marie-Claude Guillin**
Les déficits constitutionnels en prothrombine et les informations qu'ils peuvent nous apporter sur la structure et les fonctions de la prothrombine
Hématologie 2005 ; 11 (6) : 397-407

64. **ADCOCK D, KRESSIN D., MARLAR R.A**.
The effect of time and temperature variables on routine coagulation tests.
Blood Coag Fibrinol 1998; 9(6): 463-70.

65. **ADCOCK D.M., KRESSIN D.C., MARLAR R.A.**
Effect of 3.2 % vs 3.8 % sodium citrate concentration on routine coagulation testing. Am J Clin Pathol 1997; 107(1): 105-10.

66. DEPASSE F., SAMAMA M.M.
Conditions préanalytiques en hémostase.
Spectra Bio 1999, 18(103) : 27-31.

67. GUERMAZI S., CONARD J.
Prélèvements en hémostase.
Revue Française des Laboratoires 1988 ; 174 : 4550.

68. HATAWAY W.E., BONNAR J.E.
Hemostasis: general considerations. In: Hemostasic disorders of the pregnant woman and newborn infant.
JE Eds. Elsevier, New York, 1987, 1-38.

69. HATAWAY W.E., CORRIGAN J.
Report of scientific and standardization subcomittee on neonatal haemostasis. Normal coagulation data for fetus and newborn infants.
Thromb Haemost 1991 ; 65 : 322-5.

70. INGRAM G.I.C, HILLS M.
The prothrombin time test: effect of varying citrate concentration.
Thromb Haemost 1976 ; 36: 230.

71. KOEPKE J.A., RODGERS J.L., OLLIVIER M.J.
Preinstrumental variables in coagulation testing.
AJCP 1975 ; 64: 591-6.

72. Recommandations du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GENT). Les variables préanalytiques en hémostase.
STV N° spécial, fév 1998.

73. VAN DEN BESSELAAR A.M., MEEUWISSE-BRAUN J., JANSEN-GRUTER R., BERTINA R.M.
Monitoring heparin therapy by the activated partial thromboplastin time - the effect on preanalytic conditions.
Thromb Haemost 1987; 57(2): 226-31.

74. HOUBOUYAN L.L.
Le contrôle de qualité au laboratoire d'hémostase. In: Sampol J, Arnoux D, Boutière B. Manuel d'hémostase.
Paris, Elsevier, collection Option/Bio Diagnostica Stago, 1995 207-221.

أقْسِمُ بِاللهِ العَظِيمْ

أن أراقبَ اللّه في مِهنَتِي.

وأن أصُونَ حياة الإنسان في كآفّةِ أدوَارهَا في كل الظروف والأحوال بَاذِلاً وسْعِي في استنقاذها مِن الهَلاكِ والمرَضِ والألَم والقَلق.

وأن أَحفَظ لِلنّاسِ كرَامَتهُم، وأستر عَوْرَتهُم، وأكتمَ سِرَّهُمْ.

وأن أكونَ عَلى الدوَام من وسائِل رحمة الله، باذلا رِعَايَتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أُسَخِره لنفعِ الإنسَان ..لا لأذَاه.

وأن أُوَقّرَ مَن عَلَّمَني، وأُعَلّمَ مَن يَصْغَرَني، وأكون أخاً لِكُلِّ زَميلٍ في المِهنَةِ الطُبّيّة مُتعَاونِينَ عَلى البرِّ والتقوى.

وأن تكون حياتي مِصْدَاق إيمَاني في سِرّي وَعَلانيَتي ، نَقيّةً مِمّا يُشينهَا تجَاهَ الله وَرَسُولِهِ وَالمؤمِنين.

والله على ما أقول شهيد

جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

سنة 2013

أطروحة رقم : 24

النقص الوراثي لعوامل تخثر الدم
تخص 25 حالة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم .... / .... / 2013

من طرف

السيد **محمد الرامي**

المزداد في 3 يناير 1987 بسوق السبت

لنيل شهادة الدكتورة في الطب

الكلمات الأساسية :

تخثر -عوامل - نقص وراثي - تقرير قبل الجراحة

اللجنة

الرئيس	السيد **م. صبحي**	أستاذ في طب الأطفال
المشرف	السيد **م. شكور**	أستاذ مبرز في أمراض الدم
الحكام	السيد **ع. بالمكي**	أستاذ في أمراض الدم
	السيد **م. بوروس**	أستاذة مبرز في طب الأطفال
	السيد **ر. متاج**	أستاذ في علم الطفيليات
	السيد **ا. البوعيطي**	أستاذة مبرزة في طب الحنجرة والأنف