



Déficits constitutionnels en facteurs de coagulation

Constitutional deficits in coagulation factors

النقص الوراثي لعوامل تخثر الدم

M. Chakour, N. Messaoudi, R. Tagajdid, B. Belfequih, A. Belmekkei, M. Naji

المخلص : يعتبر النقص الوراثي لعوامل تخثر الدم من الأمراض النادرة، وهذا نقوم بعمل دراسة إستيعادية لـ 25 مريض مصابون بهذا المرض، ولقد تبين أن النقص في العوامل V-VII-VIII هم الأكثر إنتشاراً، لأن هذا المرض غالباً ما يكون بدون أعراض، فأنا البحث عن هذه العوامل بطريقة حذرة لكل التحاليل الدموية، يحمي المريض من حدوث نزيف وخاصة عند التدخل الجراحي.

الكلمات الأساسية : تخثر - عوامل - نقص وراثي - تقرير قبل الجراحة.

Résumé : Les déficits constitutionnels en facteurs de coagulation sont des affections exceptionnelles. Au cours de cette étude rétrospective, 25 patients avaient un déficit congénital en un facteur 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.

Bien que généralement asymptomatique, la découverte au décours d'un bilan systématique d'un déficit congénital en un facteur de la coagulation permet de prévenir le risque d'hémorragie surtout par geste chirurgical.

Mots clés : Coagulation, facteurs, déficit constitutionnel, bilan préopératoire

Abstract : Hereditary deficit of coagulation factors is rare affection. This is a retrospective study which analyse the coagulation parameters of 25 patients with an hereditary deficit. Deficiency on factor V, VII and VIII were the most frequent. Generally without symptoms, hereditary deficiency of coagulation factors must to be diagnosing with a great prudence for prevention of hemorrhage riskin surgery.

Key Words : Coagulation, factors, hereditary deficiency, operating balance

Tiré à part : M. Chakour. Laboratoire d'hématologie, Hopital Militaire d'instruction Mohammed V -Rabat- Maroc.

Introduction

Les déficits constitutionnels en facteurs de coagulation sont des affections exceptionnelles. Leur diagnostic est posé dans deux circonstances :

- Un syndrome hémorragique spontané chez des patients homozygotes, dont la gravité dépend du facteur déclenchant.
- Le plus souvent lors d'un bilan systématique à l'occasion d'un bilan préopératoire.

Patients et méthodes

Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur une série de 25 patients, hospitalisés à l'hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V entre 2004 et 2006. Les patients sont de différentes tranches d'âge. Seuls sont inclus, les patients qui présentent une perturbation du bilan de coagulation non expliquée ni par leur maladie ni par la thérapeutique qu'ils recevaient.

Méthodes

Le bilan de coagulation de première intention comporte :

- Le temps de quick (TQ) ou taux de prothrombine (TP), qui permet d'étudier globalement l'activité des facteurs de la voie extrinsèque (facteurs du complexe prothrombinique) : facteur II (prothrombine), facteur V (proaccéléline), facteur VII (proconvertine) et le facteur X (facteur Stuart). Son principe consiste à comparer, en présence de la thromboplastine calcique, le temps de coagulation du plasma à étudier à celui d'un témoin normal servant de référence.
- Le temps de céphaline activée (TCA), permet d'étudier globalement l'activité des facteurs de la voie intrinsèque : facteurs de la phase contact (prékallicréine, Kininogène de haut poids moléculaire, facteur XII), facteur XI, facteur IX

(facteur anti-hémophilique B), facteur VIII (facteur anti-hémophilique A), 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 (silice).

- Le dosage du fibrinogène.

Ces tests sont réalisés par méthode chronométrique automatisée en respectant scrupuleusement la phase pré analytique (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 deux heures). La perturbation est confirmée sur un deuxième prélèvement.

La deuxième étape de ce bilan a pour but d'éliminer un allongement en rapport avec les anticoagulants circulants. Elle se fait en premier lieu avant le dosage spécifique des facteurs de coagulation. Cette recherche se fait par le test de correction du TCA, avec calcul de l'indice de Rosner (IR) :

$$IR = \left[\frac{TCA_{(m+t)} - TCA_{(m)}}{TCA_{(t)}} \right] \times 100$$

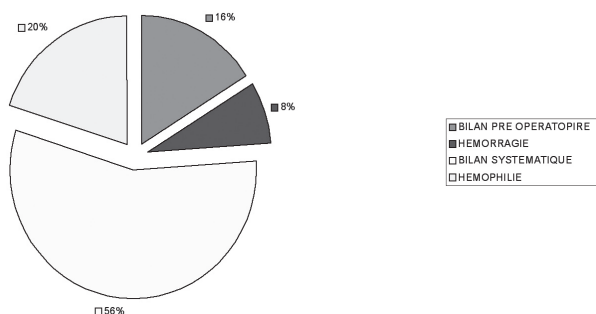
Un IR supérieur à 15 % signifie la présence d'anticoagulants circulants. Le dosage des facteurs de coagulation est réalisé en cas de correction du TCA ($IR \leq 12\%$), par méthode chronométrique automatisée en utilisant un plasma déficient en facteur dosé.

Résultats

Au cours de cette étude, 25 patients présentaient un déficit congénital en un facteur de coagulation. Le bilan d'hémostase était réalisé dans le cadre d'un bilan préopératoire dans 4 cas. Pour 14 patients, le diagnostic a été posé lors d'un bilan systématique pour diverses indications : hémopathies, hépatites virales, insuffisance rénale, confusion mentale, tumeurs. Cinq patients étaient des hémophiles connus et seuls 2 patients se sont présentés pour un syndrome hémorragique spontané (diagramme 1).

L'âge moyen des patients inclus dans notre étude était de 17 ans. Le sex ratio homme / femme était de 6,25.

Diagramme 1 : répartition des patients déficitaires selon l'indication du bilan



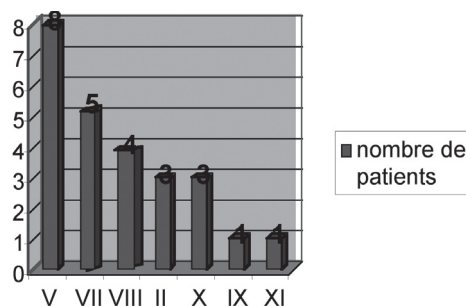
Répartition des patient*s déficitaires selon l'indication du bilan

Dans cinq cas, il y'avait un allongement isolé du TQ (déficits en facteurs V, VII et IX). Le TCA était allongé, sans allongement du TQ, dans 6 cas (déficit en facteur VIII). Le TQ et le TCA étaient allongés simultanément dans 14 cas (déficits en facteurs II, V et X).

L'allongement du TQ était plus marqué dans les déficits en facteur V (25 %), alors que le TCA était allongé de façon considérable dans les cas d'hémophilie A (115 secondes).

Le déficit en facteurs V a été diagnostiqué chez 8 patients avec taux moyen de 48 %. Cinq patients ont présenté un déficit en facteur VII avec un taux moyen de 41 %. Le déficit en facteur VIII, qui définit l'hémophilie A, était présent chez 4 malades avec un taux moyen très bas (9,5%). Les déficits en facteurs X, II, XI et IX était relativement moins fréquents (3, 3, 1, 1 respectivement) (diagramme 2). Aucun déficit simultané en deux facteurs n'a été trouvé dans notre étude.

Diagramme 2 : répartition des patients déficitaires selon l'indication du bilan



Répartition des patients selon le facteur déficitaire

Discussion

En étudiant les circonstances de découverte des déficits en facteurs de coagulation des patients de notre série, il ressort que les hémorragies spontanées ne représentent qu'une situation exceptionnelle de découverte de ces déficits. Seuls deux de nos patients (âgés de 2 ans et 33 ans) ont été explorés à l'occasion d'un syndrome hémorragique. Alors que le bilan systématique était la circonstance de découverte la plus fréquente (72%) des cas.

Le dosage des facteurs de coagulation est orienté par les tests globaux de la coagulation. En effet, il existe une hiérarchie des explorations qui permet de déterminer les facteurs à doser selon le cas [1,2].

Un allongement isolé du temps de Quick amène à explorer les facteurs de la voie extrinsèque, en l'occurrence, le facteur VII. Les facteurs de la voie commune (X, V, II et le fibrinogène) sont aussi dosés car le temps de Quick est plus sensible aux déficits en ces facteurs que le TCA.

L'allongement isolé du TCA doit faire chercher un déficit en facteurs de la voie intrinsèque (IX, VIII, XI et en facteurs contact dont le kinninogène de haut poids moléculaire, la prékallikréine et le facteur XII).

Un allongement concomitant de ces deux paramètres signifie la perturbation des deux voies de la coagulation. Ceci est observé en cas d'insuffisance hépatocellulaire, de traitement anticoagulant ; deux circonstances écartées dans cette étude. D'autres circonstances plus rares peuvent en être la cause, comme la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), le déficit isolé en fibrinogène et le déficit en l'un des facteurs communs aux deux voies de la coagulation : II, V et X.

Avant le dosage des facteurs de la coagulation, la recherche d'anticoagulants circulants (ACC) est obligatoire. Elle permet de distinguer les déficits acquis, plus fréquents, des déficits constitutionnels en facteurs de la coagulation, plus rares [3].

Le déficit en facteur VII, allonge uniquement le TP. Le caractère constitutionnel du déficit, comme pour tous les autres facteurs, doit être caractérisé sur deux prélèvements

espacés de 6 mois et par une enquête familiale. En raison de sa courte demi-vie (4 heures), le facteur VII est le premier à s'abaisser lors des déficits modéré en vitamine K ou d'insuffisance hépatocellulaire débutante [4,5]. Vingt pourcent des patients de la série présentaient un déficit en facteur VII avec taux variant entre 18% et 60%.

L'hémophilie A et B sont dues aux déficits constitutionnels respectivement en facteur VIII et IX. Ce sont les plus fréquents des déficits congénitaux en facteurs de coagulation. Dans notre série, nous avons 5 hémophiles soit 20% des patients présentant un déficit. Elles sont de transmission récessive liée à l'X. Les femmes sont généralement conductrices et la maladie ne se déclare que chez le garçon porteur du gène atteint. Elle se manifeste cliniquement par des hémorragies spontanées dont la gravité dépend de l'importance du déficit. L'évolution de la prise en charge de cette maladie a permis d'améliorer l'espérance de vie des patients grâce au traitement substitutif et à l'hygiène de vie, mais le pronostic fonctionnel des hémophiles reste menacé par l'arthropathie chronique liée aux hémarthroses récidivantes [2].

Le facteur V est un facteur de coagulation très important, il est au centre des mécanismes régulateurs de la coagulation permettant l'amplification et la focalisation de la réaction au site de la lésion vasculaire. Il est anticoagulant sous sa forme native, en synergie avec la protéine S, potentialisant l'action de la protéine C activée. Il est par ailleurs procoagulant dans sa forme activée par la thrombine, amplifiant 1000 fois la formation de celle-ci. Le déficit constitutionnel en facteur V peut perturber l'une ou l'autre de ces propriétés provoquant une pathologie constitutionnelle thrombotique (mutation du V de Leiden) par une résistance à la protéine C activée [6,7] ; ou une pathologie hémorragique, à transmission autosomique récessive, par déficit plasmatique quantitatif. La valeur résiduelle du facteur V chez les patients de la série variait entre 35% et 55%. Ces taux n'impliquent pas de risque hémorragique important [8].

Le déficit en facteur XI est exceptionnel, ubiquitaire, appelé aussi hémophilie C, touche 1 personne /100 000.

Les hémorragies sont généralement provoquées lorsque les taux sont inférieurs à 70% et deviennent spontanées et très importantes lorsque le taux chute au dessous de 15%. Cependant, il est établi que pour une même valeur résiduelle, le risque hémorragique est variable selon les individus [9]. Un seul patient de cette série présentait un déficit en facteur XI diagnostiqué dans le cadre d'un bilan préopératoire. Le taux de ce facteur était de 38%.

Le déficit constitutionnel en facteur X concerne 3 de nos patients. Il s'agit d'une affection très hétérogène sur le plan clinique et biologique. Elle est liée à des anomalies géniques variées de transmission autosomique récessive. Les hétérozygotes sont en général, asymptomatiques mais des hémorragies provoquées peuvent survenir en cas d'acte chirurgical. Les homozygotes et les hétérozygotes composés ont un syndrome hémorragique qui dépend de la profondeur du déficit [10]. Un des patients qui présentait le déficit en facteur X (valeur résiduelle de 59 %), était exploré pour hématome spontané.

Trois patients (12%) de la série avaient un déficit en facteur II ou prothrombine. Ce déficit provoque un allongement du TP et du TCA, plus marqué pour le TP. Il s'agit de l'anomalie constitutionnelle de coagulation la plus rare, de transmission autosomique récessive. Le dosage simple de l'activité du facteur II détecte le déficit mais doit être complétée par un dosage immunologique ; qui va distinguer les dysprothrombinémies, d'une hypoprothrombinémie vraie [3].

Conclusion

Les déficits congénitaux en facteurs de coagulation restent des entités rares. Ils sont souvent asymptomatiques. Leur découverte, le plus souvent au cours d'un bilan systématique, permet de prévenir le risque d'hémorragie provoqué chez le patient notamment par geste chirurgical. Ceci impose une extrême vigilance de la part du biologiste lors de l'interprétation des bilans d'hémostase.

Références

1. J.Y. Borg : déficits constitutionnels en facteurs de la coagulation (en dehors de l'hémophilie). *Hématologie clinique et biologique* G. Sebahoun 2005 Paris, 443-48.
2. C. Biron, JF. Schved : Hémophilies. *Hématologie clinique et biologique* G. Sebahoun 2005 Paris, 429-34.
3. B. Bouttière-Albanèse, D. Arnoux : bilan préopératoire d'hémostase. Allongement du temps de saignement, du temps de Quick, du TCA. *Hématologie clinique et biologique* G. Sebahoun 2005 Paris, 423-28.
4. K. Borensztajna, O. Chafac, B. Le Bonnieca, H. Wajcmand, A. Reghisc, A-M. Fischera,b, J Tapon-Bretheadie : Inherited factor VII deficiency: identification of two novel mutations (A191V and T239P) in the catalytic domain. *Thrombosis Research* 2005, 116: 115-20.
5. E. Meaudre, N. Kenane, E. Kaiser, P.E. Gaillard,A. Saillol, E. Cantais, B. Palmier : Déficit acquis et isolé en facteur VII contemporain d'un traumatisme crânien grave : utilisation du substitut de facteur VII (facteur VII-LFB®). *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2005; 24: 1383-6.
6. R. Znazen, S. Guerhazi, M. Karoui : Association de deux facteurs de risque thrombotique : facteur V Leiden et hyperhomocystéinémie. À propos d'un cas. *Pathologie Biologie* 2006.
7. B. Bader-Menier, M. Dreyfus : exploration des troubles de l'hémostase de l'enfant (en dehors de la période néonatale). *Arch Pédiatr* 1999 ; 6 : 1086-91.
8. C. Vinciguerra, B. Durand, L. Rugeri : Déficit combiné en facteurs V et VIII de la coagulation : ou quand la génétique nous explique les déficits combinés de facteurs de la coagulation. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2007 ; 22 : 41-47.
9. G. Pernod, M.-E. Briquel : Déficit en facteur XI : aspects théoriques et pratiques. *Sang Thrombose Vaisseaux*, supplément, Mars 2001, session 4, Médicaments orphelins, Volume 13, 94-101.
10. G. Auerswald : Prophylaxis in rare coagulation disorders factor : X deficiency. *Thrombosis Research* 2006; Volume 118 : Suppl ; S29-S31.