

# *Pathologies des autres facteurs de la coagulation*

---

*Dr Bouzenda Khaled  
Hémobiologie-Transfusion Sanguine*

## 1) *Introduction :*

Lorsqu'un facteur de la coagulation *manque ou fonctionne mal*, La cascade de coagulation est ralenti, voire bloquée : Le caillot de sang ne se forme pas et le saignement dure plus longtemps qu'il le devrait.

Hémophilie A signifie déficit en facteur VIII ,et hémophilie B, Déficit en facteur IX ,Les troubles de coagulation « rares » sont caractérisés par *l'absence ou le dysfonctionnement* d'un ou plusieurs des facteurs *I,II,V,V+VIII,X,XI, XII, XIII*. Si on en sait moins sur ces autres troubles, c'est qu'on les *diagnostique très peu souvent*. En fait, certains n'ont été découverts que dans les 40 dernières années.

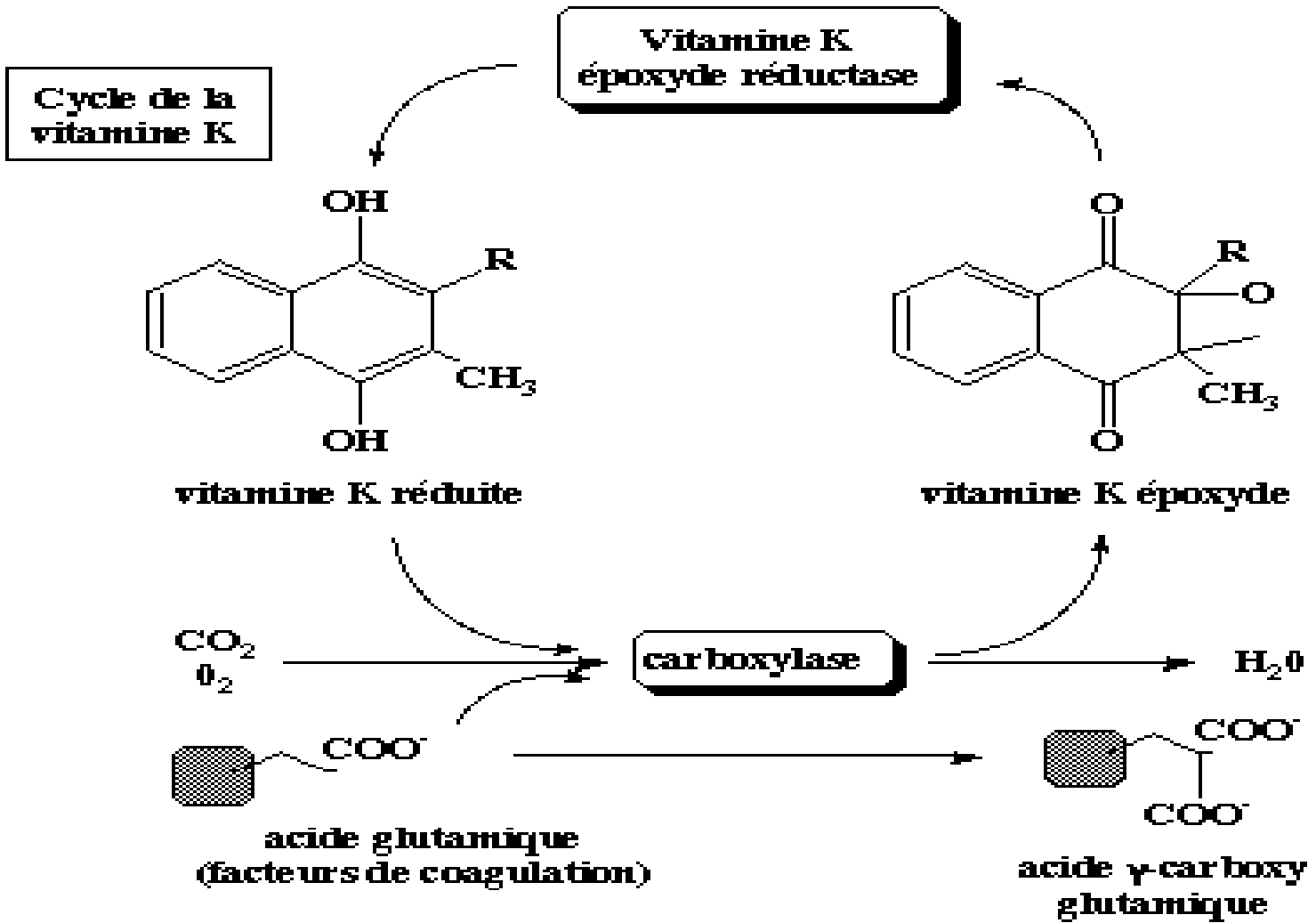
## *II) Pathologies acquises des facteurs de la coagulation :*

Les anomalies acquises de la coagulation sont nombreuses et *beaucoup plus fréquentes* que les anomalies rares de la coagulation, leur diagnostic repose sur *l'interrogatoire*, étude de *contexte clinique* et *analyse de bilan d'hémostase*.

### *1. Déficit en vit K :*

La vitamine K (*K pour coagulation en danois*) a été découverte par le danois Henrik Dam ([Prix Nobel 1943](#)). Le terme de vitamine K correspond à un ensemble de substances qui ont une structure chimique et des propriétés biologiques communes. Seule la **vitamine K1** est utilisée comme médicament pour modifier la synthèse de facteurs de la coagulation.

La *Gama-glutamyl carboxylase* transforme en *acide Gama-carboxy-glutamique* certains *acides glutamiques* du domaine N-terminal du précurseurs enzymatiques impliqués dans la coagulation du sang : par exemple, les facteurs de coagulation VII, IX, X, II et la protéine C.



En absence de vit K, L'hépatocyte synthétise et libère des facteurs de coagulation acarboxylés appelés : PIVKA *biologiquement inactifs*, incapables de se complexer avec le *Ca++ et les plp* de coagulation. Le déficit se voit : chez le Nvx-né «prématuré», dans les carences d'apport, les troubles d'absorption, prise de méd. : AVK, Antibiotique, antiépileptique, Raticides.

### Diagnostic biologique :

TQ : Explore trois de quatre facteurs vit K dépendants (VII, X, II); *allongés*

TCA : Explore trois de quatre facteurs vit K dépendant (IX, X, II); *allongés*

Le dosage séparé des facteurs, montre V normal et II, VII, X abaissé

### Conduite à tenir :

Le traitement *préventif* chez le N né et chez le sujet en nutrition parentérale

Le traitement *curatif* dépend de l'étiologie, notion d'urgence, de gravité, par voie orale ou IV.

## 2. Insuffisance hépatocellulaire :

Presque *tous les facteurs de la coagulation sont synthétisés par le foie*, donc une diminution globale et non sélective des facteurs constitue un bon index d'insuffisance hépatique d'origine diverse « processus tumoral, hépatite, cirrhose ». Contrairement au déficit en vit K, il s'agit bien ici d'un déficit vrai, seul le facteur VIIIa un taux normal ou augmenté s'il existe un syndrome inflammatoire car son lieu de synthèse est également extra hépatique.

### Diagnostic biologique :

*TQ et TCA sont allongés*, Dosage séparé des facteurs explorés par TQ montre une *diminution globale et non sélective* du taux des différents facteurs.

Une diminution de *V et de fibrinogène* constituent un bon index *de gravité* de l'atteinte hépatocellulaire.

### *Conduite à tenir :*

Le traitement substitutif à base de PFC, fibrinogène, n'est en général pas préventif mais seulement utilisé en cas de syndrome hémorragique clinique ou de préparation à une intervention chirurgicale.

*3. Coagulation intra vasculaire disséminée :* Voir le cours

#### 4. Anti coagulants circulants :

Sont des AC de type IgG ou IgM parfois les « 2 », les IgA sont rares. Dirigés contre un facteur de la coagulation ou contre une phase de coagulation, autrement appelés anti-prothrombinase ou lupus anti coagulant, il est important de les différencier :

- Inhibiteurs anti facteur  $\Rightarrow$  Hémorragies
- Inhibiteurs anti phospholipides  $\Rightarrow$  thromboses

##### *a. Les inhibiteurs spécifiques :*

Rares, apparaissent chez les patients présentant un *déficit constitutionnel* en facteur de la coagulation. Mais des anti-facteurs peuvent apparaître spontanément en dehors de tout déficit constitutionnel dans les situations ci-dessous :



- Souvent maladie auto-immunes.
  - Parfois au cours de maladies dermatologiques.
  - Hémopathie malignes : leucémies, myélome
- Antibiotiques.
  - Inexpliqué.

Ces inhibiteurs sont de type: Anti facteur : II, V, VII, X, XI, XII, XIII, I.

### Les manifestations cliniques :

- Hémorragies cutané muqueuses,
  - Gingivorragie.
- Epistaxis.
  - Ecchymose.
  - Hémarthrose.
- Hémorragie cérébrale, gastro-intestinale.

### *b. Les Inhibiteurs De Type Anti-phospholipides ou Anticoagulant Circulant De Type Lupique : Anticorps anti phospholipides :*

- Famille hétérogène d'AC poly clonaux. Ils peuvent être d'iso type IgG, IgM ou IgA ou associer Plusieurs classes d'immunoglobulines
- Les cibles antigéniques sont nombreuses :

– PL chargés négativement : phosphatidylsérine, phosphatidylinositol, Cardiolipine.

– PL neutres : phosphatidyl-éthanolamine

– Protéines associées ou non au PL : Alpha 2-glycoprotéine, Prothrombine, PC, PS, Thrombomoduline.

- Retrouvés chez 1,5 à 4% de la population générale avec une tendance à *l'augmentation avec l'âge*, peuvent apparaître chez l'enfant dans un contexte infectieux (viral) de façon transitoire

- Dans la population adulte, étiologies diverses :

- *maladies auto-immunes* ou inflammatoires : LES+++ (prévalences 30 à 50%), PR, Gougeront-Sjögren, Horton, Behcet, sclérodermie...

- hémopathies lymphoïdes (lymphome, LLC, Waldenström...)

- maladies infectieuses (VIH +++)

- prises médicamenteuses (chlorpromazine +++, procaïnamide, Hydralazine, quinidine, phénytoïne, divers antibiotiques...)

- Ils sont aussi détectés à l'occasion de thrombose veineuse ou artérielle, de pertes fœtales et l'on parle alors de *syndrome des antis phospholipides (SAPL)*

Manifestations clinique : Thromboses artérielles et veineuses, Pertes foetal.

Le diagnostic biologique : Soit par des *techniques de coagulation dépendante des plp* mettant en Évidence un anticoagulant circulant de type lupique (Lupus anticoagulant, LA) ou de type Anti-prothrombinase. Soit par des *techniques immunologiques*, le plus souvent de type ELISA, mettant en Évidence les anticorps Anti- plp, Anti- cardiolipine, anti-alpha2glycoprotéine I ou Anti- prothrombine...

Modalités thérapeutiques du syndrome anti phospholipide :

- Aspégic au long cours, ou avec HBPM *préventif si prochaine grossesse*.
- Prévention* de la maladie thromboembolique dans toutes les situations à risque: Alitements prolongés, Interventions chirurgicales, Port de Plâtre
- Contre-indication de la contraception orale oestroprogestative et du traitement hormonal substitutif
- Mise sous AVK au long cours si deuxième épisode thromboembolique insolite.

## II) Pathologies constitutionnelles des facteurs de la coagulation :

### 1- Le déficit isolé des facteurs de la coagulation :

#### A) Anomalies des facteurs de la phase de contact :

##### Déficit XI :

Le Déficit en facteur XI : a été décrit la première fois par *rosenthal en 1953*, ce déficit est fréquent chez les *juifs ashkénazes*, et se transmet selon le mode *autosomal Récessif*, Chez l'homozygote  $XI < 15\%$  et le taux est bas chez l'hétérozygote, Le facteur XI est présent également *dans les plaquettes*, représente 0,5% de l'activité totale de facteur dans le sang, ceci pourrait expliquer la *tendance hémorragique variable* chez les individus déficitaire en XI, certains ayant plus de facteur que d'autres. A ce jour, *une trentaine de mutation ont été rapportées*, et touchent les sujets homozygotes et hétérozygotes composites.

- Les signes cliniques :

Le déficit en XI se distingue des hémophilies A et B par *l'absence de saignements spontanés* au niveau des muscles et des articulations et par sa survenue *chez les individus des deux sexes*. Les hémorragies surviennent après une intervention chirurgicale, elles sont retardées, modérées mais prolongées.

Les ménorragies peuvent représenter une des *principales complications chez la femme* en déficit. Il a été noté des hémorragies en post-partum. Ce qui intrigue les spécialistes est que pour des taux semblables de facteur : *Le syndrome hémorragique est extrêmement variable* chez de personnes différentes, La tendance hémorragique est très inconstante chez les déficits partiels qui ne sont pas à l'abri de complications hémorragiques.

- Diagnostic biologique :

Le déficit est décelé par un *allongement isolé du TCA* avec un TQ normal, fibrinogène normal et facteur de coagulation normaux, Le diagnostic est confirmé par un *dosage de facteur XI* : VN : 40-160%, Taux hémostatique : 30%

## Déficit en facteur XII :

La déficience en facteur XII est une maladie héréditaire découverte pour la première fois *en 1955*. Le facteur XII est appelé aussi le facteur Hageman d'après le nom du premier patient diagnostiqué avec cette maladie.

Le déficit se transmet selon le *mode autosomal récessif*.

- Le niveau de facteur est plus bas chez les patients asiatiques que chez les autres groupes de la population
- Chez l'homozygote : XII < 1%, Chez l'hétérozygote > 15% VN : 60-160%
- *Signes cliniques :*

Le déficit ne présente *aucun symptôme de saignement* même en chirurgie et en déficit très sévère avec TCA > 180 sec.

### *Diagnostic biologiques :*

Le diagnostic est évoqué lors d'un bilan habituel avant une chirurgie (*un TQ normal, TCA allongé*) ou s'il ya une histoire familiale. *Le dosage de facteur* par méthode coagulométriques pose le diagnostic de certitude.

- Le déficit en précallicréine, Kininogène de bas poids moléculaire :

⇒ Comme dans le cas du déficit en XII, les patients déficitaires homozygotes n'ont *pas de manifestations hémorragiques*.

Le diagnostic est évoqué devant *un TQ normal, TCA allongé* corrigé par addition de plasma normal, les facteurs VIII, IX, XI, XII normaux.

Le diagnostic du déficit est posé par tests spécifiques.

## B) Les anomalies des facteurs du complexe prothrombinique :

### Le déficit en facteur VII

La déficience en fact VII est une maladie héréditaire, se transmet selon le *mode autosomal récessif*. Le déficit *chez les hétérozygotes est asymptomatique* même si le taux de facteur est voisin de 30%, Les signes de *saignement apparaissent chez les homozygotes* ou bien les *hétérozygotes Composites*.

Il a été étudié 4 mutations spontanées de gène de f VII, La substitution *Arg353Gln* induit *une réduction de la sécrétion sans anomalie de synthèse* de protéine. Les substitutions *Ala244Val*, *Gly97Cy* et *Gln100Arg* entraînent également une *anomalie de sécrétion* Le déficit en VII *244Val* est le fait d'une *instabilité de la molécule*, le déficit en *VII97Cy* résulte de la *dégradation de la protéine* anormale par une cystéine protéase avant d'atteindre l'appareil de golgi et celui de *VII100Arg* d'une *rétenion prolongée* dans le réticulum.



- Les signes cliniques :

Le Déficit *homozygote se traduit par des saignements* au niveau de :  
Articulation, tissu mou, système nerveux central (cerveau, épine dorsal)  
Fait surprenant, les saignements après ou avant une chirurgie sont rares .  
Saignements au niveau de la bouche habituellement *après une extraction dentaire* selon la gravité du déficit la personne affectée peut avoir besoin de recevoir un supplément de f VII.

- Diagnostic biologique:

Suite à *un saignement inhabituel chez un nouveau-né* peu après la naissance parfois *à la suite d'une circoncision*. On confirme alors le diagnostic en *Dosant le facteur VII* dans le sang. Dans certains cas toutefois, la déficience en facteur VII est diagnostiquée plus tard dans l'enfance, ou même à l'âge adulte.

## Déficit en facteur X :

La synthèse est codée par un gène sur le chromosome 13q34 contenant 9 exons. Le déficit en facteur X a été identifié *durant les années 1950*, tout d'abord, Telfer et ses collègues ont rapportés en 1956 l'histoire d'une jeune *patiente de 22 ans nommée prower*, manifestait des troubles de la coagulation à cause d'une déficience en facteur X ensuite, 1957, Hougie et ses collègues ont à leur tour décrit un profil de coagulation anormal chez *un jeune homme de 36 ans nommé Stuart*.

Le déficit en facteur X est connu comme la plus rare des déficiences en facteur de la coagulation, A ce jour, seulement 50 cas ont été identifiés dans le monde. Le déficit se transmet selon le *mode autosomal récessif*.

- Signes cliniques :

Le déficit *hétérozygote est asymptomatique*, Chez les homozygotes et les hétérozygotes composés les symptômes sont différents pour chaque personne, nous pouvons présumer que *plus le facteur est bas, plus les symptômes seront sévères*.

>10% → peu de saignement  
<1% → saignement sévère

1-10% → léger à modéré

Les principaux signes sont les suivants :

- © Saignement de cordon ombilical à la naissance
- © Saignement après circoncision.
- © Saignement dans les articulations
- © Saignement de nez
- © Ecchymose au moindre choc
- © Saignement gastro-intestinal
- © Hématome
- © Avortement spontané au cours du premier trimestre.
- © Saignement pendant ou après une chirurgie

- Diagnostic biologique :

Le *temps de quick et TCA sont allongés.*

Le taux des facteurs de la coagulation est normal, à part le *facteur X dont le taux est bas.*

## Déficit en facteur V :

Le déficit en facteur V, appelée également ou *maladie d'owren*, est une maladie très rare, a été identifiée pour la première fois Norvège en 1943 par owren. Le déficit se transmet selon le *mode autosomal récessif*, le déficit en facteur plasmatique : Se traduit par *des hémorragies Cutaneomuqueuses chez les homozygotes* et *asymptomatique chez les Hétérozygotes*.

- Signes cliniques :

Les hémorragies sont souvent modérées de type :

- Épistaxis
- Hémorragies de section et post traumatique.
- Ménorragies.
- Sont rares : hématomes, hémarthroses, thromboses.
- - *la mutation Ag506Gln* (facteur V leiden) située au niveau du *site de clivage par la protéine C activée*, génère une résistance à l'action de celle-ci ; qui représente une *cause fréquente de maladies thromboemboliques*.

- Diagnostic biologique :

Le diagnostic est évoqué devant un *allongement de TQ et TCA*, et confirmé par le dosage de facteur par méthode chronométrique . VN : 70-130%

## Le déficit en facteur II :

Le déficit en II est un trouble *autosomique récessif*, il est rare répandu là où les mariages consanguins sont fréquents, il existe deux types de déficits :

Le déficit *quantitatif* pur.

*Déficit qualitatif* : dysprothrombénémie

Les signes cliniques de saignements apparaissent chez les homozygotes et hétérozygotes composites.

- *Signes cliniques :*

Epistaxis, ecchymose, ménorragie, hémarthrose, saignement musculaire, saignements buccaux après chirurgie dentaire, ou extraction d'une dent

- *Autres symptômes :* Saignement du tube digestif, du cordon ombilical à la naissance, Saignement post-traumatique, ou post opératoire.

- *Diagnostic biologique :*

*TQ allongé, TCA allongé.*

*Taux de facteur II isolément diminué*

Normalisation des tests après addition de plasma normal

## C) Les anomalies de la fibrinoformation :

### Le déficit en facteur XIII :

est une maladie héréditaire très rare se transmet selon le *mode autosomal récessif*, touche les personnes de toutes les races et toutes les origines ethniques.

- La maladie *ne touche que les sujets homozygotes et hétérozygotes composites*, Les *hétérozygotes* chez lesquels le déficit est *asymptomatique*

- Signes cliniques :

Risque hémorragique élevé en post natale : *Hémorragie du cordon ombilical dans 80% des cas amenant souvent au diagnostic*. Hématomes S/cutanés répétées et musculaires, *Hémorragies intracrâniennes* souvent secondaire à un traumatisme minime, *responsable des majorités des décès*, *Avortements spontanés quasi constants*, les Déficit modéré : Habituellement non Hémorragique mais entraine une anomalie de cicatrisation.

Diagnostic biologique : *Hémostase Standard normal (TAC, TQ, TT, TS)*, Epreuve de solubilité du caillot de fibrine dans une solution d'urée 5M ou AC monochloracétique 1%, mais méthode peu sensible, Dosage qualitatif du facteur XIII : Méthode colorimétrique +++ : Dosage de son activité transamidase. Dosage immunologique de facteur XIII Ag.

## Déficit en facteur I : Fibrinogène :

Le déficit en facteur I a été découvert pour la première fois en **1920 par Fritz Rabe et Eugène Salomon**, Ils ont étudié le cas d'un jeune garçon de 9 ans, présentant depuis la naissance des problèmes de saignements inexpliqués.

- **Types de déficit en facteur I :**

⇒ Afibrinogénémie : on note une absence complète du fibrinogène dont le taux est  $< 0,2\text{g/l}$  de plasma. C'est le type de déficit qui provoque les saignements les plus graves. Ce transmet selon le **mode autosomal récessif**.

⇒ Hypofibrinogénémie : Le fibrinogène est présent, mais à un taux inférieur à la normal : il se situe entre  $0,2\text{-}0,8\text{g/l}$  Cette anomalie est moins fréquente que la première. Le déficit se transmet selon le **mode autosomal dominant ou récessif**.

⇒ Dysfibrinogénémie : Le taux de facteur I est normal c.-à-d. entre  $2\text{-}4\text{g/l}$ , mais le fibrinogène ne fonctionne pas adéquatement. On a répertorié plus de 100 types différents de Dysfibrinogénémie se transmet selon le **mode dominant ou récessif**.

⇒ Hypodysfibrinogénémie : Le taux de fibrinogène est diminué et le fibrinogène ne fonctionne pas correctement.

- Signes cliniques :

⇒ Afibrinogénémie : *Les saignements peuvent varier de léger à sévère*. Le sujet présent : Saignement du cordon ombilical en période post natal, Ecchymose, Saignement de gencive, Epistaxis, Hémorragie gastro-intestinale, Hémorragie génito-urinaire, Hémorragie intracrânienne, Rupture de la rate et hémorragie dans la rate, Environ 20% des personnes qui ont une atteinte d'afibrinogénémie présentent des *hémarthroses*, en raison de cet aspect particulier, la maladie peut être confondue avec hémophilie A ou B

- *Hémostase standard totalement perturbé* : TQ, TCA, TT, TR, TS.
- Diminution de l'agrégation plaquettaire.
- Le dosage pondéral ou chronométrique du fibrinogène : <0,1g/l.
- Le dosage immunologique : facteur I Ag très bas ou absent.

⇒ Hypofibrinogénémie :

- Les saignements ressemblent à ceux observés dans l'afibrinogénémie.
- Ils peuvent être + ou – importants selon le taux de fibrinogène.



⇒ Dysfibrinogénémie :

- *La quantité de fibrinogène est normale*, les saignements diffèrent selon le fonctionnement du fibrinogène. Les signes : absents dans plus 50% des Cas, Le sujet peut présente une *Tendance hémorragique* : muscle en post traumatique, ou en post opératoire
- Le sujet peut présenter *une tendance à la thrombose* dans 10-15%
- On observe un allongement de *TT et de TR*
- Taux de fibrinogène : discordance entre :
  - Le dosage chronométrique : Taux est bas
  - Les dosages pondéral et immunologique : Taux est normal

## 2) Le Déficit combiné en facteurs de la coagulation :

### Le déficit en facteur V et VIII :

Ce trouble de coagulation héréditaire se transmet selon le *mode autosomal récessif*, est dû à la faible concentration sanguine des *f V et VIII simultanément*.

Le déficit est la conséquence d'une seule anomalie génétique : *Mutation au niveau du gène de la protéine ERGIC 53*.

- ERGIC 53 est responsable du transport des deux précurseurs F V, VIII du réticulum endoplasmique vers l'appareil de golgi lors du processus de synthèse des deux facteurs.

- Signes cliniques :

La combinaison des déficits en facteur V et VIII *ne semble pas causer davantage de saignements* que si seulement un des deux facteurs est en cause, Les symptômes sont généralement légers

## Le déficit en facteurs vit K dépendants :

Le déficit est un *trouble héréditaire* très rare de la coagulation qui est dû à une anomalie simultanée des facteurs II, VII, IX, X.

Le déficit se transmet selon le *mode autosomique récessif*, il est lié à une anomalie enzymatique par atteinte du vit K réductase entraînant un trouble de métabolisme du vit K.

Il arrive que le déficit *apparaisse plus tard dans la vie*, par suite d'un problème intestinal, d'une maladie du foie, d'une insuffisance d'apport alimentaire, ou la prise de certain médicament tel : anticoagulant

Les symptômes du déficit varient beaucoup d'une personne à l'autre, mais ils sont en général légers.

## Les traitements possibles :

- *Le concentré de facteur :*
- *Le concentré de complexe prothrombinique*
- *Le plasma frais congelé :*
- *Le cryoprécipité :*
- *Desmopressine :*
- *Les agents anti fibrinolytique :*
- *Colle de fibrine :*
- *Transfusion de plaquettes :*
- *La vitamine K :*
- *Contraceptif hormonal :*

- **La conclusion** : Pour bien vivre avec un déficit en facteur de coagulation :
  - ⇒ ***Surmonter le choc au moment du diagnostic*** : Les parents ressentent parfois de la culpabilité à l'idée d'avoir transmis une maladie génétique. Ces sentiments naturels évoluent avec le temps, à mesure qu'on apprivoise la situation et son impact sur le quotidien.
  - ⇒ ***Des habitudes santé*** : Il est conseillé de s'inscrire auprès d'un centre spécialisé en diagnostic et traitement des troubles de coagulation. Une alimentation équilibrée et de l'exercice régulier, C'est la recette
  - ⇒ ***Soins dentaires*** : Une bonne hygiène buccale permet de prévenir la dégradation des dents et les maladies des gencives, le maintien de la santé dentaire est d'autant plus important qu'il réduit la nécessité des chirurgies dentaire
  - ⇒ ***Les vaccins*** : La personne qui a un trouble de coagulation doit être vaccinée, mais par voie sous cutanée plutôt qu'intramusculaire. Les vaccins sont particulièrement importants en cas de traitement par plasma frais congelé ou d'autres produits non soumis à un procédé d'inactivation virale.
  - ⇒ ***Les médicaments à éviter*** : Faites toujours approuver vos médicaments par votre médecin. Certains produits en vente libre nuisent au processus de coagulation. Si vous souffrez d'un trouble de coagulation, ne prenez pas d'acide acétylsalicylique ni d'anti-inflammatoires non stéroïdiens sans l'avis d'un médecin