

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2011

Thèse N°140 /11

LE DEFICIT CONSTITUTIONNEL EN FACTEUR X DE LA COAGULATION CHEZ UNE FAMILLE ET REVUE DE LITTÉRATURE

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/10/2011

PAR

Mme. TAZI RIFFI MERYEM

Née le 26 Octobre 1984 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Trouble de coagulation - Facteur X - Hémorragie - Enfant

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	RAPPORTEUR
Professeur de pédiatrie	
Mme. CHAOUKI SANA.....	} JUGES
Professeur agrégé de pédiatrie	
M. AFIFI MY ABDRAHMANE.....	
Professeur agrégé de Chirurgie pédiatrique	
Mme. ABOURAZZAK SANA.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de pédiatrie	

ABREVIATIONS :

- NN : Nouveau-né.
- NLE : Normale.
- DC : Diagnostic.
- IVD : Intraveineuse disséminée.
- PFC : Plasma frais congelé.
- PEC : Prise en charge.
- KHPM : Kininogène de haut poids moléculaire.
- FT : Facteur tissulaire.
- TCA : Temps de céphaline activée.
- TP : Taux de prothrombine.
- RVV : Temps de venin de vipère de Russell.
- PCC : Complexe prothrombinique humain.
- CIH : Insuffisance hépato cellulaire .

PLAN

INTRODUCTION	4
OBSERVATIONS MEDICALES	6
OBSERVATION I.....	8
OBSERVATION II.....	13
OBSERVATION III.....	18
TABLEAU COMPARATIF	24
DISCUSSION	25
LA COAGULATION SANGUINE	25
A.STRUCTURE DE LA PAROI VASCULAIRE	27
B.FACTEURS DE LA COAGULATION	30
C.FACTEURS TISSULAIRES.....	32
D.PLAQUETTES	32
E.ENDOTHELIUM VASCULAIRE	32
F.ETAPES DE LA COAGULATION.....	33
1. VOIE EXOGENE.....	34
2. VOIE ENDOGENE	36
3. FORMATION DE LA FIBRINE	37
4. FIBRINOLYSE.....	39
G.INHIBITEURS DE LA COAGULATION.....	40
1. SERPINES	40
2. ALPHA2-MICROGLOBULINES	41
3. INHIBITEUR DE LA VOIE DU FACTEUR TISSULAIRE	41
4. SYSTEME PROTEINE C/PROTEINE S.....	41
I.EXPLORATION DE LA COAGULATION	42

1. TCA	42
2. TO	42
3. DOSAGE BIOLOGIQUE DES FACTEURS DE LA COAGULATION.....	43
4. TEMPS DE THROMBINE	43
LE DEFICIT CONSTITUTIONNEL EN FACTEUR X DE LA COAGULATION	44
1. FACTEUR X	44
2. HISTORIQUE.....	45
3. EPIDEMIOLOGIE.....	45
4. GENETIQUE.....	47
5. TYPE DE TROUBLE.....	48
6. MODE DE TRANSMISSION	48
7. PHYSIOPATHOLOGIE	54
8. DIAGNOSTIC CLINIQUE DU DEFICIT EN FACTEUR X.....	59
8.1. RELATION ENTRE PHENOTYPE ET SEVERITE DU DEFICIT	59
8.2. SIGNES FONCTIONNELS.....	61
8.3. EXAMEN PHYSIQUE	65
9. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU DEFICIT EN FACTEUR X	67
10. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	70
11. 1 TRAITEMENT	73
12. PREVENTION.....	82
13. PROPHYLAXIE.....	83
14. PRONOSTIC	84
CONDUITE A TENIR	85
CONCLUSION	86
RESUME	87
BIBLIOGRAPHIE	90

INTRODUCTION

Le facteur X ou facteur Stuart est un facteur de la coagulation vitamino-K dépendant, synthétisé par le foie. C'est une protéase qui intervient dans la formation du complexe prothrombinase.

Il est activé par la voie extrinsèque et intrinsèque de la coagulation.

Le déficit congénital en facteur X est de transmission autosomique récessive. C'est un trouble de la coagulation dû à une réduction de l'activité et/ou de l'antigène facteur X (FX) et il est caractérisé par des hémorragies de sévérité variable.

Il peut se déclarer à tout âge mais en général les formes les plus sévères se manifestent tôt dans la vie. (1)

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 trois observations cliniques d'une fratrie de trois enfants (deux filles et un garçon) qui ont présenté successivement un syndrome hémorragique foudroyant, avec des manifestations différentes : (Gingivorragies ; Epistaxis ; Saignement du cordon ombilical).

L'évolution était fatale pour les 3 patients.

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.

En effet, ce sujet a pour objectif de :

1. Décrire les manifestations cliniques courantes devant un déficit en facteur X.
2. Relater les données de la littérature médicale internationale, concernant ce sujet.
3. Décrire une CAT clinique pratique devant un syndrome hémorragique pour le Diagnostic d'un déficit en facteur X.

OBSERVATIONS MEDICALES

- Il s'agit de trois enfants d'une même famille : deux filles et un garçon.

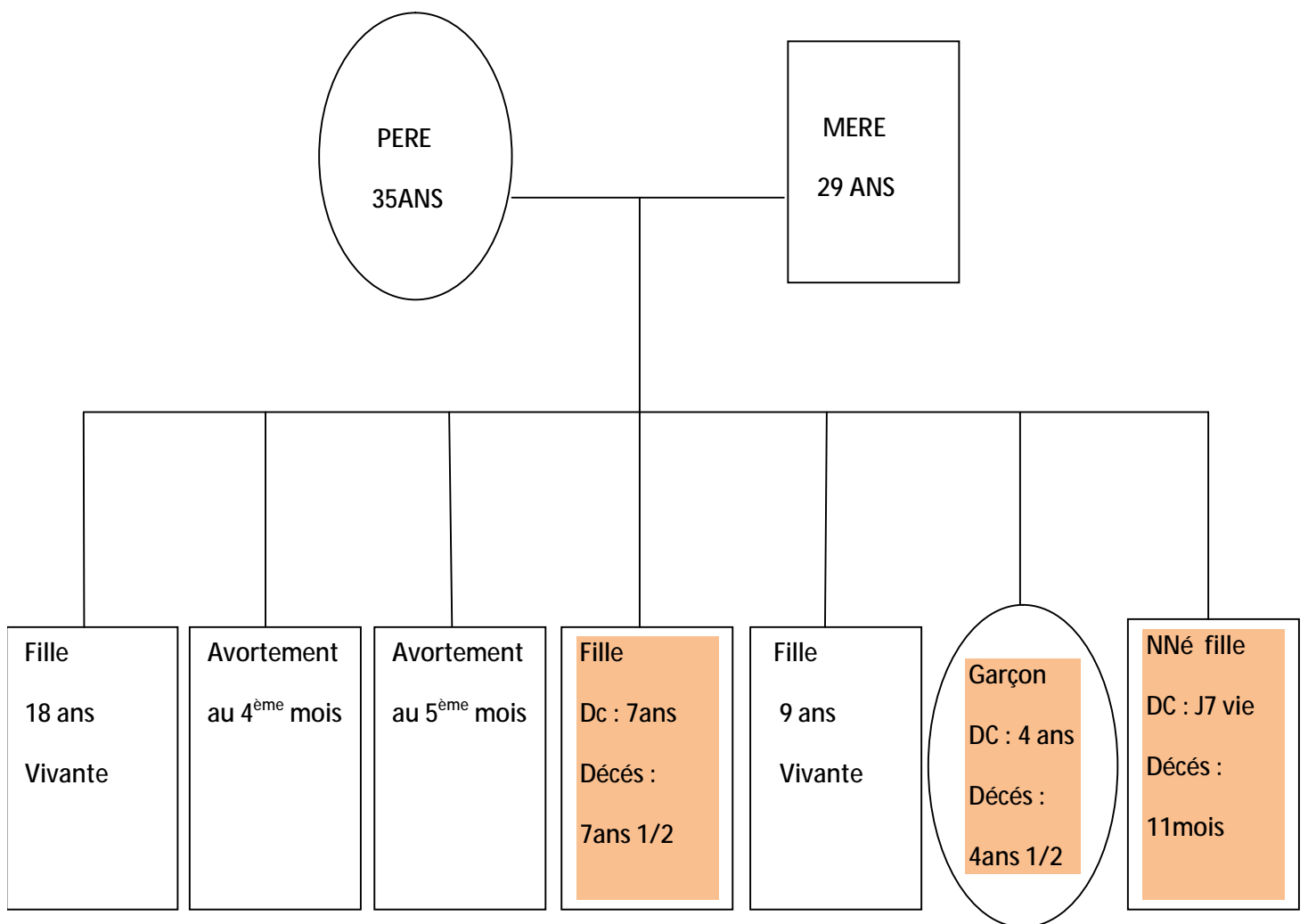
Particularités communes :

- Les parents sont non-consanguins.
- La mère âgée de 29 ans femme au foyer. Le père âgé de 35 ans maçon de profession, Originaires et habitant Tissa, la région de Taounate.
- La mère est G7 P5, avec notion de 2 avortements à domicile, le premier au 4ème mois et le deuxième au 5ème mois dans des conditions non claires.
- On n'a pas noté d'antécédent de saignement ou de syndrome hémorragique chez aucun membre de la famille ni d'atteinte hépatique ou de malabsorption.

Arbre généalogique de la famille avec les âges actuels

pour les personnes saines et les âges au moment du diagnostic

pour les personnes malades



OBSERVATION I

Concerne le deuxième enfant de sexe féminin :

IDENTITE :

Rajaa, petite fille âgée de 7ans, née le 26/09/ 1998 , la deuxième d'une fratrie de 5.

MOTIF D'HOSPITALISATION :

Admise l'hôpital pour des gingivorragies massives.

ANTECEDENTS :

- La grossesse et l'accouchement :
 - Geste :4 , Parité :2.
 - Grossesse non suivie estimée à terme.
 - Déroulement normal.
 - Accouchement par voie basse à l'hôpital de Tissa.
 - Présentation céphalique.
 - Nouveau-né sexe féminin, eutrophique à la naissance.
 - Bonne adaptation à la vie extra-utérine.
 - Vitamine K reçue à la naissance
 - Bon développement psychomoteur.
- Enfant ayant comme antécédent personnel :
 - Hémorragie lors de la chute du cordon ombilical à J7 de vie.
 - Ecchymoses, Epistaxis, Hématémèses, Méléna à répétitions depuis le bas âge.
 - Hospitalisation et transfusion par des culots globulaires à chaque épisode à l'hôpital de Tissa.

- Allaitement exclusif au sein depuis la naissance, puis diversification alimentaire à l'âge de 6 mois.
- Pas de notion de prise médicamenteuse.
- Enfant vaccinée selon le PNI sans notion de signes hémorragiques.
- Enfant jamais opérée.

HISTOIRE DE LA MALADIE ACTUELLE:

La symptomatologie actuelle remonte à 3 jours lors d'une chute dentaire spontanée.

En effet les parents rapportent qu'avant son admission, leur enfant âgée de 7ans a présenté une gingivorragie importante, avec l'installation d'une anémie intense mal tolérée, ce qui a motivé les parents à consulter à Tissa, puis la patiente fut référée chez nous pour une PEC.

L'EXAMEN A L'ADMISSION :

- L'état général :
 - Assez bon état général, apyrétique.
 - Poids à 20kg (normale). Taille à 1,20m (normale).
 - Fréquence cardiaque à 130bat/min.
 - Tension artérielle à 100/60 mmHg.
 - Température à 36,8 c°.
 - Fréquence respiratoire à 55cycles/min.
- L'examen cutanéomuqueux :
 - Pâleur cutanéomuqueuse importante.
 - Conjonctives décolorées.
 - Ecchymoses au niveau des 2 membres inférieurs.
 - Gingivorragie massive au site de la dent tombée.

- L'examen cardio-vasculaire :
 - B1 B2 bien perçus.
 - Pas de souffle.
 - Pas de bruit surajouté.

- L'examen pleuro-pulmonaire :
 - Thorax de morphologie normale.
 - VV bien transmises.
 - MV bien perçues.

- L'examen abdomino-pelvien :
 - Abdomen souple, indolore, respire normalement.
 - Pas d'HMG, ni de SMG, ni autre masse palpable.

- Les Aires Ganglionnaires sont libres.
- L'examen neurologique normal.
- Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

AU TOTAL :

C'est une petite fille âgée de 7 ans, ayant comme antécédents une hémorragie lors de la chute du cordon ombilical, des ecchymoses, des épistaxis, des hématémèses et des mélénas à répétition depuis son bas âge, qui présente un syndrome hémorragique de grande abondance au niveau de la gencive et une anémie sévère avec une répercussion sur l'état hémodynamique, chez qui l'examen trouve une gingivorragie massive avec des ecchymoses au niveau des membres inférieures.

LES DIAGNOSTICS QUI ONT ETE EVOQUES :

1. Un syndrome hémorragique sur un trouble d'hémostase ou de la coagulation, constitutionnel du fait de l'ancienneté des troubles.
2. Une thrombopénie ou thrombopathie constitutionnelles.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES:

- Bilan Biologique :

HEMOGRAMME:

- HB à 4g/dl.
- VGM à 86,6(fl).
- CCMH à 30,2g/dl.
- GR à 4,02. $10^6/uL$.
- PQ à $300.10^3/uL$.
- GB à $12.10^3/uL$.

BILAN D'HEMOSTASE :

- TP bas à 15%.
 - TCA allongé à 114''/30''(témoin).
- Le dosage de certains facteurs de coagulation a été demandé mais non réalisé, excepté le facteur X qui a été dosé et qui est revenu à 10% (Valeur minimale pour l'âge est à 55%).
 - Le diagnostic d'un déficit en facteur X a été retenu.

PRISE EN CHARGE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE :

Transfusion de la patiente par du culot globulaire et du PFC à raison de 20 cc /kg / j.

EVOLUTION :

La famille a rapporté que la fillette était bien portante durant quelques mois, puis décédée à l'âge de 7 ans et demi dans un tableau d'anémie sévère mal tolérée secondaire à un syndrome hémorragique intense suite à la chute d'une deuxième dent.

OBSERVATION II:

Concerne le quatrième enfant de sexe masculin :

IDENTITE :

Ahmed, petit garçon âgé de 4ans, né le 17/03/2005, quatrième d'une fratrie de 5.

MOTIF D'HOSPITALISATION :

Admis au service de pédiatrie pour des épistaxis abondantes.

ANTECEDENTS :

- La grossesse et l'accouchement :
 - Geste : 6, Parité :4.
 - Grossesse non suivie menée à terme.
 - Déroulement normal.
 - Accouchement par voie basse à l'hôpital de Tissa.
 - Présentation céphalique.
 - Nouveau-né sexe masculin, poids de naissance 2kg500.
 - Bonne adaptation à la vie extra-utérine.
 - Vitamine K reçue à la naissance.
 - Bon développement psychomoteur.
 - Enfant non circoncis.

- Allaitement exclusif au sein depuis la naissance, puis diversification alimentaire à l'âge de 6 mois.

- Pas de notion de prise médicamenteuse.

- Enfant vaccinée selon le PNI sans aucun incident hémorragique.
- Enfant jamais opéré.
- Enfant ayant comme antécédent familial une sœur décédée à l'âge de 7 ans et demi, 5mois après la naissance du jeune patient dans le cadre d'un syndrome hémorragique associé à un syndrome anémique.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Le début de la symptomatologie remonte au 05/06/2008 l'âge de 3 ans et demi, suite à une chute sur la face entraînant un saignement important de la gencive ce qui a motivé les parents à consulter aux urgences puis fut hospitalisé et transfusé par du PFC et du CG.

Six mois après, le 23/12/2008 l'enfant reconsulte chez nous aux urgences pour des épistaxis de grande abondance puis fut adressé au service ORL pour méchage et un bilan d'hémostase a été demandé.

L'EXAMEN A L'ADMISSION :

- L'état général :
 - Bon état général.
 - Poids à 11 ,5kg(-3DS), Taille à 92cm(-3DS).
 - Fréquence cardiaque à 144bat/min.
 - Tension artérielle à 90/60 mmHg.
 - Périmètre crânien à 50cm.
 - Température à 36,8 c°.
 - Fréquence respiratoire à 36cycles/min.

- L'examen cutanéomuqueux :
 - Pâleur cutanéomuqueuse discrète.
 - Conjonctives légèrement décolorées.
 - Ecchymose unique au niveau du genou droit, pas d'hémarthrose ou de gonflement articulaire en regard.

- L'examen cardiovasculaire :
 - B1 B2 bien perçus.
 - Pas de souffle.
 - Pas de bruit surajouté.

- L'examen pleuropulmonaire :
 - Thorax de morphologie normale.
 - VV bien transmises.
 - MV bien perçues.

- L'examen abdominopelvien :
 - Abdomen souple, indolore, respire normalement.
 - Pas d'HMG, ni de SMG, ni autre masse palpable.

- Les Aires Ganglionnaires sont libres.
- L'examen neurologique normal.
- Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

AU TOTAL :

C'est un petit garçon âgé de 4 ans, ayant comme antécédent une sœur décédée à l'âge de 7 ans et demi dans le cadre du même tableau clinique pour déficit en facteur X, qui présente un syndrome hémorragique abondant et une anémie tolérée, chez qui l'examen trouve des épistaxis abondantes et une ecchymose du genou droit.

DIAGNOSTICS A EVOQUER :

1. Un déficit en facteur X est fortement suspecté vu l'antécédent de la sœur chez qui le dosage du facteur X a été confirmé.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Bilan Biologique :

HEMOGRAMME :

- HB à 8,9g/dl.
- VGM à 66,8(fl).
- CCMH à 31,8g/dl.
- GR à $4,19 \cdot 10^6$ /uL .
- PQ à $299 \cdot 10^3$ /uL.
- GB à $5,4 \cdot 10^3$ /UI

BILAN D'HEMOSTASE:

- TP à 62%.
 - TCA allongé à 147''/32''(témoin).
- Le dosage de certains facteurs de la coagulation a été demandé.

- Seuls les facteurs II et X ont été dosés :
 - Facteur II à 84%. (Nle)
 - Facteur X à 13%. (Bas)
- Le diagnostic d'un déficit en facteur X a été confirmé une autre fois.

PRISE EN CHARGE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE :

- Hospitalisation du patient.
- Méchage.
- Transfusion par du PFC à raison de 10cc/kg/12h.

L'enfant est resté stable sur le plan hémodynamique.

EVOLUTION :

Les parents ont rapporté que le petit enfant était bien portant durant des mois après sa sortie, mais l'évolution après a été marquée par l'apparition d'un nouveau syndrome hémorragique suite à un traumatisme crânien, lors d'une chute de sa hauteur, qui sera alors le deuxième épisode d'hospitalisation.

L'enfant a présenté un syndrome d'hypertension intracrânienne avec somnolence.

Après une réhospitalisation, une TDM Cérébrale a été demandée et a montré une hémorragie intra ventriculaire compliquée d'hydrocéphalie.

Bilan de Crase refait :

- TP bas à 19%.
- TCA allongé à 148''/32'' (témoin).

Le jeune patient a bénéficié d'une dérivation ventriculaire sous couverture de PFC et de culots globulaires.

Cependant, l'enfant est décédé en réanimation, à l'âge de 4ans et demi, en post opératoire 48h après son admission.

Observation III :

Concerne le cinquième enfant de sexe féminin qui est notre observation

néonatale :

IDENTITE :

Fatéma Zohra, nouveau née de sexe féminin, née le 26/06/2009, dernière d'une fratrie de 5.

MOTIF D'HOSPITALISATION :

Hospitalisée au service de néonatalogie à J7 de vie pour surveillance clinique et biologique d'un saignement ombilical.

ANTECEDENTS :

– La grossesse :

- Geste 7, Parité :5.
- Grossesse non suivie menée à terme.
- Déroulement normal :

Pas d'HTA, ni de diabète, ni de métrorragies au cours de la grossesse.

L'anamnèse infectieuse était négative.

Les sérologies toxoplasmose, rubéole, et syphilis n'ont pas été faites.

– L'accouchement :

- Accouchement par voie basse à l'hôpital de Tissa.
- Présentation céphalique.
- Poche Des Eaux rompues au moment de l'accouchement.
- Liquide amniotique clair.
- Température de la mère a 37 c°.

- Nouveau-né sexe féminin.
- Bonne adaptation à la vie extra-utérine.
- L'état du nouveau-né à la naissance :
 - Apgar 10/10 à la 1^{ère} minute.
 - Le cri est vigoureux.
 - Pas de cyanose.
 - Pas de recours à une réanimation à la naissance.
- Les mensurations à la naissance selon les courbes de référence de Lubchenco sont :
 - Le poids est de 2600 g (10^{ème} percentile).
 - La taille est de 46cm (5^{ème} percentile).
 - Le périmètre crânien est de 33cm (5^{ème} percentile).
- Présence des critères de maturité.
- Allaitement exclusif au sein depuis la naissance.
- Pas de vit K reçue à la naissance.
- Enfant ayant comme antécédents familiaux une sœur et un frère qui sont décédés successivement à l'âge de 7 ans et demi et 4 ans et demi (celui-ci juste avant la naissance de sa cadette) dans le cadre d'un syndrome hémorragique.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Le début de la symptomatologie remonte à J7 à 10h du matin quand le bébé a présenté un saignement, de petite abondance au niveau de l'ombilic ce qui a motivé les parents à consulter à Tissa.

Un pansement compressif a été mis sur l'ombilic avec arrêt de saignement puis référé chez nous au service pour PEC.

Le bébé n'a pas présenté d'autres manifestations hémorragiques.

Le bébé tétait bien et n'avait pas de fièvre, sans notion de trouble de conscience ou d'hypotonie.

Vus les antécédents familiaux une hospitalisation s'est révélé indispensable.

L'EXAMEN A L'ADMISSION :

– L'état général :

- Bon état général.
- Poids à 2700g.
- Taille à 46cm.
- Périmètre crânien à 33cm.
- Température à 37,2 c°.
- Fréquence cardiaque à 152bat/min.
- Fréquence respiratoire à 40cycles/min.
- Le nouveau-né est rose, non ictérique et sans cyanose.

– L'examen de l'ombilic :

- Pas d'omphalite, pas d'infection locale.
- Croutes de sang sur l'ombilic témoignant d'un saignement antérieur.

– L'examen cardio-vasculaire :

- B1 B2 bien perçus.
- Pas de souffle.
- Pas de bruit surajouté.

- L'examen pleuro-pulmonaire :
 - Un score de Silverman à 0/10.
 - Thorax de morphologie normale.
 - L'auscultation est normale.

- L'examen neurologique :
 - Nouveau-né conscient avec un cri vigoureux.
 - Mobilité des quatre membres spontanée.
 - Tonus axial bon avec présence des reflexes archaïques.
 - Fontanelle antérieure normale, absence de bosse séro-sanguine.

- L'examen abdomino-pelvien :
 - Abdomen souple, indolore, respire normalement.
 - Pas d'HMG, ni de SMG, ni autre masse palpable.
 - Méconium émis 24H après la naissance.

- Les Aires Ganglionnaires libres.
- Le reste de l'examen somatique sans particularité.

AU TOTAL:

C'est un nouveau-née de sexe féminin, admis à J7 de vie, pour syndrome hémorragique, ayant comme antécédents une sœur et un frère décédés successivement à l'âge de 7 ans et demi et 4ans et demi, dans le cadre du même tableau clinique et chez qui l'examen trouve un bébé rose, tonique et réactif avec un saignement au niveau de l'ombilic.

DIAGNOSTICS A EVOQUER :

Un syndrome hémorragique en rapport avec un déficit en facteur X incontestable, vu les antécédents familiaux.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

– Bilan biologique :

HEMOGRAMME:

- HB à 15,5g/Dl.
- VGM à 99,8(fl).
- CCMH à 34,5g/dl.
- GR à $4,5 \cdot 10^6$ /uL .
- PQ à $335 \cdot 10^3$ /uL.
- GB à $13,33 \cdot 10^3$ /UI.

BILAN D'HEMOSTASE :

- TP <10%.
- TCA allongé à 116"/30" (témoin).

IONOGRAMME SANGUIN NORMAL :

- Glycémie à 0,71g/l.
- Urée à 0,23g/l.
- Créa à 9mg/l.
- Calcémie à 98mg/l.

– Le facteur X a été dosé :

- Facteur X à 5%.(Bas)

– Le diagnostic d'un déficit en facteur X a été retenu.

PRISE EN CHARGE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE :

- Hospitalisation du bébé.
- Mise en place de voie veineuse périphérique.
- Transfusion par du PFC à raison de 10cc/kg/12h.
- Injection du Konakion 10mg en IVD.
- Après contrôle de l'hémostase : TP à 23% .

TCA à 47,7"/30".

- Le patient est devenu stable sur le plan hémodynamique.
- Après 4 jours d'hospitalisation l'enfant est rentré chez lui vue l'absence de saignements extériorisés, ou autre signes associés avec surveillance clinique étroite du syndrome hémorragique et reconsultation si moindre problème.

EVOLUTION :

Les parents ont rapporté que la petite enfant était bien portante jusqu'à l'âge de 11mois au moment de la poussée dentaire ou le bébé a eu des gingivorragies abondantes puis décédée dans le cadre d'hémorragie foudroyante avec anémie sévère mal tolérée.

✓ Dans le cadre de dépistage familiale le dosage de facteur X a montré chez les parents :

+ Un taux de facteur X à 61% chez la maman.

+ Un taux de facteur X à 68% chez le papa.

Les valeurs normales du taux du facteur X : 70%- 130%.

Tableau comparatif des 3 observations.

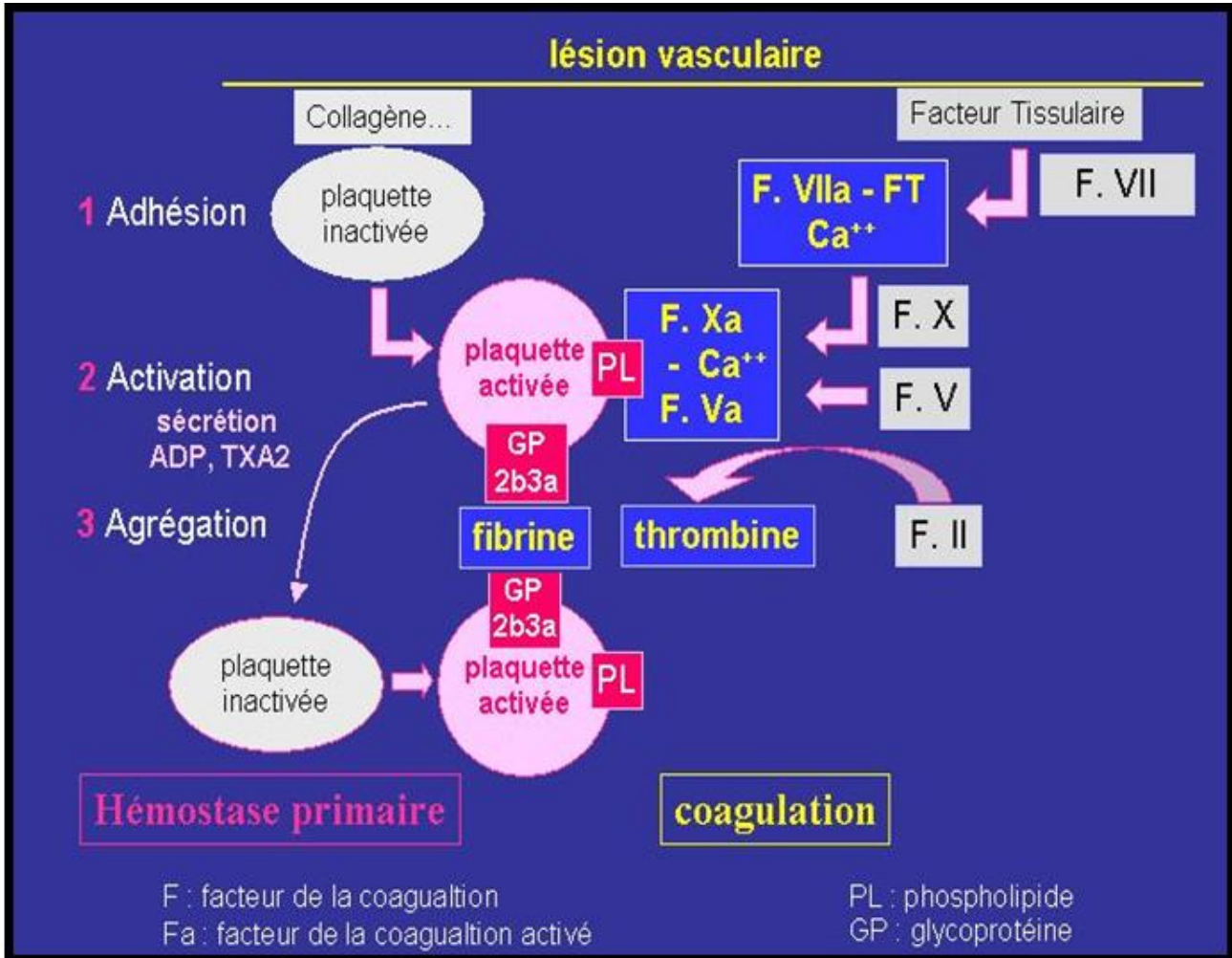
A noter que ce sont trois enfants d'une fratrie de 5.

	RAJAA	AHMED	FATEMZOHRA
AGE	7 ANS.	4 ANS.	NOUVEAU-NE.
PARENTS	NON CONSANGUINS.		
ATCDS	A la naissance : -Saignement ombilical. Puis : -Ecchymoses. -Epistaxis. -Hématémèse -Méléna.	A l'âge de 3ans : -Saignement de la gencive suite à une chute. -Ecchymose.	A J7 de vie : -Saignement ombilical.
MOTIF HOSPITALISATION + SIGNES CLINIQUES	-Gingivorragies foudroyantes lors de la chute de la première dent. -Pâleur cutanéomuqueuse. -Ecchymose des 2 membres inf.	-Epistaxis de moyenne abondances. -Ecchymose du genou droit. -Pâleur cutanéomuqueuse.	-Saignement ombilical de faible abondance lors de la chute du cordon. -Pas de pâleur cutanéomuqueuse.
MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES	-Anémie normochrome normocytaire à 4g/dl. -TP :15% -TCA :114'' -Fact X : 10%	-Anémie normochrome normocytaire à 8,9g/dl -TP :62% -TCA :147 -Fact X :13%	-Pas d'anémie, HB à15,5g/dl -TP<10% -TCA :116'' -Fact X :5%
TRAITEMENT	-Transfusion par du culot globulaire+ PFC	-Transfusion par PFC.	-Transfusion par PFC +Konakion
EVOLUTION	Décès à 7 ans 1/2 suite à une hémorragie foudroyante lors de la chute d'une nouvelle dent .	Décès à 4ans 1/2 en post op après une dérivation ventriculaire pour une Hgie intra ventriculaire suite à un trauma crânien.	Décès à 11 mois par gingivorragies massives lors de la poussée dentaire.

DISCUSSION

LA COAGULATION SANGUINE

- L'hémostase est un phénomène physiologique permettant de limiter les pertes sanguines provoquées par une lésion vasculaire.
- La lésion de l'endothélium vasculaire va en effet provoquer la formation d'un thrombus plaquettaire (hémostase primaire) et la formation d'un réseau de fibrine insoluble qui va consolider ce thrombus (coagulation plasmatique).
- La survenue d'une plaie vasculaire est suivie d'une vasoconstriction accompagnée d'une adhésion des plaquettes au site même de la lésion puis de leur activation et de leur agrégation. Ces réactions constituent l'hémostase primaire.
- La coagulation est l'aboutissement d'une cascade de réactions protéolytiques entraînant l'activation en chaîne de facteurs plasmatiques de la coagulation, circulant sous forme de précurseurs inactifs (zymogènes).
- C'est un phénomène localisé au site de la brèche vasculaire car cette cascade de réactions, malgré son auto-amplification, est limitée et régulée par différents systèmes d'inhibiteurs physiologiques. L'équilibre entre la coagulation et les mécanismes qui vont la limiter est fondamental, une rupture ayant pour conséquence un risque hémorragique (déficit en facteurs) ou thrombotique (excès de facteurs activés ou déficit en inhibiteurs). (2)

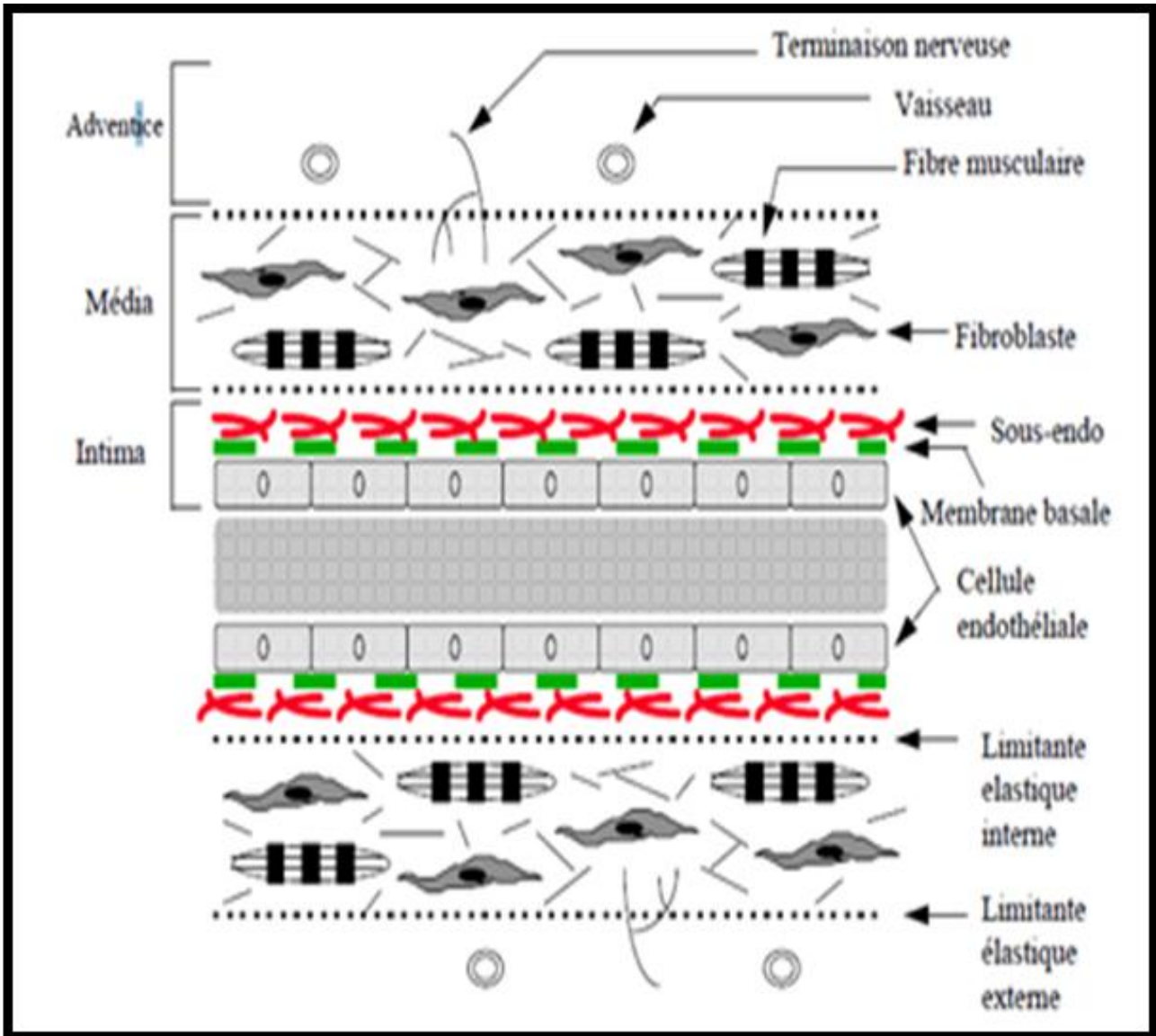


SHEMA DE LA COAGULATION SANGUINE

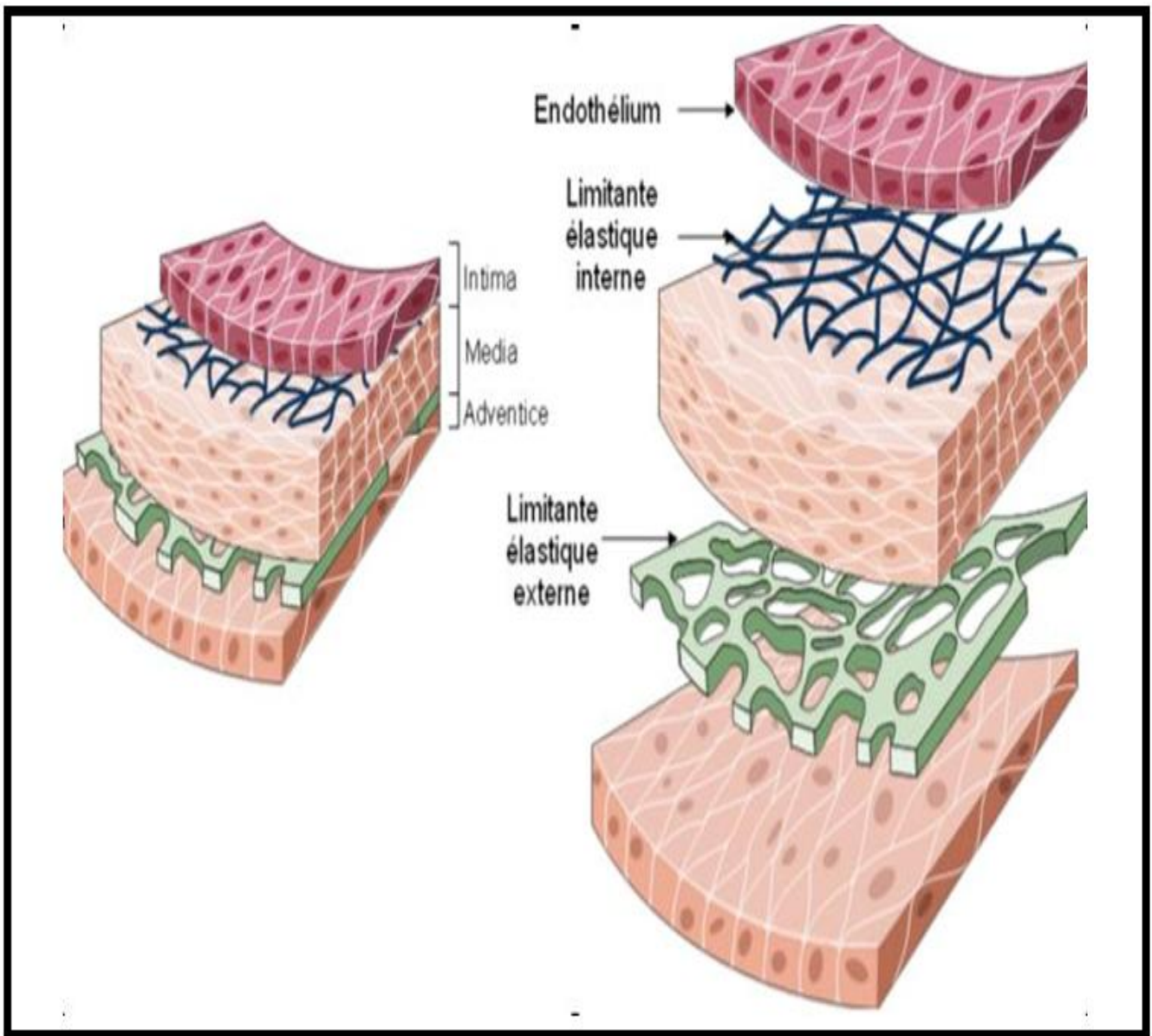
A/STRUCTURE DE LA PAROI VASCULAIRE

Toutes les parois vasculaires de l'organisme sont construites sur un schéma identique. (fig 1)(3)

- L'*intima* est faite de couches continues monocellulaires de cellules endothéliales séparées du sous-endothélium par la membrane basale. Le sous-endothélium comporte des microfibrilles constituées d'un type de collagène très thrombogène. Les cellules endothéliales ont des fonctions multiples:
 - Fonctions anti thrombotiques : Elles préviennent l'activation de la coagulation et des plaquettes, en s'interposant de façon ininterrompue entre le sang et les substances sous endothéliales pro coagulantes,
 - Fonctions pro thrombotiques : Après activation, elles deviennent le support des réactions de la cascade de la coagulation.
 - Enfin ces cellules ont des propriétés de synthèse extrêmement importantes : facteur Willebrand, prostacycline(PGI₂), facteur tissulaire, thrombomoduline, activateur du plasminogène (tPA) et son inhibiteur(PAI).
- L'intima est séparée de la média par la limitante élastique interne.
- La *media* est plus ou moins développée suivant le type de vaisseaux.
(exp : l'artère comporte une media importante).Elle est riche en fibres musculaires qui permettent la vasoconstriction et en fibroblastes. Elle est séparée de l'adventice par la limitante élastique externe.
- L'*adventice* fait le lien avec les autres structures tissulaires péri-vasculaires. C'est là que circulent les *vasa vasorum* et se terminent les ramifications nerveuses.



STRUCTURE DE LA PAROI VASCULAIRE



COUPE EN 3D DES DIFFERENTS CONSTITUANTS DE LA PAROI VASCULAIRE

B/ FACTEURS DE LA COAGULATION

Ils sont aux nombres de douze et sont des glycoprotéines plasmatiques.

(voir tableau1).(4)

- Les Facteurs II, VII, IX et X sont les zymogènes de sérine protéases (enzymes protéolytiques) : ils n'ont pas d'activité enzymatique à l'état basal, mais peuvent être transformés en sérine protéase par protéolyse limitée. Ils requièrent la présence de la vitamine K pour que leur synthèse soit complète.
- Un précurseur est synthétisé en premier temps puis devient successivement pro peptide et protéine mature. Au cours de leur transformation ces protéines acquièrent la faculté de se lier aux phospholipides membranaires par l'intermédiaire d'ions calcium.
- La demi-vie du facteur X est de 40-45 heures.
- Les Facteurs XI, XII, et la prékallicréine (PK) sont aussi les zymogènes de sérine protéases, mais ne sont pas des protéines vitamine K dépendantes.
- Le Facteur XIII est le zymogène d'une transglutaminase, enzyme établissant des liaisons covalentes entre 2 protéines.
- Les Facteurs V, VIII et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) n'ont pas d'activité enzymatique mais jouent le rôle de cofacteur: Ils accélèrent les interactions enzymes/substrat.
- Le KHPM ne nécessite pas de protéolyse pour être actif, mais requiert d'être fixé sur une surface électronégative (telle que le sous endothélium).
- Remarque : le FVIII circule dans le plasma sous forme d'un complexe équimoléculaire avec le facteur Willebrand qui assure son transport et sa stabilisation.
- Le fibrinogène est le substrat final des réactions de coagulation : protéine soluble, il est transformé en fibrine insoluble par la thrombine (facteur II activé).

Les facteurs de la coagulation (4).

Facteur	Synonyme	Lieu de synthese	Stabilite a la conservation	Demi-vie plasmatique	Taux minimum necessaire a l'hemostase	Vitamine K dependant
I	Fibrinogene	Foie	Bonne	4-6jours	0,5à1g/l	Non
II	Prothrombine	Foie	Bonne	3-4jours	40 g/l	Oui
V	Proaccelerine	Foie-SRE	Mauvaise	15-24heures	10à15 g/l	Non
VII	Proconvertine	Foie	Bonne	4-6heures	5à10 g/l	Oui
VIII	Facteur antihemophilique A.	Foie	Mauvaise	10-14heures	30à50 g/l	Non
IX	Facteur antihemophilique B	Foie	Bonne	20-28heures	30à50 g/l	Oui
X	Facteur Stuart	Foie	Bonne	48-60heures	10à20 g/l	Oui
XI	Facteur Rosenthal	Foie	Bonne	48heures	environ30 g/l	Non
XII	Facteur Hageman	Foie	Bonne	50-70heures	**	Non
XIII	Facteur de stabilisation de la fibrine	Foie	Bonne	3-7jours	2à3 g/l	Non

SRE: système réticulo-endothéliale

**valeur insuffisamment documentée

NB: III : thromboplastine tissulaire; IV: calcium ;VI : accélélerine ou Va

(Ces trois chiffres romains ne sont pas utilisés).

La forme activée pour chaque facteur est indiquée par le suffixe "a".

C/FACTEURS TISSULAIRES

- C'est une glycoprotéine présente dans les fibroblastes de la paroi externe des vaisseaux ainsi que dans les cellules des capsules d'organes. Le facteur tissulaire n'est pas présent dans les cellules au contact du sang. Lors d'une lésion vasculaire, le complexe facteur tissulaire-phospholipides membranaires vient au contact du sang et se comporte comme un cofacteur de l'activation du facteur VII.

D/PLAQUETTES

- Lors de leur activation, les plaquettes subissent un remaniement des phospholipides membranaires, ce remaniement conduit à l'exposition d'une surface catalytique sur laquelle vont se fixer les facteurs de la coagulation pour interagir de façon optimale.
- Ce phénomène contribue à augmenter la vitesse d'interaction entre les protéines de la coagulation et donc la rapidité de la formation du caillot et permet de localiser la coagulation au niveau de la brèche vasculaire.

E/ ENDOTHELIUM VASCULAIRE

- L'endothélium vasculaire, à l'état basal, est dit non thrombogène : c'est une lésion vasculaire qui expose le sous-endothélium au contact du sang et provoque l'activation des plaquettes et des protéases de la coagulation.

F/ ETAPES DE LA COAGULATION:

- La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la formation de fibrine. L'enzyme centrale permettant de transformer le fibrinogène en fibrine est la thrombine.
- Le processus de formation de la thrombine est complexe avec une série d'activations enzymatiques qui surviennent à la surface des phospholipides membranaires des plaquettes, cellules endothéliales ou monocytes.
- Ces réactions enzymatiques faisant intervenir des protéines plasmatiques (facteurs de coagulation et inhibiteur de la coagulation), une protéine tissulaire (facteur tissulaire), les phospholipides plaquettaire (surface catalytique sur laquelle vont se fixer les facteurs de coagulation) et les ions calcium.
- 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 2 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.
- In vivo la rupture de la continuité endothéliale avec exposition du facteur tissulaire est l'élément primordial responsable de l'initiation de la coagulation.

1. VOIE EXOGENE : FACTEUR TISSULAIRE ET ACTIVATION DU FACTEUR VII

- La voie exogène est la phase d'initiation de la coagulation par le facteur tissulaire (FT)
- Cette voie d'activation de la coagulation est explorée par le temps de Quick (TP ou taux de prothrombine).
- Lors d'une lésion vasculaire, le FT fixe le F VII, en présence d'ions calcium, et cela facilite l'activation du F VII en sérine protéase (VIIa).
- Le facteur VIIa en faible concentration dans le plasma permet la formation du complexe VIIa/facteur tissulaire. Ce dernier amplifie alors la formation du facteur VIIa dans une réaction d'auto-activation (auto-amplification par les premières traces de F VIIa produites) et active ensuite simultanément le facteur X et le facteur IX fixés sur les surfaces membranaires en Xa et IXa . (FT = cofacteur).
- Dès l'apparition des premières molécules du facteur Xa , le TFPI vient bloquer cette voie d'activation en formant un complexe quaternaire FT/ VIIa / Xa/TFPI. Cette voie d'activation est donc rapidement inhibée et aboutit à la génération de très faibles concentrations de thrombine. Cette quantité de thrombine générée est insuffisante pour assurer une hémostase efficace mais suffisante pour activer les facteurs V, VIII et XI, permettant ainsi une amplification de sa propre formation.
- En présence d'ions calcium et de phospholipides, le facteur Xa s'associe au facteur Va pour former le complexe prothrombinase, et le facteur IXa s'associe au facteur VIIIa pour former le complexe ténase.
- La formation de complexes enzyme/substrat/cofacteur à la surface des plaquettes activées entraîne une accélération drastique des vitesses de réaction et donne toute sa puissance au système .

- Les phospholipides interviennent à tous les niveaux de cette cascade protéolytique, rapprochant ainsi les différents protagonistes dans une conformation favorable à une interaction rapide : schéma 3 (4).
- La thrombine est une enzyme clé de la coagulation par l'intermédiaire de sa capacité à amplifier sa propre formation. C'est également le plus puissant stimulant plaquettaire recrutant ainsi des phospholipides anioniques au niveau de la brèche vasculaire.

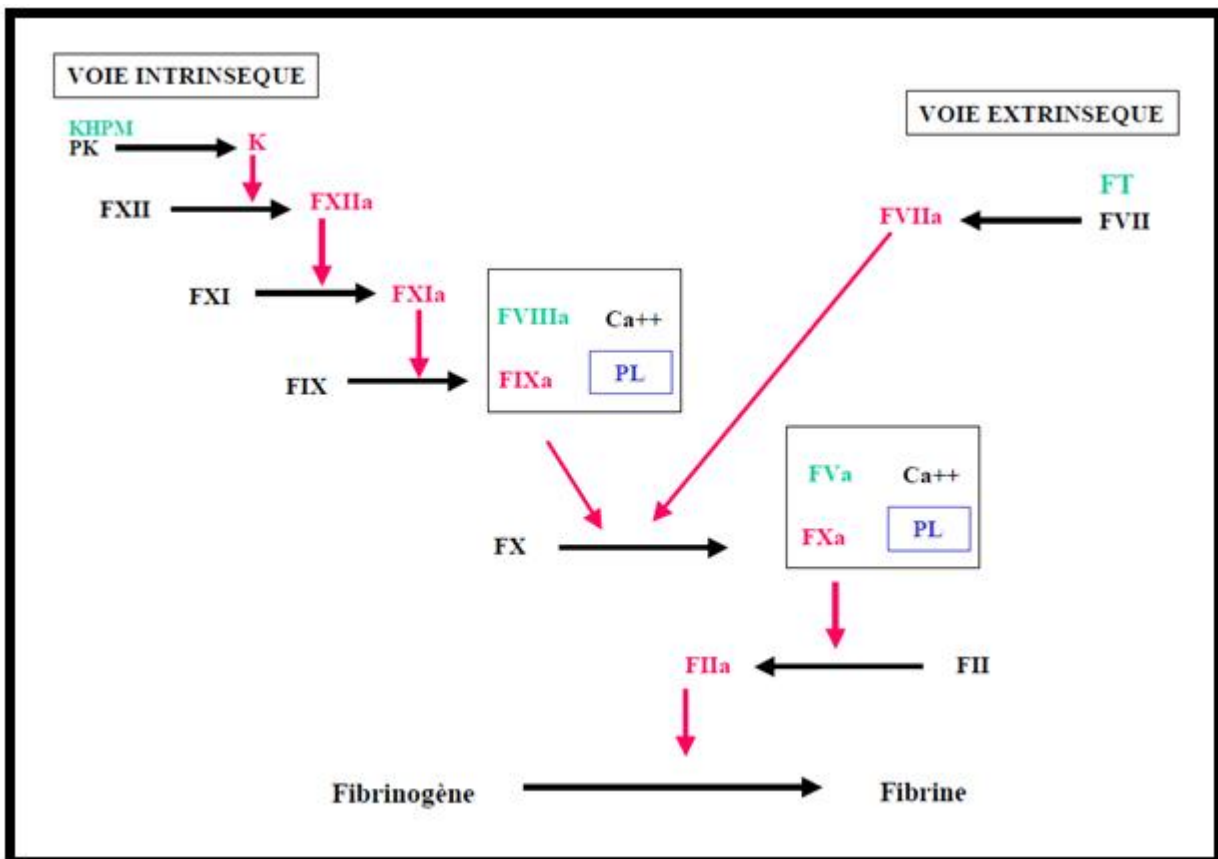


Schéma 3 : Schéma de la coagulation in vitro/in vivo.

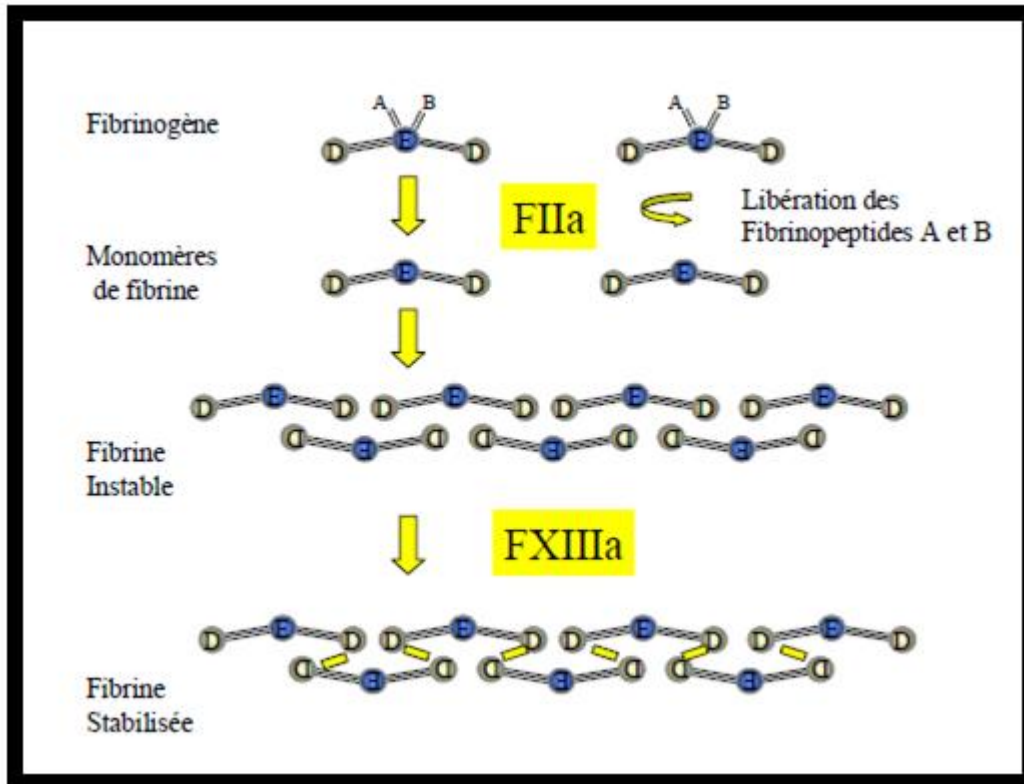
Role des phospholipides.(4)

2. VOIE ENDOGENE : SYSTEME CONTACT

- Les facteurs du système contact :
 - 3 zymogènes : F XII ; F XI ; Prékallibréine (PK)
 - 1 cofacteur : Kininogène de haut poids moléculaire (KHPM).
- In vitro l'initiation de la coagulation peut se faire par l'activation du facteur XII par la kallibréine en présence du kininogène de haut poids moléculaire (KHBPM). Le facteur XIIa active le facteur XI qui devient le facteur XIa. Le facteur XI peut également être activé par la thrombine en cas de déficit en facteur XII. Le facteur XIa généré active le facteur IX en facteur IXa en présence d'ions calcium.
- In vivo cette voie n'a pas un rôle essentiel, puisque les déficits complets en FXII, PK ou KHPM ne s'accompagnent d'aucun syndrome hémorragique. En revanche, les déficits en F XI activé par la thrombine sont associés à des hémorragies parfois sévères. Par ailleurs le facteur XIa permet de poursuivre la formation du caillot et de générer une quantité suffisante pour assurer une hémostasie correcte.
- In vitro cette voie d'activation de la coagulation est explorée par le temps de céphaline avec activateur (TCA).

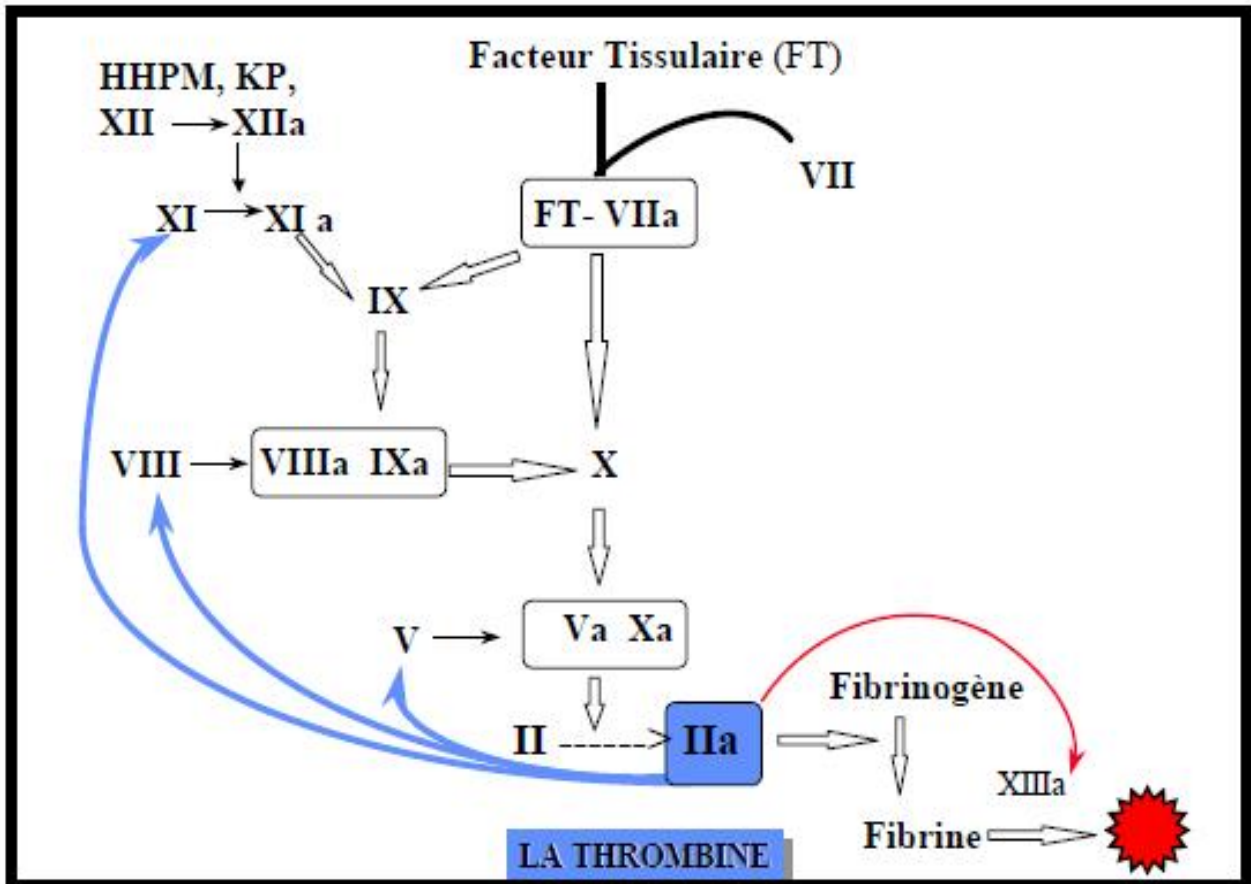
3. FORMATION DE LA FIBRINE.

- La thrombine transforme le fibrinogène soluble en fibrine insoluble qui est ensuite stabilisée par le facteur XIIIa lui-même activé par la thrombine : figure n2(5).



La fibrinoformation :

La thrombine (FIIa) clive deux petits peptides (fibrinopeptides A et B) sur la molécule de fibrinogène, libérant des sites de liaison. Cette molécule de fibrinogène modifiée est alors appelée monomère de fibrine et va pouvoir s'organiser en réseau dans les différents plans de l'espace. Ce réseau de fibrine sera stabilisé par des liaisons covalentes générées par le facteur XIII activé.



COAGULATION IN VIVO ROLE CENTRAL DE LA THROMBINE

LA THROMBINE EST A L ORIGINE DE PLUSIEURS BOUCLES DE RETRO ACIVATION

AMPLIFIANT SA

PROPRE GENERATION

4. FIBRINOLYSE

- Après réparation du vaisseau, des activateurs plasmatiques ou tissulaires lysent la fibrine afin d'assurer la reperméabilisation vasculaire. Elle entraîne la libération de produits de dégradation de la fibrine, en particulier les D-dimères.
- La fibrinolyse est inhibée par le TAFIa (Thrombin Activable Fibrinolysis Inhibitor) qui protège ainsi le thrombus formé de sa dégradation par la plasmine.
- Le TAFIa est activé par le complexe thrombine/thrombomoduline . fig n 3(5).

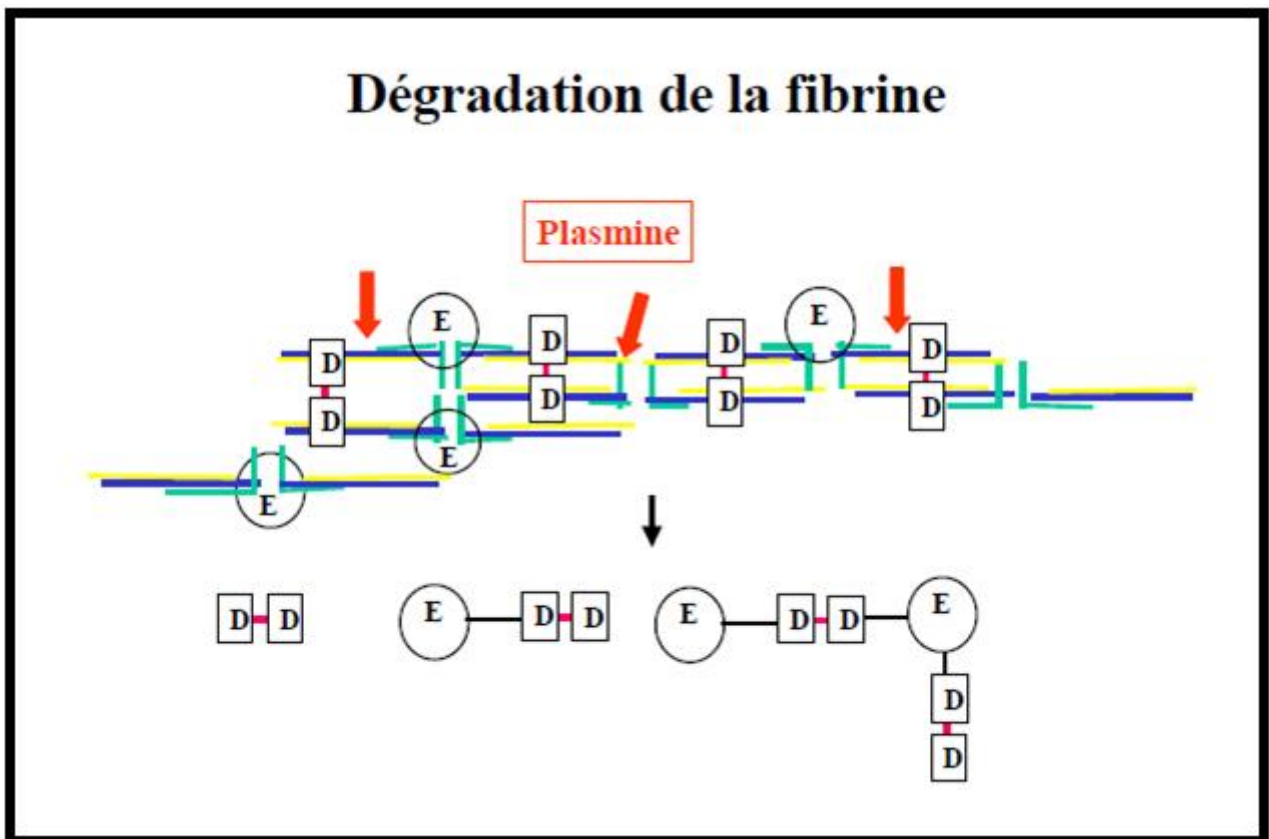


Figure 3 : la fibrinolyse.(5)

G/ INHIBITEURS DE LA COAGULATION

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.

1. SERPINES

- L'Antithrombine III (ATIII) est une serpine à large spectre. Elle inhibe principalement la thrombine, le facteur II activé mais aussi le FX activé, le FIX activé et partiellement le FXI activé et le FXII activé.
- Son activité anticoagulante est augmentée de façon très importante par l'héparine (utilisé en thérapeutique). Son déficit isolé est responsable de thromboses à répétition (thromboses veineuses, embolies pulmonaires). Elle inactive ces enzymes en créant avec elles un complexe équimolaire.
- Le complexe formé irréversible et inactif est rapidement éliminé de la circulation.
- Il existe d'autres serpines capables d'inhiber la coagulation : HCII, C1 inhibiteur, Protéase Nexine1.

2. ALPHA2- MICROGLOBULINE

- Elle inhibe la thrombine et la kallikreine : L'activité antithrombotique du plasma est portée à 25 % par l'alpha 2-microglobuline et à 75% par l'ATIII.

3. INHIBITEUR DE LA VOIE DU FACTEUR TISSULAIRE

- Il s'agit du TFPI, synthétisé par la cellule endothéliale, se lie au facteur Xa et forme un complexe qui se fixe au complexe VIIa /facteur tissulaire. Il se forme ainsi un complexe quaternaire au sein duquel les facteurs VIIa, Xa et le facteur tissulaire n'ont alors plus d'activité.

4. SYSTEME PROTEINE C/PROTEINE S

- La protéine C (PC) circule dans le plasma 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 thrombine perd alors sa capacité à transformer le fibrinogène en fibrine. (4).
- 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 contrôle ainsi la production du facteur Xa et de la thrombine.(5).
- Des déficits en PC et PS exposent les sujets atteints à un risque augmenté de thrombose. La fréquence des thromboses associées à un déficit en protéine S est comparable à celle des déficits en protéine C. Ceci souligne son rôle physiologique de cofacteur de la protéine C dans l'inhibition de la coagulation plasmatique.

I/EXPLORATION DE LA COAGULATION

1. TCA

- La TCA est un test global de l'hémostase permettant de réaliser un screening des pathologies à risque hémorragique, et de surveiller les traitements par héparine.
- Le dosage se fait sur un plasma pauvre en plaquettes après centrifugation.
- Il s'agit du temps de coagulation du plasma décalcifié, déplaqueté, puis recalcifié en présence de céphaline et d'un activateur de la phase de contact.(acide ellagique ou kaolin).
- Ce test explore les facteurs de la voie endogène par l'intermédiaire de la kallikréine, KHPM, les facteurs XII, XI, X, IX, VIII, V, II, fibrinogène.
- Couplé au temps de Quick il sera alors spécifique de l'étude des facteurs VIII, IX, XI, XII.
- Lorsqu'il est allongé il évoque :
 - + la présence d'anticoagulant circulant,
 - + la présence d'héparine ou d'hirudine,
 - + un déficit en facteur de la coagulation.

2. TP

- Temps de coagulation du plasma sanguin en présence d'un extrait de tissu d'origine humaine, animale ou synthétique : la thromboplastine.
- Synonyme : Temps de Quick (TQ).
- Il explore la voie exogène de la Coagulation,

- Ce test sert à rechercher une tendance hémorragique congénitale ou acquise, causée par un déficit en facteurs II, V, VII ou X, et à surveiller les traitements anticoagulants par les antivitamines K.
- Il peut être utilement complété par la mesure du temps de céphaline, qui évalue l'activité des facteurs de la coagulation de la voie intrinsèque.

3. DOSAGE BIOLOGIQUE DES FACTEURS DE LA COAGULATION

- On utilise un plasma qui contient tous les facteurs sauf celui que l'on veut doser.
- Dans ces conditions, le temps de coagulation de ce plasma déficitaire ne variera qu'en fonction de la quantité de ce facteur qui sera apportée par le plasma à tester.
- Les résultats sont rendus en pourcentage de la normale grâce à une comparaison avec des droites d'étalonnage établies à partir d'un plasma normal.
- Pour obtenir ces plasmas déficients on s'adresse à des déficits congénitaux dont le déficit n'atteint qu'un seul facteur ou à des plasmas immunodéplétés artificiellement.
- Par cette méthode on effectue le dosage de l'activité du facteur de la coagulation testé et non le dosage de la quantité du facteur de la coagulation présent.

4. TEMPS DE THROMBINE

- Il explore la fibrinoformation. Il sera perturbé en cas d'anomalies du fibrinogène ou en présence d'héparine.

LE DEFICIT CONSTITUTIONNEL EN FACTEUR X DE LA COAGULATION.

1. FACTEUR X

- Le facteur X est une vitamine K-dépendant. C'est une serine protéase qui joue un rôle essentiel dans la coagulation comme étant la première enzyme de la voie commune à la formation de fibrine.
- Dans le plasma, il est à une concentration d'environ 1 mg/dl.
- Il permet la conversion de prothrombine en thrombine.
- Le déficit constitutionnel en facteur X est un trouble de la coagulation rare à transmission autosomique récessive qui est estimé en 1 pour 1000000 personnes et jusqu'à 1 pour 500 000 transporteurs.
- Plusieurs registres internationaux des patients ayant un déficit en facteur X ont considérablement élargi la connaissance du phénotype clinique.
- Une proposition de classification de la sévérité du déficit en facteur X repose sur la mesure de l'activité C: un FX à C de mesure <1% est sévère, un FX à C de mesure de 1-5% est modéré et un FX a C de mesure de 6-10% est faible.
- La Caractérisation génotypique peut fournir des indices importants sur le pronostic clinique. Plus de 80 mutations du gène FX ont été identifiées, dont la plupart sont des mutations faux-sens. (6)

2. HISTORIQUE

- Durant les années 1950 deux groupes de chercheurs indépendants ont été les premiers à identifier le déficit en facteur X. Tout d'abord, Telfer et ses collègues(7) ont rapporté en 1956 l'histoire d'une jeune patiente de 22 ans, nommée Prower, qui manifestait des troubles de la coagulation à cause d'un déficit en facteur X, ensuite, en 1957, Hougie et ses collègues(8) ont à leur tour décrit un profil de coagulation anormal chez un jeune homme de 36 ans, nommé Stuart.
- Des expériences en laboratoire conduites à cette époque ont montré que le mélange des échantillons de sang de Prower et de Stuart ne corrigeait pas le problème de coagulation.
- Cette expérience a permis de comprendre que les deux individus manquaient du même facteur de coagulation. Ce facteur de la coagulation manquant a été nommé le facteur Stuart-Prower. Il est maintenant connu sous le nom de facteur X.

3. EPIDEMIOLOGIE

FREQUENCE

- Le déficit congénital sévère (homozygote) en facteur X est parmi les troubles les plus rare, dont l'incidence mondiale est estimée à 1 individu par 500,000 sur 1,000,000 population.(9)
- Seulement 50 cas environ de déficit congénitale en facteur X ont été documentés à travers le monde.
- Elle est plus fréquente dans les populations où le mariage consanguin est commun, comme l'Iran, où la fréquence est déclarée comme 1 pour 200 000.(10)

- Le déficit en FX représente 1,3% des patients présentant des anomalies héréditaires de la coagulation en Iran, 0,4% en Italie et 0,5% au Royaume-Uni (9).
- La prévalence du déficit hétérozygote FX (portage) peut être aussi élevée à 1 pour 500.

MORBIDITE/MORTALITE

- Le déficit congénital en facteur X est un trouble de saignement continu.
- La mort peut survenir en raison d'une hémorragie massive résultant d'un traumatisme.
- Les Hémorragies peuvent également survenir à la suite d'une chirurgie si les précautions adéquates n'ont pas été prises.
- Le cas de deux hémorragies mortelles et non mortelles périnatale et infantile intracrânienne ont été rapporté. (11 ;12 ;13)
- Des hémarthroses peuvent également se produire.

RACE

- Le Déficit en facteur X n'a pas de prédilection raciale ou ethnique.

SEXE

- Hommes et femmes sont touchés de façon égale par le déficit en facteur X.

AGE

- Le déficit congénital en facteur X peut se manifester à tout âge. Généralement, les cas plus graves se manifestent durant la petite enfance.

4. GENETIQUE

- Le gène du facteur X est situé sur le bras long du chromosome 13(14;15), et s'étend sur environ 22 kb de l'ADN génomique(16).
- Le gène est composé de huit exons, dont chacun code pour un domaine fonctionnel spécifique dans la protéine:
 - ü L'exon 1 code pour le peptide signal,
 - ü L'exon 2 pour le propeptide et le domaine Gla-riche,
 - ü L'exon 3 pour le court exon aromatique riche en acide pile,
 - ü L'exon 4 pour le premier domaine du facteur de croissance épidermique (EGF).
 - ü L'exon 5 pour le second domaine EGF,
 - ü L'exon 6 pour le peptide d'activation,
 - ü les exons 7 et 8 pour le domaine catalytique.(17)
- Le déficit sévère en FX (homozygote), est une maladie autosomique récessive et est plus fréquente dans les populations où les mariages consanguins sont fréquents. La plus ancienne anomalie moléculaire signalée affectant le gène FX a été rapporté par Scambler et Williamson en 1985, qui a décrit une femme monosomique pour 13q34 présentant un déficit des deux FVII et FX (18). Son frère était trisomique pour 13q34 et a augmenté les niveaux des deux FVII et FX.

5. TYPE DE DEFICIT

- La classification du déficit en FX est basée sur les résultats des tests de laboratoire à la fois immunologiques et fonctionnels.
- En cas de déficit de type I, l'activité fonctionnelle et le niveau d'antigène sont proportionnellement diminués, comme le prouve le cas du patient M. Stuart.
- Dans le déficit de type II, représentée par Mlle Prower, une protéine dysfonctionnelle du FX résultant d'un niveau antigénique quasi-normal, alors que l'activité FX est réduite. (20)

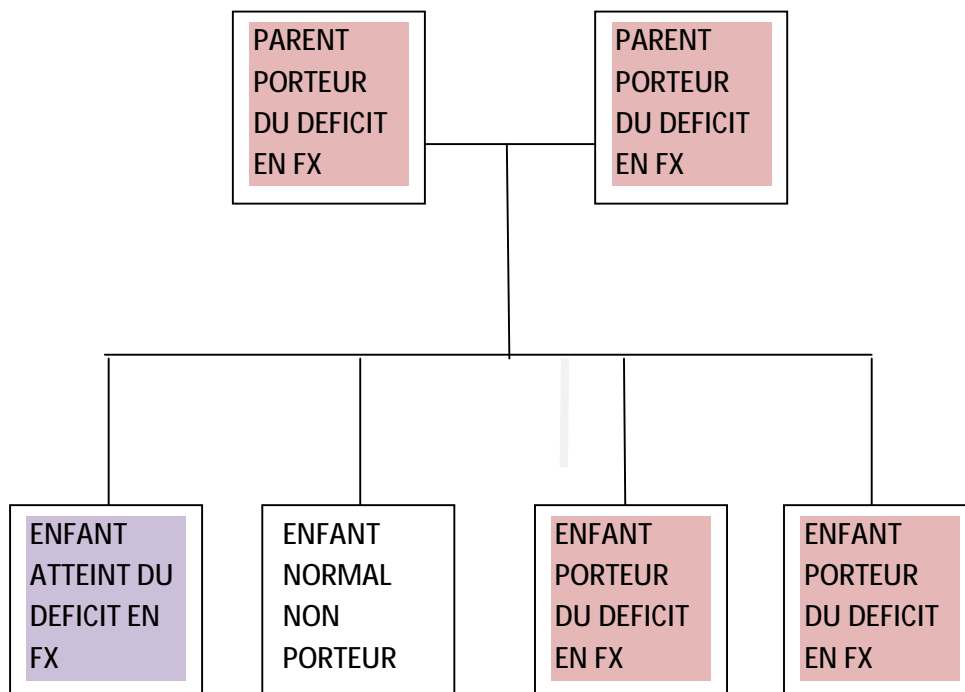
6. MODE DE TRANSMISSION

- Le déficit en facteur X est une maladie autosomique récessive. Ce qui veut dire que chaque parent doit transmettre un gène défectueux pour que l'enfant manifeste la maladie. Lorsqu'un seul des deux parents est porteur du gène responsable du déficit en facteur X et qu'il le transmet à son enfant, Celui-ci n'en est pas affecté.
- Un porteur est une personne qui possède le gène défectueux sans toutefois être atteinte de la maladie.
- Pour qu'une personne soit atteinte de la déficience en facteur X, elle doit avoir hérité de deux gènes défectueux, l'un de sa mère et l'autre de son père. Les deux parents doivent donc être porteurs.
- La personne qui reçoit le gène défectueux d'un seul des deux parents est porteuse. Son taux de facteur X sera probablement plus faible que la normale. Dans ce cas, les signes de la maladie peuvent être absents, ou bénins. (voir les illustrations).
- Les cinq illustrations ci-dessous montrent comment la déficience en facteur X peut se transmettre et ceci, pour chacune des grossesses.

ILLUSTRATION

ILLUSTRATION 1

Montre ce qui se passe lorsque les deux parents sont porteurs. Il y a une possibilité que l'enfant soit normal, une possibilité qu'il soit atteint et deux possibilités qu'il soit porteur



- Cette illustration reprend le modèle de notre cas familial où les parents sont non consanguins, mais porteurs du déficit en FX.

ILLUSTRATION 2

Montre ce qui se passe lorsque les deux parents sont atteints de la déficience en FX.

Tous les enfants seront atteints de la déficience en FX.

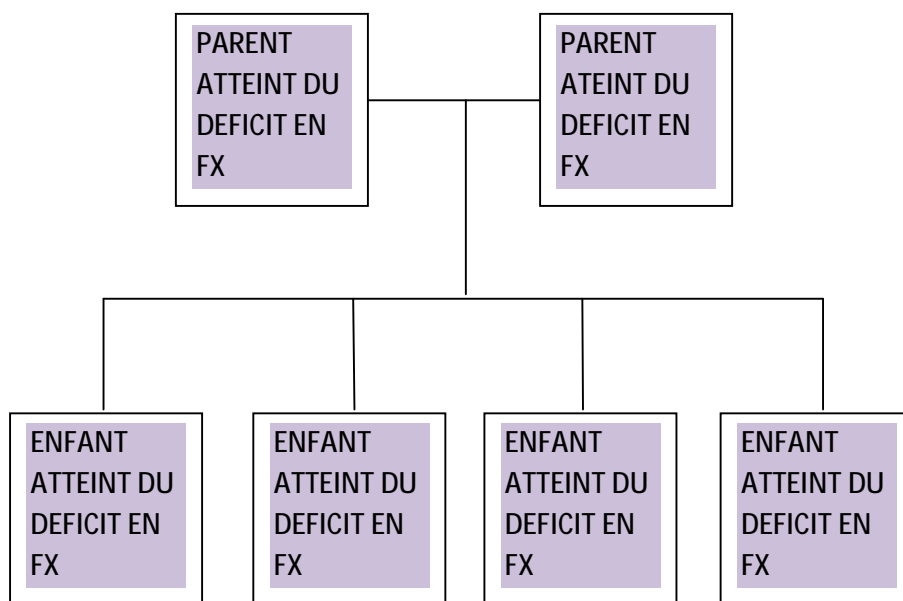


ILLUSTRATION 3

Montre ce qui se passe lorsqu'un des parents est porteur et l'autre normal. Il y a deux possibilités que l'enfant soit porteur et deux autres possibilités qu'il soit normal.

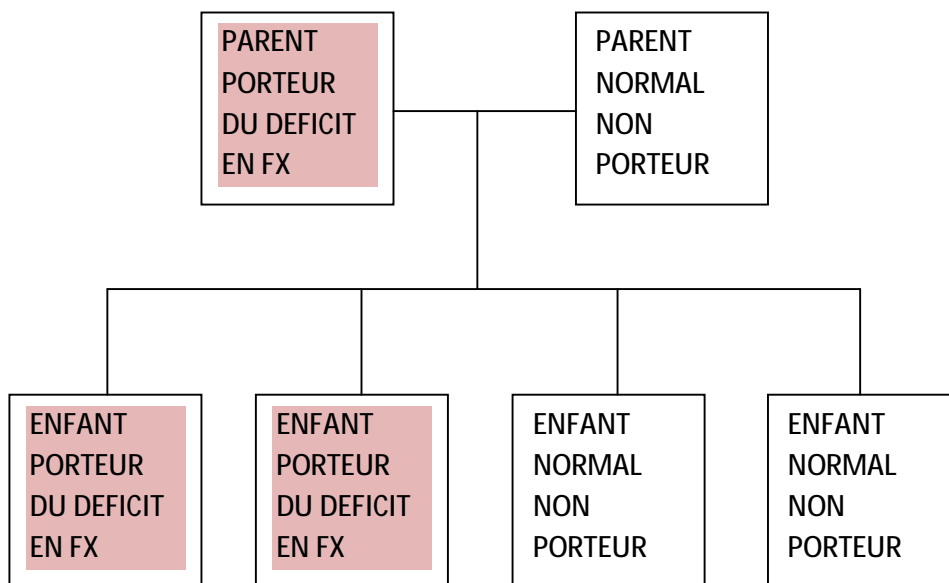


ILLUSTRATION 4

Montre ce qui se passe lorsqu'un des parents est atteint et l'autre est porteur. Il y a deux possibilités que l'enfant soit atteint et deux autres possibilités qu'il soit porteur.

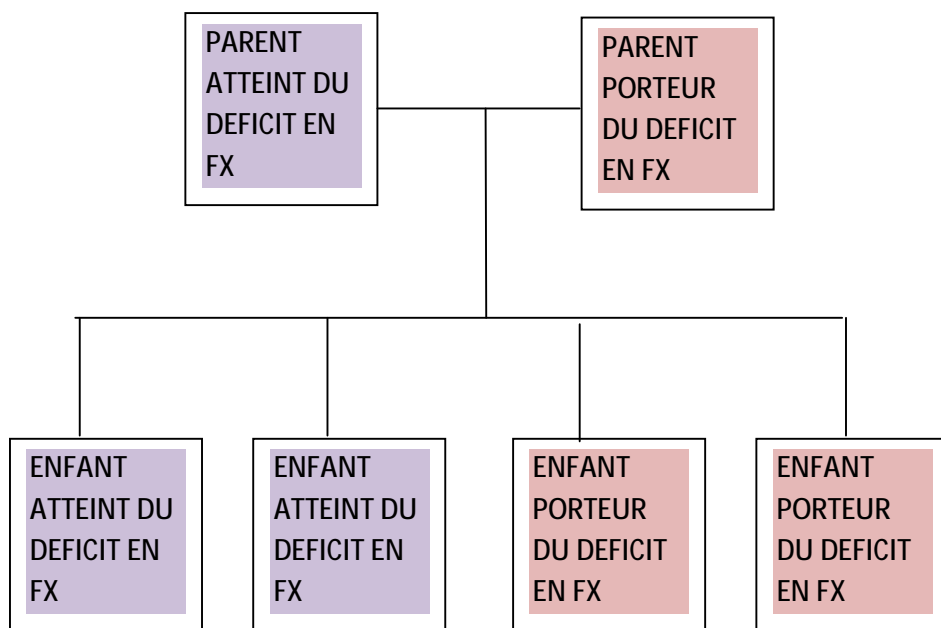
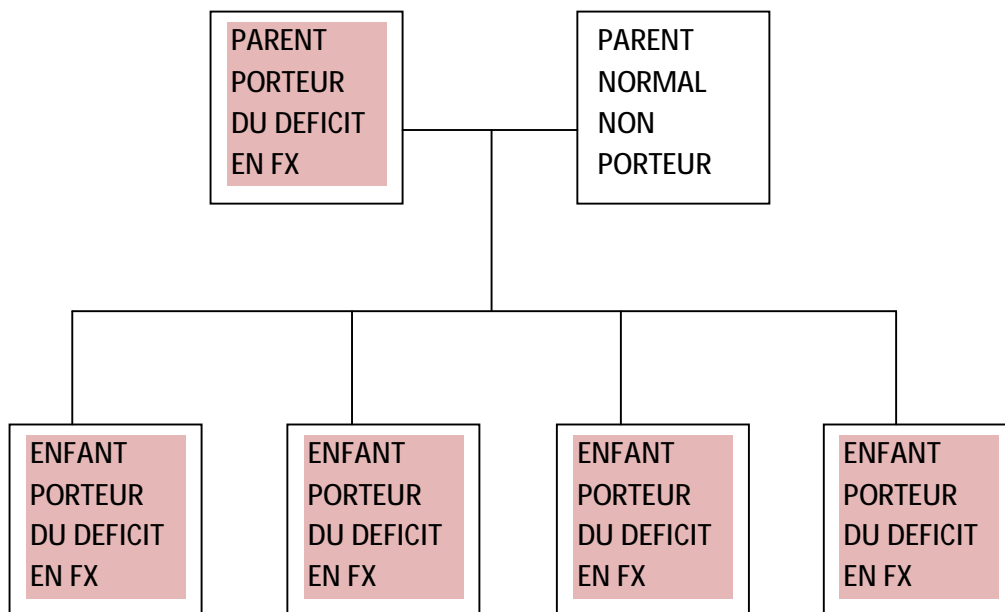


Illustration5 :

Montre ce qui se passe lorsque l'un des parents est porteur du deficit et l'autre normal



7. PHYSIOPATHOLOGIE

- Dans la cascade de la coagulation sanguine, le facteur X est clivé pour former le facteur Xa, une sérine protéase active.
- Comme première étape dans la voie commune à la formation de thrombus, le facteur X peut être activé par les produits des deux cascades de coagulation intrinsèque et extrinsèque.
- L'activation par la voie extrinsèque se produit via le complexe du facteur tissulaire et le facteur VIIa.
- L'activation par la voie intrinsèque se produit par l'interaction du facteur IXa et le facteur VIII.
- Les deux voies d'activation nécessite la présence d'ions calcium et une surface de phospholipides.
- Une fois formé, le facteur Xa est alors responsable de la conversion de la prothrombine en sa forme active, la thrombine, qui est responsable de l'activation du fibrinogène et permet la formation de caillots.
- Il fonctionne également dans une boucle de rétroaction positive en activant le facteur V, facteur VII, et le facteur VIII. Le Facteur Xa peut supprimer la cascade de la coagulation en inactivant les facteurs VIII et le facteur tissulaire.
- Le facteur Xa est finalement inactivé en formant un complexe avec l'antithrombine, qui est ensuite soumis à la clairance hépatique.
- Le Déficit en facteur X peut survenir à cause de la synthèse réduite de la protéine, qui est connu sous le nom: état de déficit type I, ou en raison de la production d'une molécule dysfonctionnelle, qui est connu sous le nom : état de déficit type II. L'absence totale du facteur X est incompatible avec la vie.

- Les études de souris knock-out ont révélé un phénotype létal, le décès survenant in utero ou dans les quelques jours de vie(23). Le plus souvent, les mutations faux-sens sont la cause du déficit congénital du facteur X.(24;25)
- La souris knock-out FX avec une délétion de 18 kb du gène FX est décédé de complications hémorragiques in utéro ou dans les 30 premiers jours de vie (19), suggérant que l'absence totale de FX est incompatible avec la vie, ce qui explique peut-être pourquoi un déficit sévère FX est l'un des plus rares des troubles de la coagulation connue.
- La plupart des mutations du gène FX responsable de la maladie de l'homme sont simples substitutions paire de base (9).
- À ce jour, plus de 80 mutations différentes du gène FX ont été identifiés chez les individus présentant un déficit FX (8,9,20,13).
- La plupart de ces mutations sont spécifiques (à savoir, unique à un patient particulier ou famille).
- Parmi les 102 patients avec des mutations du gène FX dans le Greifswald FX Deficiency Register, 29 mutations différentes de 45 familles ont été identifiées.
- Vingt-six de ces mutations sont faux-sens , deux sont des microdélétions et une est une mutation du site d'épissage.
- Les sites les plus courants de mutations ont été localisés sur le domaine Gla (exon 2) et le site catalytique (exons 7 et 8).
- Relativement, les mutations récemment identifiés comprennent :
 Gly366Ser, Arg347His, Phe31Ser, Gly133Arg, Val196Met, Gly204Arg, Glu51Lys, et Cys364Arg.(26;27;28;29;30;31;32)

- Chez un patient japonais avec un déficit en facteur X, l'analyse moléculaire a révélé une mutation homozygote du Glutamine en glycine au niveau du résidu 32, qui subit normalement une gamma-carboxylation au sein du domaine riche de l'acide gamma-carboxyglutamique (33).
- Une patiente en France avec un déficit en facteur X a été identifiée comme étant homozygote pour une mutation dans l'exon VIII, due à une substitution de la sérine 334 par la proline. (34)
- Cette mutation est probablement responsable de modifier l'orientation du site de clivage du facteur X, ce qui empêche l'activation de la molécule.
- Autres conséquences signalées de cette mutation, notamment :
 - + l'interférence avec le repliement des protéines.
 - + La perturbation des liaisons disulfure.
 - + l'inhibition de sites de liaison.
- Dans le déficit du facteur X, il existe plusieurs variantes alléliques à noter :
 - FX San Antonio :

Découvert par Reddy et ses collègues en 1989, et qui ont trouvé 2 changements génétiques dans le facteur X chez un patient hétérozygote composite présumé avec déficit en facteur X.

Un changement s'est traduit par la substitution de la cystéine (TGC) pour l'arginine (CGC) à l'acide aminé 366 dans l'exon 8. Cette mutation, dans le domaine catalytique, pourrait influencer sur la formation d'un pont disulfure et donc entraîner une réduction de l'activité du facteur X. Il s'agissait de la première caractérisation du déficit en facteur X au niveau moléculaire. (21)

- FX santo domingo :

Dans la famille d'un patient de 16 ans, originaire de Saint-Dominique, République dominicaine, avec une hémorragie sévère, Watzke et ses collègues en 1991, ont trouvé une homozygotie pour une transition de G en A sur l'exon 1 au codon -20 (la numérotation des alanines au NH₂-terminale de la protéine mature comme +1), résultant de la substitution de l'arginine pour la glycine à l'extrémité de la partie carboxy-terminale du peptide signal.

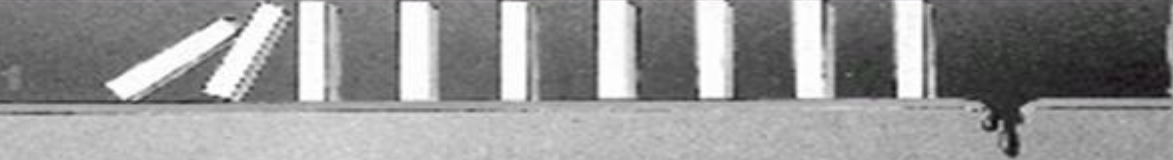
Cet acide aminé se trouve près du site de clivage présumé de la peptidase signal, et depuis Watzke et ses collègues en 1991 ont alors formulé l'hypothèse que la mutation pourrait empêcher le clivage par le peptide signal, qui à son tour porte atteinte à la sécrétion de la protéine appropriée. Ils ont été en mesure de prouver cette hypothèse en comparant l'expression ADNc de type sauvage et mutant du facteur X dans une lignée cellulaire de rein humain.

Racchi et ses collègues en 1993 ont montré que le ciblage et le transport du facteur X (Santo Domingo) pour le réticulum endoplasmique ont été fonctionnellement indissociables de l'élimination du peptide signal par la peptidase signal.

Ainsi, l'incapacité de la peptidase signal de cliver le facteur X (Santo Domingo) est directement responsable de l'absence de circulation du facteur X et conduit à la diathèse hémorragique chez les personnes atteintes de cette mutation.(22)

Normale

Les facteurs de coagulation sont activés lorsqu'il y a rupture d'un vaisseau.



Un facteur active le suivant ; un caillot se forme.



Déficiencia en factor X



Le facteur X est déficient.
L'activation s'arrête ; aucun caillot n'est formé.

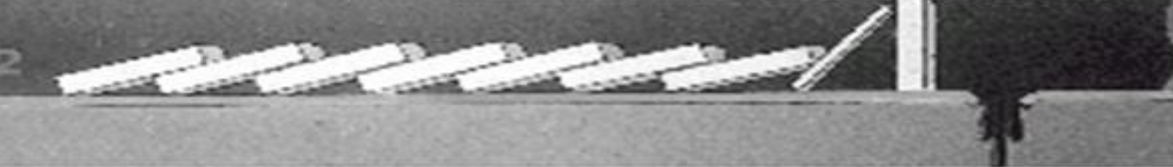


IMAGE MONTRANT L'ACTIVATION DES FACTEURS
DE LA COAGULATION ET LE DÉFICIT EN FACTEUR X

8. DIAGNOSTIC CLINIQUE DU DEFICIT EN FACTEUR X

- Les manifestations cliniques du déficit en Facteur X de la coagulation dépendent du degré du déficit en FX.
- Les informations cliniques sur le déficit en Facteur X de la coagulation se sont améliorées depuis que plusieurs registres ont été élaborés, dont le registre de GREISFWALD élaboré en Europe et en Amérique latine(48), le Rare Bleeding Disorder Register en Amérique du nord (49), le Population Registries Of Inherited Bleeding Disorders From The UK Hémophilia Centre Directors Organization en Grande Bretagne (50) et l' Hemophila Surveillance System en Iran (10).
- Le déficit en facteur X se manifeste par des signes hémorragiques variés. Les formes hétérozygotes restent asymptomatiques le plus souvent.
- Les homozygotes ont une tendance hémorragique variable selon l'activité du facteur X.
- Dans les cas de notre étude, les parents sont non consanguins mais porteurs de du déficit, et n'ont jamais déclaré aucune manifestations cliniques.
- Pour leurs enfants les manifestations sont presque les mêmes pour les 3, on retrouve un saignement ombilical lors de la chute du cordon, des ecchymoses, des gingivorragies lors de la chute ou de la poussée dentaire.

8.1 RELATION ENTRE PHENOTYPE CLINIQUE ET SEVERITE DU DEFICIT

- Le Déficit en facteur X produit une tendance aux saignements variable, mais les patients présentant un déficit sévère en FX ont tendance à avoir les symptômes les plus graves similaires à celles du déficit en FVIII et FIX.

- Sur la base des niveaux plasmatiques de l'activité coagulante du FX notée (FX: C), mesurée par un temps de Quick-test basé sur l'utilisation de thromboplastine de lapin et FX-plasma déficitaire, les patients ont été classés en trois niveaux(51):
 - sévère (FX: C, <1%).
 - modérée (FX: C, 1% - 5%).
 - légère (FX: C, 6% -10%) .
- Les niveaux supérieurs à 20% sont peu fréquemment associés à des saignements.
- Les hémorragies intracrâniennes (HIC), les saignements gastro-intestinaux et les hémarthroses, sont peu fréquentes chez les patients dont FX: C > 2%.
- Dans le registre Greifswald du déficit en Facteur X , le niveau médian de FX chez les patients symptomatiques était de 13,3%.
- Parmi les patients atteints d'un déficit du facteur X à des taux de C <10%, contrairement à l'hémophilie modérée ou sévère A ou B les symptômes hémorragiques sont cutanéomuqueux comme des épistaxis et des ménorragies se produisant dans la majorité des cas.
- En outre, les patients présentant un déficit modéré ou sévère peuvent avoir des symptômes semblables à ceux de l'hémophilie A et B, y compris hémarthrose, hémorragie intracrânienne, hémorragie gastro-intestinale.
- Cependant les patients connus génétiquement hétérozygotes sont généralement asymptomatiques mais peuvent avoir des symptômes tels des saignements mineurs cutanéomuqueux.

8.2 SIGNES FONCTIONNELS

8.2.1 MANIFESTATIONS CLINIQUES GENERALES

- À la différence des déficits des facteurs FVIII et FIX, les symptômes de saignements les plus fréquents chez les patients atteints de déficit en FX sont dans la plupart des cas cutanéomuqueux:
 - épistaxis.
 - une tendance aux ecchymoses.
 - saignements des gencives.
- Des Ménorragies ont été rapportées chez 10-75% des femmes présentant un déficit sévère FX (52 ; 48 ; 53) .
- Les niveaux de FX augmentent chez les femmes enceintes non-affectées(54), mais les femmes présentant un déficit en FX ont révélé des saignements utérins, une perte de fœtus et des hémorragies du post-partum.
- Parmi les 14 grossesses rapportées chez les femmes avec FX homozygote, il y a eu deux cas de fausses couches et deux hémorragies post-partum(55).

ü Hémorragies externes

- Le sang est visible.
- L'enfant saigne souvent de la bouche : gingivorragies lors (brossage des dents trop intense, morsure de la muqueuse des joues à l'occasion de la mastication...). C'est le cas de notre 1^{ère} et 3^{ème} observation.
- Il peut aussi saigner du nez à l'occasion d'un rhume ou après une exposition prolongée au soleil (épistaxis). C'est le cas de notre 2^{ème} observation.
- La présence de sang dans les urines (hématurie) et dans les selles.
- Des ménorragies chez la jeune fille peuvent aussi être rencontrées.

- Le Saignement du cordon ombilical est aussi un symptôme commun lors de la période néonatale, ayant été rapportés chez 28% des patients avec des niveaux FX <10% ,(51) comme c'est le cas pour notre troisième observation.

ü Hémarthroses

- Le sang s'écoule à l'intérieur d'une articulation (genou, cheville, coude, doigt) et finit, en l'absence de traitement substitutif, par la "bloquer".
- Cette hémorragie peut être provoquée par un traumatisme (coup, chute) ou faire suite à un effort prolongé (longue marche, pratique d'un sport, port d'une charge importante). Elle peut aussi être spontanée.
- L'Hémarthrose a été constatée chez 69% des patients iraniens avec des niveaux FX <10% (51).
- Plusieurs patients présentant un déficit modéré à sévère du FX ont révélé des hémarthroses récurrentes avec le développement de l'arthropathie hémophile.

ü Hémorragies internes

- Des Hémorragie intracrâniennes ont été rapportées dans 9-26% des patients et est très fréquente au cours de la période néonatale. Ceci reprend le cas de notre 3eme observation lorsque le petit garçon a présenté une hémorragie intra ventriculaire suite à un trauma crânien.
- Le cas d'une hémorragie sous-durale survenant in utéro à 35 semaines de gestation chez un fœtus.

8.2.2 AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES

- les patients atteints de déficit constitutionnel en facteur X peuvent rapporter des cas similaires dans la famille ou des antécédents de troubles hématologiques.
- La symptomatologie peut inclure plusieurs autres manifestations telles:
 - hémorragies prolongées après la circoncision.
 - avortement spontané au premier trimestre.
 - hémorragies du post-partum.
 - hémorragies abondantes pendant ou après une chirurgie ou un traumatisme.
 - pseudotumeurs.
 - hémorragies dans les tissus mous, les muscles, et de l'intestin.
- Ces symptômes sont rapportés à des fréquences variées par différentes séries.
- Les cas familiaux sont très rarement rapportés dans la littérature.

Tableau montrant la prévalence des symptômes hémorragiques au cours
du déficit en facteur X.

SYMPTOMES	Hermann et all (n=35)	Acharya et all (n=19)	Peyvandi et all (n=32)	Anwar et all (n=20=	Notre etude (n=3)
ECCHYMOSES	18 (51%)	45%	NR	9 (45%)	2 (100%)
EPISTAXIS	12 (34%)	NR	23 (72%)	7 (35%)	1 (100%)
GINGIVORRAGIES	12 (34%)	NR	NR	7 (35%)	2 (95%)
MENORRAGIES	9/12 (75%)	4-9%	4/8 (50%)	1/10 (10%)	-
SAIGNEMENT GASTRO- INTESTINAL	4 (14%)	NR	12 (38%)	2 (10%)	-
HEMATURIE	3 (9%)	-	8 (25%)	1 (5%)	-
HEMATHOME	16 (46%)	27%	21 (66%)	NR	-
HEMARTHROSE	14 (40%)	-	22 (69%)	1 (5%)	-
HEMORRAGIE- CEREBRALE	9 (26%)	15%	3(9%)	NR	1 (89%)
CHUTE DU CORDON OMBILICAL	NR	NR	9 (28%)	3 (15%)	2(35%)
CIRCONCISION	NR	NR	NR	3/10 (30%)	-

NR : NON RAPPORTE.

8.3 EXAMEN PHYSIQUE

- Le déficit en facteur X de la coagulation retentit négativement sur l'état hémodynamique du patient.
- En plus de la tachycardie, l'hypotension, on retrouve une pâleur cutanéomuqueuse révélant une anémie plus ou moins sévère selon l'activité du facteur X.
- L'examen physique du patient, ayant un déficit en facteur X peut révéler des pétéchies, ecchymoses, ou les deux, qui apparaissent souvent dans les cas d'un traumatisme mineur.
- Les Patients en ambulatoires peuvent avoir des pétéchies ou des ecchymoses dans la région de la cheville, tandis que les patients alités peuvent en avoir sur le dos.
- Les Pétéchies peuvent se développer à mesure de la pression sanguine dans la zone sous le brassard.
- En outre, les patients peuvent suinter du site de ponction veineuse.
- Les patients présentant une hémorragie active peuvent également être vus dans les départements d'urgence.

Ce tableau regroupe les différents types de saignement :

TYPE DE SAIGNEMENT	SIGNES ET SYMPTOMES	CONSEILS
TETE-un saignement au cerveau est très grave.	<ul style="list-style-type: none"> • Mal de tête • Trouble de la vision • Nausées et vomissements • Changement de la personnalité • Somnolence • Perte d'équilibre • Maladresse • Evanouissement • Convulsion 	Tous signes et symptômes inhabituels pour la personne devraient être rapportés à l'équipe médicale afin que le traitement qui s'impose soit administré dans les plus brefs délais.
COU	<ul style="list-style-type: none"> • Douleur au cou ou à la gorge(enflure, difficulté à avaler, difficulté à respirer) 	Une infection de gorge peut provoquer un saignement.
POITRINE	<ul style="list-style-type: none"> • Douleur dans la poitrine • Difficulté à respirer • Toux, sang dans les expectorations. 	Ce type de saignement est extrêmement rare.
ABDOMEN	<ul style="list-style-type: none"> • Douleur de l'abdomen ou du bas du dos • Nausées et vomissements • Sang dans les urines • Sang dans les selles ou selles noires 	Tous signes et symptômes inhabituels pour la personne devraient être rapportés à l'équipe médicale afin que le traitement qui s'impose soit administré dans les plus brefs délais.
ARTICULATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Douleur du membre à la mobilisation et même au repos, ecchymose ou hématome parfois absents • Enflure et chaleur à l'articulation • Agitation ou pleurs chez l'enfant à la mobilisation 	Des saignements mal soignés et/ou non contrôlés peuvent mener à des troubles chroniques comme l'arthropathie hémophilique.

9. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU DEFICIT EN FACTEUR X

- Le diagnostic est suspecté sur un taux de prothrombine(PT) bas et un taux de céphaline activé (TCA) allongé, et est confirmé par un taux bas de facteur X.
- Le dosage de l'activité du facteur X permet de mieux apprécier le déficit.
- L'activité fonctionnelle du facteur X (FX: C) est quantifié en effectuant des dilutions avec du plasma déficient en FX.
- Le temps de prothrombine PT peut varier selon le degré du déficit en FX. Cependant des variantes congénitales ont été identifiés, dont les (PT) et (TCA) sont normaux.
- Des essais supplémentaires qui sont disponibles pour la caractérisation des protéines incluent le temps venin de vipère Russell (RVV) .
- Cette RVV est une métalloprotéinase qui activera FX (comme FV, la prothrombine et le fibrinogène) directement et permet de détecter des déficits en facteur X si le plasma déficient en facteur X est utilisé comme substrat.
- Des tests immunologiques, tels que le dosage d'une enzyme-immunosorbant liés, et la mesure de l'antigène du facteur X.
- Des dosages chromogéniques utilisent un substrat chromophore FXa-sensibles qui peuvent être détecté par spectrophotométrie.
- Des dosages immunologiques et chromogènes peuvent louper des cas de dysfonctionnement en FX et ne devrait donc pas être utilisés comme tests de dépistage de déficit en FX.
- Les taux de facteur X sont faibles à la naissance et doivent être comparé avec l'âge et l'âge gestationnel avant qu'aucune déficit ne soit diagnostiqué chez le nouveau-né.
- Les niveaux FX des bébés en bonne santé nés à terme en moyenne 0,40 (SD, 0,14) UI ml⁻¹ et n'approchent les valeurs de l'adulte qu'après 6 mois de l'âge.

- Parce que FX est synthétisé dans le foie, les maladies hépatiques se traduiront par de faibles niveaux de FX, ainsi que les d'autres facteurs produits par le foie tels la prothrombine, FV, FVII et FIX.
- La carence en vitamine K révèle aussi des résultats de taux faibles de FX, FVII et FIX.

En résumé :

- Le temps de prothrombine (PT) est bas chez les patients avec déficit en facteur X.
- Le temps de céphaline activée (TCA) est prolongé chez les patients avec déficit en facteur X.
- Le temps de venin de vipère Russell (RVVT) est prolongé chez les patients avec déficit en facteur X; (venin de vipère Russell clive le facteur X et produit le facteur Xa active).
- Le temps de saignement est dans la fourchette de référence chez les patients avec déficit en facteur X.
- Les tests fonctionnels et antigéniques du facteur X :
Les niveaux fonctionnels et antigéniques sont diminuées chez les patients avec un déficit de type I en facteur X (synthèse réduite du facteur X). Dans un le déficit type II du facteur X, le niveau fonctionnel est diminué et le niveau antigénique varie au sein de la gamme de référence jusqu'à une baisse du niveau (production du facteur X dysfonctionnel).
- Analyses des autres facteurs de coagulation :
Dans le déficit en facteur X isolés, des dosages des autres facteurs de la coagulation devrait révéler les niveaux au sein de leurs valeurs de référence respectives.

En cas de déficit en facteur X en raison de la carence en vitamine K ou l'utilisation d'antagoniste de la vitamine K, les dosages des autres facteurs de coagulation révèlent des diminutions dans les facteurs vitamine K dépendants (facteur II, facteur VII, facteur IX, le facteur X, protéine C).

Les maladies du foie entraîne une diminution des niveaux de plusieurs facteurs de coagulation.

10. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- Les déficits congénitaux en facteur X sont à distinguer des déficits acquis.
- Le déficit acquis en facteur X a plusieurs causes possibles. Parce que le facteur X est synthétisé dans le foie, une maladie hépatique sévère peut avoir un impact considérable sur la teneur en protéines.
- Une Carence en vitamine K peut aussi entraîner une diminution des taux du facteur X. La vitamine K, qui est produite par la flore entérique, peut être affectée par la malabsorption intestinale, l'obstruction des voies biliaires, ou l'administration d'antibiotiques.
- La Carence en vitamine K peut être iatrogène induite par l'administration d'antagonistes de la vitamine K.
- La Carence en vitamine K peut aussi être observée chez les nouveaux nés.
- En général, une maladie du foie et l'insuffisance des niveaux de vitamine K peuvent induire des déficits de plusieurs facteurs de coagulation.
- Le Déficit en facteur X a été rapporté en association avec un certain nombre d'autres conditions médicales. Le Déficit en facteur X se produit dans environ 8% des patients atteints d'amyloses (17 ;35).
- Le facteur X se lie aux fibrilles amyloïdes et a une demi-vie raccourcie dans le plasma. (36 ; 37)
- Le Déficit en facteur X a également été rapporté en association avec le myélome(38), probablement en raison de la liaison de la protéine aux chaînes lumineuses circulantes. Des diminutions dans les niveaux du facteur X ont été notées en liaison avec Mycoplasme pneumoniae(39), lupus anticoagulant(40), l'administration du valproate de sodium(41), infection des voies Respiratoires(42), et leprosy(43).

- D'autres rapports à propos du déficit acquis du facteur X notés chez les enfants atteints de graves brûlures(44) et de l'administration de la thrombine topique(45).
- Le déficit acquis du facteur X a également été rapportés en association avec la leucémie et d'autres processus néoplasiques.(46 ;47)
- A différencier aussi de l'hémophilie, qui est une maladie récessive liée au chromosome X :

C'est une anomalie constitutionnelle de la coagulation en rapport avec un déficit de l'un des facteurs de la coagulation suivant : XII/ XI/ IX/ VIII ; ou la présence d'anticoagulant contre l'un de ces facteurs.

Les manifestations cliniques sont proportionnelles au déficit. Elles correspondent aux hémorragies qui peuvent atteindre chacun des organes surtout les articulations et les muscles.

Il existe plusieurs types :

- +hémophilie A qui est une mutation du gène VIII.
- +Hémophilie B qui est une mutation du gène IX.
- +Hémophilie C qui est une mutation du gène XI.

Autres diagnostics différentiels :

- Déficit en facteur II / IX / V / VII / VIII / XI / XIII.
- Purpura thrombocytopénique immunitaire.
- Purpura thrombocytopénique thrombotique.
- Myélome Multiple.
- Coagulation intravasculaire disséminée.
- Dysfibrinogénémie .
- Syndrome myélodysplasique.
- La maladie Osler-Weber-Rendu
- Hypergammaglobulinémie de Waldenström.
- Syndrome de Wiskott-Aldrich .
- Syndrome hémolytique et urémique.

11. TRAITEMENT

11.1 TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

- En raison de la rareté de la carence en FX, les directives de gestion fondées sur des preuves font défaut.
- Les lignes directrices pour la gestion du déficit en FX et d'autres troubles rares de la coagulation basés sur la littérature et les expériences cliniques étendues ont été publiées par l'organisation des médecins au centre d'Hémophilie du Royaume-Uni. (56)
- Pour les saignements mineurs, les thérapies d'actualité et les agents antifibrinolytiques peuvent être suffisantes comme traitement :

Ø Une poudre à libération rapide, qui est un polymère hydrophile (Biolife; LLC, Sarasota, FL, USA), peut être utile dans le traitement de saignements de nez et une préparation en colle de fibrine peut être utilisée sur les sites chirurgicaux pour obtenir l'hémostase locale.

Ø L'acide Aminocaproïque (Amicar; Pharmaceuticals Xanodyne Inc, Newport, KY, USA) peut être utilisé comme un rince-bouche (15 ml toutes les 6 h) ou par voie orale (50-100 mg /kg), maximum de 3 g toutes les 6 h pour les saignements de la bouche (gingivorragies) ou les saignements de nez récurrents.

L'acide aminocaproïque est également rapporté pour être efficace dans le traitement des ménorragies idiopathiques et est utilisé, avec généralement de bons résultats chez les femmes présentant des troubles hémorragiques.

Ø L'acide tranéxamique est un agent antifibrinolytique mieux toléré et plus puissant (dose orale est de 15 mg/kg) ou 1 g toutes les 6-8 h).

Bien qu'une préparation orale n'est pas actuellement disponibles aux États-Unis, il ya des procès en cours aux États-Unis même, étudiant une formule à libération prolongée de l'acide tranéxamique (XP12B; Pharmaceuticals Inc Xanodyne) chez une femme en bonne santé présentant des ménorragies.(57)

11.2 TRAITEMENT SUBSTITUTIF

- Le traitement du déficit en facteur X est individualisé pour chaque patient.
- Toutefois, le rétablissement du facteur X circulant à des niveaux de 10-40% de la normale est généralement possible.
- En outre, chez les patients présentant un déficit en facteur X acquis, le traitement de la cause sous-jacente peut résoudre le trouble. L'indication d'un traitement substitutif dépend du risque hémorragique et de sa sévérité ainsi que de la concentration sérique de ce facteur.
- Cependant le facteur X est non disponible commercialement sous forme de concentré, alors il est fournit par le plasma frais congelé (PFC) et le complexe prothrombique humain (PCC) qui contient les 4 facteurs vitamine-K dépendants (II, VII, IX et X).
- La perfusion de plasma frais congelé est généralement suffisante pour traiter les épisodes les plus hémorragiques.
- La posologie est de 20 à 40 UI/kg et la durée du traitement dépend de la sévérité du déficit, de la localisation du saignement et du type de traitement à mettre en route (préventif ou curatif) ainsi que de l'état clinique et biologique du patient. Une dose de charge de 15-25 ml/ kg est administrée par voie intraveineuse.

- En raison de la demi-vie relativement longue du facteur X, qui est de 20 à 40h et qui varie selon les individus et selon les doses administrées(58), la dose de charge peut être suivie par des doses d'entretien de 3-6 ml/ kg par voie intraveineuse tous les 12à24 heures, ce qui permet de maintenir le facteur X à un taux de 10% à 20%.(59)
- L'administration de la vitamine K peut être utile chez certains patients avec un déficit en facteur X acquis, mais il a été amplement démontré que les patients ayant un déficit congénital en facteur X ne répondent pas à la vitamine K.
- Le cryoprécipité ne contient pas de facteur X et par conséquent, inefficace en cas de déficit en facteur X.

A SAVOIR :

- Le PCC est un concentré d'origine plasmatique, qui a subi des procédures d'inactivation virale pour diminuer le risque de transmission virale.
- Les PCC doivent être utilisées avec prudence afin d'éviter des niveaux de facteur X de plus de 50% de la normale, ce qui peut entraîner des épisodes thromboemboliques.
- L'administration du PFC a été associée à des réactions allergiques et des lésions pulmonaires post-transfusionnelles.
- Aucun cas n'a été rapporté avec des anticorps inhibiteurs de FX chez les patients avec un déficit congénital en facteur X traités par PFC ou PCC.
- La surveillance des niveaux du F X et F IX est nécessaire pendant le traitement à long terme ou durant la période postopératoire pour éviter un surdosage et risque de thrombose.
- L'utilisation de traitement antifibrinolytique adjuvant doit être évitée pendant le traitement avec PCC en raison d'un risque accru de thrombose.
- Les patients avec des niveaux de FX > 10% sans notion de saignements importants ne peuvent pas exiger de traitement.(60)
- Seul un cas rapporté depuis 1985, avec un niveau de FX 9-17% traité par du PFC qui a été suffisant pour contrôler les saignements mineurs .(61)

- Une chirurgie d'urgence pour hémopéritoine a été exécutée en toute sécurité avec l'utilisation du PCC pour atteindre un niveau de 35%, suivie par PFC pour maintenir les niveaux de FX à 10-20% durant 6 jours dans la période post-opératoire .(61)
- Un hématome sous-dural a été évacué chez un enfant après le traitement avec 10ml/kg de plasma toutes les 8 heures pendant 10 jours(62) .Un cathéter veineux central a été placé sans complications hémorragiques en utilisant PCC (40-80 IU/kg) donnée tous les deux jours, avec le maintien d'un niveau FX > 50% .(56)
- Treize grossesses chez les femmes homozygotes avec un déficit en FX ont été rapportées dans la littérature, et toutes ont été traitées avec PFC, PCC ou plasmaphérèse avant la délivrance et certaines ont reçu d'autres doses après l'accouchement(63).
Malgré ce traitement, le taux de complications était relativement élevé, y compris deux cas d'hémorragie de post-partum. Aucune des femmes n'a été signalé avoir eu une thrombose.
- Bien que la thérapie de remplacement prophylactique ait été utilisé chez des patients déficients en FVIII et FIX pour prévenir les hémarthroses récurrentes et de l'ICH, ces stratégies ont été récemment tenté chez des patients avec un déficit en FX.

- Les rapports de Kouides et Kulzer sur un patient présentant une hémarthrose récurrentes traités avec Profilnine-SD (USA Grifols, Division Bioscience, Los Angeles, CA, USA;) à dose de 30 F IX kg/U deux fois par semaine, qui n'avait qu'un seul traumatisme induisant des saignements épisodiques au cours des 23 mois de la période du suivi.

Le niveau résiduel FX établi 48 h après la perfusion était de 30% et le patient n'a pas eu de complications thrombotiques.

- Sept patients dans le registre Greifswald du déficit en facteur X ont été lancés à la prophylaxie pour les maladies articulaires et ont été traités avec 15-20 FX U/kg ; (CSL Behring, King of Prussia, PA, USA) une fois par semaine. (67)

La posologie a été augmentée à 2-3 fois par semaine pour prévenir les saignements et deux patients ont nécessité le traitement chaque jour.

- Un enfant de 21 mois avec des hémorragies intracrâniennes récurrentes a été traité par 40 F IX U/kg du PCC deux fois par semaine et avait un niveau pré-infusion de 7% et une post-infusion de 85% sans saignement tout en suivant ce régime.

- Toutefois, deux autres jeunes enfants atteints de CIH, chez qui le PCC a été administré de façon hebdomadaire ou deux fois par semaine a été insuffisant pour empêcher l'ICH récurrente. (64)

- Quatre enfants irlandais avec un déficit FX sévère ayant des symptômes hémorragiques ont été traités avec PCC (BPL 9A, Laboratoire Bio Products, Elstree, Herts, Royaume-Uni et Prothromplex; Baxter, Vienne, Autriche), à 70 U/kg 1 à 2 fois par semaine, n'avait pas de saignements lorsque les niveaux de FX ont été maintenues plus de 5% .(64)

Des études de survie sur l'un des deux enfants ont trouvé une demi-vie de 16,7 à 27 h et les auteurs suggèrent que le dosage peut être fondée sur la pharmacocinétique.

- Le facteur VII activé recombinant (rVIIa) a été rapporté pour être efficace dans le traitement des saignements de la peau et des hémorragies musculaires persistantes chez un patient ayant un déficit acquis du FX à la suite d'une amylose .(65)

Parce que FX est un substrat pour rVIIa, il a été suggéré qu'il peut s'avérer inefficace en cas de graves FX déficit.(66)

Commercial factor clotting products that contain factor X

Product name	Manufacturer	Factor units/100 U of fa		
		II	VII	IX
Factor X P [†]	CSL Behring, King of Prussia, PA, USA	0	0	100
Factor IX HS	CSL Behring, King of Prussia, PA, USA	100	20	100
Profilnine SD	Grifols USA, Biocience Division, Los Angeles, CA, USA	148	11	100
Proplex T	Baxter Pharmaceuticals, Deerfield, IL, USA	50	400	100
Bebulin VH	Baxter Pharmaceuticals, Deerfield, IL, USA	120	13	100
FEIBA	Baxter Pharmaceuticals, Deerfield, IL, USA	Variable amounts of activa		

*Modified from Roberts and Bingham [1].
[†]Licensed in Switzerland.
[‡]Actual factor X content is included on the product label.

Tableau représentant les différents produits utilisés avec les doses usuelles.

LE PRODUIT	LA DOSE	LES CONTRE-INDICATIONS	DURANT LA GROSSESSE	LES MISES EN GARDE
LE PLASMA FRAIS CONGELE	Dose d'attaque : 10 à 20ml/kg en intraveineuse Dose de maintien : 3 à 6ml/kg en intraveineux tous les 12-24h	Allergie documentée Allergie connue	Utilisation sécuritaire durant la grossesse	La contamination virale et infectieuse est possible mais peu probable en raison des tests de dépistage sur les produits sanguins
LES CONCENTRES DE PROTHROMBINE SONT FAITS A PARTIR DE PLASMA HUMAIN REGROUPE. ILS CONTIENNENT DU FII VII IX ET X DES PROTEINES ET UNE PETITE QUANTITE D HEPARINE POUR PROTEGER CONTRE LES THROMBOSES	La dose doit être déterminée selon l'ampleur du saignement ; Dose habituelle : 50 à 125U/kg		Sécurité non documentée pour utilisation durant la grossesse	Risque de complications thromboemboliques et de réaction d'hypersensibilité Ne pas utiliser avec des antifibrinolytiques
VITAMINE K	Utilisé surtout pour les patients ayant un déficit en F X acquis			

- Chez nos patients, le PFC a permis un arrêt du saignement et une augmentation du TP.

NB :

- Une issue fatale est possible en cas de déficit en facteur X en raison d'une hémorragie massive résultant d'un traumatisme ou à la suite d'une chirurgie si des précautions appropriées ne sont pas prises.
- Des cas d'hémorragies intracrâniennes à la fois fatales et non fatales, périnatales et infantiles ont été rapportés. Un de nos patients est décédé suite à une hémorragie intracrânienne, l'autre suite à une décompensation d'une anémie sévère.

Recherche / traitement expérimental de drogue nouvelle protocoles de recherche

(IND)

- Les Centres for Disease Control Universal Data Collection study de patients atteint d'hémophilie qui implique une étude longitudinale, incluant la gamme de série du mouvement d'évaluation et de dépistage des maladies infectieuses, est un protocole continu pour les patients américains atteints du déficit en FX.
- Une étude parallèle des compilations obstétrique et gynécologique à propos de femmes ayant hérités des troubles de la coagulation, y compris les déficits en FX, est également prévue.

12. PREVENTION

12.1 Diagnostic prénatal

- le diagnostique prénatal se fait rare et aucun laboratoire d'analyses n'offre cette prestation.
- Mais son utilité reste très importante surtout dans le cas de mariage consanguins.
- Une étude dans le Département de pédiatrie, Université de Pennsylvanie, School of Medicine and The Children's Hospital of Philadelphia, USA, à propos d'une famille dans laquelle il a été possible d'effectuer un diagnostic prénatal du déficit congénital récessive en facteur X en utilisant la détection directe des mutations.
- Dans une famille où les deux parents étaient connus pour être des porteurs du déficit en facteur X, l'ADN foetal a été obtenu à partir d'une grossesse en cours par CVS dans le premier trimestre.
- Le séquençage Direct de l'ADN a été utilisé pour détecter une mutation préalablement identifiés du facteur X.
- Notre étude prédit que le foetus en question peut être un porteur hétérozygote de déficit en facteur X, ce qui a été démontré à la naissance.
- Il s'agit du premier cas de diagnostic prénatal du déficit en facteur X .

12.2 Diététique

- Pas de restrictions alimentaires nécessaires chez les personnes avec déficit en facteur X. Les patients sont priés de réduire la consommation d'alcool pour réduire le risque de maladie du foie.

12.3 Activité physique

- L'activité doit être adaptée selon la gravité du déficit en facteur X et la présence ou l'absence de symptômes. En raison du risque d'hémorragie suite à un traumatisme, des activités avec des niveaux élevés de contact physique ne sont pas recommandés.

13. PROPHYLAXIE

- La carence de FX est l'un des troubles de la coagulation congénitale rare, ce qui entraîne un phénotype clinique variable.
- La base moléculaire pour le déficit en FX est caractérisée par un grand nombre de mutations et de polymorphisme du gène.
- Le registre Greifswald du déficit en FX a débuté en 1998 et vise à étudier la relation entre les mutations génétiques et la sévérité clinique de la maladie.
- À ce jour, 34 des 102 patients ont été traités pour des manifestations hémorragiques graves ou pour des interventions chirurgicales ;
- Seuls sept patients, dont six sont des enfants, reçoivent une prophylaxie régulière avec le facteur IX (FIX) concentré (FIX HS, ZLB Behring; contenant également environ 800 IU FX) ;
- Dans tous les cas, les épisodes hémorragiques sont bien contrôlés.

14. Pronostic

- Le pronostic des patients atteints de déficit en facteur X dépend de l'étiologie et la sévérité de la maladie.
- Bien que le déficit acquis en du facteur X peut être éliminé en traitant la cause sous-jacente, la forme congénitale de la maladie est permanente et parmi les troubles les plus graves de la coagulation.
- En général, les patients avec des niveaux très bas de facteur X ont une plus grande tendance à l'hémorragie et font face à un risque accru de complications potentiellement mortelles.

CONDUITE A TENIR DEVANT UN DEFICIT EN FACTEUR X :

ANAMNESE CORRECTE : Age, Identité, Consanguinité,
ATCDS personnels et familiaux.

DEBUT SYMPTOMATOLOGIE.
CIRCONSTANCE D APPARITION.
TYPE DE SAIGNEMENT: - Abondance/ Durée/ Localisation.

EXAMEN CLINIQUE : - Evaluer l'état hémodynamique.
- Examen cutanéomuqueux.
- Examen somatique général.

BILAN BIOLOGIQUE : - Bilan d'Hémostase :
+TP Bas.
+TCA Allongé.
-Hémogramme : Anémie
-Dosage Facteur X : F(X) Bas (VV :70-130%)

PEC : -Traitement Symptomatique pour Formes Mineures :
+Acide Aminocaproïque.
+Acide Tranexamique.
-Traitement substitutif : +PFC = 20à40 UI/KG avec une dose initiale de charge.

CONCLUSION

Malgré sa grande rareté, le déficit congénital en facteur X reste une pathogénie à conséquences très grave qui mettent en jeu le pronostic vital de l'enfant.

Le déficit congénital en facteur X de la coagulation chez l'enfant doit être suspecté devant tout syndrome hémorragique isolé.

Les hémorragies sont d'autant plus sévères que le taux de facteur X est bas.

Le diagnostic est essentiellement clinique et biologique.

Un taux bas du TP, un TCA, et un temps de venin de vipère Russell(RVVT) allongés doivent inciter à doser entre autres ce facteur.

Les patients hétérozygotes sont généralement asymptomatiques.

Le traitement symptomatique peut être utile devant des manifestations mineures.

Il n'existe pas de facteur X disponible commercialement sous forme concentré.

Cependant le traitement substitutif peut se baser sur le PFC et le PCC qui contiennent les 4 vitamine-K dépendants (II ;VII ;IX ;X).

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

La description de cas familiaux impose une surveillance clinique dans la fratrie d'un enfant atteint et un dépistage biologique si signe d'appel.

RESUME

Le déficit congénital en facteur X de la coagulation est l'une des rares causes de l'hémorragie chez l'enfant. A travers trois observations et à la lumière de la littérature, les auteurs proposent de discuter les particularités cliniques, biologiques et évolutives de cette affection.

Il s'agit de 3 enfants d'une même famille; une fille de 7 ans, un garçon de 3 ans et un nouveau né de sexe féminin âgé de 7 jours, nés de parents non consanguins. L'aînée de la fratrie est décédée suite à une hémorragie foudroyante. La maladie s'est révélée chez le garçon par des épistaxis, gingivorragies et ecchymoses et très tôt chez la cadette par un saignement lors de la chute du cordon. Sur le plan biologique, il s'agit d'un TP bas et d'un temps de céphaline activé (TCA) allongé, le bilan hépatique est strictement normal et le dosage des facteurs X est bas chez les 3 enfants. Les patients ont bénéficié de transfusions de plasma frais congelé (PFC) et de culots globulaires avec des gestes hémostatiques. Malheureusement l'évolution a été fatale chez les 3 patients.

Mots-clés : trouble de coagulation, facteur X, hémorragie, enfant

SUMMARY

Congenital Factor X (FX) deficiency is one of the rarest causes of the hemorrhage in the child. Through four observations and in the light of the literature, the authors propose to discuss the clinical, biological and evolutionary characteristics of this affection. It is 3 children about the same family; a 7 year old girl, a 3 year old boy and again born from female sex 7 days old, born no consanguineous parents. The eldest died of bleeding stroke. The disease was revealed at the boy by epistaxis, gingivorragies and bruises and very early in the youngest by a bleeding during the fall of the umbilical cord. Biologically, it is a low TP and of a céphaline rate activated (TCA) long, the hepatic assessment is strictly normal and factors X is low. The patients received transfusions of frozen fresh plasma and red blood cells with haemostatic gestures. Unfortunately the outcome was fatal in the first 2 children. The 4th observation concerns a 4,5 year old girl, who presented a secondary anemia to a hemorrhagic syndrome of average abundance makes primarily epistaxis. A biological assessment showed a TP is low, a lengthened TCA and factor X is lower than 5%. The treatment consisted with transfusions of frozen fresh plasma associated with a globular transfusion to compensate for blood loss.

Keywords: coagulation disorder, factor X, bleeding, child

ملخص

الخصائص الخلقية في العامل X لتخثر الدم هو احد العوامل النادرة للنزيف عند الطفل.
عبر 3 ملاحظات سريرية و على ضوء البحوث العلمية يقترح العلماء مناقشة الخصائص
السريية البيولوجية و التطورية .
الاطفال الثلاثة من عائلة واحدة بنت 7 سنوات ولد 3 سنوات و رضيع ل7 ايام من ابيوين
بدون صلة قرابة.
الاكبر توفيت بنزيف حاد. ظهر المرض عند الولد برعاف نزيف اللثة و كدمات. اما
الرضيع فقد ظهرت الاعراض في وقت مبكر بنزف الحبل السري.
على المستوى البيولوجي TP ضعيف و TCA مطول.
الفحص الكبدي سليم ونتيجة العامل X منخفضة جدا عند الاطفال 3
تلقى المرضى حقن PFC و CG مع ايقاف النزيف لكن النتيجة كانت مميتة للاطفال 3.
الكلمات الاساسية
نزيف- العامل X – تخثر الدم- طفل

BIBLIOGRAPHIE

1. PR J.Goudemand(octobre2009).
2. Hématologie biologique (Pr Marc Zandecki) Faculté de Médecine – CHU 49000 Angers France Sampol J. *Manuel d'hémostase* (1995), Elsevier.Samama MM. *Hémorragies et thromboses* (2004), Masson.
(Jérémie GERARD, février2006)
3. Hématologie ;J. F. Schved Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes.
4. EMILE C . CONNARD J. HORELLOU MH. ELALAMY I.Physiologie de l'Hémostase. Hémostase et Thrombose ;Cahier de Formation Bioforma2000 :11-23
5. GUILLIN.MC. ;BEZEAUD A. Physiologie de la coagulation. Manuel d'Hémostase1996.Collection Option BIO :37- 55
6. Diagnosis and treatment of inherited factor X deficiency D. L. BROWN* and P. A. KOUIDES_
Department of Pediatrics, University of Texas Health Science Center in Houston, Houston, TX; and _Mary M.GooleyHemophilia Treatment Center and the Rochester General Hospital, Rochester, NY, USA.
7. Telfer TP, Denson KW, Wright DR. A "new" coagulation defect. Brit J Haematol, JUL 1956; 2: 308–16.

8. Hougie C, Barrow EM, Graham JB. Stuart clotting defect. I. Segregation of an hereditary hemorrhagic state from the heterogeneous group heretofore called "stable factor" (SPCA, proconvertin, factor VII) deficiency; *J Clin Invest* .Mar 1957; 36: 485–96.
9. Peyvandi F, Duga S, Akhavan S, Mannucci PM. Rare coagulation deficiencies. *Haemophilia* 2002; 8: 308–21.
10. Karimi M, Yarmohammadi H, Ardeshiri R, Yarmohammadi. H. Inherited coagulation disorders in southern Iran. *Haemophilia* 2002; 8: 740–4
11. Citak A, Utsel R, Karabocuoglu M, Unuvar A, Uzel N. A rare cause of intracranial hemorrhage: factor X deficiency. *Pediatr Emerg Care*. Oct 2001;17(5):349–50
12. Young TM, Chitnavis BP, Swallow EB, Arya R, Vadher BD. Intracerebral haemorrhage in an adult due to transient factor X deficiency. *J R Soc Med*. Jul 2003;96(7):355–6.
13. Herrmann FH, Navarette M, Salazar-Sanchez L, et al. Homozygous Factor X gene mutations Gly380Arg and Tyr163delAT are associated with perinatal intracranial hemorrhage. *J Pediatr*. Jan 2005;146(1):128–30.

14. Pfeiffer RA, Ott R, Gilgenkrantz S, Alexandre P. Deficiency of coagulation factors VII and X associated with deletion of a chromosome 13 (q34). Evidence from two cases with,XY,t(13;Y)(q11;q34). *Hum Genet.* 1982;62(4):358-60.
15. Pfeiffer RA, Ott R, Taben KD. Clotting factors VII and X as useful markers of terminal deletion of chromosome 13. *Hum Genet.* 1985;69(2):192.
16. Ott R, Pfeiffer RA. Evidence that activities of coagulation factors VII and X are linked to chromosome 13 (q34). *Hum Hered.* 1984;34(2):123-6.
17. Furie B, Furie BC. The molecular basis of blood coagulation. *Cell.* May 20 1988;53(4):505-18
18. Scambler PJ, Williamson R. The structural gene for human coagulation factor X is located on chromosome 13q34. *Cytogenet Cell Genet* 1985; 39: 231-3.
19. Dewerchin M, Liang Z, Moons L et al. Blood coagulation factor X deficiency causes partial embryonic lethality and fatal neonatal bleeding in mice. *Thromb Haemostasis* 2000; 83: 185-90.
20. Millar DS, Elliston L, Deex P et al. Molecular analysis of the genotype-phenotype relationship in factor X deficiency. *Hum Genet* 2000; 106: 249-57.

21. Reddy, S. V.; Zhou, Z.-Q.; Rao, K. J.; Scott, J. P.; Watzke, H.; High, K. A.; Jagadeeswaran, P. : Molecular characterization of human factor X(San Antonio). *Blood* 74: 1486-1490, 1989. PubMed ID : [2790181](#)
22. Watzke, H. H.; Lechner, K.; Roberts, H. R.; Reddy, S. V.; Welsch, D. J.; Friedman,P.; Mahr, G.; Jagadeeswaran, P.; Monroe, D. M.; High, K. A.Molecular defect (gla(+14)-to-lys) and its functional consequences in a Hereditary factor X deficiency (factor X Vorarlberg'). *J. Biol. Chem.* 265:11982-11989, 1990.PubMed ID : [1973167](#)
- Watzke, H. H.; Wallmark, A.; Hamaguchi, N.; Giardina, P.; Stafford, D. W.;High,K. A. : Factor X (Santo Domingo): evidence that the severe clinical phenotype arises from a mutation blocking secretion. *J. Clin. Invest.* 88: 1685-1689, 1991. PubMed ID : [1939653](#)
23. Dewerchin M, Liang Z, Moons L, et al. Blood coagulation factor X deficiency causes partial embryonic lethality and fatal neonatal bleeding in mice. *Thromb Haemost.* Feb 2000;83(2):185-90. [[Medline](#)]
24. Morishita E, Yamaguchi K, Asakura H, et al. One missense mutation in the factor X gene causing factor X deficiency--factor X Kanazawa. *Int J Hematol.* Apr 2001;73(3):390-2. [[Medline](#)].

25. Peyvandi F, Menegatti M, Santagostino E, et al. Gene mutations and three-dimensional structural analysis in 13 families with severe factor X deficiency. *Br J Haematol*. Jun 2002;117(3):685-92. [\[Medline\]](#)
26. Isshiki I, Favier R, Moriki T, et al. Genetic analysis of hereditary factor X deficiency in a French patient of Sri Lankan ancestry: in vitro expression study identified Gly366Ser substitution as the molecular basis of the dysfunctional factor X. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. Jan 2005;16(1):9-16. [\[Medline\]](#).
27. Wang WB, Fu QH, Zhou RF, et al. Molecular characterization of two novel mutations causing factor X deficiency in a Chinese pedigree. *Haemophilia*. Jan 2005;11(1):31-7. [\[Medline\]](#).
28. Jayandharan G, Viswabandya A, Baidya S, et al. Six novel mutations including triple heterozygosity for Phe31Ser, 514delT and 516T-->G factor X gene mutations are responsible for congenital factor X deficiency in patients of Nepali and Indian origin. *J Thromb Haemost*. Jul 2005;3(7):1482-7. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
29. Shinohara K, Adachi M, Matsui K, et al. A case of factor X (FX) deficiency due to novel mutation V196M, FXHofu. *Int J Hematol*. Apr 2008;87(3):256-9. [\[Medline\]](#).

30. Berczky Z, Bardos H, Komaromi I, et al. Factor X Debrecen: Gly204Arg mutation in factor X causes the synthesis of a non-secretable protein and severe factor X deficiency. *Haematologica*. Feb 2008;93(2):299-302. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
31. Al-Hilali A, Wulff K, Abdel-Razeq H, et al. Analysis of the novel factor X gene mutation Glu51Lys in two families with factor X-Riyadh anomaly. *Thromb Haemost*. Apr 2007;97(4):542-5. [\[Medline\]](#).
32. Todd T, Perry DJ, Hayman E, et al. Severe factor X deficiency due to a homozygous mutation (Cys364Arg) that disrupts a disulphide bond in the catalytic domain. *Haemophilia*. Nov 2006;12(6):621-4. [\[Medline\]](#).
33. Zama T, Murata M, Watanabe R, et al. A family with hereditary factor X deficiency with a point mutation Glu32 to Gln in the Gla domain (factor X Tokyo). *Br J Haematol*. Sep 1999;106(3):809-11. [\[Medline\]](#).
34. Bezeaud A, Miyata T, Helley D, et al. Functional consequences of the Ser334-->Pro mutation in a human factor X variant (factor X Marseille). *Eur J Biochem*. Nov 15 1995;234(1):140-7. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
35. Choufani EB, Sanchorawala V, Ernst T, et al. Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. *Blood*. Mar 15 2001;97(6):1885-7. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#)

36. Furie B, Voo L, McAdam KP, Furie BC. Mechanism of factor X deficiency in systemic amyloidosis. *N Engl J Med*. Apr 2 1981;304(14):827-30. [\[Medline\]](#).
37. Perez Martinez J, Llamas F, Lopez Montes A, et al. [Primary amyloidosis associated to severe factor X deficiency] [Spanish]. *Nefrologia*. 2004;24(5):493-8. [\[Medline\]](#).
38. Schwarzingler I, Stain-Kos M, Bettelheim P, et al. Recurrent, isolated factor X deficiency in myeloma: repeated normalization of factor X levels after cytostatic chemotherapy followed by late treatment failure associated with the development of systemic amyloidosis. *Thromb Haemost*. Dec 7 1992;68(6):648-51. [\[Medline\]](#).
39. Peuscher FW, van Aken WG, van Mourik JA, et al. Acquired, transient factor X (Stuart factor) deficiency in patient with mycoplasma pneumoniae infection. *Scand J Haematol*. Oct 1979;23(4):257-64. [\[Medline\]](#).
40. Ashrani AA, Aysola A, Al-Khatib H, Nichols WL, Key NS. Lupus anticoagulant associated with transient severe factor X deficiency: a report of two patients presenting with major bleeding complications. *Br J Haematol*. May 2003;121(4):639-42. [\[Medline\]](#).
41. Gallais V, Bredoux H, le Roux G, Laroche L. Acquired and transient factor X deficiency associated with sodium valproate treatment. *Eur J Haematol*. Oct 1996;57(4):330. [\[Medline\]](#).

42. Mulhare PE, Tracy PB, Golden EA, Branda RF, Bovill EG. A case of acquired factor X deficiency with in vivo and in vitro evidence of inhibitor activity directed against factor X. *Am J Clin Pathol.* Aug 1991;96(2):196-200. [\[Medline\]](#).
43. Ness PM, Hymas PG, Gesme D, Perkins HA. An unusual factor-X inhibitor in leprosy. *Am J Hematol.* 1980;8(4):397-402. [\[Medline\]](#)
44. Matsunaga AT, Shafer FE. An acquired inhibitor to factor X in a pediatric patient with extensive burns. *J Pediatr Hematol Oncol.* May 1996;18(2):223-6. [\[Medline\]](#).
45. Israels SJ, Leaker MT. Acquired inhibitors to factors V and X after exposure to topical thrombin: interference with monitoring of low molecular weight heparin and warfarin. *J Pediatr.* Sep 1997;131(3):480-3. [\[Medline\]](#).
46. Nora RE, Bell WR, Noe DA, Sholar PW. Novel factor X deficiency. Normal partial thromboplastin time and associated spindle cell thymoma. *Am J Med.* Jul 1985;79(1):122-6. [\[Medline\]](#).
47. Caimi MT, Redaelli R, Cattaneo D, et al. Acquired selective factor X deficiency in acute nonlymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* Jan 1991;36(1):65-6. [\[Medline\]](#)
48. Herrmann FH, Auerswald G, Ruiz-Saez A et al. Factor X deficiency: clinical manifestation of 102 subjects from Europe and Latin America with mutations in the factor 10 gene. *Haemophilia* 2006; 12: 479-89.

49. Acharya SS, Coughlin A, DiMichele DM, T.N.A.R.B.D.S. Group. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost* 2003; 2: 248–56.
50. Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA et al. The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Haemophilia* 2004; 10:593–628.
51. Peyvandi F, Mannucci PM, Lak M et al. Congenital factor X deficiency: spectrum of bleeding symptoms in 32 Iranian patients. *Brit J Haematol* 1998; 102: 626–8.
52. Razzari C, Martinelli I, Bucciarelli P, Viscardi Y, Biguzzi E. Polymorphisms of the protein Z-dependent protease inhibitor (ZPI) gene and the risk of thromboembolism. *Thromb Haemost* 2006; 95: 909–10.
53. Anwar M, Hamdani SNR, Ayyub M, Ali W. Factor X deficiency in North Pakistan. *J Ayub Med Coll* 2004;16: 1–4.
54. Condie RG. A serial study of coagulation factors XII, XI and X in plasma in normal pregnancy and in pregnancy complicated by pre-eclampsia. *Brit J OB Gyn* 1976; 83: 636–9.
55. Romagnolo C, Burati S, Ciaffoni S et al. Severe factor X deficiency in pregnancy: case report and review of the literature. *Haemophilia* 2004; 10: 665–8.

56. Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA et al. The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors_ Organisation. *Haemophilia* 2004; 10:593–628.
57. Fraser IS, Lukes AS, Kouides PA. A benefit-risk review of systemic haemostatic agents in surgery and gynaecology. *Drug Saf* 2008; 31: 275–82.
58. Roberts HR, Bingham MD. Other Coagulation Factor Deficiencies. *Thrombosis and Hemorrhage*, 2nd edn. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1998: 773–802.
59. Anwar M, Hamdani SNR, Ayyub M, Ali W. Factor X deficiency in North Pakistan. *J Ayub Med Coll* 2004;16: 1–4.
60. Acharya SS, Coughlin A, DiMichele DM, T.N.A.R.B.D.S. Group. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost* 2003; 2: 248–56.
61. Knight RD, Barr CF, Alving BM. Replacement therapy for congenital factor X deficiency. *Transfusion* 1985; 25: 78–80.
62. Sandler E, Gross S. Prevention of recurrent intracranial hemorrhage in a factor X-deficient infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14: 163–5.

63. Romagnolo C, Burati S, Ciaffoni S et al. Severe factor X deficiency in pregnancy: case report and review of the literature. *Haemophilia* 2004; 10: 665–8.
64. Uprichard J, Perry DJ. Factor X deficiency. *Blood Rev* 2002;16:97–110.
65. Boggio L, Green D. Recombinant human factor VIIa in the management of amyloid-associated factor X deficiency. *Brit J Haematol* 2001; 112: 1074–5.
66. Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA et al. The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; 10: 593–628.
67. Auerswald G. Prophylaxis in rare coagulation disorders – factor X deficiency. *Thromb Res* 2006; 118S1: S29–31.