

UNIVERSITE MOHAMMEDV –SOUISSI–
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT

ANNEE : 2013

THESE N° : 03

**DEFICIT COMBINE EN FACTEUR V ET EN
FACTEUR VIII DE LA COAGULATION :
A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

PAR

Mr NASSABI ABDELILAH

Né le 06 FEVRIER 1988 à MARRAKECH

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT
EN PHARMACIE

MOTS CLES : Déficit combiné, facteur V, facteur VIII, LMAN1, MCFD2, ERGIC-53

MEMBRES DE JURY

Mr. A. BELMEKKI
Professeur d'hématologie

PRESIDENT

Mr. M. CHAKOUR
Professeur agrégé d'hématologie

RAPPORTEUR

Mme. N.MESSAOUDI
Professeur agrégé d'hématologie biologique

Mr.A.DAMI
Professeur agrégé de biochimie

Mr.K.DOGHMI
Professeur agrégé d'hématologie clinique

JUGES

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI -

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH

1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK

1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI

1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI

1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Mohammed JIDDANE

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Ali BENOMAR

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Yahia CHERRAH

Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

Conservateur : Ahmed ZAHIDI

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie

6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie

7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie

8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire

9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation

10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed	Chirurgie-Cardio-Vasculaire
13. Pr. BENSOUA Mohamed	Anatomie
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma	Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*	Pneumo-phtisiologie
17. Pr. BALAFREJ Amina	Pédiatrie
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia	Rhumatologie
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine	Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*	Neurochirurgie
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil	Radiothérapie
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
25. Pr. NAJI M'Barek *	Immuno-Hématologie
26. Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
28. Pr. BENS Aid Younes	Pathologie Chirurgicale
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie
30. Pr. IHRAI Hssain *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
31. Pr. IRAQI Ghali	Pneumo-phtisiologie
32. Pr. KZADRI Mohamed	Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali	Radiologie
34. Pr. AMMAR Fanid	Pathologie Chirurgicale
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houriaép.TAOBANEGastro-Entérologie	Gastro-Entérologie
36. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq	Pneumo-phtisiologie
37. Pr. EL HAITEM Naïma	Cardiologie
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*	Chimie-Toxicologie Expertise
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
41. Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
42. Pr. OHAYON Victor*	Médecine Interne

43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib

Chirurgie Pédiatrique

45. Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

46. Pr. FAIK Mohamed

Urologie

47. Pr. HERMAS Mohamed

Traumatologie Orthopédie

48. Pr. TOLOUNE Farida*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

50. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne

51. Pr. BENAMEUR Mohamed*

Radiologie

52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

Cardiologie

53. Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

54. Pr. CHKOFF Rachid

Urologie

55. Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

56. Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

57. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

58. Pr. SEDRATI Omar*

Dermatologie

59. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

61. Pr. ATMANI Mohamed*

Anesthésie Réanimation

62. Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM

Néphrologie

64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Hématologie

66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif

Chirurgie Générale

67. Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

68. Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

69. Pr. BEZZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

70. Pr. CHABRAOUI Layachi

Biochimie et Chimie

71. Pr. CHANA El Houssaine*

Ophtalmologie

72. Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

73. Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

74. Pr. FAJRI Ahmed*

Psychiatrie

75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*

Chirurgie Générale

76. Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

77. Pr. NEJMI Maati

Anesthésie-Réanimation

78. Pr. OUAALINE Mohammed*

Médecine Préventive, Santé Publique et

Hygiène

79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH

Pharmacologie

80. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

81. Pr. AHALLAT Mohamed
82. Pr. BENOUDA Amina
83. Pr. BENSOUA Adil
84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
85. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
86. Pr. CHRAIBI Chafiq
87. Pr. DAOUDI Rajae
88. Pr. DEHAYNI Mohamed*
89. Pr. EL HADDOURY Mohamed
90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
91. Pr. FELLAT Rokaya
92. Pr. GHAFIR Driss*
93. Pr. JIDDANE Mohamed
94. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
95. Pr. TAGHY Ahmed
96. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

97. Pr. AGNAOU Lahcen
98. Pr. AL BAROUDI Saad
99. Pr. BENCHERIFA Fatiha
100. Pr. BENJAAFAR Noureddine
101. Pr. BENJELLOUN Samir
102. Pr. BEN RAIS Nozha
103. Pr. CAOUI Malika
104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
106. Pr. EL AOUAD Rajae
107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
108. Pr. EL HASSANI My Rachid
109. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
111. Pr. ERROUGANI Abdelkader
112. Pr. ESSAKALI Malika
113. Pr. ETTAYEBI Fouad
114. Pr. HADRI Larbi*
115. Pr. HASSAM Badredine
116. Pr. IFRINE Lahssan
117. Pr. JELTHI Ahmed
118. Pr. MAHFOUD Mustapha
119. Pr. MOUDENE Ahmed*
120. Pr. OULBACHA Said

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale

- | | |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| 121. Pr. RHRAB Brahim | Gynécologie –Obstétrique |
| 122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |
| 123. Pr. SLAOUI Anas | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

Mars 1994

- | | |
|--------------------------------|----------------------------|
| 124. Pr. ABBAR Mohamed* | Urologie |
| 125. Pr. ABDELHAK M'barek | Chirurgie – Pédiatrique |
| 126. Pr. BELAIDI Halima | Neurologie |
| 127. Pr. BRAHMI Rida Slimane | Gynécologie Obstétrique |
| 128. Pr. BENTAHILA Abdelali | Pédiatrie |
| 129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali | Gynécologie – Obstétrique |
| 130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh | Traumatologie – Orthopédie |
| 131. Pr. CHAMI Ilham | Radiologie |
| 132. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae | Ophtalmologie |
| 133. Pr. EL ABBADI Najia | Neurochirurgie |
| 134. Pr. HANINE Ahmed* | Radiologie |
| 135. Pr. JALIL Abdelouahed | Chirurgie Générale |
| 136. Pr. LAKHDAR Amina | Gynécologie Obstétrique |
| 137. Pr. MOUANE Nezha | Pédiatrie |

Mars 1995

- | | |
|--|---|
| 138. Pr. ABOUQUAL Redouane | Réanimation Médicale |
| 139. Pr. AMRAOUI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 140. Pr. BAIDADA Abdelaziz | Gynécologie Obstétrique |
| 141. Pr. BARGACH Samir | Gynécologie Obstétrique |
| 142. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane* | Urologie |
| 143. Pr. BENZAOUZ Mustapha | Gastro-Entérologie |
| 144. Pr. CHAARI Jilali* | Médecine Interne |
| 145. Pr. DIMOU M'barek* | Anesthésie Réanimation |
| 146. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation |
| 147. Pr. EL MESNAOUI Abbes | Chirurgie Générale |
| 148. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 149. Pr. FERHATI Driss | |
| 150. Gynécologie Obstétrique | |
| 151. Pr. HASSOUNI Fadil | Médecine Préventive et Santé Publique |
| 152. Pr. HDA Abdelhamid* | Cardiologie |
| 153. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed | Urologie |
| 154. Pr. IBRAHIMY Wafaa | Ophtalmologie |
| 155. Pr. MANSOURI Aziz | Radiothérapie |
| 156. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia | Ophtalmologie |
| 157. Pr. RZIN Abdelkader* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 158. Pr. SEFIANI Abdelaziz | Génétique |

159. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale

Décembre 1996

160. Pr. AMIL Touriya*
161. Pr. BELKACEM Rachid
162. Pr. BELMAHI Amin
163. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
164. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
165. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
166. Pr. GAOUZI Ahmed
167. Pr. MAHFOUDI M'barek*
168. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
169. Pr. MOHAMMADI Mohamed
170. Pr. MOULINE Soumaya
171. Pr. OUADGHIRI Mohamed
172. Pr. OUZEDDOUN Naima
173. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

174. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
175. Pr. BEN AMAR Abdesselem
176. Pr. BEN SLIMANE Lounis
177. Pr. BIROUK Nazha
178. Pr. BOULAICH Mohamed
179. Pr. CHAOUIR Souad*
180. Pr. DERRAZ Said
181. Pr. ERREIMI Naima
182. Pr. FELLAT Nadia
183. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
184. Pr. HAIMEUR Charki*
185. Pr. KANOUNI NAWAL
186. Pr. KOUTANI Abdellatif
187. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
188. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
189. Pr. NAZI M'barek*
190. Pr. OUAHABI Hamid*
191. Pr. SAFI Lahcen*
192. Pr. TAOUFIQ Jallal
193. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

194. Pr. AFIFI RAJAA
195. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
196. Pr. ALOUANE Mohammed*

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie

197. Pr. BENOMAR ALI
 198. Pr. BOUGTAB Abdesslam
 199. Pr. ER RIHANI Hassan
 200. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 201. Pr. KABBAJ Najat
 202. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

203. Pr. BENKIRANE Majid*
 204. Pr. KHATOURI ALI*
 205. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

206. Pr. ABID Ahmed*
 207. Pr. AIT OUMAR Hassan
 208. Pr. BENCHERIF My Zahid
 209. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 210. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 211. Pr. CHAOUI Zineb
 212. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 213. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 214. Pr. EL FTOUH Mustapha
 215. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 216. Pr. EL OTMANY Azzedine
 217. Pr. GHANNAM Rachid
 218. Pr. HAMMANI Lahcen
 219. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 220. Pr. ISMAILI Hassane*
 221. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 222. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 223. Pr. TACHINANTE Rajae
 224. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-ptisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-ptisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

225. Pr. AIDI Saadia
 226. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 227. Pr. AJANA Fatima Zohra
 228. Pr. BENAMR Said
 229. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
 230. Pr. CHERTI Mohammed
 231. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 232. Pr. EL HASSANI Amine
 233. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 234. Pr. EL KHADER Khalid

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie

235. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 236. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 237. Pr. HSSAIDA Rachid*
 238. Pr. LACHKAR Azzouz
 239. Pr. LAHLOU Abdou
 240. Pr. MAFTAH Mohamed*
 241. Pr. MAHASSINI Najat
 242. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 243. Pr. NASSIH Mohamed*
 244. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

245. Pr. ABABOU Adil
 246. Pr. AOUAD Aicha
 247. Pr. BALKHI Hicham*
 248. Pr. BELMEKKI Mohammed
 249. Pr. BENABDELJLIL Maria
 250. Pr. BENAMAR Loubna
 251. Pr. BENAMOR Jouda
 252. Pr. BENELBARHDADI Imane
 253. Pr. BENNANI Rajae
 254. Pr. BENOUACHANE Thami
 255. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 256. Pr. BERRADA Rachid
 257. Pr. BEZZA Ahmed*
 258. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 259. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 260. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 261. Pr. CHAT Latifa
 262. Pr. CHELLAOUI Mounia
 263. Pr. DAALI Mustapha*
 264. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 265. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 266. Pr. EL HIJRI Ahmed
 267. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 268. Pr. EL MADHI Tarik
 269. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 270. Pr. EL OUNANI Mohamed
 271. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 272. Pr. ETTAIR Said
 273. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 274. Pr. GOURINDA Hassan
 275. Pr. HRORA Abdelmalek
 276. Pr. KABBAJ Saad
 277. Pr. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique

278. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 279. Pr. LEKEHAL Brahim
 280. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 281. Pr. MEDARHRI Jalil
 282. Pr. MIKDAME Mohammed*
 283. Pr. MOHSINE Raouf
 284. Pr. NABIL Samira
 285. Pr. NOUINI Yassine
 286. Pr. OUALIM Zouhir*
 287. Pr. SABBAH Farid
 288. Pr. SEFIANI Yasser
 289. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 290. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

291. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 292. Pr. AMEUR Ahmed *
 293. Pr. AMRI Rachida
 294. Pr. AOURARH Aziz*
 295. Pr. BAMOU Youssef *
 296. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 297. Pr. BENBOUAZZA Karima
 298. Pr. BENZEKRI Laila
 299. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 300. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 301. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 302. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 303. Pr. CHKIRATE Bouchra
 304. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 305. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 306. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 307. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 308. Pr. EL MANSARI Omar*
 309. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 310. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 311. Pr. HADDOUR Leila
 312. Pr. HAJJI Zakia
 313. Pr. IKEN Ali
 314. Pr. ISMAEL Farid
 315. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 316. Pr. KRIOULE Yamina
 317. Pr. LAGHMARI Mina
 318. Pr. MABROUK Hfid*
 319. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 320. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie

321. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 322. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 323. Pr. OUJILAL Abdelilah
 324. Pr. RACHID Khalid *
 325. Pr. RAISS Mohamed
 326. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 327. Pr. RHOU Hakima
 328. Pr. SIAH Samir *
 329. Pr. THIMOU Amal
 330. Pr. ZENTAR Aziz*
 331. Pr. ZRARA Ibtisam*

Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

332. Pr. ABDELLAH El Hassan
 333. Pr. AMRANI Mariam
 334. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 335. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 336. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 337. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 338. Pr. BOULAADAS Malik
 339. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 340. Pr. CHAGAR Belkacem*
 341. Pr. CHERRADI Nadia
 342. Pr. EL FENNI Jamal*
 343. Pr. EL HANCI ZAKI
 344. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 345. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 346. Pr. HACHI Hafid
 347. Pr. JABOUIRIK Fatima
 348. Pr. KARMANE Abdelouahed
 349. Pr. KHABOUZE Samira
 350. Pr. KHARMAZ Mohamed
 351. Pr. LEZREK Mohammed*
 352. Pr. MOUGHIL Said
 353. Pr. NAOUMI Asmae*
 354. Pr. SAADI Nozha
 355. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 356. Pr. TARIB Abdelilah*
 357. Pr. TIJAMI Fouad
 358. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

359. Pr. ABBASSI Abdellah

Chirurgie Réparatrice et Plastique

360. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
361. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
362. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
363. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
364. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
365. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
366. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
367. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
368. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
369. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
370. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
371. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
372. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
373. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
374. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
375. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
376. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
377. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
378. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
379. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
380. Pr. KENDOSSI Mohamed*	Cardiologie
381. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
382. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
383. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
384. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
385. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
386. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
387. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation

438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ezzohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène

479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUIFI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique

Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimiHachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique

Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

Dédicaces

A Mes Très Chers Parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A mes frères

Vous m'aviez toujours aidé et ces quelques lignes sont insuffisantes pour exprimer mon profond amour et ma reconnaissance pour les honorables services soutenus.

Que cette thèse vous traduise ma profonde affection.

A ma grande famille

En témoignage de mon respect et de mon amour.

A mes amis

En souvenir des agréables moments partagés

Remerciement

A notre maître et président de thèse

Monsieur le professeur A. Belmekki

*Professeur d'hématologie à la faculté de médecine et de
pharmacie de rabat*

H. M. J. M. V - Rabat

Nous sommes très sensibles à l'honneur et au privilège que vous nous accordez en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Nous sommes fort impressionnés par vos grandes qualités humaines qui n'ont d'égales que votre haute compétence.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profond respect et de notre haute estime.

A notre maitre et rapporteur de thèse

Monsieur le professeur M. Chakour

*Professeur agrégé d'hématologie à la faculté de médecine et
de pharmacie de rabat*

Médecin chef de pôle des laboratoires et de pharmacie

H. M. A - Marrakech

Votre compétence, votre droiture et votre simplicité sont autant de qualité qui font de vous quelqu'un d'exceptionnel.

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail et de veiller à son élaboration en ne ménageant ni votre temps ni vos conseils.

Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur notre gratitude et nos vifs remerciements.

A notre maitre et juge de thèse

Madame le professeur N. Messaoudi

Professeur agrégé d'hématologie biologique à la faculté

de médecine et de pharmacie de rabat

Médecin chef du service d'hématologie et d'immuno-

hématologie H. M. J. M. V - Rabat

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.

Veillez trouver ici, chère maitre, l'expression de notre respectueux dévouement.

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur le professeur A. Dami

*Professeur agrégé de biochimie à la faculté de médecine et de
pharmacie de rabat*

Service de biochimie H. M. J. M. V - Rabat

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur le professeur K. Doghmi

Professeur agrégé d'hématologie clinique

H. M. J. M. V - rabat

Tout l'honneur est pour nous de vous voir siéger parmi nos juges.

Votre gentillesse et vos qualités humaines ont toujours suscité notre admiration.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre respect.

Au docteur M. Ait ameur
Chef du service d'hématologie
H. M. A - Marrakech

Merci pour la gentillesse avec laquelle vous nous avez reçus, votre disponibilité et votre aide précieuse.

A tous les personnels du laboratoire

Je vous souhaite succès et réussite dans votre métier.

Abréviations

aa	: Acide aminé
ACC	: Anticoagulants circulants
ARNm	: Acide ribonucléique messager, ARN messenger
AG	: Appareil de Golgi
Arg	: Arginine
Asn	: Asparagine
bp	: Paire de bases
CD	: Cytosolic domain
COP I	: Coat Protein complex-I
COP II	: Coat Protein complex-II
CRD	: Carbohydrate Recognition Domain
Da	: Dalton
DCL	: Déplacement du cadre de lecteur
DDAVP	: La 8-Déamino-D-Arginine Vasopressine
DF5F8	: Déficit combiné en facteurs V et en facteur VIII
ERGIC-53	: Endoplasmic Reticulum Golgi Intremediate Compartment
FI	: Facteur I = Fibrinogène

FII : Facteur II = Prothrombine

FIII : Facteur III = Facteur tissulaire

FV : Facteur V = Proaccélérine

FVII : FacteurVII = Proconvertine

FVIII : Facteur VIII = Antihémophilique A

FIX : Facteur IX = Antihémophilique B

FX : Facteur X = Stuart

FXI : Facteur XI = Rosenthal

FXII : Facteur XII = Hageman

FXIII : Facteur stabilisant de fibrine

Ile : Isoleucine

KDa : kilodalton

KHPM : Kininogène de haut poids moléculaire

LMAN1 : Lectin Mannose binding 1

MCFD2 : Multiple Coagulation Factor Deficiency 2

Met : Méthionine

MMRN1 : Factor V binding protein multimerin 1

PC : Protéine C

PCa : Protéine C activé

PFC : Plasma frais congelé

PHCL : Plasma humain citraté lyophilisé

PK : Prékalllicréine

Pro-CatC : Pro cathepsine C

Pro-Catz : Pro-cathepsine Z

PS : Protéine S

RBD : Rare bleeding disorders

RE : Reticulum Endoplasmique

RMN : résonance magnétique nucléaire

SD : Stalk domain

Ser : Sérine

TCA : Temps de céphaline avec activateur

Thr : Thréonine

TM : Transmembran Domain

TP : Taux de prothrombine

TQ : Temps de Quick

TS : Temps de saignement

Tyr : Tyrosine

FvW : Facteur von Willebrand

Liste des schémas

Schéma 1 : Gène du facteur V avec ces 25 exons.....	9
Schéma 2 : Protéine du facteur V avec ses trois domaines A, B et C.....	9
Schéma 3 : Gène du facteur VIII avec ces 26 exons.....	9
Schéma 4 : Protéine du facteur VIII avec ses trois domaines A, B et C.....	9
Schéma 5 : Activation des deux facteurs V et VIII.....	12
Schéma 6 : Rôle des facteurs V et VIII dans la cascade de la coagulation.....	13
Schéma 7 : Structure schématique des facteurs V et VIII activés et inactivés.....	15
Schéma 8 : Représentation schématique du complexe LMAN1/MCFD2 et son mode d'action.....	21
Schéma 9 : Voie de transport des cargos protéines FV, FVIII, CatC et Catz, impliquant le complexe LMAN1-MCFD2.....	22
Schéma 10 : (A) gène LMAN1. (B) La protéine LMAN1.....	34
Schéma 11 : (A') gène MCFD2. (B') La protéine MCFD2.....	34

Schéma 12 : Altération du mécanisme de transport des facteurs V et VIII suite à une mutation dans MCFD2.....	38
Schéma 13 : Activité des facteurs V et VIII après administration intra-nasal de l'acétate de Desmopressine.....	43
Schéma 14 : Droite d'étalonnage permettant la détermination des taux du facteur (C) des échantillons testés.....	53
Schéma 15 : Schéma représentant la transmission génétique sur le mode autosomique récessif.....	61
Schéma 16 : Arbre décisionnel devant un allongement du TCA.....	66

Liste des tableaux

Tableau 1 : Domaines constituant la structure de la protéine LMAN1.....	31
Tableau 2 : Différents types de mutations à l'origine du DF5F8.....	35
Tableau 3 : les saignements externes les plus fréquents.....	39
Tableau 4 : Les réactifs utilisés et leurs rôles dans le dosage des facteurs V et VIII de la coagulation.....	51
Tableau 5 : Préparation de la gamme d'étalonnage.....	52
Tableau 6 : Bilan d'Hémostase de la patiente à l'âge de dix ans.....	54
Tableau 7 : Numération Formule Sanguine (NFS) de la patiente à l'âge de dix ans.....	55
Tableau 8 : Dosage du facteur VIII et du facteur von Willebrand chez la patiente à l'âge de dix ans.....	56
Tableau 9 : L'activité antigène et l'activité cofacteur de la ristocétine du FvW chez la patiente à l'âge de vingt ans.....	57
Tableau 10 : Dosage du facteur V et du facteur VIII chez la patiente à l'âge de vingt ans.....	57

Tableau 11 : Bilan d'Hémostase de la patiente.....	58
Tableau 12 : Taux des facteurs V et VIII chez la patiente.....	58
Tableau 13 : Dernier bilan de notre patiente.....	59
Tableau 14 : Le bilan de la fille de notre patiente à l'âge de 18 mois.....	59
Tableau 15 : Comparaison des manifestations cliniques de notre patiente et d'autres grandes séries de la littérature.....	63

Annexes

Annexe 1 : Sites des modifications post-traductionnelles des facteurs V et VIII de la coagulation.....	76
Annexe 2 : Schéma représentant l'organisation structurale du complexe LMAN1/MCFD2.....	77
Annexe 3 : Schéma du gène LMAN1 avec Les mutations décrites.....	78
Annexe 4 : Schéma du gène MCFD2 avec Les mutations décrites.....	79
Annexe 5 : Tableau des mutations décrites dans le gène LMAN1avec la répartition géographique.....	80
Annexe 6 : Tableau des mutations décrites dans le gène de MCFD2 avec la répartition géographique.....	83

Table des matières

Introduction.....	1
I. Généralités.....	2
II. Objectifs du travail.....	3
Première partie :	
Chapitre 1 : Rappel physiologique sur les deux facteurs V et VIII de la coagulation.....	4
I. Lieu de synthèse des facteurs V et VIII	5
II. Gènes des facteurs V et VIII.....	6
III. Structure des facteurs V et VIII.....	6
IV. Activation des facteurs V et VIII.....	10
1. Activation du facteur V.....	10
2. Activation du facteur VIII.....	11

V.	Rôle des deux facteurs V et VIII dans la coagulation plasmatique.....	11
VI.	Inactivation des deux facteurs.....	14
VII.	Nouvelle approche de la synthèse et de la sécrétion des facteurs V et VIII...	16
	1. Maturations des facteurs V et VIII.....	16
	a. Au niveau du Réticulum Endoplasmique (RE)	16
	b. Au niveau du compartiment intermédiaire	17
	c. Au niveau de l'Appareil de Golgi	18
	d. Les facteurs V et VIII dans la circulation.....	18
	2. Mode de sécrétion des facteurs V et VIII.....	19
Chapitre 2 : Rappel sur le déficit combiné en facteurs V et VIII.....		23
I.	Historique.....	24
	1. La découverte du DF5F8 et les premières hypothèses physiopathologiques.....	24
	a. L'hypothèse du précurseur commun des facteurs V et VIII.....	24
	b. L'hypothèse d'un déficit en inhibiteur de la protéine C activée.....	24
	c. L'hypothèse d'une augmentation de la clairance et de l'épuration des deux facteurs V et VIII activés.....	25

2. La découverte du premier gène responsable du DF5F8.....	25
3. La découverte du deuxième gène responsable du DF5F8.....	26
II. Epidémiologie.....	27
1. Prévalence	27
2. Répartition géographique	28
III. Physiopathologie du déficit combiné en FV et FVIII.....	28
1. Transmission génétique.....	29
2. Aspect moléculaire du déficit combiné en FV et FVIII	29
a. Gènes des deux protéines LMAN1 et MCFD 2.....	29
b. Structure des protéines LMAN1 et MCFD2.....	30
b-1. Structure de la protéine LMAN1.....	30
b-2. Structure de la protéine MCFD2.....	32
c. Les mutations de LMAN1 et de MCFD2.....	35
d. Mécanisme physiopathologique.....	36
IV. Manifestations cliniques.....	39
1. Saignements externes.....	39

2. Saignements profonds.....	40
3. Saignements provoqués par un acte chirurgical	40
V. Diagnostic biologique.....	40
VI. Traitement.....	41
1. Produits disponibles pour le traitement du DF5F8.....	41
a. Les concentrés des facteurs.....	41
b. Le plasma frais congelé (PFC).....	42
c. La desmopressine.....	42
2. Schéma thérapeutique.....	43
3. Prise en charge thérapeutique : cas particuliers de la femme avec ménorragie, la femme enceinte et du nouveau né.....	45
a. Traitement de la ménorragie.....	45
b. Femme enceinte	45
c. Nouveau né.....	46

Deuxième partie :

L'observation.....	47
I. Introduction.....	48

II.	Diagnostique clinique.....	48
III.	Diagnostic biologique.....	49
	1. Rappel sur les méthodes de dosage.....	49
	2. Résultats.....	54
IV.	Discussion.....	59
	1. Epidémiologie.....	59
	2. Aspect moléculaire et transmission génétique chez la patiente.....	60
	3. Manifestations cliniques.....	61
	4. Difficultés du diagnostic biologique.....	62
	5. Traitements.....	67
	Conclusion.....	69
	Résumés.....	71
	Annexes.....	75
	Références.....	85

Introduction

I. Généralités :

Les déficits en protéines plasmatiques, impliquées dans la coagulation sanguine, conduisent généralement à des troubles hémorragiques à vie. Ils peuvent être de nature constitutionnelle ou acquise.

Les anomalies autosomiques, récessives et rares de la coagulation, telles que l'afibrinogénémie, les déficits en facteurs II, V, VII, X, XI, et XIII, sont dues à un défaut dans le gène responsable de leurs productions respectives, ce qui provoque un déficit en un seul facteur de la coagulation du sang ^{1,2}.

Le déficit combiné en facteurs V et VIII (DF5F8) s'écarte de ce schéma, car il s'agit là d'une seule anomalie autosomique récessive responsable de la réduction des taux sanguins de ces deux protéines codées par des gènes différents, l'un sur le chromosome 1 (facteur V) et l'autre sur le chromosome X (facteur VIII) ³.

Le DF5F8 est caractérisé par un faible niveau plasmatique (généralement entre 5% et 30%) des taux normaux des deux facteurs V et VIII, et est associée à une tendance hémorragique légère à modérée. Le traitement des épisodes hémorragiques nécessite une source à la fois du FV et FVIII ¹.

Ce déficit combiné est extrêmement rare dans la population générale, mais une augmentation de sa fréquence est observée dans les régions à forte consanguinité.

La plupart des patients sont originaires de la région méditerranéenne, y compris la Tunisie, l'Italie et la Turquie. D'autres cas ont été signalés en Inde, Japon, l'Amérique du Nord et en Europe **4, 5, 6, 7, 8, 9**.

II. Objectifs du travail :

- ✓ Faire la lumière sur cette pathologie rarement diagnostiquée, en rapportant des données récentes de la littérature.
- ✓ Rapporter un cas marocain de déficit combiné en FV et FVIII, diagnostiqué au service d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.
- ✓ Sensibiliser les praticiens et les étudiants sur l'intérêt du dosage des facteurs de coagulation en cas d'anomalie du bilan de l'hémostase.

Première partie :

Chapitre 1 : Rappel physiologique sur
les deux facteurs V et VIII de la
coagulation

Chapitre 1 : Rappel physiologique sur les deux facteurs V et VIII

Le facteur V (pro accélélerine) et le facteur VIII (Anti hémophilique A) sont deux glycoprotéines dont le rôle dans la cascade de coagulation est essentiel.

I. Lieu de synthèse des facteurs V et VIII :

Le facteur VIII est synthétisé essentiellement par le foie et secondairement par d'autres organes du système réticulo-endothélial (rate et ganglions lymphatiques). Une fois sécrété dans la circulation plasmatique, le FVIII se lie immédiatement à sa protéine de transport : le facteur Willebrand (FvW). Le FVIII n'est jamais libre dans la circulation, il est soit lié au facteur Willebrand (forme inactive), soit lié au facteur IXa (forme active) **4, 10**.

Le facteur V plasmatique est synthétisé dans l'hépatocyte alors que le FV plaquettaire a deux sources, une partie provient des mégacaryocytes et une partie serait absorbée du plasma par endocytose. Contrairement au facteur VIII, le facteur V plasmatique n'est pas lié à des protéines plasmatiques **11, 12, 13**.

II. Gènes des facteurs V et VIII :

Le facteur V est un polypeptide monocaténaire de 330 kDa, codé par un gène de plus de 80 Kb situé sur le chromosome 1 dans la région 1q 21-25. Il comprend 25 exons ¹¹ (schéma 1).

Ce gène est transcrit en ARNm de 6,8 kb traduit en un propeptide contenant 2224 acides aminés (aa). La protéine mature est formée de 2196 aa organisés en plusieurs types de domaines ¹².

La protéine du facteur VIII est codée par un gène de 186 kb, divisé en 26 exons localisé sur le bras long du chromosome X ^{4, 14} (schéma 3).

Ce gène est transcrit en ARNm de 9 kb traduit en un polypeptide de 280 kDa, contenant 2351 aa. La glycoprotéine mature de 264,763 Da formée de 2332 résidus d'acides aminés, composée de cinq domaines globulaires et contient un ion Ca^{2+} et deux ions Cu^{2+} ^{14, 15}.

III. Structure des facteurs V et VIII :

Les facteurs V et VIII sont composés de plusieurs domaines à structure voisine (trois domaines A, un domaine B et deux domaines C).

La structure des deux facteurs contient des zones de polypeptides riches en résidus acides appelés a1, a2, a3 situés respectivement entre A1 et A2, A2-B et B-A3, et l'organisation du domaine FVIII peut donc être décrit comme suit :

A1-(a1) -A2-(a2)-B-(a3)-A3-C1-C2 (schéma 4) **16, 17.**

De même, la structure des domaines du FV peut être représentée par :

A1-A2-(a2)-B-(a3)-A3-C1-C2 (schéma 2) **16.**

Les domaines A des facteurs V et VIII présentent une homologie de 40% et ressemblent à la céruloplasmine, protéine de transport du cuivre, suggérant un rôle de ces domaines dans l'incorporation des ions métalliques **18.**

Les domaines A du facteur VIII sont : A1 (1-336), A2 (373-710), A3 (1690-2019) **14, 19.**

Les domaines A du facteur V sont : A1 (1-303), A2 (317-656), A3 (1546-1877) **11.**

Les domaines C présentent une homologie de 46 % et sont homologues à plusieurs protéines discoïdines, comme le galactose oxydase, suggérant un rôle de ces domaines dans l'interaction avec les phospholipides **20, 21, 22, 23, 24.**

Les 159 aa carboxy-terminales du FVIII constituent son domaine C2, qui est impliqué dans la liaison au FvW et il est le principal responsable de la liaison à la surface des membranes plaquettaires **20, 23.**

Les domaines C du facteur VIII sont : C1 (2020-2172), C2 (2173-2332) **14, 19**.

Les domaines C du facteur V sont : C1 (1878-2036), C2 (2037-2196) **11**.

Les domaines B, abondamment glycosylés, présentent une homologie de 15 %. Ils renferment les sites de glycosylation (19 et 25 sites de glycosylation pour Les facteurs VIII et V respectivement) et les sites de clivage par la thrombine **4, 25, 26**.

Les études biochimiques récentes ont démontré que le domaine B n'était pas nécessaire pour l'activité coagulante.

Le domaine B du facteur V est composé de 835 acides aminés : B (710-1545) **27**.

Le domaine B du facteur VIII est constitué de 907 acides aminés : B (741-1648) **12, 28**.

Le FV est présent dans le plasma à un taux 40 fois plus élevé que celui du FVIII (5-10 µg/ml pour le FV et 0,1-0,2 µg/ml pour le FVIII) avec une demi-vie plus longue (12-36h pour le FV et 10-12h pour le FVIII) **10, 29, 30**.

Le facteur VIII circule dans le sang sous forme d'un hétérodimère composée de deux chaînes polypeptidiques : une chaîne légère d'un poids moléculaire de 80.000 Da et une chaîne lourde hétérogène avec un poids moléculaire variant entre 90.000 et 200.000 Da **14**.

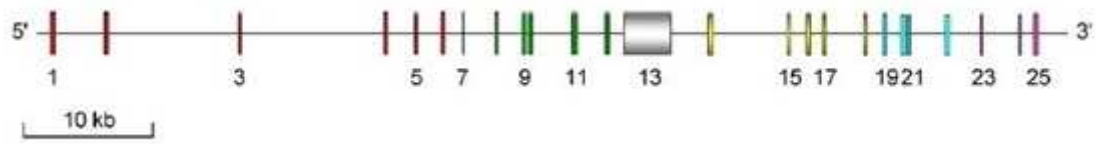


Schéma 1 : Gène du facteur V avec ces 25 exons ¹².



Schéma 2 : Protéine du facteur V avec ses trois domaines A, B et C ¹².

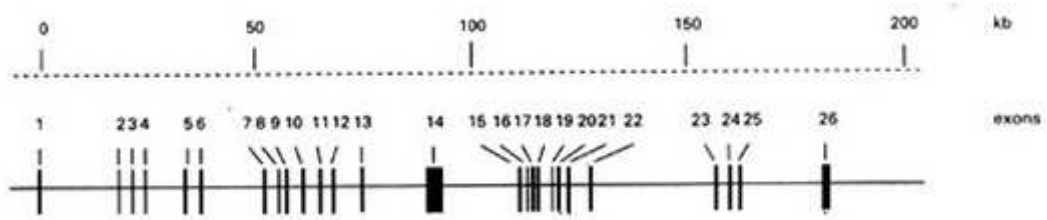


Schéma 3 : Gène du facteur VIII avec ces 26 exons ¹⁴.

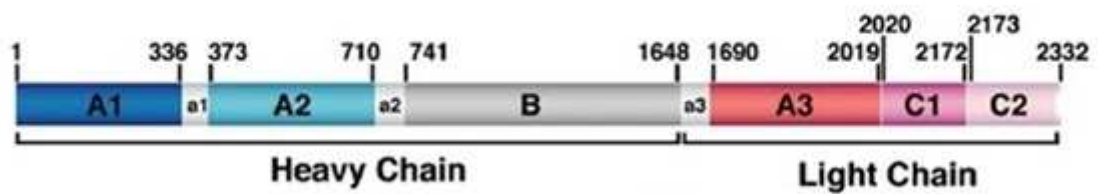


Schéma 4 : Protéine du facteur VIII avec ses trois domaines A, B et C ¹⁴.

IV. Activation des facteurs V et VIII :

Ces deux facteurs indispensables au bon déroulement de la cascade de la coagulation sont activés par de nombreuses protéases, notamment la thrombine, le facteur Xa, et de manière transitoire par le plasmine ¹¹.

1. Activation du facteur V :

Le clivage se fait à trois niveaux : Arg709, Arg1018 et Arg1545, éliminant le domaine B qui ensuite subit un clivage entre Arg 1018 et Thr 1019 donnant naissance à deux peptides de 71 kDa et 150 kDa ^{11,27}.

Le FV activé (FVa) a une chaîne lourde de 105 kD constituée de deux domaines A, et une chaîne légère de 71 ou 74 kDa composée par un domaine A et deux domaines C. Ces deux chaînes sont associées de manière non covalente à l'ion de calcium ^{11, 25} (Schéma 5).

Le FV activé est présent dans la circulation sanguine sous forme de deux isomères nommés FV1 et FV2 à une ration molaire de 33 : 67 (V1 :V2), résultant de la différence de glycosylation au niveau du domaine C2. Ces deux isoformes présentent des propriétés différentes : Le FV2 a une grande affinité aux phospholipides anioniques que le FV1 alors que ce dernier produit plus de thrombine que FV1 ^{12, 25}.

2. Activation du facteur VIII :

L'activation du facteur VIII par la thrombine nécessite le clivage d'une liaison peptidique au niveau de l'Arg 372 entre les domaines A1 et A2, et au niveau de l'Arg 740 entre le domaine A2 et B, donnant naissance à deux peptide A1 de 54 kDa et A2 de 43 kDa. Le clivage au niveau de l'Arg 1689 libère un peptide de 44 aa et donne naissance à un fragment de 73 kDa (A3-C1-C2) ^{27, 31}. (Schéma 5)

V. Rôle des deux facteurs V et VIII dans la coagulation plasmatique :

La coagulation peut être définie comme l'activation enzymatique séquentielle de sérines protéases présentes dans le plasma sous forme de zymogènes, avec l'intervention critique des deux cofacteurs non enzymatiques V et VIII (schéma 6).

Le FVIIIa, en présence de phospholipides et de calcium, forme un récepteur pour le FIX activé (FIXa). Ce complexe appelé complexe «Tenase», catalyse l'activation du facteur X et génère donc le FX activé (FXa).

Le facteur Va, à la surface des membranes plaquettaires et en présence de calcium, forme un récepteur pour le facteur Xa. Ce complexe macromoléculaire, appelé complexe «prothrombinase», catalyse la formation de la thrombine à partir de la prothrombine ^{21, 32}.

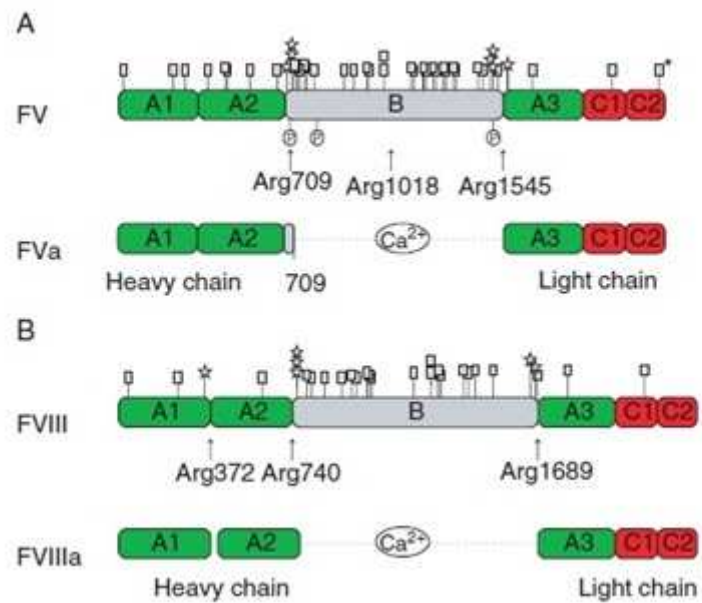


Schéma 5 : Activation des deux facteurs V et VIII ³³.

Organisation structurale et l'activation des co-facteurs V / Va (A) et FVIII / FVIIIa (B). Les co-facteurs contiennent des domaines homologues A et C (indiqués en vert et rouge, respectivement), alors que les B-domaines (en gris) sont structurellement divergents.

Les structures des cofacteurs activés Va (A) et VIIIa (B) correspondent à ceux obtenus après clivage par la thrombine aux positions indiquées par des flèches. Les sous-unités de FVa, un hétérodimère, et FVIIIa, un hétérotrimère, sont maintenues ensemble par des interactions non covalentes Ca^{2+} -dépendante (représentée en pointillés).

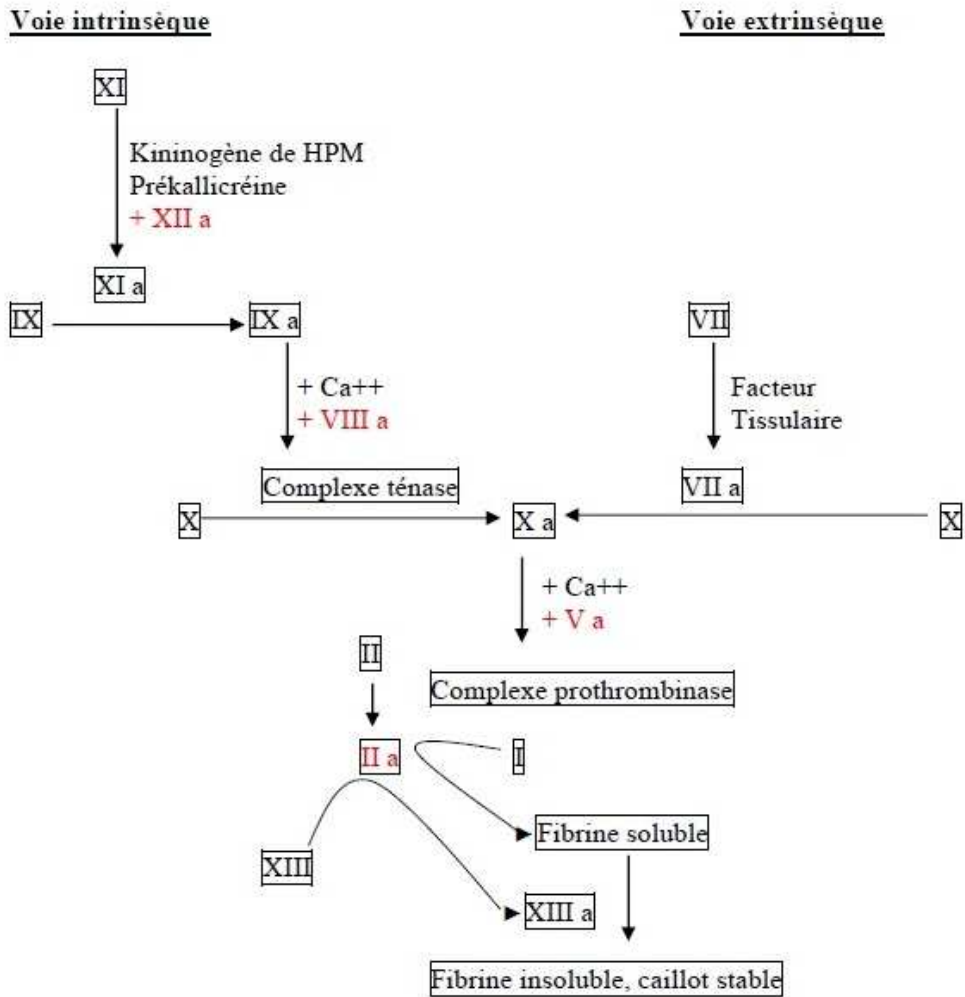


Schéma 6 : Rôle des facteurs V et VIII dans la cascade de la coagulation **34**.

VI. Inactivation des deux facteurs :

La protéine C circule sous forme inactive, son activation par la thrombine en protéine C activée (PCa) exige que la thrombine soit fixée sur un récepteur appelé la thrombomoduline. La PCa est un inhibiteur très puissant des facteurs Va et VIIIa, son action est augmentée par son cofacteur, la Protéine S (PS).

La PC clive le FVa après les Arg 306,506 et 679. Le premier clivage au niveau de l'Arg 506 réduit l'activité du cofacteur et son affinité au FXa de 25 à 40 %. Le deuxième clivage après 306 donne une inhibition totale du cofacteur, alors que le dernier clivage après l'Arg 679 est le plus lent et n'apparaît pas important pour l'inactivation du FV. Une alternative d'inactivation du FV fait appel à la thrombine à été décrite, la thrombine clive après l'Arg 643, réduisant ainsi l'affinité entre la chaîne lourde et la chaîne légère ^{12, 21, 25} (schéma 7-A).

L'inactivation du FVIIIa se fait par clivage au niveau de la chaîne lourde entre l'Arg 336 et Met 337 du domaine A1, le deuxième clivage se fait entre l'Arg 562 et Gly 563 du domaine A2 suivi par la libération d'un fragment de 45 kDa ^{21, 35}.

L'inactivation par la thrombine n'est pas totalement élucidée mais une de ces voies correspond au clivage du domaine A1 de 50 kDa à deux fragments de 20 et 30 kDa ³⁵ (schéma 7-B).

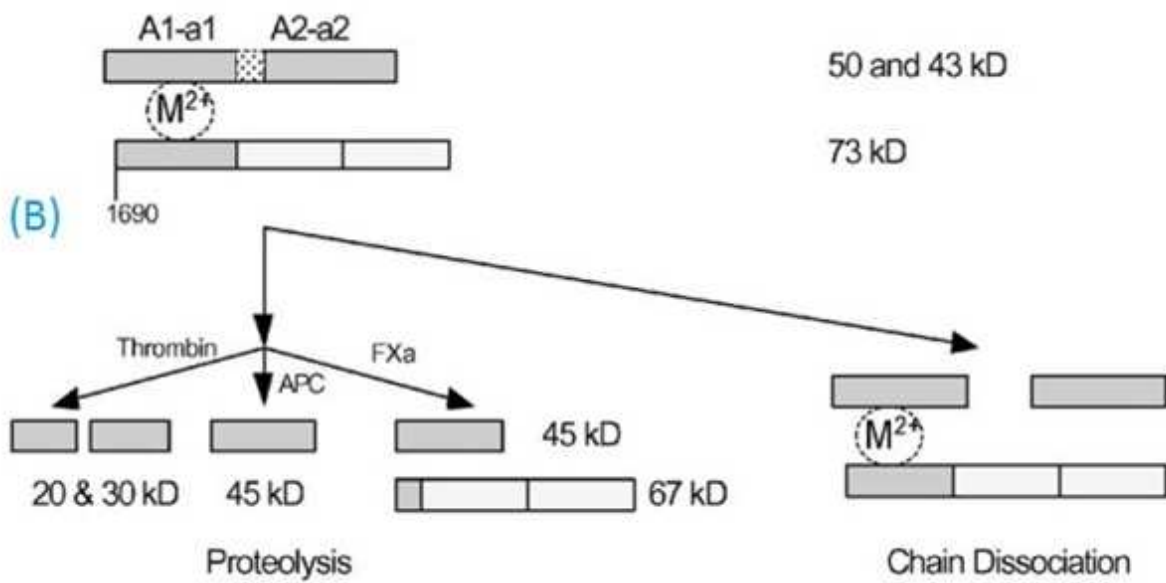
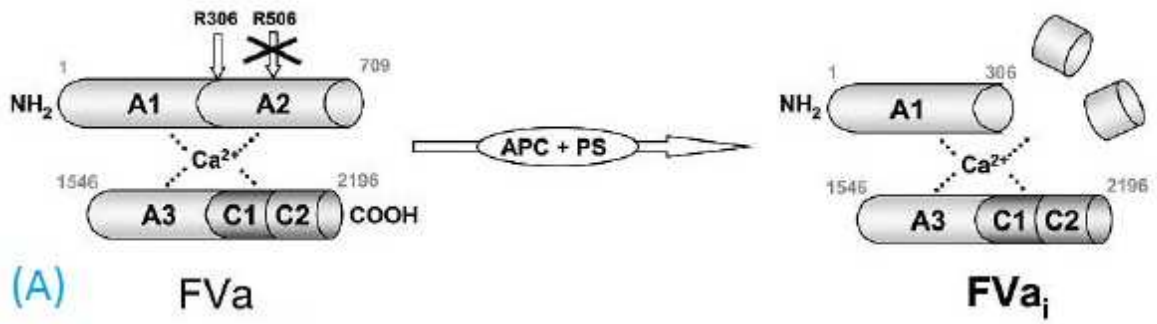


Schéma 7 : structure schématique des facteurs V et VIII activés et inactivés ²⁵.

VII. Nouvelle approche de la synthèse et de la sécrétion des facteurs V et VIII :

1. Maturations des facteurs V et VIII :

Les protéines de coagulation nouvellement synthétisées passent à travers une série d'organites intracellulaires où elles subissent des modifications post traductionnelles avant leur sécrétion y compris le réticulum endoplasmique (RE), l'appareil de Golgi(AG), et les granules de sécrétion, avant qu'ils n'atteignent l'espace extracellulaire ³⁶ (Annexe 1).

a. Au niveau du Réticulum Endoplasmique :

Le clivage du peptide signal des deux facteurs V et VIII (respectivement 28 et 19 aa) se fait au niveau du RE ^{25, 38}.

Les deux facteurs subissent aussi une initiation à la N-glycosylation (liaison par une β N acétylglucoseamine à des résidus asparagines de la protéine) essentiellement au niveau des domaines B du FV et FVIII (respectivement 25 et 19 résidus Asp sites potentiels de fixation des chaînes oligosaccharidique) ^{18, 29, 39, 40, 41}.

Deux protéines, la calnexine et la calreticuline fonctionnent comme chaperonnes pour assurer la sélection des protéines correctement pliées qui vont ensuite transportés vers l'AG ^{18, 36, 40, 42, 43}.

Les deux protéines LMAN1 (Lectin Mannose binding 1) et MCFD2 (Multiple Coagulation Factor Deficiency 2) forment un complexe, mannose et calcium dépendant, équimolaire. Ce complexe prend en charge les protéines correctement glycosylés et ayant une bonne conformation spatiale (schéma 9) **44, 45, 46, 47, 48**.

Le motif tétrapeptidique Lys-Lys-Phe-Phe (KKFF) semble fonctionner comme un signal de circulation du complexe LMAN1/MCFD2 entre le RE et ERGIC **39, 49**.

Le motif diphényle (EE) interagit avec des protéines recouvrant des vésicules de transport de type COP II (Coat Protein complex-II) qui assure le transport antérograde (du RE vers l'AG) du complexe LMAN1-MCFD2 / FV FVIII vers le compartiment intermédiaire **4, 36, 46, 50, 63**.

b. Au niveau du compartiment intermédiaire :

Les vésicules COP II fusionnent les uns aux autres pour former le compartiment intermédiaire ERGIC **44, 46, 47, 71, 87**.

Le complexe LMAN1- MCFD2-facteurs V/VIII se dissocie des COP II. Le mécanisme de la libération des deux facteurs au niveau de l'ERGIC est peu clair mais il serait lié à l'action de MCFD2, à la dissociation de COP II et à la diminution du pH et du calcium dans l'ERGIC **38, 44, 49, 53**.

Le complexe LMAN1-MCFD2 va se fixer sur d'autres protéines de surface des vésicules COP I (Coat Protein Complex-I) de transport rétrograde (de l'AG vers RE), grâce au motif dilysine (KK), permettant sa réutilisation pour transporter d'autres molécules FV/FIII (schéma 9) **46, 50**.

c. Au niveau de l'Appareil de Golgi :

Les modifications post traductionnelles au niveau de l'AG sont représentées par la poursuite des N-glycosylations la sulfatation des résidus thyrosine (Tyr) ainsi que la phosphorylation **11, 12, 29, 40**.

Les deux facteurs V et VIII subissent aussi une O-glycosylation (liaison par une α N acétylglucosamine à une sérine ou à une thréonine) **12, 29, 40**.

Avant la sécrétion, le FVIII subi un clivage après le résidu 1648 dans le domaine B pour former un hétérodimère composé d'une chaîne lourde (200 kDa) associée à une chaîne légère (80 kDa) par des ponts calcium **12, 18, 54, 55**.

d. Les facteurs V et VIII dans la circulation :

Arrivé dans la circulation, le FV est sécrété sous forme d'une seule chaîne d'acides aminés riches en groupements hydrophobes. Une partie de 20 à 25% est stocké dans les granules α des mégacaryocytes, complexé à la protéine polymérique MMRN1 (FV binding protein multimerin 1).

Le FVIII est sécrété sous forme d'hétérodimère, une fois dans la circulation, il se lie au FVW formant ainsi un complexe multimérique **25, 49, 56**.

2. Mode de sécrétion des facteurs V et VIII:

Les deux protéines LMAN1 et MCFD2 ont une demi-vie de plusieurs jours, caractéristique retrouvée chez les récepteurs de transport de glycoprotéines. Ils forment un complexe stable, mannose et calcium dépendant, équimolaire. Chaque sous-unité de l'hexamère LMAN1 est associée de manière stable à une molécule MCFD2 **4, 44, 45, 46**. (Annexe 2)

La structure cristalline de LMAN1-CRD a permis d'identifier une surface de conservation des résidus dans le côté opposé du site mannose-binding qui peut servir à la fixation de MCFD2, ou d'un ligand additionnel **57, 58**.

Le domaine EF-hand de MCFD2 contient des sites potentiels d'interaction avec LMAN1 d'une part et d'autre part avec les facteurs V et VIII **47**. L'interaction de MCFD2 avec les facteurs V et VIII semble être indépendante de la formation du complexe LMAN1-MCFD2 **45, 53**.

Etant donné leur localisation intracellulaire, dans le compartiment intermédiaire de Golgi, le complexe LMAN1-MCFD2 semble jouer un rôle dans le transport des facteurs V et VIII, mais aussi d'autres protéines tel que les précurseurs de protéase

lysosomale la pro-cathepsine C (pro-CatC), la pro-cathepsine Z (pro-CatZ) et α 1-antitrypsine **46, 53, 59, 60** (Schéma 9).

Une interaction spécifique des deux protéines LMAN1 et MCFD2 avec les facteurs V et VIII a été détecté, probablement au niveau du domaine B des deux facteurs **28, 36, 46**.

La reconnaissance de pro-CatZ/pro-CatC par LMAN1 peut être différente de la reconnaissance du FV / FVIII par le complexe LMAN1-MCFD2, parce que les deux groupes de protéines cargos ne partagent aucune homologie de séquence significative **46**.

En plus, il a été montré que MCFD2 n'est pas indispensable pour l'interaction LMAN1/ CatC, CatZ. Cela implique fortement que MCFD2 fonctionne comme un facteur de recrutement pour FV et FVIII **61, 62**.

Le MCFD2 ne comporte pas d'autre peptide signal à l'extrémité C-terminale qui assure la circulation entre le RE et l'AG, sa localisation intracellulaire dépend de sa liaison à LMAN1. Le changement structural du MCFD2 est essentiel pour la formation d'un complexe cargo récepteur fonctionnel, alors qu'aucun changement n'a été détecté au niveau de la structure de LMAN1 **36, 46, 51, 58, 61, 63**.

La découverte de l'interaction entre ces deux protéines LMAN1 et MCFD2 a permis grâce à de nombreuses études biochimiques de mieux connaître leur implication dans la sécrétion des facteurs V et VIII ⁴.

Le complexe LMAN1/MCFD2 est le premier récepteur Cargo identifié chez les mammifères. Le mécanisme de l'interaction LMAN1-MCFD2/ FV-FIII n'a pas été entièrement élucidé, mais un modèle de transport de ces facteurs fait appel à la protéine MCFD2 comme protéine de recrutement qui déclenche la prise des facteurs V et VIII à proximité de LMAN1 dans le RE.

La protéine LMAN1 stabilise davantage le complexe récepteur-cargo en se liant à des résidus de sucre du FV et FVIII ^{36, 45, 47, 50, 53, 62}.

LMAN1 peut simplement fonctionner à transporter les cargos MCFD2 et FV / FVIII aux sites de sortie du RE pour les emballer dans des vésicules COPII ⁶² (schéma 8).

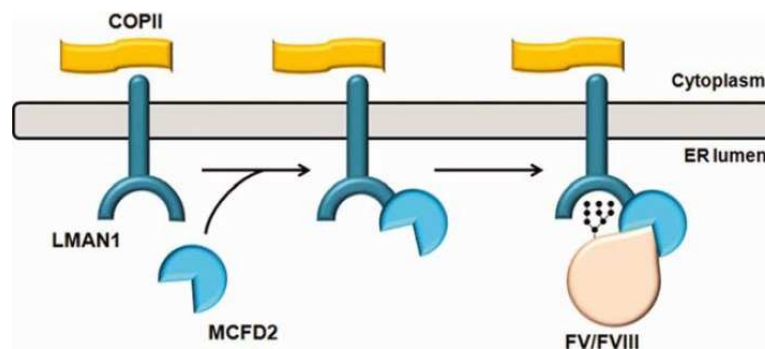


Schéma 8 : Représentation schématique du complexe LMAN1/MCFD2 et son mode d'action ³⁶.

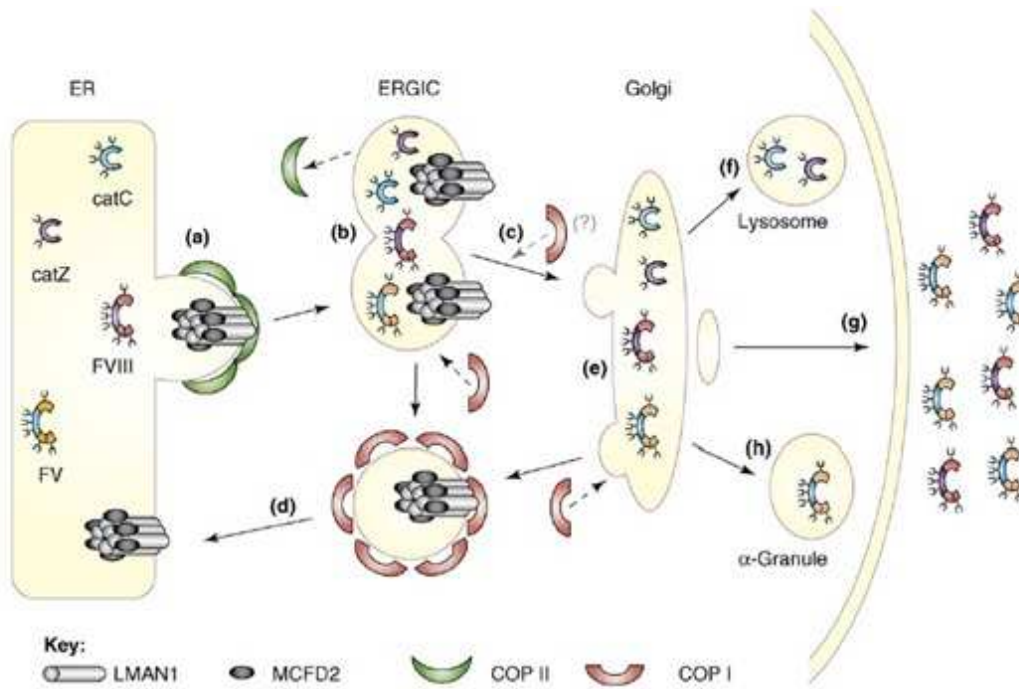


Schéma 9 : schémas représentant la voie de transport des cargos protéines FV, FVIII, CatC et Catz, impliquant le complexe LMAN1-MCFD2 ⁵⁰.

(a) les protéines cargo sont emballés dans des vésicules COPII par interactions avec le complexe LMAN1-MCFD2. LMAN1 et MCFD2 sont tous deux nécessaires pour le transport de FV et FVIII, alors que MCFD2 semble être indispensable pour le transport de CatC et Catz. . (b) des vésicules se fusionnent pour former le ERGIC, et les cargos protéines sont libérées. . (c) les cargos protéines continuent à migrer vers le cis-Golgi le long des microtubules, probablement par des protéines COP I. (d) Le complexe LMAN1-MCFD2 est recyclé vers le RE de la ERGIC et le cis-Golgi dans des vésicules COP I pour participer à une autre ronde de transport des protéines cargo. (e) les protéines cargo subissent d'autres modifications dans l'AG. (f) CatC et Catz sont orientées vers le lysosome. (g) FV et FVIII sont sécrétés des cellules, à l'exception des mégacaryocytes, dans lesquels (h) FV est emballé dans une granules-de stockage α .

Première partie :

Chapitre 2 : Rappel sur le déficit
combiné en facteurs V et VIII

Chapitre 2 : Déficit combiné en facteurs V et VIII :

I. Historique :

1. La découverte du DF5F8 et les premières hypothèses physiopathologiques :

En 1954, Oeri, fut le premier à découvrir ce type de déficit en facteur V et VIII chez deux frères, issus de parents consanguins ^{3, 64}.

En 1972, Smit Sibinga et Al ont conclu qu'il s'agit d'une maladie autosomale récessive, avec une expression variable chez les hétérozygotes ⁶⁵.

Les fortes homologues de structure, de synthèse, d'activation et d'inactivation ont constitué le fondement des hypothèses physiopathologiques de ce déficit combiné ⁴.

a. L'hypothèse du précurseur commun des facteurs V et VIII :

Oeri postulait que le DF5F8 est du à un défaut au niveau d'un gène codant pour un précurseur commun aux deux facteurs V et VIII. L'échec des transfusions de plasma effectuées dans les années 1960 a été la première indication que cette hypothèse pourrait être abandonnée ^{1, 66}.

b. L'hypothèse d'un déficit en inhibiteur de la protéine C activée :

Dans les années 1980, Marlar et Griffin posent l'hypothèse d'un déficit en inhibiteur de la protéine C, impliquant une augmentation de la protéine C activée et donc une

inactivation accrue des facteurs V et VIII. Entre 1982 et 1984, il a été montré que cette hypothèse était liée à des artefacts de laboratoire, aucun déficit en inhibiteur de la protéine C n'ayant été retrouvé ^{1, 66}.

c. L'hypothèse d'une augmentation de la clairance et de l'épuration des deux facteurs V et VIII activés :

Evoquée par Seligsohn et al, mais rapidement abandonnée. La demi-vie du facteur V et VIII injectés à des patients présentant un tel déficit n'était pas modifiée, laissant penser que les mécanismes d'épuration de ces facteurs étaient normaux chez ces patients ^{1, 66}.

L'hypothèse d'une anomalie d'une étape commune de synthèse ou de sécrétion de ces facteurs a été donc privilégiée ⁴.

2. La découverte du premier gène responsable du F5F8D :

En 1997, l'étude menée par une équipe de l'université de Michigan, par approche d'homozygotie par filiation (homozygoty mapping), sur des familles de déficitaires en FV et FVIII a permis l'identification d'un locus responsable de ce déficit combiné au niveau du bras long du chromosome 18, entre les marqueurs D18S849 et D18S64 ^{1, 67}.

En 1998, Nicols et al ont décrit deux mutations qui conduisent à l'absence totale du produit du gène en question. La première est une insertion d'un nucléotide G dans l'exon 1 qui induit un décalage du cadre de lecture entraînant la synthèse d'une protéine tronquée, la deuxième est une anomalie d'épissage de l'intron 9 par changement du nucléotide T en C **1, 4, 66**.

Ce gène codant pour une protéine LMAN1 (Lectin Mannose binding 1) ou ERGIC-53 (Endoplasmic Reticulum Golgi Intremediate Compartment 53) qui est une protéine du secteur intracellulaire entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. Des techniques d'immunofluorescence ont montré l'absence de la protéine LMAN1 dans le cytoplasme. Suggérant ainsi qu'il s'agit plutôt d'une anomalie au niveau d'une voie commune de biosynthèse des facteurs V et VIII **66**.

En revanche 30% des familles déficitaires n'ont aucune anomalie dans le gène de LMAN1, laissant suggérer que la protéine LMAN1 n'est pas la seule responsable de ce déficit combiné **1**.

3. La découverte du deuxième gène responsable du F5F8D :

En 2003, Zhang et al, grâce à la même approche par homozygoty mapping, ont découvert un deuxième locus au niveau du bras court du chromosome 2 (2p21-2p16.3) nommé MCFD2 (Multiple Coagulation Factor Deficiency 2), codant pour une

deuxième protéine impliquée dans ce déficit combiné qui a la même localisation intra cytoplasmique que LMAN1 **1, 4, 66**.

II. Epidémiologie :

1) Prévalence :

DF5F8 est une maladie héréditaire de la coagulation qui est extrêmement rare (1/1.000.000) dans la population générale, mais une augmentation de la fréquence est observée dans les régions où les mariages consanguins sont encore pratiqués.

On note une prévalence très importante (1/100 000) chez les juifs sépharades du moyen orient et les iraniens non juifs **9, 68**.

Aucune différence significative du taux des deux facteurs n'a été observée entre les hommes et les femmes, ni chez les patients de groupe sanguin O par rapport à ceux de groupes sanguins non-O **62**.

Au Maroc, pas de données statistiques, mis à part deux cas rapportés comme suit :

Le premier cas rapporté au service d'Hématologie Biologique de CHU-Rabat en 2008. Il s'agit d'une fille de 13 ans, originaire de Khemissat **28**.

Le deuxième cas est celui d'une patiente âgée de 30 ans rapporté au service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire, Casablanca, Maroc ⁶⁹.

2) Répartition géographique :

Bien que le DF5F8 soit observé dans plusieurs pays du monde (Annexes 1 et 2), il est plus fréquent dans les pays méditerranéens (Tunisie, Italie, Algérie, Turquie...) ^{4, 5, 6}.

D'autres cas ont été décrits en Asie (l'Inde, l'Iran et le Japon...), en Europe de l'est et en Amérique du nord et du sud ^{4, 9}.

III. Physiopathologie du déficit combiné en FV et FVIII:

Dans le domaine de la coagulation, un déficit isolé en protéine de la coagulation était lié à une anomalie du gène producteur de cette protéine. Ce déficit combiné a longtemps intrigué quant à sa cause génétique, du fait de la différence de localisation des gènes codant pour les facteurs V et VIII ³.

Les mécanismes moléculaires sous-tendant ce déficit n'ont été donc compris qu'en 1998, grâce au clonage positionnel ⁷⁰.

1. Transmission génétique :

Le DF5F8 est un trouble autosomique récessif, il atteint tant les filles que les garçons. Les sujets atteints sont soit homozygotes pour une mutation donnée soit double hétérozygotes **36, 58, 71**.

Le DF5F8 se distingue clairement d'une transmission simultanée d'une hémophilie A et d'un déficit en facteur V. les risques d'hériter d'un déficit en facteur V sont évalués à un sur un million et les risques d'hériter d'un déficit en facteur VIII se situent à un sur dix milles **30, 72, 73**.

Par conséquent, le risque d'hériter des deux gènes défectueux séparément équivaut à un sur dix milliards. Pourtant une telle transmission simultanée a été décrite chez quatre familles **4, 72**.

2. Aspect moléculaire du déficit combiné en FV et FVIII :

a. Gènes des deux protéines LMAN1 et MCFD 2 :

La structure du gène ERGIC-53 est décrite par Nicolas et al en 1999, localisé sur le bras long du chromosome 18 (18q21). Il contient 12 introns et 13 exons codant pour un ARNm de 2768 bp traduit en une protéine nommé ERGIC-53 ou LMAN1 **4, 6, 74** (Schéma 10-A).

Le deuxième gène responsable du F5F8D, de 19 kb appelé MCFD2. Il est situé sur le bras court du chromosome 2 (2p16.3) et contient 4 exons codant pour une protéine nommée Multiple coagulation factor Deficiency 2 (MCFD2) **9, 59, 51** (Schéma 11-A').

b. Structure des protéines LMAN1 et MCFD2 :

b-1. Structure de la protéine LMAN1 :

LMAN1 (également connu sous le nom ERGIC-53) est une protéine transmembranaire de 53 kDa, connu depuis 1987, comme un marqueur du compartiment intermédiaire entre le Reticulum Endoplasmique et l'Appareil de Golgi **4, 48**.

C'est une protéine transmembranaire non glycosylée, appartenant à une nouvelle classe de lectines intracellulaires dont la structure est proche de celle des lectines des légumineuses **44**.

Deux homo-formes hexamériques existent à l'intérieur de la cellule, la première composée de six monomères liés par des liaisons covalentes, et la seconde constituée de trois dimères reliés par des ponts disulfure **45, 46**.

La protéine LMAN1 de 510 aa comporte plusieurs domaines importants pour sa fonction **6, 46, 75** (Schéma 10-B).

Domaine	Composition et rôle
Signal	une séquence signale de 30 aa 63 .
CRD	ou carbohydrate recognition domain (résidus 31–285), un domaine de reconnaissance des glucides, qui est calcium-dépendant et sensible au pH 6, 62, 57 .
SD	Stalk domain, nécessaire à l'oligomérisation de LMAN1, ce domaine est très riche en résidus cystéines, surtout C466 et C475, permettant la polymérisation de LMAN1 en homodimère et homohexamère, constitué de quatre hélices α (coiled-coil) 63, 57, 47 .
TM	Transmembran Domain, un domaine court contenant 18 aa et contribuant à la rétention dans le RE 4, 46 .
CD	Cytosolic domain, au niveau du C-terminal, ce domaine contient un motif diphenyle alanine (FF) et un motif dilysine (KK) permettant la circulation entre le RE et ERGIC 46, 76 .

Tableau 1 : Domaines constituant la structure de la protéine LMAN1. De l'extrémité N-terminale (domaine signal) à l'extrémité C-terminale (Cytosolic domain).

b-2. Structure de la protéine MCFD2

Contrairement à LMAN1, MCFD2 est une protéine monomérique, soluble, non glycosylée de 16 kDa et constituée de 145 aa ^{4, 46, 51}.

MCFD2 est constituée d'un peptide signal dans son extrémité N-Terminal qui conduit la protéine dans la lumière du RE et de deux domaines EF-hands, dans l'extrémité C-terminale, contenant un site potentiel de fixation protéine-protéine calcium dépendant, supposant une association possible, dans un complexe ^{4, 46, 53, 57}(Schéma 11-B').

Chaque domaine EF-hand contient six résidus de coordination qui interagissent avec l'ion calcium. Les boucles de liaison au calcium du domaine EF-hand sont formées à partir des résidus 81-92 (EF-1) et 129 à 140 (EF-2) ^{46, 53}.

Des études par résonance magnétique nucléaire (RMN) ont révélé qu'en présence d'ions calcium, les domaines EF-hand de l'extrémité C-terminale de MCFD2 passent d'un état désordonné « Apo » à une structure similaire à celle de la calmoduline (protéine intracellulaire). Mais il a été noté que l'extrémité N-terminale de la molécule reste désordonnée même après la liaison avec l'ion calcium ⁴⁶.

Les études récentes soulignent l'importance de la disponibilité de calcium, MCFD2 est active en présence du calcium, mais elle est dépliée et inactive en son absence.

Par conséquent, le calcium est un activateur allostérique de MCFD2 et son interaction avec ERGIC-53 ⁵³.

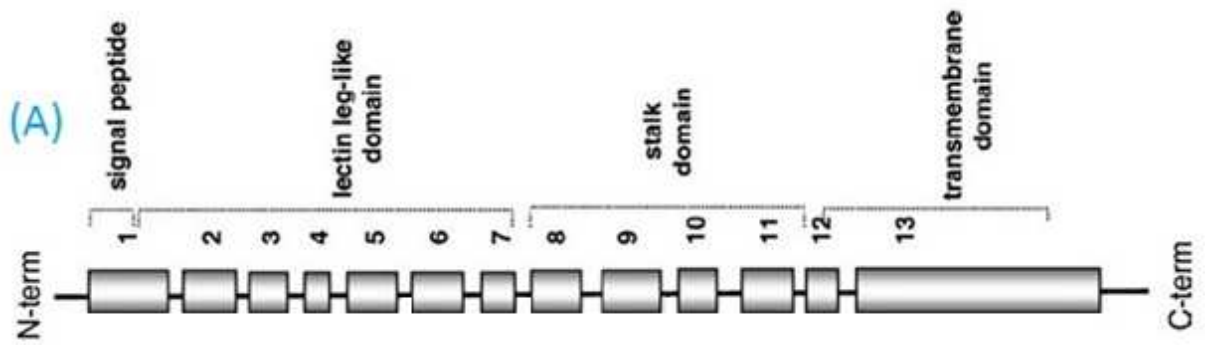


Schéma 10 : (A) gène LMAN1. (B) La protéine LMAN1 ^{62, 46}.

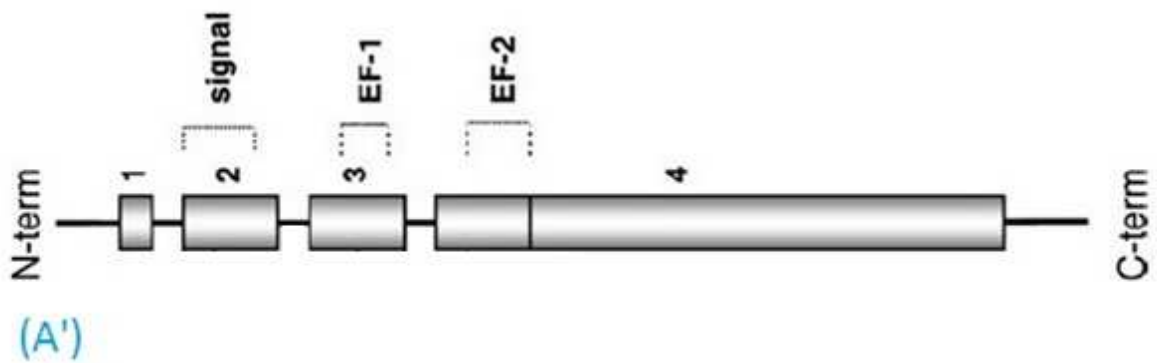


Schéma 11 : (A') gène MCFD2. (B') La protéine MCFD2 ^{62, 46}.

c. Les mutations de LMAN1 et de MCFD2

Les mutations au niveau du gène LMAN1 sont trouvées chez environ 70% des patients portant le DF5F8 dont la majorité est Juifs de l'Est. Parmi les 30% restants, la plupart ont des mutations au niveau du gène MCFD2, qui sont plus fréquentes en Inde et en Europe (Annexes 3 et 4) **36, 55, 77**.

Les mutations au niveau du gène MCFD2 peuvent conduire à des taux inférieurs des facteurs V et VIII par rapport aux mutations LMAN1, avec une incidence plus élevée de saignements **36, 78**.

Les données les plus récentes comptent 33 mutations dans LMAN1 (Annexe 5) et 19 mutations dans MCFD2 (Annexe 6) à l'origine du déficit combiné en facteurs V et VIII.

Gène	Nombre de mutations par type					
	Nombre total	Faux-sens	Non-sens	Epissage	DCL	Grande délétion
LMAN1	33	3	7	7	16	
MCFD2	19	8	1	4	5	1

Tableau 2 : Différents types de mutations à l'origine du DF5F8 **79**.

d. Mécanisme physiopathologique :

Les patients porteurs de ce déficit présentent des mutations sur des gènes codant des protéines impliquées dans les transports intracellulaires des FV et FVIII.

Les mutations au niveau des gènes LMAN1 et MCFD2 induisent soit l'absence des protéines de transport des deux glycoprotéines V et VIII, soit la formation de protéines non fonctionnelles, ce qui empêche la formation du complexe LMAN1/MCFD2 et par conséquent le transport des facteurs V et VIII hors de la cellule et ne seront donc pas disponibles pour participer à la coagulation sanguine (Schéma 12) **48, 58, 78**.

Chez certaines familles déficitaires en FV et FVIII, aucune anomalie génétique LMAN1 ou MCFD2 n'a été mise en évidence laissant suggérer l'implication d'un troisième locus dans ce déficit combiné. Mais pour l'instant c'est le complexe des récepteurs LMAN1-MCFD2 qui est en cause dans la majorité des cas de DF5F8 **4, 7**.

La découverte de l'implication de ces deux protéines LMAN1 et MCFD2 dans le DF5F8 a permis la mise en évidence d'une voie de transport intracellulaire des deux facteurs V et VIII, assuré par le complexe LMAN1/MCFD2, le premier et le seul récepteur cargo identifié chez les mammifères.

Les taux des facteurs V et VIII étant abaissés mais non nuls en cas de DF5F8. Les patients ont habituellement des taux modérément abaissés des deux facteurs (entre 5 et 30%). Cela signifie qu'une seconde voie de transport alternative (Bulk Flow) ou un récepteur cargo alternatif pourraient être responsable des taux résiduels des FV et FVIII observée dans DF5F8 **28, 60, 77**.

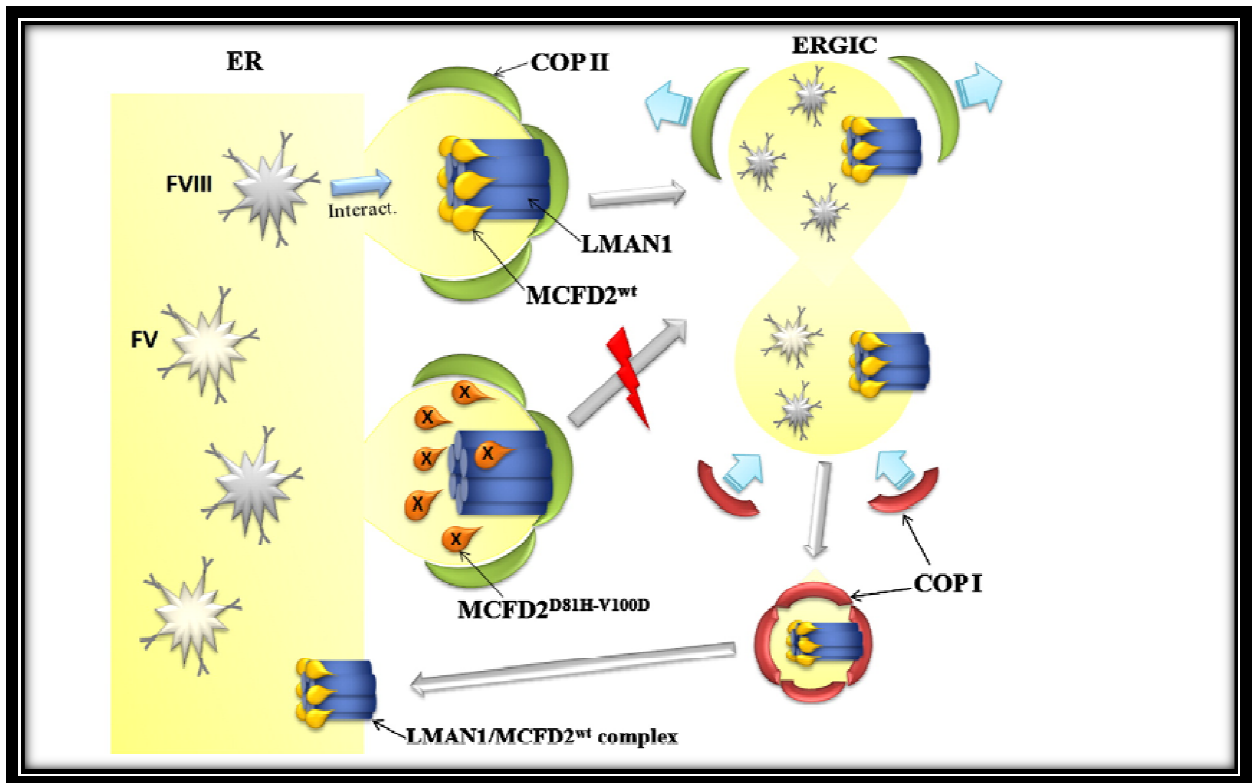


Schéma 12 : Altération du mécanisme de transport des facteurs V et VIII suite à une mutation dans MCFD2 ⁴⁸.

IV. Manifestations cliniques :

Les patients présentent un déficit entre 5 et 30 % de la valeur normale de ces deux facteurs de la coagulation, aussi bien en activité coagulante qu'en antigène. Les niveaux résiduels de circulation de FV et FVIII sont généralement suffisants pour maîtriser les saignements spontanés **1,9**.

La symptomatologie hémorragiques du DF5F8 est très modérée, dépendante des taux de ces deux facteurs, et est similaire à la symptomatologie d'un simple déficit en facteur V ou en facteur VIII **4,80**.

Les hémorragies sont soit spontanées, soit provoquées par un traumatisme minime, ou suite à un acte chirurgical, on distingue :

1. Saignements externes :

Saignements cutanés	Saignements des muqueuses
Ecchymoses	Epistaxis
Saignements prolongés après blessure	Saignements gastro-intestinales
	Hématurie, Ménorragies
	Gingivorragies : se produit dans plus de 50% des patients

Tableau 3 : les saignements externes les plus fréquents **7, 9, 68, 80, 81, 82**.

2. Saignements profonds :

Représentés par des hémarthroses qui se produisent chez moins d'un tiers des patients et aussi des Hématomes **78, 81, 83, 84**.

3. Saignements provoqués par un acte chirurgical :

Environ 60-80% des patients présentent des saignements prolongés suite à un acte chirurgical, principalement : Des saignements après extraction dentaire, des saignements après intervention chirurgicale, des Hémorragies du post-partum et des saignements après circoncision chez les garçons **6, 9, 25, 68, 85**.

V. Diagnostic biologique :

Le DF5F8 est significativement sous-diagnostiqué, en raison de ses manifestations hémorragiques souvent bénignes, ou diagnostiquées à tort comme un déficit en facteur unique (V ou VIII) **6, 36, 46**.

Les patients présentent un syndrome hémorragique variable avec généralement un allongement de temps de Quick (TQ) sans dépasser 2,5 fois la normale, un temps de céphaline avec activateur (TCA) allongé avec un Ratio entre 1,2 et 2,5 corrigé par addition du plasma normal (indice de Rosner < 12 en faveur d'un déficit en facteurs de la coagulation) **58, 86**.

Indice de Rosner :

$$IR (\%) = 100 \times [TCA (\text{malade} + \text{témoin}) - TCA (\text{témoin})] / TCA (\text{malade})$$

Le temps de saignement (selon la méthode d'IVY incision 3 points) et la numération plaquettaire sont normaux ^{9, 58}.

Les dosages spécifiques de l'activité coagulante des deux facteurs V et VIII mettent en évidence un déficit combiné avec une valeur résiduelle qui varie entre 5 et 30%.

Les tests antigéniques ne sont pas strictement nécessaires pour le diagnostic ¹.

Les taux des autres facteurs de la coagulation sont normaux ²⁸.

Une enquête moléculaire est ensuite faite pour identifier le désordre au niveau des gènes LMAN1 et MCFD2.

VI. Traitement :

Il s'agit d'un traitement substitutif des facteurs V et VIII en fonction de la nature du saignement et du niveau plasmatique des deux facteurs ⁶².

1. Les produits disponibles pour le traitement du DF5F8 :

a. Concentré de facteur :

Quand ils sont disponibles, les concentrés de facteur constituent le traitement idéal et le plus sûr contre les troubles de coagulation rares. Mais ils n'existent

malheureusement que pour les facteurs I, VII, VIII, XI et XIII. Ils sont habituellement fabriqués à partir de plasma humain et traités pour l'élimination des virus tels que le VIH et ceux de l'hépatite B et C.

Il existe aussi des concentrés de facteur recombinants VIII et VIIa, préparés en laboratoire, sans recours au plasma humain, ils sont donc exempts de tout risque d'infection. Les concentrés de facteur s'administrent par voie intraveineuse ⁸⁷.

b. plasma frais congelé (PFC) :

Le plasma est la composante du sang où l'on retrouve tous les facteurs de coagulation, en plus d'autres protéines. Le PFC permet de traiter les troubles de coagulation rares en l'absence du concentré du facteur problématique ⁸⁷.

C'est le traitement habituel du déficit en facteur V en absence du concentré du FV ou du FVr ⁸³.

L'utilisation d'une grande quantité de plasma conduit à une surcharge de volume sanguin et a parfois besoin d'être corrigé par les diurétiques ¹.

c. Desmopressine :

La 8-Déamino-D-Arginine Vasopressine (DDAVP) est un analogue synthétique de l'hormone antidiurétique (AVP, la L-arginine vasopressine) qui a un effet antidiurétique prolongée par rapport à l'augmentation AVP ^{22, 37, 88, 89}.

Cette hormone synthétique augmente le taux du facteur VIII et le facteur de Von Willebrand chez les patients atteints du déficit combiné en facteurs V et VIII ^{66, 88}.

Étant une substance synthétique, elle ne pose pas de risque de transmission d'infections. La desmopressine n'a aucun effet sur les taux des autres facteurs de coagulation (schéma 13). Elle peut être administrée par voie intra nasale ou intraveineuse ^{87, 89}.

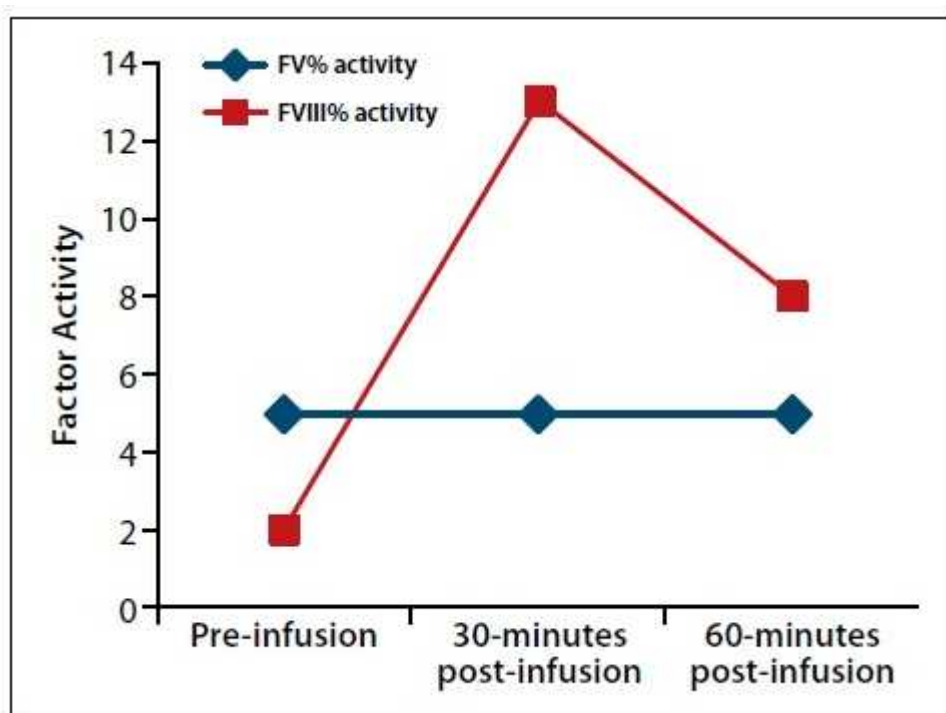


Schéma 13 : l'activité des facteurs V et VIII après administration intra-nasal de l'acétate de Desmopressine ⁷⁸.

2. Schéma thérapeutique :

Pour les épisodes hémorragiques mineurs, Le taux du FVIII doit être augmenté au moins à 30-50 UI/dL, en présence de saignements plus graves, il devrait être porté

au moins à 50-70 UI/dL. Le concentré du FVIII ou du FVIII recombinant sont les traitements de choix **1, 9**.

L'hormone de synthèse (Desmopressine, 260 µg par voie intranasale ou 0,3 µg/kg par voie sous-cutanée), peut également être utilisée afin d'augmenter encore le taux du FVIII lorsque les concentrations résiduelles, après l'administration du PFC, de ce facteur sont considérées comme insuffisantes pour l'hémostase, mais son efficacité sur le patient doit être testé **1, 64, 78**.

Le PFC est administré afin d'augmenter le niveau du FV au moins 25 UI/dL. La dose initiale doit être 15-20 ml/kg, suivi par des petites quantités, tels que 5 ml/kg toutes les 12 h, le réglage de la posologie est fait sur la base des niveaux du FV, du taux de prothrombine et du TCA.

Les interventions chirurgicales doivent être précédés par l'administration du concentré du FVIII 30 min avant l'intervention puis toutes les 12 heures pour maintenir les niveaux de FVIII au dessus de 50 UI/dL, et avec le PFC toutes les 12 h pour atteindre des niveaux minimales du FV de 25 UI/dL, jusqu'à ce que la cicatrisation soit établi **1, 9, 30**.

Des études récentes ont recommandé de maintenir un niveau de 20-25% de l'activité du FV lors d'une chirurgie ou en cas d'hémorragie grave **1**.

3. Prise en charge thérapeutique : cas particuliers de la femme avec ménorragie, la femme enceinte et du nouveau né :

a. Traitement de la ménorragie :

La ménorragie est un des saignements les plus fréquents chez les femmes avec un désordre hémorragique rare (RBD), et avec DF5F8 en particulier. C'est plus qu'un inconvénient, la fatigue constante associée à l'anémie ferriprive secondaire à une ménorragie conduit à une diminution de la qualité de vie de ces femmes ^{9, 82}.

Les options thérapeutiques pour le contrôle de la ménorragie comprennent, en plus du traitement substitutif des deux facteurs de coagulation, des traitements médicaux (comme les antifibrinolytiques [acide tranexamique], la DDAVP en IN ou SC, les contraceptifs oraux, les dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel, et les traitements chirurgicaux (comme l'ablation de l'endomètre et l'hystérectomie) ⁹.

b. Femme enceinte :

Pendant la grossesse le taux du facteur V ne présente pas une variation marquante, tandis que le taux du FVIII va augmenter tout au long de la grossesse. Tout saignement possible est donc susceptible d'être dépendant du niveau du FV pendant la grossesse ou après l'accouchement ^{1, 9, 90}.

Le contrôle du taux plasmatique des deux facteurs V et VIII doit se faire dans le troisième trimestre de la grossesse. Le niveau du FVIII doit rester supérieur à 50 UI/dL tout au long de cette période, et le niveau du FV doit être maintenu au-dessus de son niveau plasmatique normal (15 UI/dL) ⁹.

Si une césarienne est réalisée, il serait prudent de continuer le traitement substitutif du FV pour maintenir le TP et le TCA dans la fourchette normale jusqu'à ce que la cicatrisation soit complète chez les femmes avec des niveaux de FV < 15 UI/dL ^{1,9}.

c. Le nouveau né :

Le diagnostic prénatal pourrait être faisable, surtout chez les couples qui ont déjà au moins un enfant gravement touché. Il peut se faire pendant la période néonatale en utilisant le sang du cordon ou du sang périphérique ⁹⁰.

Les bébés affectés par ce déficit combiné en FV et FVIII, doivent recevoir par voie orale plutôt que la voie intramusculaire de la vitamine K, et par voie sous cutanée les vaccinations de l'enfance ⁹⁰.

Deuxième partie :

L'OBSERVATION

I. Introduction :

Nous rapportons le cas d'un déficit combiné en facteurs V et VIII de la coagulation chez une jeune femme marocaine, de parents consanguins, qui nous a été adressée pour exploration d'un allongement du Temps de Céphaline avec activateur (TCA) et du temps de Quick (TQ) avec un syndrome hémorragique.

II. Diagnostic clinique :

Notre patiente est une jeune femme marocaine âgée de 22 ans, elle est troisième d'une fratrie de cinq enfants :

Trois filles âgées respectivement de 19, 24 et 25 ans, présentaient aussi des saignements spontanés prolongés (particulièrement des ménorragies), et un garçon de 18 ans sans antécédents hémorragiques cliniques.

La présence de saignements anormalement prolongés était encore rapportée chez ses oncles paternels et maternels, voire des épistaxis et des saignements prolongés après blessure.

Dans son enfance et vers l'âge de 10 ans, elle a présenté des gingivorragies très abondantes à la suite d'une extraction dentaire ayant même justifié une

hospitalisation pour transfusion sanguine. Mariée à l'âge de 15 ans, elle souffrait d'une stérilité secondaire à la suite de deux fausses couches précoces.

La patiente présentait souvent des taches ecchymotiques spontanées, des saignements prolongés à la suite des traumatismes, des ménorragies à l'âge de puberté (12 ans), avec des épisodes d'hémorragies abondantes la nuit des noces. Il n'y avait pas notion d'hémarthroses, ni d'antécédents médicaux ou chirurgicaux, ni de prise médicamenteuse ou de contraceptifs oraux.

III. Diagnostic biologique

1. Rappel sur les méthodes de dosage :

Les tests de la coagulation étaient réalisés dans les conditions du respect des étapes de la phase pré-analytique, la phase analytique et post analytique.

Les tests globaux d'hémostase (TQ, TCA), le dosage des facteurs V et VIII et du Fibrinogène(Fg) étaient réalisés sur un automate multiparamétrique STA COMPACT après avoir vérifié la validité de la calibration et avoir passé les contrôles de qualité de chaque test.

a. Principe de la méthode de dosage du facteur VIII:

Le dosage consiste à mesurer, en présence de Céphaline et d'activateur, le temps de coagulation d'un système où tous les facteurs sont présents, constants et en

excès à l'exception du facteur VIII, apporté successivement par les plasmas dilués du témoin et des malades.

b. Principe de la méthode de dosage du facteur V:

Le dosage consiste à mesurer, en présence de Néoplastine, le temps de coagulation d'un système où tous les facteurs sont présents, constants et en excès à l'exception du facteur V, apporté successivement par les plasmas dilués du témoin et des malades.

c. Préparation des réactifs :

Chaque flacon est reconstitué par 1 ml d'eau distillée, on laisse la solution se stabiliser 20 minutes à température ambiante 22 °C puis on agite doucement le flacon par simple rotation avant emploi.

L'échantillon est prélevé sur solution de citrate trisodique à 0,109 mole puis centrifugé 15 minutes à 2500 g.

d. Réactifs :

Réactifs	Composition et Rôle
STA®-Déficient VIII	Plasma humain citraté lyophilisé (PHCL), dépourvu de facteur VIII par immuno-adsorption spécifique. Utilisé pour le dosage du FVIII.
STA®-Déficient V	PHCL, dépourvu de facteur V par immuno-adsorption spécifique. Utilisé pour le dosage du FV.
STA®-CaCl ₂	Solution de chlorure de calcium à 0,025 mole.
STA®-Owren-Koller	Tampon pour la dilution.
STA®-PTT automate	Céphaline (équivalent du FP3) avec un activateur de la voie endogène (silice, kaolin, acide ellagique...).
STA®-Néoplastine	Thromboplastine calcique, qui joue le rôle d'activateur tissulaire de la coagulation.
STA®-COAG CONTROL N+P Unicalibrator	STA®-COAG CONTROL N: PHCL normal. STA®-COAG CONTROL P: PHCL anormal. Utilisés pour le contrôle de qualité. Etalon

Tableau 4 : Les réactifs utilisés et leurs rôles dans le dosage des deux facteurs V et VIII de la coagulation.

e. Mode opératoire :

e.1) Préparation des plasmas à tester et des contrôles :

La préparation des dilutions des plasmas se fait extemporanément en tube plastique.

La dilution des plasmas à tester et les contrôles sont faits au 1/10 en tampon.

e.3) La gamme d'étalonnage :

La gamme d'étalonnage est préparée extemporanément en tube plastique. Et la dilution de l'Unicalibrator ou du pool de plasmas normaux se fait comme ci-dessous :

Dilution	1/1	1/2	1/4	1/8
Taux (en%)	100	50	25	12,5

Tableau 5 : Préparation de la gamme d'étalonnage.

e.2) Dosage :

Les tests sont réalisés avec des systèmes automatisés qui permettent, en plus d'une ou plusieurs mesures simultanées, la distribution automatique des échantillons et des réactifs.

f. Expression des résultats :

Le taux du facteur FV ou FVIII (F : C) des échantillons testés est déterminé par l'automate à partir de la droite d'étalonnage. En abscisse, le pourcentage d'activité de chaque point de la gamme d'étalonnage et en ordonnée, le temps de coagulation correspondant.

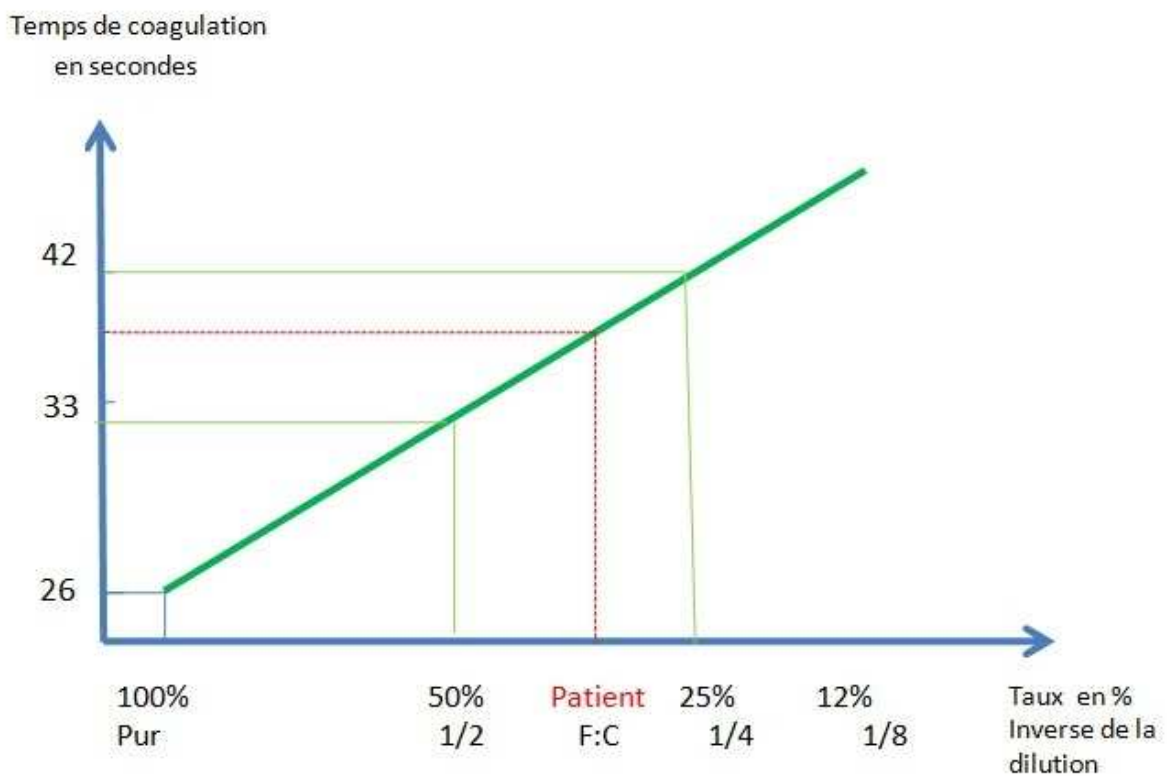


Schéma 14 : Droite d'étalonnage permettant la détermination des taux du facteur (C) des échantillons testés **32**.

2. Résultats

Chez notre patiente un premier bilan, réalisé à l'âge de 10 ans en médecine de ville (Agadir), a mis en évidence un allongement simultané du TQ et du TCA, le taux du fibrinogène et le temps du saignement (TS) était normaux (Tab 6).

Analyses	Résultats	Valeurs normales
TCA	83 sec 2,88 R	34 Tém 26.0-42.0 sec R< 1,2
TQ	26 sec	12 Tém 10 à 14 sec
TP	27 %	70-100 %
Fibrinogène	2.07 g/l	2.00-4 .00 g/l
TS	3 min 30 sec	2-10 min*

Tableau 6 : Bilan d'Hémostase de la patiente à l'âge de dix ans.

* TS réalisé selon la méthode d'Ivy 3 points au niveau de l'avant bras.

Les taux des plaquettes, d'hémoglobine et des globules blancs étaient normaux (Tableau 7).

Analyses	Résultats	Valeurs normales
Plq	222 G/L	150 à 400 G/L
GB	5,6 G/L	4 à 11 G/L
Hg	12.7 g/dl	12 à 16 g/dL

Tableau 7 : Numération Formule Sanguine (NFS) de la patiente à l'âge de dix ans.

L'activité Antigénique du facteur von Willebrand (FvW, Ag) ainsi que son activité cofacteur à la ristocétine (FvW, RCo) étaient normales (Tab 8).

Le dosage des facteurs de la coagulation TCA dépendants a mis en évidence un déficit en facteur anti hémophilique A (FVIII) alors que les autres facteurs (FIX, FXI et le FXII) étaient normaux (Tab 8).

Ceci a permis d'écartier l'éventualité d'une anomalie de l'hémostase primaire type maladie de von Willebrand et ils ont probablement de retenir une maladie de la coagulation type déficit en facteur VIII ou hémophilie A.

Analyses	Résultats	Valeurs normales
FvW, Ag	80 %	50 -160
FvW, RCo	50 %	50 -160
FVIII	8 %	60 – 150 %

Tableau 8 : Dosage du facteur VIII et du facteur von Willebrand chez la patiente à l'âge de dix ans.

Dix ans après, le bilan standard d'hémostase réalisé cette fois-ci dans notre laboratoire a montré, encore une fois, un allongement simultané du TQ et du TCA.

La NFS, réalisée à distance des hémorragies, le taux du fibrinogène et le TS étaient normaux. L'activité antigène et l'activité cofacteur de la ristocétine du facteur de von Willebrand étaient aussi normales (Tab 9).

Le dosage des facteurs de la coagulation a objectivé, cette fois-ci, un déficit combiné en facteur V (FV < 5%) et en facteur VIII < 5 %, les autres facteurs de la coagulation étaient normaux (Tab 10).

Analyses	Résultats	Valeurs normales
FvW, Ag	73 %	50 – 160 %
FvW, RCo	75 %	50 – 150 %

Tableau 9 : L'activité antigène et l'activité cofacteur de la ristocétine du FvW chez la patiente à l'âge de vingt ans.

Analyses	Résultats	Valeurs normales
FVIII	<5 %	60 – 150 %
FV	<5 %	70 – 120 %

Tableau10 : Dosage du facteur V et du facteur VIII chez la patiente à l'âge de 20 ans.

Ces résultats ont été confirmés à deux reprises et la patiente fut adressée en consultation hématologique spécialisé pour prise en charge. Le bilan a montré effectivement un allongement du TQ et du TCA (Tab 11) avec un déficit profond en FV et en FVIII (Tab 12). Le diagnostic du déficit combiné en facteurs V et VIII (DF5F8) a été retenu après un deuxième contrôle.

Au cours de ces investigations la patiente était enceinte de 3 mois, suivie en obstétrique et en hématologie clinique.

La grossesse s'est soldée d'un accouchement normal par voie basse d'une fille, sous couverture d'une perfusion du plasma frais congelé apportant les facteurs manquants.

Analyses	Résultats	Valeurs normales
TCA	75 sec	33 Tém T +/- 5 sec
TQ	20 sec	12,5 Tém 10 à 14 sec
TP	36 %	70-100 %

Tableau 11 : Bilan d'Hémostase de la patiente.

Analyses	Résultats	Valeurs normales
FV	4 %	60 – 150 %
FVIII	5 %	70 – 120 %

Tableau 12 : Taux des facteurs V et VIII chez la patiente.

La patiente nous consulte cette fois-ci pour avis sur une deuxième grossesse, les contrôles montrent toujours un allongement du TQ et du TCA avec un déficit profond en FV et FVIII (Tab 13). Le bilan général d'hémostase (TQ, TCA, Fib) pratiqué chez le nouveau né était normal et le contrôle réalisé à l'âge de 18 mois était aussi normal (Tab 14).

Analyses	Résultats		Valeurs normales	
Fibrinogène	2.52 g/l	20.4 sec	2.00-4 .00 g/l	
TCA	89.1 sec	2.78 Ratio	32.1 Tém	26.0-42.0 sec R<1 ,2
TP	38 %	2.10 INR	13.0 Tém	70-100 %

Tableau 13 : Dernier bilan de notre patiente.

Analyses	Résultats		Valeurs normales	
Fibrinogène	2.95 g/l	17.4 sec		2.00-4 .00 g/l
TCA	38.9 sec	1.21 Ratio	32.1 Tém	26.0-42.0 sec
TP	100 %	1.00 INR	13.0 Tém 12.8 sec	70-100 %

Tableau 14 : Le bilan de la fille de notre patiente à l'âge de 18 mois.

IV. Discussion

1. Epidémiologie :

Le déficit combiné en facteurs V et VIII est une maladie rare dont la prévalence est estimée, selon les régions, entre 1 / 100 000 et 1/1 000 000. Au Maroc, on n'a pas de

données statistiques et il n'y a pas de registre national réservé à de telles pathologies rares.

La prévalence est plus importante dans les populations à forte consanguinité surtout en Inde, en Iran et chez les juifs sépharades du moyen orient, mais aussi dans le pourtour de la méditerranée (la Tunisie, La Turquie, l'Italie...) **9, 68, 91**.

En effet notre patiente est originaire du sud du Maroc (Tafraout). L'enquête anamnestique a permis de repérer un lien de consanguinité de deuxième degré chez ces parents.

2. Aspect moléculaire et transmission génétique chez la patiente :

Le DF5F8 est une affection génétique dont la mutation est transmise sur le mode autosomique récessif (schéma 15). Une enquête moléculaire est nécessaire pour identifier le désordre au niveau des gènes LMAN1 et MCFD2.

Notre patiente est née de parents consanguins, elle est donc soit homozygote pour la mutation donnée, soit double hétérozygote. Malheureusement l'enquête moléculaire ainsi que le diagnostic clinico-biologique n'ont pas pu être réalisées chez la famille malgré les informations concernant ce déficit qui lui ont été données.

La patiente ne présente aucun lien de consanguinité avec son mari. Leur fille actuellement âgée de 20 mois est bien portante, et dont les tests de coagulation (TCA et TQ) sont normaux (Tab 14).

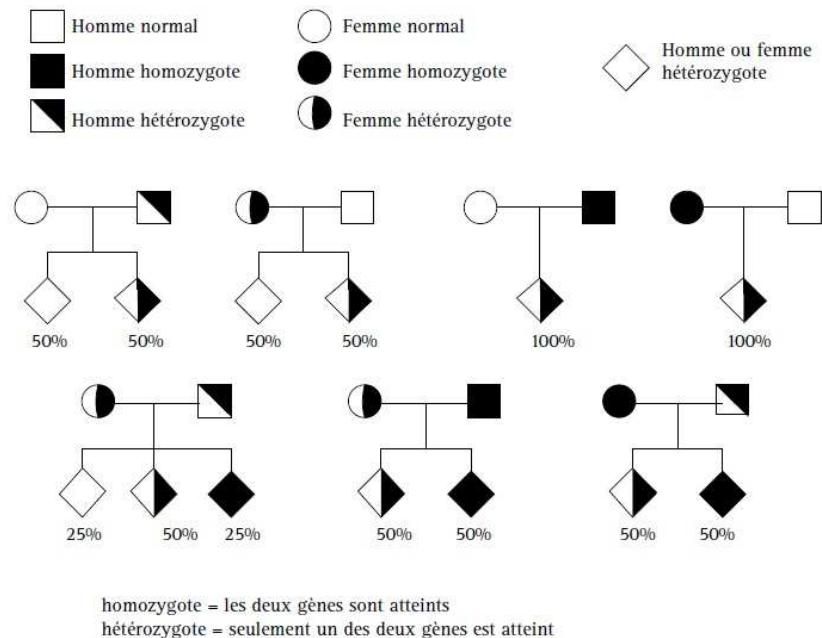


Schéma 15 : Schéma représentant la transmission génétique sur le mode autosomique récessif ⁹².

3. Manifestations cliniques chez la patiente :

Sur le plan clinique, les patients déficitaires en facteurs V et VIII présentent un syndrome hémorragique faible à modéré et dont la gravité est dépendante des taux de ces deux facteurs.

La combinaison des déficits en facteur V et en facteur VIII ne semble pas causer davantage de saignements que si seulement un des deux facteurs est en cause. Les signes les plus fréquents sont représentés par des épistaxis, des ménorragies ou des saignements prolongés après un traumatisme ³⁰.

Notre patiente présentait des saignements spontanés modérés, conformément à la littérature (Tab 15), ce qui explique son hémogramme normal avec un taux d'hémoglobine de 12.7 g/dL (Tab 7). Mais parfois la patiente présentait des saignements provoqués abondants.

4. Difficultés du diagnostic biologique :

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence d'une baisse concomitante des taux plasmatiques des deux facteurs de la coagulation FV et FVIII (en général compris entre 5 % et 30 %).

Nous notons par ailleurs que ce déficit est peu diagnostiqué, par l'absence de signes cliniques graves induisant une absence de consultation médicale, ou diagnostiqué à tort comme un déficit simple en un seul facteur, hémophilie A mineure (Déficit en facteur VIII) ou parahémophilie (Déficit an facteur V) ^{6, 30, 46}.

	Auro Viswabandya. (n=37)	Peyvandi et al. (n = 27)	Shetty et al. (n = 9)	Seligsohn et al. (n = 14)	Mansouritorgabeh et al. (n = 19)	Cas Marocain
Saignement prolongée après une blessure / intervention chirurgicale	62%	77%	77%	85%	73%	+
Ménorragie	66%	58%	75%	100	40%	+
Saignement gingivale	49%	-	44%	64%	-	+
Hémarthrose	13%	25%	0%	0%	36%	-
Epistaxis	19%	77%	-	57%	48%	+
FV: C (%) (mean and range)	12.5 (5-31%)	11 (2-21)	6.6(3-9)	17	9.28 (4-15)	4%
FVIII: C (%) (mean and range)	8.8 (1-27%)	13 (2-22)	1.6 (<1- 3.8)	19	12.63 (5-30)	5%

Tableau 15 : Comparaison des manifestations cliniques de notre patiente et d'autres grandes séries de la littérature ⁸⁰.

Notre patiente présentait un syndrome hémorragique modéré (épistaxis des gingivorragies et des ménorragies à l'âge de puberté...), en faveur d'une anomalie de l'hémostase primaire type maladie de von Willebrand.

En revanche un premier bilan, réalisé à l'âge de 10 ans, a mis en évidence une numération plaquettaire normale et un TS normal. L'activité antigénique du facteur von Willebrand (FvW Ag) ainsi que son activité cofacteur à la ristocétine (FvW Co) étaient également normales.

Mais, le bilan standard a montré aussi un allongement simultané du TQ et du TCA. Le dosage des facteurs TCA dépendant (FVIII, FIX et FXI et FXII) a objectivé un déficit en facteur anti hémophilique A (FVIII) à 8 % (N : 60 – 150) alors que les autres facteurs étaient normaux (Voir Tab 6 et Tab 8).

Ceci a permis d'écarter l'éventualité d'une anomalie de l'hémostase primaire type maladie de von Willebrand et de retenir une maladie de la coagulation type déficit en facteur VIII ou hémophilie A féminine qui est exceptionnelle.

Le diagnostic du déficit combiné en facteurs V et VIII (DF5F8) n'a été retenu que dix ans après. Le bilan réalisé dans notre laboratoire a objectivé, encore une fois, un allongement simultané du TCA et du TQ. Mais cette fois –ci, Le dosage des facteurs

de la coagulation a permis la mise en évidence du déficit en facteur V (FV < 5% N : 70 - 120) combiné au déficit en facteur VIII < 5 % (N : 60 – 150).

Notre patiente présentait des hémorragies depuis l'âge de 10 ans, elle était mal suivie, car on pensait qu'elle présentait une hémophilie A féminine modérée qui est exceptionnelle ou une forme mineure de la maladie de Willebrand.

Ce problème de prise en charge était probablement par méconnaissance de l'existence d'un tel déficit combiné et les praticiens se contentaient de conseils préventifs visant à éviter les blessures.

Pour cette raison, le diagnostic doit être évoqué devant toute association d'un allongement du TCA et du TQ. Cette constatation conduit assez rapidement au diagnostic du déficit en facteur V mais peut amener à méconnaître le déficit associé en FVIII, d'où la règle de systématiquement doser au moins une fois le FVIII devant un déficit congénital en FV (figure 16) ⁷⁷.

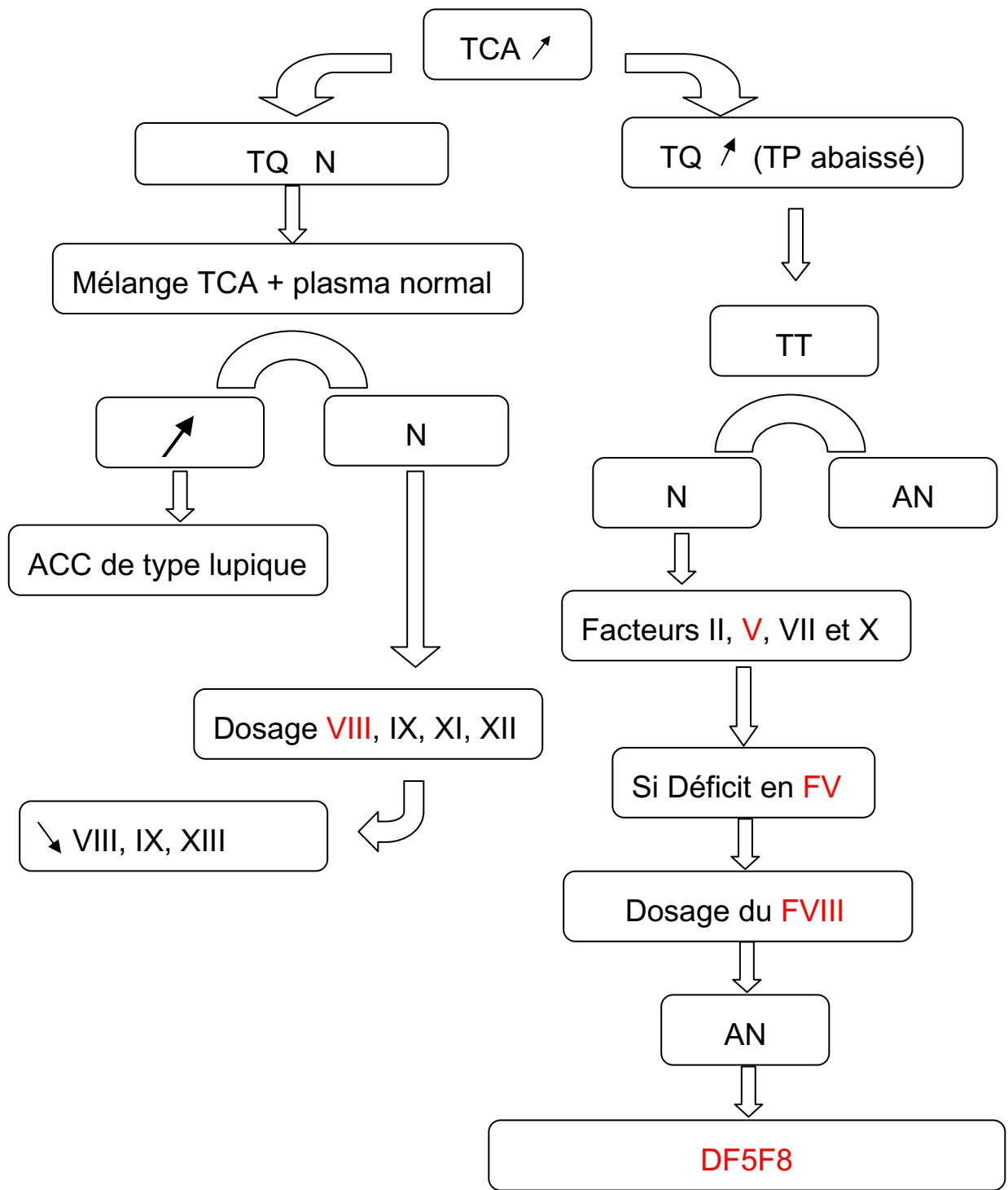


Figure 16: Arbre décisionnel devant un allongement du TCA ³⁴.

5. Traitements :

Les complications hémorragiques du DF5F8 sont légères ou modérées, mais elles nécessitent la compensation du double déficit en FV et FVIII. Il s'agit d'un traitement substitutif des facteurs V et VIII en fonction de la nature du saignement et du niveau plasmatique des deux facteurs ⁷⁰.

La problématique rejoint celle du déficit en facteur V, le traitement isolé du déficit en facteur VIII risque de ne pas suffire pour arrêter un syndrome hémorragique. Il est donc nécessaire d'utiliser le plasma frais congelé afin d'augmenter le niveau du FV⁷⁷.

Une étude a montré que l'administration du FVIIa recombinant en plus à la substitution du facteur VIII est efficace pour prévenir les saignements dans la gestion péri-chirurgicale des patients atteints de DF5F8 ⁸³.

Notre patiente a présenté des gingivorragies très abondantes à la suite d'une extraction dentaire ayant nécessité une hospitalisation pour transfusion sanguine.

L'utilisation du concentré de facteur VIII et du PFC lors d'une extraction dentaire chez un individu de même âge que notre patiente (20 ans) et portant le DF5F8, a permis d'amener le taux des deux facteurs V et VIII à 65 et 75 % respectivement. Aucune hémorragie remarquable ne s'est produite ni pendant ni après la procédure d'extraction ⁹³.

Le contrôle du taux plasmatique des deux facteurs V et VIII chez la femme enceinte doit se faire dans le troisième trimestre de la grossesse. Le niveau du FVIII doit rester supérieur à 50 UI/dL tout au long de cette période, et le niveau du FV doit être maintenu au-dessus de son niveau plasmatique normal (15 UI/dL) ⁹.

Chez notre patiente, la grossesse s'est soldée d'un accouchement normal par voie basse d'une fille, sous couverture d'une perfusion du plasma frais congelé apportant les facteurs manquants sans notion d'hémorragie du per ou post-partum.

La patiente avait reçu 4 PFC (volume de 200 ml chacun) avant l'accouchement et 4 PFC après l'accouchement (premier jour). Puis 4 PFC par jour durant trois jours en fonction de l'évolution de son état.

Conclusion

Bien que le déficit combiné en FV et FVIII est extrêmement rare, il doit être suspecté chez les patients présentant un syndrome hémorragique, un allongement du TQ et du TCA avec ou sans antécédents familiaux de consanguinité.

Le Maroc fait partie des pays concernés par ce déficit, d'où la nécessité d'un registre national pour collecter les données concernant les patients atteints par ce déficit et d'un centre spécialisé dans la prise en charge des déficits combinés en facteurs de la coagulation.

Une information détaillée sur les déficits en facteurs de la coagulation et surtout sur les déficits rares doit être donnée aux omnipraticiens et pédiatres de ville.

Un blocage partiel de la synthèse des facteurs V et VIII par inhibition de LMAN1 et/ou MCFD2 pourrait être une cible innovante d'une thérapeutique anticoagulante, particulièrement chez les sujets présentant un risque thrombotique associé au facteur V Leiden résistant à l'inactivation de la protéine C, ou présentant des niveaux élevés de facteur VIII induit par une hypersécrétion ^{4,51}.

L'analyse détaillée de la structure et de la fonction de MCFD2 peut conduire au développement d'un inhibiteur sélectif de l'interaction LMAN1-MCFD2 comme un

nouvel anticoagulant. Un tel inhibiteur réduirait la sécrétion des FV et FVIII sans affecter les autres protéines cargos LMAN1-dépendants ⁴⁷.

Résumés

Résumé

Titre : Déficit combiné en facteur V et en facteur VIII de la coagulation : à propos d'un cas et revue de la littérature.

Auteur : NASSABI ABDELILAH

Mots clés : Déficit combiné, Facteur V, Facteur VIII, LMAN-1, MCFD-2, ERGIC-53.

Le déficit combiné en facteur V et en facteur VIII (DF5F8) est une anomalie héréditaire rare de la coagulation. C'est un trouble autosomique récessif causé par des mutations dans des gènes codant pour deux protéines LMAN1 et MCFD2, impliquées dans le transport intracellulaire des facteurs V et VIII.

Notre travail a pour but de faire la lumière sur cette pathologie rarement diagnostiquée, en apportant des données très récentes de la littérature.

Nous rapportons le cas d'une femme marocaine âgée de 22 ans, qui présentait un syndrome hémorragique avec un allongement du temps de Quick (TQ) et du temps de céphaline avec activateur (TCA).

Notre patiente présentait souvent des taches ecchymotiques spontanées, des saignements prolongés à la suite des traumatismes, des ménorragies à l'âge de la puberté, avec un épisode d'hémorragies abondantes la nuit des noces. Le bilan a montré effectivement un allongement de TCA et du TQ, un déficit profond en FV et en FVIII respectivement 4% et 5%. Les taux des autres facteurs étaient normaux. Le diagnostic du DF5F8 a été retenu après un deuxième contrôle.

Ce déficit est peu diagnostiqué vue l'absence de signes cliniques graves induisant une absence de consultation médicale, ou diagnostiqué à tort comme un déficit simple en un seul facteur, hémophilie A mineure (Déficit en FVIII) ou para-hémophilie (Déficit en FV).

La patiente présentait des hémorragies depuis l'âge de 10 ans suite à un saignement prolongé après une extraction dentaire. Elle était mal suivie car on pensait qu'elle présentait une hémophilie A féminine modérée qui est exceptionnelle. Le diagnostic du DF5F8 n'a été posé que 10 ans après.

Abstract

Title: Combined deficiency of factor V and VIII: a case report and review of the literature.

Autor: NASSABI ABDELILAH

Keywords: Combined deficiency, Factor V, Factor VIII, LMAN-1, MCFD-2, ERGIC-53
Combined deficiency of factor V and factor VIII (F5F8D) is a rare bleeding disorder. It is an autosomal recessive bleeding disorder caused by mutations in genes encoding two proteins LMAN1 and MCFD2, involved in the FV and FVIII intracellular transport. Our work aims to shed light on this disease rarely diagnosed by providing the most recent data from the literature.

We report the case of a Moroccan woman of 22 years, showed an hemorrhagic syndrome with a prolonged activated partial thromboplastin time (APTT) and prothrombin time (PT).

Our patient had often spontaneous ecchymotic spots, prolonged bleeding after trauma, menorrhagia at the age of puberty and excessive bleeding on the wedding night. The screening revealed prolonged activated partial thromboplastin time and prothrombin time. The specific-factor assay confirmed the diagnosis of combined factor V and factor VIII deficiency. Plasma levels of factor V and factor VIII were 5% and 4% respectively, the other factors were normal.

F5F8D may be significantly under-diagnosed because of the often mild bleeding symptoms, or misdiagnosed as single factor deficiencies, minor Hemophilia A (factor VIII deficiency) or Para-hemophilia (factor V deficiency).

The patient had excessive bleeding since the age of 10 years due to prolonged bleeding after tooth extraction. She was misdiagnosed, because we thought it had a moderate female hemophilia A who is exceptional. The DF5F8 diagnosis was retained only 10 years later.

ملخص

العنوان: النقص المتزامن لعاملَي تخثر الدم الخامس و الثامن : دراسة لحالة واستعراض الأدبيات.

الكاتب : نسابي عبد الإله

الكلمات الأساسية:، النقص المتزامن LMAN-1، MCFD-2، ERGIC-53، العامل الخامس، العامل الثامن.

النقص المتزامن لعاملَي تخثر الدم الخامس و الثامن هو خلل وراثي نادر لتخثر الدم. يتعلق الأمر بمرض وراثي متنحي ناتج عن طفرات على مستوى مورثتين ترمزان لإثنين من البروتينات مسؤولين عن مرور العامل الخامس والعامل لثامن داخل الخلايا

عملنا يهدف إلى تسليط الضوء على هذا المرض الذي نادرا ما يشخص من خلال دراسة لحالة مرضية و استعراض لأحدث البيانات

قمنا بدراسة حالة مريضة مغربية (22 سنة). تحاليل الدم ابزت تمدد في وقت كويك ووقت سيفالين منشطة مع متلازمة نزفية. المريضة أرسلت إلى المختبر لأجل المعاينة و الكشف

المريضة عانت من بقع كدمية عفوية في كثير من الأحيان، نزيف مطول بعد الصدمات، غزارة الطمث في سن البلوغ، مع حلقة نزيف غزيرة في ليلة الزفاف. تحاليل الدم ابزت نقصا في وقت كويك ووقت سيفالين منشطة مع نقص عميق في العامل الخامس والعامل لثامن على التوالي 4% و 5%. وقد تم تشخيص هذا النقص بعد فحص ثان

نسبة تشخيص هذا النقص قليلة إما بسبب عدم وجود علامات سريرية شديدة الأمر الذي يؤدي إلى عدم وجود استشارة طبية، وإما يشخص خطأ على أنه عجز في عامل واحد كالهيموفيليا (أ) (نقص العامل الثامن) أو البراهيموفيليا (نقص العامل الخامس). اعراض المرض عند المريضة ظهرت منذ سن العاشرة على شكل نزيف لفترة طويلة بعد عملية قلع الأسنان. تمت متابعة حالة المريضة على أنه كان لديها الهيموفيليا (أ) المعتدلة والتي هي استثنائية لدى الإناث. تشخيص النقص المتزامن لدى هذه المريضة لم يتم إلا بعد مرور 10 أعوام

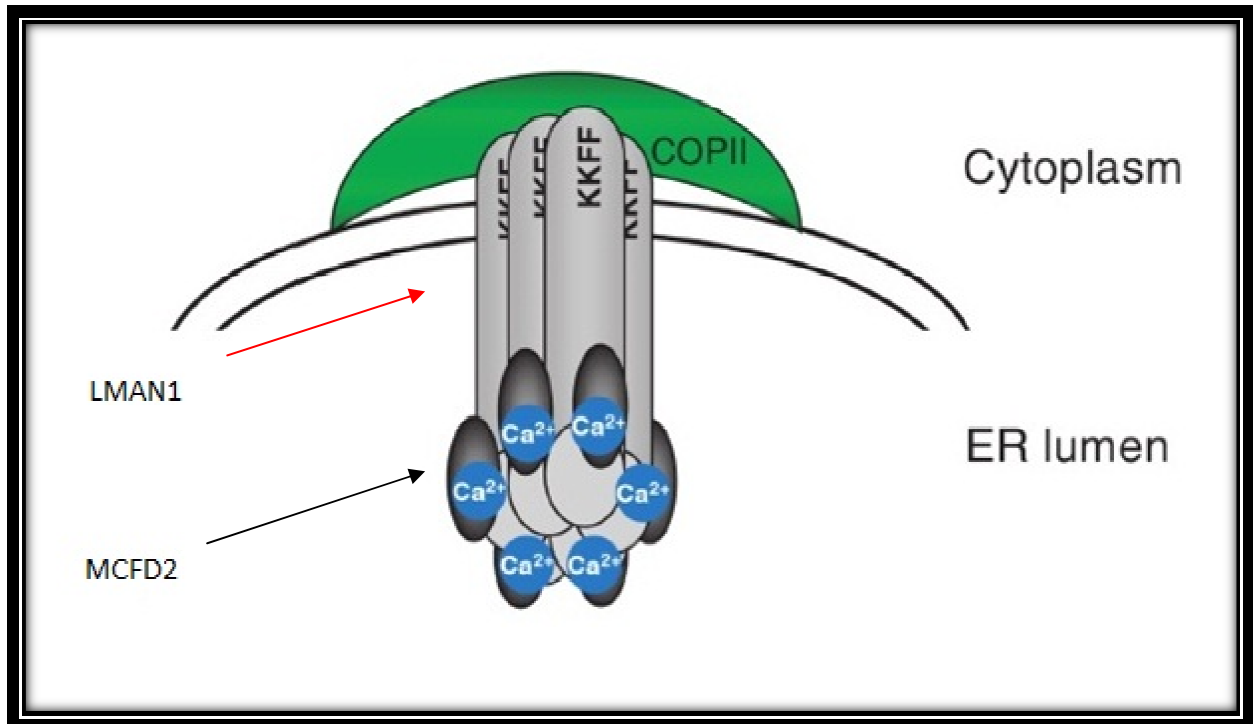
Annexes

Annexe 1 : Sites des modifications post-traductionnelles des facteurs V et VIII de la coagulation ³³.

Protéine	Modification post-traductionnel
Facteur V	<p><u>N-glycosylation</u> : Asn23, Asn27, Asn211, Asn269, Asn354, Asn432, Asn440, Asn526, Asn639, Asn713, Asn724, Asn732, Asn748, Asn754, Asn793, Asn910, Asn949, Asn1046, Asn1055, Asn1075, Asn1078, Asn1175, Asn1193, Asn1129, Asn1238, Asn1265, Asn1283, Asn1310, Asn1319, Asn1347, Asn1356, Asn1451, Asn1471, Asn1531, Asn1675, Asn1982,2181</p> <p><u>Phosphorylation</u> : Ser692 pour la caséine kinase II plaquettaire, au moins deux sites au niveau de la chaine légère pour la protéine kinase C.</p> <p><u>Sulfatation</u> : Tyr665, Tyr696, Tyr698, Tyr1494, Tyr1510, Tyr1515, Tyr1565</p>
Facteur VIII	<p><u>N-glycosylation</u> : Asn41, Asn239, Asn582, Asn757, Asn784, Asn828, Asn900, Asn943, Asn963, Asn1001, Asn1055, Asn1066, Asn1185, Asn1255, Asn1259, Asn1282, Asn1300, Asn1384, Asn1412, Asn1442, Asn1512, Asn1685, Asn1810, Asn2118</p> <p><u>Phosphorylation</u>: Thr351, Ser1657</p> <p><u>Sulfatation</u>: Tyr346, Tyr718, Tyr719, Tyr723, Tyr1664,1680</p>

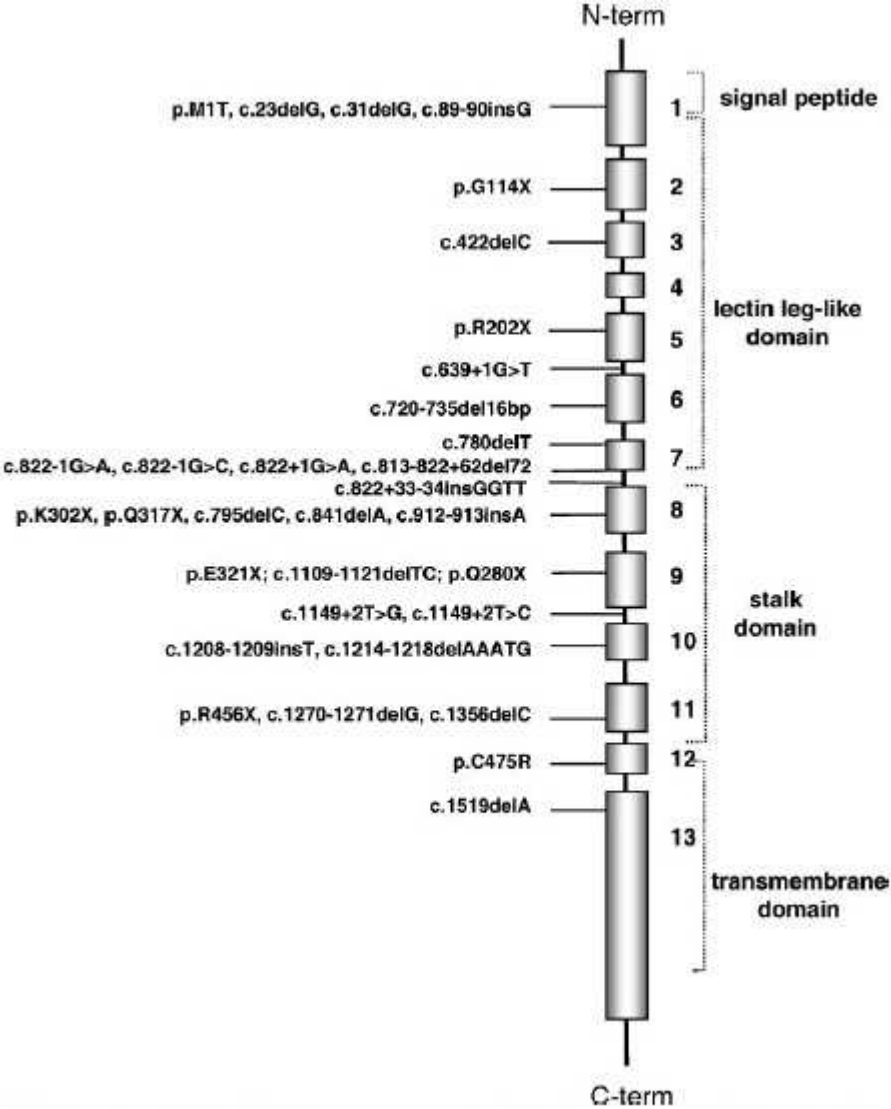
Annexe 2 : Schéma représentant l'organisation structurale du complexe

LMAN1/MCFD2 ⁶⁷.

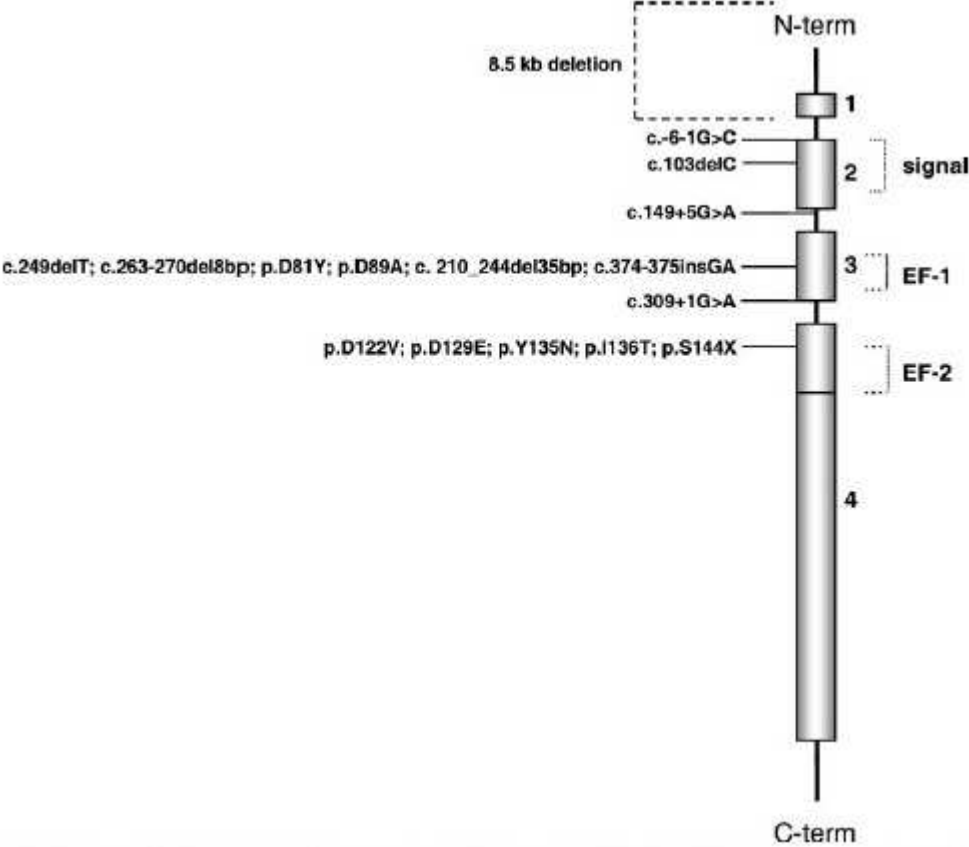


L'Organisation du complexe LMAN1-MCFD2. LMAN1 est recruté par des vésicules de transport via un motif diphenolalanine C terminal (FF) qui se lie à COPII, et recyclé vers le RE par l'intermédiaire d'un motif dilysine (KK). MCFD2 interagit avec LMAN1 dans la lumière du RE. Les Ovules gris foncé représentent MCFD2 et les cylindres gris clair représentent LMAN1.

Annexe 3 : Schéma du gène LMAN1 avec les mutations décrites ⁶².



Annexe 4 : Schéma du gène MCFD2 avec les mutations décrites ⁶².



Annexe 5 : Tableau des mutations décrites dans le gène LMAN1 avec la répartition géographique ⁷⁷.

Gène	Mutation	Location	Type	Génotype	Origine géographique
LMAN1	Met1Thr	Exon 1	codon d'initiation	Hom	Italie
LMAN1	Nt 23 del G	Exon 1	DCL	Hom	Iran
LMAN1	Nt 31 del G	Exon 1	DCL	Hom	Algeria
LMAN1	Nt 89 ins G	Exon 1	DCL	Hom	Middle Eastern
LMAN1	Nt 89 ins G	Exon 1	DCL	Hom	Iran
LMAN1	Nt 89 ins G Nt 912 ins A*	Exon 1 Exon 8	DCL DCL	Comp het	Iran
LMAN1	Trp67Ser	Exon 1	Faux-sens	Hom	Japan
LMAN1	Gly114	Exon 2	Non sens	Hom	Inde
LMAN1	Nt 89 ins G Indéfini	Exon 1	DCL	Comp het	Japan
LMAN1	IVS4+17 Del T Arh202stop	Exon 1 Exon 5	DCL Faux-sens	Hom	Turkie
LMAN1	Arg202Stop	Exon 5	Non sens	Hom	Japan
LMAN1	Arg202Stop	Exon 5	Non sens	Hom	Iran
LMAN1	Arg202Stop	Exon 5	Non sens	Hom	Tunisie
LMAN1	IVS5+1G>T	Intron 5	Epissage	Hom	Italie

LMAN1	Nt720 del 16bp	Exon 6	DCL	Hom	Venezuela
LMAN1	Nt781 del T	Exon 7	DCL	Hom	Autriche
LMAN1	Nt720 del C	Exon 7	DCL	Hom	Turkie
LMAN1	nt813 del 72bp	Exon 7	DCL	Hom	Inde
LMAN1	nt822 G>A	Exon 7	Epissage	Hom	Iran
LMAN1	IVS7+1 G>A	Intron 7	Epissage	Hom	Belgique
LMAN1	IVS7+33 ins GGTT Indéfini	Intron 7	Epissage	Comp het	USA
LMAN1	IVS7-1 G>C Arg456stop	Intron 7 Exon 11	Epissage Non sens	Comp het	Thailand
LMAN1	nt 841 de la	Exon 8	DCL	Hom	Pologne
LMAN1	Lys 302stop	Exon 8	Non sens	Hom	Pakistan
LMAN1	Lys 302stop	Exon 8	Non sens	Hom	France
LMAN1	Nt912insA	Exon 8	DCL	Hom	Iran
LMAN1	Nt912insA Arg456stop	Exon 8 Exon 11	DCL Faux sens	Comp het	Chine
LMAN1	Gln317stop Arg456stop	Exon 8 Exon 11	Non sens Non sens	Comp het	Chine
LMAN1	Glu321stop	Exon9	Non sens	Hom	Iraq
LMAN1	Nt 1109 Del TC	Exon9	DCL	Hom	USA
LMAN1	Glu380stop	Exon9	Non sens	Comp het	Liban

	Nt 1271delG	Exon11	Epissage		
LMAN1	IVS9+2T>G	Exon 9	Epissage	Hom	Iran
LMAN1	IVS9+2T>C	Exon 9	Epissage	Hom	Tunisie
LMAN1	Nt 1208 ins T	Exon 10	DCL	Hom	Italie
LMAN1	Nt 1214 del 5 bp	Exon 10	DCL	Hom	Iran
LMAN1	Nt 1356 del C	Exon 11	DCL	Hom	Iraq
LMAN1	Arg456stop	Exon 11	Non sens	Hom	Chine
LMAN1	Arg456stop	Exon 11	Non sens	Hom	Pakistan
LMAN1	Cys475Arg Indéfini	Exon 12	Faux-sens	Comp het	Argentine
LMAN1	Nt1524 delA	Exon13	DCL	Hom	USA

Annexe 6 : Mutations décrite dans le gène de MCFD2 ⁷⁷.

Gène	Mutation	Location	Type	Génotype	Origine géographique
MCFD2	IVS1-1G>C	Intron1	Epissage	Hom	Iran
MCFD2	IVS2+5G>A	Intron2	Epissage	Hom	Indéfini, Italie, Inde,Serbie
MCFD2	IVS3+1G>A	Intron3	Epissage	Hom	
MCFD2	Nt 103 del C	Exon2	DCL	Hom	
MCFD2	Nt 210 del 35bp	Exon3	DCL	Hom	Inde
MCFD2	D81Y	Exon3	Faux-sens	Hom	Arabie Saoudite
MCFD2	D81H D81H and V100D	Exon3	Faux-sens	Comp het	Tunisie
MCFD2	Nt 249 del T	Exon3	DCL	Hom	
MCFD2	Nt 263 del 8 bp	Exon3	DCL	Hom	
MCFD2	Asp 89 Ala	Exon3	Faux-sens	Hom	
MCFD2	ASP122Val	Exon4	Faux-sens	Hom	Inde
MCFD2	Nt375insGA	Exon4	DCL	Hom	Afro caribbean
MCFD2	Asp 129 Glu	Exon4	Faux-sens	Hom	
MCFD2	Tyr 135 Asn	Exon4	Faux-sens	Hom	Pologne

MCFD2	Ile 136Thr	Exon4	Faux-sens	Hom	Kosovo
MCFD2	8.4kb délétion Ser144stop	Exon 1 Exon 4	Grande délétion Non sens	Comp het	Afrique du sud

Références

[1] M. Spreafico and F.Peyvandi

Combined FV and FVIII deficiency.

Haemophilia, Vol. 14, **2008**

**[2] Claudia Chi, MD, MRCOG, Specialist Registrar in Obstetrics and Gynaecology,
Rezan A. Kadir, MD, FRCS, MRCOG, Consultant Obstetrician and Gynaecologist**

Inherited bleeding disorders in pregnancy.

Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, Vol.26, **2012**

[3] Combined Factors V and VIII Deficiency Climbs onto the Map.

The American Society for Clinical Investigation, Vol. 99, No. 4, **1997**

[4] C. Vinciguerra, B. Durand, L. Rugeri

Déficit combiné en facteurs V et VIII de la coagulation : ou quand la génétique nous explique les déficits combinés de facteurs de la coagulation.

Immuno-analyse et biologie spécialisée, Vol. 22, **2007**

[5] Cengiz Demir, Murat Atmaca, Eyüp Taşdemir, Mustafa Yılmaz, İmdat Dilek

Combined factor V and factor VIII deficiency: the report of two cases.

Eastern Journal of Medicine, Vol. 16, **2011**

[6] Didem Torun, MS, Erkan Yılmaz, PhD, Avni Atay, MD, Emin Kuşrekci, MD, and Nejat Akar, MD

Two New Mutations at ERGIC-53 Gene in a Turkish Family.

Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, Vol.17, **2011**

[7] H. Mansouritorgabeh, Z. Rezaieyazdi, A. A. Pourfathollah, J. Rezai and

H.Esamaili

Haemorrhagic symptoms in patients with combined factors V and VIII deficiency in north-eastern Iran.

Haemophilia, Vol. 10, **2004**

[8] F. Bauduer, J. P. Guichandut and L. Ducout

Successful use of fresh frozen plasma and desmopressin for transurethral prostatectomy in a French Basque with combined factors V +VIII deficiency.

International Society on Thrombosis and Haemostasis, **2004**

[9] Marta Spreafico, Ph.D, and Flora Peyvandi, M.D., Ph.D.

Combined Factor V and Factor VIII Deficiency.

SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS, Vol. 35, No. 4, **2009**

[10] L. Pellegrina, C. Emile

Variations physiologiques et pathologiques du facteur VIII « Le facteur VIII dans tous ses états ».

BIOTRIBUNE MAG – trimestriel, Vol. 38, **2011**

[11] Kenneth G. Mann and Michael Kalafatis

Factor V: a combination of Dr Jekyll and Mr. Hyde.

BLOOD, Vol. 101, **2003**

[12] Stefano Duga, Rosanna Asselta, Maria Luisa Tenchini

Molecules in focus: Coagulation factor V.

The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, Vol. 36, **2004**

[13] By Debra D. Pittman, Kimberly A. Marquette, and Randal J. Kaufman

Role of the B Domain for Factor VI11 and Factor V Expression and Function.

Blood, Vol. 84, **1994**

[14] Jacky Chi Ki Ngo, Mingdong Huang, David A. Roth, Barbara C. Furie, and

Bruce

Crystal Structure of Human Factor VIII: Implications for the Formation of the Factor IXa-Factor VIIIa Complex.

Structure, Vol. 16, **2008**

[15] Peter J. Lenting, Jan A. van Mourik and Koen Mertens

The life cycle of coagulation factor VIII in view of its structure and function.

Blood, Vol. 92, No. 11, **1998**

[16] MaríaA´ngeles Corral-Rodríguez, Paul E. Bock, Erick Herna´ndez-Carvajal,

Ricardo Gutie´ rrez-Gallego, and Pablo Fuentes-Prior

Structural basis of thrombin-mediated factor V activation: the Glu⁶⁶⁶-Glu⁶⁷² sequence is critical for processing at the heavy chain–B domain junction.

BLOOD, Vol. 117, No. 26, **2011**

[17] Leonard Moise, Chang Song, William D. Martin, Ryan Tassone, Anne S. De Groot, David W. Scott

Effect of HLA DR epitope de-immunization of Factor VIII in vitro and in vivo.

Clinical Immunology, Vol.142, **2012**

[18] Steven W. Pipe, Jill A. Morris, Jay Shah, and Randal J. Kaufman

Differential Interaction of Coagulation Factor VIII and Factor V with Protein Chaperones Calnexin and Calreticulin.

THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Vol. 273, No. 14, **1998**

[19] Simon D. van Haren, Aleksandra Wroblewska, Kathelijn Fischer, Jan Voorberg, Eszter Herczenik

Requirements for immune recognition and processing of factor VIII by antigen-presenting cells.

Blood Reviews, Vol.26, **2012**

[20] Betty W. Shen, Paul Clint Spiegel, Chong-Hwan Chang, Jae-Wook Huh, Jung-Sik Lee, Jeanman Kim, Young-Ho Kim, and Barry L. Stoddard

The tertiary structure and domain organization of coagulation factor VIII.

BLOOD, Vol. 111, No. 3, **2008**

[21] Bruno O. Villoutrix, Gerry A. F. Nicolaes, Martine Aiach

Intro à la bio-informatique structurale: application à deux cofacteurs de la coagulation, le facteur V et le facteur VIII.

Hématologie, Vol. 7, No. 4, **2001**

[22] Jean-Luc Pellequer, Andrew J. Gale, John H. Griffin, Elizabeth D. Getzoff

Homology Models of the C Domains of Blood Coagulation Factors V and VIII: A Proposed Membrane Binding Mode for FV and FVIII C2 Domains.

Blood Cells, Molecules and Diseases, Vol. 24, **1998**

[23] Gary E. Gilbert, Valerie A. Novakovic, Randal J. Kaufman, Hongzhi Miao, and Steven W. Pipe

Conservative mutations in the C2 domains of factor VIII and factor V alter phospholipid binding and cofactor activity.

The American Society of Hematology, **2012**

[24] Eszter Herczenik, PhD, Simon D. van Haren, MSc, Aleksandra Wroblewska, MSc, Paul Kaijen, MSc, Maartje van den Biggelaar, PhD, Alexander B. Meijer, PhD, Luisa Martinez-Pomares, PhD, Anja ten Brinke, PhD, and Jan Voorberg, PhD

Uptake of blood coagulation factor VIII by dendritic cells is mediated via its C1 domain.

J Allergy Clin Immunol, Vol.129, No.2, **2012**

[25] Kenneth Segers, Björn Dahlbäck, Gerry A. F. Nicolaes

Coagulation factor V and thrombophilia: Background and mechanisms.

Thromb Haemost, Vol. 98, **2007**

[26] Hongzhi Z. Miao, Nongnuch Sirachainan, Lisa Palmer, Phillip Kucab, Michael

A. Cunningham, Randal J. Kaufman, and Steven W. Pipe

Bioengineering of coagulation factor VIII for improved secretion.

BLOOD, Vol. 103, No. 9, **2004**

[27] By Kimberly A. Marquette, Debra D. Pittman, and Randal J. Kaufman

The Factor V B-Domain Provides Two Functions to Facilitate Thrombin

Cleavage and Release of the Light Chain.

Blood, Vol. 86, No. 8, **1995**

[28] F. El kostali

Le premier cas Marocain du déficit combiné en facteur V et VIII de la coagulation.

Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie. Faculté de Médecine et de

Pharmacie-Rabat, **2008**

[29] William C. Nichols,¹ Uri Seligsohn, Ariella Zivelin, Valeri H. Terry, Colette E.

Hertel, Matthew A. Wheatley, Micheline J. Moussalli, Hans-Peter Hauri, Nicola

Ciavarella,⁷ Randal J. Kaufman, and David Ginsburg

Mutations in the ER–Golgi Intermediate Compartment Protein ERGIC-53 Cause

Combined Deficiency of Coagulation Factors V and VIII.

Cell, Vol. 93, **1998**

[30] Francesca Khani, and Mikhail Roshal

A 24-Year-Old Man with Previously Diagnosed Hemophilia.

Clinical Chemistry, Vol.58, No.7, **2012**

[31] Timothy Myles, Thomas H. Yun, and Lawrence L. K. Leung

Structural requirements for the activation of human factor VIII by thrombin.

BLOOD, Vol. 100, No. 8, **2002**

[32] Pr M. CHAKOUR

Cours d'Hémostase de 2^{ème} année Pharmacie.

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, **2009/2010**

[33] K. Hansson and J. Stenflo

Post-translational modifications in proteins involved in blood coagulation.

Journal of Thrombosis and Haemostasis, Vol. 3, **2005**

[34] M. Pepin

Cours d'Hématologie : Trouble de l'hémostase et de la coagulation.

Université de Nantes, **2005**

[35] Wei Wang, Y. John Wang, Drew N. Kelner

Coagulation factor VIII: structure and stability.

International Journal of Pharmaceutics, Vol. 259, **2003**

[36] Roberta Russo, Maria Rosaria Esposito, and Achille Iolascon

Inherited hematological disorders due to defects in coat protein (COP) II complex.

American Journal of Hematology, 2012

[37] S. Halimeh

Menorrhagia and bleeding disorders in adolescent females.

Schattauer, 2012

[38] B. Zhang and D. Ginsburg

Familial multiple coagulation factor deficiencies: new biologic insight from rare genetic bleeding disorders.

International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2004

[39] Christophe Ronsin, Michel Meyer Samama

Déficit familial combiné des facteurs V et VIII de la coagulation: identification d'un gène responsable, le gène LMAN-1.

Médecine thérapeutique, Vol. 8, No. 1, 2002

[40] William C. Nichols and David Ginsburg

PROTEIN BIOSYNTHESIS '99: From the ER to the Golgi: Insights from the Study of Combined Factors V and VIII Deficiency.

Am. J. Hum.Genet. Vol 64, 1999

[41] S . R. SELVARAJ, A. N. SCHELLER, H. Z . MIAO, R. J . KAUFMAN and S .

W. PIPE

Bioengineering of coagulation factor VIII for efficient expression through elimination of a dispensable disulfide loop.

Journal of Thrombosis and Haemostasis, Vol.10, 2012

[42] Joseph D. Schrag¹, Daniela O. Procopio², Miroslaw Cygler¹, David Y.

Thomas³ and John J.M. Bergeron

Lectin control of protein folding and sorting in the secretory pathway.

TRENDS in Biochemical Sciences, Vol.28 No.1, 2003

[43] Steven W. Pipe, Jill A. Morris, Jay Shah, and Randal J. Kaufman

Differential Interaction of Coagulation Factor VIII and Factor V with Protein

Chaperones Calnexin and Calreticulin.

Vol. 273, No. 14, 1998

[44] Norihito Kawasaki, Yoko Ichikawa, Ichiro Matsuo, Kiichiro Totani, Naoki

Matsumoto, Yukishige Ito, and Kazuo Yamamoto

The sugar-binding ability of ERGIC-53 is enhanced by its interaction with MCFD2.

BLOOD, Vol. 111, No. 4, 2008

[45] Bin Zhang, Randal J. Kaufman, and David Ginsburg

LMAN1 and MCFD2 Form a Cargo Receptor Complex and Interact with Coagulation

Factor VIII in the Early Secretory Pathway.

THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Vol. 280, No. 27, 2005

[46] Bin Zhang

Recent developments in the understanding of the combined deficiency of FV and

FVIII.

Br J Haematol, Vol. 145, No.16, 2009

[47] Chunlei Zheng, Hui-hui Liu, Jiahai Zhou, and Bin Zhang

EF-hand domains of MCFD2 mediate interactions with both LMAN1 and coagulation factor V or VIII.

BLOOD, Vol. 115, No. 5, 2010

[48] Hejer Elmahmoudi Abdallah, Nejla Stambouli, Mohamed Ben Amor, Asma Jlizi, Nejla Belhedi, Rim Sassi, Houssein Khodjetelkhi, Adel Hamza, Amel Benammar Elgaaied

Structural analysis of two novel mutations in MCFD2 gene causing combined coagulation factors V and VIII deficiency.

Blood Cells, Molecules, and Diseases, Vol. 44, 2010

[49] Andrea C. Baines and Bin Zhang

Receptor-mediated protein transport in the early secretory pathway.

TRENDS in Biochemical Sciences, Vol.32, No.8, 2007

[50] Rami Khoriaty, Matthew P. Vasievich, and David Ginsburg

The COPII pathway and hematologic disease.

The American Society of Hematology, 2012

[51] Bin Zhang, Michael A Cunningham, William C Nichols, John A Bernat, Uri Seligsohn, Steven W Pipe, John H McVey, Ursula Schulte-Overberg, Norma B de

Bosch, Arlette Ruiz-Saez, Gilbert C. White, EGD Tuddenham, Randal J. Kaufman &

David Ginsburg

Bleeding due to disruption of a cargo-specific ER-to-Golgi transport complex.

NATURE GENETICS. Vol. 34, No. 2, **2003**

[52] Taichi Sugawara, Daiki Nakatsu, Hiroaki Kii, Nobuhiko Maiya, Atsuhiko

Adachi, Akitsugu Yamamoto, Fumi Kano, Masayuki Murata

PKC δ and ϵ regulate the morphological integrity of the ER–Golgi intermediate compartment (ERGIC) but not the anterograde and retrograde transports via the Golgi apparatus.

Biochimica ET Biophysica Acta, Vol.1823, **2012**

[53] Jodie E. Guy, Edvard Wigren, Maria Svärd, Torleif Härd and Ylva Lindqvist

New Insights into Multiple Coagulation Factor Deficiency from the Solution Structure of Human MCFD2.

J. Mol. Biol. Vol. 381, **2008**

[54] Richard van Wijk, Karel Nieuwenhuis, Marijke van den Berg, Eric G. Huizinga,

Brenda B. van der Meijden, Rob J. Kraaijenhagen, and Wouter W. van Solinge

Five novel mutations in the gene for human blood coagulation factor V associated with type I factor V deficiency.

BLOOD, Vol. 98, No. 2, **2001**

[55] G. JAYANDHARAN, M. SPREAFICO, A. VISWABANDYA, M. CHANDY, A. SRIVASTAVA and F. PEYVANDI

Mutations in the MCFD2 gene are predominant among patients with hereditary combined FV and FVIII deficiency (F5F8D) in India.

Haemophilia, Vol. 13, **2007**

[56] Samira B. Jeimy, Mary Ann Quinn-Allen, Nola Fuller, William H. Kane, Catherine P.M. Hayward

Location of the multimerin 1 binding site in coagulation factor V: An update.

Thrombosis Research, Vol. 123, **2008**

[57] Edvard Wigren, Jean-Marie Bourhis , Inari Kursula , Jodie E. Guy, Ylva Lindqvist

Crystal structure of the LMAN1-CRD/MCFD2 transport receptor complex provides insight into combined deficiency of factor V and factor VIII.

FEBS Letters, Vol. 584, **2010**

[58] H. Elmahmoudi, E. Wigren, A. Laatiri, A. Jlizi, A. Elgaaied, E. Gouider and Y. Lindqvist

Analysis of newly detected mutations in the MCFD2 gene giving rise to combined deficiency of coagulation factors V and VIII.

Haemophilia , Vol. 17, **2011**

[59] H. E. Abdellah, E. Gouider, M. B. Amor, A. Jlizi, B. Meddeb and A. Elgaaied

Molecular analysis in two Tunisian families with combined factor V and factor VIII deficiency.

Haemophilia, Vol. 16, **2010**

[60] Beat Nyfeler, Bin Zhang, David Ginsburg, Randal J. Kaufman and Hans-Peter Hauri

Cargo Selectivity of the ERGIC-53/MCFD2 Transport Receptor Complex.

Traffic, Vol.7, **2006**

[61] Miho Nishio, Yukiko Kamiya, Tsunehiro Mizushima, Soichi Wakatsuki, Hiroaki Sasakawa, Kazuo Yamamoto, Susumu Uchiyama, Masanori Noda, Adam R. McKay, Kiichi Fuku, Hans-Peter Hauri, and Koichi Kato.

Structural basis for the cooperative interplay between the two causative gene products of combined factor V and factor VIII deficiency.

PNAS, Vol. 107, No. 9, **2010**

[62] Bin Zhang, Marta Spreafico, Chunlei Zheng, Angela Yang, Petra Platzer, Michael U. Callaghan, Zekai Avci, Namik Ozbek, Johnny Mahlangu, Tabitha Haw, Randal J. Kaufman, Kandice Marchant, Edward G. D. Tuddenham, Uri Seligsohn, Flora Peyvandi, and David Ginsburg

Genotype-phenotype correlation in combined deficiency of factor V and factor VIII.

BLOOD, Vol. 111, No. 12, **2008**

[63] Hans-Peter Hauri, Felix Kappeler, Helena Andersson and Christian Appenzeller

ERGIC-53 and traffic in the secretory pathway.

Journal of Cell Science, Vol. 113, **2000**

[64] H. Guglielmone, S. Minoldo and G. Jarchum

Response to the DDAVP test in a patient with combined deficiency of factor V and factor VIII.

Haemophilia, Vol. 15, **2009**

[65] FACTOR V AND FACTOR VIII, COMBINED DEFICIENCY OF, 1; F5F8D1.

<http://omim.org/entry/227300>

[66] U. Seligsohn and D. Ginsburg

Deciphering the mystery of combined factor V and factor VIII deficiency.

International Society on Thrombosis and Haemostasis, Vol. 4, **2006**

[67] M. Neerman-Arbez, S. E. Antonarakis, J.-L. Blouin, S. Zeinali, M. Akhtari, Y. Afshar, and E. G. D. Tuddenham

The Locus for Combined Factor V Factor VIII Deficiency (F5F8D) Maps to 18q21, between D18S849 and D18S1103.

Am. J. Hum. Genet. Vol. 61, **1997**

[68] Hassan Mansouritorghabeh, Lida Manavifar, Abdollah Banihashem, Alireza Modaresi, Abbas Shirdeh, Masoud Shahroudian, Ghazaleh Shoja-e-Razavi, Hamid Pousti, Habibollah Esmaily

An investigation of the spectrum of common and rare inherited coagulation disorders in North-Eastern Iran.

Blood Transfusion, **2012**

[69] Bouchra Oukkache, Omar El Graoui, Saadia Zafad

Combined factor V and VIII deficiency and pregnancy.

The Japanese Society of Hematology, Vol.96, **2012**

[70] Spreafico M, Peyvandi F

Le déficit combiné en facteur V et VIII, un trouble héréditaire de la coagulation exceptionnel.

Haemophilia, Vol. 14, **2008**

[71] Elena M. Faioni, Gessica Fontana, Giovanni Carpani, Enza D'Auria,

Giuseppe Banderali, Gianalejandro Moronib, Marco Cattaneo

Review of clinical, biochemical and genetic aspects of combined factor V and factor VIII deficiency, and report of a new affected family.

Thrombosis Research, Vol. 112, **2003**

[72] Déficit combiné en facteur V et en facteur VIII.

<http://www.hemophilia.ca/fr/troubles-de-la-coagulation/autres-deficits-en-facteur-de-coagulation/deficit-combine-en-facteur-v-et-en-facteur-viii/>

[73] Takayuki Yamada, Yuta Fujimori, Atsuo Suzuki, Yuhri Miyawaki, Akira Takagi, Takashi Murate, Masayuki Sano, Tadashi Matsushita, Hidehiko Saito, 5 and Tetsuhito Kojima

A novel missense mutation causing abnormal LMAN1 in a Japanese patient with combined deficiency of factor V and factor VIII.

American Journal of Hematology, **2009**

[74] By William C. Nichols, Valeri H. Terry, Matthew A. Wheatley, Angela Yang, Ariella Zivelin, Nicola Ciavarella, Caterina Stefanile, Tadashi Matsushita, Hidehiko Saito, Norma B. de Bosch, Arlette Ruiz-Saez, Argimiro Torres, Arthur R. Thompson, Donald I. Feinstein, Gilbert C. White, Claude Negrier, Christine Vinciguerra, Melih Aktan, Randal J. Kaufman, David Ginsburg, and Uri Seligsohn

ERGIC-53 Gene Structure and Mutation Analysis in 19 Combined Factors V and VIII Deficiency Families.

Blood, Vol. 93, No. 7, **1999**

[75] Vytautas Ivaskeviciusa, M, Jerzy Windygab, M, Beata Baranb, Ksenia Bykowskab, Laurynas Daugelaa, Matthias Watzkaa, Erhard Seifriedc and Johannes Oldenburga

The first case of combined coagulation factor V and coagulation factor VIII deficiency in Poland due to a novel p.Tyr135Asn missense mutation in the MCFD2 gene.

Blood Coagulation and Fibrinolysis, Vol. 19, No. 6, **2008**

[76] Bin Zhang, Chunlei Zheng, Min Zhu, Jiayi Tao, Matthew P. Vasievich, Andrea Baines, Jinh Kim, Randy Schekman, Randal J. Kaufman, and David Ginsburg

Mice deficient in LMAN1 exhibit FV and FVIII deficiencies and liver accumulation of 1-antitrypsin.

BLOOD, Vol. 118, No. 12, **2011**

[77] M .M. SAMAMA, I. ELALAMY, J. CONARD, A.ACHKAR, M.H. HORELLOU

Abregés Hémorragies ET Thromboses: Du diagnostic au traitement, **2009**

[78] John Chapin, MD, Donna Cardi, RNC, Constance Gibb, MS, Jeffrey Laurence, MD

Combined Factor V and Factor VIII Deficiency: A Report of a Case, Genetic Analysis, and Response to Desmopressin Acetate.

Clinical Advances in Hematology & Oncology Vol. 10, **2012**

[79] Ariella Zivelin and Uri Seligsohn

http://c.ymcdn.com/sites/www.isth.org/resource/resmgr/publications/fv_and_viii_mutations-2011.pdf

Supplement to Chapter 125 of Williams Hematology 8th Edition, **2010**

[80] Auro Viswabandya, Shoma Baidya, Sukesh C. Nair, Kavitha M.

Lakshmi, Vikram Mathews, Biju George, Mammen Chandy and Alok Srivastava

Clinical manifestations of combined factor V and VIII deficiency: A series of 37 cases from a single center in India.

American Journal of Hematology, **2010**

[81] H. Mansouritorghabeh, Z. Rezaieyazdi and A. A Pourfathollah

Combined factor V and VIII deficiency: a new family and their haemorrhagic manifestations.

Haemophilia, Vol. 12, **2006**

[82] M. Vijapurkar, L. Mota, S. Shetty and K. Ghoshl

Menorrhagia and reproductive health in rare bleeding disorders: a study from the Indian subcontinent.

Haemophilia, Vol. 15, **2009**

[83] D. LECHNER, S. EICHINGER, A. WANIVENHAUS_ and P. A. KYRLE

Peri-interventional control of haemostasis in a patient with combined coagulation factor V- and factor VIII-deficiency and anaphylaxis to fresh frozen plasma – a rare indication for recombinant factor VIIa.

Haemophilia , Vol. 16, **2010**

[84] F. PEYVANDI, E.G.D TUDDENHAM, A.M. AKHTARI, M.LAK AND P.M

MANNUCCI

Bleeding symptoms in 27 Iranian patients with the combined deficiency of factor V and VIII.

British Journal of Haematology, Vol. 100, **1998**

[85] Edmond S. K. Ma, Chris L. P. Wong, H. Y. Lam, Candy L. N. Wang and S. Y.

Ma

Combined factors V and VIII deficiency (F5F8D) in a Chinese family due to compound heterozygosity for nonsense mutations of the LMAN1 gene

British Journal of Haematology, vol 139, **2007**

[86] Femke van Herrewegen & Joost C. M. Meijers & Marjolein Peters & C. Heleen

van Ommen

The bleeding child. Part II: Disorders of secondary hemostasis and fibrinolysis.

European journal of pediatrics, Vol.171, **2012**

[87] Fédération mondiale de l'hémophilie, 2009

www.wfh.org

[88] E. Pape, J. Béné, A.L. Buchdahl, S. Gautier, P.Y. Hatron, M. Lambert

Desmopressin-related myocardial infarction in a patient with Wegener's granulomatosis: A case report and review of the literature.

Journal des Maladies Vasculaires, **2012**

[89] Tal Ben-Ami, MD and Shoshana Revel-Vilk, MD, MSc

The Use of DDAVP in Children with Bleeding Disorders.

Pediatr Blood Cancer, Vol.60, 2013

[90] P. H. B. Bolton-Maggs, D. J. Perry, E. A. Chalmers, L. A. Parapia, J. T. Wilde,

M.D. Williams, P. W. Collins, S. Kitchen, G. Dolan and A. D. Mumford

The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation.

Haemophilia, Vol. 10, 2004

[91] Lilia Romdhane, Rym Kefi, Hela Azaiez, Nizar Ben Halim, Koussay Dellagi

and Sonia Abdelhak

Founder mutations in Tunisia: implications for diagnosis in North Africa and Middle East.

Orphanet Journal of Rare Diseases, Vol.7, No.52, 2012

[92] Flora Peyvandi, MD, PhD, Roberta Palla, PhD, Marzia Menegatti, PhD,

Les déficits rares en facteurs de la coagulation (DRFCs).

Department of Internal Medicine, University of Milan, Italy

[93] Hassan Mansouritorghabeh Zahra, Rezaieyazdi Mahshid Bagheri

Successful Use of Factor VIII Concentrate and Fresh Frozen Plasma for Four Dental Extractions in an Individual with Combined Factor V and VIII Deficiency.

Transfus Medicine Hemotherapy, Vol. 36, 2009



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*





جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأقسم بالالتزام بالعظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



النقص المتزامن لعاملي تخثر الدم الخامس و الثامن : دراسة لحالة واستعراض الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية
من طرفه

السيد : عبد الإله نسابي

المزاداد في 06 فبراير 1988 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: النقص المتزامن، العامل الخامس، العامل الثامن، LMAN-1، ERGIC-53،
• MCFD-2

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : عبد القادر بلمكي

مشرف

أستاذ في علم الدم

السيد : محمد شكور

أستاذ في علم الدم

السيدة : نزهة مسعودي

أعضاء

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

السيد : عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الإحيائية

السيد : الدوغمي كمال

أستاذ في علم الدم السريري