

UNIVERSITE MOHAMED V – RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT –

ANNEE : 2017

THESE N° : 426

DEFICIT EN FACTEUR VII CHEZ L'ENFANT

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Ali KADA

Né le 17 aout 1990 à Rabat

Pour l'obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Facteur VII – Trouble de la coagulation – Syndrome hémorragique - Déficit

JURY

Mr. M. MIKDAM

Professeur d'hématologie clinique

Mr. M. KHORASSANI

Professeur d'hématologie et d'oncologie pédiatrique

Mme. A. THIMOU IZGUA

Professeur de pédiatrie

Mr. K. DOGHMI

Professeur d'hématologie clinique

Mme. L. KARBOUBI

Professeur de pédiatrie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur 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
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufik DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale



Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique



Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAH Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la
EMPA**

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie



Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montace r
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia

Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
 Neurologie – ***Doyen de la FMP Abulcassis***
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie
 Cardiologie

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- ***Dir. Hop. Av. Marr.***
 Anesthésie-Réanimation ***Inspecteur du SSM***
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Neurologie



Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAI ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRIS Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAB Farid

Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale



Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdelouhab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique



Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas

Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique



(mise en disponibilité)

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique



Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhoussaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*

Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation ***Directeur ERSM***
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie



Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
 Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid

Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique



Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamyia
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*

Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie



Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie



Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOU Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

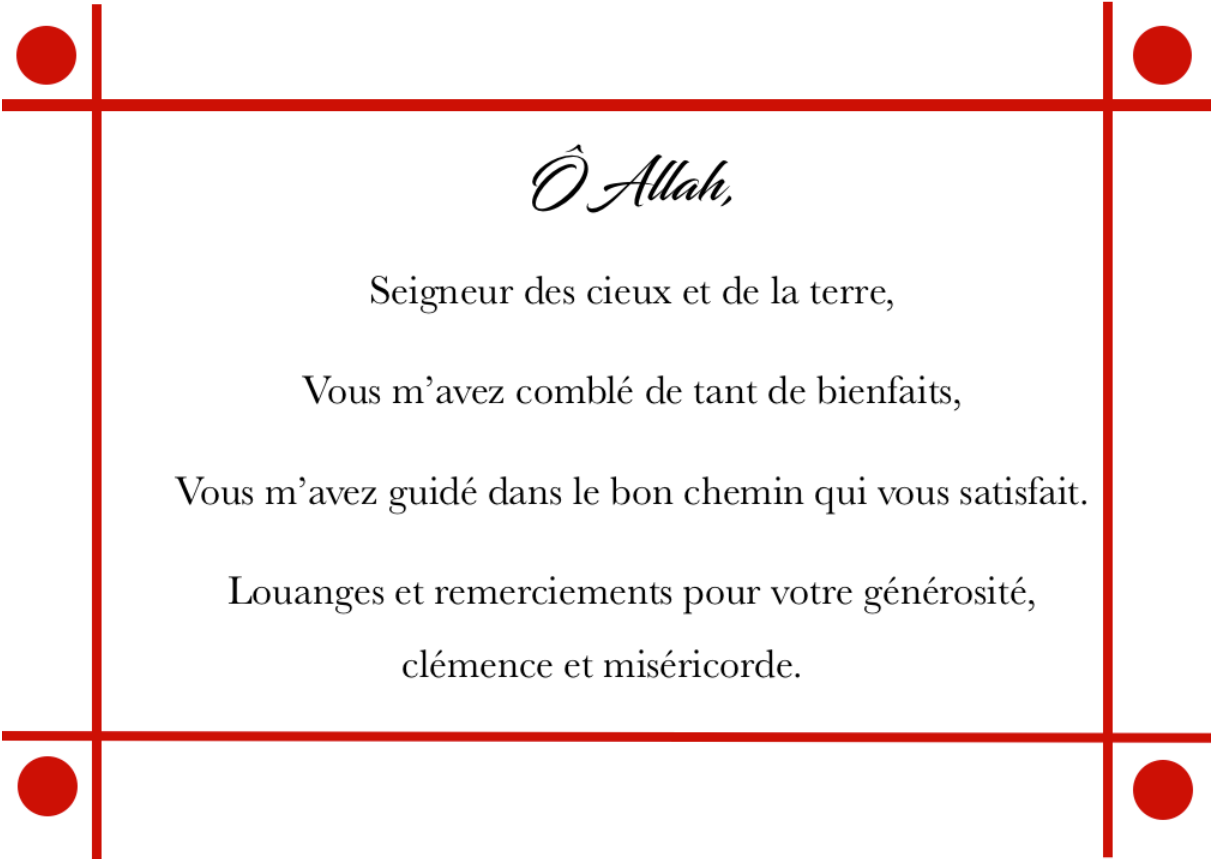
*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces





Ô Allah,

Seigneur des cieux et de la terre,

Vous m'avez comblé de tant de bienfaits,

Vous m'avez guidé dans le bon chemin qui vous satisfait.

Louanges et remerciements pour votre générosité,
clémence et miséricorde.



À 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 réalisé.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi et réalisé aujourd'hui l'un de vos rêves. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Vous résumez si bien le mot parent qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose.

J'aimerais pouvoir vous rendre tout l'amour et la dévotion que vous m'avez offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas.

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 et qu'Allah vous accueille dans les plus hautes strates du Paradis.

Je vous aime d'un amour dont seul dieu connaît l'immensité.



*À mes Sœurs, mes Beaux Frères, mes
nièces et mon neveu*

Qui, avec cette question récurrente, « quand est-ce que tu la soutiens cette thèse ? », bien qu'angoissante en période fréquente de doutes, m'ont permis de ne jamais dévier de mon objectif final.

Merci d'être toujours à mes côtés, par votre présence et par votre amour dévoué, pour donner du goût et du sens à notre vie. Vous m'avez toujours soutenu, compris, réconforté et encouragé vous êtes et vous resterez toujours ma source d'inspiration.

Les mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect et ma considération. Trouvez ici l'expression de mon profond amour.

Chères sœurs, je vous remercie spécialement de m'avoir tenue la main durant toutes les étapes de ma vie. Nous avons partagé joies et tristesses, souffrances et soulagements. Je n'oublierai jamais nos souvenirs d'enfance, nos moments de complicité et d'entente, nos alliances et nos débats.

Je vous aime d'un amour inconditionnel.



À mon Capitaine Souheil

Aucune dédicace, aussi expressive qu'elle soit, ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments et l'estime que j'ai pour toi. Tu es le meilleur frerot au monde avec un cœur en or. Tu m'as toujours soutenu et encouragé. Je suis très fier de toi mon futur collègue et je remercie ALLAH de t'avoir dans ma vie.

Je te remercie, petit frère, pour l'attachement et l'intérêt que tu as toujours manifesté pour moi. Je reste tjrs ton conseiller et ami fidèle, qui t'assistera dans les moments difficiles et te prendra doucement par la main pour traverser ensemble les épreuves pénibles.

Puisse nos fraternels liens se pérenniser et se consolider encore.

J'implore DIEU qu'il te préserve des malheurs de la vie, t'apporte bonheur, amour et réussite dans la suite de tes études et que tes rêves se réalisent.

Je t'aimerai jusqu'à la fin de mon existence.



À ma Mima

Je te remercie pour l'amour exceptionnel et l'intérêt unique que tu m'as porté depuis ma naissance et tout au long de mes études, toi, qui m'a accompagné par tes prières, ta douceur et ton soutien qui m'ont toujours été d'un grand secours.

Puisse Dieu te prêter longue vie et beaucoup de santé et de bonheur dans les deux vies.

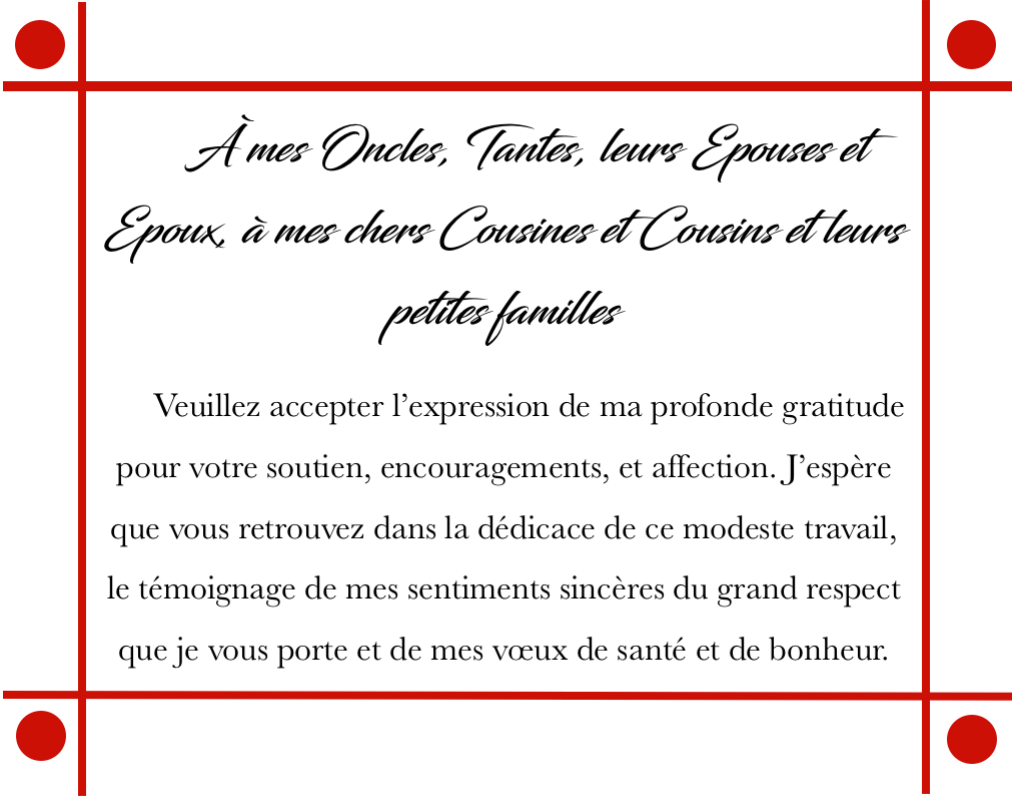
À la mémoire de mes Grands-Pères et de mes Grands-Mères

Je vous dédie ce travail dont vous êtes fiers j'en suis sûr.

J'aurais tant aimé que vous soyez présents.

Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde





*À mes Oncles, Tantes, leurs Epouses et
Epoux, à mes chers Cousines et Cousins et leurs
petites familles*

Veuillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection. J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce modeste travail, le témoignage de mes sentiments sincères du grand respect que je vous porte et de mes vœux de santé et de bonheur.



À Rania Krimou

Ton soutien inconditionnel, ton amour, ta générosité,
ton attention, ta patience ont été pour moi d'un grand
réconfort.

Pour tous les moments d'évasions et de bonheur que tu
m'as procuré, je me permets aujourd'hui de t'assurer ma
profonde gratitude et ma grande reconnaissance, te
remercier et te dédier cette thèse, toi, qui a donné sans
concession, qui m'a soutenue sans réserve et qui a
transformé tous mes moments les plus difficiles en moments
d'extrême détente, joie et folie

J'implore Dieu qu'il t'apporte la réussite dans ta vie avec
tout le bonheur qu'il faut pour te combler.



À Saâd Benali

Ton soutien inlassable, Ton aide, tes encouragements, ta générosité exemplaire ont été pour moi une source de courage et de confiance et m'ont permis d'aller jusqu'au bout de ce travail. Merci d'avoir été toujours là pour moi, tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Je prie Allah, le Tout-Puissant, de couronner ta vie de succès, prospérité et quiétude.



À Chaimae Faraj

Nous avons partagé ensemble beaucoup de moments de joie, de taquinerie et de frustration qu'on a pu surmonter ensemble. Tu m'as toujours épaulée pendant mon parcours étudiantin. Merci adorable amie d'avoir montré tant de complaisance, serviabilité et gentillesse à mon égard. En témoignage de mon admiration et de ma grande affection, j'aimerais bien que tu trouves dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères. Sois toujours comme je t'ai connu.

Puisse DIEU, le tout puissant, te préserver du mal, te combler de santé et de bonheur.



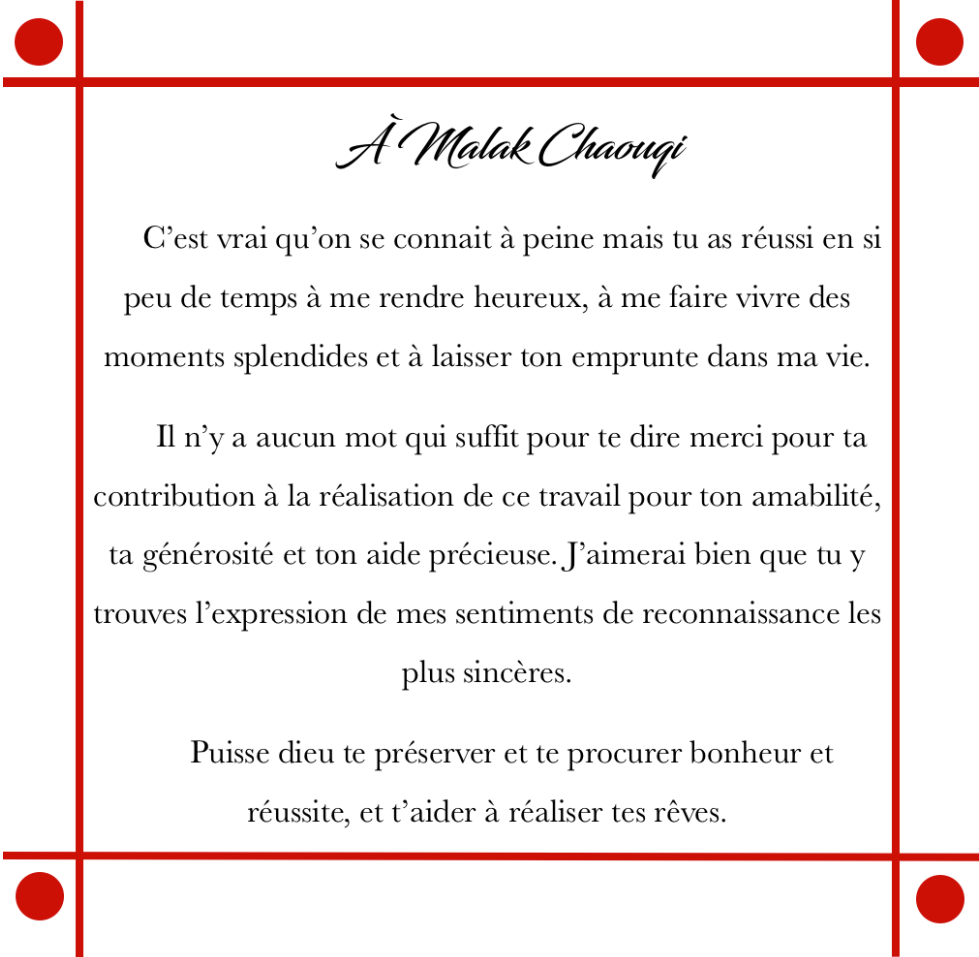
*À mes amis de toujours : Youssef, Omar,
Simohamed, Saâd et Reda*

En souvenir des moments merveilleux que nous avons
passés, nos fous rires, nos déceptions, nos éclats de joie,
notre sincère et profonde amitié et aux liens solides qui nous
unissent, un grand merci pour votre soutien, vos
encouragements, votre aide.

J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes
secrets. Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite
beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie
professionnelle que privée.

Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient
éternelles et qu'ALLAH vous protège et vous accorde tout
ce que vous méritez.





À Malak Chaouqi

C'est vrai qu'on se connaît à peine mais tu as réussi en si peu de temps à me rendre heureux, à me faire vivre des moments splendides et à laisser ton empreinte dans ma vie.

Il n'y a aucun mot qui suffit pour te dire merci pour ta contribution à la réalisation de ce travail pour ton amabilité, ta générosité et ton aide précieuse. J'aimerais bien que tu y trouves l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères.

Puisse dieu te préserver et te procurer bonheur et réussite, et t'aider à réaliser tes rêves.



Au Dr. Fouad Fethi

Je tiens, cher cousin, à te remercier pour ton soutien, tes encouragements et ton aide. Je te suis reconnaissant pour m'avoir permis de profiter de ton expérience professionnelle et de m'avoir accompagné dans mes premiers pas en tant que médecin.

Puisse Dieu vous accorder prospérité et santé.

À Tous mes Amis

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent. Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide. J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets.

Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée. Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles



*À Ceux dont l'oubli du nom n'est pas
celui du cœur*

*À tous mes collègues, confrères et
enseignants de la faculté de médecine de
Rabat*

*À tous les médecins dignes de ce nom
À tous ceux qui me sont chers et que j'ai
omis de citer,*

Je vous dédie ce modeste travail...





Remerciements



A notre Maître et Président
Monsieur le professeur Mohamed Mikdame
Chef de service d'hématologie clinique
L'Hôpital Militaire Med V - Rabat

C'est un immense honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse. Nous vous remercions pour la gentillesse, la spontanéité et l'attention que vous portez à cette thèse.

Votre courtoisie, votre modestie, votre sens de responsabilité, votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration, l'estime et le respect de tous. Vous êtes un homme de science et un médecin attentif au bien-être de ses patients.

Veuillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.



A notre Maître et Rapporteur de thèse

*Monsieur le Professeur Mohamed
El Khorassani*

Professeur d'hématologie-oncologie pédiatrique

Centre hospitalier ibn Sina-Rabat

Vous m'avez honoré par votre confiance en me confiant cet excellent sujet de travail. Les conseils fructueux que vous nous avez prodigué ont été très précieux. j'ai trouvé auprès de vous le guide et le conseiller qui m'a reçu, en toutes circonstances, avec sympathie, sourire et bienveillance.

Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter notre grande estime et profond respect.

Au cours de mes études, j'ai pu apprécier vos qualités de pédagogue et votre humanisme envers les malades et les étudiants, cela m'a longtemps inspiré et notamment dans l'élaboration de ce travail.

Veuillez trouver ici cher Cher Maître, l'assurance de notre reconnaissance, notre profonde admiration, notre haute considération et notre profond respect pour l'aide précieuse que vous nous avez accordée pour réaliser ce travail et aussi pour avoir guidé les premiers pas de ma carrière.



A notre Maître et Juge de thèse
Madame le professeur Amal Thimou Izgua
Chef du centre de consultations et d'explorations
externes
Hôpital d'enfant-Rabat

Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité, la gentillesse et la simplicité avec lesquelles vous avez bien voulu siéger parmi notre honorable jury.

Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction et de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect.

Votre probité au travail, votre dynamisme et votre sens de responsabilité nous ont toujours impressionnés et sont pour nous un idéal à atteindre. Nous espérons être dignes de votre confiance,

Nous vous prions, cher Maître, d'accepter notre profonde reconnaissance et notre haute considération.



A notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le professeur Kamal Doghmi
Professeur d'hématologie clinique
L'Hôpital Militaire Med V - Rabat

Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Vous avez eu l'amabilité de discuter avec nous certains points clés de notre analyse, vos remarques pertinentes contribueront sans doute au perfectionnement du présent travail.

Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre compétence et votre disponibilité chaque fois que vous étiez sollicités.

Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et profond respect.



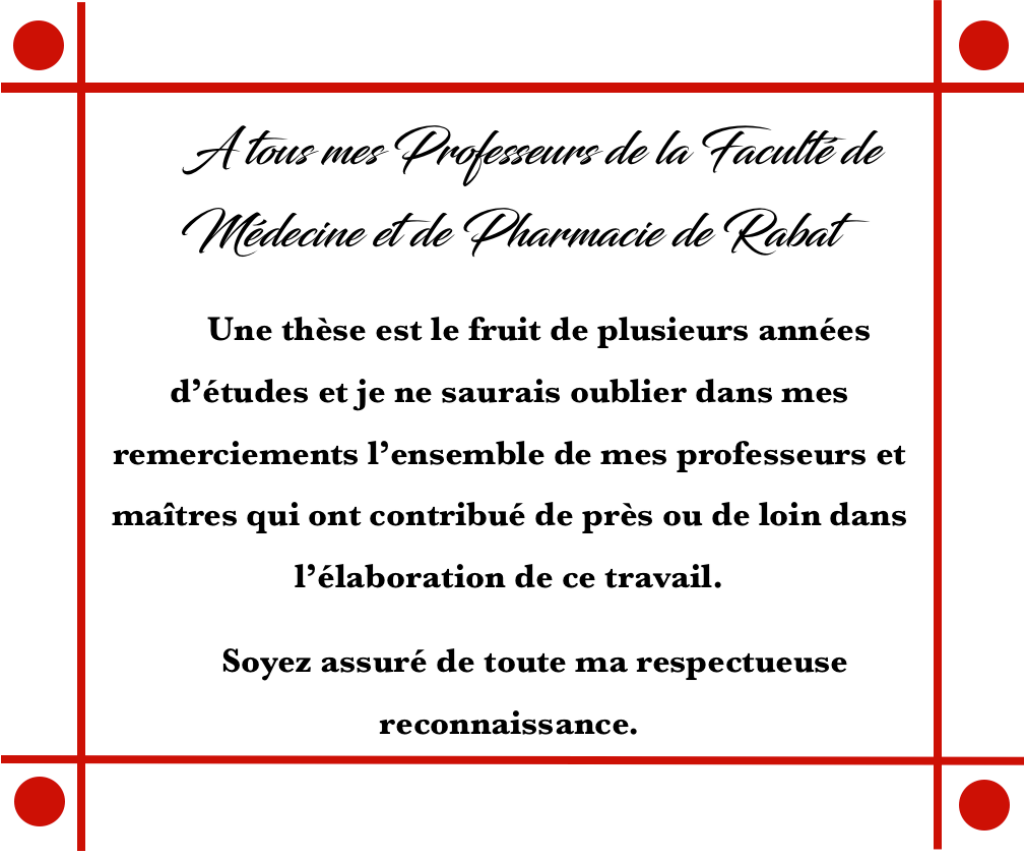
A notre Maître et Juge de thèse
Madame le professeur Lamya Karboubi
Professeur de pédiatrie
Hôpital d'enfant-Rabat

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez,
sans me connaître, à m'accorder de votre temps pour juger
ce travail en toute spontanéité et amabilité.

Votre modestie, votre sérieux et votre compétence
professionnelle seront pour nous un exemple dans l'exercice
de notre profession.

Veuillez trouver, chère Maître, le témoignage de notre
profonde gratitude, notre estime et notre respect.





*A tous mes Professeurs de la Faculté de
Médecine et de Pharmacie de Rabat*

**Une thèse est le fruit de plusieurs années
d'études et je ne saurais oublier dans mes
remerciements l'ensemble de mes professeurs et
maîtres qui ont contribué de près ou de loin dans
l'élaboration de ce travail.**

**Soyez assuré de toute ma respectueuse
reconnaissance.**





Abréviations



ABREVIATIONS

AVK	: Anti-vitamine K
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
FI	: Facteur I (Fibrinogène)
FII	: Facteur II (Prothrombine)
FV	: Facteur VI (Proaccélérine)
FVII	: Facteur VII (Proconvertine)
FVIIa	: Facteur VII activé
rFVIIa	: Facteur VIIa recombinant
FVII : Ag	: Activité antigénique du facteur VII
FVII : C	: Activité coagulante du facteur VII
FVIII	: Facteur VIII (Antihémophilique A)
FVIX	: Facteur IX (Antihémophilique B)
FX	: Facteur X (Stuart)
FXI	: Facteur XI (Rosenthal)
vWF	: Facteur de Von Will brand
FT / TF	: Facteur tissulaire
FSAP	: Single chain plasminogen Activator protéase
PHBP	: Plasma Hyaluronan binding Protein
TFPI	: Tissue factor pathway inhibitor
CCP	: Concentré de complexe prothrombique
ACC	: Anticoagulants circulants
SNC	: Système nerveux central
TP	: Taux de prothrombine
TQ	: Temps de Quick
TCA	: Temps de céphaline avec activateur
TS	: Temps de saignement
TT	: Temps de thrombine
IR	: Indice de Rosner
KHPM	: Kininogène de haut poids moléculaires
VGM	: Volume globulaire moyen
TCMH	: Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
PFC	: Plasma frais congelé
PPSB	: Proconvertine, prothrombine, facteur stuart, facteur antihémophilique B





Tableaux et figures



LES TABLEAUX

Tableau 1 : Activation du IX bovin

Tableau 2 : Les principales caractéristiques des protéines plasmatiques de la coagulation

Tableau 3 : Différencier les déficits constitutionnels et les déficits acquis

Tableau 4 : Principales caractéristiques du facteur VII

Tableau 5 : La fréquence des manifestations cliniques rencontrées chez les patients porteurs d'un déficit en facteur VII

Tableau 6 : Les caractéristiques de nos patients

Tableau 7 : Les résultats de différentes séries concernant le nombre de cas et la fréquence relative par rapport aux autres déficits



LES FIGURES

Figure 1 : Prévalence des déficits sévères

Figure 2 : Différentes étapes du gène FVII au FVII activé

Figure 3 : Représentation schématique de la structure secondaire du précurseur du facteur VII

Figure 4 : Représentation schématique du complexe facteur VII activé/facteur tissulaire

Figure 5 : Différence entre coagulation complète et incomplète

Figure 6 : Facteur VII défectueux lors de la coagulation

Figure 7 : Physiopathologie des manifestations hémorragiques dans le déficit en FVII

Figure 8 : Saignements associés aux déficits rares y compris le Facteur VII

Figure 9 : Arbre décisionnel de l'hémorragie



SOMMAIRE

INTRODUCTION	44
GENERALITES.....	45
INTERET DE L'ETUDE	46
REVUE DE LA LITTERATURE	47
DEFINITION	48
EPIDEMIOLOGIE.....	48
PHYSIOLOGIE	50
1- <i>Génotype du facteur VII</i>	50
2- <i>Structure du facteur VII</i>	52
3- <i>Fonctions du facteur VII</i>	53
4- <i>Activation du facteur VII</i>	56
5- <i>Inactivation du facteur VIIa</i>	56
6- <i>Inhibition du facteur VIIa</i>	57
7- <i>Actions du facteur VIIa</i>	57
PHYSIOPATHOLOGIE	59
1- <i>Transmission génétique</i>	59
2- <i>Variations pathologiques</i>	61
3- <i>Physiopathologie de l'hémorragie</i>	63
MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	68
1- <i>Symptômes courants</i>	68
2- <i>Autres symptômes</i>	68
3- <i>Symptômes rares</i>	69
DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	72
1- <i>Bilan de coagulation [43]</i>	72
2- <i>L'arbre décisionnel de l'hémorragie</i>	74
3- <i>L'activité coagulante du F VII</i>	75
4- <i>Le dosage antigénique</i>	76
5- <i>Les anomalies du gène</i>	76
6- <i>L'appréciation du risque hémorragique</i>	77
7- <i>Diagnostic pré natal</i>	78
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	79
DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE.....	79
DEMARCHE THERAPEUTIQUE.....	80
1- <i>Les produits thérapeutiques [35]</i>	81
2- <i>Premiers soins [1]</i>	84
3- <i>Protocole thérapeutique</i>	85
4- <i>Risque thrombotique</i>	86
PRONOSTIC	87
MATERIELS ET METHODES	88
	42



MATERIELS DE L'ETUDE	89
METHODES DE L'ETUDE	89
1- <i>Critères d'inclusion</i>	89
2- <i>Critères d'exclusion</i>	89
3- <i>Collecte des données</i>	90
4- <i>Fiche d'exploitation</i>	91
5- <i>Détermination des paramètres biologiques</i>	93
RESULTATS.....	100
DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	101
LES ANTECEDENTS FAMILIAUX	105
MODE DE REVELATION CLINIQUE	106
BIOLOGIE	108
TRAITEMENT	109
EVOLUTION – COMPLICATIONS	110
DISCUSSION	112
PARAMETRES GENERAUX.....	113
EPIDEMIOLOGIE.....	114
DIAGNOSTIC POSITIF.....	116
1- <i>Interrogatoire</i>	116
2- <i>Clinique</i>	116
3- <i>Biologie</i>	119
CORRELATION CLINICO- BIOLOGIQUE	120
TRAITEMENT	122
CONSEIL GENETIQUE ET DIAGNOSTIC PRENATAL	126
EVOLUTION ET PRONOSTIC	127
PROPHYLAXIE	129
PREVENTION DES SAIGNEMENTS [1]	130
CONCLUSION	133
RESUMES	136
BIBLIOGRAPHIE.....	140





Introduction



GENERALITES

Apprendre que l'on est atteint d'une déficience en facteur VII n'est certainement pas une chose facile à vivre, savoir que son enfant en est touché peut-être une preuve encore plus difficile. L'insécurité et la frustration sont des sentiments fréquents dans ce genre de situation, ce qui ajoute à la difficulté, c'est que la déficience en facteur VII est une maladie très rare. [1]

Le déficit en facteur VII est un trouble de saignement génétique rare décrit pour la première fois en 1951 par Alexander et caractérisé par une déficience ou une activité réduite du facteur VII de coagulation et ce déficit héréditaire se transmet selon le mode autosomique récessif à pénétrance élevée. [2]

Il s'agit d'une affection hétérogène caractérisée par une grande variabilité biologique (déficits de type quantitatif ou le plus souvent qualitatif) moléculaire (plus de 250 mutations différentes décrites) et clinique :

- Des formes totalement asymptomatiques avec des taux d'activité inférieurs à 5% voire 1%
- Des formes modérées tardives comprenant des hémorragies cutanéomuqueuses (forme la plus fréquente)
- Des formes sévères avec des hémarthroses récidivantes.
- Des formes rares gravissimes avec des hémorragies intracérébrales néonatales. [3]



Le diagnostic est souvent posé lorsqu'on observe un saignement inhabituel chez un nouveau-né peu après la naissance, parfois à la suite d'une circoncision. Toutefois, dans plusieurs cas, la déficience en facteur VII est diagnostiquée plus tard dans l'enfance, ou même à l'âge adulte. Le diagnostic repose sur un dosage des facteurs de la coagulation afin de vérifier quel est le facteur en cause, dans ce cas-ci le facteur VII, et quelle est la gravité du déficit. [1]

Les personnes ayant une déficience en facteur VII bénéficieront d'une orientation vers des centres de traitement de l'hémophilie, ces centres spécialisés peuvent fournir des soins complets pour les personnes atteintes d'hémophilie et de troubles hémorragiques rares comme déficit en facteur VII, l'équipe médicale du centre dirigée par un hématologue de connaissances spécialisé dans les troubles de coagulation, élaborera des plans de traitement spécifique et organisera le suivi à long terme des personnes concernées.

INTERET DE L'ETUDE

Notre étude a été menée sur douze cas de déficit en facteur VII, durant la période 2003-2015, ayant été hospitalisés au sein du service d'hématologie et d'oncologie de l'hôpital d'enfant de RABAT et a pour but de :

- Faire une approche épidémiologique de cette affection.
- Décrire les aspects cliniques et paracliniques de la maladie.
- Discuter la corrélation clinico-biologique.
- Faire le point sur les moyens thérapeutiques





Revue de la littérature



DEFINITION

Le facteur VII ou proconvertine est une glycoprotéine synthétisée par le foie, zymogène d'une sérine protéase. C'est un facteur de coagulation, vitamine K-dépendant, appartenant aux facteurs du complexe prothrombinique : II, V, VII, X.

Un taux minimal de 10 à 15 % suffit pour assurer une hémostasie normale [4,5,6,7]

EPIDEMIOLOGIE

Environ une personne sur 1 000 est porteuse du gène défectueux du facteur VII. Cependant, comme les deux parents doivent être porteurs pour que la maladie soit transmise à leurs enfants, la déficience sévère en facteur VII est extrêmement rare, ne touchant qu'une personne sur 500 000. [8]

Cependant, de nombreux cas de déficit en facteur VII ne sont pas diagnostiqués ou mal diagnostiqués, ce qui rend difficile de déterminer la fréquence réelle dans la population générale. L'incidence du déficit en facteur VII a tendance à être plus élevée dans les pays où le mariage pour fermer la famille (mariage consanguin) est plus fréquent. Selon la littérature médicale, plus de 200 cas de vrai déficit en facteur VII ont été reportés. En raison de la gravité variable de carence en facteur VII, l'âge de la présentation peut varier largement de la naissance jusqu'à l'âge adulte. [9]

Cette pathologie peut se manifester à tout âge par un syndrome hémorragique de sévérité variable. Survient autant chez les hommes que chez les femmes. [10]

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



Déficit	Prévalence des déficits sévères
Maladie de Willebrand	1/1000 (formes symptomatiques)
Hémophilie A	1/5000 garçons
Hémophilie B	1/25 000 garçons
FVII	1/500 000
FI	1/1 000 000
FV	1/1 000 000
FX	1/1 000 000
FXI	1/1 000 000 (population Ashkénase : 1/450)
FII	1/2 000 000
FXIII	1/2 000 000
FV et FVIII	1/2 000 000
Fact vit K	1/2 000 000

Figure 1 : Prévalence des déficits sévères



PHYSIOLOGIE

1- Génotype du facteur VII

Le gène du facteur VII est situé sur le chromosome 13 en position q34qter9 à seulement 2,8 kilobases en amont du gène du facteur X, et s'étend sur 12 800 bases. La séquence nucléotidique de l'ADN génomique est connue depuis 1987.

Les séquences codantes se répartissent en neuf exons, les exons 1a et 1b codant pour le peptide signal, l'exon 2 pour le propeptide et le domaine contenant les résidus gamma carboxylés, l'exon 3 pour la courte région hydrophobe, les exons 4 et 5 pour EGF1 et EGF2, les exons 6, 7 et 8 pour le domaine catalytique. [11]

On observe une grande similitude avec les autres facteurs vitamine K-dépendants surtout au niveau des exons, la région la moins conservée étant l'exon 6, codant pour la zone d'activation. En effet, à la différence des facteurs II, IX, X et de la protéine C, le facteur VII ne libère aucun peptide lors des phases d'activation.

Le promoteur est original car il ne possède ni les séquences TATA ni CAAT classiquement retrouvées dans les systèmes eucaryotes. L'absence de séquence CAAT est d'autant plus singulière que la CAAT box est l'élément capital de transcription des gènes d'autres facteurs de la coagulation vitamine K-dépendant comme le facteur IX ou le facteur X. Le site majeur de transcription du gène du facteur VII a été localisé en position -51, à proximité des sites de transcription des facteurs Sp1 et HNF-4 (respectivement localisés au niveau des nucléotides 100 à 94 et 63 à 58) [12].



L'ARN messager est essentiellement retrouvé au niveau des hépatocytes. Il subit un épissage alternatif, en effet 90 % de l'ARNm du gène du facteur VII isolé de tissu de foie humain ne contient pas l'exon 1b. [13, 14]

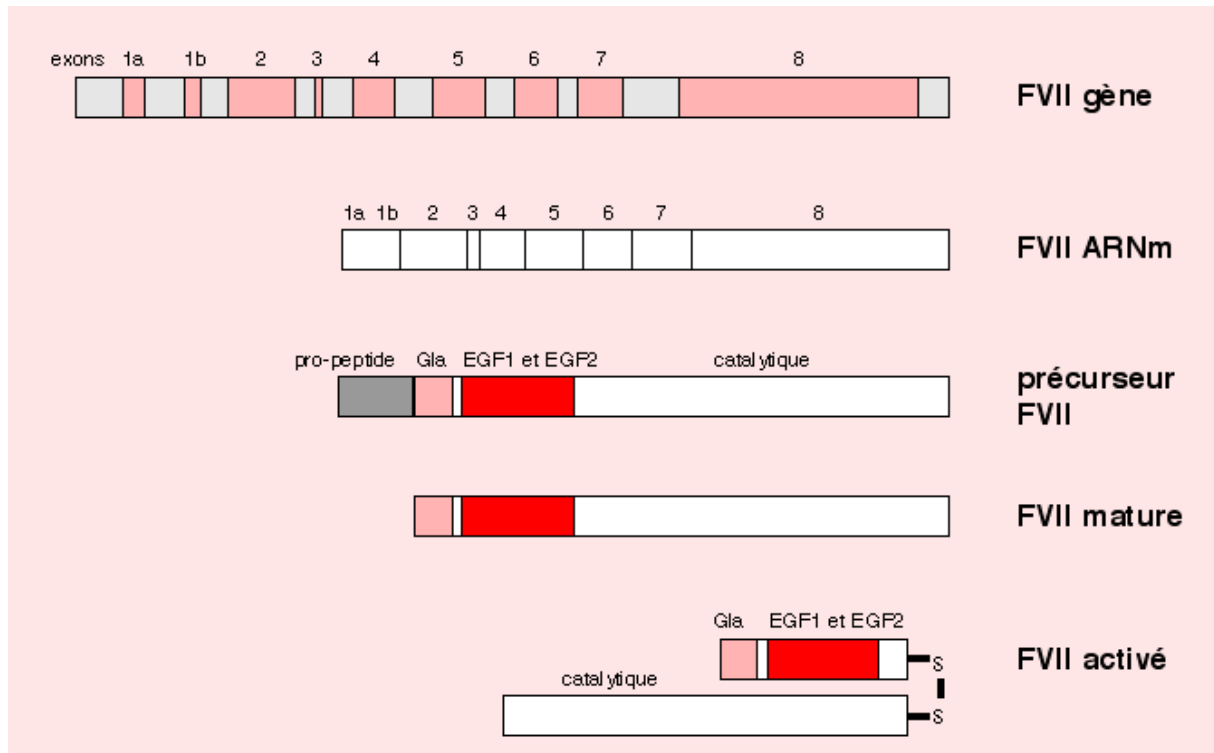


Figure 2 : Différentes étapes du gène FVII au FVII activé



2- Structure du facteur VII

Le facteur VII ou proconvertine est une glycoprotéine plasmatique vitamine K-dépendante synthétisée par le foie. Comme les autres facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants, le facteur VII est synthétisé sous forme d'un précurseur, chaîne polypeptidique comprenant un peptide signal suivi d'un pro peptide qui seront tous les deux libérés lors des différentes étapes de maturation de la protéine, vient ensuite la protéine mature de 406 acides aminés.

Sa concentration plasmatique est de l'ordre de 0,35 à 0,60 mg/l, soit 10 fois moins que celle des autres facteurs vitamine K-dépendants et sa demi-vie est extrêmement courte : 4 à 6 heures.

Le facteur VII mature est un zymogène de sérine protéase monocaténaire, il a une masse moléculaire voisine de 50 kd et comprend successivement depuis l'extrémité NH₂ :

- Un domaine Gla comptant dix résidus acide gamma-carboxy-glutamique (résidus 6, 7, 14, 16, 19, 20, 25, 26, 29 et 35) ;
- Une courte région hydrophobe (résidus 37 à 46) ;
- Deux domaines de structure analogue à celle du facteur de croissance épidermique : EGF1 et EGF2 ;
- Un domaine catalytique formé de la triade classique : His (résidu 193), acide aspartique (résidu 242) et sérine (résidu 344).

Le facteur VII activé résulte du clivage du facteur VII au niveau de la liaison arginine 152-isoleucine 153 par différentes protéases. Il se compose de deux chaînes réunies par un pont disulfure entre les cystéines 135 et 262. La chaîne légère de 17 kDa comprend le domaine Gla et la courte hélice hydrophobe, la chaîne lourde de 28 kDa porte le site catalytique [15, 16].



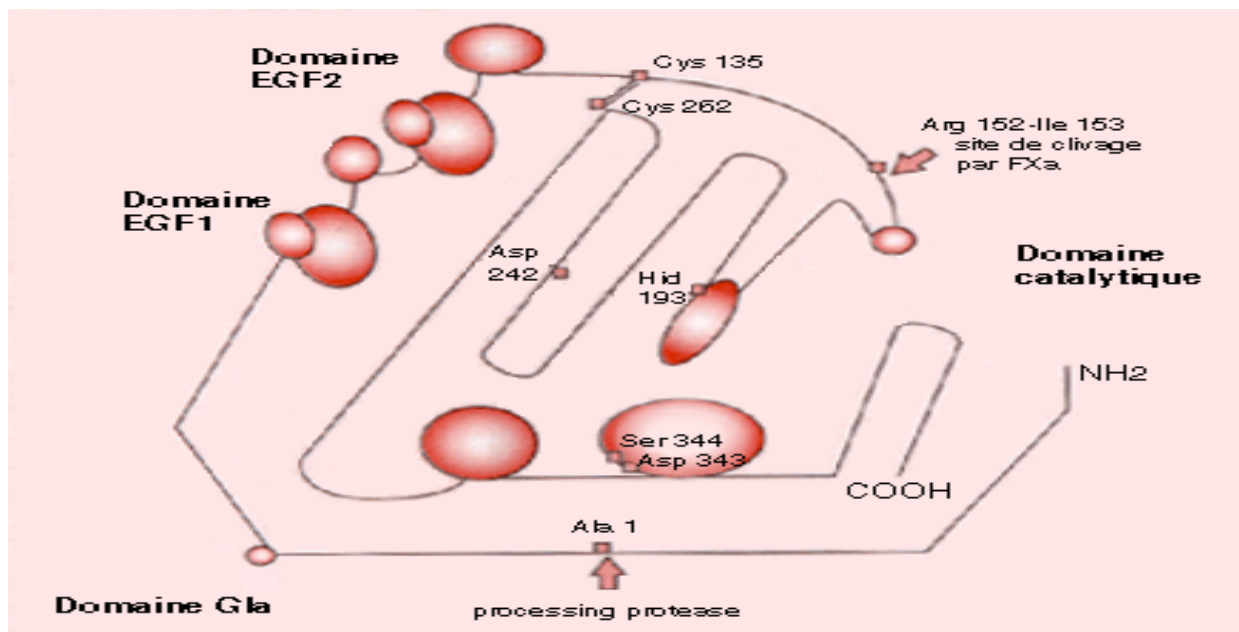


Figure 3 : Représentation schématique de la structure secondaire du précurseur du facteur VII

3- Fonctions du facteur VII

Le facteur VII activé (FVIIa) complexé au facteur tissulaire (FT) est considéré actuellement comme l'initiateur principal du processus de coagulation *in vivo*.

Le facteur tissulaire, normalement absent de la circulation sanguine, est un récepteur de très haute affinité pour le facteur VII. Lors d'une brèche vasculaire ou lors de l'expression pathologique du facteur tissulaire par certaines cellules sanguines, le facteur VII forme avec le facteur tissulaire un complexe équimoléculaire en présence d'ions calcium [17, 18]. Au sein de ce complexe où le facteur tissulaire joue le rôle de cofacteur, le facteur VII est activé en facteur VIIa par différentes protéases plasmatiques, parfois à l'état de traces, dont le facteur X activé, le facteur IX activé, la thrombine ou le complexe facteur tissulaire/facteur VII activé lui-même (phénomène auto catalytique) [19].



De récents travaux ont tenté d'élucider les interactions facteur VII et activé, facteur tissulaire. Ainsi, l'analyse cristallographique et les expériences de mutagenèse dirigée ont permis de préciser les sites de contact entre ces deux protéines. Ceux-ci s'étendent sur une large surface et se répartissent en trois sites majeurs : le premier entre le domaine TF2 du facteur tissulaire et le domaine Gla du facteur VII activé, le deuxième entre la région de transition TF1-TF2 et le domaine EGF1 et le troisième entre le domaine TF1 et les domaines EGF2 et catalytique [20, 21].

Le facteur VII activé est littéralement enroulé autour du facteur tissulaire, passant d'une configuration zymogène-*like* à une configuration active [22, 23]. Actuellement, les différentes étapes ne sont pas toutes identifiées. Parmi elles, la stabilisation de l'hélice alpha entre les résidus 307 et 312 du domaine catalytique du facteur VII activé par le facteur tissulaire semblerait être un prérequis indispensable à la pleine activation de l'enzyme [24]. Une représentation schématique du complexe facteur VII activé/facteur tissulaire est donnée sur la figure 4.

À partir de la formation du complexe, deux voies d'activation sont possibles :

- Soit le facteur tissulaire est en excès, dans ce cas, le complexe facteur tissulaire/facteur VII activé active directement le facteur X. Cette voie peut cependant être rapidement inhibée par le TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*) qui forme avec le facteur tissulaire, le facteur VII activé et le facteur X activé un complexe quaternaire inactif ;
- Soit le facteur tissulaire est en faible quantité (ou l'inhibition par le TFPI est prépondérante), le complexe facteur tissulaire/facteur VII activé active alors le facteur IX. L'accumulation de facteur IX activé en présence de facteur VIII activé, de phospholipides et d'ions calcium permettra secondairement l'activation du facteur X.



Quelle que soit la voie empruntée, la génération de facteur X activé permettra le déroulement du processus de coagulation jusqu'à la fibrinoformation [16].

On ne connaît pas d'inhibiteur plasmatique spécifique du facteur VII activé. En effet, le TFPI, inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, n'inhibe pas directement le facteur VII activé, mais neutralise l'activité du complexe FT/FVIIa selon une réaction stœchiométrique en deux étapes :

- Dans un premier temps, le TFPI inhibe le facteur X activé (FXa) en formant un complexe binaire TFPI/FXa ;
- Dans un second temps, ce complexe se lie au complexe FT/FVIIa, formant un complexe quadri moléculaire TFPI/FXa/FT/FVIIa au sein duquel, facteur VII activé, le facteur tissulaire et le facteur X activé ont perdu toute activité catalytique.

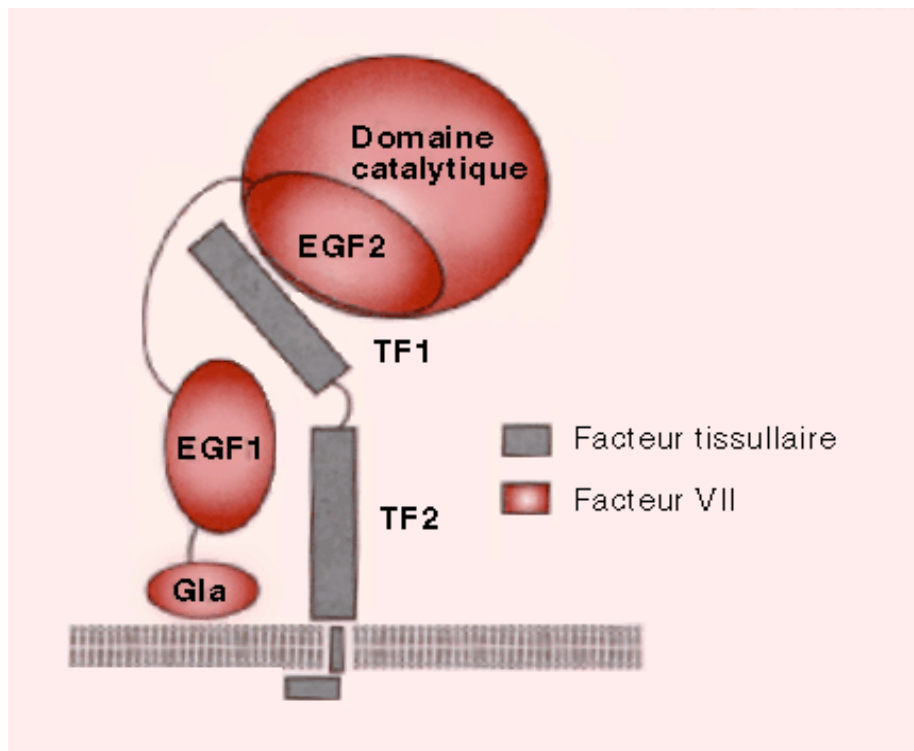


Figure 4 : Représentation schématique du complexe facteur VII activé/facteur tissulaire



4- Activation du facteur VII

Le facteur tissulaire lie FVII et Ca^{++} et produit le FVIIa par clivage entre Arg. 152-Ile153 : FVIIa a deux chaînes. L'enzyme qui clive FVII n'est pas connue. Il n'y a pas de largage de peptide d'activation. FVII est activé par :

- FXa
- FIXa
- FXIIa
- Thrombine
- Hepsine

Le complexe TF-VIIa active le FVII → auto-activation

Le clivage du FVII crée un résidu N-terminal qui peut, éventuellement, être "enfoui" sous la boucle "140 s". Ce clivage, et d'autres réarrangements associés, est insuffisant pour former un enzyme catalytiquement compétent. L'activité totale du FVIIa ne survient qu'après association à son cofacteur, le TF.

Le FVIIa est aussi activé par une nouvelle protéase : le FVII et protéase FSAP (Single Chain Plasminogen Activator-Activating) ou plasma PHBP (Hyaluronan binding Protein) dont la concentration plasmatique est de 12 mg/l. L'activité est augmentée en présence du calcium et du glycosaminoglycanes. [25]

5- Inactivation du facteur VIIa

- Le FVIIa est inactivé par Xa, qui clive le site actif ;
- Le FIXa et FXIIa n'inactivent pas le VIIa ;



- Le FVII (non activé) inhibe la génération de thrombine par compétition avec le FVIIa pour la liaison avec le facteur tissulaire. [26]

6- Inhibition du facteur VIIa

Le complexe TF-VIIa est inhibé par :

- Le complexe TFPI-Xa qui entraîne la stabilisation du complexe TFPI-Xa-TF-VIIa ;
- L'annexine V ;
- L'AT : L'AT se lie au complexe TF-VIIa et entraîne la dissociation de ce complexe. Il en résulte la formation d'un complexe AT-VIIa libre incapable de se lier au TF qui adhère à une membrane cellulaire (réaction très lente en l'absence d'héparine) ;
- Le PF4 ;
- Le sphingosine. [27]

7- Actions du facteur VIIa

- Le complexe TF-VIIa active le IX si la concentration de TF est basse, largue un peptide 35aa
- Le complexe TF-VIIa active le X si la concentration est élevée, largue un peptide 52aa.

	Km	V-MAX
Par TF-VII	17.3 nM	0.12 nM/min
Par TF-VIIa	53 .3 nM	4.2 nM/min

Tableau 1 : Activation du IX bovin



Nomenclature	Synonymes	Masse moléculaire	Structure	Concentration plasmique	Demi vie	fonction
Facteur I	Fibrinogène	340 000	3 Paires de chaînes	2000-4000	3-4 j	Substrat
Facteur II	Prothrombine	72 000	1 chaîne	100-150	3-5j	Zymogène
Facteur V	Proaccélélerine	330 000	1 chaîne	5-10	12-36h	Cofacteur
Facteur VII	Proconvertine	51 000	1 chaîne	0,35-0,60	4-6h	Zymogène
Facteur VIII	F. anti – hémophilique A	300 000	1 chaîne	0,1-0,2	10-16h	Cofacteur
Facteur IX	F. anti – hémophilique B	55 000	1 chaîne	3-5	24h	Zymogène
Facteur X	F. Stuart	59 000	2 chaînes	7-17	36-48h	Zymogène
Facteur XI	PTA	160 000	1 Paire de chaînes	3-6	2-3j	Zymogène
Facteur XII	F. Hagmann	80 000	1 chaîne	30-40	2j	Zymogène Chaîne a
Facteur XIII	FSF	300 000	2 P de chaînes	20-30	7j	Zymogène chaîne b
Prékallikréine	F. Fletcher	85 000	1 chaîne	25-40	?	Zymogène
Kinogène de haut poids moléculaire	F. Fitzgerald, Flaujeac ou williams	110 000	1 chaîne	70-90	?	Cofacteur
Antithrombine III	Cofacteur de l'héparine	58 000	1 chaîne	2,2-2,6	2-3j	Serpine
Protéine C		62 000	1 chaîne	4-5	4-6h	Zymogène
Protéine S		71 000	1 chaîne	17-33	3-5j	cofacteur

Tableau 2 : Les principales caractéristiques des protéines plasmatiques de la coagulation



PHYSIOPATHOLOGIE

1- Transmission génétique

La déficience en facteur VII est une maladie héréditaire de la coagulation du sang. Elle se transmet du parent à l'enfant au moment de la conception. La maladie est causée par un gène anormal.

Chaque cellule du corps contient des structures appelées chromosomes. Un chromosome est une longue chaîne d'une substance chimique qu'on appelle ADN. Cet ADN est organisé en 30000 unités : appelés les gènes. Ces derniers déterminent des caractéristiques, telle que la couleur des yeux. Dans le cas de la déficience en facteur VII, un de ces gènes se trouvant sur le chromosome 13 est défectueux.

Le gène défectueux dans la déficience en facteur VII n'est pas situé sur le chromosome responsable du sexe de l'enfant. Ce qui implique que, les filles peuvent en être atteintes autant que les garçons. D'autres types de troubles de la coagulation, telles que la déficience en facteur VIII (hémophilie A), où le gène responsable est lié au sexe, touchent au contraire surtout les garçons.

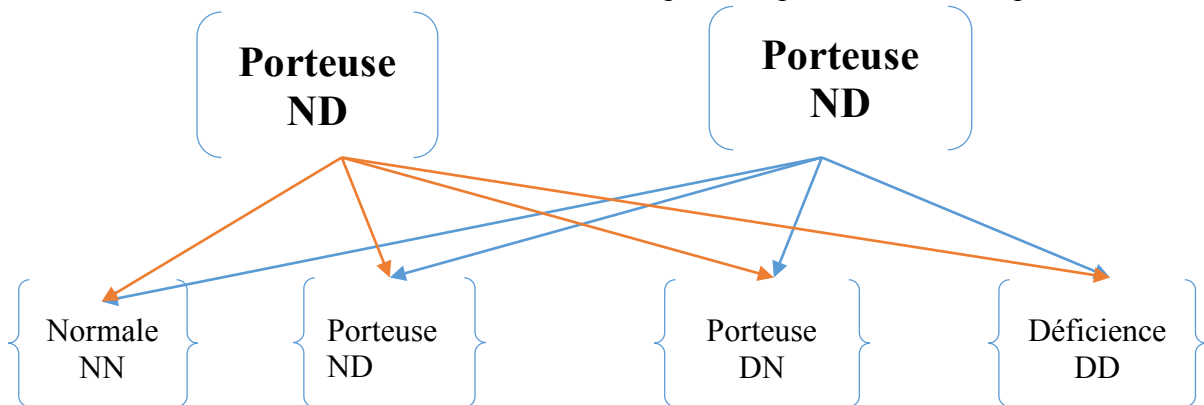
Un porteur est une personne qui porte le gène défectueux sans toutefois être atteinte de la maladie. Pour qu'une personne hérite de la déficience en facteur VII, il faut que ses deux parents soient porteurs. Dans ce cas, l'enfant reçoit deux gènes défectueux, l'un de sa mère et l'autre de son père. [1]



Les 3 figures ci-dessous illustrent comment la déficience en FVII peut se transmettre : [28,29]

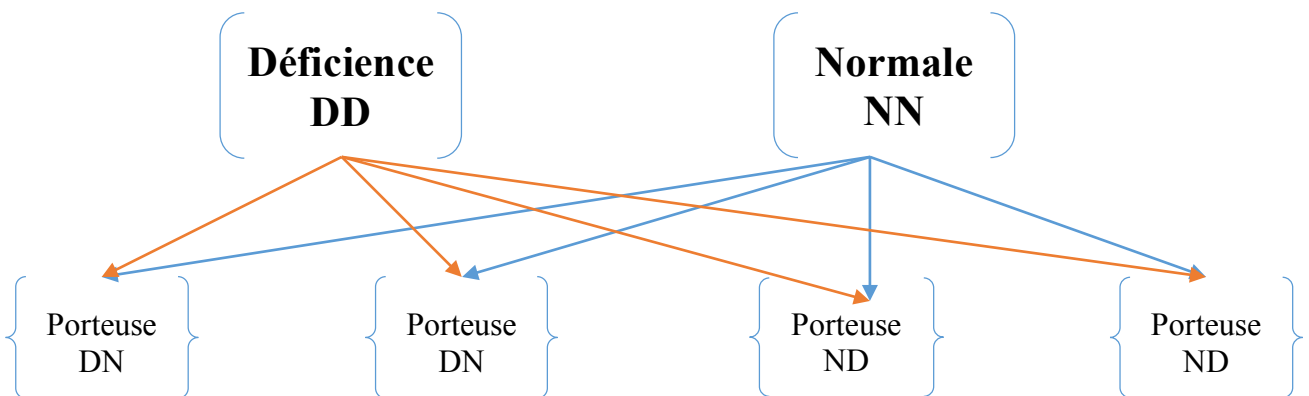
A. Figure 1 :

Elle montre ce qui peut se passer quand une personne porteuse du gène défectueux a des enfants avec une autre personne elle aussi porteuse. Il y a 1 chance sur 4 que l'enfant aura une déficience sévère en facteur VII, 1 chance sur 2 qu'il soit porteur et 1 sur 4 qu'il soit normal.



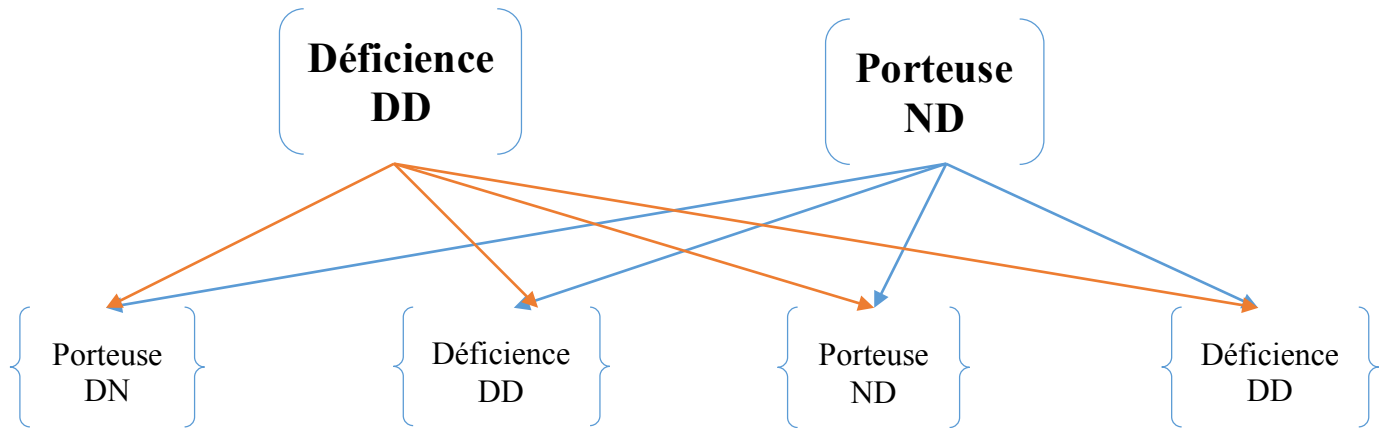
B. Figure 2 :

Elle montre ce qui peut arriver si une personne atteinte d'une déficience sévère en facteur VII a des enfants avec une personne non porteuse. Tous les enfants seront porteurs, mais aucun d'entre eux ne sera atteint de la maladie.



C. Figure 3 :

Elle montre ce qui peut se produire si une personne atteinte d'une déficience grave en facteur VII a des enfants avec une personne porteuse. Il y a 1 chance sur 2 pour que l'enfant soit porteur et 1 chance sur 2 que l'enfant soit atteint d'une déficience sévère en facteur VII.



2- Variations pathologiques

A. Déficit constitutionnel en facteur VII

Le déficit constitutionnel en facteur VII, de transmission autosomique récessive, est exceptionnel. Il peut être quantitatif (antigène et activité diminués) ou, plus souvent qualitatif (antigène normal, activité diminuée). [4, 5, 6, 7]

Sa fréquence est estimée à 1/500 000 habitants dans la population générale, alors que la prévalence approximative des déficits sévères est de 0,2/ million d'habitants. Elle vient au 2^{ème} rang de fréquence après l'hémophilie. [30, 31]



Au plan clinique, le déficit homozygote ou double hétérozygote se manifeste par des hémorragies dont la sévérité n'est pas corrélée au taux de facteur VII résiduel. Les sujets hétérozygotes (beaucoup moins rares que les homozygotes) sont généralement asymptomatiques (taux de facteur VII voisin de 30 %).

Le diagnostic de déficit constitutionnel n'est porté qu'après avoir contrôlé le déficit sur un second prélèvement effectué à distance, et après avoir éliminé les causes de déficit acquis. Une enquête familiale est envisagée.

NB : le taux du facteur VII peut varier en fonction de la thromboplastine utilisée (origine humaine ou animale). [4, 5, 6, 7]

B. Les déficits acquis en facteur VII

Compte tenu de sa demi-vie brève, le facteur VII est le premier des facteurs de la coagulation à diminuer, au cours des situations suivantes :

- Traitements par anti vitamine K ;
- Carence d'apport en vitamine K ;
- Malabsorption (trouble de l'absorption de la vitamine K) ;
- Insuffisance hépatocellulaire ;
- Etats de fibrinolyse ; coagulation intravasculaire disséminée.
- Autres cas : présence d'auto-anticorps anti-facteur VII, traitements par certaines céphalosporines.
- Il existe de très rares déficits isolés en facteur VII, qui ne sont pas constitutionnels et qui sont transitoires. Le mécanisme de ces déficits transitoires n'est pas connu et plusieurs hypothèses ont été émises ; ils sont le plus souvent observés chez des malades ayant une infection sévère. [4, 5, 6, 7]



Déficits constitutionnels	Déficits acquis
• Déficit isolé • Taux de FVII:C bas chez les apparentés • Déficit permanent (présent sur au moins deux prélèvements espacés)	• Déficit associé ○ Aux autres facteurs de la coagulation ○ À une autre pathologie: septicémie, hépatopathie, pathologie auto-immune... • Déficit transitoire (antécédent de taux de FVII:C ou de TQ normaux)

Tableau 3 : Différencier les déficits constitutionnels et les déficits acquis [32]

3- Physiopathologie de l'hémorragie

Le sang est transporté dans toutes les parties du corps par un réseau de vaisseaux sanguins. Lorsqu'on se blesse, on peut percer un vaisseau sanguin, ce qui entraîne une fuite de sang. Les vaisseaux peuvent se briser en surface, comme c'est le cas quand on se coupe. Ils peuvent également se briser plus en profondeur dans le corps, causant alors un bleu ou une hémorragie interne.

La coagulation du sang est un processus complexe qui permet d'arrêter une fuite de sang par un vaisseau endommagé. Aussitôt qu'un vaisseau se brise, les éléments responsables de la coagulation se lient entre eux pour former une espèce de bouchon à l'endroit où le vaisseau est brisé. Plusieurs étapes sont nécessaires pour former ce bouchon.



- Les plaquettes, qui sont de très petites cellules, sont les premières éléments à se rendre à l'endroit où le vaisseau est brisé. Elles se collent les unes aux autres et collent à la paroi du vaisseau blessé.
- Au moyen de signaux chimiques, les plaquettes qui adhèrent à la paroi appellent à l'aide d'autres plaquettes et des facteurs de coagulation. [1]

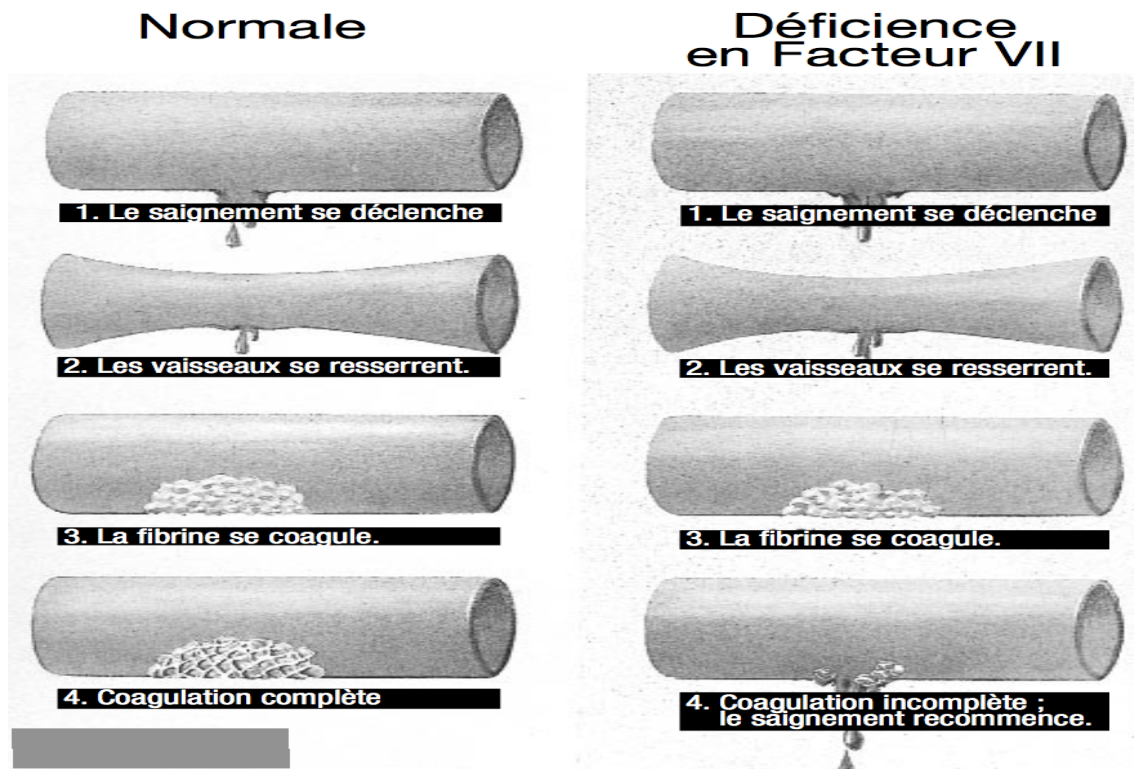


Figure 5 : Différence entre coagulation complète et incomplète [1]

- Les facteurs de coagulation (dont le facteur VII), qui sont de très petites protéines, se lient ensemble pour tisser une chaîne : la *fibrine*. Les filaments de fibrine s'entrecroisent et forment une sorte de filet autour des plaquettes pour les empêcher de retourner dans la circulation sanguine. [1]



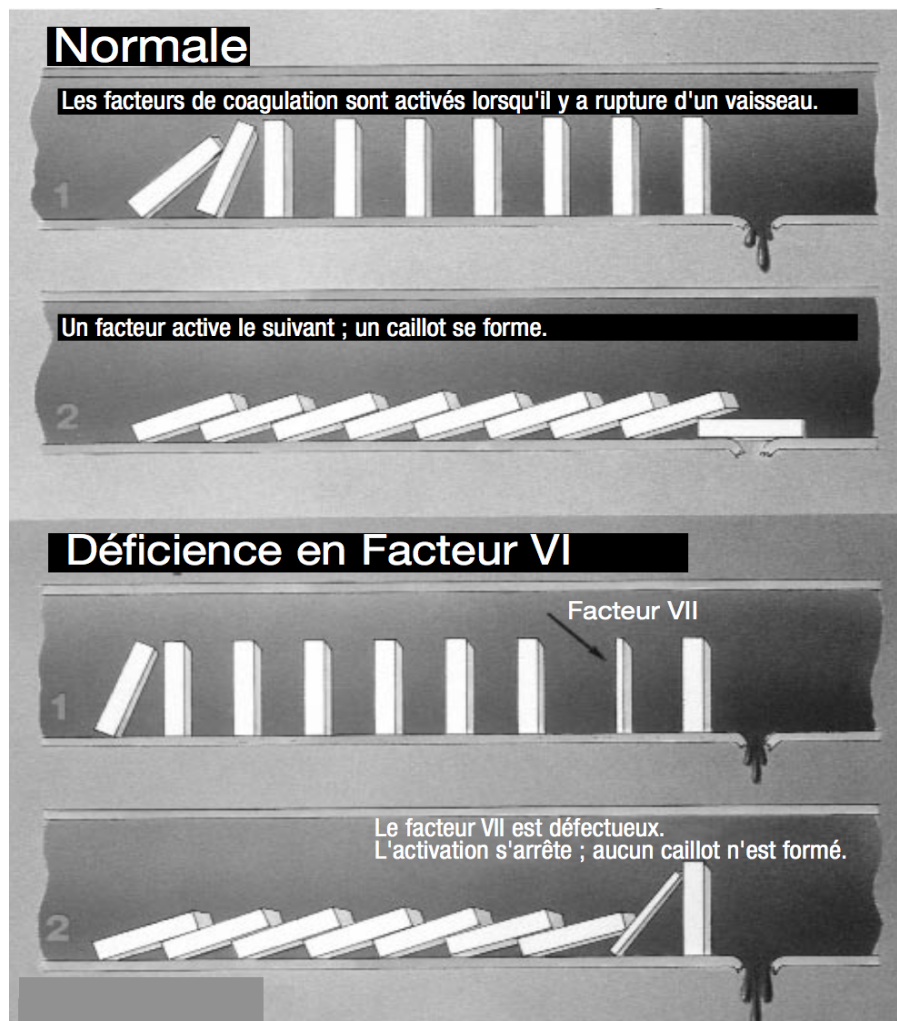


Figure 6 : Facteur VII défectueux lors de la coagulation [1]

- Le facteur VII est une protéine que l'on trouve dans le sang. Il joue un rôle dans la coagulation, c'est-à-dire dans la réaction en chaîne qui se déclenche pour produire de la fibrine là où le vaisseau est endommagé. Le facteur VII est activé par un facteur tissulaire et se transforme alors en facteur VIIa.



Celui-ci active à son tour le facteur X et le facteur IX, ce qui permet au processus de la coagulation de se poursuivre. Si l'un ou l'autre des facteurs de la coagulation (par exemple le facteur VII) est absent, la réaction en chaîne est bloquée et la coagulation se fait trop lentement ou pas du tout. [1]

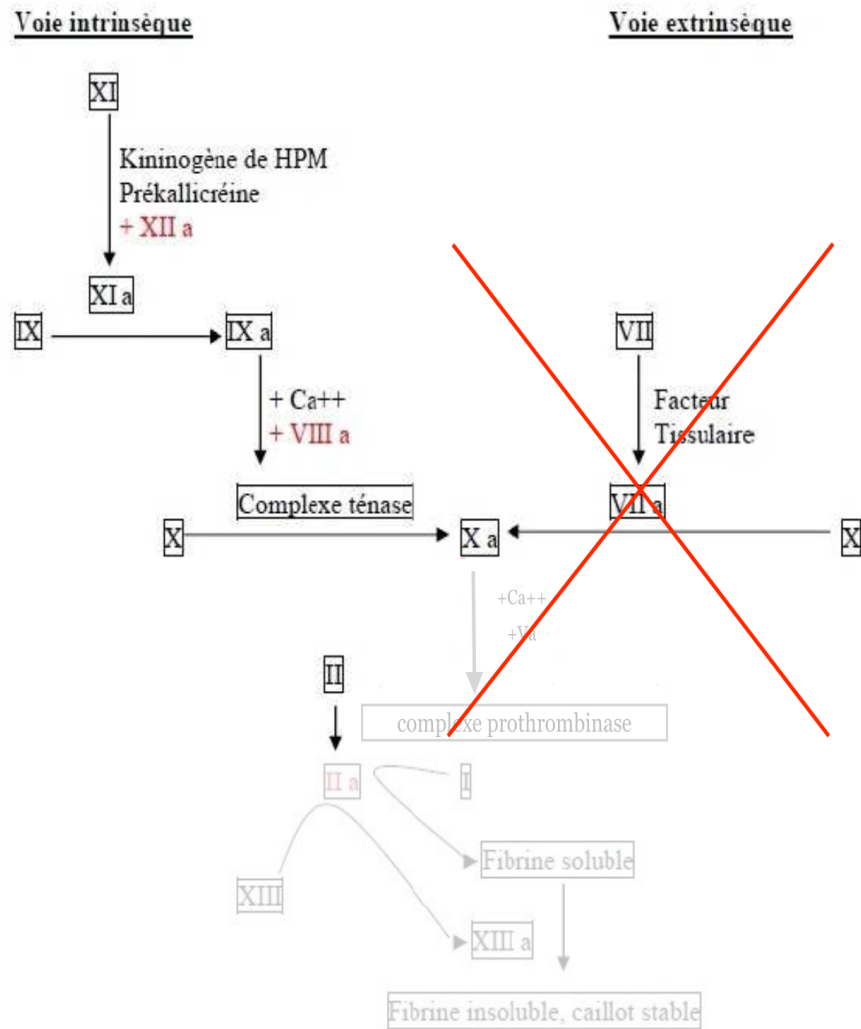


Figure 7 : Physiopathologie des manifestations hémorragiques dans le déficit en FVII [33]



<i>Nomenclature</i>	<i>Facteur VII</i>
Synonyme	Proconvertine
Structure	Glycoprotéine monocaténaire
Masse moléculaire	50 Kda
Lieu de synthèse	Foie, vitamine k-dépendant
Nombre de résidus (Gla)	10
Demi-Vie	4 à 6 heures, courte
Concentration plasmatique	0,35 à 0,6 ug/ml
Fonction	Zymogène
Taux pour une hémostasie normale	10 à 20 % (au minimum)
Mode de transmission du déficit	Autosomique récessif
Prévalence approximative des déficits sévères	0,2 / million d'habitants

Tableau 4 : Principales caractéristiques du facteur VII



MANIFESTATIONS CLINIQUES

La sévérité du syndrome hémorragique est très variable, non corrélée aux taux d'activité coagulante résiduelle du facteur VII. Les hémorragies peuvent être précoces, spontanées et sévères, ou tardives et provoquées voire totalement absentes. [34]

1- Symptômes courants

- Saignements du nez (épistaxis) ;
- Ecchymoses fréquentes ;
- Saignements menstruels abondants ou prolongés (ménorragie) ;
- Saignements buccaux, surtout après une chirurgie dentaire ou une extraction d'une dent ;
- Saignements intracrâniens (chez un nouveau-né) ;
- Saignement abondant à la circoncision. [35]

2- Autres symptômes

- Hémorragies gastro-intestinales ;
- Saignements articulaires (hémarthrose) ;
- Saignements musculaires ;
- Saignements dans le système nerveux central — SNC (cerveau et moelle épinière) ;
- Saignements excessifs pendant ou après une blessure, une chirurgie ou un accouchement. [35]



3- Symptômes rares

- Présence de sang dans l'urine (hématurie) ;
- Saignement du cordon ombilical, à la naissance. [35]

<i>Type de l'hémorragie</i>	<i>Fréquence</i>
Gingivorragies + saignement dentaire après extraction	66%
Epistaxis	64%
Ménorragies	60%
Hémorragies post chirurgicales	55%
Hémarthroses	20%
Hémorragie intracérébrale	10-17%
Hématomes musculaires	<10%
Autres : hématurie, Mélaena...	5-10%

Tableau 5 : Fréquence des manifestations cliniques rencontrées chez les patients porteurs d'un déficit en facteur VII [36, 37]



Cependant, très nombreux sont les patients totalement asymptomatiques avec un taux d'activité FVII visiblement inférieur à 5% voire dans certains cas inférieurs à 1%. (38, 39)

On rapporte même des cas d'actes chirurgicaux sans traitement substitutif n'ayant entraîné aucune manifestation hémorragique. [38]

Par ailleurs, certains patients porteurs d'un déficit en facteur VII ont présenté, paradoxalement, des épisodes thrombotiques à type d'infarctus du myocarde ou d'embolie pulmonaire. [40, 41]



SYMPTÔME	FACTEUR I	FACTEUR II	FACTEUR V	FACTEURS V-VIII	FACTEUR VII	FACTEUR X	FACTEUR XI	FACTEUR XIII
Saignements de nez	Commun	Commun	Commun	Occasionnel	Commun	Commun	Commun	Commun
Ecchymoses fréquentes	Commun	Non disponible	Commun	Commun	Commun	Commun	Commun	Commun
Règles abondantes ou prolongées	Commun	Commun	Commun	Commun	Commun	Occasionnel	Commun	Occasionnel
Présence de sang dans l'urine	Jamais	Rare	Jamais	Jamais	Rare	Occasionnel	Jamais	Occasionnel
Saignements gastro-intestinaux	Occasionnel	Occasionnel	Occasionnel	Jamais	Occasionnel	Commun	Occasionnel	Occasionnel
Saignements dans les articulations	Commun	Commun	Rare	Rare	Occasionnel	Commun	Commun	Commun
Saignements dans les muscles	Commun	Commun	Occasionnel	Occasionnel	Occasionnel	Commun	Rare	Occasionnel
Saignements du cordon ombilical	Commun	Occasionnel	Jamais	Jamais	Rare	Commun	Jamais	Commun
Saignements dans le SNC	Occasionnel	Rare	Rare	Jamais	Occasionnel	Occasionnel	Jamais	Commun
Saignements buccaux ou des gencives	Commun	Commun	Commun	Commun	Commun	Commun	Occasionnel	Commun
Saignements durant la grossesse ou l'accouchement*	Jamais	Non disponible	Jamais	Jamais	Occasionnel	Jamais †	Jamais	Jamais †
Chirurgie majeure†	Occasionnel	Occasionnel	Occasionnel	Commun	Occasionnel	Commun	Commun	Jamais
Chirurgie mineure†	Commun	Occasionnel	Occasionnel	Commun	Commun	Commun	Commun	Commun
Autre	Rare	Non disponible	Rare	Occasionnel	Jamais	Occasionnel	Rare	Jamais

* Le traitement ne pouvait être écarté.

† Sur la base du nombre d'interventions à ce jour.

‡ Sur la base d'une seule patiente.

LÉGENDE Rare 0-10 % des patients Occasionnel 10-30 % des patients Commun > 30 % des patients Jamais Aucun patient n'a signalé ce symptôme.

Figure 8 : Saignements associés aux déficits rares y compris le Facteur VII. [35]



DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic sera établi sur la base des tests de laboratoire après avoir cherché dans les antécédents du patient et les éventuels problèmes de saignement dans la famille.

Un déficit en facteur VII est suspecté devant la combinaison d'un temps de Quick allongé et d'un temps de céphaline activé normal.

Le dosage de l'activité du facteur VII par méthode chronométrique, identifie alors le déficit isolé. Les valeurs normales sont comprises entre 70 et 140 %, définies par rapport à un pool de plasmas normaux. [42]

1- Bilan de coagulation [43]

A. Examens systématiques

- **TP** : Il explore la voie intrinsèque (facteurs VII et X) et la voie commune (V, II, I). Il va donc faire double emploi avec le TCA, puisqu'il teste les mêmes facteurs, à l'exception de la proconvertine (facteur VII). On ne retrouve pas dans la littérature d'étude estimant isolément la valeur du TQ en préopératoire. La très grande rareté du déficit en facteur VII limite la portée de cet examen, d'autant que le taux de facteur VII nécessaire à une hémostasie chirurgicale est bas (10 à 15%) ;
- **TCA** : Test global qui explore la voie intrinsèque de la coagulation incluant les facteurs de la phase contact : PK, KHPM, facteurs XI, XII, et les facteurs IX, VIII, X, ainsi que la voie commune avec la fibrinoformation : facteurs V, II, I. Il est exprimé en secondes par rapport à un témoin (normale inférieure à 1,2 fois le temps du témoin exprimé en secondes soit par exemple un temps inférieur ou égal à 36 s pour un témoin à 30 s). Il est automatisable, simple et peu coûteux ;



- **Plaquettes** : Les résultats sont obtenus rapidement grâce à des compteurs automatiques. La technique est reproductible d'un appareil à l'autre. En l'absence de compteur automatique il est possible de compter les plaquettes si l'on dispose d'un microscope, au mieux, à contraste de phase et d'une lame de verre quadrillée, dite cellule de Malassez.

B. Autres examens

- TO, TCA avec adjonction d'un plasma témoin ;
- Dosage des facteurs de coagulation ;
- Le temps de thrombine et le temps de saignement ne sont plus recommandés.

C. Remarque

- Dosage des facteurs de la coagulation selon le TP
 - Si diminué : dosage facteur II, V, VII ;
 - Si normal : dosage facteur VIII, IX.



2- L'arbre décisionnel de l'hémorragie

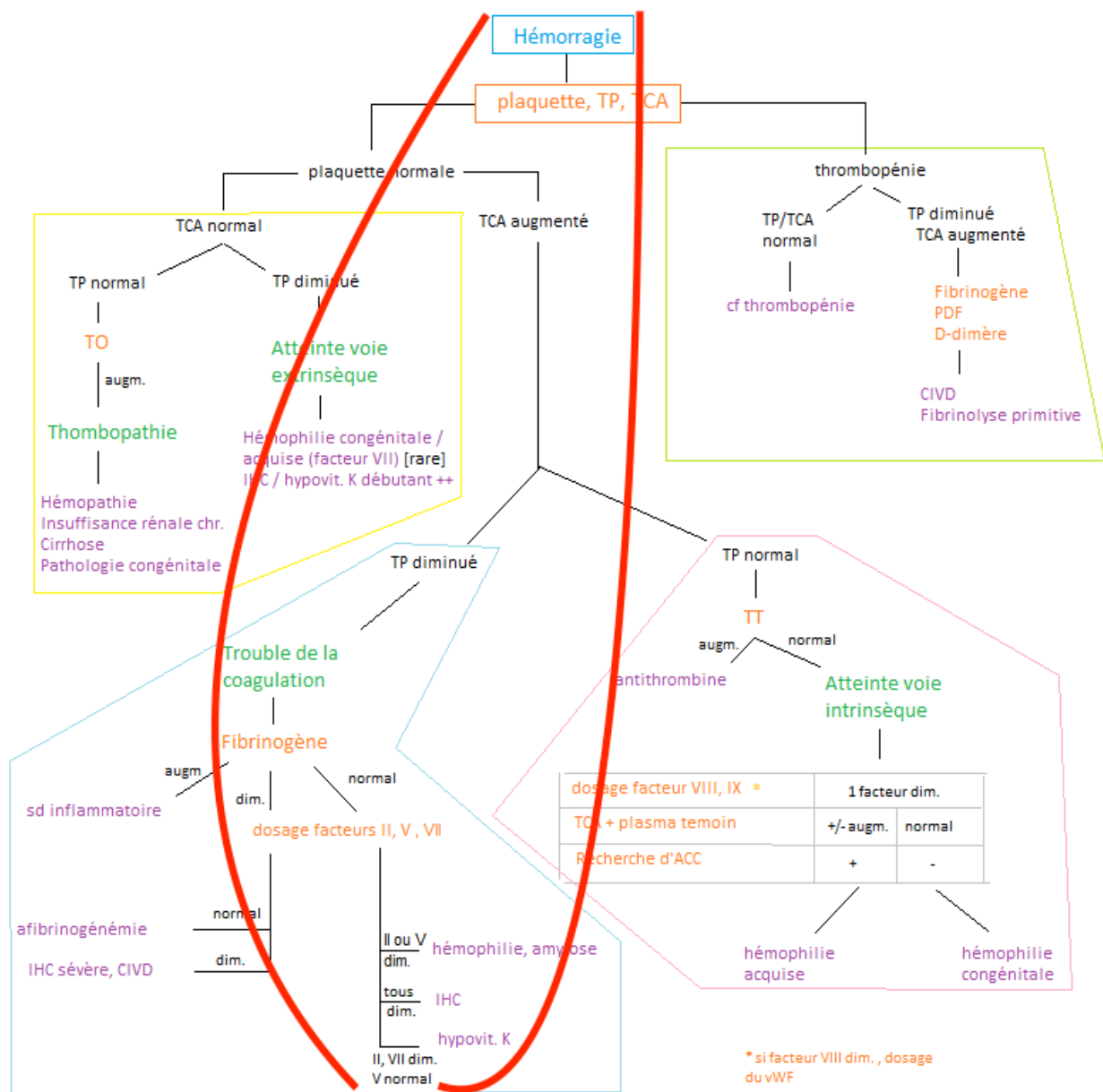


Figure 9 : Arbre décisionnel de l'hémorragie [44]



3- L'activité coagulante du F VII

Le diagnostic du déficit en FVII est évoqué devant un allongement isolé du temps de Quick. Le dosage spécifique de l'activité du F VII par technique chromométrique (F VII :C) sur plasma déficitaire est le test réalisé en première intention. Il apprécie l'importance du déficit. Les valeurs normales sont généralement comprises entre 70 % et 140 %. Cependant, des facteurs environnementaux (lipides) et génétiques (polymorphismes) influencent le taux de F VII :C [45, 46]. Les différentes thromboplastines commercialisées ont des sensibilités différentes au déficit en FVII [47,48]. Les thromboplastines d'origine bovine surestiment le taux de FVII :C alors que les thromboplastines d'origine lapine le sous-estiment. Actuellement, il est recommandé d'utiliser un réactif contenant du FT humain recombinant [49, 50].

Un test chromo génique existe mais il a été évalué surtout chez des patients sous traitement par anti vitamines K. [51]

Le déficit en FVII peut être acquis. Il est alors dû soit à une insuffisance hépatocellulaire soit à une hypovitaminose K débutante du fait de sa demi-vie courte. Plusieurs études ont aussi rapporté, lors du sepsis, des déficits en F VII avec augmentation des marqueurs d'activation en l'absence de coagulation intravasculaire disséminée [52]. Ces déficits sont d'intensité variable, transitoires et habituellement sans signe thrombotique ou hémorragique. Il a été montré que l'initiation de la cascade de la coagulation lors du sepsis est due préférentiellement à l'interaction du FT avec le F VII [53]. Différentes hypothèses ont été formulées pour expliquer la diminution du F VII : diminution de synthèse, augmentation du *turn-over*, dégradation protéolytique par la cathepsine G et l'élastase, protéases libérées par dégranulation des neutrophiles activés. Les anticorps anti-F VII sont rares.



4- Le dosage antigénique

Lorsqu'un déficit héréditaire est suspecté, la deuxième étape du diagnostic biologique repose sur la quantification du F VII (F VII : Ag). Aujourd'hui, les techniques Elisa ont remplacé les techniques immuno-électrophorétiques ou radio-immunologiques [54]. Les déficits sont quantitatifs (CRM^-) ou qualitatifs (CRM^R , CRM^+) selon si le F VII : Ag est absent ou présent. Enfin, le ratio F VII : Ag/F VII : C pourrait pour certains auteurs être utilisé pour estimer le risque de transmission du déficit héréditaire. [55]

5- Les anomalies du gène

Quatre-vingt mutations différentes sont répertoriées dans les banques de données. La plupart de ces mutations sont des mutations ponctuelles dites « privées » car rapportées dans une seule famille (56). Si tous les types de mutations ponctuelles sont représentés, les anomalies moléculaires prédominantes sont les mutations faux-sens. Tous les exons sont concernés. Les conséquences phénotypiques de chaque mutation sont très variables :

- Absence de production protéique ;
- Dégradation de la protéine avant translocation dans l'appareil de Golgi ;
- Séquestration du facteur VII au niveau du réticulum endoplasmique ;
- Production d'une protéine aberrante ;
- Anomalies fonctionnelles (absence de génération du FVIIa, perte de l'activité protéolytique, diminution de l'affinité pour le facteur tissulaire). [57, 58]



6- L'appréciation du risque hémorragique

Les déficits héréditaires en F VII constituent un groupe hétérogène sur le plan clinique et biologique. La sévérité des signes hémorragiques est variable et mal corrélée aux taux de FVII:C plasmatiques. D'après les études publiées, la présence de signes hémorragiques est notée pour un seuil de 10 à 15 % de FVII: C [48]. D'un autre côté, quelques patients, peu nombreux, sont asymptomatiques malgré un taux inférieur à 1 % [59, 60].

Ainsi, aujourd'hui on considère que les tests courants d'hémostase ne permettent pas d'être prédictif en terme de risque hémorragique.

Certains tests d'hémostase n'ont pas encore été évalués. Le F VII:C est considéré comme un facteur de risque de maladie ischémique coronarienne depuis la publication des résultats de la *Northwick Park Heart Study* [61]. Le F VIIa a surtout été étudié comme marqueur d'activation de l'hémostase dans les maladies cardiovasculaires et thrombotiques. Récemment, dans une large série d'individus sains, les taux de F VIIa ont été déterminés et montrent d'importantes variations en corrélation avec l'analyse des polymorphismes génétiques [62]. À notre connaissance, il n'existe pas de données mesurant le taux de F VIIa dans de grandes séries de sujets déficitaires en F VII.

La conséquence de l'initiation de la coagulation étant la génération de thrombine, il pourrait être intéressant d'effectuer le test décrit par HC. Hemker sous le nom de potentiel de thrombine endogène [63].

La régulation de la voie du complexe [FT-F VIIa] s'effectue par une glycoprotéine, le TFPI. La connaissance des taux de ce paramètre chez les différents patients symptomatiques ou non serait un élément important dans la compréhension de la physiopathologie du déficit en F VII.



Mais ce dosage est extrêmement délicat, notamment du fait de l'hétérogénéité de la molécule (plusieurs pools et formes de poids moléculaires différents).

Les techniques de biologie moléculaire permettent d'augmenter sans cesse le nombre de nouvelles mutations mises en évidence. À partir de ces données, plusieurs équipes ont exprimé, dans des systèmes d'expression cellulaire, les propriétés *in vitro* de différentes protéines mutées. La compréhension des relations structure-fonction se complète. Mais la transposition au phénotype *in vivo* reste difficile à établir. [57, 58]

7- Diagnostic pré natal

Les taux du FVII obtenus en prénatal doivent être interprétés avec prudence, car ces derniers semblent être régulés par le développement intra-utérin. À 19-23 semaines de gestation, le taux de FVII moyen est de 32,1%, alors qu'il est de 48,9% à 30-38 semaines et de 89,9% à terme. Cependant, le diagnostic moléculaire prénatal est théoriquement possible si les mutations chez les deux parents sont connues et les installations sont disponibles pour le séquençage de l'ADN fœtal. [64]



DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il faut d'abord faire la différence entre un déficit constitutionnel et un déficit acquis en facteur VII et la distinction est basée sur :

- La présence du taux de facteur VII ou de valeurs de temps de Quick antérieurement normaux ;
- L'enquête biologique familiale ne retrouve pas d'autres cas de déficit en facteur VII.

Les principaux diagnostics différentiels sont :

- Déficit combiné des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants (II, VII, IX, X) ;
- Insuffisance hépatocellulaire ;
- Hypovitaminose K ou traitement par les anti vitamines K ;
- Coagulation intravasculaire disséminée ;
- Septicémie sévère ;
- Présence d'autoanticorps anti-FVII ;
- Anomalies de l'hémostase au cours de l'insuffisance rénale. [65]

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Il repose sur les dosages complémentaires des facteurs vitamine K dépendants (II, IX, X) et du facteur V.

- S'ils sont tous normaux, il s'agit alors d'un déficit isolé en facteur VII (n'allonge pas le TCA) : déficit congénital, auto-anticorps anti-facteur VII, déficit transitoire ou début d'un traitement par anti vitamine K ;



- Si les facteurs II, IX et X sont diminués et le facteur V normal : il peut s'agir d'un traitement par anti vitamine K, d'une hypovitaminose K (carence d'apport ou malabsorption) ou d'une insuffisance hépatocellulaire modérée ;
- Si les facteurs II, IX, X et V sont diminués : l'étiologie peut être une insuffisance hépatocellulaire sévère, un syndrome de défibrination, une CIVD.

Enfin, selon certains auteurs, l'augmentation du facteur VII serait un facteur de risque pro thrombotique. [4, 5, 6, 7]

DEMARCHE THERAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique des déficits en facteur VII est moins bien codifiée que pour les hémophiles A ou B, en raison de :

- L'hétérogénéité du risque hémorragique, en effet, le risque de saignement spontané ou péri opératoire n'est toujours pas corrélé aux taux du facteur VII ;
- Le taux du facteur VII nécessaire et suffisant pour assurer une hémostase satisfaisante n'est clairement défini, il est recommandé d'effectuer une substitution dans les déficits inférieurs à 15 ou 20 % en situation chirurgicale.

Le traitement par des concentrés de facteurs de la coagulation permet d'augmenter temporairement le niveau du facteur VII dans la circulation sanguine, suffisamment pour arrêter ou empêcher le saignement.



1- Les produits thérapeutiques [35]

Il y a quatre produits thérapeutiques capables de traiter le déficit en facteur VII.

- Plasma frais congelé (PFC) ;
- Concentré de facteur VIIa recombinant (rFVIIa) ;
- Concentré de facteur VII ;
- Concentré de complexe prothrombique (CCP) contenant du facteur VII.

A. Concentrés 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 (processus d'inactivation virale). Ils réduisent considérablement le risque de formation de caillots dans la circulation sanguine et ils permettent de maîtriser efficacement les saignements dus à une déficience en facteur VII.

On trouve aussi des concentrés de facteur recombinants VII et VIIa ; préparés en laboratoire, sans recours au plasma humain, ils sont donc exempts de tout risque d'infection. Le mécanisme d'action de ce produit est inconnu, mais il est considéré comme lié à l'injection massive du FVII activé. Ainsi, il est théoriquement possible que ce produit peut arrêter le saignement chez les patients présentant un déficit FV. Les avantages de cette alternative thérapeutique sont : le faible volume d'infusion et l'absence de risque d'infections virales. Toutefois, les inconvénients sont le mécanisme d'action inconnu et la dose inconnue, tout en sachant que le surdosage peut mettre le patient à risque de coagulation excessive.

Les concentrés de facteur s'administrent par voie intraveineuse.



B. Concentré de complexe prothrombique (CCP)

Ce concentré extrait de plasma humain contient quelques facteurs de coagulation, dont les facteurs II, VII, IX et X (les produits de CCP ne contiennent pas tous ces quatre facteurs). Le CCP convient pour le déficit en facteur II et X ou le déficit combiné héréditaire en facteurs vitamine K-dépendants (FKD). On traite les CCP pour éliminer les virus tels que le VIH et ceux de l'hépatite B et C.

Certains CCP semblent induire la formation de caillots potentiellement dangereux (thrombose). Ils sont administrés par voie intraveineuse.

C. 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.

C'est le traitement habituel du déficit en facteur V. Mais comme il n'est en général pas soumis à une technique d'inactivation virale, il s'accompagne d'un risque de transmission de maladies infectieuses plus élevé que d'autres produits. On lui préférera le PFC à « virus inactivés », disponible dans certains pays.

Le traitement au PFC peut causer une surcharge de volume sanguin car puisqu'il ne contient qu'une faible quantité de chaque facteur, il faut en administrer beaucoup (la perfusion est passablement longue) pour faire monter les taux de facteur à un niveau acceptable.

D'autres complications peuvent survenir, en particulier les réactions allergiques ou le syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel. Ces problèmes sont beaucoup moins fréquents lorsque le PFC a été soumis à un procédé d'inactivation virale. On administre le PFC dans une veine.



D. Autres

▪ Cryoprécipité

Fabriqués à partir de plasma humain, les cryoprécipités contiennent du facteur VIII, du facteur I et quelques autres protéines importantes pour la coagulation sanguine. Non soumis à une inactivation virale, ils ne devraient être utilisés que si on ne dispose pas de concentrés du facteur manquant. Par rapport au PFC, les cryoprécipités contiennent de plus grandes quantités de certains facteurs, et il n'est donc pas nécessaire d'en administrer autant (par voie intraveineuse). Ces produits ne sont indiqués que pour certains déficits.

▪ Desmopressine

Cette hormone synthétique augmente le taux de facteur VIII chez les patients atteints du déficit combiné en facteurs V-VIII. 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. Elle peut être administrée par voie intranasale ou intraveineuse.

▪ Agents anti fibrinolytiques

Ces agents, sous forme d'acide tranexamique et d'acide aminocaproïque, servent à stabiliser le caillot formé dans des endroits précis du corps (comme la bouche, la vessie et l'utérus). Également très utiles dans le contexte de soins dentaires, ils sont inefficaces contre un saignement interne majeur ou lors d'une chirurgie. Les médicaments anti fibrinolytiques, administrés par voie orale ou par injection, s'avèrent particulièrement précieux pour les personnes atteintes du déficit en facteur XI ou qui présentent des saignements menstruels excessifs.



- Colle de fibrine

On l'applique sur le site du saignement en cas de blessure externe et durant des soins dentaires, par exemple lors de l'extraction d'une dent, mais pas lors d'un saignement grave ou d'une chirurgie.

- Transfusion de plaquettes

Les petites cellules sanguines que sont les plaquettes, contribuent à la formation des caillots et à la réparation des vaisseaux endommagés. Certains facteurs de coagulation, dont le facteur V, sont stockés dans de petites granules à l'intérieur des plaquettes. On traite parfois le déficit en facteur V au moyen de transfusions de plaquettes.

2- Premiers soins [1]

En cas de traumatisme, il faut savoir comment traiter les saignements mineurs ou modérés survenant dans une articulation ou dans les tissus mous :

A. Repos

Si le saignement touche les jambes, il faut essayer de marcher le moins possible et les garder immobiles en utilisant des béquilles ou un fauteuil roulant. Si le saignement touche un bras, il faut l'immobiliser au moyen d'une attelle ou en le mettant en écharpe.

B. Glace

Appliquer de la glace sur la région atteinte. Utiliser un contenant réfrigérant (ice-pack) ou un paquet de légumes congelés enveloppé dans une serviette humide. Ne jamais appliquer de glace directement sur la peau. Appliquer la glace pendant 15 minutes à la fois, toutes les deux heures.



C. Compression

Envelopper la partie du corps atteinte avec un bandage élastique appliqué en croisé et surveiller attentivement toute sensation d'engourdissement, de froid, de douleur vive ou tout changement de couleur des doigts ou des orteils. Si l'un ou l'autre de ces symptômes surviennent, cela veut dire que la circulation du sang est bloquée. Il faut alors retirer le bandage et le refaire moins serré.

Élévation – Surélever le membre atteint au-dessus du niveau du cœur afin de faire diminuer l'enflure. Ce geste permet également d'améliorer la circulation sanguine.

3- Protocole thérapeutique

En principe, l'utilisation d'un produit recombinant, si disponible, est favorisée par un concentré dérivé de plasma. Le facteur VIIa recombinant est enregistré avec le TGA pour cette indication. Le facteur VII dérivé du plasma est disponible via le schéma d'accès spécial de la TGA. [66]

A. Facteur recombinant VIIa

- Hémarthrose - 20-25 µg / kg en dose unique ;
- Hémorragie traumatique - en fonction de la gravité jusqu'à 20-25 µg / kg répétées toutes les 2-3 heures ;
- Chirurgie - 20-25 µg / kg répétées toutes les 2-3 heures pendant les premières 24 heures, en prolongeant les intervalles de 3 à 8 heures jusqu'à la fin de la guérison. [67]

B. Concentré de facteur VII dérivé du plasma

- Hémarthrose - 10 UI / kg ;
- Chirurgie : 8 à 40 UI / kg toutes les 4-6 heures pendant 10 jours alternativement, 30 à 40 UI / kg deux fois par jour. [68]



C. Utilisation concomitante d'acide tranexamique

L'utilisation concomitante d'un acide tranexamique, à une dose de 60-100 mg / kg / jour, administrée par voie orale ou intraveineuse en doses divisées trois à quatre fois par jour, devrait être envisagée.

D. Prophylaxie chez les patients gravement déficients

La prophylaxie peut être envisagée avec l'un des produits disponibles et la réponse clinique suivie de près.

4- Risque thrombotique

Il existe de rares cas de thrombose chez les patients présentant une carence en facteur VII (même ceux présentant une déficience grave). Ces événements thrombotiques se sont produits principalement en association avec des facteurs de risque thrombotiques connus telles que la chirurgie ou les périodes de remplacement des facteurs. Cependant, il existe également des rapports de thrombose spontanée ou idiopathique. Le risque de thrombose doit être pris en compte lors de l'évaluation du besoin et de la dose du traitement de remplacement, lorsque l'intervention chirurgicale est prévue. Il faudrait également envisager l'utilisation d'une thromboprophylaxie de routine. [69]



PRONOSTIC

Le déficit constitutionnel en FVII est dans l'ensemble une pathologie de bon pronostic.

Néanmoins, elle reste très invalidante voire mortelle chez les sujets présentant les formes les plus sévères (hémorragies intracérébrales et hémarthroses à répétition) et ne bénéficiant pas d'une prophylaxie substitutive au long cours. [66]





Matériels et Méthodes



MATERIELS DE L'ETUDE

Notre travail est une analyse descriptive rétrospective, regroupant douze cas de déficit en facteur VII, ayant été hospitalisés au sein du service d'hématologie et oncologie de l'hôpital d'enfants de Rabat, durant la période 2003-2015.

Une fiche d'exploitation a été réalisée dans le but d'analyser les dossiers de l'étude et de regrouper les données épidémiologiques, les circonstances de découverte, les aspects cliniques et biologiques et les données thérapeutiques.

METHODES DE L'ETUDE

1- Critères d'inclusion

Notre étude a inclus les patients de moins de 15 ans avec un TP bas, TCA normal et un taux de facteur VII pathologique avec ou sans syndrome hémorragique.

2- Critères d'exclusion

On a exclu de notre étude les patients ayant des anomalies du bilan d'hémostase avec des taux de facteurs de coagulation normaux y compris le F VII.



3- Collecte des données

Les données de cette étude rétrospective ont été collectées pour chaque patient par exploitation de son dossier médical. Le recueil des données pour chaque patient a été réalisé à l'aide d'une fiche d'exploitation qui comportait les rubriques suivantes :

- Les données épidémiologiques ;
- Les circonstances de découverte de la maladie ;
- Le bilan de coagulation de première intention (TQ et TCA) ;
- Les modalités de prise en charge thérapeutique.



4- Fiche d'exploitation

A. Identité :

- Nom :
- Prénom :
- Age :
- Sexe :
- Origine ethnique

B. Antécédents :

a) *Personnels :*

- Mariage consanguin : Oui ☐ Non ☐
- Manifestations hémorragiques : Oui ☐ Non ☐
 - Si oui : Hémorragie spontanée ☐
 - Hémorragie provoquée ☐
 - Cutanée ☐
 - Muqueuse ☐
 - Hématome profond ☐
- Pathologie tumorale ☐
- Pathologie auto immune ☐
- Prise médicamenteuse récente ☐
- Intervention chirurgicale récente ☐

b) *Familiaux*

- Cas similaires dans la famille ☐
- Manifestation hémorragique dans la famille ☐
- Autres maladies héréditaires dans la famille ☐

C. Circonstances de découverte :

a) *Circonstances épidémiologiques :*

- Age du patient au moment de la découverte de l'anomalie :
- Tares familiales

b) *Circonstances cliniques :*

- Asymptomatique : ☐
- Symptomatique : ☐
- Si symptomatique : Ecchymoses / pétéchies ☐
 - Epistaxis ☐
 - Hémorragie conjonctivale ☐
 - Gingivorragie ☐
 - Hématurie ☐
 - Hémorragie digestive ☐



Hémarthrose	☐
Hémorragie du site opératoire	☐
Hémorragie intracrânienne	☐
Manifestations thromboemboliques	☐

a) Biologie :

- Bilan d'hémostase ancien : → TP
→ TCA
→ Fibrinogène
- Bilan d'hémostase récent : → TP
→ TCA
→ Fibrinogène
- NFS : Hémoglobine : VGM : TCMH :
Globules blancs
Plaquettes
- Groupe sanguin :

D. Diagnostic positif :

- Dosage du facteur VII
- Dosage des autres facteurs
- Dépistage des anticorps anti facteur VII Présents ☐ Absents ☐

E. Diagnostic étiologique

- Bilan hépatique
- Etude génétique (mutations)
- Recherche des tumeurs solides

F. Prises-en charge thérapeutique

a) Traitement symptomatique :

- PFC ☐
- Culots globulaires ☐
- Culots plaquettaires ☐

b) Traitement spécifique :

- Corticoïdes ☐
- Traitement de l'IHC ☐
- PFC à la demande ☐

G. Suivi

a) Clinique

b) Biologique :

- Régulier ☐
- Circonstanciel (avant tout geste invasif) ☐



5- Détermination des paramètres biologiques

A. Détermination du temps de Quick

a. Principe du test

Le principe du temps de Quick (TQ) consiste à comparer, en présence de thromboplastine calcique, le temps de coagulation d'un plasma à étudier par rapport à un témoin normal servant de référence.

b. Intérêt clinique

Le TQ permet d'étudier globalement l'activité des facteurs de la coagulation de la voie extrinsèque (facteurs du complexe prothrombinique) :

- Facteur II (prothrombine) ;
- Facteur V (proaccéléline) ;
- Facteur VII (proconvertine) ;
- Facteur X (facteur Stuart).

Intervalle de référence TQ entre 11 et 14 secondes.

Un allongement du TQ est observé dans nombreuses situations cliniques parmi lesquelles :

- Déficits congénitaux en facteurs du complexe prothrombinique (II, V, VII et X) ;
- Insuffisance hépatique (cirrhose, hépatite) ;
- Traitement par les anti-vitamines K(AVK) ;
- Maladie hémorragique du nouveau-né ;
- Trouble de la résorption intestinale ;
- Fibrinolyse ;
- Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).



c. Recueil et traitement de l'échantillon :

Le prélèvement du sang se fait sur un tube contenant solution de citrate trisodique 0,109 M en respectant le rapport (1 volume de citrate pour 9 volumes de sang).

S'en suit une centrifugation : 10 minutes à 2500 g. Le traitement de l'échantillon se fait sans délai, sinon pas plus de deux heures

d. Mode opératoire :

- **Automate « STA®compact »** : C'est un automate d'analyse qui permet de réaliser un certain nombre d'analyses biologiques et médicales de façon automatique et en un temps limité ;
- **Etalonnage** : (Anciennement appelé la calibration) ;
- **Les contrôles** : Ces contrôles sont nécessaires pour vérifier l'exactitude et la reproductibilité des résultats. Ces contrôles sont utilisés purs ;
- **Plasmas à tester** : Les plasmas à tester sont utilisés purs ;
- **Dosage** : La détermination du TQ des plasmas à tester est réalisée automatiquement par l'automate.

B. Détermination du temps de céphaline + activateur (TCA) :

a. Principe du test :

Temps de recalcification plasmatique en présence de céphaline (substitut plaquettaire) et d'activateur particulaire comme la silice (activation standardisée du facteur XII).

On explore ainsi la voie intrinsèque de la coagulation (facteurs XII, XI, IX, VIII, X) et le tronc commun (V, II et I) à l'exception des plaquettes.

Intervalle de référence : TCA 28-35sec Ratio (TCA patient /TCA témoin) : < 1,20 chez l'adulte et <1,30 chez l'enfant.



b. Intérêt clinique :

Le TCA permet d'étudier globalement l'activité des facteurs de la coagulation de la voie intrinsèque (facteurs XII, XI, IX, VIII et X) et le tronc commun (V, II et I) ainsi que le fibrinogène.

On peut observer un allongement du TCA dans les cas suivants :

→ Déficits congénitaux des facteurs de coagulation

- Si le TQ est normal on recherchera un déficit en :
 - Facteur VIII ;
 - Facteur IX ;
 - Facteur XI ;
 - Facteur XII.

- Si le TQ est allongé on recherchera un déficit en :
 - Facteur II ;
 - Facteur V ;
 - Facteur VII ;
 - Facteur X.

- Si tous ces facteurs sont normaux, on recherchera un déficit en :
 - Prékallikréine (facteur Fletcher) ;
 - Kininogène de haut poids moléculaire (facteur Fitzgerald).

→ Anomalies ou déficits acquis

- Affections hépatiques ;
- Coagulopathies de consommation ;
- Anticoagulants circulants (ACC) ;
- Traitement anticoagulant (héparine, anti vitamine K).



c. Recueil et traitement de l'échantillon :

(Idem pour le temps de Quick)

d. Mode opératoire :

(Idem pour le temps de Quick)

Le TCA du malade doit être comparé à celui du temps du témoin du laboratoire.

C. Test de correction :

Le test de correction a pour but d'orienter vers un déficit en facteur ou vers la présence d'un anticoagulant circulant. Cette épreuve de mélange est classiquement réalisée sur le temps de céphaline + activateur

La correction, ou la non correction, du TCA est objectivée par le calcul de l'indice de Rosner(IR) de la manière suivante :

$$\text{IR} = \frac{[(\text{TCA mélange} - \text{TCA témoin}) / \text{TCA patient}] \times 100}{}$$

On estime que le TCA est corrigé si l'indice de Rosner est inférieur à 12 %. Il n'est pas corrigé si l'indice de Rosner est supérieur à 15 %. Il existe une zone grise entre 12 et 15 % où le test doit être refait.

La correction du TCA lors de l'épreuve du mélange est en faveur d'un déficit en facteur de la coagulation et oriente vers la mesure des activités facteurs de coagulation.

La non correction du TCA oriente plutôt vers un ACC.

D. Détermination quantitative du fibrinogène :

a. Principe du test

En présence d'un excès de thrombine, le temps de coagulation d'un plasma, dilué dans des proportions adéquates, est directement fonction du taux de fibrinogène plasmatique.



b. Intérêt clinique :

On observe une augmentation du taux de fibrinogène plasmatique en cas de diabète, de phénomènes inflammatoires et d'obésité.

Ce taux diminue lors de consommation exagérée du fibrinogène (CIVD, fibrinolyse).

c. Recueil et traitement de l'échantillon

(Idem pour TQ et TCA)

d. Mode opératoire

(Idem pour TQ et TCA)

E. Détermination du temps de saignement :

Le temps de saignement est le temps qui s'écoule entre la création au niveau de la peau d'une petite incision et l'arrêt spontané du saignement ainsi provoqué.

- Technique de Duke : abandonnée ;
- Technique d'Ivy : Le brassard d'un tensiomètre est appliqué au bras et la personne effectuant le prélèvement applique une pression déterminée. Ensuite, après désinfection locale à l'éther, 3 piqures ou 3 petites incisions, non douloureuses, sont réalisées à l'aide d'une "micro lance" sur la face antérieure de l'avant-bras. Dès que la première goutte de sang apparaît, un chronomètre est déclenché. Les gouttes de sang sont recueillies toutes les 30 secondes jusqu'à l'arrêt des 3 saignements. Le temps de saignement moyen est ainsi déterminé.

Intérêt de détermination : Ce test explore la bonne qualité de l'hémostase primaire. Il renseigne essentiellement sur la bonne qualité des vaisseaux et des plaquettes.

Valeurs normales de la technique d'Ivy : 4 à 8 minutes.



F. Dosage du facteur VII de coagulation :

a. Principe du test

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

b. Intérêt clinique

La diminution du taux du FVII s'observe dans :

- Déficit congénital en FVII ;
- Déficit acquis en FVII.

c. Recueil et traitement de l'échantillon

(Idem pour TQ et TCA)

d. Mode opératoire :

- Etalonnage : L'étalonnage est réalisé à l'aide de l'uni calibreur ;
- Plasmas à tester : Les plasmas à tester sont utilisés purs. Les dilutions en tampon Owren-Koller seront réalisées automatiquement par l'automate ;
- Contrôle : Ces contrôles sont nécessaires pour vérifier l'exactitude et la reproductibilité des résultats. Ces contrôles sont utilisés purs ;
- Dosage : Le dosage du FVII des plasmas à tester est réalisé automatiquement par l'automate.

- Le pourcentage d'activité normal : 70% - 120%



G. Dosage des autres facteurs de coagulation :

a. Intérêt du test :

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

b. Recueil et traitement de l'échantillon :

(Idem pour dosage du FV)

c. Mode opératoire :

(Idem pour le dosage du FV)





Résultats

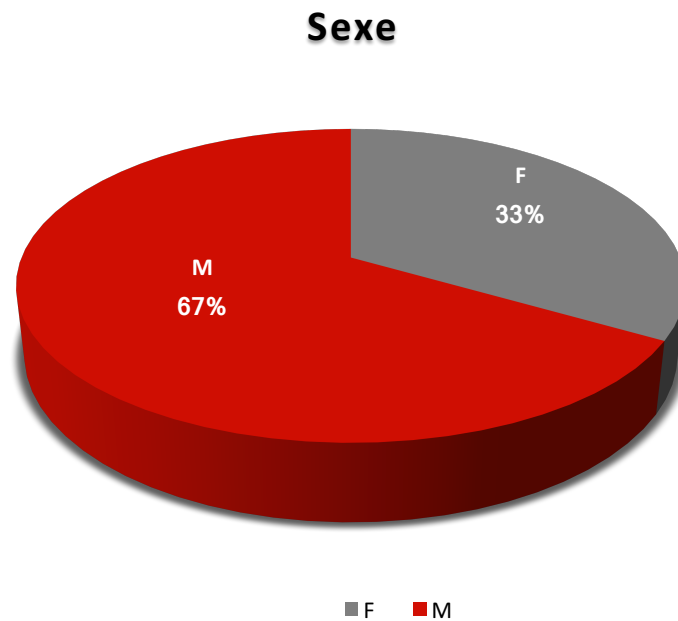


DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

A. Nombre de patients

Nous avons colligé 12 cas diagnostiqués et suivis au service d'hématologie et d'oncologie de l'année 2003 à 2015.

B. Sexe



Nos patients se composent de 8 garçons (67% des cas) et de 4 filles (33% des cas).

C. Age

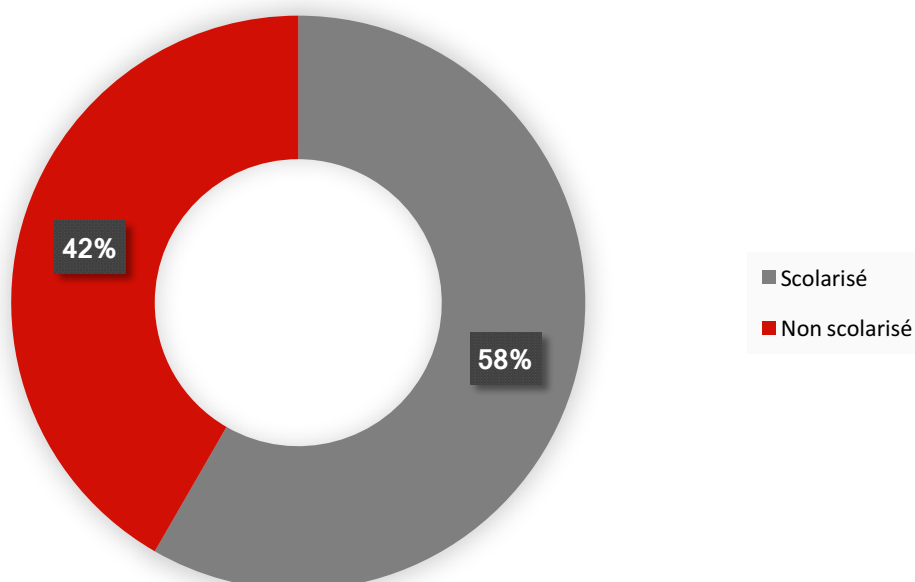
L'âge de nos patients au moment du diagnostic se situe entre 3 mois et 13 ans.

L'âge moyen au diagnostic est de 5 ans



D. Scolarité

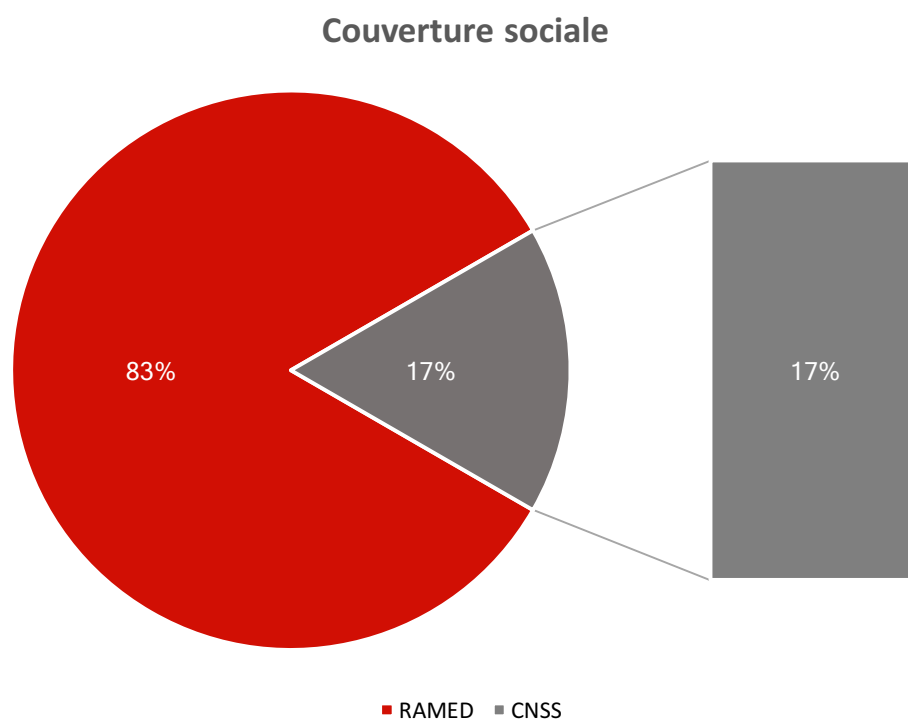
Scolarité



7 de nos patients sont scolarisés : 6 patients en primaire et un patient en préscolaire.
Le reste de nos patients sont âgés de moins de 4 ans et ne sont pas encore scolarisés.



E. Couverture sociale

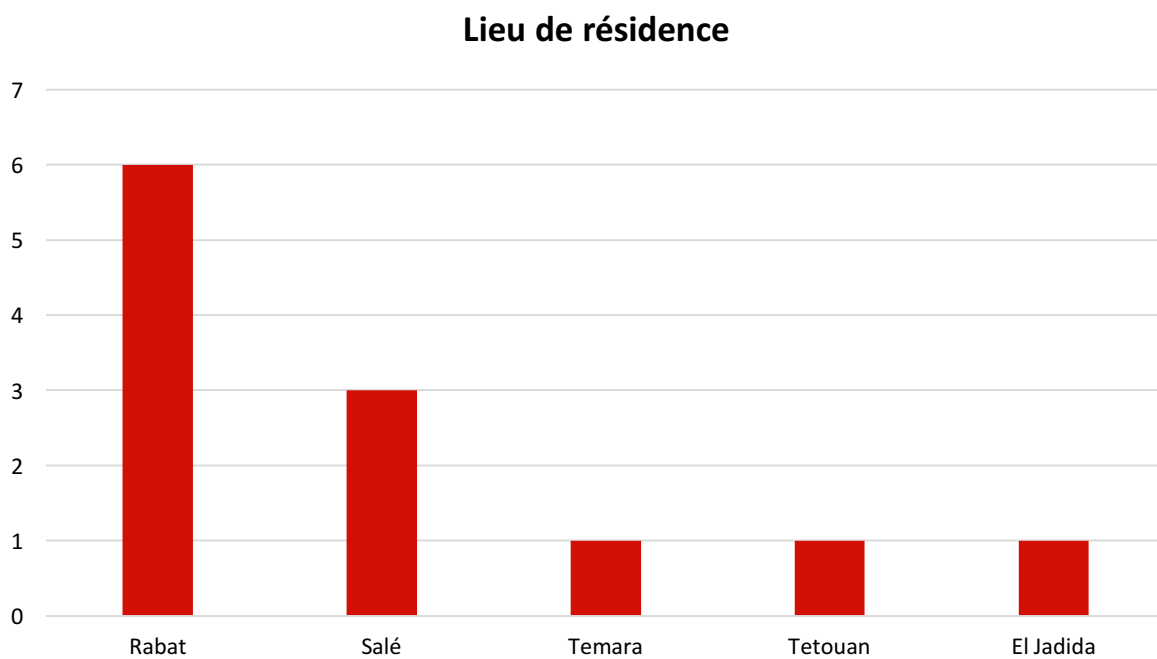


10 de nos patients (83% des cas) ont une couverture sociale type RAMED et 2 sont couverts par la CNSS.

7 de nos patients (53% des cas) sont issus d'un bas niveau socioéconomique.



F. Lieu de résidence

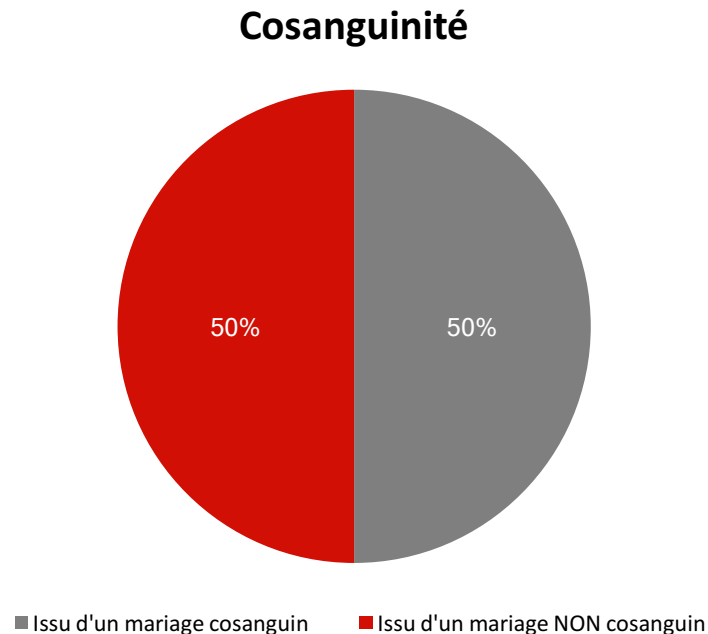


6 de nos patients habitent à Rabat, 3 patients à Salé, les 3 patients restant habitent respectivement à Temara, Tétouan et El Jadida



LES ANTECEDENTS FAMILIAUX

A. Consanguinité



6 de nos patients (50% des cas) sont issus d'un mariage consanguin.

B. Maladie hémorragique dans la famille

La notion de maladie hémorragique dans la famille est retrouvée chez un seul de nos patients, en effet sa sœur présentait un syndrome hémorragique fait d'épistaxis récidivant mais négligé. Elle a bénéficié d'un dépistage familial, son taux de facteur VII est de 3%.

C. Enquête familiale

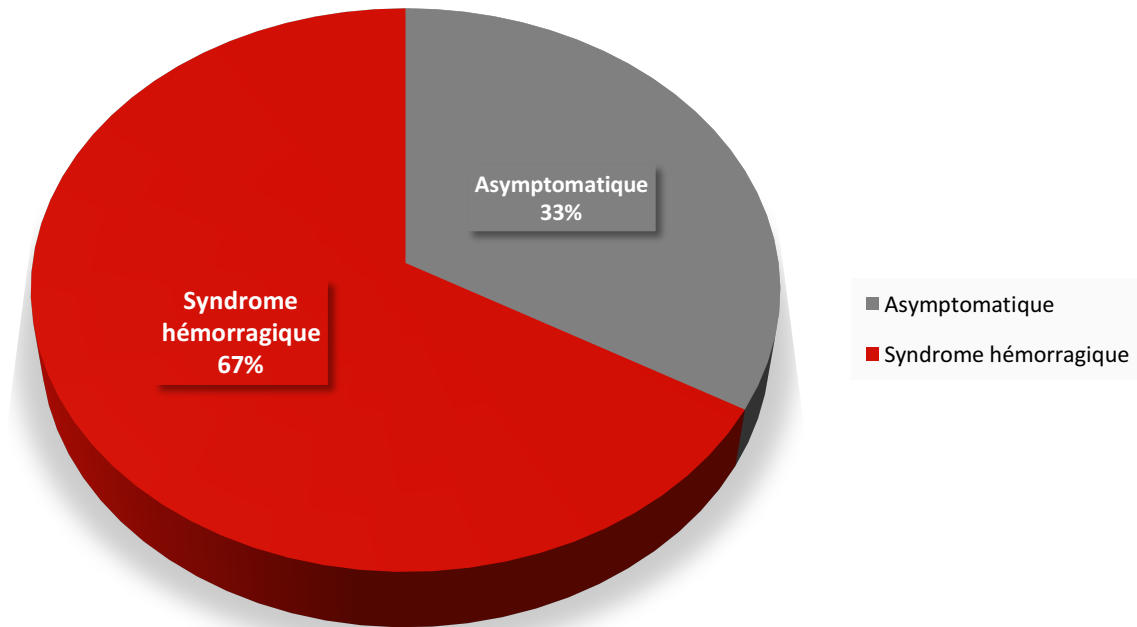
Une enquête familiale a été réalisée chez 10 de nos patients, comprenant la réalisation d'un arbre généalogique, le dosage du TP, TCA et du facteur VII chez les parents et la fratrie.

Le caractère familial du déficit en facteur VII a été retrouvé chez 4 patients, tandis qu'il s'agissait de cas sporadiques chez les autres patients.



MODE DE REVELATION CLINIQUE

Révélation clinique

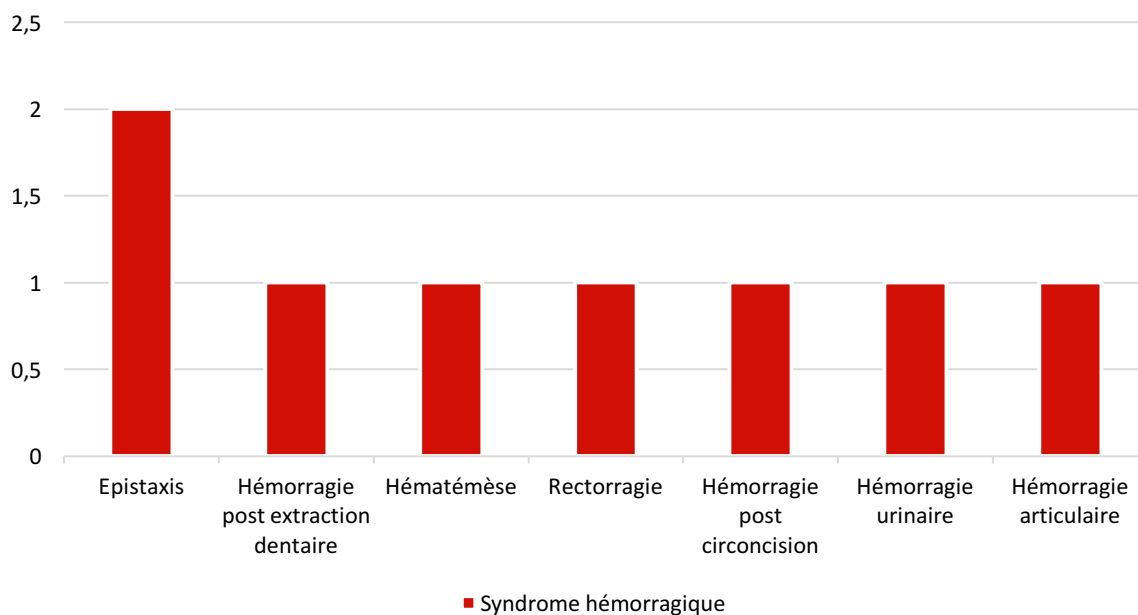


→ 4 de nos patients (33% des cas) étaient asymptomatique au moment du diagnostic. Un bilan d'hémostase comprenant un TP et un TCA a été demandé en préopératoire, objectivant un TP bas et un TCA normal, ceci a motivé le dosage du facteur VII revenu pathologique

→ Les 8 autres patients (66% des cas) présentaient un syndrome hémorragique :



Syndrome hémorragique



- Hémorragie cutanéomuqueuse :
 - Epistaxis (deux patients) ;
 - Hémorragie post extraction dentaire (un patient)
- Hémorragie digestive :
 - Hématémèse (un patient) ;
 - Rectorragie (un patient)
- Hémorragie post circoncision (un patient) ;
- Hémorragie urinaire (hématurie chez un patient) ;
- Hémorragie articulaire (hémarthrose de la cheville chez un patient).



BIOLOGIE

- Tous nos patients ont un TP bas allant de 12% à 55% ;
- Le taux de TCA est normal chez tous nos patients ;
- Le taux du facteur VII est bas allant de 2,1% à 47,2% :
 - Moins de 5% chez 3 patients (17% des cas)
 - Entre 5% et 20% chez un patient (17% des cas)
 - Plus de 20% chez 8 patients (66% des cas)

- Le dosage chez la famille :

→ Un dosage du TP, TCA a été réalisé chez les parents et la fratrie de 10 de nos patients :

- TP normal chez 8 pères, pathologique chez 2 pères (34% à 60%) ;
- TP normal chez 8 mères, pathologique chez 2 mères (25% à 50%) ;
- TP des deux parents d'un de nos patients était pathologique (TP mère=25%, TP père=34%) ;
- Le TP a été dosé chez la fratrie de nos patients, il est pathologique chez un seul membre de la fratrie de 3 patients, et chez deux membres de la fratrie d'un patient.

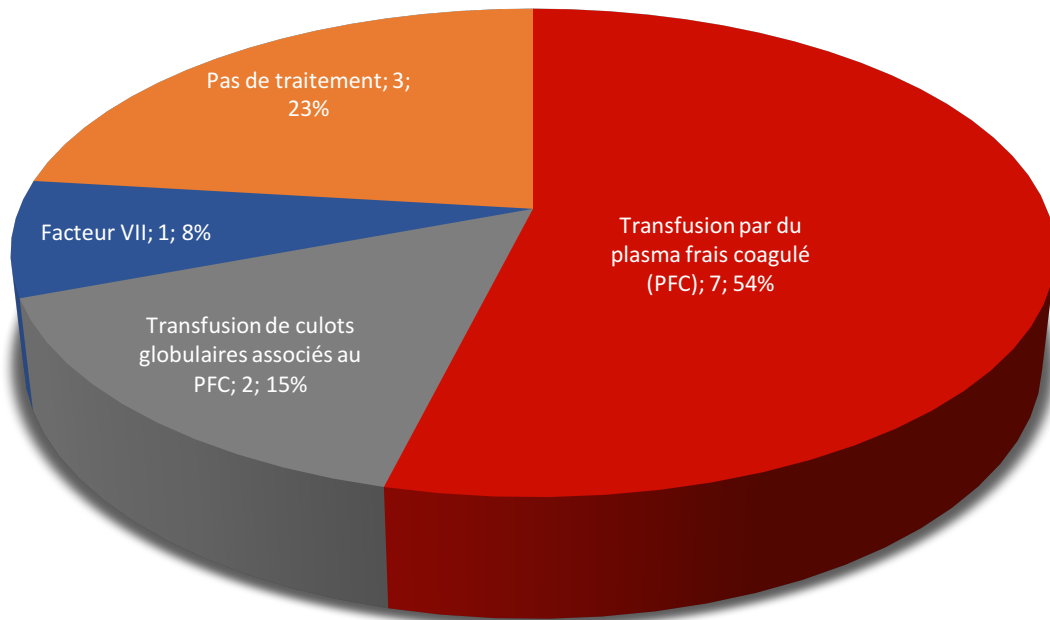
→ Un dosage du taux du facteur VII a été réalisé chez les parents et la fratrie de 10 de nos patients :

- Le taux du facteur VII est bas chez 3 pères (un père avait un TP normal), allant de 34% à 42% ;
- Le taux du facteur VII est bas chez 3 mères (une mère avait un TP normal), allant de 25% à 55% ;
- Le taux du facteur VII est bas chez un membre de la fratrie de 3 patients et chez deux membres de la fratrie d'un patient, allant de 3% à 25% ;
- Le taux du facteur VII des deux parents était pathologique chez 2 patients.



TRAITEMENT

Traitement



■ Transfusion par du plasma frais coagulé (PFC) ■ Transfusion de culots globulaires associés au PFC
■ Facteur VII ■ Pas de traitement

- 7 patients (58% des cas) ont été transfusés par du plasma frais coagulé (PFC) ;
- 2 patients (17% des cas) ont nécessité une transfusion de culots globulaires associés au PFC ;
- Un patient a reçu le facteur VII (Eptacog alfa activé NOVOSEVEN) ;
- 3 patients (25% des cas) n'ont pas nécessité de traitement.



EVOLUTION – COMPLICATIONS

- Un patient chez qui le diagnostic de déficit en facteur VII s'est effectué au cours d'un bilan préopératoire d'une hernie inguinale avec un taux de facteur VII de 21% et ayant bénéficié de transfusion de PFC en préparatoire, a présenté en post opératoire un hématome scrotal qui bien évolué sous PFC.
- Une patiente chez qui le diagnostic de déficit en facteur VII s'est effectué devant une hémarthrose de la cheville à l'âge de 5 ans (taux de facteur VII à 4%), a présenté à 13 ans des méno-métrorragies en rapport avec un hématome pelvien et a nécessité des transfusions de culots globulaire, PFC et un traitement hormonal avec une bonne évolution.
- Le diagnostic de déficit en facteur VII chez un patient a permis la réalisation de la circoncision sous PFC et d'éviter un syndrome hémorragique.



AGE	SEXE	CONSANGUINITE	MODE DE REVELATION	TP	TCA	FACTEUR VII	TRT	COMPLICATIONS
3 ans et 8mois	M	2 ^e degré	Asymptomatique (bilan préopératoire : Hernie inguinale)	46%	1	21,5%	PFC en préopératoire	Hématome scrotale (PFC)
3 mois	M	-	Hémorragie post circoncision	50%	1	47,2%	PFC	
3 ans et demi	M	-	Asymptomatique (bilan préopératoire : Adénoïdectomie)	44%	1	25%	PFC en préopératoire	
7 ans et demi	F	1 ^{er} degré	Asymptomatique (bilan préopératoire amygdalectomie)	53%	1,5	39%		
4 ans	M	-	Asymptomatique (bilan préopératoire amygdalectomie)	50%	1,2	34%		
6 ans	F	1 ^{er} degré	Hémorragie post extraction dentaire	14%	1,1	2,1%	Tranexamique acide. NOVOSEVEN.	Deux autres extractions dentaires sous NOVOSEVEN: pas d'hémorragie
1 an et 8 mois	F	2 ^e degré	Hématémèse	21%	1	5%	PFC	
13 ans	M	1 ^E degré	Hématurie	41%	1	25%		
5 ans	F	2 ^e degré	Hémarthrose de la cheville	12%	1	4%	PFC + CG	Ménorragie / hématome pelvien : PFC + TTT hormonal
6 ans	M	-	Epistaxis	55%	1	41%	Hémostatique local	
3 ans	M	-	Rectorragie	47%	1	41%	PFC	Epistaxis intermittent
6 ans	M	-	Sd anémique / Epistaxis à répétitions	14%	1	7,3%	PFC+CG+ TTT martial	

Tableau 6 : Les caractéristiques de nos patients





Discussion



PARAMETRES GENERAUX

Ce travail rapporte l'expérience du service d'hématologie et d'oncologie de l'hôpital d'enfant de Rabat, l'un des principaux services prenant en charge les déficits en facteurs de coagulation à rabat, il apporte un aperçu global sur l'état des patients atteints de cette pathologie.

Il renseigne sur les caractéristiques épidémiologiques des malades inclus dans notre étude ainsi que sur les caractéristiques cliniques et les modalités pour faire le diagnostic. Nous rapportons une série de 12 patients atteints de déficits en facteur VII de la coagulation, dont les principales caractéristiques sont en accord avec les données disponibles dans les grandes séries de littérature.

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

Tableau 7 : les résultats de différentes séries concernant le nombre de cas et la fréquence relative par rapport aux autres déficits. [70]

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



EPIDEMIOLOGIE

Le déficit en facteur VII constitue l'une des très rares causes des syndromes hémorragiques de l'enfant. Son incidence est probablement sous-estimée du fait que beaucoup de déficits n'ont pas une expression clinique, estimée de 1/500 000 à 1/1 000 000. En revanche, une personne sur 500 peut être porteuse du gène défectueux. [71, 72]

Au Maroc, les premiers cas de ce déficit ont été diagnostiqués en 1981 à l'hôpital d'enfant de Rabat chez une fille âgée de 15ans et sa cousine germaine âgée de 4ans, les deux malades ont été admises au service de pédiatrie P4 pour un syndrome hémorragique d'allure chronique, le bilan d'hémostase pratiqué ainsi que l'étude familiale ont montré qu'il s'agit d'un déficit congénital en facteur VII dans sa forme Homozygote [31, 73]

En 1996, deux autres cas ont été diagnostiqués au service d'hématologie à l'hôpital militaire Mohamed V de Rabat chez un garçon âgé de 12ans et un adulte, lors d'un bilan pré opératoire systémique devant un allongement isolé du temps de quick à deux reprises. Le dosage de l'activité coagulante du facteur VII était bas dans les deux cas et les dosages immunologiques ainsi que l'étude familiale n'ont pas été réalisés. Les deux patients ont été opérés sous perfusion du plasma frais congelé, les suites opératoires étaient bonnes.

En 1999, un autre cas a été publié par l'équipe du service de médecine A-Hôpital Ibn Sina Rabat, c'est l'observation d'une patiente âgée de 55ans hospitalisée pour un syndrome anémique survenant à la suite d'une extraction dentaire hémorragique. Le diagnostic a été soulevé devant un allongement isolé du temps de Quick avec un TCQ normal. Un dosage des facteurs de coagulation réalisé a mis en évidence un déficit en proconvertine. [74]



En effet il nous est très difficile de donner un aperçu sur la fréquence réelle, au Maroc, de cette diathèse qui reste malgré tout exceptionnelle.

Dans ce travail, nous rapportons 12 cas qui ont été diagnostiqués et suivis au service d'hématologie et d'oncologie à l'hôpital d'enfant de Rabat de l'année 2003 à 2015.

Le déficit en facteur VII est un trouble autosomique récessif ce qui signifie que les deux parents doivent être porteurs du gène défectueux pour pouvoir le transmettre, qu'il atteint tant les filles que les garçons et qu'il est plus répandu là où les mariages consanguins sont fréquents. [35]

Dans notre série les 2/3 des patients sont de sexe masculin. Et la moitié des patients sont issus d'un mariage consanguin.

L'enquête familiale a été réalisée chez 10 de nos patients et a permis de retrouver le caractère familial du déficit en facteur VII chez 4 patients :

- 1^e famille : déficit en facteur VII asymptomatique chez le père (FVII= 42%) et chez le frère (FVII= 28%) ;
- 2^e famille : déficit en facteur VII asymptomatique chez le père (FVII= 33.9%), la mère (FVII= 55%) et la sœur (FVII= 49%) ;
- 3^e famille : déficit en facteur VII asymptomatique chez la mère (FVII= 50%) et les deux frères (FVII= 25% et 23%) ;
- 4^e famille : déficit en facteur VII asymptomatique chez le père (FVII= 34%), la mère (FVII= 25%) et déficit en facteur VII symptomatique (épistaxis) chez la sœur (FVII= 3%).

Il s'agit de cas sporadiques chez les 6 autres patients.



DIAGNOSTIC POSITIF

1- Interrogatoire

Essentiel, il doit préciser :

- Les antécédents hémorragiques personnels :
 - Date de début (en postnatal, dans l'enfance, à l'âge adulte)
 - Type de saignement (cutané, muqueux, viscéral, articulaire)
 - Caractère spontané ou provoqué : saignements après des gestes invasifs ou une chirurgie ayant nécessité une reprise chirurgicale, et/ou une transfusion...
- Chez la femme, des ménorragies, en déterminant leur abondance ;
- Des antécédents d'anémie et/ou de traitement par le fer ;
- Des antécédents hémorragiques familiaux, en établissant un arbre généalogique si plusieurs sujets sont atteints ;
- Les traitements médicamenteux récents, tout particulièrement ceux interférant avec l'hémostase (antiplaquettaires et anti thrombotiques). [75]

2- Clinique

Les manifestations cliniques sont extrêmement variables.

Un déficit profond peut rester asymptomatique ou se traduire par un syndrome hémorragique plus ou moins sévère.

Du point de vue symptomatique, MANDELL distingue dans sa classification clinique de l'hypoconvertinémie quatre formes cliniques de la maladie hémorragique : [74]



- **Une forme grave à la naissance et la première enfance :**

Caractérisée par l'hémorragie à la chute du cordon et par l'hémorragie intracrânienne.

Il faut noter que les nouveau-nés sont exposés à un important risque d'hémorragie intracrânienne. Selon certaines études, un nouveau-né sur six atteint de ce déficit présentera un saignement intracrânien.

Peu d'observations d'hémorragies cérébrales liées au déficit en facteur VII ont été rapportées. Nous avons colligé dans notre étude deux nourrissons, âgés de 3mois et 20 mois, ayant présentés respectivement une hémorragie post circoncision et une hémorragie digestive à type d'hématémèse.

Aucun cas d'hémorragie cérébrale n'a été retrouvé.

4 autres patients dans notre série sont âgés de moins de 4 ans : un patient âgé de 3 ans a présenté une hémorragie digestive à type de rectorragie, les trois autres patients, 3ans et demi, 3 ans et 8 mois, 4ans, étaient asymptomatiques, le diagnostic a été posé lors d'un bilan préopératoire.

Le mode de révélation du déficit en FVII dans notre série dans la tranche d'âge de moins de 4 ans est l'hémorragie digestive (2 cas), l'hémorragie post circoncision (1 cas), un bilan préopératoire (3 cas).

- **Une forme grave avec un début dès la deuxième enfance :**

C'est une hémorragie lors de la chute des dents de lait (un cas dans notre série) ou à la puberté, qui se traduit par des ménorragies foudroyantes (un cas dans notre série).

- **Une forme légère avec un début tardif :**

Parfois à l'âge adulte avec des saignements pathologiques après un traumatisme ou après une intervention chirurgicale.



- **Une forme presque asymptomatique :**

Découverte lors d'une enquête génétique ou d'un bilan préopératoire 33% des cas de notre série. Dans une étude de Hermann, comprenant 717 patients, la symptomatologie clinique comprend des formes variées. Sont observés, par ordre décroissant de fréquence : [76]

- Épistaxis (58 % des cas),
- Ménorragies (57 %),
- Ecchymoses faciles (37 %),
- Saignements muqueux (25 %),
- Hématomes (20 %),
- Hémarthroses (12 %),
- Hémorragies digestives (12 %),
- Hématuries (7 %),
- Hémorragies intracrâniennes (1 %).

Dans notre étude :

→ 4 de nos patients (33% des cas) étaient asymptomatiques au moment du diagnostic. Un bilan d'hémostase comprenant un TP et un TCA a été demandé en préopératoire, objectivant un TP bas et un TCA normal, ceci a motivé le dosage du facteur VII revenu pathologique.

→ Les 8 autres patients (66% des cas) présentaient un syndrome hémorragique, il s'agit :

- D'hémorragie cutanéomuqueuse 33% : Epistaxis 17%, hémorragie post extraction dentaire 8%, Hémorragie post circoncision 8%,
- D'hémorragie digestive 17% : Hématémèse 8%. Rectorragie 8%,
- D'hémorragie urinaire (Hématurie) 8%,
- D'hémorragie articulaire (Hémarthrose de la cheville) 8%.



3- Biologie

Le déficit en facteur VII est suspecté devant la combinaison :

- D'un temps de Quick allongé évoquant une anomalie de la voie exogène ;
- D'un TCA normal assurant une intégrité de la voie endogène.

En effet, tous nos patients ont un TP bas allant de 12% à 55%. Le taux de TCA est normal chez tous nos patients.

Le dosage de l'activité du facteur VII par méthode chronométrique à l'aide d'un plasma déficient en facteur VII identifie alors le déficit isolé. Les valeurs normales sont comprises entre 70 % et 140 %, définies par rapport à un pool de plasmas normaux.

Dans notre étude Le taux de facteur VII est bas allant de 2.1% à 47.2%.

Pour certains variant, le dosage peut dépendre de la thromboplastine utilisée. L'utilisation de thromboplastine recombinante humaine pourrait permettre une meilleure standardisation. [16]

L'enquête familiale est nécessaire, notamment le dosage du facteur VII chez les parents et la fratrie du sujet atteint. [77]



CORRELATION CLINICO- BIOLOGIQUE

La corrélation entre la sévérité du saignement et l'importance du déficit n'est pas prouvée, et la symptomatologie est variable. Un déficit profond peut rester asymptomatique ou se traduire par un syndrome hémorragique plus ou moins sévère. [78, 79, 80]

Le syndrome hémorragique associé au déficit en facteur VII est extrêmement variable. Il est très mal corrélé au phénotype biologique, et en particulier à l'activité coagulante du facteur VII. Il y'a au moins deux raisons à cette situation :

- Les méthodes de dosage utilisées ont une sensibilité médiocre pour les taux de facteur VII inférieur à 5% de la normale ;
- La mesure de l'activité coagulante du facteur VII donne des résultats qui peuvent être discordants selon l'origine de la thromboplastine utilisée pour le dosage.

En effet, le facteur tissulaire qui est, avec des phospholipides, un des composants de la thromboplastine, peut être d'origine humaine ou animale

Si la structure du facteur tissulaire est relativement bien conservée entre les espèces, il existe aussi des différences qui modifient les interactions du facteur tissulaire avec le facteur VII et le facteur VIIa. Ainsi certaines variantes du facteur VII ont une activité très diminuée si une thromboplastine animale est utilisée pour le dosage, mais normale si la thromboplastine est d'origine humaine ce qui peut expliquer l'absence des symptômes hémorragiques chez ces sujets. On peut déduire que l'activité coagulante du facteur VII mesurée avec une thromboplastine humaine est mieux corrélée au risque hémorragique

Toutefois, certains auteurs ont essayé d'établir une relation entre le niveau d'activité du facteur VII et la gravité du syndrome hémorragique ainsi :

- Chez l'homozygote : FVII :C < 10% de la normale, il existe trois formes de gravité de la maladie hémorragique :
 - Forme sévère : FVII :C < 3% ;
 - Forme modérée : FVII :C entre 3 et 5 % ;
 - Forme bénigne : FVII :C > 5%



- Chez l'hétérozygote : FVII :C entre 20 et 60 % de la normale, c'est la forme mineure de la maladie qui est souvent asymptomatique.

Au total, la sévérité des signes hémorragiques est variable et mal corrélée aux taux du FVII :C, le développement de nouveaux outils biologiques pour apprécier le risque hémorragique est indispensable.

D'autres tests tels que le taux du facteur VII activé ou la génération de la thrombine doivent être évalué mais surtout les techniques de biologie moléculaire se proposent pour relever le défi. [81, 82]

Dans notre série de cas on trouve :

- 4 de nos patients sont asymptomatiques avec des taux de facteur VII respectivement de 21.5%, 25%, 34% et 39%.
- Un patient, ayant un taux de facteur VII à 25%, a présenté une hémorragie urinaire.
- 3 de nos patients ayant des taux de facteur VII de 41%, 47.2% et 41% (soit un taux de facteur VII supérieur aux patients asymptomatiques) ont présenté respectivement une épistaxis, une hémorragie post circoncision et une hémorragie digestive.

Ainsi il n'existe aucune corrélation entre la sévérité du syndrome hémorragique et l'activité résiduelle du facteur VII si le taux de ce dernier reste supérieur à 20 %.

Trois paliers de gravité ont cependant été distingués suivant la profondeur du déficit :

- Taux de facteur VII inférieur à 5 %(17% des cas de notre étude se situent dans cette catégorie).
- Entre 5 et 20 %patient (17% des cas de notre étude se situent dans cette catégorie).
- Supérieur à 20% (66% des cas de notre étude se situent dans cette catégorie).

Certains auteurs signalent que plus le taux du facteur VII est bas, plus les saignements sont graves. [74]

En effet, nos deux patientes ayant des taux de facteur VII de 2.1% et 4% le tableau clinique était grave :



- Hémorragie post extraction dentaire importante, récidivante à chaque chute de dents nécessitant des transfusions de PFC et l'utilisation de l'Eptacog alpha NOVOSEVEN* ;
- Hémarthrose de la cheville et survenue à la puberté de ménorragies nécessitant des transfusions de PFC, de culots globulaires et d'un traitement hormonal.

TRAITEMENT

A. But

Comme toutes les maladies génétiques, il n'existe pas de traitement curatif du déficit en facteur VII. Le traitement n'est envisageable que dans deux circonstances.

- Traitement symptomatique lors d'un saignement
- Traitement préventif

Il a pour but d'apporter la quantité nécessaire en facteur VII pour arrêter les saignements et assurer une hémostase correcte.

B. Moyens

Plusieurs alternatives thérapeutiques sont envisageables : [35]

- Plasma frais congelé
- Concentré de facteur VIIa recombinant (rFVIIa) ;
- Concentré de facteur VII (Non disponible au Maroc)

a- Plasma frais congelé :

L'administration de plasma frais congelé est peu efficace en raison de sa faible teneur en facteur VII, conduisant à la transfusion de volumes trop importants.



Elle a longtemps été préconisée, à raison de 10 à 15 ml/kg, bien que la demi-vie du facteur VII soit courte (3-6 heures). C'est pourquoi, certains proposent de l'administrer en perfusion continue. [83]

58% des cas de notre série ont été transfusés par du plasma frais congelé par défaut de rFVIIa. Deux patients asymptomatiques, avec des taux de facteur VII de 21.5% et 25%, ont reçu du PFC en préopératoire. Les suites opératoires étaient simples pour l'un, tandis que l'autre (opéré pour cure d'une hernie inguinale) a présenté un hématome scrotal avec une bonne évolution sous PFC.

b- Le facteur VII :

Le facteur VII activé plasmatique a été utilisé pour la première fois avec succès chez un hémophile porteur d'un inhibiteur en 1983.

Depuis 1996, un facteur VII d'origine recombinante (rFVIIa) a été mis sur le marché. Il se caractérise par une excellente efficacité et une très bonne tolérance. Il est indiqué dans le traitement des hémorragies majeures et mineures des patients hémophiles, en cas de déficit en facteur VII, et dans les thrombasthénies de Glanzman. La dose dépend de l'indication. [84]

La substitution du déficit en FVII repose actuellement sur l'administration de rFVIIa (NovoSeven®) qui dispose de l'AMM dans cette indication. [85]

Dans les déficits en facteur VII, la dose recommandée est de 15 à 30 mg/kg toutes les 4 à 6 h, jusqu'à ce que l'hémorragie soit contrôlée.

Un seul de nos patients a bénéficié de rFVIIa (NovoSeven®), la patiente a un taux de facteur VII à 2.1% et présentait une hémorragie importante après l'extraction de dent, elle a reçu le NovoSeven en préventif de 3 autres extractions dentaires sans complications hémorragiques.

Lorsqu'une intervention chirurgicale est programmée, des injections prophylactiques sont indiquées : 20 à 30 mg/kg de facteur VII sont administrées en préopératoire et 5 à 10 mg/kg toutes les 4 à 6 h en post opératoire pendant 5 à 10 j [85, 86].



En cas de saignements graves et répétitifs, un traitement au long cours par 2 injections par semaine a été proposé par certains auteurs. [87]

Le rFVIIa réduit significativement la consommation de produits sanguins et évite la prolongation de la durée de l'hospitalisation qu'entraînerait un saignement mais a un coût élevé.

Le risque thrombotique artériel aussi bien que le risque veineux du rFVIIa, lorsqu'il est utilisé à la dose de 90 mg/kg en dehors de son indication princeps chez l'hémophile avec inhibiteur, ont été établis. [88, 89]

Même s'il n'est pas certain qu'à la dose plus faible de 20 mg/kg et dans l'indication de substitution du déficit en FVII, le rFVIIa expose aux mêmes risques, son utilisation dans une chirurgie aussi thrombogène que la chirurgie orthopédique majeure doit être envisagée avec prudence.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, il a été choisi de ne pas administrer de substitution préopératoire par rFVIIa, de préférer l'anesthésie générale à une locorégionale, et d'appliquer la prévention usuelle de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire.

Une aménorrhée thérapeutique peut être indiquée à la puberté lorsque le déficit reconnu dans l'enfance est sévère. C'est le cas de l'une de nos patientes. Le diagnostic de déficit en facteur VII a été posé chez elle à l'âge de 5 ans devant une hémarthrose de la cheville, elle a un taux de facteur VII à 4%. La patiente a présenté au moment de la puberté des ménorragies liées à un hématome pelvien, nécessitant des transfusions de PFC et de culots globulaires associés à un traitement hormonal.

Enfin, une collaboration interdisciplinaire est impérative entre : obstétricien, pédiatre, biologiste et généticien pour une meilleure prise en charge.



C. Indications

Le traitement substitutif de ce déficit n'est pas systématique il est indiqué en cas d'accident hémorragique aigu, ou en prophylaxie avant une intervention chirurgicale.

Le déficit en facteur VII augmente le risque hémorragique au cours d'une intervention chirurgicale, bien que l'importance de celui-ci ne soit pas toujours corrélée à la concentration plasmatique.

En effet, des interventions chirurgicales ont été effectuées chez 13 patients avec un taux de facteur VII compris entre 0,1 et 22%, sans traitement substitutif, bien qu'à l'époque l'administration de PPSB était possible chez les patients déficitaires en facteur VII. [60]

Dans cette série, seulement deux patients ont eu un syndrome hémorragique traité avec succès par transfusion de sang total.

Deux de nos patients, asymptomatiques, avec un taux de facteurs VII de 34% et 39%, ont été opérés tous les deux pour amygdaléctomie, sans recevoir de traitement substitutif n'ont pas présenté de syndrome hémorragique péri ou postopératoire.



CONSEIL GENETIQUE ET DIAGNOSTIC PRENATAL

Etant donné l'extrême hétérogénéité phénotypique et génotypique du déficit en facteur VII, le conseil génétique dépendra du retentissement clinique de l'affection dans une famille donnée.

Ainsi, l'existence d'un premier enfant atteint de manifestations hémorragiques très sévères à type d'hémorragies intracérébrales ou d'hémarthroses à répétition peut conduire à proposer un diagnostic anténatal lors d'une grossesse ultérieure.

En revanche, la découverte isolée chez les deux membres d'un couple sans enfants d'un déficit hétérozygote en facteur VII soulève de nombreuses questions. Il n'est pas possible actuellement de prédire avec certitude les conséquences phénotypiques de telle ou telle mutation du gène du facteur VII, et encore moins le retentissement clinique d'un génotype hétérozygote composite.

Ainsi, en l'absence d'un premier enfant atteint, il ne faut pas proposer systématiquement un diagnostic anténatal, mais il faut rester prudent notamment au cours de l'accouchement. En effet, le fœtus potentiellement affecté doit être considéré à risque hémorragique. Il est donc recommandé d'éviter les techniques invasives au cours de l'accouchement à savoir le travail prolongé, phase d'expulsion longue, extraction instrumentale... [36, 90, 91]



EVOLUTION ET PRONOSTIC

Le déficit en proconvertine est une affection héréditaire rare. Elle est responsable d'un syndrome hémorragique d'intensité très variable. L'évolution de cette affection est imprévisible vu l'absence d'une corrélation entre les taux résiduels en activité du facteur VII et la sévérité du syndrome hémorragique.

Cependant, ce dernier peut mettre en jeu le pronostic vital par l'hémorragie intracrânienne à la naissance et la ménorragie à la puberté et le pronostic fonctionnel par les séquelles neurologiques et articulaires.

A. Pronostic vital

En dehors des localisations nerveuses du saignement ou d'une maladie intercurrente, l'hémorragie abondante est exceptionnellement la cause du décès chez un malade atteint d'un déficit en facteur VII par contre les localisations nerveuses sont l'apanage de la forme néonatale, leur pronostic est sévère.

- RAGNI [92] a colligé trois survies sur six lorsqu'un traitement a été instauré alors que la survie n'était que d'un sur six en l'absence du traitement.
- MARDER et SHULMAN [93] ont noté sur leur série de 52 patients, 9 décès dont 4 se sont produits avant l'âge de 18ans :
 - 3 des 4 sont décédés à la suite d'hémorragie intracrânienne ;
 - L'hémorragie est la cause du décès des 3 autres malades, son abondance et sa localisation n'ont pas été mentionnées ;
 - Un décès à la suite de méno-métrorragies abondantes chez une fille de 18ans ;
 - Le dernier décès est dû à une tuberculose pleuropulmonaire dont l'hypoproconvertinémie vient aggraver l'hémoptysie ;
 - Le saignement génital chez la fille pubère est un signe fréquent, parfois abondant conduisant à un état de carence martiale ou de défaillance cardiaque.



Cependant la littérature nous rapporte quelques rares cas de déficit en facteur VII ou les méno-métrorragies ont été la cause du décès.

Ainsi, il existe deux phases critiques dans la vie des malades atteints d'hypoconvertinémie pendant lesquelles leur pronostic vital est menacé :

- La première correspond à la forme néonatale ou le malade peut présenter des hémorragies grave : cutanée, ombilicales, digestive mais surtout intracrânienne de pronostic sévère ;
- La seconde est l'apanage de la jeune fille à l'âge de la puberté et c'est la forme juvénile, ces filles sont menacées de méno-métrorragies graves. [93]

B. Pronostic fonctionnel

La découverte de 3 cas d'arthropathies sévères secondaires à un déficit en facteur VII a complètement changé l'idée erronée de la bénignité des hémarthroses dans cette maladie. Le pronostic fonctionnel de l'articulation est entravé à chaque fois que les hémarthroses prennent un aspect récurrent, car peut entraîner des nécroses massives avec enraidissement complet nécessitant une arthroplastie. [94, 95]

Des ménorragies de moyennes abondances peuvent être responsables d'une anémie par carence martiale. [31]

Quand elle n'est pas fatale, l'hémorragie cérébro-méningée peut être à l'origine de plusieurs séquelles neurosensorielles à savoir les atteintes neuro-motrices et sensitives, les crises épileptiques et le retard psychomoteur. [96]



PROPHYLAXIE

La prophylaxie à long terme de la déficience en FVII ne peut être largement considéré contrairement à l'hémophilie. C'est principalement en raison du fait que le FVII et le FVIIa ont des demi-vies très courtes (< 4 heures). Les patients éligibles à la prophylaxie à long terme sont ceux ayant déjà eu un épisode de saignement sévère tel que le CNS ou hémarthrose récurrente.

La prophylaxie est généralement initiée peu de temps après le premier épisode de saignement sévère (c'est à dire la majorité des patients sont des nouveau-nés). La posologie la plus courante donnant des résultats excellents consiste en une dose hebdomadaire de 90mg/kg de rFVIIa répartie en 2 ou 3 administrations distinctes. Le FVII, dérivé du plasma, et le PCC peuvent aussi être utilisés avec les mêmes restrictions que dans les saignements aigus. La dose et la fréquence peuvent être adaptées selon le suivi clinique des patients [12], mais des publications et des directives fondées sur des données probantes manquent encore.

Il n'existe actuellement aucune directive pour la gestion de la prophylaxie quant à la façon dont le patient devrait subir des programmes prophylactiques et avec quelle dose et fréquence. Un consensus pour améliorer les calendriers thérapeutiques est nécessaire. [97, 98]



PREVENTION DES SAIGNEMENTS [1]

Voici quelques stratégies efficaces et conseils précieux à suivre pour prévenir les saignements :

- Restez en forme. Des muscles puissants soutiennent mieux les articulations et contribuent à réduire le risque de saignements des articulations.
- Les personnes qui ont un problème de saignements doivent toujours bien connaître leurs limites et leurs capacités lorsqu'elles choisissent une activité sportive. Le choix du programme d'activités doit se faire en fonction de l'âge, des préférences de la personne et des membres de sa famille, ainsi que des capacités de la personne et de son état de santé. Il faut être prudent lorsque l'on choisit une activité physique, mais il ne faut pas non plus tomber dans l'excès contraire et surprotéger un enfant atteint d'une déficience en facteur VII, car il est important de lui permettre de se développer normalement.
- La natation est la meilleure activité qui soit. Elle raffermi les muscles et augmente la souplesse et la coordination, et n'est pas associée à des risques importants. La pratique de la natation après un épisode de saignement peut accélérer le retour à une activité normale.
- Portez toujours un équipement de protection adapté à l'activité sportive (p. ex., casque, coussinets protecteurs pour les genoux et les coudes, chaussures de course offrant un bon soutien de la cheville et des talons qui absorbent bien les chocs).
- Vérifiez vos articulations tous les jours.
- Les parents doivent communiquer avec les enseignants pour mieux comprendre la maladie et répondre à leurs questions et leurs inquiétudes, ces derniers doivent connaître le nom et le numéro de téléphone des personnes à appeler en cas d'urgence, au cas où l'enfant se blesserait.
- L'enfant doit participer aux activités de l'école et aux cours d'éducation physique afin qu'il apprenne à se socialiser normalement avec ses camarades de classe.



- Prenez du repos après un épisode de saignement touchant une articulation ou un muscle ; vous contribuerez ainsi à favoriser la guérison et à prévenir un autre saignement.
- Prévenez les problèmes dentaires et la gingivite. Consultez votre dentiste tous les six mois. Votre centre de traitement peut vous recommander un dentiste qui est habitué à traiter des personnes atteintes d'hémophilie.
- Avant de subir une chirurgie dentaire ou de vous faire enlever une dent ou tout autre acte chirurgical, communiquez avec votre centre de traitement afin de planifier un traitement préventif adéquat, au besoin.
- Ne prenez jamais d'aspirine, prenez toujours d'autres médicaments équivalents qui sont recommandés par votre centre de traitement.
- Mangez des aliments sains et en quantités adéquates pour vous maintenir en forme. Un surpoids augmente le stress imposé aux genoux et aux chevilles et peut accroître le risque de saignement dans ces articulations.
- Consultez toujours l'équipe soignante du centre de traitement de l'hémophilie avant de prendre un nouveau médicament, un supplément à bases d'herbes médicinales ou des vitamines vendues sans numéro d'identification (DIN).
- Les personnes qui ont une déficience sévère en facteur VII doivent avoir à portée de la main un concentré de facteur recombinant VII afin de pouvoir se l'administrer immédiatement et enrayer rapidement tout épisode de saignement potentiellement mortel et ensuite se rendre à l'hôpital ou au centre de traitement de l'hémophilie le plus proche afin de demander de l'aide.



- Portez en tout temps un bracelet ou une chaînette de type MedicAlert, sur lequel est inscrit votre type de problème de coagulation. Souvenez- vous que la déficience en facteur VII est très rare. L'information figurant sur le bracelet ou la chaînette sera très utile aux membres du personnel médical qui ne vous connaissent pas.
- Si vous partez en voyage, informez-en votre centre de traitement. Vous devrez obtenir une lettre de votre médecin pour le voyage. Prévoyez un approvisionnement suffisant de concentré de facteur recombinant VII pour la durée du voyage et emportez la présente brochure avec vous.





Conclusion



Le déficit en facteur VII est une affection héréditaire rare de la coagulation du sang qui touche autant les hommes que les femmes.

La sévérité du saignement est variable et ne semble pas liée à l'importance du déficit puisqu'un déficit profond peut rester asymptomatique ou se traduire par un syndrome hémorragique plus ou moins sévère. Certains auteurs signalent, toutefois, que plus le taux du facteur VII est bas, plus les saignements sont graves.

Le déficit en facteur VII est suspecté devant la combinaison d'un temps de Quick allongé et TCK normal, et confirmé par le dosage de l'activité du facteur VII par méthode chromométrique.

Le pronostic de cette maladie, accessible à une thérapeutique, reste lié au risque de survenue d'hémorragies graves, notamment cérébrales, en période néonatale. Toutefois, dans sa forme grave, elle peut mettre en jeu le pronostic fonctionnel, voire vital.

Le traitement substitutif de ce déficit n'est pas systématique il est indiqué en cas d'accident hémorragique aigu, ou en prophylaxie avant une intervention chirurgicale, repose sur le facteur VII recombinant, en son absence le PFC reste le traitement habituel de ce déficit.



Au terme de ce travail, on peut conclure que le déficit congénital en facteur VII bien qu'exceptionnel, pose des problèmes thérapeutiques et pronostic vu :

- L'absence de corrélation entre la gravité de l'hémorragie et les données biologiques
- Les relations génotype-phénotype ne sont pas actuellement clairement définies
- L'absence de consensus sur le taux hémostatique du facteur VII, Ce qui rend les choix thérapeutiques difficiles

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 rares 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 spécialistes de ville.





Résumés



RESUME

Titre de thèse : Déficit en facteur VII chez l'enfant.

Auteur : Ali Kada

Mots clés : Facteur VII ; Trouble de coagulation ; Syndrome hémorragique ; déficit.

Objectifs : confrontation clinico-biologique.

Introduction : Le déficit en facteur VII est un trouble de saignement rare le plus souvent congénital à transmission autosomique récessive et se caractérise par une déficience ou une activité réduite du facteur VII de coagulation.

Matériels et méthodes : Notre travail est une analyse descriptive rétrospective, regroupant 12 cas de déficit en facteur VII, ayant été hospitalisés au service d'hématologie et oncologie de l'hôpital d'enfants de Rabat, durant la période 2003-2015.

Résultats :

- Il s'agit de 8 garçons et 4 filles dont l'âge moyen au diagnostic est de 5 ans.
- 50 % des patients sont issus d'un mariage consanguin, le caractère familial retrouvé chez 4 patients.
- 66% des cas ont présenté un syndrome hémorragique.
- Tous nos patients ont un TP bas et un TCA normal avec un taux de facteur VII entre 2,1% et 47,2%.
- 7 patients ont été transfusés par du PFC et 1 patient a reçu du NOVOSEVEN.

Discussion : Ce déficit est responsable d'un syndrome hémorragique d'intensité variable et mal corrélé le plus souvent aux taux résiduels en activité du facteur VII. Il est suspecté devant un TP bas avec TCA normal et confirmé par le dosage spécifique de ce facteur. Actuellement, le traitement est de type substitutif mais les indications restent difficiles à poser en l'absence de consensus notamment sur le taux hémostatique de facteur VII à atteindre.

Conclusion : Le but de ce travail est de rapporter un certain nombre de cas clinique et de faire une revue de littérature sur les particularités cliniques, biologiques, génétiques et thérapeutiques de cette affection rarissime.



ABSTRACT

Thesis title: The factor VII deficiency.

Author: Ali Kada

Key words: Factor VII; Bleeding disorders; Haemorrhagic syndrome; Deficiency.

Objective: Clinical-biological confrontation.

Introduction: Factor VII deficiency is a rare, usually congenital, bleeding disorder with autosomal recessive inheritance and is characterized by impaired or impaired factor VII coagulation activity.

Materials and methods: Our work is a retrospective descriptive analysis, comprising 12 cases of factor VII deficiency, having been hospitalized in the haematology and oncology department of the children's hospital of Rabat, during the period 2003-2015.

Results:

- There are 8 boys and 4 girls whose average age at diagnosis is 5 years.
- 50% of patients come from a consanguineous marriage, the familial character found in 4 patients.
- 66% of cases presented with haemorrhagic syndrome.
- All our patients have a low TP and a normal TCA with a factor VII level between 2.1% and 47.2%.
- 7 patients were transfused with PFC and 1 patient received NOVOSEVEN

Discussion: This deficiency is responsible for a haemorrhagic syndrome of varying intensity and miscorrelated most of the time to residual activity levels of factor VII. Currently, the treatment is of the substitutive type but the indications remain difficult to lay down in the absence of consensus particularly on the haemostatic rate of factor VII that should be reached.

Conclusion: The aim of this work is to report several clinical cases and to make a literature review on the clinical, biological, genetic and therapeutic distinctive features of this rare disease.



ملخص

عنوان الأطروحة: نقص في العامل 7

من طرف: علي قادي

الكلمات الرئيسية: العامل 7، اضطراب التخثر متلازمة النزفية، العجز

الهدف: المواجهة السريرية البيولوجية

مقدمة: يعتبر العجز في العامل 7 اضطراب نادر في النزيف ويكون في غالب الأحيان من أصل وراثي يتم انتقاله عبر

وراثة صبغي جسمية متنحية حيث يتميز بنقص أو انخفاض نشاط هذا العامل لتخثر الدم.

المواد والأساليب: هذا العمل هو تحليل وصفي بأثر رجعي يضم 12 حالة تعاني من نقص في العامل 7، التي تم

استشفاءها في قسم أمراض الدم والأورام بمستشفى الأطفال بالرباط ما بين الفترة 2003 - 2015

نتائج:

- يتعلق الأمر ب 8 أولاد و 4 بنات متوسط أعمارهم عند التشخيص هو 5 سنوات
- 50% من المرضى منحدرين من زواج الأقارب، والطابع العائلي وجد لدى 4 مرضى
- 66% من الحالات عانون من متلازمة نزيفيه
- وجدنا لدى جميع المرضى نسبة البروترومبين منخفضة مع نقص في معدل العامل 7 ما بين 2,1% و 47,2%
- 7 مرضى حققوا بالبلازما المجمدة بينما مريض واحد تلقى النوفوسيفن

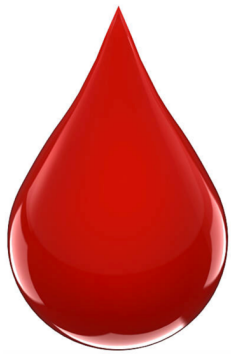
مناقشة: النقص في العامل 7 راجع إما إلى خلل في تركيبه وإما إلى إنتاج بروتين غير طبيعي وظيفيا. يسبب هذا

المرض حالة نزيف بشدة متغيرة وغالبا بدون وجود تلازم مع نسبة العامل 7 في الدم ويشتبه فيه أمام تطاول في زمن كوبك مع معدل البروترومبين عادي ويمكن تأكيده بعد معايرة هذا العامل في الدم حاليا العلاج من نوع استبدال لكن يبقى من الصعب تحديد دواعي الاستعمال بشكل مضبوط أمام الغياب التام لتوافق على وجه الخصوص لمعدل العامل 7 الذي يجب الوصول إليه ليتم تخثر الدم.

خاتمة: الهدف من هذا العمل هو دراسة مجموعة من الحالات السريرية والوقوف على الخصوصيات السريرية

والبيولوجية والوراثية وكذا العلاجية لهذا المرض النادر.





Bibliographie



[1] David Page, Georges-Étienne Rivard, François Jobin, Rochelle Winikoff & Al.

Déficiencia en factor VII ; Une maladie héréditaire de la coagulation du sang, Société canadienne de l'hémophilie Baxter, première édition 2001

[2] Ariffin, Hany M.R.C.P.; Millar, David S. & Al.

Prenatal Exclusion of Severe Factor VII Deficiency, Journal of Pediatric Hematology/Oncology: May 2003 - Volume 25 - Issue 5 - pp 418-420

[3] JL Pellequer

CEA/URM, d'après Chen SW et al. 2002

[4] Logiciel d'autoformation des biologistes en hémostase

CD-Rom Bioforma 2004.

[5] Aillaud MF

Proaccélérine. Encycl Med Biol, Elsevier, Paris, 2003.

[6] Samama M.M., Elalamy I., Conard J., Achkar A., Horellou M.H.

Hémorragies et thromboses : du diagnostic au traitement. Collection «Les abrégés», Edition Masson, Paris, 2004.

[7] Samama MM, Guinet C, Le Flem L.

Les nouveaux anticoagulants oraux : prise en charge du patient par le biologiste, Feuilles de biologie, 2012 ;LIII(306) :5-9.

[8] National Hemophilia Foundation Factor VII (Proconvertin) Deficiency.

Orientation Manual for Health Care Professionals. pp. 14-15.

[9] Ebn Zyac

Maladies rares, Déficit en facteur VII disponible sur le site :

<http://toutrecent.blogspot.com/2016/06/le-deficit-en-facteur-vii-fvii.html>



[10] Acharya, S., Coughlin, A. and Dimichele, D.

(2004). Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost*, 2(2), pp.248-256.

[11] O'Hara PJ, Grant FJ, Haldeman BA, Gray CL, Insley MY, Hagen FS, Murray M.

Nucleotide sequence of the gene coding for human factor VII, a vitamin K-dependent protein participating in blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 5158-62.

[12] Pollak ES, Hung HL, Godin W, Overton GC, High KA.

Functional characterization of the human factor VII 5'-flanking region. *J Biol Chem* 1996 ; 271 : 1738-47.

[13] Greenberg D, Miao CH, Ho WT, Chung DW, Davie EW.

Liver-specific expression of the human factor VII gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 12347-51.

[14] Hagen FS, Gray CL, O'Hara P, Grant FJ, Saari GC, Woodbury RG, Hart CE, Insley M, Kisiel W, Kurachi K, Davie EW.

Characterization of a cDNA coding for human factor VII.
Proc Natl Acad Sci USA 1986 ; 83 : 2412-6.

[15] Cooper DN, Millar DS, Wacey A, Banner DW, Tuddenham EGD.

Inherited factor VII deficiency : molecular genetics and pathophysiology.
Thromb Haemost 1997 ; 78 : 151-60.

[16] Roberts HR, Lefkowitz JB.

Inherited disorders of prothrombin conversin, hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. In : Colman RW, Hirsh J, Marder VJ Salzman EW. eds. Philadelphia : PA Lippincott, 1994 : 200-18.



[17] Higashi S, Iwanaga S.

Molecular interaction between factor VII and tissue factor. *Int J Hematol* 1998 ; 67 : 229-41.

[18] Banner DW.

The factor VIIa/Tissue Factor complex. *Thromb Haemos* 1997 ; 78 : 512-5.

[19] Bauer KA.

Activation of the Factor VII-Tissue Factor pathway. *Thromb Haemos* 1997 ; 78 : 108-11.

[20] Banner DW, D'Arcy A, Chene C, Winkler FK, Guha A, Konigsberg WH, Nemerson Y, Kirchhofer D.

The crystal structure of the complex of blood coagulation factor VIIa with soluble tissue factor. *Nature* 1996 ; 380 : 41-6.

[21] Ruf W, Schullek JR, Stone MJ, Edgington TS.

Mutational mapping of functional residues in tissue factor: identification of factor VII recognition determinants in both structural modules of the predicted cytokine receptor homology domain. *Biochemistry* 1994 ;33:565-72.

[22] Dickinson CD, Shobe J, Ruf W.

Influence of cofactor binding and active site occupancy on the conformation of the macromolecular substrate exosite of factor VIIa. *J Mol Biol* 1998 ; 277 : 959-71.

[23] Shobe J, Dickinson CD, Ruf W.

Regulation of the catalytic function of coagulation factor VIIa by a conformational linkage of surface residue Glu 154 to the active site. *Biochemistry* 1999 ; 35 : 2745-51.



[24] Pike ACW, Brzozowski AM, Roberts SM, Olsen OH, Persson E.

Structure of human factor VIIa and its implications for the triggering of blood coagulation. Proc Natl Acad Sci USA 1999 ; 96 : 8925-30.

[25] Dennis MS

Nature 404 : 465-470 ; 30 mars 2000

[26] van't Veer C

Blood 2000 ;95 :1330-5.

[27] Rao LV

Blood 1995 ;85 :121-9.

[28] Bhavani M, Evans DL.

Carriers of factor VII deficiency are not always asymptomatic. Br J Haematol 1984; 6:363-8.

[29] Mariani G, Hermans J, Orlando M, Mazzucconi MG, Ciavarella N, et al.

Carrier detection in factor VII congenital deficiency. Br J Haematol 1985; 60:687-94.

[30] Azahaf-Amarouch,

Déficit qualitatif en facteur VII à propos d'un cas clinique, Mémoire du diplôme interuniversitaire de spécialisation de biologie médicale, 1999, Université de paris V

[31] Yatim A.

Déficit congénital en facteur VII ou proconvertine, thèse Num 21/1983, faculté de medecine et de pharmacie de Rabat

[32] Muriel Giansily-Blaizot

Département d'hématologie biologique CHU de Montpellier Le 30 janvier 2015,



[33] M. Pepin

Cours d'Hématologie : Trouble de l'hémostase et de la coagulation. Université de Nantes, 2005

[34] Iannello S, Prestipino M, Belfiore F.

Genetic deficiency of factor VII and hemorrhagic diathesis.
Panminerva Med 1998 ; 40 : 226-38.

[35] Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH),

Comité chargé de la maladie de Von Will brand et des Coagulopathies rares, Les troubles de la coagulation, déficit rares des facteurs de la coagulation, déficit en facteur VII, disponible sur le site : <https://www.wfh.org/fr/page.aspx?pid=1123>

[36] Giansily M., Schved J.F.

Les déficits constitutionnels en facteur VII, Hématologie, Juillet-Aout ; Vol.6, n°4 : 266-271

[37] Hunault-Berger Mathilde, Guillin Marie-Claude, Bauer Lenneth A.

Les déficits constitutionnels en facteur VII de la coagulation et les mécanismes moléculaires qui en sont responsables, Hématologie, Mai-Juin 1999, vol.5, Num3 : 199-205

[38] Peyvandi F, Mannucci PM, Asti D, Abdoullahi M, Di Rocco N, Sharifian R.

Clinical manifestations in 28 Italian and Iranian patients with severe factor VII deficiency. Haemophilia 1997 ; 3 : 242-6.

[39] Mariani G, Lo Coco L, Bernardi F, Pinotti M.

Molecular and clinical aspects of factor VII deficiency. Blood Coagul Fibrinolysis 1998 ; 9 : S83-8.



[40] Goodnough LT, Saito H, Ratnoff OD.

Thrombosis or myocardial infarction in congenital clotting factor abnormalities. *Medecine* 1983 ; 62 : 248-55.

[41] Gershwin ME, Gude JK.

Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in congenital factor VII deficiency. *N Engl J Med* 1973 ; 288 : 141-2.

[42] Goudemand J, Caron C, Dreyfus M, et al.

Standardization of factor VII/activated factor VII measurement in plasma of patients treated with recombinant factor activated VII. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:505–11.

[43] Développement et Santé,

Tests biologiques d'exploration de l'hémostase, n°158, avril 2002

[44] Thomas (admin MedG) et marqué avec Fiche ECNi, item 212, hématologie,

Orientation Diagnostique.Troubles de l'hémostase et de la coagulation, 18 novembre 2012, disponible sur le site : <http://www.medg.fr/trouble-de-lhemostase-et-de-la-coagulation/>

[45] Mennen LI, Schouten EG, Grobbee DE, et al.

Coagulation factor VII, dietary fat and blood lipids: a review. *Thromb Haemost* 1996 ; 76 : 492-9.

[46] Bernardi F, Marchetti G, Pinotti M, et al.

Factor VII gene polymorphisms contribute about one third of the factor VII level variation in plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996 ; 16 : 72-6.



[47] Poggio M, Tripodi A, Mariani G, et al.

Factor VII clotting assay: influence of different thromboplastins and factor VII-deficient plasmas. *Thromb Haemost* 1991 ; 65 : 160-4.

[48] Ingerslev J, Kristensen HL.

Clinical picture and treatment strategies in factor VII deficiency. *Haemophilia* 1998 ; 4 : 689-96.

[49] Peyvandi F, Mannucci PM, Asti D, et al.

Clinical manifestations in 28 Italian and Iranian patients with severe factor VII deficiency. *Haemophilia* 1997 ; 3 : 242-6.

[50] Mariani G, Liberti G, d'Angelo T, et al.

Factor VII activity and antigen. In: Jespersen J, Bertina RM, Haverkate F, eds. *Laboratory techniques in thrombosis - a manual*. Londres, Kluwer Academic Publishers ; 1999 : 99-106.

[51] Avisati G, ten Cate JW, van Wijk EM, et al.

Evaluation of a new chromogenic assay for F VII and its application in patients with oral anticoagulant treatment. *Br J Haematol* 1980 ; 45 : 343-52

[52] Biron C, Bengler C, Gris JC, Schved JF.

Acquired isolated factor VII deficiency during sepsis. *Haemostasis* 1997 ; 27 : 51-6.

[53] Biemond BJ, Levi M, ten Cate H, et al.

Complete inhibition of endotoxin-induced coagulation activation in chimpanzees with a monoclonal Fab fragment against factor VII/VIIa. *Thromb Haemost* 1995 ; 73 : 223-30.



[54] Boyer C, Wolf M, Rothschild C, et al.

An enzyme immunoassay (ELISA) for the quantification of human factor VII. *Thromb Haemost* 1986 ; 56 : 250-5.

[55] Mariani G, Hermans J, Orlando M, et al.

Carrier detection in factor VII congenital deficiency. *Br J Haematol* 1985 ; 60 : 687-94.

[56] Cooper DN, Millar DS, Wacey A, et al.

Inherited factor VII deficiency: molecular genetics and pathophysiology. *Thromb Haemost* 1997 ; 78 : 151-60.

[57] Peyvandi F, Jenkins PV, Mannucci PM, et al.

Molecular characterisation and three dimensional structural analysis of mutations in 21 unrelated families with inherited factor VII deficiency. *Thromb Haemost* 2000 ; 84 : 250-7.

[58] Hunault M, Arbini AA, Carew JA, et al.

Mechanism underlying factor VII deficiency in Jewish populations with the Ala 244 Val mutation. *Br J Haematol* 1999 ; 105 : 1101-8.

[59] Giansily M, A-Martinez P, Biron C, et al.

Analysis of the genotypes and phenotypes of 37 unrelated patients with inherited factor VII deficiency. *Human Genetics* (sous presse).

[60] Yorke AJ, Mant MJ.

Factor VII deficiency and surgery. Is preoperative replacement necessary? *JAMA* 1977 ; 238 : 424-5.



[61] Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al.

Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986 ; 2 : 533-7.

[62] Bernardi F, Acieri P, Bertina RM, et al.

Contribution of factor VII genotype to activated F VII levels: differences in genotype frequencies between northern and southern European population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 ; 17 : 2548-53.

[63] Hemker HC.

Thrombin generation, an essential step in haemostasis and thrombosis. In : Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD, eds. *Haemostasis and Thrombosis*. 3rd ed. London : Churchill Livingstone, 1993 : 477-90.

[64] Asselta R, Peyvandi F.

Factor V deficiency. *Semin Thromb Hemost*. 2009 Jun;35(4):382-9. doi: 10.1055/s-0029-1225760. Epub 2009 Jul 13. Review. PubMed. PMID: 19598066.

[65] Dr Muriel GIANILY-BLAIZOT

Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins, déficit congénital en facteur VII, orpha net, Septembre 2009, disponible sur le site :
http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=327

[66] Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation

Guidelines for management of factor VII deficiency, May 2010

[67] Mariani G. et al.

Use of recombinant, activated factor VII in the treatment of congenital factor VII deficiencies. *Vox Sanguinis* 1999;77;131-136



[68] Peyvandi F, Manucci PM.

Rare Coagulation Disorders. Thromb Haemost 1999; 82: 1207-14

[69] Mariani G. Et al.

Thrombosis in inherited factor VII deficiency. J Thromb Haemost. 2003 Oct;1(10):2153-8

[70] Peyvandi F, Asselta R, Mannucci P.M.

AUTOSOMAL RECESSIVE DEFICIENCIES OF COAGULATION FACTORS

Rev Clin Exp Hematol • vol 5.4 • December 2001

[71] Bonhomme F, Schved JF, Giansily-Blaizot M, Samama CM, de Moerloose P

Déficits rares de la coagulation et gestes invasifs. Ann Fr Anesth Reanim 2013;32:198–205.

[72] Arrifin H.

Neonatal intracranial hemorrhage secondary to congenital factor VII deficiency: two case reports. Am J Hematology 1997;54:263–6.

[73] El Harim, El mdouar L., Omari M., Naji M., Yatim A., Lahrech M.T.

Déficit congénital en facteur VII à propos de écas, Maghreb informations médicales, Novembre 1982 ; Num14 : 44-46

[74] Regragui W., Harmouch H., Lmimouni B., Mezalek Z.T., Aouini M., Agoumi N., Berbich A.

Déficit congénital en facteur VII à propos d'un cas, Maroc médical, Septembre 1999 ; tome 21, n° 3 : 195-198

[75] Université médicale virtuelle francophone,

Trouble de l'hémostase et de la coagulation, item 339, 2010-2011, disponible sur le site : http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_339/site/html/cours.pdf



[76] Herrmann FH, Wulff K, Auerswald G, Schulman S, Astermar kJ, Batorova A, et al.
Factor VII deficiency: clinical manifestation of 717 subjects from Europe and Latin
America with mutations in the factor 7 gene. *Haemophilia* 2009;15:267–80.

[77] Bauer KA.

Treatment of factor VII deficiency with recombinant factor VIIa. *Haemostasis*
1996;2(suppl):155–8.

[78] Giansily-Blaizot M, Verdier R, Biron-Adreani C, Schved J-F.

Analysis of biological phenotypes from 42 patients with inherited factor VII deficiency:
can biological tests predict the bleeding risk? *Haematologica* 2004; 89: 704–9.

[79] Ranchère JY, Ménart C, Lienhart A, et al.

Déficit en facteur VII et chirurgie. *Ann Fr Anesth Réanim* 1999;18:772–5.

[80] Giansily-Blaizot M, Biron-Andreani C, Aguilar-Martinez P, et al.

Inherited factor VII deficiency and surgery: clinical data are the best criteria to predict the risk
of bleeding. *Br J Haematol* 2002;117:172–5.

[81] Bieon Andreani Christine

Déficit en facteur : diagnostic biologique, *Sang thrombose vaisseaux*, 2001 ; Vol.13,
n°mars :86-90

[82] Saint-Raymond S., Greffe B., Carré J., Pujante C., Golguel A.

Attitude pratique en cas d'intervention chirurgicale chez un sujet atteint d'un déficit
congénital en facteur VII, *Ann. Fr. Réanim.*, 1989 ; 8 :518-521

[83] Briet E, Onvlee G.

Hip surgery in a patient with severe factor VII deficiency. *Haemostasis* 1987 ; 14 : 273-7.



[84] Croom KF, McCormack PL.

Recombinant factor VIIa (eptacog alfa): a review of its use in congenital hemophilia with inhibitors, acquired hemophilia, and other congenital bleeding disorders. *Bio Drugs* 2008 ; 22:121–36

[85] Mariani G, Dolce A, Napolitano M, Ingerslev J, Giansily-Blaizot M, DiMinno MD, et al.

STER (Seven Treatment Evaluation Registry). Invasive procedures and minorsurgery in factorVII deficiency. *Haemophilia*2012;18: e63–5.

[86] Lecompte T, Toussaint-Hacquard M, Carteaux JP.

Eptacogalpha (activé) ou facteur VII de la coagulation, humain recombinant et activé, en chirurgie cardiaque avec CEC : le point en 2006. *ITBM-RBM* 2006;27:S35–9.

[87] Tafer N, Julliac B, Morel N, et al.

Hémorragie sous arachnoidienne par rupture d'anévrisme et déficit en facteur VII, à propos d'un cas. *Ann Fr AnesthReanim* 2007 ; 26 :356–8.

[88] Levi M, LevyJH, AndersenHF, TruloffD.

Safety of recombinant activate factor VII in randomized clinical trials. *NEnglJMed* 2010; 363:1791–800.

[89] O'Connell KA, WoodJJ, WiseRP, LozierJN, Braun MM.

Thromboembolic events after use of recombinant coagulation factor.JAMA 2006;295:293–8.

[90] Millar David S., Cooper David N., Kakkar Vijay V. et al.

Prenatal exclusion of severe factor VII deficiency By DNA sequencing, *The lancet*, May 1992 ; vol.339, n°30 :1359



[91] Soni T., Abecassis L., Chitrit Y., Boulanger M.C. et al.

Déficit consitutionnel en facteur VII et grossesse à propos d'un cas, J.Gynécol. Obstét. Biol. Reprod., 1999 ; vol.28, n°8 : 842-845

[92] Ragni M., Lewis J., Spero J., Hasiba U.

Factor VII deficiency, Am. J. Haematol., 1981 ; 10 : 79-88

[93] Marder V., Schulman R.

Clinical aspects of congenital factor VII deficiency, American J. Med. 1964 ; 37 : 182-194

[94] Mandelli, Mariani, Gandolfo, Isacchi

Considérations sur 2 cas d'hypoconvertinémie congénitale, Nouv. Revue française d'hématologie, 1969 ; 9, 4 : 485-494

[95] Thouverez J.P.

Les arthropathies de l'hypoconvertinémie congénitale, Thèse de médecine, n°1/1979, faculté de médecine Lyon



[96] Mayer G., Mayer S., Kalogjera V., Paulter J., Weiseil M. L.

Les hémorragies cérébro-méningées et leurs séquelles au cours des déficits congénitaux en facteurs plasmatiques de l'hémostase, Sem. Hopital de Paris, 1976 ; 52, n°15

[97] Siboni SM, Biguzzi E, Mistretta C, Garagiola I, Peyvandi F.

Long-term prophylaxis in severe factor VII deficiency. Haemophilia. 2015;21(6):812-819.

[98] Napolitano M, Giansily-Blaizot M, Dolce A, et al.

Prophylaxis in congenital factor VII deficiency: indications, efficacy and safety. Results from the Seven Treatment Evaluation Registry (STER). Haematologica. 2013;98(4):538-544.

[99] Guillin Marie-Christine

La coagulation et les tests qui l'explorent, Hématologie, 1994 ; tome I : 199-213



Serment d'Hippocrate

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*



قسم أبقرات

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأنا أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأنا أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرعية في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - وأنا لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأنا أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأنا لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد.



النقص فليج العامل 7 عند الطفل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : علي قادي

المزداد في 17 غشت 1990 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه فليج الطب

الكلمات الأساسية : العامل 7 - خلل في تخثر الدم - نزيف دموي - نقص.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد : محمد مقدم

أستاذ في أمراض الدم

مشرف

السيد : محمد الخرساني

أستاذ في أمراض الدم وأورام الأطفال

أعضاء

{
السيدة: أمل تهيمو إزكا
أستاذة في طب الأطفال
السيد: كمال الدغمي
أستاذ في أمراض الدم
السيدة: لمياء كربوبي
أستاذ في طب الأطفال

