

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 238

DEFICIT EN PROACCELERINE
DANS LA COAGULATION

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Meryem EL AAMRAOUI
Née le 21 Novembre 1992 à Hssaine (Salé)

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Déficit constitutionnel – Proaccélélerine – Coagulation –
Syndrome hémorragique.

JURY

Mme. S. BENKIRANE Professeur d'Hématologie Biologique	PRESIDENT
Mr. A. MASRAR Professeur d'Hématologie Biologique	RAPPORTEUR
Mr. A. DAMI Professeur de Biochimie	} JUGES
Mme. M. NAZIH Professeur d'Hématologie Biologique	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

الصدق العظيم

سورة البقرة: الآية: 31



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 Taoufiq 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	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <i><u>Doyen de la FMPR</u></i>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUZZANI 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. BENSOU DA 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. BENSOU DA 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 Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
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*

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne



Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB 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. ESSAKALIHOUSSYNI 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*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. ELALAMI 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*

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



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation

Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

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

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

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
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

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



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
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*

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie

Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSE 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. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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
 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 Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina

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

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*

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
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHIZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOURIK 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 Nouredine*
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*

Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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



(mise en disponibilité)

Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

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
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 Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

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



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 Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed

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

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 Lhoussein*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
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. ABOUZAHIR 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*

Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
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



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
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 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 Taoufik*
 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*

Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-ptisiologie



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

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
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*
0.
Pr. BENSGHIR 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

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



Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
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*

Médecine Interne
Pharmacologie
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.

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

***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
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

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.

***Enseignants Militaires**



AOÛT 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	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

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





Dédicaces



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, Le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que :

Je dédie cette thèse.....





A Allah

*Le Tout Puissant Qui m'a inspiré Et m'a guidée dans le bon chemin. Je Lui dois
ce que je suis devenue*

Louanges et remerciements Pour Sa clémence et Sa miséricorde

A ma très chère mère : Khadija El Hamdani

Aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de ma reconnaissance, parce que je te dois ce que je suis. Tu m'as donné la vie, tu m'as élevée, tu m'as comblée de ton amour et de ta tendresse. Il me faudra plus que les mots pour exprimer mon amour. Je t'aime, maman, plus que tout dans ce monde. Tu m'as rendu heureuse lorsque tu m'as remonté le moral, en me faisant oublier les problèmes de vie, tu m'as conseillé du courage pour battre surtout pour ne pas m'affaiblir devant les banalités de la vie et je savais si quelque chose m'arrivait, tu seras là et toujours à mes côtés, et c'est avec ta présence et ton soutien, que j'ai dû surmonter des longues années d'étude.

Dans ce travail modeste que je te dédie, j'espère que tu trouveras le fruit de ton amour, de ta tendresse et de ta patience, et en ce jour, je souhaite réaliser l'un de tes rêves et que tu seras fière de moi.

Ma très chère Maman, je t'aime très fort et je t'aimerai toujours. Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. J'espère que tu seras toujours fière de moi.

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

A mon adorable père: M'hamed El Aamraoui

A celui qui m'a tout donné sans compter, à celui qui m'a soutenu toute ma vie, à celui à qui je dois ce que je suis et ce que je serai. Voici le jour que tu as attendu impatiemment. Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être. Merci pour tes sacrifices le long de ces années. Merci pour ta présence rassurante. Merci pour tout l'amour que tu procures à notre petite famille. Ce modeste travail qui est avant tout le tien, n'est que la consécration de tes grands efforts et tes immenses sacrifices.

Sans toi, je ne saurais arriver où je suis. Avec toi, j'ai appris tout ce qu'il me faut pour y arriver à ce stade : la discipline, l'honnêteté, et beaucoup de valeurs qu'il me faut un ouvrage pour les citer. J'espère rester toujours digne de ton estime. Ta bonté et ta générosité sont sans limites. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études. Puisse Dieu tout puissant te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

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

A mon très cher mari Youssef El Khyari

Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments d'estime, de considération, de respect et d'amour envers toi.

Ton amour, ta bienveillance font de ma vie perpétuelle bonheur.

Je t'en suis redevable du fond du cœur.

Ce travail a aussi été réalisé grâce à toi, au temps que tu as bien voulu m'accorder, par amour pour moi et par respect vis-à-vis de mon objectif. Je me dois de considérer ma réussite comme une œuvre commune, une œuvre de notre couple.

Je te dédie ce travail en expression de ma profonde affection et reconnaissance.

J'espère que dieu nous préserve, et nous procure longue vie et bonheur.

Je t'aime

À mes chères et adorables sœurs et frère :

*Zayneb El Aamraoui, Fatima Zahrae El Aamraoui et Ayoub
El Ayoub*

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour envers vous. Vous n'avez pas cessé de me soutenir et m'encourager durant toutes les années de mes études. Vous avez toujours été présentes à mes côtés pour me consoler quand il fallait.

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde .



A Mes BEAUX Parents et leurs enfants :

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect et mon estime envers
vous...*

Merci Pour vous conseils et votre soutien moral..

J'implore dieu qu'il vous apporte bonheur et santé

A ma chère cousine Ibtissam Chafik

Tu as été à mes cotés pendant toutes les étapes de ce travail, je t'en suis très reconnaissante.

Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments fraternels et d'amour, d'attachement que j'éprouve à ton égard .

Je te dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection en souvenirs de notre indéfectible union qui s'est tissé au fil des jours .

Puisse DIEU te protéger , garder et renforcer fraternité .

A ma chère amie et sœur Hanaa Iakidine

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides
qui nous unissent.*

Un grand merci pour ton amour, ton soutien, tes encouragements, ton aide.

*J'ai reconnu en toi une sincérité et un amour fraternel authentique. Aucun mot
ne saurait décrire à quel point je suis fière de toi. Avec toute mon affection et
estime, je te souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans ta vie
professionnelle que privée.*

Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles.

Je t'aime de tout mon cœur.

A mes très chères amies

Loubna Diourane

Fatima Ezzahrae Mchich

Samia Achbari

Fatiha Essafi

*Qui font partie de ces personnes rares par leur gentillesse,
leur tendresse et leurs grands cœurs.*

*Qu'elles trouvent ici, le témoignage de tout mon amour et
toute ma reconnaissance pour leur infatigable soutien.*

Je vous souhaite une vie pleine de réussite, de santé et de

Bonheur

Je vous aime de tout mon cœur.

A ma grand-mère maternelle

*Que cette thèse soit pour vous le témoignage de mes sentiments les plus sincères
et les plus affectueux,*

Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité.

*A la mémoire de mes grands-parents paternels et mon grand-
père maternel*

*Aucun mot ne saurait exprimer l'ampleur du vide et du chagrin que vous avez
laissé depuis que vous nous avez quitté, je vous remercie pour l'amour
exceptionnel et l'intérêt unique que vous m'avez porté depuis ma naissance et
tout au long de mes études et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera
toujours. J'aurais tant aimé que vous soyez présents.*

Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE Abdelatif Chafik:

*J'aurais tant aimé que tu sois présent. Que Dieu ait ton âme dans sa sainte
miséricorde*

A mes tantes, oncles, cousines, et cousins

A tout les membres de la famille ... Petits et grands ...

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude
pour votre soutien, encouragements, et affection.*

*J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail,
le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de
santé et de bonheur.*



*A TOUS MES COLLEGUES, CONFRERES ET ENSEIGNANTS DE LA
FACULTE DE MEDECINE DE RABAT*

A TOUS LES MEDECINS DIGNES DE CE NOM

*A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS ET QUE J'AI OMI DE LES
CITER*

Je vous dédie ce travail modeste.....

Cette thèse



Remerciements



A notre maître et présidente de Jury :

Madame le Professeur BENKIRANE Souad

Professeur d'hématologie

*Votre gentillesse extrême, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que
votre compréhension à l'égard des étudiants, nous inspirent une grande
admiration et un profond respect.*

*En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur, nous vous remercions
énormément.*

Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude.

A notre maître et rapporteur de thèse


Monsieur le professeur Azlarab Masrar

Professeur d'hématologie biologique

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Nous avons eu le plus grand plaisir à travailler sous votre direction, nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre modestie, nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Nous espérons, cher Maître, de trouver ici, le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.



A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Dami Abdellah

Professeur agrégé de biochimie

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptez de siéger parmi cet
honorable jury.*

*Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et professionnelles ainsi que
votre modestie qui reste exemplaires.*

*Qu'il nous soit permis, cher Maître, de vous exprimer notre reconnaissance et
notre grande estime.*

A notre maître et juge de thèse
Madame le professeur Mona Nazih
Professeur agrégé d'hématologie

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant
de juger notre travail.*

Vous avez fait preuve d'une grande disponibilité et d'une grande gentillesse.

*Veillez trouver, cher Maître, dans ce modeste travail, l'expression de notre
sincère gratitude.*



Liste des illustrations



Liste des abréviations

Aa	: Acide aminé
Arg	: Arginine
DFV	: Déficit en facteur V
DRFC	: Déficiences rares en facteurs de la coagulation
DF5F8	: Le déficit combiné en facteurs V et VIII
FII	: Facteur II = Prothrombine
FIII	: Facteur III = Facteur tissulaire
FV	: Facteur V = Proaccélerine
FVa	: Facteur V activé
FVII	: Facteur VII = Proconvertine
FVIII	: Facteur VIII = Antihémophilique A
FIX	: Facteur IX = Antihémophilique B
FX	: Facteur X = Stuart
FKD	: Facteurs vitamine K dépendants
LMAN1	: Lectin Mannose binding 1
MCFDE2	: Multiple Coagulation Factor Deficiency 2
PCA	: Protéine C activée
PFC	: Plasma frais congelé
PS	: Protéine S
TAFi	: thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor

TCA : Temps de céphaline / activateur

TQ : Temps de Quick

TT : Temps de thrombine

Liste des Tableaux

Tableau I :Prévalences des déficits sévères en facteurs de la coagulation

Tableau II :Les saignements externes les plus fréquents en DFV

Tableau III : Manifestations cliniques chez les patients avec déficits rares

Tableau IV : Thérapeutiques utilisables selon le type de déficit

Tableau V:Propositions de substitution et posologies en cas de saignements ou en prévention lors de gestes invasifs chez les patients avec un déficit très sévère ou symptomatiques

Tableau VI : Propositions de prise en charge pour les déficits très sévères et les patients symptomatiques.

Liste des figures :

Figure 1 : Localisation du gène du FV sur le chromosome 1

Figure 2 : Gène du facteur V avec ces 25 exons

Figure 3 : Structure schématique du facteur V = la proaccélérine

Figure 4 : Protéine du facteur V avec ses trois domaines A, B et C.

Figure 5 : Le facteur V du gène (A') avec ses 25 exons à la protéine (B') avec ses trois domaines (A, B, C)

Figure 6 : Place du facteur V

Figure 7 et 8 : Activation du facteur V

Figure 9 : Rôle du facteur V dans la cascade de la coagulation

Figure 10 : Les complexes des cofacteurs impliqués dans coagulation

Figure 11: La cascade de la coagulation

Figure 12 : Activation du facteur V et inactivation du facteur Va par la protéine C activée

Figure 13 : Activation et inactivation du FV

Figure 14: Structure schématique du facteur V activé et inactivé

Figure 15: Différentes mutations responsables du déficit constitutionnel en proaccélérine

Figure 16: Schéma représentant la transmission génétique sur le mode autosomique récessif

Figure 17 : Physiopathologie des manifestations hémorragiques dans le déficit en proaccélérine

Figure 18: Arbre décisionnel devant un allongement du TCA

Figure 19: Arbre décisionnel : Allongement associé du temps de Quick et du temps de céphaline plus activateur

Figure 20 : Évolution du TP et du taux de FV pendant la grossesse et en peripartum



Sommaire



Introduction	1
Physiopathologie	5
1. Génotype de la proaccélélerine :	7
2. Structure de la proaccélélerine :	9
3. Activation de la proaccélélerine:	11
4. Rôle de la proaccélélerine dans la coagulation :	14
5. Inactivation de la proaccélélerine :	17
6. Anomalies de la proaccélélerine	21
6.1. Aspect moléculaire :	21
6.2. La Transmission génétique :	22
6.3. Physiopathologie de l'hémorragie :	24
Manifestations cliniques	26
Diagnostic biologique	31
1. Bilan d'orientation :	32
2. Bilan de confirmation :	34
3. Diagnostic prénatal :	37
Diagnostic différentiel	38
1. Déficit combiné en facteur V et VIII :	39
2. Déficit constitutionnel en facteurs vitamine K dépendants:	40
3. Déficit acquis en facteur V de coagulation :	42
<i>Prise en charge thérapeutique</i>	45
1. Les produits disponibles pour le traitement du DFV :	46
1.1. Le plasma frais congelé :	46
1.2. Transfusion plaquettaire :	46

1.3. Le FVIIa recombinant:	47
2. Schéma thérapeutique :.....	49
3. Prise en charge thérapeutique des cas particuliers :	51
4. Pronostic :	54
Conclusion	55
Résumés	57
Références	61



Introduction



Les déficits en protéines plasmatiques, impliquées dans la coagulation, regroupent l'ensemble des troubles de coagulation qui surviennent quand un ou plusieurs facteurs sont déficitaires ou ne fonctionnent pas correctement. Ils peuvent être de nature constitutionnelle ou acquise. Les déficits rares en facteurs de la coagulation (DRFC) ne représentent que 3 à 5 % des déficits congénitaux. Ils regroupent les déficits constitutionnels isolés en facteurs II, V, VII, X, XI, XIII, ou le fibrinogène, ainsi que les déficits combinés en facteurs V et VIII et en facteurs vitamine K dépendants, dont la prévalence varie entre 1/500 000 et 1/2 000 000 selon le déficit considéré (Tableau I). Ces déficits de transmission autosomique récessive se caractérisent par une très grande hétérogénéité clinique (asymptomatique, saignements peu importants, modérés ou sévères) ; cette variabilité est surtout marquée pour les formes dites mineures dont le taux de facteur varie entre 5 et 50 %. La prévalence de ces déficits est significativement plus élevée dans certaines régions, en particulier dans les populations avec un taux de consanguinité élevé [1].

Tableau I : prévalences des déficits sévères en facteurs de la coagulation [1]

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
Fibrinogène	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

Le déficit constitutionnel en proaccélérine ou facteur V est une anomalie rare de la coagulation, initialement décrite par Owren en 1947 et connue sous le nom de parahémophilie. Elle est transmise selon un mode autosomique récessif. En général elle est symptomatique à l'état homozygote [2].

Le facteur V est un cofacteur essentiel dans la conversion de la prothrombine en thrombine par le facteur X activé. En l'absence du facteur V, la génération de thrombine est ralentie et la formation de fibrine est retardée. Il en résulte une tendance aux saignements [3].

Le déficit en facteur V est une coagulopathie congénitale rare, mais une augmentation de sa fréquence est observée dans les régions à forte consanguinité [4], sa prévalence est estimée à une personne pour un million d'habitants [5 ,6], se manifestant à tout âge par un syndrome hémorragique de sévérité variable, dont le diagnostic repose sur le bilan d'hémostase avec dosage du facteur V et dont le traitement se base sur la perfusion de PFC [7].

La proaccélérine ou FV a été identifié dans les années quarante (Owren, 1943 ; Quick, 1944) [8, 9]. Le premier déficit constitutionnel en FV a été publié pour la première fois en 1943 en Norvège par Owren. Son cas index <<Mary>> était une jeune femme de 29 ans souffrant d'épistaxis prolongées et de ménorragies très importantes avec des ecchymoses et hémorragies prolongées post traumatiques. Owren démontra qu'elle avait un déficit en un facteur pro-coagulant encore inconnu qu'il appela facteur V et il a appelé ce trouble la Parahémophilie [8, 10]. Ce facteur a ensuite été renommé <<Proaccélérine >> et c'était le même facteur labile identifié indépendamment par Quick en 1944 [11,12].

L'objectif de notre travail est de :

- Faire la lumière sur cette pathologie hémorragique constitutionnelle rare qui risque de passer inaperçue, en rapportant des données récentes de la littérature.
- Sensibiliser les praticiens sur l'intérêt de la collaboration cliniciens-biologistes permettant une meilleure prise en charge des coagulopathies notamment du déficit en facteur V de la coagulation.



Physiopathologie



Le déficit constitutionnel et isolé en facteur V, appelé aussi la Para hémophilie ou maladie d'Owren, est une anomalie héréditaire très rare de la coagulation sanguine, transmise sur le mode autosomique récessive et généralement symptomatique à l'état homozygote. Elle est due à une mutation du gène codant pour le FV humain ; 56 mutations ont été décrites jusqu'à présent [13]. Cette anomalie est caractérisée par un taux faible ou indétectable du facteur V plasmatique (< 70%) conduisant à des complications hémorragique légères à sévères [14].

Le DFV est une pathologie très rare dans la population générale, son incidence est estimée à 1 / 1 000 000 [8]. Plus de 200 cas ont été rapportés dans la littérature [15]. Cette pathologie peut se manifester à tout âge par un syndrome hémorragique de sévérité variable [16]. Ce syndrome hémorragique est corrélé au taux de facteur V plaquettaire [emc proaccélérine article 6]. Les formes les plus sévères se manifestent tôt dans l'enfance [5]. Aucune prédisposition ethnique n'a été rapportée [17]. Le déficit en facteur V est 10 fois plus fréquent dans les pays à consanguinité élevée [18]. Aucune différence significative du taux du facteur V n'a été observée entre les hommes et les femmes, ni chez les patients de groupe sanguin O par rapport à ceux de groupes sanguins non-O [19]. Ce trouble de la coagulation est signalé dans les différentes régions du monde mais se trouve plus fréquemment dans les pays du Moyen-Orient (l'Iran), chez les juifs sépharades et en Inde où et aussi dans le pourtour de la méditerranée (la Tunisie, La Turquie, l'Italie). L'incidence de ce trouble dans ces régions est dix fois plus élevée que dans les pays occidentaux [14]. Au Maroc, on n'a pas de données statistiques et il n'y a pas de registre national réservé à de telles pathologies rares.

La proaccéléline également connu sous le nom du FV ou facteur labile est une glycoprotéine synthétisée par le foie et éventuellement par les mégacaryocytes [20]. La proaccéléline est composée d'une simple chaîne de 330 kDa présente dans le plasma (80 %) et dans les granules des plaquettes (20 %)[8]. Il est à noter également qu'il existe de rares déficits en FV plaquettaire mais qui ne se traduisent généralement pas par une diminution du taux de FV plasmatique [8]. Le FV joue un rôle pivot dans l'hémostase, car il participe à la fois aux voies procoagulantes et anticoagulantes, étant un cofacteur essentiel du complexe prothrombinase dans le premier cas et participant à l'inactivation du facteur VIII(FVIII) dans ce dernier [20].

1. Génotype de la proaccéléline :

La proaccéléline est un polypeptide monocaténaire de 330 kDa, codé par un gène de plus de 80 Kb situé sur le bras long du chromosome 1 dans la région 1q 21-25. Il comprend 24 introns et 25 exons [21] (figures 1 et 2).

Ce gène est transcrit en ARNm de 6,8 kb et traduit en un pro peptide contenant 2224 acides aminés (Aa). La protéine mature est formée de 2196 aa organisés en plusieurs types de domaines [22]

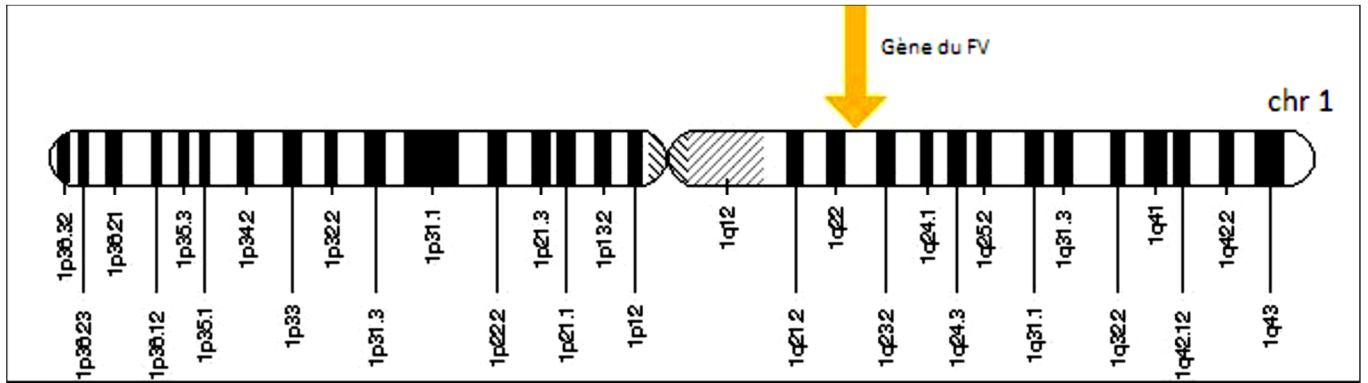


Figure 1 : localisation du gène du FV sur le chromosome 1 [23]

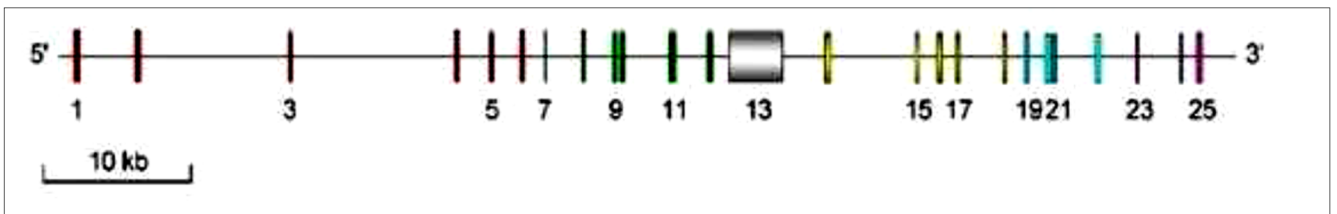


Figure 2 : Gène du facteur V avec ces 25 exons [22]

2. Structure de la proaccélérine :

Le facteur V plasmatique est synthétisé dans l'hépatocyte alors que le FV plaquettaire a deux sources : une partie provient des mégacaryocytes et une partie serait absorbée du plasma par l'endocytose. Le facteur V plasmatique n'est pas lié à des protéines plasmatiques. [12.13.14] il circule sous forme inactive [8].

Le facteur V se compose de plusieurs domaines : trois domaines A, un domaine B et deux domaines C (figure 3).

Le domaine A présente une homologie de 30% avec le domaine A de la céruloplasmine (transporteur de cuivre), suggérant un rôle dans la liaison métal-ion [24].

Il est constitué de la répétition de trois séquences similaires : A1 (1-303), A2 (317-656) et A3 (1546-1877) 6 pour le facteur V.

Le domaine C est constitué par la répétition de deux séquences: C1 (1878-2036) et C2 (2037-2196) [21].

Les domaines B, abondamment glycosylés, présentent une homologie de 15%. Ils renferment les sites de glycosylation (25 sites de glycosylation) et les sites de clivage par la thrombine [25.26.27].

Les études biochimiques récentes ont démontré que le domaine B n'était pas nécessaire pour l'activité coagulante [28].

Le FV est présent dans le plasma a un taux de 5-10 µg/ml avec une demi-vie de 12-36h [11.29.30].

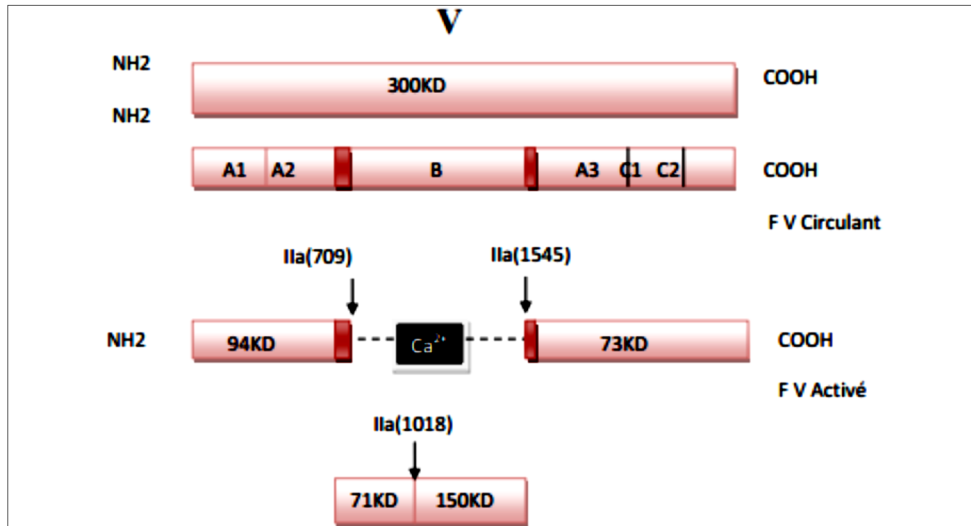


Figure 3 : Structure schématique Du facteur V : la proaccélélerine [21]



Figure 4 : Protéine du facteur V avec ses trois domaines A, B et C. [19]

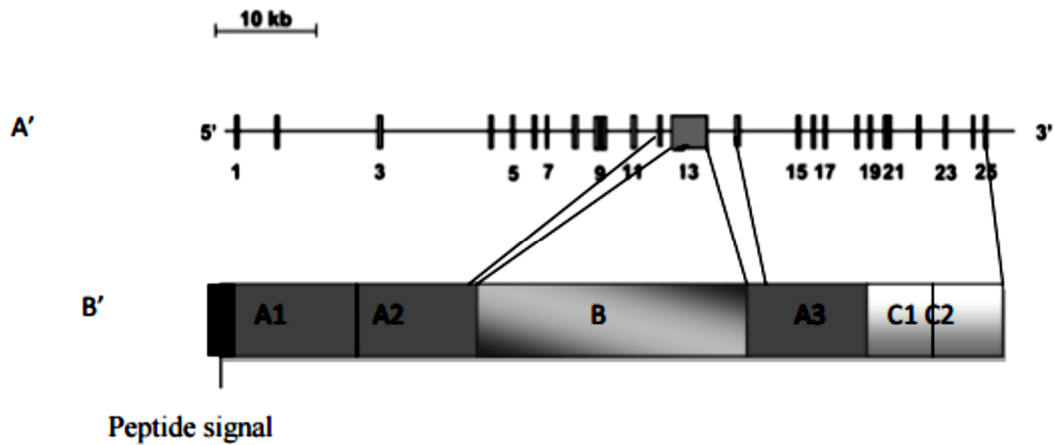


Figure5 : Le facteur V du gène (A') avec ses 25 exons à la protéine (B') avec ses trois domaines (A, B, C) [65]

3. Activation de la proaccélérine:

La pro accélérine circule sous forme inactive [8].

Elle est activée par le facteur Xa ou la thrombine. Le facteur Xa forme un complexe avec les phospholipides et le Va (prothrombinase) pour activer la prothrombine en thrombine (figure 6) [32].

Le clivage se fait à trois niveaux : Arg709, Arg1018 et Arg1545, éliminant le domaine B qui ensuite subit un clivage entre Arg 1018 et Thr 1019 donnant naissance à deux peptides de 71 kDa et 150 kDa [21.28].

Suggérant qu'effectivement le domaine B n'a aucun rôle dans la coagulation.

Le FV activé (FVa) accélérine a une chaîne lourde de 105 kD constituée de deux domaines A, et une chaîne légère de 71 ou 74 kDa composée par un domaine A et deux domaines C. Ces deux chaînes sont associées de manière non covalente à l'ion de calcium [21.26] (figures 7 et 8).

Le FV activé est présent dans la circulation sanguine sous forme de deux isomères nommés FV1 et FV2, résultant de la différence de glycosylation au niveau du domaine C2. Ces deux iso formes présentent des propriétés différentes: le FV2 a une grande affinité aux phospholipides anioniques et produit plus de thrombine que FV1 [21.26].

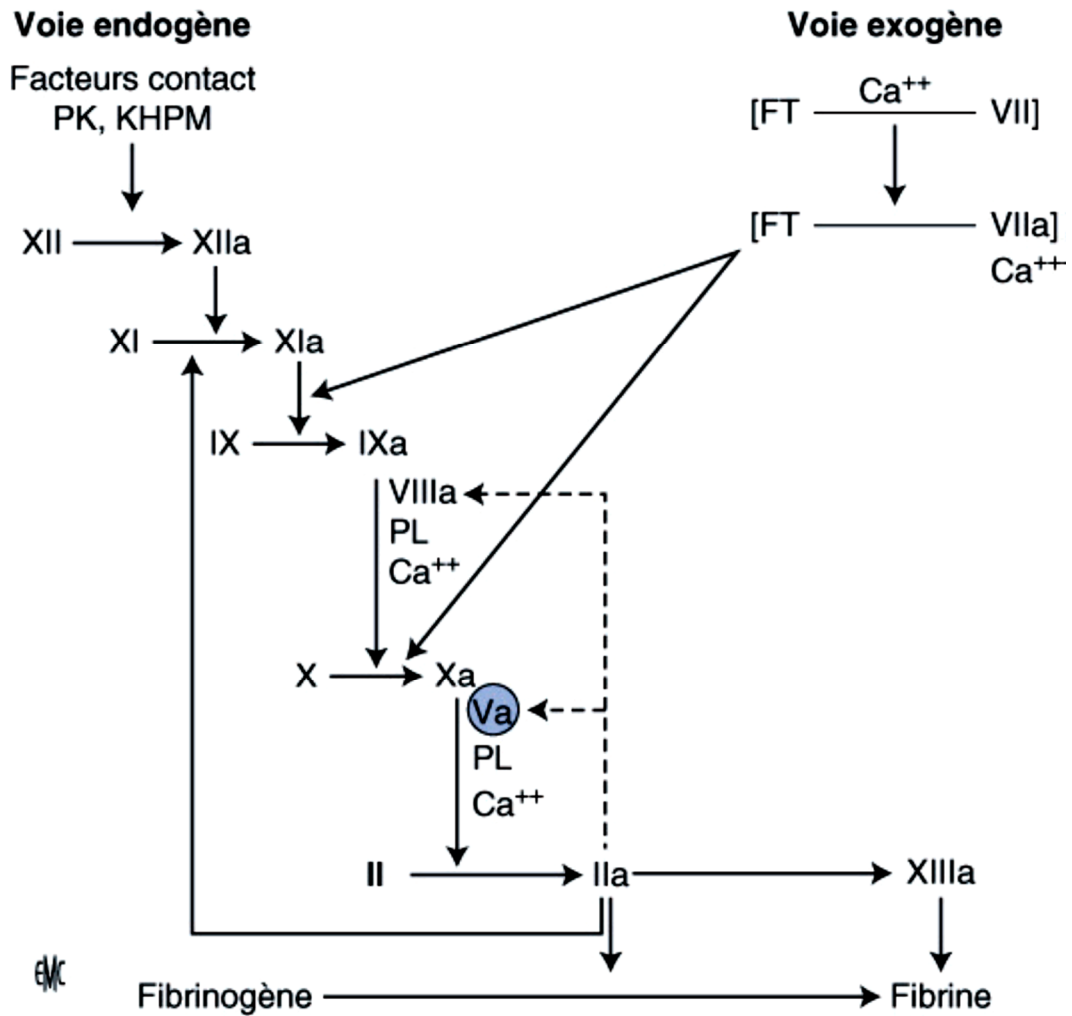


Figure 6 : Place du facteur V. FT : facteur tissulaire ; PK : prékallicréine ; KHPM : kininogène de haut poids moléculaire ; PL : phospholipides ; pointillés : rétro activation par la thrombine [32].

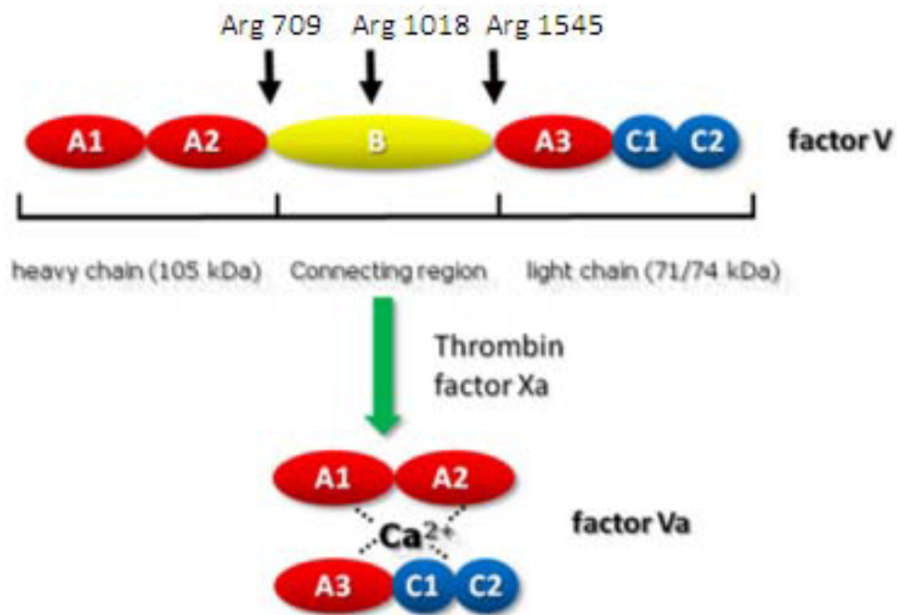


Figure 7 : Activation du facteur V [33]

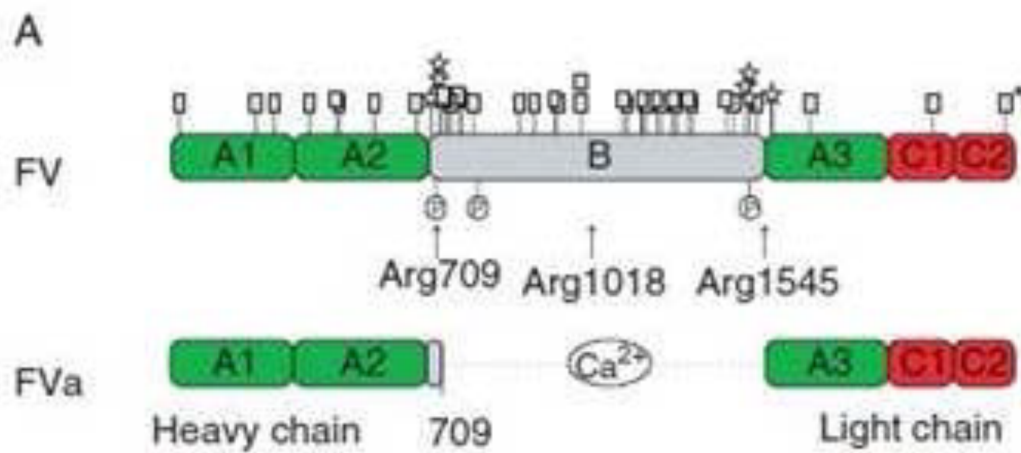


Figure 8 : Activation du FV [34]

4. Rôle de la proaccélérine dans la coagulation :

La coagulation peut être définie comme l'activation enzymatique séquentielle de sérines protéases présentes dans le plasma sous forme de zymogènes, avec l'intervention critique des cofacteurs non enzymatiques dont le FV fait partie (Figure 9) [28].

Le processus central de la coagulation est la génération de la molécule de thrombine ,enzyme clé de la coagulation, permettant la transformation du fibrinogène en fibrine et assurant la rétro activation et l'amplification des différentes étapes tant de la coagulation que de l'hémostase primaire [36].

La proaccélérine est un facteur de la coagulation, cofacteur enzymatique du facteur Xa, qui accélère considérablement l'activation de la prothrombine en thrombine. Son dosage est réalisé en deuxième intention devant un allongement associé du temps de

Quick (TQ) et du temps de céphaline plus activateur (TCA)[32].

Le FVa forme un complexe avec le facteur Xa en présence des phospholipides et du calcium (complexe prothrombinase) pour activer la prothrombine en thrombine qui joue un rôle central dans le processus de la coagulation, puisqu' elle va transformer le fibrinogène en fibrine ,amplifier sa propre formation et activer le système de la protéine C , du thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor(TAFi) et les plaquettes [28] .

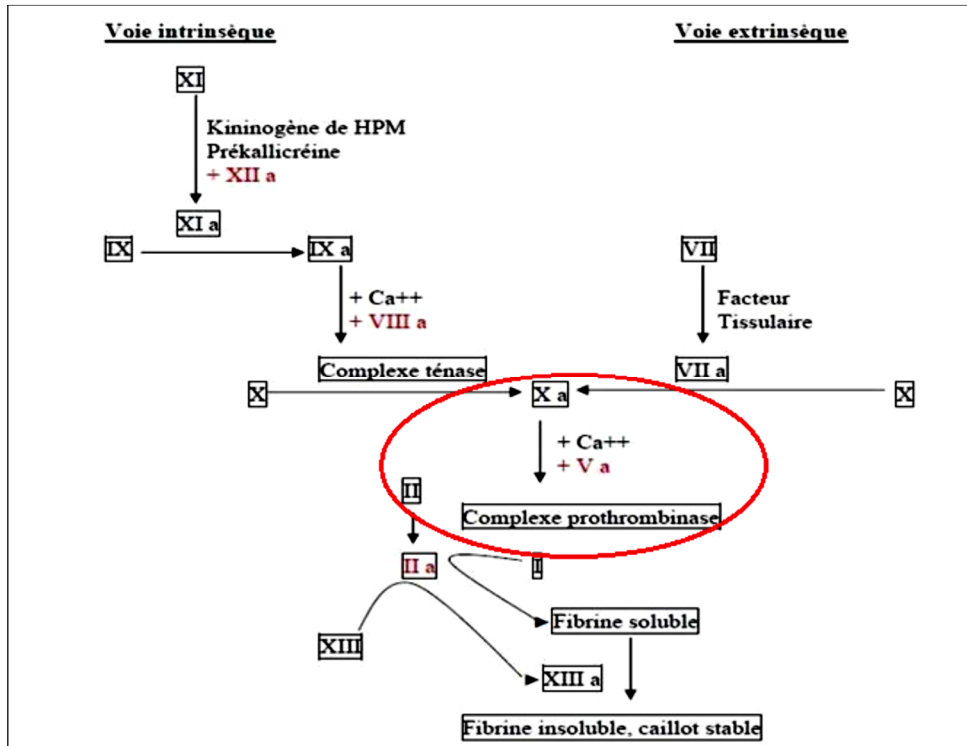


Figure 9 : Rôle du facteur V dans la cascade de la coagulation [35]

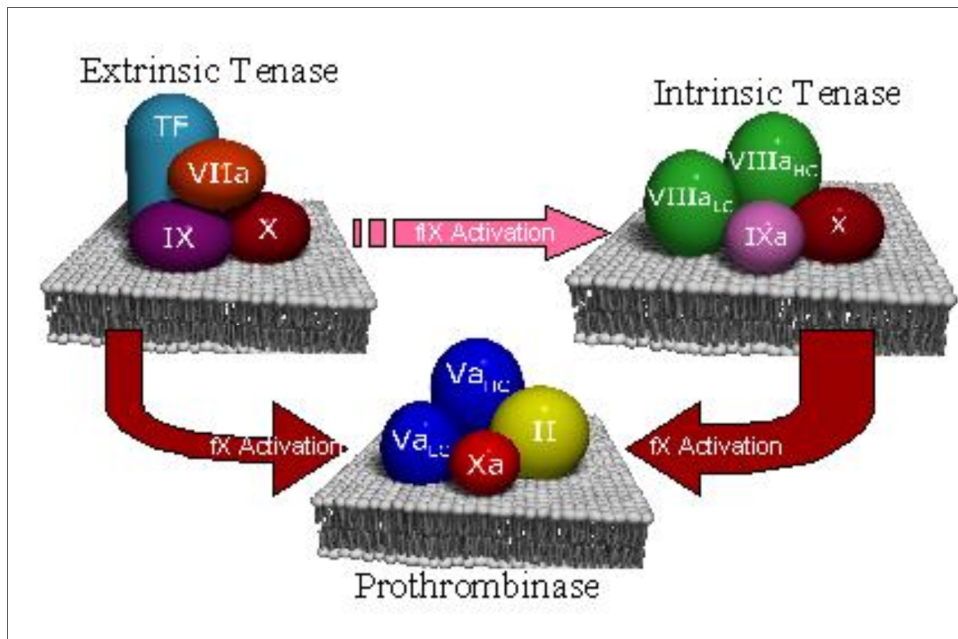


Figure 10 : Les complexes des cofacteurs impliqués dans coagulation [33].

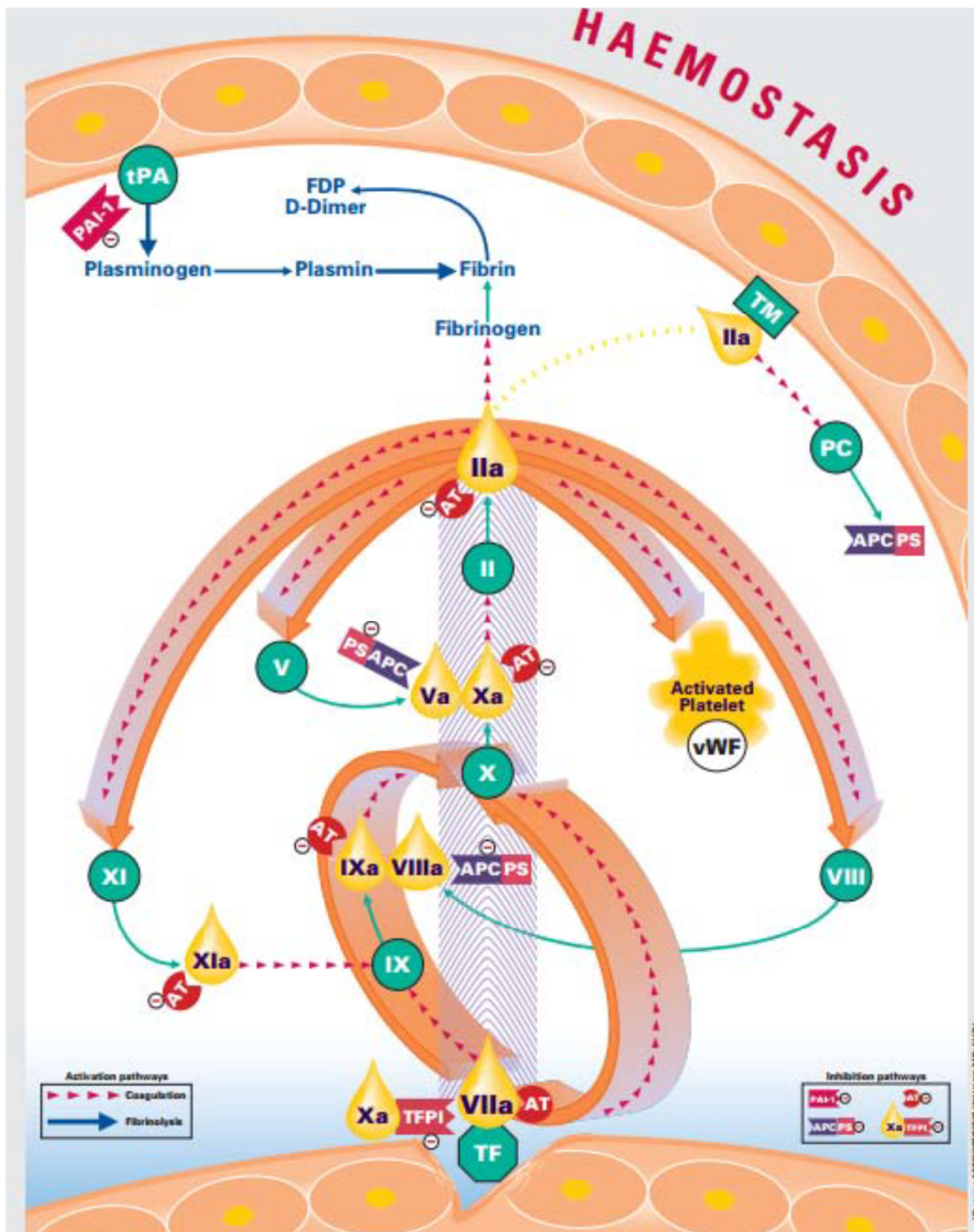


Figure 11: La cascade de la coagulation [37]

5. Inactivation de la proaccélélerine :

La proaccélélerine activée est régulée par la protéine C activée (PCA) (figure12) [32].

La proaccélélerine subit l'action protéolytique de la protéine C, activée elle-même par la thrombine en présence de la thrombomoduline (cofacteur vasculaire).

La protéine C circule sous forme inactive, son activation par la thrombine en protéine C activée (PCa) exige que la thrombine soit fixée sur un récepteur appelé la thrombomoduline. La PCa est un inhibiteur très puissant du FVa, son action est augmentée par son cofacteur, la Protéine S (PS)[38].

La PCa clive le FVa après les Arg 306,506 et 679. Le premier clivage au niveau de l'Arg 506 réduit l'activité du cofacteur et son affinité au FXa de 25 à 40 %. Le deuxième clivage après 306 donne une inhibition totale du cofacteur, alors que le dernier clivage après l'Arg 679 est le plus lent et n'apparaît pas important pour l'inactivation du FV [38].

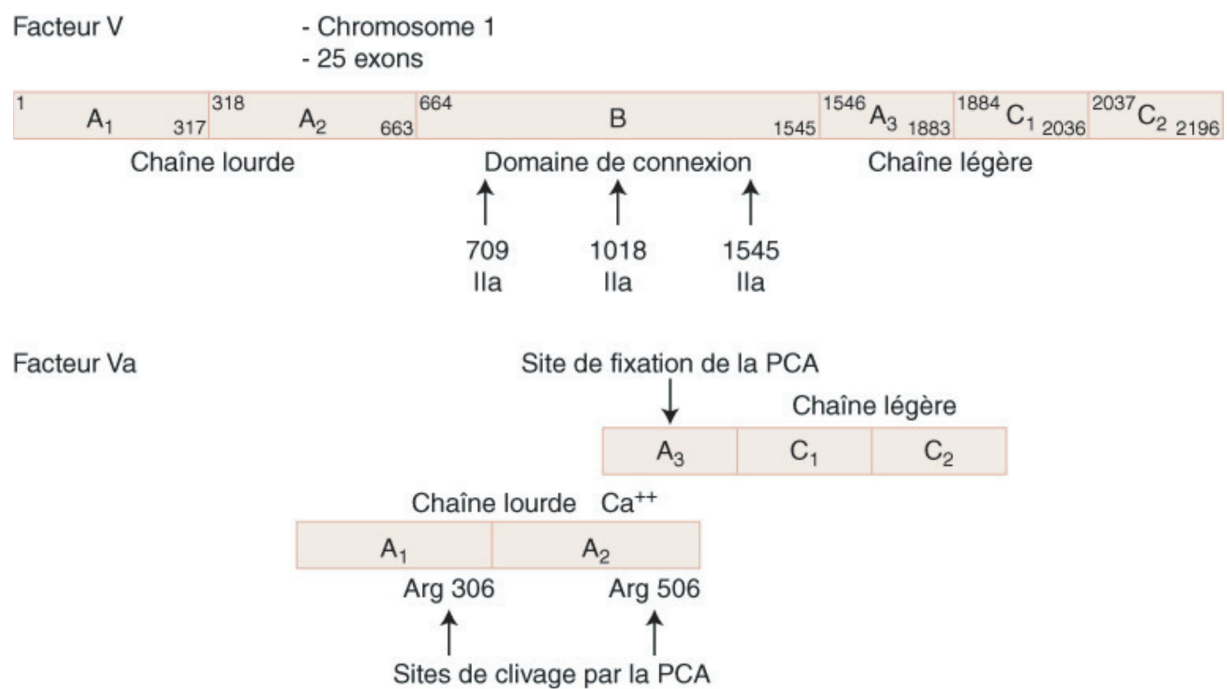


Figure 12 : Activation du facteur V et inactivation du facteur Va par la protéine C activée (PCA)[32].

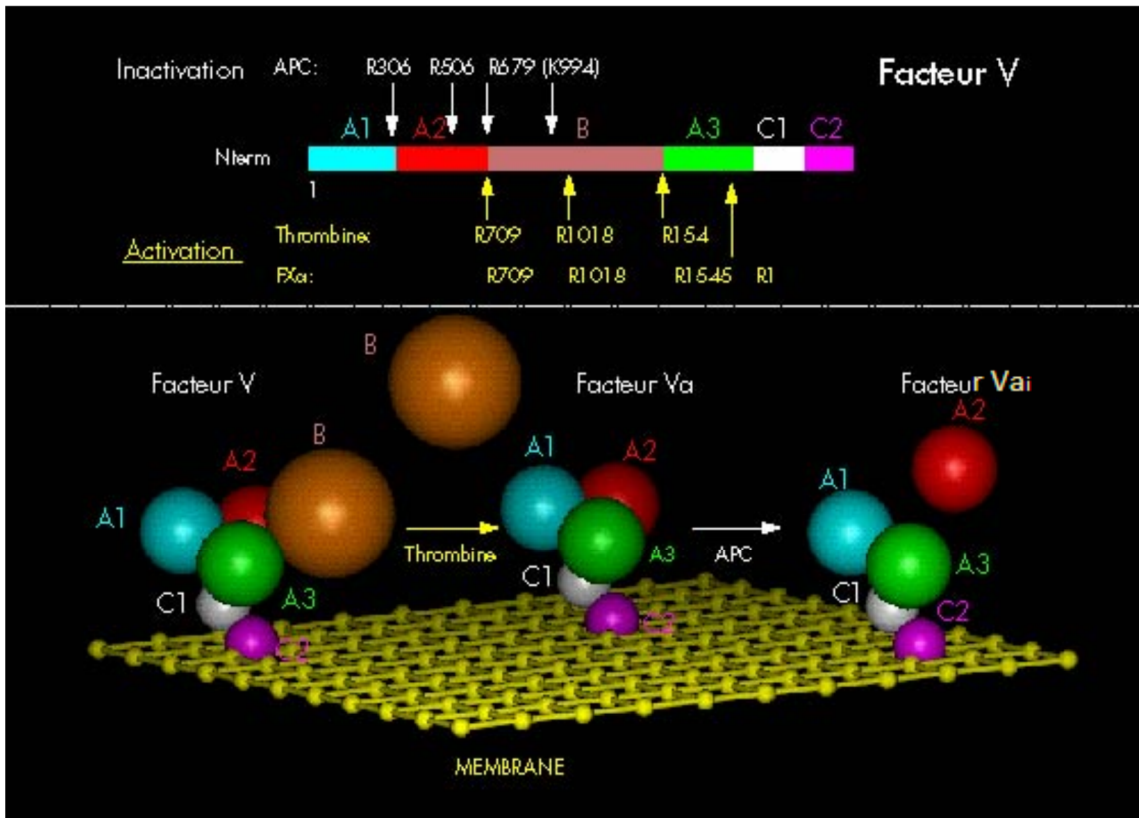


Figure 13 : Activation et inactivation du FV [38]

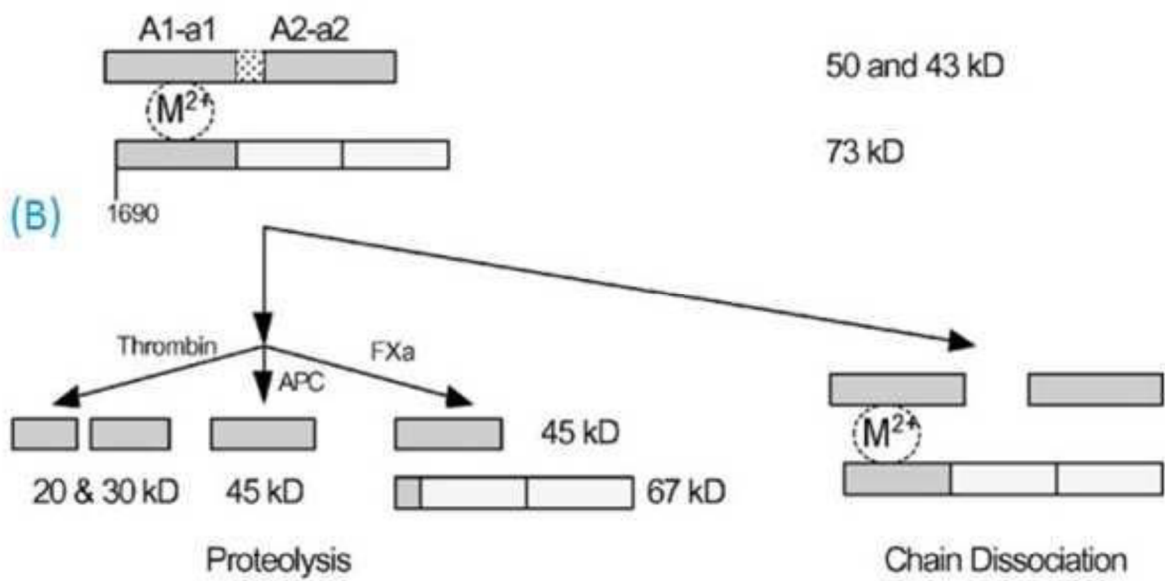
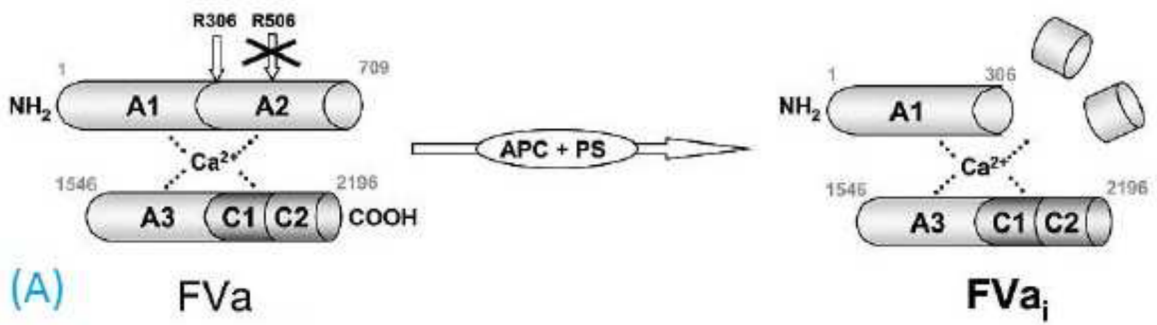


Figure 14 : structure schématique du facteur V activé et inactivé [26]

6. Anomalies de la proaccélérine

6.1. Aspect moléculaire :

Dans le domaine de la coagulation, un déficit isolé constitutionnel en protéine de la coagulation est lié à une anomalie du gène producteur de cette protéine [15].

Les déficits congénitaux du FV proviennent soit des mutations dans le gène du FV lui-même ou dans les gènes qui affectent le transport ou le stockage de FV[15] .

Vingt-six mutations responsables du déficit en facteur V ont été isolées à ce jour [39].

Des exemples de ces dernières sont les mutations dans LMAN1 ou MCFD2, qui conduisent au déficit combiné en FV et FVIII [15].

Les deux tiers des mutations responsables du DFV sont représentée par les non-sens [40].

Le 1/3 restant est représenté par des petites insertions, les mutations faux-sens dont la plupart sont regroupées dans les domaines A et C alors qu'aucune mutation n'est trouvée dans le domaine B [40].

À l'heure actuelle, aucune corrélation claire entre les génotypes et les phénotypes cliniques n'a été identifiée [15]. Les mutations non-sens, faux-sens, insertion, suppression et site d'épissage du gène du FV ont toutes été décrites [15].

Récemment, un cas a été publié ayant un taux de FV à 9% en rapport avec une suppression complète d'un allèle du FV avec une délétion du 1q sur le chromosome 1 associée à une mutation ponctuelle dans l'autre allèle du FV [15].

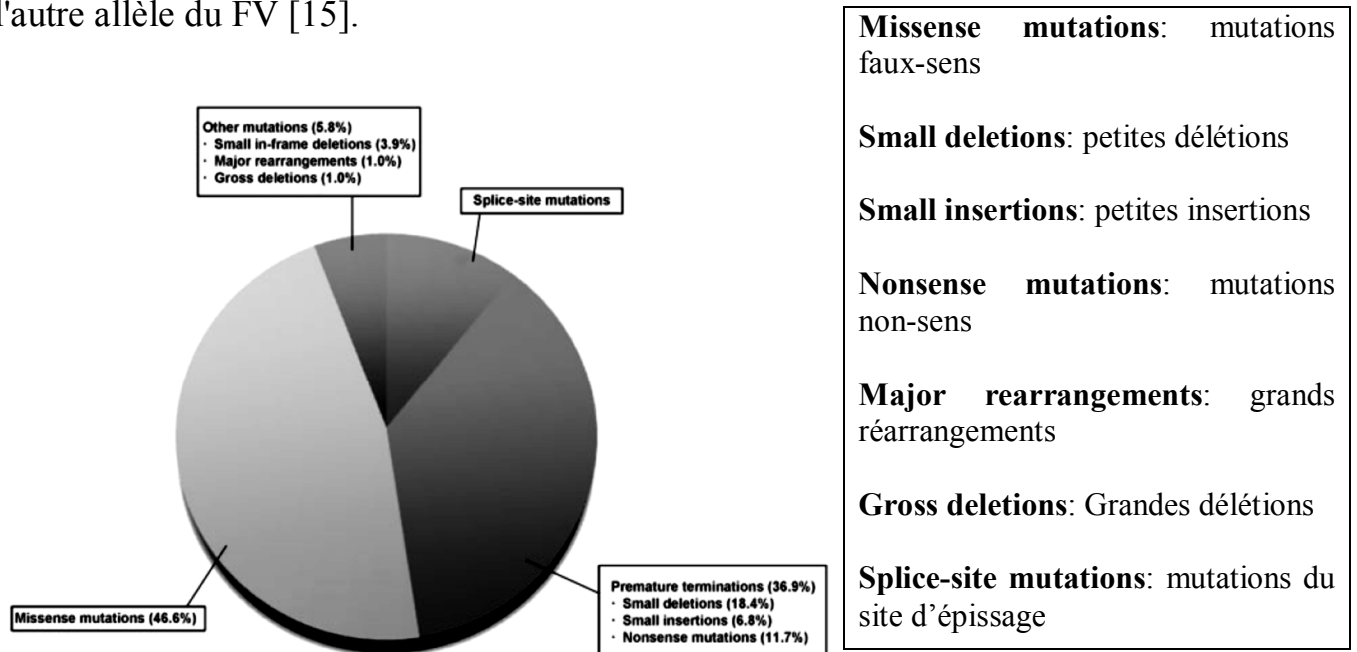


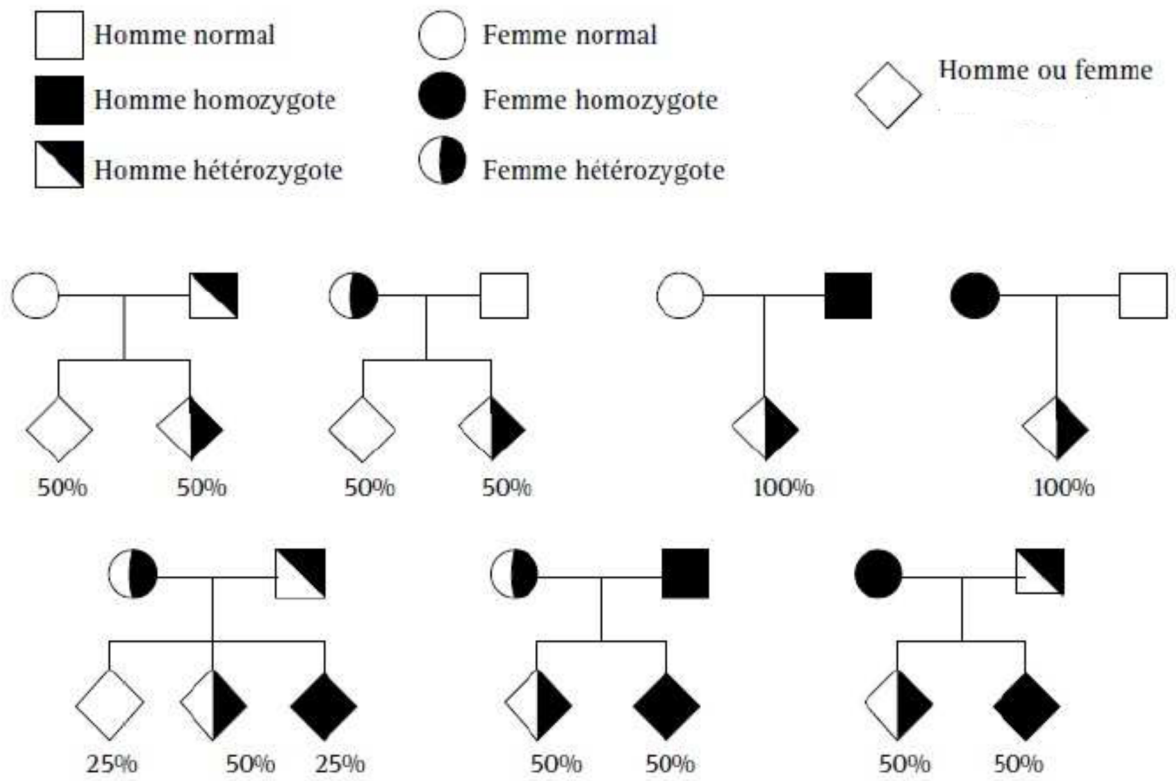
Figure 15 : différentes mutations responsables du déficit constitutionnel en proaccélérine [40].

6.2. La Transmission génétique :

Le déficit constitutionnel en proaccélérine est une affection génétique rare dont la mutation est transmise sur le mode autosomique récessif (figure 16).

Une augmentation de sa fréquence est observée dans les régions à forte consanguinité [4] .

En général , elle est symptomatique à l'état homozygote [2].



homozygote = les deux gènes sont atteints
 hétérozygote = seulement un des deux gènes est atteint

Figure 16 : Schéma représentant la transmission génétique sur le mode autosomique récessif [41].

6.3. Physiopathologie de l'hémorragie :

Les déficits en proaccélérine sont de 2 types : type 1 (quantitatif) avec un taux très bas de facteur V fonctionnel et type 2 (qualitatif) avec un taux normal ou légèrement diminué de facteur V mais une réduction de l'activité coagulante [25].

Les hémorragies sont d'autant plus sévères que le taux de facteur V est plus bas [25] .

Ainsi le syndrome hémorragique est corrélé au taux de facteur V plaquettaire [32].

La proaccélérine est une protéine pivot de l'hémostase, son rôle est crucial dans la voie procoagulante et anticoagulante (voie de la protéine C) , elle est un facteur de la coagulation, cofacteur enzymatique du facteur Xa (qui accélère considérablement l'activation de la prothrombine en thrombine) [32].

Une fois activée par la thrombine en facteur Va, ce dernier forme un complexe avec le facteur Xa, en présence de phospholipides et de calcium, (complexe prothrombinase) pour activer la prothrombine en thrombine qui joue un rôle central dans le processus de coagulation, puisqu'elle va transformer le fibrinogène en fibrine [42].

En cas de déficit en facteur V de coagulation, le complexe prothrombinase ne va pas se former correctement ce qui va empêcher l'activation de la prothrombine en thrombine et la transformation du fibrinogène en fibrine. Par conséquent le processus de coagulation va être interrompu donnant place à l'hémorragie (figure 18) [35] .

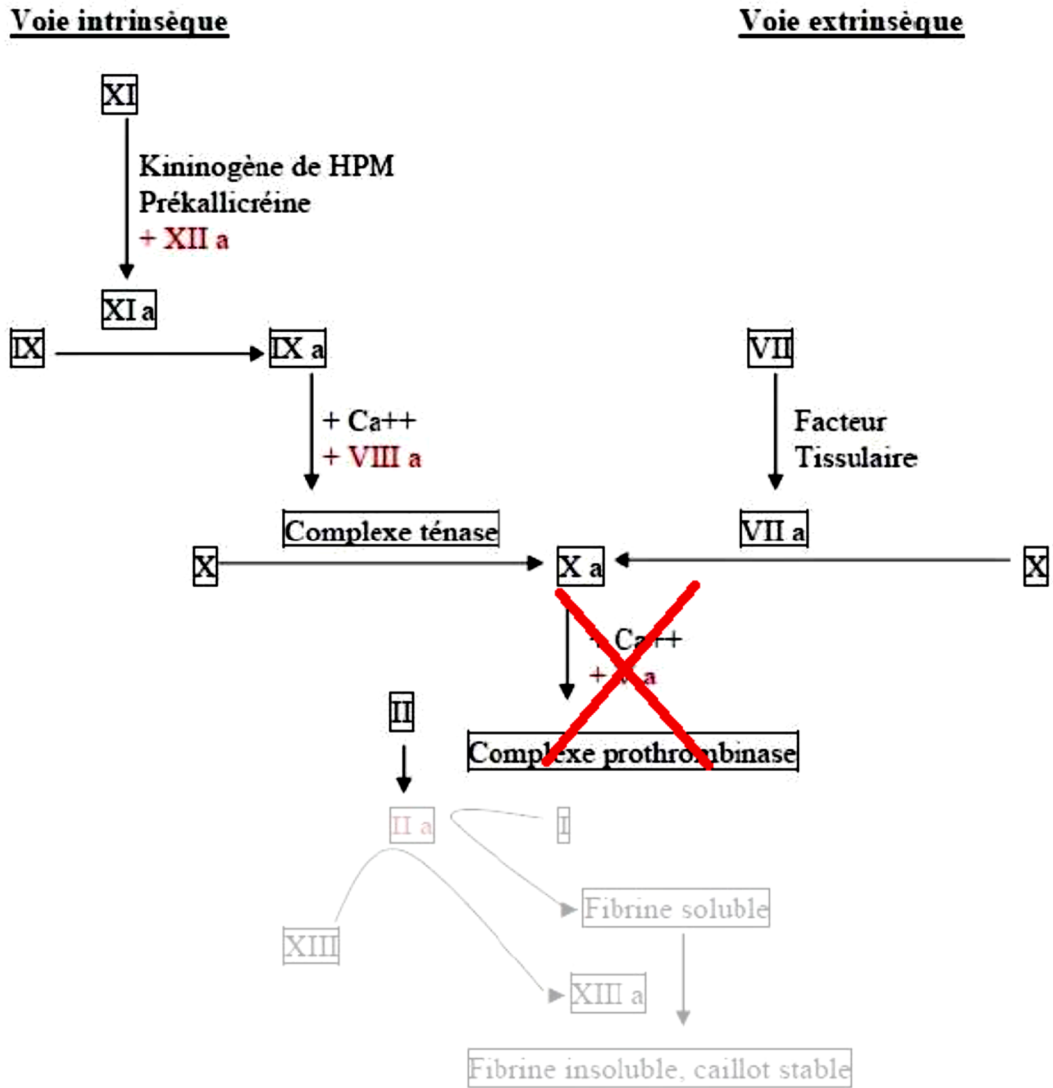


Figure 17 : physiopathologie des manifestations hémorragiques dans le déficit en proaccélélerine [35].



Manifestations
cliniques



Plus de 200 patients atteints du déficit en FV ont été décrits dans la littérature [15].

Les patients ayant un déficit constitutionnel en FV peuvent être asymptomatiques comme ils peuvent présenter des signes hémorragiques [15].

Le déficit congénital en proaccélérine peut se manifester à tout âge par un syndrome hémorragique de sévérité variable [25]. Ce syndrome hémorragique est corrélé au taux de facteur V plaquettaire [32].

Les manifestations hémorragiques les plus classiques sont les épistaxis, les ecchymoses, le saignement des muqueuses et des tissus mous, ainsi que les hémarthroses [25].

Contrairement aux hémophilies A et B qui se manifestent le plus souvent par des hémarthroses [15].

Les méno-métrorragies sont fréquentes chez les jeunes filles et les femmes, ainsi que les saignements prolongés après un acte invasif (circoncision, extraction dentaire), en postopératoire, en post-partum ou après un traumatisme [25].

Les formes les plus sévères se manifestent tôt dans l'enfance, avec un risque élevé d'hémorragies intracrâniennes, pulmonaires ou gastro-intestinales [25].

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

➤ **Saignements extériorisés :**

Tableau II : les saignements externes les plus fréquents en DFV [14,15,40].

Hémorragies cutanées	Hémorragies muqueuses
Ecchymoses Saignements prolongés après blessure	Epistaxis Hématémèses et mélénas Hématurie, Ménorragies Gingivorragies

➤ **Saignements profonds :**

Représentés par des hémarthroses qui se produisent chez moins d'un tiers des patients et aussi des hématomes musculaires surtout aux sites d'injection [15,43 ,27] .

➤ **Saignements provoqués par un acte chirurgical :**

Environ 60-80% des patients présentent des saignements prolongés suite a un acte chirurgical, principalement : Des saignements après extraction dentaire, des saignements après intervention chirurgicale, des hémorragies du post-partum et des saignements après circoncision chez les garçons [26, 44, 45].

Comme toute pathologie congénitale, les patients présentant un déficit constitutionnel en facteur V de coagulation sont sensés présenter des manifestations hémorragiques à un âge précoce [19, 46]. La plupart des patients dans le registre iranien avaient des symptômes cliniques avant l'âge de 6ans [15, 10].

Le registre nord-américain n'a pas précisé la moyenne d'âge de découverte de cette pathologie de coagulation, mais il a permis d'affirmer que les 3/4 du groupe sévèrement touché (les homozygotes présumés) étaient symptomatiques et présentaient des épisodes hémorragiques, alors que le 1/4 des patients du même groupe ont été diagnostiqués en raison de l'histoire familiale [15].En

revanche, la plupart des patients atteints de la forme légère (hétérozygotes présumés) dans ce registre ont été diagnostiqués en raison d'une enquête familiale (44%), lors d'un bilan préopératoire (39%), et seulement 17% présentaient des signes hémorragiques [15 , 46].

Selon les données du registre nord-américain, dans le groupe où les patients avaient une atteinte sévère, 44% des épisodes hémorragiques étaient cutanéomuqueux, 23% articulaires et musculaires, 19% dans le tractus urogénital, 6% dans le tractus gastro-intestinal, et 8% au niveau du système nerveux central. Dans le groupe où l'atteinte est modérée, les manifestations hémorragiques étaient faites de 62% des saignements cutanéomuqueux, de 19% de saignement de l'appareil locomoteur et génital [15, 10].

Dans une cohorte iranienne, 45% des patients avaient des épistaxis et des saignements de la muqueuse buccale, 29% avaient des hématomes musculaires, et 26% avaient hémarthroses, des hémorragies gastro-intestinales, génito-urinaires et du système nerveux central. , 50% des femmes avaient des ménorragies, 43% avaient des saignements post-partum [15].

Nous notons par ailleurs que ce déficit est peu diagnostiqué, par l'absence de signes cliniques graves induisant une absence de consultation médicale, ou diagnostiqué à tort comme hémophilie A mineure (Déficit en facteur VIII) ou trouble d'hémostase primaire [30, 47].

Tableau III : Manifestations cliniques chez les patients avec déficits rares [1].

	Afib	Hypofib	Dysfib	FII	FV	FVII	FX	FXI	FXIII	FV-FVIII	Fact vit K
Symptômes											
Épistaxis	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++
Cavité orale	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	++
Cutanés, ecchymoses	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++
Hématurie	0 (+)	0	0 (+)	++	0 +	+	+ (+)	0	+ (+)	0	
Gastro-intestinal	++	+	+	++	+	++	++ (+)	++	+ (+)	0	++
Articulations	+++	+	+	+++	+ (+)	++	+++	+++	+ (+)	+	++
Muscles	+++	+++	+	++	++	++	++	+	+++	+	
SNC	++	++		++	+	+ (++ VII <2 %)	++	0	++ (+)	0	++
Cordon ombilical	+++	+++		++	0	+	++	0	+++	0	++
Ménorragies	+++	++		+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++
Hém post-partum	Oui	Oui	Oui	Non ?	Oui	++	Oui	Oui	Oui	+++	Oui
Autres	ETE, FCS	FCS	ETE 20 %			ETE	FCS		Retard		
			Retard						cicatrisation		
			cicatrisation						FCS		
Corrélation/taux	Forte				Mauvaise	Mauvaise	Forte	0	Forte	Bonne	
Initiation											
Traumatiques	70 %	80 %	40 %					+++		+++	
Spontanés	30 %	20 %	60 %		99 %	60–80 %	80 %	Rares	70 %		

Rares <10%: +; Occasionnels 10–30%: ++; fréquents >30%: +++; Afib: afibrinogénémie; Hypofib: hypofibrinogénémie; Dysfib: dysfibrinogénémie; Fact vit K: facteurs vitamino-K-dépendants; SNC: système nerveux central; ETE: événement thromboembolique; FCS: fausse couche spontanée; Hém post-partum: hémorragie du post-partum.



*Diagnostic
biologique*



1. Bilan d'orientation :

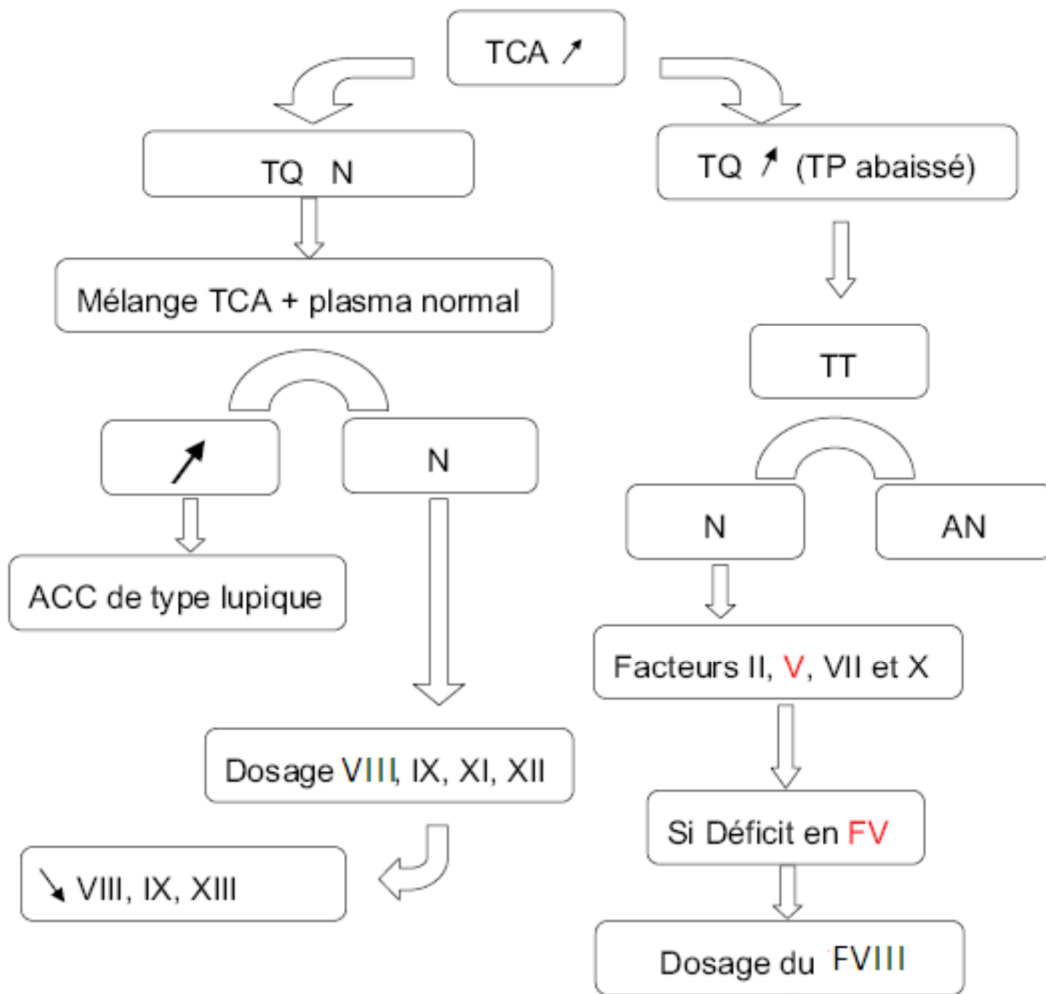
Le diagnostic du déficit constitutionnel en facteur proaccélélerine doit être suspecté devant l'allongement de temps de Quick (TQ) > 15 sec associé à un temps de céphaline avec activateur (TCA) allongé avec un Ratio entre $>1,2$ chez l'adulte; $>1,3$ chez l'enfant corrigé par addition du plasma normal (indice de Rosner < 12 en faveur d'un déficit en facteurs de la coagulation) [48].

Le taux de fibrinogène est normal pour éliminer une hypo ou afibrinogénémie [15].

Le temps de saignement (selon la méthode d'IVY incision 3 points) et la numération plaquettaire sont normaux [19].

Le bilan hépatique est normal [15].

Si le taux de FV est bas, il faut éliminer une coagulopathie de consommation, une hépatopathie, un déficit combiné en FV et FVIII, et la présence d'anticorps acquis anti-FV, avant de retenir le diagnostic [5].



TCA : temps de céphaline / activateur TQ : temps de Quick
 TT : temps de thrombine ACC : anticorps circulants

Figure 18: Arbre décisionnel devant un allongement du TCA [35].

2. Bilan de confirmation :

Le diagnostic du déficit constitutionnel en proaccélérine est posé si le déficit persiste sur deux prélèvements espacés avec une baisse isolée du taux plasmatique du FV en général

< 70% avec l'absence de toute cause secondaire de ce déficit [1 , 32].

L'histoire clinique est généralement utile pour distinguer entre DFV congénitale et acquis. Les inhibiteurs sont le plus souvent associés à des pathologies auto-immunes ou néoplasiques sécrétant les anticorps anti FV. Si un inhibiteur est suspecté, sa présence doit être confirmée par une étude de mélange et le titre d'inhibiteur déterminée avec un dosage Bethesda [15].

Un dosage de FVIII est nécessaire de distinguer un déficit isolé FV du déficit combiné de FV et FVIII[15].

Les taux des autres facteurs de la coagulation sont normaux (surtout le FVIII et les facteurs vitamine-K dépendants)[43].

En fonction du taux du facteur V, on distingue [32] :

- < 0,01 UI/ml, déficit majeur ;
- de 0,01 à 0,20 UI/ml, déficit mineur ;
- de 0,20 à 0,40 UI/ml, déficit modéré ;
- de 0,40 à 0,70 UI/ml, taux limite.

IL faut également réaliser un dosage du facteur V antigène pour typer le déficit [32] :

- déficit en facteur V de type I quantitatif (V antigène diminué)
- déficit en facteur V de type II qualitatif (V antigène normal).

Les séries publiées de patients ayant le DFV sont rares et discordantes : pour certains, la moitié d'entre eux souffriraient de saignements essentiellement cutanéomuqueux, mais dans d'autres séries, la majorité des patients serait totalement asymptomatique même avec un taux effondré du FV, témoignant l'absence de corrélation entre le taux du FV plasmatique et l'expression clinique de cette pathologie [1].

Ainsi un taux inférieur à 0,10 UI/ml peut être à l'origine d'un syndrome hémorragique, mais certains patients avec une activité coagulante du facteur V inférieure à 0,05 UI/ml, voire inférieure à 0,01 UI/ml sont asymptomatiques. Le syndrome hémorragique est corrélé au taux de facteur V plaquettaire [32].

Il a été évoqué que les taux de FV plaquettaire résiduels, non dosables en routine, puissent moduler l'expression clinique hémorragique et c'est ce qui fait qu'il n'y a pas de corrélation entre le taux du FV et la gravité des signes hémorragiques [1].

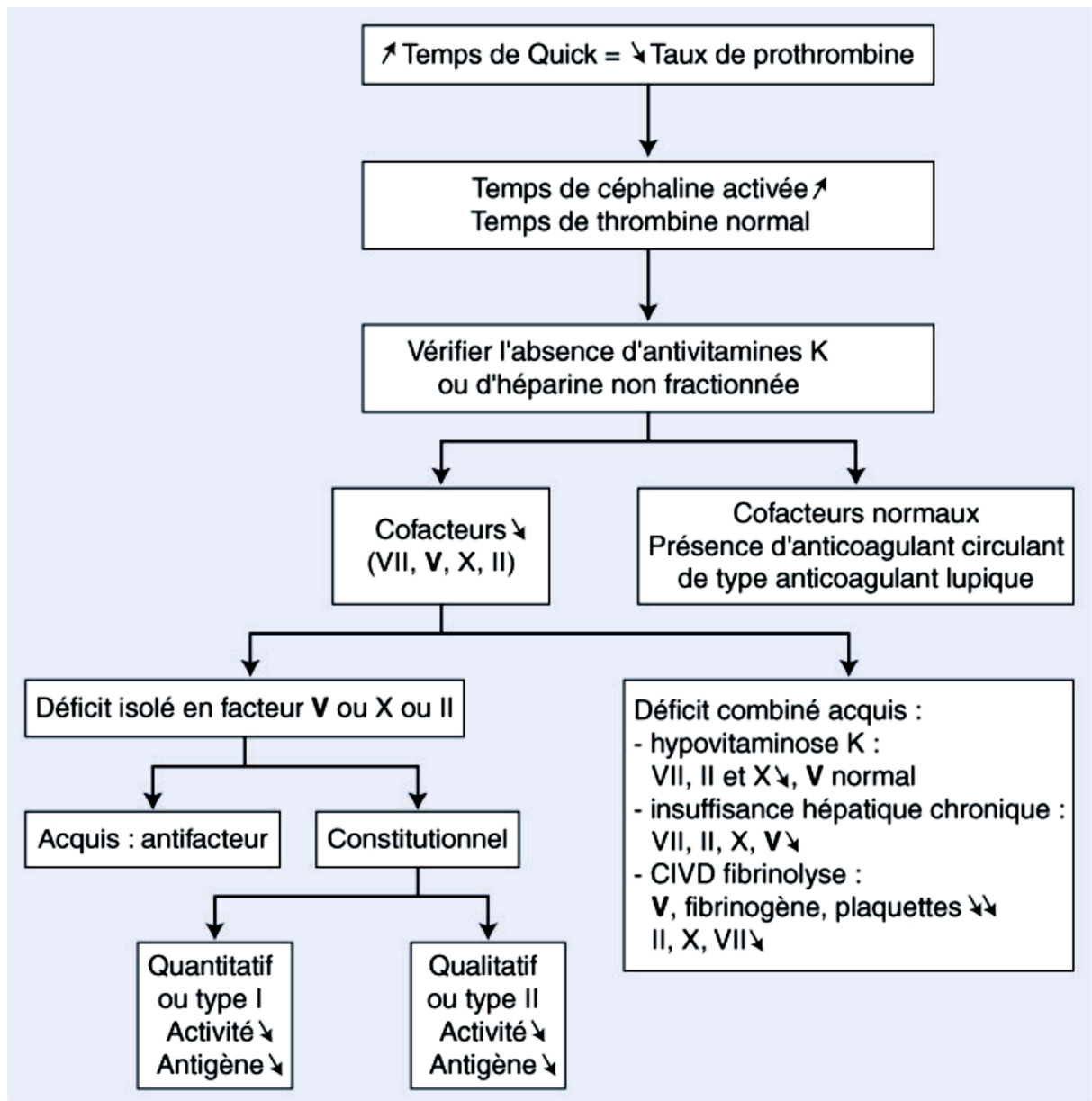


Figure 19: Arbre décisionnel : Allongement associé du temps de Quick et du temps de céphaline plus activateur. AVK : antivitamines K ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminé [32].

3. Diagnostic prénatal :

Les taux du FV obtenus en prénatal doivent être interprétés avec prudence, car ces derniers semblent être régulés par le développement intra-utérin [15].

À 19-23 semaines de gestation, le taux de FV moyen est de 32,1%, alors qu'il est de 48,9% à 30-38 semaines et de 89,9% à terme [15].

Cependant un diagnostic prénatal est possible si les mutations sont connues chez les 2 parents et si les moyens sont disponibles pour séquencer l'acide désoxyribonucléique (ADN) fœtal [25].



*Diagnostic
différentiel*



1. Déficit combiné en facteur V et VIII :

Les anomalies autosomiques, récessives et rares de la coagulation, telles que l'afibrinogénémie, les déficits isolés en facteurs II, V, VII, X, XI, et XIII, sont dues à un défaut dans le gène responsable de leurs productions respectives, ce qui provoque un déficit en un seul facteur de la coagulation du sang [4,49].

Le déficit combiné en facteurs V et VIII (DF5F8) s'écarte de ce schéma, car il s'agit-là d'une seule anomalie autosomique récessive responsable de la réduction des taux sanguins de ces deux protéines codées par des gènes différents, l'un sur le chromosome 1 (facteur V) et l'autre sur le chromosome X (facteur VIII) [49]. Les deux parents doivent être porteurs des gènes défectueux pour transmettre la maladie à leurs descendants [4].

Le DF5F8 a été décrit pour la première fois en 1954, mais les mécanismes moléculaires qui la sous-tendent n'ont été compris qu'en 1998, grâce au clonage positionnel [4].

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence d'une baisse concomitante des taux plasmatiques des deux facteurs de la coagulation FV et FVIII (en général compris entre 5 % et 20 %) [4].

Ce déficit combiné est extrêmement rare dans la population générale [25].

La prévalence du DF5F8 est estimée à 1 pour 1 000 000 au sein de la population générale. Elle est cependant plus élevée dans les régions où les mariages consanguins se pratiquent encore [4].

La plupart des patients ayant cette pathologie qui ont été décrits dans la littérature sont originaires de la région méditerranéenne, y compris la Tunisie,

l'Italie et la Turquie. D'autres cas ont été signalés en Inde, Japon, l'Amérique du Nord et en Europe [47, 50, 51]

Le déficit combiné en FV et FVIII est dû à des mutations sur le(s) gène(s) de protéines impliquées dans le transport intracellulaire des FV et FVIII, Leguminous Mannose-Binding Lectin (LMAN 1) et Multiple Coagulation Factor Deficiency gene 2(MCFD 2) [52] .

Les symptômes hémorragiques spontanés les plus fréquents sont les saignements cutanéomuqueux et les hémarthroses. L'association des deux déficits n'augmente pas la sévérité des manifestations hémorragiques comparée à un déficit isolé en facteur V ou facteur VIII [1].

L'association des deux déficits n'augmente pas la sévérité des manifestations hémorragiques comparée à un déficit isolé en FV ou FVIII [52].

Le traitement des épisodes hémorragiques nécessite une source à la fois du FV et FVIII [4].

2. Déficit constitutionnel en facteurs vitamine K dépendants:

Le déficit combiné en facteurs dépendants de la vitamine K (FKD) est un trouble de coagulation héréditaire très rare qui est dû à une anomalie simultanée des facteurs II, VII, IX et X [1].

Pour que la séquence d'interactions qui constitue la cascade de coagulation puisse se dérouler correctement, ces quatre facteurs doivent être activés par une réaction chimique impliquant la vitamine K. Lorsque cette réaction ne se produit pas comme elle le devrait, le processus de coagulation est bloqué et il n'y a pas de formation de caillot.

Le déficit FKD est un trouble autosomique récessif ce qui veut dire que les deux parents doivent être porteurs du gène défectueux pour pouvoir le transmettre [1].

Comme tous les troubles autosomiques récessifs, ce déficit très rare est plus répandu là où les mariages consanguins sont fréquents [1].

Ce sont des mutations des gènes codant pour les enzymes responsables des modifications post-transcriptionnelles des facteurs FKD, ou du gène impliqué dans le métabolisme de la vitamine K qui sont en cause, Gamma glutamyl carboxylase (GGCX) et Vitamine K epoxide réductase complex subunit 1 (VKORC1) [1].

Les symptômes du déficit FKD varient beaucoup d'une personne à l'autre mais ils sont en général légers. Il faut faire la distinction entre les symptômes qui surviennent à la naissance et ceux qui apparaissent à tout autre âge en raison d'une situation particulière. On distingue:

Symptômes fréquents :

- saignement du cordon ombilical, à la naissance
- hémarthroses
- saignements dans les tissus mous et les muscles
- hémorragies gastro-intestinales
- ecchymoses fréquentes
- saignements excessifs après une chirurgie

Symptômes rares :

- les hémorragies intracrâniennes

Les personnes qui présentent un déficit important peuvent avoir des saignements graves, mais les symptômes les plus sévères sont plutôt rares et n'apparaissent que si les taux des facteurs en cause sont vraiment très bas [1].

3. Déficit acquis en facteur V de coagulation :

Les inhibiteurs acquis les plus fréquents des facteurs de coagulation sont des inhibiteurs du facteur VIII que l'on trouve la plupart du temps chez des patients hémophiles. Des inhibiteurs d'autres facteurs de coagulation, notamment du facteur V, sont relativement rares. Au meilleur de notre connaissance, 159 cas de déficit acquis en FV ont été rapportés dans la littérature [53].

Bien que les mécanismes précis du développement des inhibiteurs du FV restent à élucider, des études antérieures du déficit acquis en FV ont proposé trois mécanismes distincts: les auto anticorps spontanés, des anticorps FV anti bovine réactions croisées et allo-anticorps [53].

Le déficit acquis en FV est une affection rare; Par conséquent, les conditions relatives à la formation d'inhibiteurs, ainsi que les manifestations cliniques typiques et les modalités de traitement optimales ne sont pas entièrement comprises [53].

Le déficit acquis en facteur V est une pathologie souvent idiopathique mais il peut survenir au décours d'une grossesse ou d'un geste chirurgical, être associé à une pathologie auto-immune ou néoplasique, il peut apparaître au cours de certaines infections spécifiques (Sida et tuberculose) être provoqué par l'utilisation de colles biologiques contenant de la thrombine bovine ou des antibiotiques (aminosides, bêtalactamines, chloramphénicol) [54] .

Malgré un taux similaire de FV plasmatique, certains patients peuvent être asymptomatiques alors que d'autres présentent des saignements importants. Les signes hémorragiques les plus souvent décrits sont des hémorragies du site opératoire, des hématuries, des hémorragies digestives, des épistaxis, des gingivorragies et des hémorragies intracrâniennes [55].

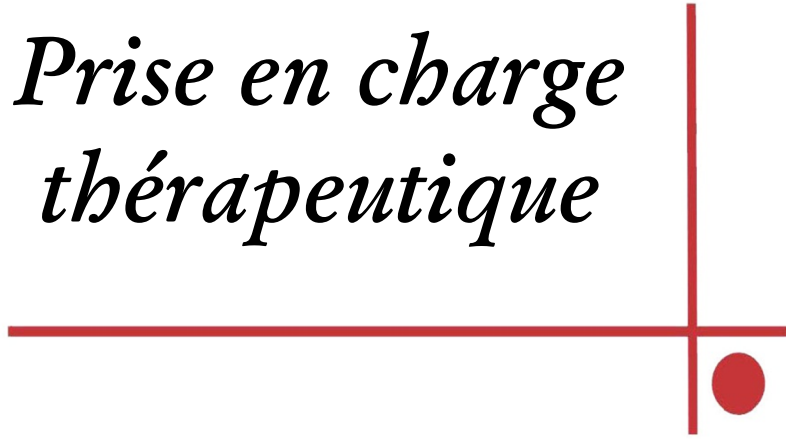
Cette hétérogénéité peut être expliquée par les différents épitopes fonctionnels contre lesquels les anticorps anti-FV peuvent être dirigés. Il a été démontré que les déficits acquis en FV accompagnés d'une symptomatologie hémorragique importante sont souvent liés à des anticorps dirigés contre la région Gly2037-Lys2087 du domaine C2 du facteur V qui interfère sur la capacité de fixation du FV aux phospholipides cellulaires [56].

Par ailleurs, le FV intraplaquettaire peut jouer un rôle non négligeable dans la symptomatologie des déficits acquis en FV ; En effet, environ 25 % du FV est stocké dans les granules alpha des plaquettes [12] et de fait naturellement protégé contre l'effet neutralisant des inhibiteurs anti-FV. Il a été ainsi rapporté qu'un patient avec des anticorps anti-FV responsables d'un déficit plasmatique sévère en FV, pouvait être asymptomatique du fait de l'activité protégée du FV intraplaquettaire [57].

La prise en charge thérapeutique du déficit acquis en FV comprend deux volets mais ne fait pas l'objet de consensus compte tenu de la rareté de la pathologie et des données limitées de la littérature. Le premier volet concerne le traitement de l'hémorragie aiguë où les concentrés plaquettaires ont montré une efficacité supérieure à celle du PFC car le FV intra plaquettaire pourrait être moins sensible à l'effet neutralisant des anticorps [54]. Le second volet thérapeutique concerne le traitement immunologique avec une efficacité clinique et biologique rapportée, sur des cas cliniques ou de petites séries, pour les perfusions d'immunoglobulines, les plasmaphérèses, la corticothérapie seule ou associée au cyclophosphamide, et plus récemment le rituximab. Dans la majorité des cas, les anticorps disparaissent spontanément en quelques mois sans nécessité de traitement immunologique [54].



*Prise en charge
thérapeutique*



Il s'agit d'un traitement substitutif du facteur V en fonction de la nature du saignement et du taux plasmatique de ce facteur sachant qu'il n'existe pas de concentré du FV [58].

1. Les produits disponibles pour le traitement du DFV :

1.1. Le plasma frais congelé :

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 en cause [48].

Vu l'indisponibilité des concentrés en FV ne sont pas disponibles, le PFC est donc le seul traitement disponible s'il faut corriger le déficit [59].

La demi-vie du facteur V étant de 12 à 36 heures, une perfusion de 15 à 20 ml/Kg de PFC est suffisante. Si un acte invasif est prévu, il faut répéter cette perfusion tous les jours afin de maintenir le taux de facteur V supérieur à 20 % [43].

L'utilisation d'une grande quantité de plasma conduit à une surcharge de volume sanguin et a parfois besoin d'être corrigé par les diurétiques ou même l'échange du plasma qui a été utilisé avec succès pour contourner cette complication [15].

1.2. Transfusion plaquettaire :

Les transfusions de plaquettes peuvent fournir une source de FV qui est plus résistante à l'inhibition par les anticorps circulants [15].

Ainsi la transfusion de concentrés plaquettaires peut-être utile, en complément du PFC dans les hémorragies sévères [43].

1.3. Le FVIIa recombinant:

Le FVIIa recombinant est une alternative possible au PFC dans le cadre du traitement du DFV [19], qui est actuellement seulement approuvé pour une utilisation chez les patients présentant un déficit en FVII et les patients avec des inhibiteurs.

Le mécanisme d'action de ce produit est inconnu, mais il est considéré comme lié à l'injection massive de 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 [15].

Tableau IV : Thérapeutiques utilisables selon le type de déficit [1].

	Fibrinogène										
	Afib	Hypo fib	Dysfib	FII	FV	FVII	F X	FXI	FXI II	FV-FVIII	Fact vit K
Facteur spécifique	+	+	+	Non	Non	+ rFVIIa	+	+	+	VIII	
PFC	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CCP	Non	Non	Non	+	Non	+	+	Non	Non	Non	+
Antifibrinolytique	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Autres possibilités	Glue fibrine	Glue fibrine	Glue fibrine		Plaq			rFVIIa	Plaq	DDAVP pour FVIII	Vit K

PFC:plasma frais congelé; CCP:concentrés de complexe prothrombinique; Plaq:plaquettes; rFVIIa:facteurVII activé recombinant; vit K:vitamine K; Afib:afibrinogénémie; Hypofib:hypofibrinogénémie; Dysfib:dysfibrinogénémie; Fact vit K:facteurs vitamino-K-dépendants.

2. Schéma thérapeutique :

Le PFC est administré afin d'augmenter le niveau du FV au moins 25 UI/dL. La dose initiale doit être 15-20 ml/kg, suivi par des petites quantités, tels que 5 ml/kg toutes les 12 h, le réglage de la posologie est fait sur la base des niveaux du FV, du taux de prothrombine et du TCA [4].

Les interventions chirurgicales doivent être précédées par l'administration du PFC toutes les 12 h pour atteindre des niveaux minimales du FV de 25 UI/dL, maintenues jusqu'à ce que la cicatrisation soit établie [4, 8, 30]. Ainsi au moment des interventions chirurgicales le traitement peut être administré une fois par jour pendant sept jours et probablement pas plus d'une fois pour un saignement mineur, dans des cas extrêmes d'hémorragie sévère, la transfusion de concentrés plaquettaires peut s'avérer utile en complément du PFC [5-15].

Des études récentes ont recommandé de maintenir un niveau de 20-25% de l'activité du FV lors d'une chirurgie ou en cas d'hémorragie grave [4].

Tableau V: Propositions de substitution et posologies en cas de saignements ou en prévention lors de gestes invasifs chez les patients avec un déficit très sévère ou symptomatiques [1].

Déficit	Produit	Posologie
Fibrinogène	Concentrés de fibrinogène	Dose à administrer = augmentation souhaitée (g/L) × volume plasmatique Pour augmenter d'1 g/L : 30 mg/kg
FII	CCP	1 UI FII/kg de poids corporel augmente le taux plasmatique de 1 à 1,5 UI/dL
		20–30 UI/kg
	PFC	15–20 mL/kg
FV	PFC	15–20 mL/kg
FVII	Concentrés FVII	1 UI FVII/kg de poids corporel augmente le taux plasmatique de 2 UI/dL
	rFVIIa	8–40 UI/kg/4–6 h 14–30 mg/kg/3 h initialement puis/8 h
FX	CCP	1 UI FX/kg de poids corporel augmente le taux plasmatique de 1,5 UI/dL
		15–20 UI/kg
	PFC	15–20 mL/kg puis 3–6 mL/kg/12 h
FXI	Concentrés FXI	1 UI FXI/kg de poids corporel augmente le taux plasmatique de 1,5 à 2,5 UI/dL
		Max 30 UI/kg (risque thrombotique si FXI plasmatique > 70 %)
	PFC	15–20 mL/kg
FXIII	Concentrés FXIII	1 UI FXIII/kg de poids corporel augmente le taux plasmatique de 1,5 UI/dL
		10–20 UI/kg
	PFC	15–20 mL/kg

PFC: plasma frais congelé; CCP: concentrés de complexe prothrombinique;

rFVIIa: facteur VII activé recombinant.

Tableau VI : Propositions de prise en charge pour les déficits très sévères et les patients symptomatiques [1].

Déficit	Saignement spontané	Chirurgie	Obstétrique
Afib Hypofib	Taux > 1 g/L jusqu'à hémostase, et > 0,5 g/L jusqu'à cicatrisation	Taux > 1 g/L jusqu'à hémostase, et > 0,5 g/L jusqu'à cicatrisation	Substitution dès le début de la grossesse pour éviter les FCS Taux > 1 g/L pendant la grossesse Viser 1,5-2 g/L pour l'accouchement
Dysfib	Idem	Si phénotype de saignement Taux > 1 g/L jusqu'à hémostase, et > 0,5 g/L jusqu'à cicatrisation Prévention MTEV mécanique ± HBPM Si phénotype d'ETE : prévention ETE par HBPM Si phénotype mixte : substitution + HBPM	Substitution si saignement péripartum Prévention MTEV standard Prévention MTEV pendant la grossesse selon antécédents Substitution avant l'accouchement si phénotype de saignement
FII	CCP pour FII 20-30 %	CCP pour FII 20-30 %	Peu de données Viser > 25 %
FV	PFC pour FV > 15 % Discuter transfusion de plaquettes rFVIIa éventuellement	PFC pour FV > 15-25 %	Pas de données Idem chirurgie
FVII	Concentrés de FVII ou rFVIIa pour FVII > 15 %	Viser FVII > 15 %, voire 20 % pour chirurgie majeure	Si déficit symptomatique : rFVIIa en continu
FX	Concentrés FX ou CCP pour FX > 20 %	Concentrés FX ou CCP pour FX > 20 %	
FXI	Très rares	Viser FXI > 30 % pour chirurgie mineure et > 45 % pour majeure Extractions dentaires avec acide tranexamique seul	Viser FXI > 20 %
FXII	Viser FXII normal	Viser taux normal au moins jusqu'à j5 ou cicatrisation complète (monitorer !)	Viser FXII > 3 % pendant la grossesse
FV-FVIII	Concentrés FVIII + PFC Viser FVIII > 30-50 % pour saignements mineurs et > 50-70 % pour saignements sévères Viser FV > 25 %	Concentrés FVIII/12h pour FVIII > 50 % PFC pour FV > 25 %	Saignement en lien avec déficit en FV car FVIII augmente pendant la grossesse Viser FV > 15 % et FVIII > 50 %
Fact vit K	Peu de données PFC (surveillance du TP et FVII) CCP prudemment car risque ETEV	Peu de données. PFC (surveillance du TP et FVII) CCP prudemment car risque ETEV	1 cas report : substitution vit K pendant toute la grossesse et PFC pour épisiotomie

Afib : afibrinogénémie ; Hypofib : hypofibrinogénémie ; Dysfib : dysfibrinogénémie ; Fact vit K : facteurs vitamino-K-dépendants ; PFC : plasma frais congelé ; CCP : concentrés de complexe prothrombinique ; Pla : plaquettes ; rFVIIa : facteur VII activé recombinant ; ETE : événement thromboembolique ; MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; FCS : fausse couche spontanée ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; vit K : vitamine K.

3. Prise en charge thérapeutique des cas particuliers :

➤ Femme avec des ménorragies :

La ménorragie est un des saignements les plus fréquents chez les femmes avec un désordre hémorragique rare (RBD), et avec le DFV en particulier [8, 43].

Les options thérapeutiques pour le contrôle de la ménorragie comprennent, en plus du traitement substitutif de facteur V de coagulation, des traitements médicaux (comme les anti fibrinolytiques [acide tranexamique], les contraceptifs oraux, les dispositifs intra-utérins au levonorgestrel, et les traitements chirurgicaux (comme l'ablation de l'endomètre et l'hystérectomie) [8].

Le choix thérapeutique est fonction de l'étendue et de la gravité du saignement, précisé par le taux d'Hb [25].

En cas d'anémie sévère une hospitalisation pour transfusion sanguine et remplacement des facteurs de coagulation est indiquée.

Quand la concentration d'Hb est supérieure à 10 g/ dl, une simple surveillance suffit. Si la durée, la fréquence ou l'abondance des règles ne sont pas supportées, on propose soit un antifibrinolytique ou de l'acide tranéxamique, soit un progestatif [25].

Dans les formes modérées avec une Hb entre 8 et 10 g/dl, les progestatifs peuvent être utilisés d'emblée ou précédés pendant 1 à 2 mois par une contraception estroprogestative, en fonction de l'intensité du saignement [25] .

Le traitement est arrêté lorsque les règles deviennent régulières et d'abondance normale pendant une durée de 6 à 12 mois, il est repris si les métrorragies récidivent ou si les cycles sont longs.

Dans les formes graves ou l'Hb est inférieure à 8 g/dl ou si l'anomalie de l'hémostase est connue, l'hospitalisation est indiquée surtout si le saignement est actif. L'arrêt de l'hémorragie est obtenu par l'administration de fortes doses d'estrogène associées à un progestatif pour reconstituer l'endomètre [25].

Quand le déficit en FV de coagulation est diagnostiqué dans l'enfance, le premier cycle menstruel doit se dérouler sous surveillance, afin de mettre en route le traitement adapté en fonction de l'importance du saignement [16]. Dans les cas les plus graves, on peut instaurer un traitement estroprogestatif continu dès les premières règles ou même avant leur survenue pour créer une aménorrhée thérapeutique [25].

➤ **Femme enceinte et en post-partum :**

L'accouchement et le post-partum sont décrits comme des situations à haut risque hémorragique chez les patientes avec un déficit congénital en FV [13]. Il existe peu de données dans la littérature concernant la gestion de la grossesse et de l'accouchement chez ces patientes [13].

Concernant la voie de l'accouchement, certains auteurs préfèrent la césarienne programmée à terme, sans oublier que c'est un acte chirurgical à risque hémorragique, alors que d'autres préfèrent l'accouchement par voie basse spontané ou déclenché, si les conditions obstétricales le permettent, mais à condition que des produits sanguins soient disponibles à tout moment [13].

Concernant le traitement substitutif, il n'y a pas de concentrés de FV, et la seule source pour le remplacement du FV est le PFC. Plusieurs auteurs recommandent la transfusion de PFC à la dose de 20 mL/kg avant l'accouchement par voie basse ou la césarienne ce qui permettrait d'avoir un taux de FV > 20 %, minimum nécessaire pour avoir une hémostase satisfaisante, et proposent de maintenir les transfusions de PFC toutes les 12 à 24 heures en post-partum jusqu'à la cicatrisation [13].

➤ **Le nouveau-né :**

Le diagnostic prénatal pourrait être faisable, surtout chez les couples déjà connus porteurs de cette pathologie ou qui ont déjà au moins un enfant gravement touché. Il peut se faire pendant la période néonatale en utilisant le sang du cordon ou du sang périphérique [60,61].

Les bébés affectés par ce déficit en FV, doivent recevoir par voie orale plutôt que la voie intramusculaire de la vitamine K, et par voie sous cutanée les vaccinations de l'enfance [60,62].

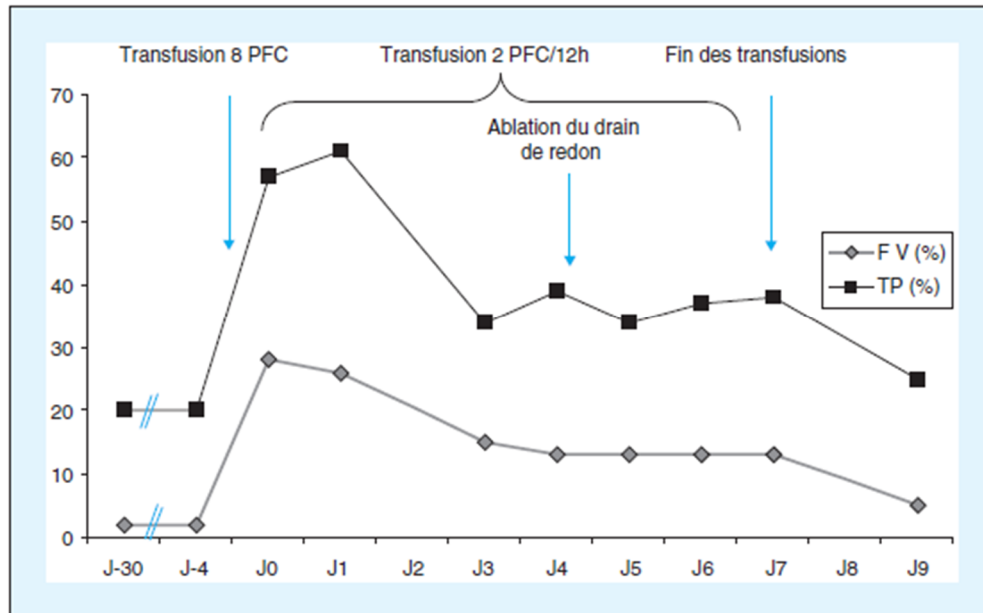


Figure 20 : Évolution du TP et du taux de FV pendant la grossesse et en peripartum [13].

4. Pronostic :

Le pronostic de la plupart des patients déficitaires en facteur V est bon lorsque la maladie est diagnostiquée et traitée de manière adéquate [25].

Chez aucun des patients dans le registre nord-américain, y compris ceux ayant un taux FV <1%, la prophylaxie était nécessaire, dans la cohorte iranienne les patients ayant le DFV avaient un pronostic plus bénin que les patients atteints d'hémophilie A et B avec les niveaux d'activité des facteurs comparables [21].

Le cas index d'Owrens, Mary, est morte en 2002 à l'âge de 88 ans [15].



Conclusion



Le déficit constitutionnel isolé en facteur V est une affection rare de la coagulation. Il est caractérisé par un faible niveau plasmatique en FV causé par des mutations au niveau du gène codant pour ce facteur.

Cette pathologie est transmise selon un mode autosomique récessif.

Sa prévalence est significativement plus élevée dans les régions où la consanguinité est élevée.

Le DFV est cliniquement hétérogène, il peut se manifester à tout âge par des signes hémorragiques surtout cutanéomuqueux comme il peut rester asymptomatique (même avec un taux très faible du FV plasmatique) témoignant l'absence de corrélation entre le taux du FV et l'expression clinique de la pathologie.

En absence du concentré du FV, le PFC reste le traitement habituel de ce déficit.

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



Résumé :

Titre : Déficit en proaccélélerine dans la coagulation.

Auteur : Meryem El Aamraoui

Mots clés : Déficit constitutionnel- Proaccélélerine - Coagulation -Syndrome hémorragique

Le déficit constitutionnel isolé en facteur V de coagulation est une anomalie héréditaire rare de la coagulation, initialement décrite par Owren en 1947 et connue sous le nom de para hémophilie. C'est un trouble autosomique récessif causé par des mutations du gène F5 (1q23) qui contrôle la production du facteur V. Sa prévalence est significativement plus élevée dans certaines régions, en particulier dans les populations avec un taux de consanguinité élevé. En général elle est symptomatique à l'état homozygote. Le tableau clinique était dominé par des saignements cutanéomuqueux à type d'épistaxis et de gingivorragies post soins dentaires (75%). Dans 25% des cas les patients étaient asymptomatiques même avec un taux effondré du facteur V ce qui prouve l'absence de corrélation entre le taux plasmatique du facteur V et l'expression clinique de cette pathologie. Le diagnostic se base sur le bilan d'hémostase qui montre un allongement modéré du temps de Quick (TQ) et du temps de céphaline avec activateur(TCA), une diminution isolé du taux plasmatique du facteur V avec des taux normaux des autres facteurs de la coagulation essentiellement le facteur VIII et les facteurs vitamine K dépendants. Le traitement se base sur la perfusion de PFC. Une sensibilisation des praticiens passe par une compréhension de la physiopathologie des déficits en proaccélélerine.

Abstract:

Title; Proaccelerin deficiency in coagulation

Author : El Aamraoui Meryem

Key words : constitutional deficit – Proaccelerin – Coagulation – Hemorrhagic syndrome

Isolated constitutional deficiency of coagulation factor V is a rare hereditary coagulation abnormality, originally described by Owren in 1947 and known as para-haemophilia. It is an autosomal recessive disorder caused by mutations in the F5 (1q23) gene that controls the production of factor V. Its prevalence is significantly higher in some areas, particularly in populations with high consanguinity. In general it is symptomatic in the homozygous state. The clinical picture was dominated by mucocutaneous bleeding epistaxis type and gingivorragies post-dental (75%). In 25% of cases, the patients were asymptomatic even with a collapsed factor V, which proves the lack of correlation between the plasma factor V level and the clinical expression of this pathology. The diagnosis is based on the haemostasis assessment which shows a moderate prolongation of the Quick (TQ) time and activated partial thromboplastin time (APTT), an isolated decrease in the plasma factor V level with normal levels of the other factors of coagulation mainly factor VIII and vitamin K dependent factors. The treatment is based on perfusion of PFC. Practitioners' sensitization requires an understanding of the pathophysiology of proaccelerin deficiency.

ملخص

العنوان : النقص الوراثي للعامل الخامس لتخثر الدم

الكاتب : العمراوي مريم

الكلمات دو دلالة رئيسية : النقص الوراثي -العامل الخامس - تخثر الدم - نزيف دموي

يعتبر النقص الوراثي لعامل تخثر الدم الخامس خللا نادرا لتخثر الدم. يتعلق الأمر بمرض وراثي متتحي ناتج عن طفرات على مستوى المورثة الرامزة للعامل الخامس لقد تم وصفها لأول مرة من طرف أورين في عام 1947 والمعروفة باسم بارا هيوفيليا يعد انتشاره أعلى بشكل ملحوظ في بعض المناطق ، لا سيما في السكان ذوي القرابة العالية .

على العموم يعد المرض عرضيا في حالة تماثل الزوجات

سيطرت الصورة السريرية بنوع رعاف النزيف المخاطي ونسج اللثة بعد الولادة (75%).

في 25% من الحالات، كان المرض بدون أعراض حتى مع العامل المنخفض ، مما يثبت عدم وجود علاقة بين عامل البلازما لعامل تخثر الدم الخامس والتعبير السريري لهذا المرض.

يعتمد التشخيص على تقييم تخثر الدم الذي يظهر إطالة معتدلة للوقت السريع وتنشيط زمن الثرومبوبلاستين الجزئي) ، وهو انخفاض معزول في مستوى العامل الخامس البلازما مع مستويات طبيعية لعوامل التخثر الأخرى أساسا عامل تخثر الدم الثامن والعوامل المعتمدة على فيتامين ك .

يعتمد العلاج على ضخ البلازما الطازجة المجمدة. تمر توعية الممارسين بالفهم الجيد للفيزيولوجيا المرضية للنقص في عامل تخثر الدم الخامس .



Références



- [1]. Bonhomme, F., Schved, J., Giansily-Blaizot, M., Samama, C. and de Moerloose, P. (2013).
Déficits rares de la coagulation et gestes invasifs.
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 32(3), pp.198-205.
- [2]. Owren PA. The coagulation of Blood: investigations on a new clotting factor. Acta Med Scand. 1947; Volume 128 (Issue Suppl 194):11-41.
- [3]. Seeler RA. Parahemophilia: factor V deficiency. Med Clin North Am. 1972;56(1):119-25.
- [4]. M. Spreafico and F.Peyvandi
Combined FV and FVIII deficiency.
Haemophilia, Vol. 14, 2008
- [5]. Huang JN, Koerper MA. Factor V deficiency: a concise review. Haemophilia. 2008;14(6):1164-9.
- [6]. Sanklecha MU, Sundaresan S, Charde V. Factor V Deficiency: a Subtle Presentation. Indian J Pediatr. 2014 Mar;81(3):283-4.
- [7]. Benjelloun O. Déficit congénital en facteur V dans une fratrie. Archives de Pédiatrie. 2010;17(6):1-178.
- [8]. DUBOIS-GALOPIN Frédérique; LEBRETON Aurélien ; MARQUES-VERDIER Alain ; RUIVARD Marc ; BERGER Marc
Anticoagulant acquis anti-facteur V: à propos d'un cas et revue de la littérature.
OTAnnales de biologie cliniqueOT. 2011. 69,2, 217-222

- [9]. Ang AL, Kuperan P, Ng CH, Ng HJ.
Acquired factor V inhibitor. A problem-based systematic review.
Thromb Haemost 2009 ; 101 : 852-9.
- [10]. Vos HL. An online database of mutations and polymorphisms in and around the coagulation factor V gene.
J ThrombHaemost 2007;5:185-8.
- [11]. Panigrahi S(1), Mishra SS, Das S, Patra SK.
Large subgaleal hematoma as a presentation of parahemophilia .J Neurosci Rural Pract. 2013 Apr;4(2):240-2. doi: 10.4103/0976-3147.112785.
- [12]. Duckers C, Simioni P, Rosing J, Castoldi E.
Advances in understanding the bleeding diathesis in factor V deficiency.
Br J Haematol 2009 ; 146 : 17-26.
- [13]. Mohamed Ayedi, Kais Chaabene, Ines Jedidi, Moez Mdhaffar, Hamadi Samet, Smaoui Lassad, Mohamed Guermazi, Kamel Kolsi.
Déficit constitutionnel en facteur V et grossesse : à propos d'un cas.
Volume 69, numéro 3, Mai-Juin 2011
- [14]. Naderi M, Tabibian S, Alizadeh S, Hosseini S, Zaker F, Bamedi T, Shamsizadeh M, Dorgalaleh A.
Congenital factor V deficiency: comparison of the severity of clinical presentations among patients with rare bleeding disorders. Acta Haematol. 2015;133(2):148-54. doi: 10.1159/000363598.
Epub 2014 Sep 26. PubMed PMID: 25277779.

- [15]. Asselta R, Peyvandi F.
Factor V deficiency. *SeminThrombHemost*. 2009;35(4):382-9.
- [16]. Acharya, S., Coughlin, A. and Dimichele, D. (2004).
Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X,
XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias.
J ThrombHaemost, 2(2), pp.248-256.
- [17]. Kalafatis M. Coagulation factor V: a plethora of anticoagulant molecules.
CurrOpinHematol. 2005;12(2):141-8.
- [18]. Lak M, Sharifian R, Peyvandi F et al. Symptoms of inherited factor V
deficiency in 35 Iranian patients. *Br J Haematol*. 1998; 103(4):1067-9.
- [19]. Bin Zhang, Marta Spreafico, ChunleiZheng, Angela Yang, Petra
Platzer, Michael U. Callaghan, ZekaiAvcı, NamikOzbek, Johnny
Mahlangu, Tabitha Haw, Randal J. Kaufman, KandiceMarchant, Edward
G. D. Tuddenham, Uri
Seligsohn, Flora Peyvandi, and David Ginsburg
Genotype-phenotype correlation in combined deficiency of factor V and
factor VIII.
BLOOD, Vol. 111, No. 12, 2008
- [20]. Giuseppe Lippi; Emmanuel J Favaloro; Martina Montagnana; Franco
Manzato; Gian C Guidi; Massimo Franchini
Inherited and acquired factor V deficiency 2011 ; 160-166 .

- [21]. Kenneth G. Mann, Michael Kalafatis
Factor V: a combination of Dr Jekyll and Mr. Hyde.
BLOOD, Vol. 101, 2003
- [22]. Stefano Duga, Rosanna Asselta, Maria Luisa Tenchini
Molecules in focus: Coagulation factor V.
The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, Vol. 36, 2004
- [23]. Spengler SJ.
Bioinformatics in the information age.
Science 2000 ; 287 : 1221-3.
- [24]. . Steven W. Pipe, Jill A. Morris, Jay shah, and Randal J. Kaufman.
Différentiel Interaction of Coagulation Factor VIII and V with Protein
Chaperone Calnexin and Calreticulin.
The journal of biological chemistry Vol.273, N°14, 1998,pages: 44-8537.
- [25]. .Chemaou, A., Ayachi, M., Benjelloun, O. and Zineddine, A.
(2013). Ménorragies par déficit congénital en facteur V chez une
adolescente.
Archives de Pédiatrie, 20(1), pp.33-36.
- [26]. Kenneth Segers, Björn Dahlbäck, Gerry A. F. Nicolaes
Coagulation factor V and thrombophilia: Background and mechanisms.
ThrombHaemost, Vol. 98, 2007

- [27]. Hassan Mansouritor ghabeh, LidaManavifar, Abdollah Banihashem, Alireza Modaresi, Abbas Shirdel⁴, MasoudShahroudian, GhazalehShojae-Razavi, Hamid Pousti, HabibollahEsmaily
An investigation of the spectrum of common and rare inherited coagulation disorders in North-Eastern Iran.
Blood Transfusion, 2012
- [28]. Samama, M., Elalamy, I., Conard, J., Achkar, A., Horellou, M. and Mauriat, F.
Hémorragies et thromboses : du diagnostic au traitement. Journal des Maladies Vasculaires, 30(4), p.237. 2009
- [29]. William C. Nichols,¹ Uri Seligsohn, AriellaZivelin,Valeri H. Terry,Colette E. Hertel, Matthew A. Wheatley,Micheline J. Moussalli, Hans-Peter Hauri,Nicola Ciavarella,⁷ Randal J. Kaufman, and David GinsburgMutations in the ER–Golgi Intermediate Compartment Protein ERGIC-53CauseCombined Deficiency of Coagulation Factors V and VIII.Cell, Vol. 93, 19982
- [30]. Francesca Khani, and Mikhail Roshal
A 24-Year-Old Man with Previously Diagnosed Hemophilia.
Clinical Chemistry, Vol.58, No.7, 2012
- [31]. Girodone, Gazengel C etGoossens M.
Aspects moléculaires des hémophilies.
Encyc Med Chir (Paris-France), Hématologie,1995,page :8.

- [32]. Aillaud M-F. Facteur V : Proaccélérine. EMC Biologie médicale 2012;7(1):1-4 [Article 90-20-0040-A].
- [33]. Gerry A.F. Nicolaes .
APC Resistance. Cardiovascular Research Institute Maastricht, Maastricht University The Netherlands. 2010; 78-89.
- [34]. K. Hansson and J. Stenflo
Post-translational modifications in proteins involved in blood coagulation.
Journal of Thrombosis and Haemostasis, Vol. 3, 2005
- [35]. M. Pepin
Cours d'Hématologie : Trouble de l'hémostase et de la coagulation.
Universite de Nantes, 2005
- [36]. . T. de Revel, K. Doghmi
Physiologie de l'hémostase.2004 ; 71–81 .
- [37]. Micheline Moussalli, Steven W. Pipe,Hans-Peter Haurii, William C. Nichols,DavidGinsburg and Randal J. Kaufman.
Mannose-dependentEndoplasmic Reticulum(ER)-Golgi Intermediate Compartment-53-mediatedER to Golgi Trafficking ofCoagulation Factors V and VIII.
The journal of biological chemistry Vol. 274,N 46,1999.
- [38]. Gailani N. Rare coagulation deficiencies.
In: Hematology: Basic Principles and Practice, (6th ed.) Edited by R Hofmann. Philadelphia, Elsevier, 2012, pp 1977-78.

- [39]. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004;104:1243–52.
- [40]. Thalji, N. and Camire, R. (2013).
Parahemophilia: New Insights into Factor V Deficiency. *SeminThrombHemost*, 39(06), pp.607-612.
- [41]. FloraPeyvandi, MD, PhD, Roberta Palla, PhD, MarziaMenegatti, PhD,
Les deficits rares en facteurs de la coagulation (DRFCs).Department of Internal Medicine, University of Milan, Italy.2014
- [42]. Petros S, Fisher J, Mossner J, Shiefke I, teach N
Treatment of massive cecal bleeding in a 28 year-old patient with homozygous factor V deficiency with activated factor VII.Z *Gastroentrol*. 2008; 46: 271-3 .
- [43]. M. Vijapurkar, L. Mota, S. Shetty and K. GhoshI
Menorrhagia and reproductive health in rare bleeding disorders: a study from the
Indian subcontinent.
Haemophilia, Vol. 15, 2009
- [44]. .MartaSpreafico, Ph.D,and Flora Peyvandi, M.D., Ph.D.
Combined Factor V and Factor VIII Deficiency.
SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS, Vol. 35, No. 4, 2009

- [45]. Didem Torun, MS, Erkan Yılmaz, PhD, Avni Atay, MD, Emin Kuşrekcı, i, MD, and V Nejat Akar, MD
Two New Mutations at ERGIC-53 Gene in a Turkish Family.
Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, Vol.17, 2011
- [46]. Caudill JS, Sood R, Zehnder JL, Pruthi PK, Steensma DP.
Severe coagulation factor V deficiency associated with an interstitial deletion of chromosome 1q. J Thromb Haemost 2007; 5: 626–8.
- [47]. .Med J Islam Repub Iran.
Public Health Problems related to factor V deficiency in southeast of Iran
Médical journal of the Islamic republic of Iran (MJIRI). May 7;28:27.
eCollection 2014.
- [48]. Sosa IR, Ellery P, Mast A, Neff AT, Gailani D.
Acquired factor V deficiency in a patient without evidence of a classical inhibitor. Haemophilia. 2014 Jan;20(1):e81-3. doi: 10.1111/hae.12280.
Epub 2013 Oct 14. PubMed PMID: 24118596;
PubMed Central PMCID: PMC3870044
- [49]. Claudia Chi, MD, MRCOG, Specialist Registrar in Obstetrics and Gynaecology, Rezan A. Kadir, MD, FRCS, MRCOG,
Consultant Obstetrician and Gynaecologist Inherited bleeding disorders in pregnancy. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, Vol.26, 2012

- [50]. Khokhar S, Nayak B, Patil B, Changole MD, Sinha G, Sharma R, Nayak L.
Subperiosteal hematoma from peribulbar block during cataract surgery leading to optic nerve compression in a patient with parahemophilia. *Int Med Case Rep J.* 2015 Dec 3;8:313-6.
- [51]. CengizDemir, Murat Atmaca, EyüpTaşdemir, Mustafa Yılmaz, İmdatDilek
Combined factor V and factor VIII deficiency: the report of two cases.
Eastern Journal of Medicine, Vol. 16, 2011
- [52]. Mansouritorgabeh H, Rezaieyazdi Z, Pourfathollah AA, Rezai J, Esamaili H.
Haemorrhagic symptoms in patients with combined factors V and VIII deficiency in north-eastern Iran. *Haemophilia* 2004;10:271–5.
- [53]. Zhang YH, Hong DF, Hu ZM, Wu WD, Zhang CW.
Successful laparoscopic common bile duct exploration in a patient with factor V deficiency, a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Aug 15;8(8):14254-6. eCollection 2015.
PubMed PMID: 26550406; PubMed Central PMCID: PMC4613091.
- [54]. John ES, Patel MD, Hajdenberg J.
Refractory Epistaxis due to Severe Factor V Deficiency with Inhibitor. *Case Rep Hematol.* 2015;2015:603402.
- [55]. Wiwanitki V. Spectrum of bleeding in acquired factor V inhibitor: a summary of 33 cases. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:485–8.

- [56]. Izumi T, Kim SW, Greist A, Macedo-Ribeiro S, Fuentes-Prior P, Bode W, et al.
Fine mapping of inhibitory anti-factor V antibodies using factor V C2 domainmutants. *ThrombHaemost* 2001;85:1048–54.
- [57]. Nesheim ME, Nichols WL, Cole TL, Houston JG, Schenk RB, Mann KG, et al. Isolationand study of an acquired inhibitor of human coagulation factor V. *J ClinInvest* 1986;77:405–15.
- [58]. Cui QY, Shen HS, Wu TQ, Chen HF, Yu ZQ, Wang ZY.
Development of acquired factor V inhibitor after treatment with ceftazidime: a case report and review oftheliterature. *Drug Des DevelTher.* 2015 Apr 24;9:2395-8.
- [59]. EMconsulte.L'hémostase en pédiatrie et ses principales pathologies. *OptionBio.* décembre 2009 ; 20(428) :16-18. **PubMed| Google Scholar**
- [60]. LiliaRomdhane, RymKefi, HelaAzaiez, Nizar Ben Halim, KoussayDellagi and Sonia Abdelhak
Founder mutations in Tunisia: implications for diagnosis in North Africa and MiddleEast.*Orphanet Journal of Rare Diseases*, Vol.7, No.52, 2012
- [61]. .Franchini M, Lippi G.
Acquired factor V inhibitors: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis.*2011; 31:449–457.
- [62]. Wei Wang, Y. John Wang, Drew N. Kelner
Coagulation factor VIII: structure and stability.*International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 259, 2003.

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.*

النقص الوراثي للعامل الخامس لتخثر الدم

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: مريم العمراوي

المزداة في 21 نونبر 1992 باحصين (سلا)

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: النقص الوراثي - العامل الخامس - تخثر الدم - نزيف دموي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: سعاد بنكيران

مشرف

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله دامي

أعضاء

أستاذ في الكيمياء الحيوية

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي