



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2016

Thèse N° 88

**Le déficit constitutionnel
en facteur V de la coagulation :
à propos de 04 cas avec revue de la littérature**

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02 /06 /2016

PAR

M^{lle} . DORKAMI Karima

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Déficit constitutionnel – Facteur V – Coagulation –
Syndrome hémorragique

JURY

Mr.	M. CHAKOUR Professeur d'Hématologie	PRESIDENT
Mr.	M. AIT AMEUR Professeur agrégé d'Hématologie	RAPPORTEUR
Mr.	M. ZYANI Professeur de Médecine Interne	} JUGES
Mr.	M. ZOUBIR Professeur de Réanimation – Anesthésie	
Mr.	I. TAZI Professeur agrégé d'Hématologie Clinique	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31





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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr Badie Azzaman MEHADJI
: Pr Abdalheq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr.Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogique

: Pr.EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale

: Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirumaxillofaciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie

CHELLAK Saliha	Biochimie-chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirmaxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE EI Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie B	KAMILI EI Ouafi EI Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie-vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie

ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOUCHE Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgieréparatrice et plastique	MAOULAININE Fadlmrabihrabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgiegénérale
BOURRAHOUCHE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgiethoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgiegénérale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses

EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirmaxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologiecytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie

DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro-entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie
EL AMRANI MoulayDriss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo-phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	MicrobiologieVirologi e	TOURABI Khalid	Chirurgieréparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgiegénérale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE MoulayAbdelfettah	ChirurgieThoracique



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 mon adorable père: Abdelaziz Dorkami

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 impatientement.

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 ma très chère mère : Saïda L'Arfouni

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 mes chères sœurs : Laïla, Fatima ezzahra et Loubna

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 cotés 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 la mémoire de mes grands-parents maternels

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 maternel Ahmed
et ma tante maternelle Malika***

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour vous.

Qu'Allah tout Puissant vous accorde le Paradis.

A mes grands-parents paternels

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 MES TANTES, ONCLES, COUSINES, ET COUSINS

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.

Puisse Dieu vous accorder longévité et santé.

A mes amies Laïla Dahbi Skali , Kaoutar Elbouaouidi , Zineb Chourafa

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

Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.

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

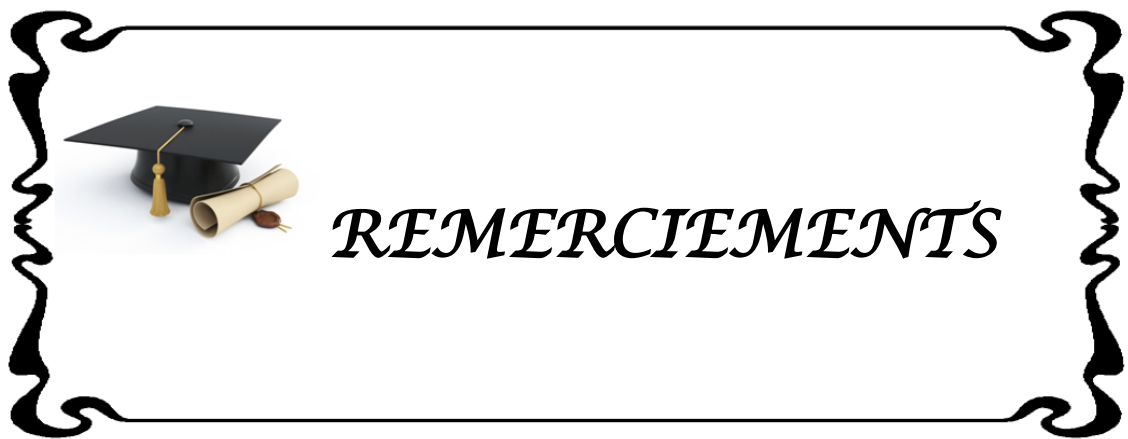
Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles.

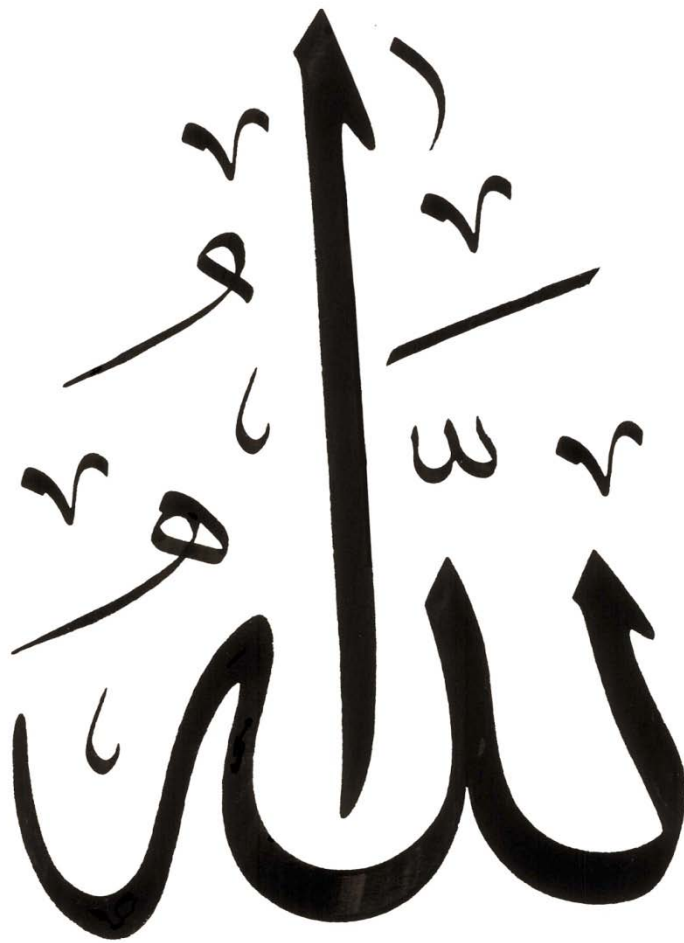
*A TOUS MES COLLEGUES, CONFRERES ET ENSEIGNANTS DE LA
FACULTE DE MEDECINE DE MARRAKECH*

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





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 notre maître, Président de Jury :
Monsieur le Professeur Mohammed CHAKOUR*

*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 Mustapha AIT AMEUR*

*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 Mohamed ZOUBIR***

Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans notre jury.

Nous sommes très reconnaissantes de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.

Veillez croire, cher Maître, à l'expression de notre profond respect et de notre haute considération.

***A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR Mohamed ZIANI***

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
MONSIEUR LE PROFESSEUR Illias TAZI***

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.



ABBREVIATIONS

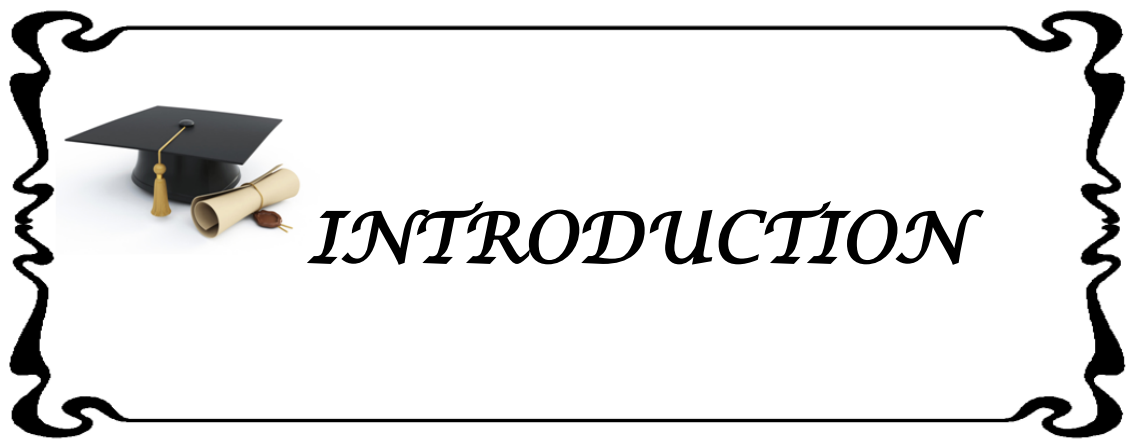
Liste des abréviations

Aa	: Acides aminés
ACC	: Anticoagulant circulant
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
DF5F8	: Déficit combiné en facteur V et facteur VIII de coagulation
DFV	: Déficit en facteur V
DRFC	: Déficits rares en facteurs de la coagulation
FKD	: Facteurs vitamine K dépendants
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
FXI	: Facteur XI = Rosenthal
FXII	: Facteur XII = Hageman
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 avec activateur
TQ	: Temps de Quick
TT	: Temps de thrombine
vWF Ag	: Von Willebrand Factor Antigen
vWF Rco	: Von Willebrand Ristocetin Cofactor



INTRODUCTION	1
I. Généralités	2
II. Historique :	3
III. Intérêts de l'étude :	4
MATÉRIELS ET MÉTHODES	5
I. Matériels de l'étude :	6
II. Méthodes de l'étude :	6
1. critères d'inclusion :	6
2. critères d'exclusion :	6
3. Collecte des données :	6
4. Cadre de l'étude :	7
5. Détermination des paramètres biologiques :	7
6. Nos observations :	15
RÉSULTATS	18
I. Étude épidémiologique :	19
1. Selon l'âge de découverte	19
2. Selon le sexe :	19
3. Consanguinité parentale :	20
II. Étude clinico-biologique :	20
1. Circonstances cliniques de découverte :	20
2. Bilan biologique :	22
DISCUSSION	24
I. Définition :	25
II. Épidémiologie :	25
III. Physiologie :	26
1. Gène du facteur V :	26
2. Structure du facteur V :	27
3. Activation du facteur V :	28
4. Rôle du facteur V dans la coagulation plasmatique :	29
5. Inactivation du facteur V :	31
IV. Physiopathologie :	33
1. Aspect moléculaire :	33
2. La transmission génétique :	35
3. Physiopathologie de l'hémorragie :	36
V. Manifestations cliniques :	37
VI. Diagnostic biologique	40
1. Bilan d'orientation :	40
2. Bilan de confirmation	41
3. Tableau comparatif des signes clinico-biologiques :	43
4. Diagnostic prénatal :	45
VII. Diagnostic différentiel :	45

1. Déficit combiné en facteur V et VIII :.....	45
2. Déficit constitutionnel en facteurs vitamine K dépendants :.....	46
3. Déficit acquis en facteur V de coagulation.....	48
VIII. Prise en charge thérapeutique.....	49
1. Les produits disponibles pour le traitement du déficit en facteur V	49
2. Schéma thérapeutique :.....	50
3. Prise en charge thérapeutique des cas particuliers :.....	50
IX. Pronostic.....	52
CONCLUSION	53
ANNEXES	55
RÉSUMÉS	58
BIBLIOGRAPHIE	62



I. Généralités

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 [1].

Les déficits congénitaux en facteurs de la coagulation sont représentés essentiellement par l'hémophilie A ou B et la maladie de Will brand (95 à 97 %) [1].

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) [1].

Les plus fréquents de ces DRFC sont le déficit en facteur VII et le déficit en facteur XI, représentant deux tiers des DRFC ; les plus rares sont les déficits en facteur II et les déficits combinés [1].

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 en facteurs de la coagulation [1, 2, 3]

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 congénital en facteur V (DFV) est une affection rare , correspondant à un trouble de la coagulation rapportée pour la première fois en 1947 par OWREN , sous le terme de << para-hémophilie >>[4] , elle est transmise selon un mode autosomique récessif et est généralement symptomatique à l'état homozygote [5] . Elle peut se manifester à tout âge par un syndrome hémorragique d'intensité variable [4]

Le DFV est caractérisé par un faible niveau plasmatique (généralement entre 5%et 30%)du facteur V (FV). Le traitement des épisodes hémorragiques nécessite une source du FV [6]

Ce déficit est extrêmement rare dans la population générale, mais une augmentation de sa fréquence est observée dans les régions à forte consanguinité [6].

II. Historique :

Le FV a été identifié dans les années quarante (Owren, 1943 ; Quick, 1944)[7, 8]

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 [7, 9].

Ce facteur a ensuite été renommé <<Proaccélérine >> et c'était le même facteur labile identifié indépendamment par Quick en 1944 [10, 11].

III. Intérêts de l'étude :

- ✓ Faire la lumière sur cette pathologie hémorragique constitutionnelle rare qui risque de passer inaperçue, en rapportant des données récentes de la littérature.
- ✓ Rapporter quatre cas marocains du déficit constitutionnel isolé en FV, diagnostiqués au service d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.
- ✓ Sensibiliser les omnipraticiens et les spécialistes sur l'intérêt du dosage des facteurs de coagulation en cas d'anomalie du bilan de l'hémostase.



I. Matériels de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique étalée sur une période de 6 ans, allant du mois d'août 2008 au mois décembre 2014, à propos de 4 cas de déficit constitutionnel isolé en facteur V de coagulation, diagnostiqués au laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

II. Méthodes de l'étude :

1. critères d'inclusion :

Notre étude a inclus les patients ayant des anomalies du bilan d'hémostase : un temps de Quick(TQ) et de céphaline + activateur (TCA) allongés et un taux de fibrinogène normal avec ou sans signes hémorragiques avec un taux de facteur V diminué .

2. critères d'exclusion :

On a exclus de notre étude les patients ayant des anomalies du bilan d'hémostase (allongement du TQ et TCA) avec des taux des facteurs de coagulation normaux y compris le FV.

3. Collecte des données :

Les données de cette étude rétrospective ont été collectées pour chaque patient par exploitation de son dossier médical.

Pour chaque patient une fiche de recueil de données a été remplie (annexe 1: fiche d'exploitation).

4. Cadre de l'étude :

Le laboratoire se compose d'une unité de cytohématologie et d'une unité d'hémostase. Dans les locaux des laboratoires, on distingue:

Une salle dans laquelle est installée deux automates de cyto-hématologie.

Une salle d'hémostase équipée de deux automates et deux centrifugeuses.

Le personnel est composé d'un chef de service, une spécialiste et un résident en formation.

Quant aux techniciens, ils en existaient deux au niveau de la section hémostase, le premier s'occupait des tests de routine TP, TCA, fibrinogène et le deuxième s'occupait des tests spécialisés.

L'activité démarrait à 8 heures du matin. Les techniciens procédaient à la réception, à la centrifugation puis à la répartition des plasmas obtenus selon les tests demandés

5. Détermination des paramètres biologiques :

5.1. Détermination du temps de Quick sur les appareils STA Compact Stago® :

a. Principe du test :

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

b. Intérêt clinique :

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

- Facteur II (prothrombine)
- Facteur V (proaccélérine)
- Facteur VII (proconvertine)
- Facteur X (facteur Stuart)

Intervalle de référence TQ entre 11 et 14 secondes.

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

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

c. Recueil et traitement de l'échantillon :

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

S'en suit une centrifugation : 10 minutes à 2500 g.

Le traitement de l'échantillon se fait sans délai, sinon pas plus de deux heures

d. Mode opératoire :

d.1. Automate <<STA®compact>>

C'est un automate d'analyse qui permet de réaliser un certain nombre d'analyses biologiques et médicales de façon automatique et en un temps limité

d.2. Etalonnage

(Anciennement appelé la calibration)

d.3. Les contrôles:

Ces contrôles sont nécessaires pour vérifier l'exactitude et la reproductibilité des résultats. Ces contrôles sont utilisés purs.

d.4. Plasmas à tester :

Les plasmas à tester sont utilisés purs.

d.5. Dosage :

La détermination du TQ des plasmas à tester est réalisée automatiquement par l'automate.

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

a. Principe du test :

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

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

Intervalle de référence : TCA 28–35sec

Ratio (TCA patient /TCA témoin) : < 1 ,20 chez l'adulte et <1,30 chez l'enfant

b. Intérêt clinique :

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

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

- Déficiences congénitales des facteurs de coagulation
 - >>si le TQ est normal on recherchera un déficit en :
 - facteur VIII
 - facteur IX
 - facteur XI
 - facteur XII
 - >>si le TQ est allongé on recherchera un déficit en :
 - facteur II

- facteur V
- facteur VII
- facteur X

>> si tous ces facteurs sont normaux, on recherchera un déficit en :

- Prékallicroïne (facteur Fletcher)
- Kininogène de haut poids moléculaire (facteur Fitzgerald)

- Anomalies ou déficits acquis

>> Affections hépatiques

>> Coagulopathies de consommation

>> Anticoagulants circulants (ACC) (antiprothrombinase ou ACC dirigé contre un facteur)

>> traitement anticoagulant (héparine, antivitamine K)

c. Recueil et traitement de l'échantillon :

(Idem pour le temps de Quick)

d. Mode opératoire :

(Idem pour le temps de Quick)

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

5.3. Test de correction :

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

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

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

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

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

La non correction du TCA oriente plutôt vers un ACC .

5.4. Détermination quantitative du fibrinogène :

a. Principe du test

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

b. Intérêt clinique :

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

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

c. Recueil et traitement de l'échantillon

(Idem pour TQ et TCA)

d. Mode opératoire

(Idem pour TQ et TCA)

5.5. Détermination du temps de saignement :

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

- ❖ Technique de Duke : abandonnée.

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

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

Valeurs normales : Technique d'Ivy : 4 à 8 minutes.

5.6. Dosage du facteur V de coagulation :

a. Principe du test

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

b. Intérêt clinique

- La diminution du taux du FV s'observe dans :
 - Déficit congénital en FV : maladie d'Owren
 - Déficit du facteur V associé à ceux des facteurs II, VII et X
 - Atteinte hépatique : cirrhoses et hépatites
 - Fibrinolyse
 - Coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD)
 - Déficit combiné en facteur V et VIII

c. Recueil et traitement de l'échantillon

(Idem pour TQ et TCA)

d. Mode opératoire :

d.1. Etalonnage :

L'étalonnage est réalisé à l'aide de l'unicalibrateur.

– Plasmas à tester :

Les plasmas à tester sont utilisés purs. Les dilutions en tampon Owren-Koller seront réalisées automatiquement par l'automate.

– Contrôle :

Ces contrôles sont nécessaires pour vérifier l'exactitude et la reproductibilité des résultats. Ces contrôles sont utilisés purs.

– Dosage :

Le dosage du FV des plasmas à tester est réalisé automatiquement par l'automate.

– **Le pourcentage d'activité normal : 70% – 120%**

5.7. Dosage des autres facteurs de coagulation :

a. Intérêt du test :

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

b. Recueil et traitement de l'échantillon :

(Idem pour dosage du FV)

c. Mode opératoire :

(Idem pour le dosage du FV)



Figure 1 : Automate <<STA®compact>>



Figure 2 : réactifs des contrôles de qualité des tests et de calibration de l'automate

6. Nos observations :

6.1. Observation 1 :

Il s'agit d'un homme âgé de 60ans originaire et résidant à Marrakech ,militaire de profession, sans notion de mariage consanguin de ses parents ni antécédent de manifestations hémorragiques spontanées ou provoquées , non connu porteur d'une pathologie auto-immune , suivi pour un cancer de la prostate et qui a présenté lors du bilan préopératoire pour cette pathologie un allongement du temps de Quick (TQ) à 20 sec (N : 12 sec) correspondant à un taux de Prothrombine (TP) à 38%,(N : 70 - 100%) et un allongement du temps de céphaline activée (TCA) à 58 sec (N 30 - 40 s) avec un Ratio à 1,87(N < 1,20),le taux du fibrinogène était normal. Le test de correction du TCA du patient était positif avec un indice de Rosner < 12 en faveur d'un déficit en facteurs de la coagulation.

Ces résultats ont été confirmés sur des contrôles ultérieurs, ce qui a justifié les dosages des facteurs de la coagulation (II, V, VII, VIII, IX et X) à deux reprises et à deux mois d'intervalle. Les résultats ont montré un taux effondré du facteur V (FV à 8% puis à 9 %,(VN : 70 - 120%), les taux des autres facteurs II, VII, IX, VIII et X étaient normaux. Les contrôles ultérieurs, avant chaque exploration urologique invasive, montraient toujours le déficit isolé et profond en facteur V avec des taux < 10 %. Le bilan biologique hépatique était à chaque fois normal.

Dans le cadre de la recherche des complications hématologiques du cancer de la prostate, le bilan d'une éventuelle CIVD biologique (D-dimères, complexes solubles, fibrinogène et taux des plaquettes) était négatif, et le bilan d'une thrombophilie acquise est revenu négatif (Protéines C, S et AT à des taux normaux, absence de mutation génétique du facteur V). A noter qu'aucune circonstance clinique (outre que le cancer de la prostate), ou thérapeutique favorisant l'apparition d'anticorps anti-facteur V n'a été relevée.

L'enquête clinico-biologique au sein de sa descendance de trois filles, basée sur l'interrogatoire et l'examen clinique, n'a pas relevé de signes hémorragiques et les tests biologique de dépistage (TQ, TCA, Fibrinogène et plaquettes) répétés n'ont pas mis en évidence

ni une anomalie de l'hémostase primaire ni de la coagulation. Par conséquent le dosage du facteur V n'a pas été réalisé.

6.2. Observation 2 :

Il s'agit d'un garçon âgé de 12ans , 2^{ème} d'une fratrie de 5 (3 garçons et une 2 filles) , originaire et résidant à Marrakech , issu d'un mariage non consanguin , ayant comme antécédent des manifestations hémorragiques spontanées à type d'épistaxis et d'ecchymoses spontanées avec des épisodes hémorragiques graves surtout post-traumatiques nécessitant parfois une hospitalisation pour la transfusion sanguine . il nous a été adressé au laboratoire d'hémostase pour exploration du syndrome hémorragique survenu après une extraction dentaire.

Le bilan initial et les contrôles ultérieurs ont montré un TQ à la limite de la normale (13 à 14 s, TP à 69- 70%) et un TCA toujours allongé avec un Ratio entre 1,30 et 1,45 corrigé par le mélange à un plasma normal. L'indice de Rosner était < 12 en faveur d'un déficit en facteurs de la coagulation dont le dosage a montré un taux du facteur V à 45%, les contrôles ultérieurs réalisés à deux mois d'intervalles ont montré des taux du facteur V respectivement 59% ,43%et 36%. Les taux des autres facteurs (II, VII, VIII, IX et X), celui du fibrinogène et le bilan hépatique étaient normaux.. Le déficit isolé en facteur V a été donc confirmé.

L'enquête familiale chez les parents et la fratrie de 5 enfants (se basant sur les tests biologiques TP, TCA et Fibrinogène) a permis de dépister deux autres cas (le père et un frère) .

6.3. Observation 3 :

Il s'agit d'un homme âgé de 50 ans (père du cas n° 2) originaire et résidant à Marrakech , militaire de profession ,sans notion de consanguinité de ses parents, non connu porteur d'une pathologie auto-immune ou néoplasique , ayant comme antécédent des épisodes d'épistaxis de moyenne à grande abondance ayant causé une fois un choc hémorragique.

Le bilan d'hémostase chez ce patient a montré un temps de Quick à la limite de la normal : TQ à 13sec correspondant à un TP à 70% avec un allongement de TCA qui était à

37,6sec avec un ratio à 1,25. L'enquête biologique au sein de sa famille autour du cas n° 2 (son fils) a permis de détecter chez lui un déficit en facteur V avec un taux à 40%

6.4. Observation 4 :

Il s'agit d'un garçon âgé de 14 ans (frère du cas n°2) , l'ainé d'une fratrie de 5 , originaire et résident à Marrakech , sans notion de consanguinité des parents , ayant comme antécédent des manifestations hémorragiques spontanées à type d'ecchymoses et épistaxis avec des épisodes hémorragiques grave surtout post-traumatique nécessitant parfois la transfusion sanguine et chez qui le dépistage familial du cas n°2 a trouvé un TQ à 15 sec correspond à un TP à 65% avec un TCA à 39sec avec un ratio à 1,35 et fibrinogène à 3g/l

Le diagnostic de déficit en facteur V de la coagulation a été retenu devant un taux à 38%.

Les deux sœurs et la mère ne présentaient pas de signes hémorragiques, le bilan d'hémostase (TQ, TCA et fibrinogène) ainsi que les dosages du facteur V de coagulation étaient normaux.

Tableau II : tableau récapitulatif des observations :

Patients	Age	Sexe	Circonstance de découverte	Syndrome hémorragique	TQ	TCA	Fibrinogène	Taux de FV
Cas N° 1	60 ans	masculin	Bilan préopératoire	Non	20sec	58sec	2g/l	8%
Cas N° 2	12 ans	masculin	Syndrome hémorragique après une extraction dentaire	Oui	13sec	45,4 sec	2,5g/l	45%
Cas N° 3	50 ans	masculin	Dépistage familial	Oui	13sec	37,6 sec	2,5g /l	40%
Cas N° 4	14 ans	masculin	Dépistage familial	oui	15sec	39sec	3g/l	38%



I. Étude épidémiologique :

1. Selon l'âge de découverte

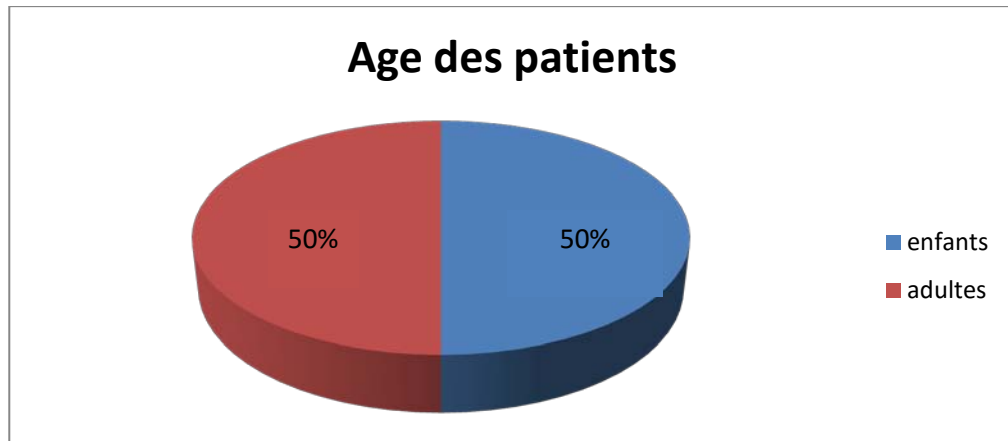


Figure 3 : Répartition des patients en fonction de l'âge.

- Parmi les 4 patients de notre série 2 sont des adultes (50ans et 60 ans) et 2 sont des enfants (12 ans et 14 ans).

2. Selon le sexe :

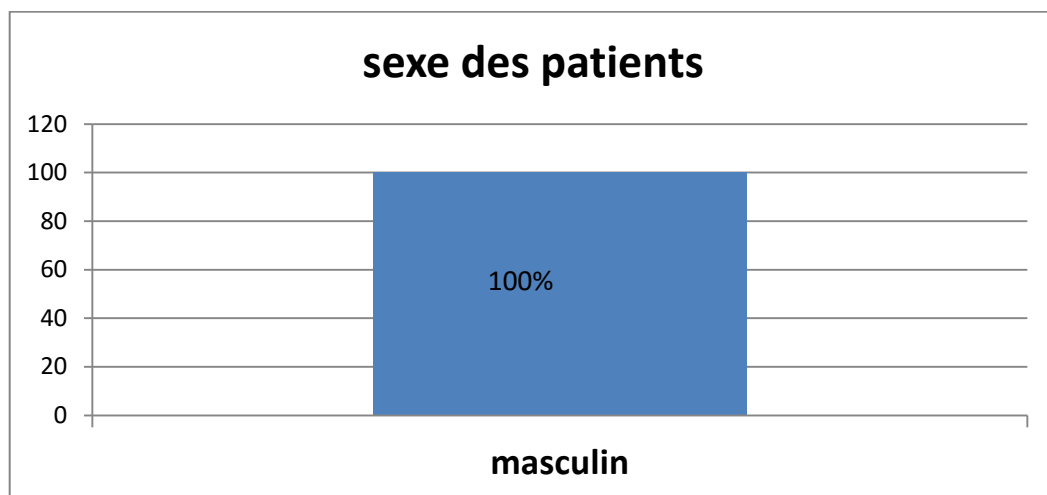


Figure 4 : Répartition des patients en fonction du sexe

- Dans notre série tous les patients sont du sexe masculin.

3. Consanguinité parentale :

Chez tous les 4 patients de notre série, il n'y avait pas de notion de mariage consanguin des parents.

II. Étude clinico-biologique :

1. Circonstances cliniques de découverte :

- Le déficit en facteur V de coagulation peut se manifester par plusieurs symptômes hémorragiques comme il peut être asymptomatique
- Dans notre série le mode de révélation était comme suit :
 - Asymptomatique chez 1 patient : 25% des cas
 - Symptomatique chez 3 patients : 75%
 - Hémorragie minime spontanée (ecchymoses et épistaxis) chez 3 patients : 75% des cas
 - Hémorragie grave post-traumatique chez 2 patients : 50% des cas
 - Gingivorragies importantes chez un patient : 25% des cas

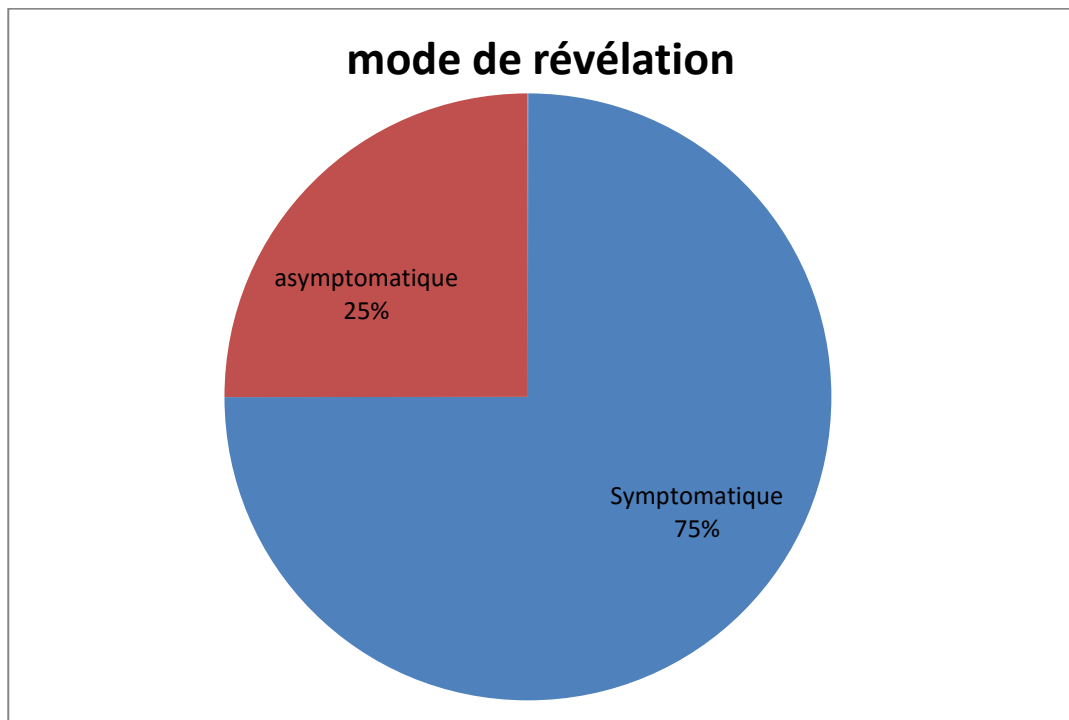


Figure 5 : Mode de révélation du DFV chez les patients de notre série

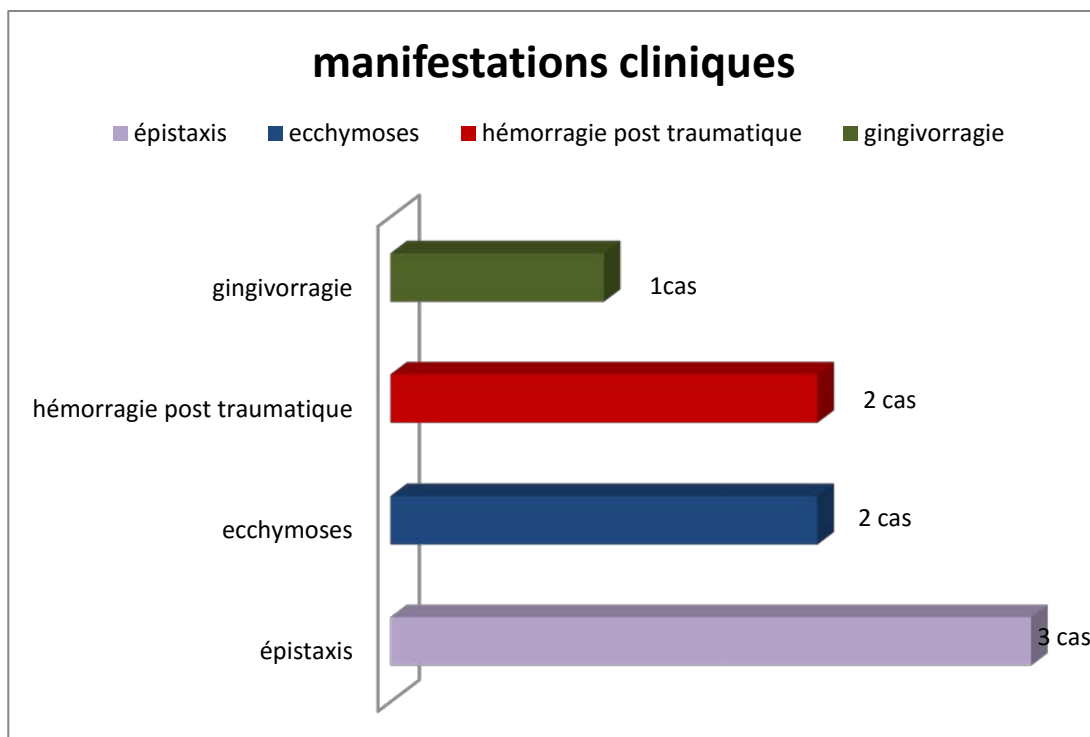


Figure 6 : Manifestations clinique pour les patients symptomatiques

2. Bilan biologique :

2.1. Bilan d'hémostase (screening)

- **Temps de Quick :** le TQ a été demandé chez tous les patients , il était allongé chez 2 malades et à la limite de la normale chez les 2 autres patients
 - ✓ Cas n° 1 : TQ =20 sec Témoin : 12 sec correspond à un TP : 38%
 - ✓ Cas n° 2 : TQ = 13 sec Témoin : 12 sec correspond à un TP :70%
 - ✓ Cas no 3 : TQ =13sec Témoin : 12 sec correspond a un TP :70 %
 - ✓ Cas no 4 : TQ = 15 sec Témoin : 12sec correspond à un TP : 65%

- **Temps de céphaline activée :** Le TCA a été demandé chez tous les patients , il était allongé chez eux tous :
 - ✓ Cas no 1 : TCA = 58 sec Témoin : 30sec avec un ratio à 1,8
 - ✓ Cas no 2 : TCA =45,4 sec Témoin : 30 sec avec un ratio à 1,45
 - ✓ Cas no 3 : TCA =38 sec Témoin : 30sec avec un ratio à 1,24
 - ✓ Cas no 4 : TCA = 39sec Témoin : 30 sec avec un ratio à 1,35

- **Temps de saignement :** normal chez tous les patients

2.2. Tests spécialisés : Dosage des facteurs de la coagulation :

- **Taux du facteur V :** le taux du facteur V a été demandé chez tous les patients , il était aux alentours de 40% chez les trois patients de la même famille alors que l'autre patient présentait une valeur très effondrée
 - ✓ Cas no 1 : FV =8%
 - ✓ Cas no 2 : FV = 45%
 - ✓ Cas no 3 : FV =40%
 - ✓ Cas no 4 : FV =38 %

- **Le dosage des autres facteurs de coagulation** était normal chez tous les patients de notre série ce qui a permis d'éliminer un déficit combiné notamment en facteurs V et VIII et en facteurs vitamine-k dépendants

- **Détermination de l'activité (Antigénique et cofacteur à la ristocétine) du facteur de Willebrand :**
vWF : Ag et vWF : Rco normaux chez tous les patients par conséquent le *dépistage de la maladie de von Willbrand* a été considéré négatif

- **Les anticorps anti facteur V** ont été recherchés à 2 reprises chez le premier patient, et ils se sont révélés négatifs.

2.3. **Le bilan hépatique** a été demandé chez tous les patients de notre série, et il s'est révélé normal

2.4. **Bilan de retentissement : NFS-PO** (réalisée à distance des épisodes hémorragiques) : se sont avérées normales chez tous les patients

- Les bilans cliniques et biologiques chez tous nos malades ont permis d'éliminer toute cause secondaire du déficit isolé en facteur V de coagulation



I. Définition :

Le déficit constitutionnel et isolé en facteur V, appelé aussi la Parahémophilie 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. [12]

Cette anomalie est caractérisée par un taux faible ou indétectable du facteur V plasmatique ($< 70\%$) conduisant à des complications hémorragique légères à sévères [13]

II. Epidémiologie :

Le DFV est une pathologie très rare dans la population générale, son incidence est estimée à 1 / 1 000 000 [7].

Plus de 200 cas ont été rapportés dans la littérature [4]

Cette pathologie peut se manifester à tout âge par un syndrome hémorragique de sévérité variable [3]. 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 a ceux de groupes sanguins non-O (14)

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 la consanguinité parentale est fréquente 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. [13]

En Iran, un registre des troubles hémorragiques rares a été maintenu depuis le début des années 1970, 35 patients ayant un DFV ont été identifiés dans une population de 65 millions depuis 1998[14]. Un registre italien similaire (population totale de 55 millions) a recruté 35 patients ayant ce trouble depuis 1980 [15], donc la prévalence est probablement plus élevée que ce qui est suggéré par le nombre de patients dans ces registres [15].

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

Les patients de notre série sont tous de sexe masculin, originaires de Maroc et habitant Marrakech. L'enquête anamnestique n'a repéré aucun lien de consanguinité chez les parents de nos patients.

III. Physiologie :

Le facteur V (la Proaccélérine) est une glycoprotéine simple chaîne de 330 kDa présente dans le plasma (80 %) et dans les granules des plaquettes (20 %)[7]. 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 [7]

1. Gène du facteur V :

Le facteur V 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 25 exons [16] (figures 7 et 8).

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 [17]

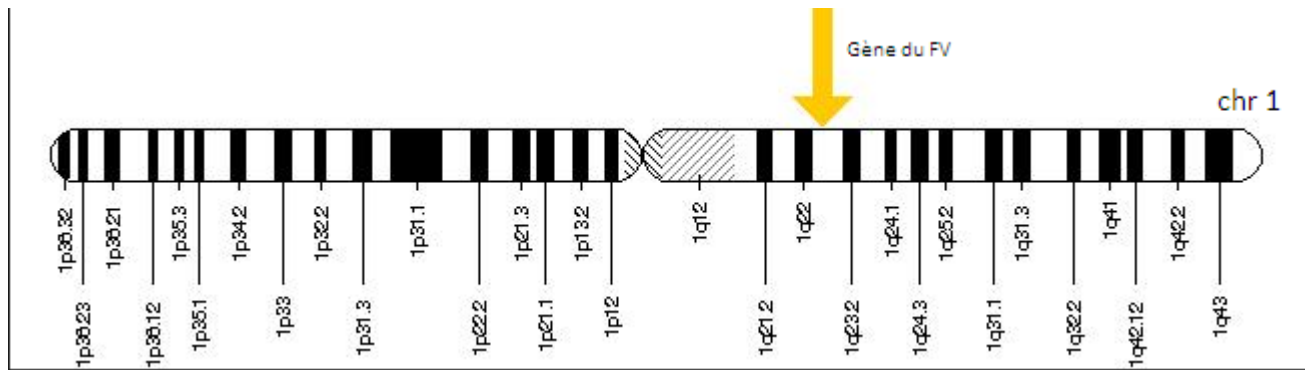


Figure 7 : localisation du gène du FV sur le chromosome 1 [18]

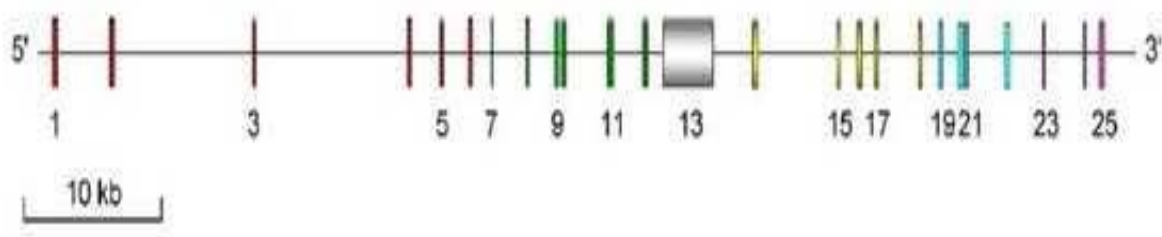


Figure 8 : Gène du facteur V avec ces 25 exons [17]

2. Structure du facteur V :

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. [11.12.13] il circule sous forme inactive [7].

Le facteur V se compose de plusieurs domaines : trois domaines A, un domaine B et deux domaines C (figure 9).

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 [4.25.26].

Les études biochimiques récentes ont démontré que le domaine B n'était pas nécessaire pour l'activité coagulante [27].

Le FV est présent dans le plasma a un taux de 5-10 µg/ml avec une demi-vie de 12-36h [10.29.30].



Figure 9 : Protéine du facteur V avec ses trois domaines A, B et C. [17]

3. Activation du facteur V :

Le FV, indispensable au bon déroulement de la cascade de la coagulation, est activé par de nombreuses protéases, notamment la thrombine, le facteur Xa, et de manière transitoire par la plasmine.

Le clivage se fait a trois niveaux : Arg709, Arg1018 et Arg1545, éliminant le domaine B qui ensuite subit un clivage entre Arg 1018 et Thr 1019 donnant naissance a deux peptides de 71 kDa et 150 kDa [16.27].

Le FV activé (FVa) a une chaine lourde de 105 kD constituée de deux domaines A, et une chaine légère de 71 ou 74 kDa composée par un domaine A et deux domaines C. Ces deux chaines sont associées de manière non covalente à l'ion de calcium [16.25] (figures 10 et 11).

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 isoformes présentent des propriétés différentes : le FV2 a une grande affinité aux phospholipides anioniques et produit plus de thrombine que FV1 [16.25].

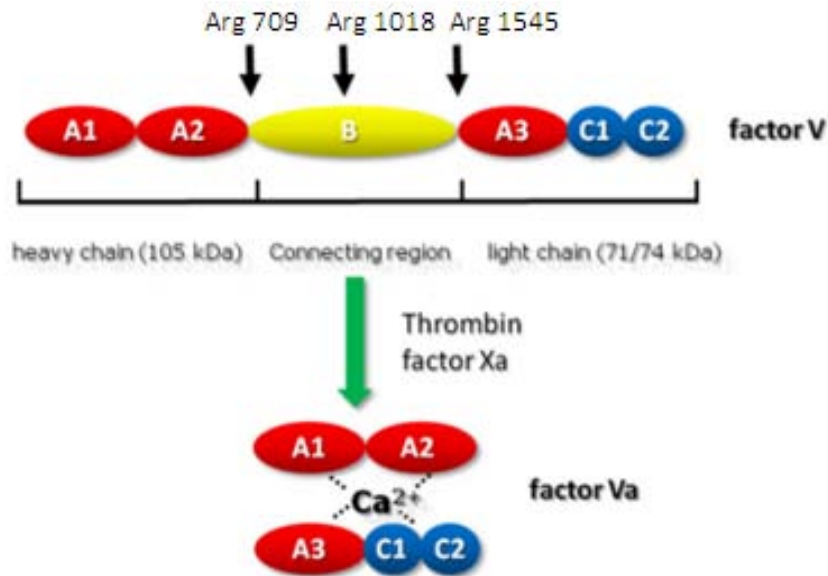


Figure 10 : Activation du facteur V [31]

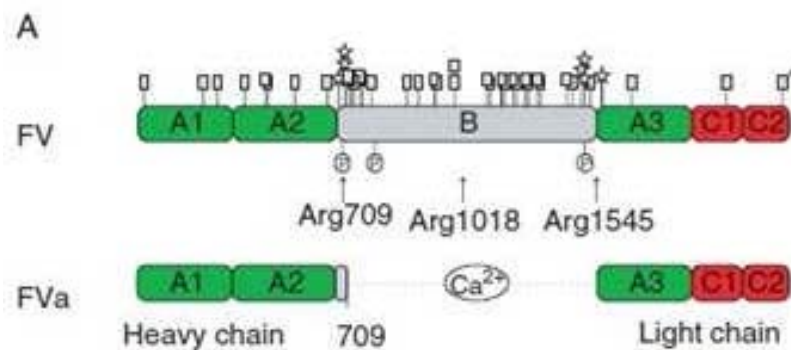


Figure 11 : Activation du FV [33]

4. Rôle du facteur V dans la coagulation plasmatique :

La coagulation peut être définie comme l'activation enzymatique séquentielle de sérines protéases présentes dans le plasma sous forme de zymogènes, avec l'intervention critique des cofacteurs non enzymatiques dont le FV fait partie (Figure 12) [19]

Le facteur V est le cofacteur enzymatique du facteur X de la coagulation. Il est activé par la thrombine et / ou le facteur Xa en FVa(facteur V activé) .

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 [19] .

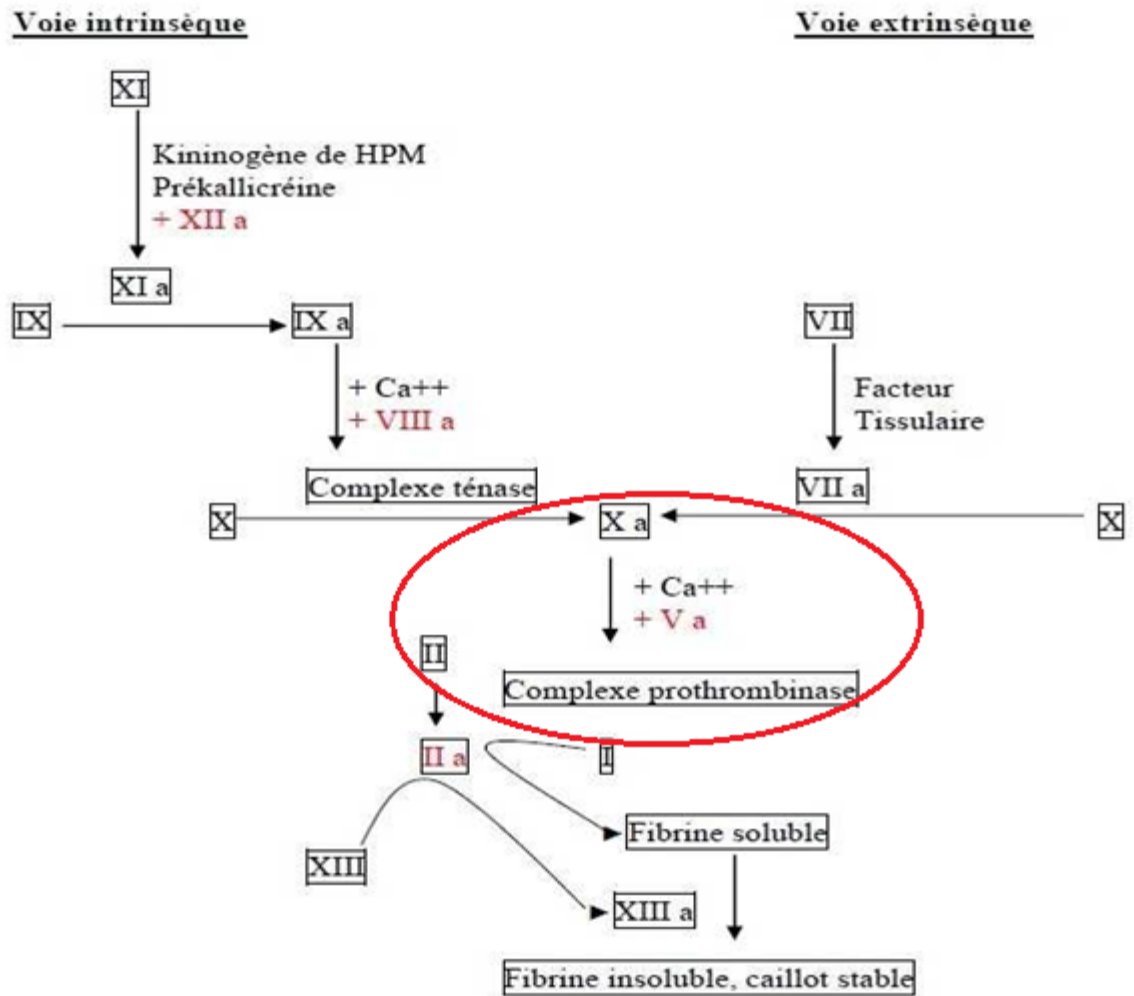


Figure 12 : Rôle du facteur V dans la cascade de la coagulation [34]

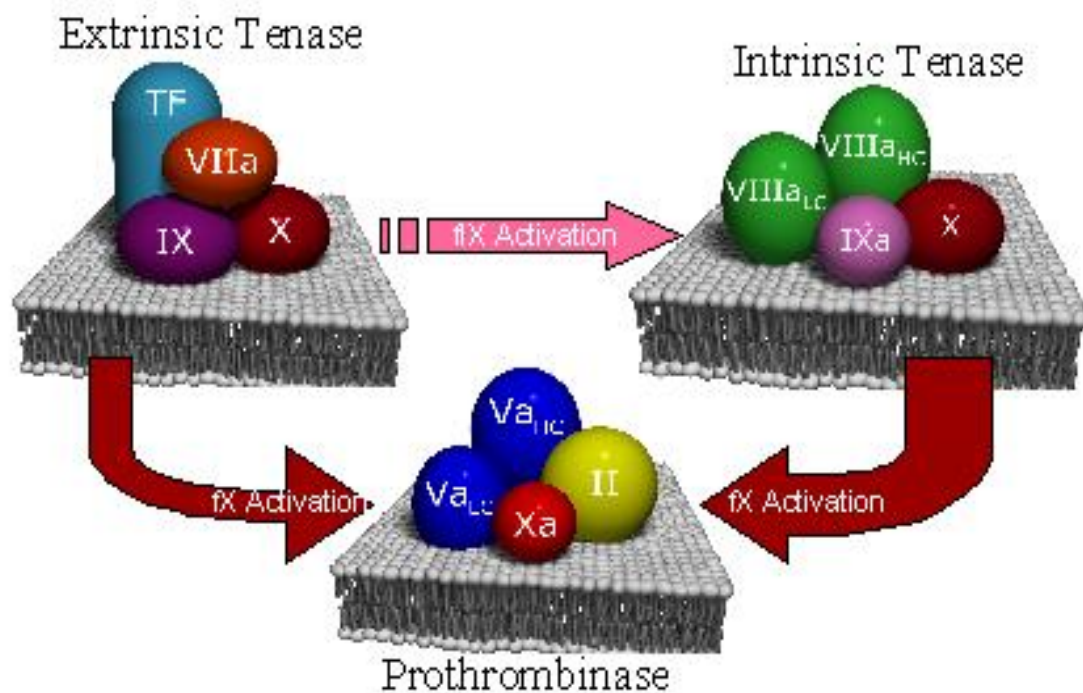


Figure 13 : Les complexes des cofacteurs impliqués dans coagulation[31]

5. Inactivation du FV :

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)[35].

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 [35].

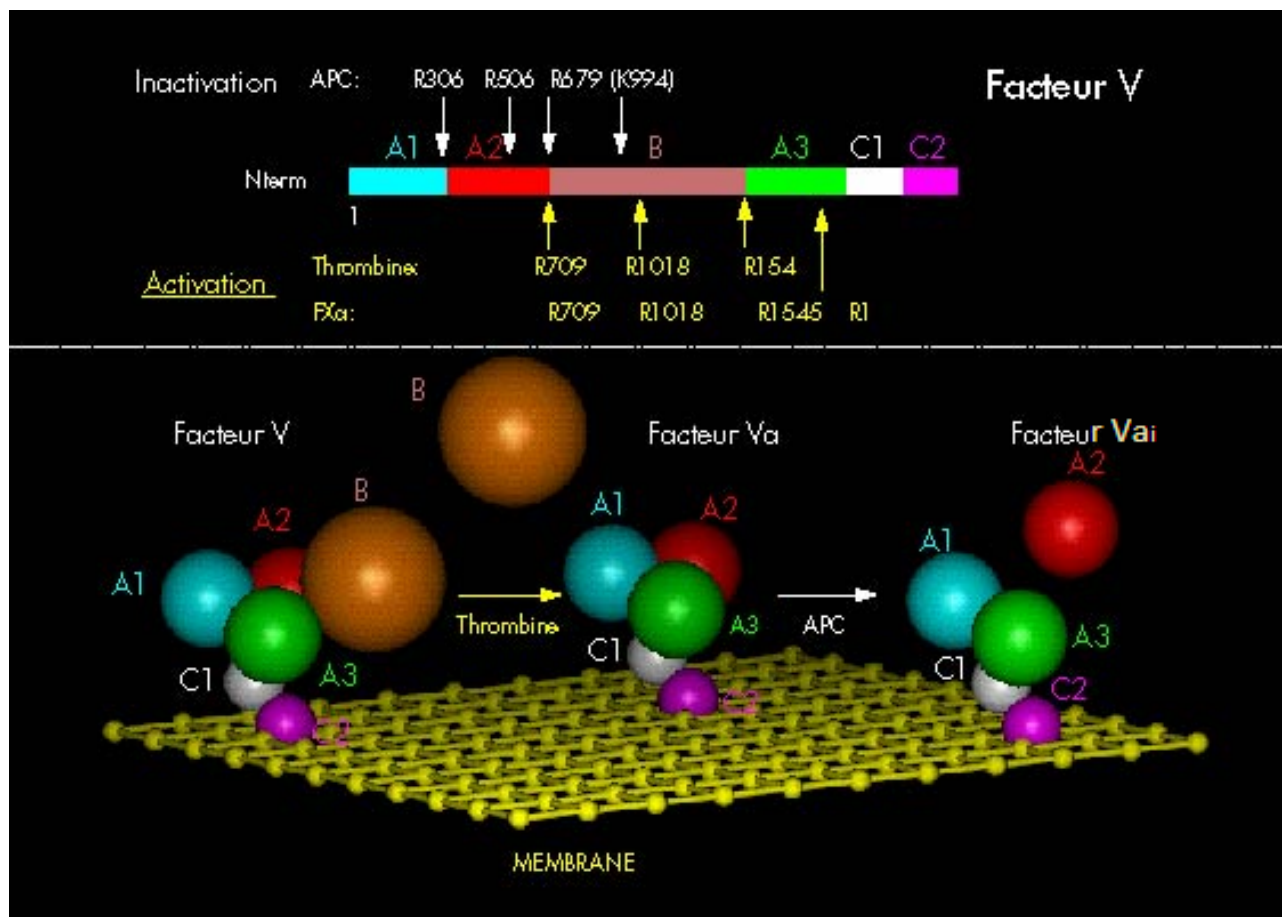


Figure 14 : Activation et inactivation du FV [35]

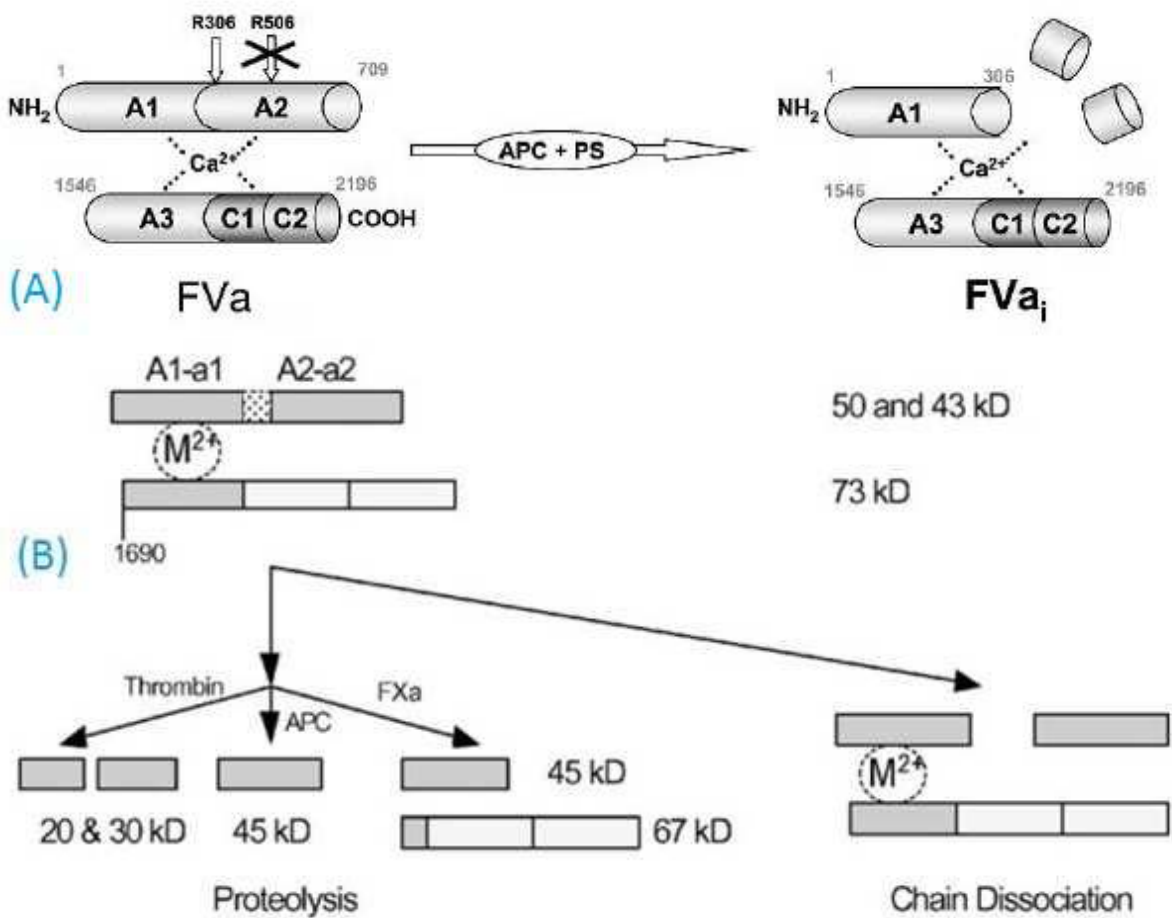


Figure 15 : structure schématique du facteur V activé et inactivé [25]

IV. Physiopathologie :

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. 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 [36]

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 [36]

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].

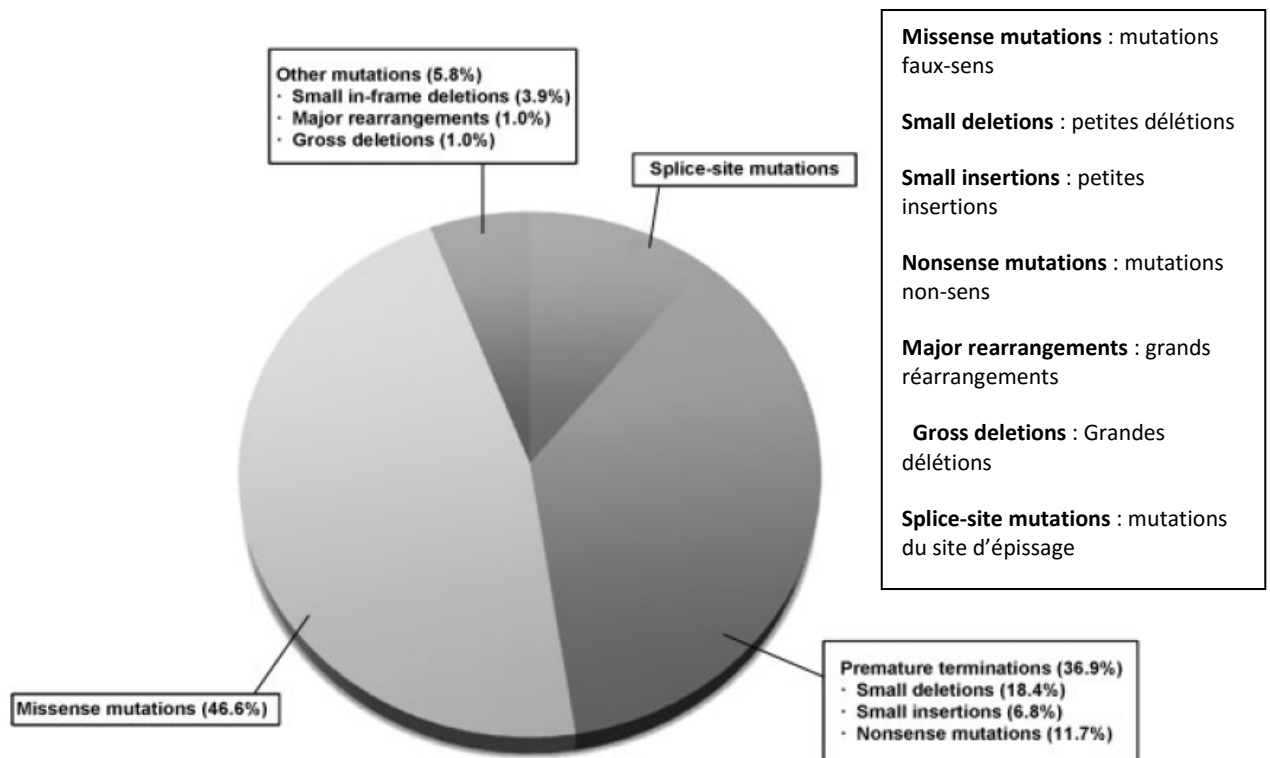


Figure 16 : différentes mutations responsables du déficit constitutionnel en facteur V [36]

2. La transmission génétique :

Le déficit constitutionnel en FV est une affection génétique dont la mutation est transmise sur le mode autosomique récessif (figure 17).

Nos patients sont tous nés de parents non consanguins, ils sont donc soit homozygotes pour la mutation donnée, soit double hétérozygotes

Pour le patient n° 1, l'enquête familiale ainsi que le diagnostic clinico-biologique n'ont pas pu repérer d'autres cas similaires dans la famille, alors que pour le deuxième patient l'enquête anamnestique et les bilans clinico-biologiques ont permis de diagnostiquer 2 autres cas du DFV de coagulation qui sont le 3^{ème} cas (père) et le 4^{ème} (frère) .

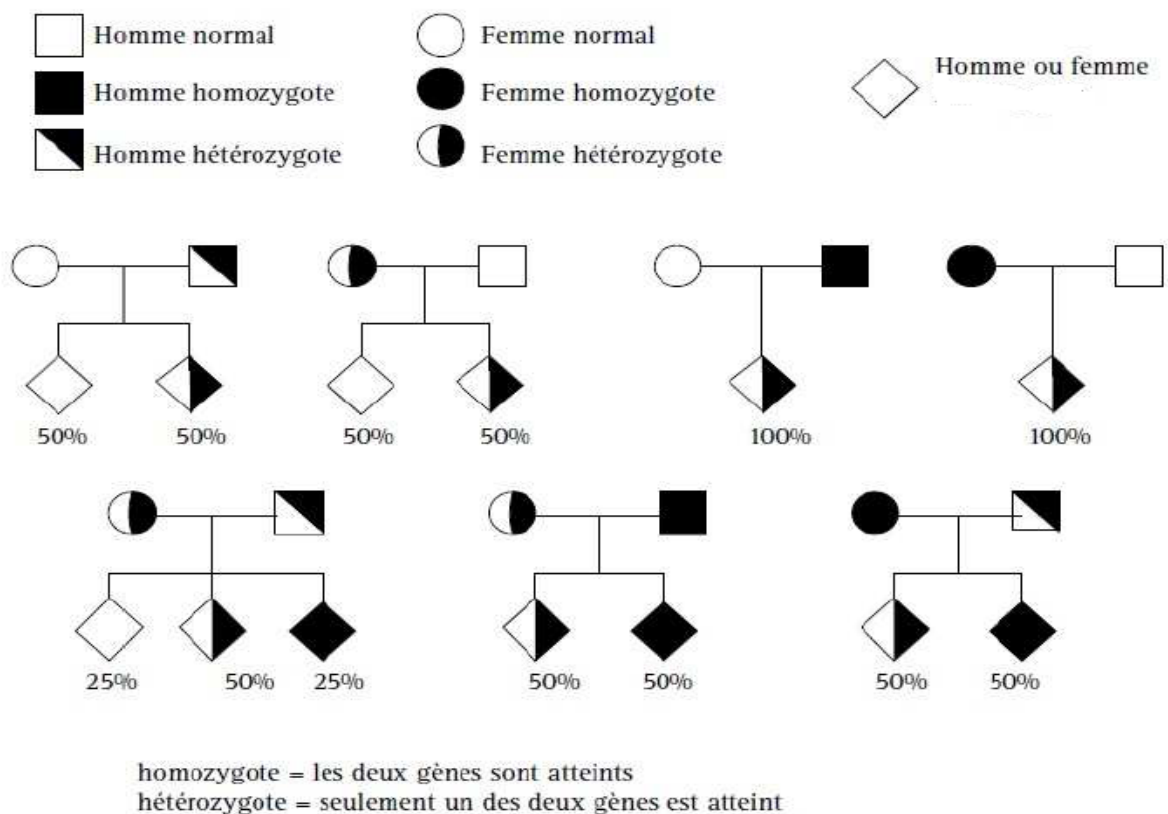


Figure 17 : Schéma représentant la transmission génétique sur le mode autosomique récessif [37]

3. Physiopathologie de l'hémorragie :

Les déficits constitutionnels en FV 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 [4] .

Le facteur V est le cofacteur enzymatique du facteur X de la coagulation. Il joue un rôle primordial dans le processus de la coagulation.

Le FV est activé 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 [38].

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) [34] .

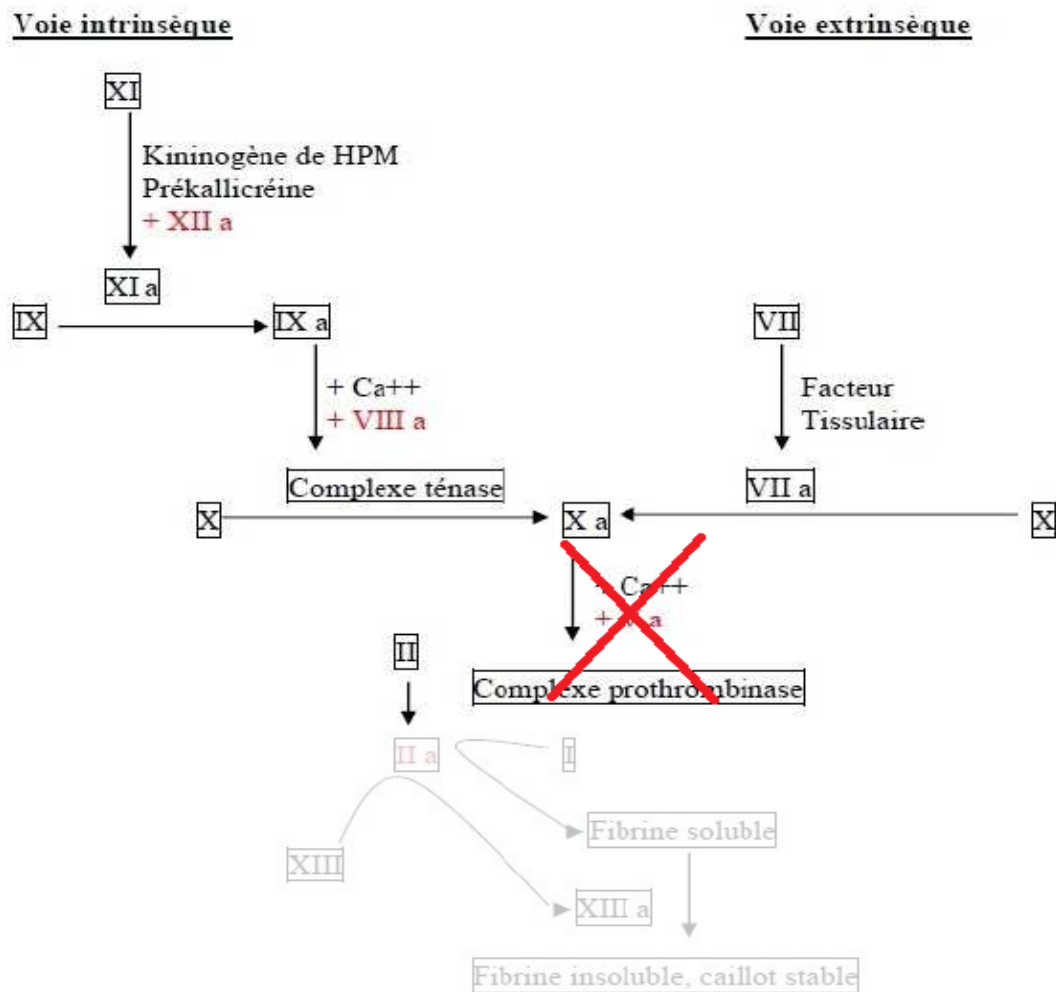


Figure 18 : physiopathologie des manifestations hémorragiques dans le DFV [34]

V. Manifestations cliniques :

Plus de 200 patients atteints du déficit en FV ont été décrits dans la littérature. Bien que la plupart sont des rapports de cas ou de petites séries de patients, les données sont également disponibles à partir des registres de l'Iran, l'Italie, et Amérique du Nord [15].

Les données des registres indiquent que les patients ayant un déficit constitutionnel en FV peuvent être asymptomatiques comme ils peuvent présenter des signes hémorragiques

représentés essentiellement par des saignements cutanéomuqueux contrairement à des patients atteints d'hémophilie A et B qui sont plus susceptibles d'avoir des hémarthroses [15].

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

- saignements extériorisés :

Tableau III : les saignements externes les plus fréquents en DFV [13,15,36].

Hémorragies cutanées	Hémorragies muqueuses
Ecchymoses	Epistaxis Hématémèses et mélénas
Saignements prolongés après blessure	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 [15,28 ,26] .

- Saignements provoqués par un acte chirurgical :

Environ 60–80% des patients présentent des saignements prolongés suite à un acte chirurgical, principalement : Des saignements après extraction dentaire, des saignements après intervention chirurgicale, des hémorragies du post-partum et des saignements après circoncision chez les garçons [25,32, 39] .

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 [14, 54]. La plupart des patients dans le registre iranien avaient des symptômes cliniques avant l'âge de 6ans [15, 55].

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 ¼ 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, 54].

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, 55].

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, 40].

Pour notre série de cas, on a un seul patient qui était asymptomatique 25% (le cas n° 1) qui n'a jamais présenté des manifestations hémorragiques dans sa vie et chez qui on a diagnostiqué le DFV à l'occasion du bilan préopératoire dans le cadre du cancer de la prostate pour lequel il était suivi.

Pour le 2^{ème} patient ; il a présenté, depuis l'âge de 4 ans, des manifestations hémorragiques à type d'épistaxis, d'ecchymoses, des gingivorragies abondantes et des hémorragies grave post-traumatiques nécessitant parfois l'hospitalisation pour une transfusion sanguine et chez qui le DFV a été diagnostiqué lors de l'exploration d'un allongement de son TCA réalisé suite à une hémorragie post-extraction dentaire.

L'enquête dans la famille de ce patient a permis de repérer 2 autres cas : le père (3^{ème} cas) et le frère (4^{ème} cas) qui avaient des antécédents hémorragiques à type d'ecchymoses, d'épistaxis et de gingivorragies mais ils n'ont jamais consulté auparavant.

Donc comme c'est décrit dans la littérature, 75% des patients de notre série présentaient des signes hémorragiques depuis un âge précoce, et ces signes sont faits essentiellement d'hémorragie cutanéomuqueuse, par contre 1 seul patient (25%) était asymptomatique et il n'a jamais présenté de signes hémorragiques dans sa vie.

VI. Diagnostic biologique

1. Bilan d'orientation :

Le diagnostic du déficit constitutionnel en facteur V de coagulation 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) [41].

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 [42].

Le bilan hépatique est normal [15].

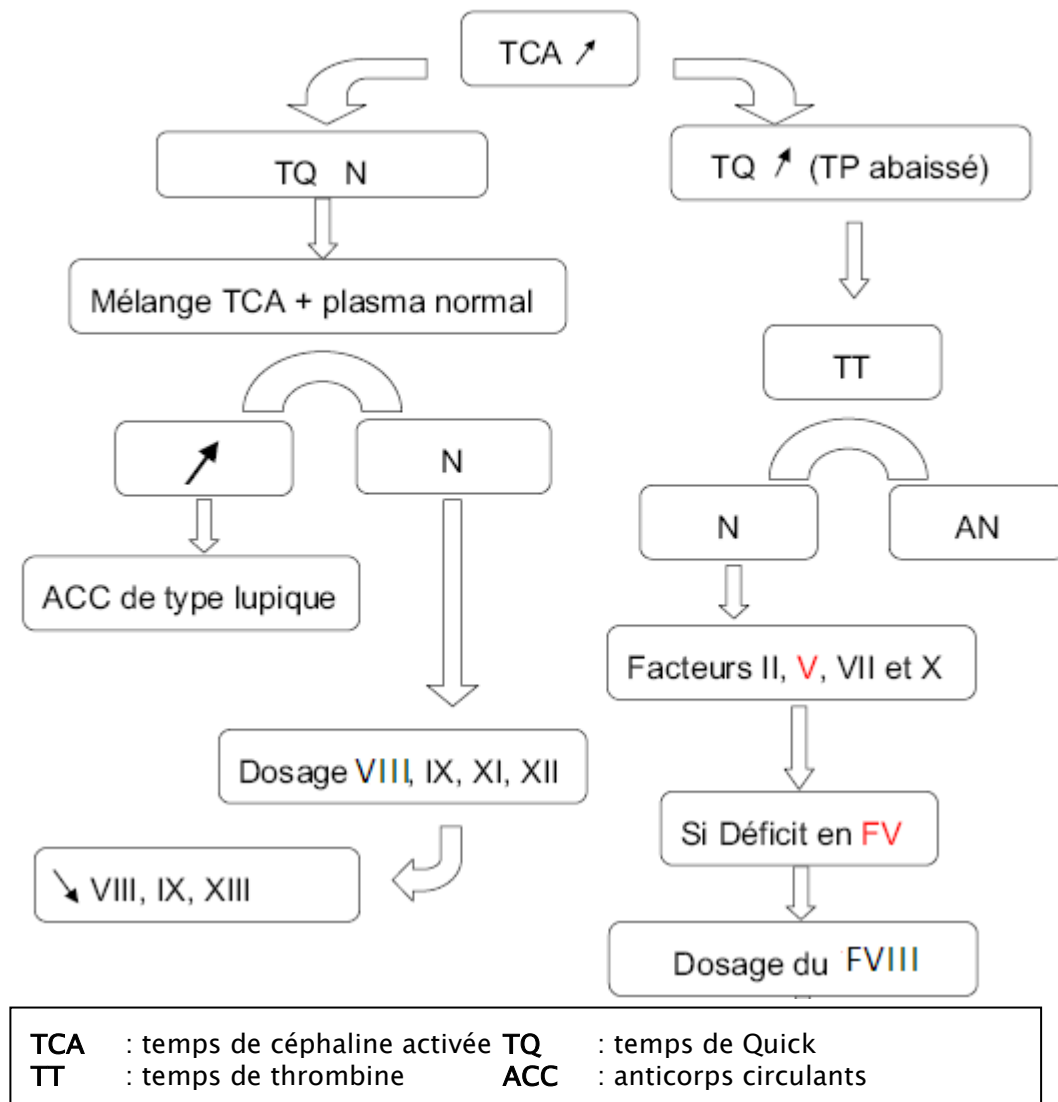


Figure 19 : Arbre décisionnel devant un allongement du TCA [34].

2. Bilan de confirmation

Le diagnostic biologique de certitude du déficit congénital en FV de coagulation repose sur la mise en évidence d'une baisse isolée du taux plasmatique du FV en général < 70% avec l'absence de toute cause secondaire de ce déficit [1].

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)[28].

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].

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].

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].

3. Tableau comparatif des signes clinico-biologiques :

Tableau IV : Comparaison des manifestations cliniques et biologiques de notre série de cas et d'autres grandes séries de la littérature [13, 36, 43]

	Registre Nord-Américain (37 patients)		Cohorte Iranienne (19 patients)	Cohorte allemande (39 patients)		Des cas fratrie rapportés au CHU de Casablanca (3 patients)	Notre série de cas (4 patients)	
	Groupe avec un déficit sévère (18 patients)	Groupe avec un déficit modéré (19 patients)		Groupe avec un déficit Sévère (4 patients)	Groupe avec un déficit (35 patients)		Groupe avec déficit sévère (1 patient)	Groupe déficit modéré (3 patients)
Saignement cutané- muqueux	44%	62%	45%	75%	35%	60%	-	75%
Hémarthroses	22%	19%	26%	25%	6%	-	-	
Ménorragies	6%	19%	15%	10%	10%	43%	-	
Hémorragies post traumatiques	25%	-	14%	-	74%	33%	-	50%
Facteur V (moyenne en %)	<1	35	-	<1	15	8.6 (2-4)	8	41(38- 45)

Notre premier patient, qui est un homme âgé de 60 ans, n'a jamais présenté de signe hémorragique dans sa vie malgré l'existence des circonstances favorisant l'hémorragie (la circoncision, la profession militaire ..) on a posé le diagnostic du DFV chez ce patient à l'occasion d'une perturbation du bilan d'hémostase TQ : 20sec TCA : 58sec avec un ratio à 1,8 réalisé dans le cadre du bilan préopératoire du cancer de la prostate pour lequel le patient a été suivi. Le dosage des facteurs de la coagulation a permis la mise en évidence du déficit isolé en facteur V (FV à 8%) les autres facteurs sont tous normaux. L'enquête familiale n'a montré aucun cas similaire dans la famille de ce patient ainsi que le bilan clinico-biologique a éliminé toute cause secondaire qui pourrait être l'origine de ce déficit (le bilan hépatique était normal ; les AC anti FV recherchés à deux reprises, étaient négatifs)

Le 2^{ème} était symptomatique depuis un âge précoce, il présentait des épistaxis, des gingivorragies, des ecchymoses post traumatiques parfois même spontanées mais le diagnostic du DFV n'a pas été fait qu'à l'âge de 12 ans lors de l'exploration d'un allongement de TCA réalisé avant une extraction dentaire. Le bilan d'hémostase fait dans notre formation a objectivé un allongement du TCA qui était à 45,4sec avec un ratio à 1,4 avec un TQ à 13sec. Le dosage des facteurs de la coagulation a permis la mise en évidence du déficit isolé en facteur V à 45% avec un taux normal des autres facteurs. Le bilan hépatique était normal. L'enquête familiale a permis de repérer deux autres cas familiaux du DFV : le 3^{ème} (père) et 4^{ème} (frère) .

Ces deux derniers patients, âgés respectivement de 50ans et 14ans, avaient des signes d'hémorragies depuis un âge jeune à type d'épistaxis, de gingivorragies et d'hémorragie post traumatique mais malheureusement ils n'ont jamais consulté pour ces symptômes cliniques. Le bilan d'hémostase a montré un allongement du TQ et TCA et le dosage des facteurs de coagulation a objectivé un DFV isolé avec un taux du FV respectivement à 40% et 35% .

Le bilan hépatique chez les deux patients était normal et la recherche des AC anti FV n'a pas été faite vu le contexte familial qui était évident.

❖ Récapitulation :

Au terme de cela, on remarque que le 1^{er} patient de notre série, même avec un taux de FV à 8% , il n'a jamais présenté de signes hémorragiques dans sa vie, et le diagnostic du DFV a été fait à l'occasion du bilan préopératoire dans le cadre du cancer de la prostate pour lequel il était suivi, ce qui montre l'absence de corrélation entre la taux du FV et la présentation clinique des symptômes qui est probablement en rapport avec un déficit quantitatif en FV de type 1 .

Par contre, les 3 derniers patients qui sont de la même famille, ayant des taux du FV au alentour de 40%,ils étaient symptomatiques depuis un âge jeune et présentaient des signes hémorragiques surtout cutanéomuqueux de gravité différente et cela est probablement en rapport avec un déficit qualitatif de type 2 en FV, c'est-à-dire un taux légèrement diminué de facteur V avec une réduction marquante de l'activité coagulante.

4. Diagnostic prénatal :

Les taux du FV obtenus en prénatal doivent être interprétés avec prudence, car ces dernier 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, le diagnostic moléculaire prénatal est théoriquement possible si les mutations chez les deux parents sont connues et les installations sont disponibles pour le séquençage de l'ADN fœtal [15].

VII. 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 isolé en facteurs II, V, VII, X, XI, et XIII, sont dues a un défaut dans

le gène responsable de leurs productions respectives, ce qui provoque un déficit en un seul facteur de la coagulation du sang [6, 44].

Le déficit combiné en facteurs V et VIII (DF5F8) s'écarte de ce schéma, car il s'agit la 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) [44]

Le DF5F8 est caractérisé par un faible niveau plasmatique (généralement entre 5% et 30%) des taux des deux facteurs V et VIII, et est associée a une tendance hémorragique légère à modérée.

Ce déficit combiné est extrêmement rare dans la population générale, mais une augmentation de sa fréquence est observée dans les régions à forte consanguinité [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 [40, 45, 46]

Le DF5F8 est due à des mutations sur les gènes de protéines impliquées dans le transport intracellulaire des FV et VIII. Leguminous Mannose-binding Lectin (LMAN1) et Multiple Coagulation Factor Deficiency gène 2 (MCFD2). [1]

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]

Le traitement des épisodes hémorragiques nécessite une source à la fois du FV et FVIII [6]

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 [47].

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 . Les manifestations cliniques vont de l'asymptomatique à des épisodes de saignements graves [47].

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 [47]

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) [48] .

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 [48]. 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 plasmaphèreses, 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 [48].

VIII. 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 [49].

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].

C'est le traitement habituel du déficit en facteur V en absence du concentré du FV [49].

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].

1.3. Le FVIIa recombinant :

Le FVIIa recombinant est une alternative possible au PFC dans le cadre du traitement du DFV [14], 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].

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 [6]

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 [6, 7, 30].

Des études récentes ont recommandé de maintenir un niveau de 20–25% de l'activité du FV lors d'une chirurgie ou en cas d'hémorragie grave [6].

Pour les patients de notre série ; le traitement se fait à la demande et en cas de nécessité, c'est-à-dire en préopératoire ou avant les soins dentaires qui doivent être faits sous surveillance et avec couverture par le PFC.

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 [7, 50].

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) [7].

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 [4].

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 [3]. 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 [4].

➤ 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. Il existe peu de données de la littérature concernant la gestion de la grossesse et l'accouchement chez ces patientes [12]

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 les produits sanguin soient disponibles à tout moment [12].

Concernant le traitement substitutif, et vu qu'il n'y a pas de concentré du FV, la seule source pour son remplacement est le PFC. Plusieurs auteurs recommandent la transfusion de PFC à la dose de 20mL/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 propose de maintenir les transfusions de PFC toutes les 12 à 24 heures en post-partum jusqu'à la cicatrisation [12] .

➤ 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 [51,57].

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 [51,59].

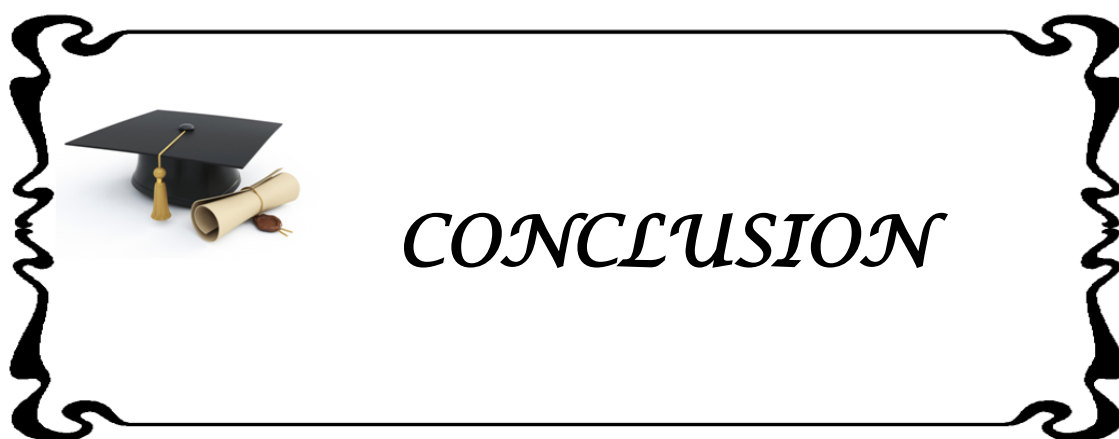
IX. Pronostic

Dans l'ensemble, le pronostic pour la plupart des patients ayant un déficit constitutionnel en FV de coagulation est bon [15]

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 [16] .

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

Pour les patients de notre série, le pronostic est bon. Le suivi se fait à froid et la prophylaxie se fait à la demande c'est-à-dire en préopératoire ou, avant les geste invasifs et les soins dentaires .



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.

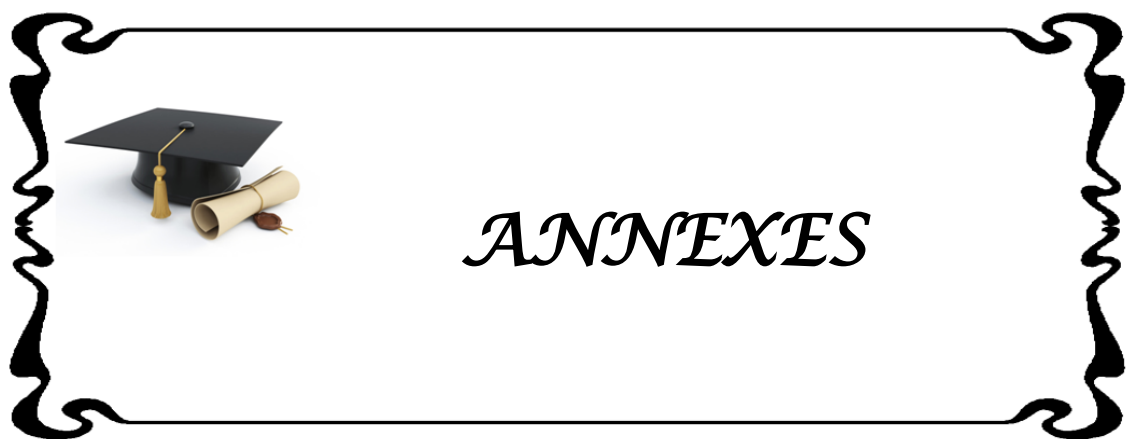
Cette pathologie est transmise selon un mode autosomique récessif. Sa prévalence est significativement plus élevée dans les régions où la consanguinité est élevée.

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.



- Hématurie
- Hémorragie digestive
- Hémarthrose
- Hémorragie du site opératoire
- Hémorragie intracrânienne
- Manifestations thromboemboliques

c. Biologique :

- Bilan d'hémostase ancien : >>TQ :
>>TCA :
>>fibrinogène :
- Bilan d'hémostase récent : >>TQ :
>>TCA :
>>fibrinogène :
- NFS : Hémoglobine : VGM : TCMH :
Plaquettes :
GB :
- Groupage sanguin :

IV. Diagnostic positif :

- Dosage du facteur V :
- Dosage du facteur VIII :
- Dosage des autres facteurs :
- Dépistage des anticorps anti facteur V : présents absents

V. Diagnostic étiologique :

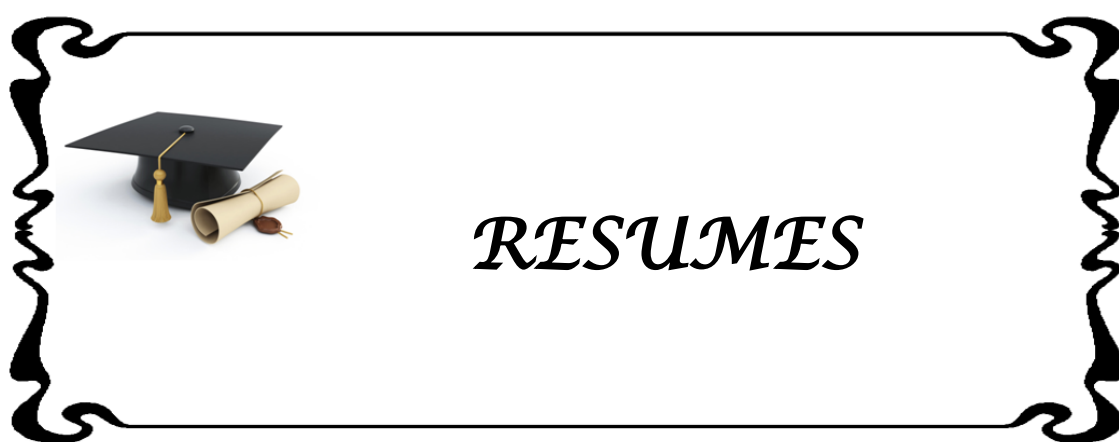
- Bilan hépatique :
- Etude génétique (mutations) :
- Recherche de tumeurs solide :

VI. Prise en charge thérapeutique :

- a. **Traitement symptomatique** : PFC :
Culots globulaires :
Culots plaquettaires :
- b. **Traitement spécifique** : corticoïdes :
Traitement de l'IHC :
PFC à la demande :

VII. Suivi :

- a. **Clinique** :
- b. **Biologique** : régulier :
Circonstanciel (avant tout geste invasif) :



Résumé

Le déficit constitutionnel isolé en facteur V de coagulation est une anomalie héréditaire rare de la coagulation. C'est un trouble autosomique récessif causé par des mutations dans le gène codant pour le facteur V.

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

Il s'agit d'une étude rétrospective menée entre aout 2008 et décembre 2014 au service d'hématologie au sein de l'unité de l'hémostase de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech. 04 observations médicales concernant de patients ayant un déficit constitutionnel en facteur V ont été colligées.

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.

Les bilans d'hémostase screening réalisé chez nos patients avaient révélé 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. On va noter par ailleurs l'absence de toute cause secondaire du déficit acquis en facteur V.

Abstract

Congenital factor V deficiency is a rare bleeding disorder. It is an autosomal recessive bleeding disorder caused by mutations in gene encoding for the factor V.

Our work aims to shed light on this disease rarely diagnosed by providing the recent data from the literature.

It is a retrospective study realized between August 2010 and December 2013 in hematology, in the unity of the laboratories of the Military Hospital Avicenne in Marrakech. 4 medical cases of patients who suffer from congenital factor V deficiency were collected.

The clinical picture was dominated by epistaxis and gum bleeding (75%), 25% of patients were asymptomatic even with a collapsed rates of factor V which proves the lack of correlation between plasma levels of factor V and the clinical expression of the disease.

Hemostasis tests showed a moderate prolonged activated partial thromboplastin time (APTT) and prothrombin time (PT), a decrease in the plasma level of factor V with normal levels of other factors of coagulation essentially factor VIII and the vitamin K dependent factors. we will also note the absence of secondary causes of acquired factor V deficiency.

ملخص

يعتبر النقص الوراثي لعامل تخثر الدم الخامس خلا نادرًا لتخثر الدم. يتعلق الأمر بمرض وراثي متحدي ناتج عن طفرات على مستوى المورثة الرامزة للعامل الخامس.

عملنا يهدي إلى تسليط الضوء على هذا المرض الذي نادرا ما يشخص مع استعراض لأحدث البيانات.

يتعلق الأمر بدراسة استعادية أجريت بين غشت 2008 و دجنبر 2014 بمصلحة أمراض الدم في وحدة المختبرات بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش. تم جمع 4 ملاحظات طبية لمرضى يحملون النقص الوراثي للعامل الخامس لتخثر الدم. هيمن النزيف الجلدي المخاطي على الصور السريرية (75 في المائة) و الذي يتجلى في الرعاف و نزيف اللثة خصوصا بعد عمليات قلع الأسنان في 25 في المائة من الحالات لم يعاني المرضى من أية أعراض رغم وجود لديهم معدل جد منخفض للعامل الخامس و هذا يبرهن عن غياب الارتباط بين معدل العامل الخامس في الدم و التعبير السريري لهذا المرض. و أظهرت مجموعة الفحوصات البيولوجية لدى المرضى استنطالة في وقت سيفالين منشطة و في وقت كويك, كما بينت نقصا في معدل العامل الخامس مع معدلات طبيعية لباقي عوامل تخثر الدم الأخرى خصوصا العامل الثامن و العوامل المرتبطة بفيتامين K. مع كما أكدنا عدم وجود الأسباب الثانوية لمرض النقص المكتسب للعامل الخامس لتخثر الدم.



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. **HUANG, J. and KOERPER, M. (2008).**
Factor V deficiency: a concise review.
Haemophilia, 14(6), pp.1164–1169.
3. **Acharya, S., Coughlin, A. and Dimichele, D. (2004).**
Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias.
J Thromb Haemost, 2(2), pp.248–256.
4. **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.
5. **K Pavithran S Sankar M Thomas**
Late presentation of congenital factor V deficiency--a case report.
No preview · Article · Jun 2001 · Indian Journal of Medical Sciences
6. **M. Spreafico and F.Peyvandi**
Combined FV and FVIII deficiency.
Haemophilia, Vol. 14, 2008
7. **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.
Annales de biologie clinique. 2011. 69,2, 217–222
8. **Ang AL, Kuperan P, Ng CH, Ng HJ.**
Acquired factor V inhibitor. A problem-based systematic review.
Thromb Haemost 2009 ; 101 : 852–9.
9. **Vos HL.**
An online database of mutations and polymorphisms in and around the coagulation factor V gene.
J Thromb Haemost 2007;5:185–8.
10. **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.

11. **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.
12. **Mohamed Ayedi, Kais Chaabene, Ines Jedidi, Moez Mdhaftar, 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
13. **Naderi M, Tabibian S, Alizadeh S, Hosseini S, Zaker F, Bamedi T, ShamsizadehM, Dorgalaleh A.**
Congenital factor V deficiency: comparison of the severity of clinical presentations among patients with rare bleeding disorders.*ActaHaematol.* 2015;133(2):148–54. doi: 10.1159/000363598.
Epub 2014 Sep 26. PubMedPMID: 25277779.
14. **Bin Zhang, Marta Spreafico, Chunlei Zheng, Angela Yang, Petra Platzter, Michael U. Callaghan, Zekai Avci, Namik Ozbek, Johnny Mahlangu, Tabitha Haw, Randal J. Kaufman, Kandice Marchant, Edward G. D. Tuddenham, Uri Seligsohn, Flora Peyvandi, and David Ginsburg**
Genotype–phenotype correlation in combined deficiency of factor V and factor VIII.
BLOOD, Vol. 111, No. 12, 2008
15. **Asselta R, Peyvandi F.**
Factor V deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2009 Jun;35(4):382–9. doi: 10.1055/s-0029-1225760.
Epub 2009 Jul 13. Review. PubMed. PMID: 19598066.
16. **Kenneth G. Mann, Michael Kalafatis**
Factor V: a combination of Dr Jekyll and Mr. Hyde.
BLOOD, Vol. 101, 2003
17. **Stefano Duga, Rosanna Asselta, Maria Luisa Tenchini**
Molecules in focus: Coagulation factor V.
The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, Vol. 36, 2004
18. **Spengler SJ.**
Bioinformatics in the information age.
Science 2000 ; 287 : 1221–3.

19. **Samama MM, Guinet C, Le Flem L.**
Les nouveaux anticoagulants oraux: prise en charge du patient par le biologiste,
Feuillets de biologie, 2012;LIII(306):5-9
20. **Betty W. Shen, Paul Clint Spiegel, Chong-Hwan Chang, Jae-Wook Huh, Jung-Sik Lee, Jeanman Kim, Young-Ho Kim, and Barry L. Stoddard**
The tertiary structure and domain organization of coagulation factor VIII.
BLOOD, Vol. 111, No. 3, 2008
21. **Bruno O. Villoutrix, Gerry A. F. Nicolaes, Martine Aiach**
Intro a la bio-informatique structurale: application a deux cofacteurs de la coagulation, le facteur V et le facteur VIII.
Hematologie, Vol. 7, No. 4, 2001
22. **Jean-Luc Pellequer, Andrew J. Gale, John H. Griffin, Elizabeth D. Getzoff**
Homology Models of the C Domains of Blood Coagulation Factors V and VIII: A Proposed Membrane Binding Mode for FV and FVIII C2 Domains.
Blood Cells, Molecules and Diseases, Vol. 24, 1998
23. **Gary E. Gilbert, Valerie A. Novakovic, Randal J. Kaufman, Hongzhi Miao, and Steven W. Pipe**
Conservative mutations in the C2 domains of factor VIII and factor V alter phospholipid binding and cofactor activity.
The American Society of Hematology, 2012
24. **Eszter Herczenik, PhD, Simon D. van Haren, MSc, Aleksandra Wroblewska, MSc, Paul Kaijen, MSc, Maartje van den Biggelaar, PhD, Alexander B. Meijer, PhD, Luisa Martinez-Pomares, PhD, Anja ten Brinke, PhD, and Jan Voorberg, PhD**
Uptake of blood coagulation factor VIII by dendritic cells is mediated via its C1 domain.
J Allergy Clin Immunol, Vol.129, No.2, 2012
25. **Kenneth Segers, Björn Dahlbäck, Gerry A. F. Nicolaes**
Coagulation factor V and thrombophilia: Background and mechanisms.
Thromb Haemost, Vol. 98, 2007
26. **Hassan Mansouritorghabeh, Lida Manavifar, Abdollah Banihashem, Alireza Modaresi, Abbas Shirdel, Masoud Shahroudian, Ghazaleh Shoja-e-Razavi, Hamid Pousti, Habibollah Esmaily**
An investigation of the spectrum of common and rare inherited coagulation disorders in North-Eastern Iran.
Blood Transfusion, 2012

27. **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
28. **M. Vijapurkar, L. Mota, S. Shetty and K. Ghoshl**
Menorrhagia and reproductive health in rare bleeding disorders: a study from the Indian subcontinent.
Haemophilia, Vol. 15, 2009
29. **William C. Nichols,1 Uri Seligsohn, Ariella Zivelin,Valeri H. Terry,Colette E. Hertel, Matthew A. Wheatley,Micheline J. Moussalli, Hans-Peter Hauri,Nicola Ciavarella,7 Randal J. Kaufman, and David Ginsburg**
Mutations in the ER-Golgi Intermediate Compartment Protein ERGIC-53 Cause Combined Deficiency of Coagulation Factors V and VIII.
Cell, Vol. 93, 1998
30. **Francesca Khani, and Mikhail Roshal**
A 24-Year-Old Man with Previously Diagnosed Hemophilia.
Clinical Chemistry, Vol.58, No.7, 2012
31. **Gerry A.F. Nicolaes .**
APC Resistance. Cardiovascular Research Institute Maastricht, Maastricht University The Netherlands. 2010; 78-89.
32. **Marta Spreafico, Ph.D,and Flora Peyvandi, M.D., Ph.D.**
Combined Factor V and Factor VIII Deficiency.
SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS, Vol. 35, No. 4, 2009
33. **K. Hansson and J. Stenflo**
Post-translational modifications in proteins involved in blood coagulation.
Journal of Thrombosis and Haemostasis, Vol. 3, 2005
34. **M. Pepin**
Cours d'Hématologie : Trouble de l'hémostase et de la coagulation.
Universite de Nantes, 2005
35. **Gailani N. Rare coagulation deficiencies.**
In: *Hematology: Basic Principles and Practice*, (6th ed.) Edited by R Hofmann. Philadelphia, Elsevier, 2012, pp 1977-78.

36. **Thalji, N. and Camire, R. (2013).**
Parahemophilia: New Insights into Factor V Deficiency. *Semin Thromb Hemost*, 39(06), pp.607–612.
37. **Flora Peyvandi, MD, PhD, Roberta Palla, PhD, Marzia Menegatti, PhD,**
Les déficits rares en facteurs de la coagulation (DRFCs). Department of Internal Medicine, University of Milan, Italy. 2014
38. **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
39. **Didem Torun, MS, Erkan Yilmaz, PhD, Avni Atay, MD, Emin Ku"rekc , i, MD, and VNejat Akar, MD**
Two New Mutations at ERGIC–53 Gene in a Turkish Family. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, Vol.17, 2011
40. **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.
41. **Sosa IR, Ellery P, Mast A, Neff AT, Gailani D.**
Acquired factor V deficiency in a patient without evidence of a classical inhibitor. *Haemophilia*. 2014Jan;20(1):e81–3. doi: 10.1111/hae.12280. Epub 2013 Oct 14. PubMed PMID: 24118596;
PubMed Central PMCID: PMC3870044
42. **Bin Zhang, Marta Spreafico, Chunlei Zheng, Angela Yang, Petra Platzer, Michael U. Callaghan, Zekai Avci, Namik Ozbek, Johnny Mahlangu, Tabitha Haw, Randal J. Kaufman, Kandice Marchant, Edward G. D. Tuddenham, Uri Seligsohn, Flora Peyvandi, and David Ginsburg**
Genotype–phenotype correlation in combined deficiency of factor V and factor VIII. *BLOOD*, Vol. 111, No. 12, 2008
43. **C. Vinciguerra, B. Durand, L. Rugeri**
Déficit combiné en facteurs V et VIII de la coagulation : ou quand la génétique nous explique les déficits combinés de facteurs de la coagulation. *Immuno–analyse et biologie spécialisée*, Vol. 22, 2007

44. **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

45. **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. doi: 10.2147/IMCRJ.S93405. eCollection 2015. PubMed PMID: 26664247; PubMed Central PMCID: PMC4671758.

46. **Cengiz Demir, Murat Atmaca, Eyüp Taşdemir, Mustafa Yılmaz, İmdat Dilek**
Combined factor V and factor VIII deficiency: the report of two cases.
Eastern Journal of Medicine, Vol. 16, 2011

47. **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.

48. **John ES, Patel MD, Hajdenberg J.**
Refractory Epistaxis due to Severe Factor V Deficiency with Inhibitor. *Case Rep Hematol.* 2015;2015:603402. doi:

49. **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 of the literature. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Apr 24;9:2395–8. doi:

50. **M. Vijapurkar, L. Mota, S. Shetty and K. Ghoshl**
Menorrhagia and reproductive health in rare bleeding disorders: a study from the Indian subcontinent.
Haemophilia, Vol. 15, 2009

51. **Lilia Romdhane, Rym Kefi, Hela Azaiez, Nizar Ben Halim, Koussay Dellagi and Sonia Abdelhak**
Founder mutations in Tunisia: implications for diagnosis in North Africa and Middle East.
Orphanet Journal of Rare Diseases, Vol.7, No.52, 2012

52. **María Angeles Corral-Rodríguez, Paul E. Bock, Erick Hernández-Carvajal, Ricardo Gutiérrez-Gallego, and Pablo Fuentes-Prior**
Structural basis of thrombin-mediated factor V activation: the Glu666-Glu672 sequence is critical for processing at the heavy chain-B domain junction. *BLOOD*, Vol. 117, No. 26, 2011
53. **Ozkaya H, Akcan AB, Aydemir G, Akcan M, Kul M.**
Factor v deficiency associated with congenital cardiac disorder and intracranial hemorrhage. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2013 Jun;29(2):99-101. doi: 10.1007/s12288-012-0149-8. Epub 2012 Mar 21. PubMed PMID: 24426348; PubMed Central PMCID: PMC3636347.
54. **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.
55. **Vos HL.**
An online database of mutations and polymorphisms in and around the coagulation factor V gene. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 185-8.
56. **Asselta R, Tenchini ML, Duga S.**
Inherited defects of coagulation factor V: the hemorrhagic side. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 26-34.
57. **Franchini M, Lippi G.**
Acquired factor V inhibitors: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis.*2011; 31:449-457.
58. **Ciang CO, Leung MH.**
Acquired factor V inhibitor in systemic vasculitis. *Int J Rheum Dis.* 2012 Apr;15(2):e19-22. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01670.x. Epub 2011 Sep 21. PubMed PMID: 22462428.
59. **Wei Wang, Y. John Wang, Drew N. Kelner**
Coagulation factor VIII: structure and stability. *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 259, 2003.

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العَظِيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أدوارها في كل الظروف والأحوال

بأذلةٍ وسعي في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم، وأسترَ عَوْرَتَهُم، وأكتمَ سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله، بأذلةِ رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفعِ الإنسانِ .. لا لأذاه.

وأن أوقرَ من علّمني، وأعلمَ من يصغرنِي، وأكونَ أختاً لكلِّ زميلٍ في المهنةِ الطبيّةِ

مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مصداقَ إيماني في سِرِّي وَعَلَانِيَتِي ،

نقيّةً ممّا يشينها تجاهَ اللهَ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

والله على ما أقول شهيد

النقص الوراثي للعامل الخامس لتخثر الدم : دراسة أربع حالات و استعراض الأدبيات

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2016 / 06 / 02

من طرف

الآنسة الدركامي كريمة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

النقص الوراثي - العامل الخامس - تخثر الدم - نزيف دموي .

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

السيد

السيد

السيد

السيد

السيد

م. شكور

أستاذ في أمراض الدم

م. أيت عمرو

أستاذ مبرز في أمراض الدم

م. زياني

أستاذ في الطب الباطني

م. زوبير

أستاذ في الإنعاش و التخدير

إ. التازي

أستاذ مبرز في أمراض الدم