

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 289

DEFICIT EN FACTEUR XI DE LA COAGULATION

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Chaimaa NADIM

Née le 24 Septembre 1992 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Facteur XI – Coagulation – Hémorragie.

JURY

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

PRESIDENTE

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



رب اوزعني ان اشكر نعمتك التي
انعمت علي وعلى والدي
وان اعمل صالحا ترضاه
وادخلني برحمتك في
عبادك الصالحين.

صدق الله العظيم



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

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

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

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

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENS Aid Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

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

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

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

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



Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la**

FMPA

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

Mars 1994

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

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

Mars 1995

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

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



Décembre 1996

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

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

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

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

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

Janvier 2000

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

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



Novembre 2000

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

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

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

ORL

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



Décembre 2002

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

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

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie



Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

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

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

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie



Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOU SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Moncef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie



Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique

Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

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

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUÏ MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJÏ Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation

Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie Orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-Chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie

Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

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

****Enseignants Militaires***

Mars 2014

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

****Enseignants Militaires***

Décembre 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD

Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne



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

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie

DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSI ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSI KARIM

Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

****Enseignants Militaires***

Aout 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Janvier 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Dermatologie
Rhumatologie

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



2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

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



Dédicaces



A mes très chers parents

Mr Abd elali NADIM et Mme Hakima MOUHAIM

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos prières que je me suis réalisée. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi et réalisé aujourd'hui l'un de vos rêves.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Vous résumez si bien le mot parents qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose.

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

Je vous aime papa et maman.



A mes grands-parents maternels

Mr Bouchaib MOUHAIM

ET Mme Zahra MOUHAIMIL

*Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux
que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières.*

Dieu vous préserve santé et longue vie.

A la mémoire de mes grands-parents paternels

Mr Bouchaib NADIM ET Mme Taïqa ELWADI

*Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur,
je vous dédie aujourd'hui ma réussite.*

*Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille
dans son éternel paradis.*



A mes frères Elmokhtar ET Oussama

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments
d'amour et de tendresse envers vous deux mes chers frères.*

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

*Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur
qu'il faut pour vous combler.*

A vous mes frères je dédie cette thèse.

A Mes sœurs Hassnae ET Sabah

*L'affection et l'amour fraternel que vous me portez m'ont soutenu
durant mon parcours.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour que j'ai pour vous et
que je suis parvenue à vous rendre fier de votre sœur.*

*Puisse dieu vous préserver et vous procurer bonheur
et réussite, et vous aider à réaliser vos rêves.*



À mon oncle et tante Mr et Mme

Mouhaim Abd ellah ET Fatima

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

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

À mes oncles paternels Mestapha, Aboubaker,

Khalid, Abd elaziz et leurs épouses

À la mémoire de mon oncle paternel Mohammed.

À mes tantes paternelles Fatima, Rbia, Rahma et leurs époux.

À mes oncles maternels, Mohammed, Mestapha

et Ahmed et leurs épouses.

À mes tantes maternelles, Elhajja et Khadija et leurs époux.

*Veillez trouver dans ce travail l'expression
de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*



A ma chère cousine Laila NADIM

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour
que j'ai pour toi, ta joie et ta gaieté me comblent de bonheur.
Puisse dieu te garder, éclairer ton route et aider à réaliser
à votre tour tes vœux les plus chers.*

A mes chers cousines et cousins

*Douaa, Fatiha, Bouchra, Rihab, Romyssae, Mariem, Inssaf, Houda,
Ibtissam, Yassine, Redouane, Bouchaib, Hamza, Abdelmoula, Imad,
Nadia, Soukaina, Aicha, Lamia, Fatna, Elhoucine, Ayoub, Afaf,
Kaoutar, Siham*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression
de mon amour le plus profond.
Que dieu vous aide à atteindre vos rêves
et de réussir dans votre vie.*



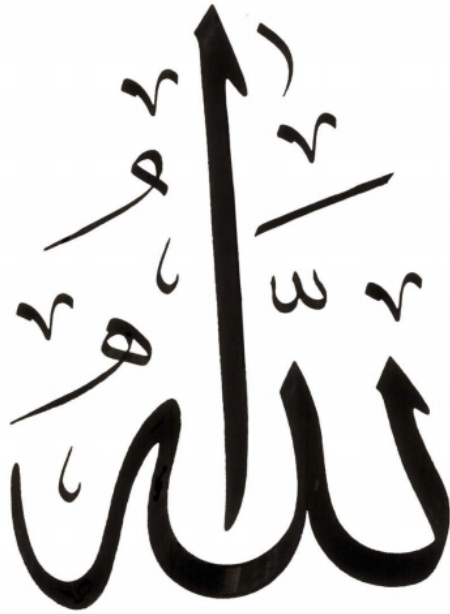
*A mes amis : NEJJARI Hanae, MOURDI
Naoual, AZITOUNE Sanae, NOUIRI Abba.*

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments
agréables que nous avons passés ensemble.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus
profond et mon affection la plus sincère.*



Remerciements





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 et Président de thèse
Madame le Professeur Souad BENKIRANE
Professeur d'Hématologie Biologique
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous vous exprimons notre grande admiration pour vos hautes qualités
morales, humaines et professionnelles.

Nous vous prions de trouver, dans ce modeste travail,
l'expression de notre sincère reconnaissance.



*A notre maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Azlarab MASRAR
Professeur d'Hématologie Biologique
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

*Nous vous remercions pour la gentillesse avec laquelle
vous avez dirigé ce travail.*

*Vous nous avez accordé votre attention, et guidé de vos conseils
Pour réaliser ce travail, en nous consacrons avec beaucoup d'amabilité
une partie de votre précieux temps.*

*Veuillez trouver ici, cher Maître l'expression
de ma haute considération et de ma profonde reconnaissance.*



A notre maître et juge de thèse
Madame le professeur
Mouna NAZIH
Professeur d'Hématologie Biologique
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat

Nous sommes très touchés par la spontanéité
avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.
Nous sommes très honorés de votre présence parmi notre jury
de thèse Veuillez trouver ici, cher maitre, le témoignage de notre vive
gratitude et de nos respectueux sentiments.



A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Abdellah DAMI
Professeur de Biochimie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat

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

Nous avons apprécié votre accueil bienveillant,
Votre gentillesse ainsi que votre compréhension.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression
de notre grande attention et notre profond respect.



Liste des abréviations



AA	: Acides aminés
DDAVP	: 1-désamino-8-D-arginine vasopressine
DRFC	: Les déficits rares en facteurs de la coagulation
FIX	: Facteur IX
FVIIa	: Le facteur VII activé
FvW	: Facteur De Von Willebrand
FXI	: Le facteur XI
FXI:Ag	: Le taux d'antigène du facteur XI
FXI:C	: Le taux d'activité coagulante du facteur XI
FXIa	: Le facteur XI activé
GPIb	: Glycoprotéine Plaquettaire Ib
HNF-4 α	: Facteur nucléaire hépatocytaire -4 α
IgA	: Immunoglobuline A
Kb	: Kilo-base
Kd	: Kilodalton
KKS	: Système kinine kallicréine
MvW	: Maladie de von Willebrand
pb	: Paire de base

PCR	: Réaction en chaîne par polymérase
PFC	: Plasma frais congelé
PFC-SD	: Plasma frais congelé traité par solvant-détergent
PTA	: Plasma thromboplastine antécédent
rFVIIa	: Le facteur VII activé recombinant
SP	: Sérine protéase
TAFI	: Inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine
TCA	: Temps de céphaline avec activateur
TFPI	: L'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire
TGT	: Test de génération de thrombine
TQ	: Temps de Quick

Liste des illustrations



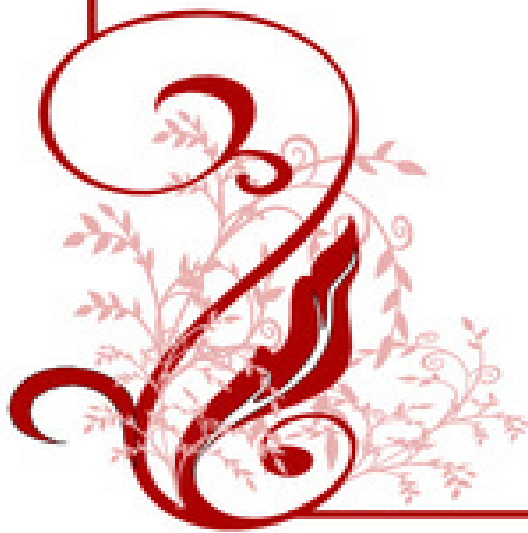
LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : La séquence codante d'un monomère du facteur XI.	7
Figure 2 : Diagramme montre la séquence d'acides aminés, les liaisons disulfures et l'organisation des domaines d'un monomère du FXI humain.	9
Figure 3 : Représentation moléculaire du dimère du FXI basée sur la structure cristalline du monomère FXI.	11
Figure 4 : La conversion du facteur XI en facteur XIa.....	13
Figure 5 : Modèle de conversion du FXI en FXIa montrant le changement conformationnel du FXI.	14
Figure 6: Le rôle du FXI dans la thrombose et l'hémostase.....	17
Figure 7 : Facteur XI, génération de thrombine et système kallikréine-kinine (KKS).	19
Figure 8 : La répartition des fréquences de mutations responsables du déficit en facteur XI (FXI).	32
Figure 9: Distribution de 183 changements de nucléotide dans le gène du FXI associée à un déficit en FXI.	33
Figure10 : Modes de présentation des patients présentant un déficit sévère en facteur XI au cours des 30 dernières années.	47
Figure 11: La relation entre FXI: C et le phénotype hémorragique.	51
Figure 12 : Représentation schématique de la cascade de coagulation et facteurs explorés par le temps de céphaline avec activateur (TCA).	61
Figure 13: Arbre décisionnel de la démarche diagnostique devant un allongement isolé du temps de céphaline avec activateur (TCA).	62

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : Prévalence des déficits sévères en facteurs de la coagulation.	41
Tableau II : Manifestations cliniques chez les patients avec déficits rares.	48
Tableau III: Descriptions des concentrés disponibles de FXI.....	83

Sommaire



I. INTRODUCTION – INTERET DE TRAVAIL	2
II. LA PHYSIOLOGIE DU FACTEUR XI.....	6
A. Lieu de synthèse.....	6
B. Gène du facteur XI.....	7
C. Structure du facteur XI	8
D. Activation du facteur XI.....	12
E. Rôle du facteur XI	14
1. Activation du facteur IX par FXIa	14
2. Autres substrats du FXIa:	15
F. Inactivation du facteur XIa	17
G. La Fonction du facteur XI dans le nouveau modèle de la coagulation.....	18
III. HISTORIQUE DU DEFICIT EN FACTEUR XI.....	21
IV. LA PHYSIOPATHOLOGIE DU DEFICIT EN FACTEUR XI DE LA	
COAGULATION	24
A. Définition.....	24
B. Héritage du déficit en facteur XI	25
C. Pathogénie moléculaire du déficit congénitale en FXI	25
1. La base moléculaire du déficit en FXI quantitatif: CRM-	26
2 La base moléculaire du déficit en FXI CRM+	26
D. Déficit en facteur XI et thrombose	27
V. SPECTRE MUTATIONNEL.....	30
A. Caractéristique généraux	30
B. Les mutations fondatrices.....	34
VI. ÉPIDEMIOLOGIE DU DEFICIT EN FACTEUR XI	39
A. Fréquence du déficit en facteur XI	39
B. Sexe des patients	40
C. Age des patients	41

VII. EXPRESSION CLINIQUE DU DEFICIT EN FXI	43
A. Circonstances de découverte du déficit en facteur XI	43
1. Les saignements spontanés	43
2. Les saignements à la suite d'une provocation hémostatique	45
3. Découverte fortuite	46
B. Relation entre le taux du facteur XI (FXI : C) et la tendance hémorragique	49
C. Modificateurs de la tendance hémorragique dans le déficit en FXI	52
1. Coagulopathie surajoutée	52
2. Génotype FXI :	54
3. FXI et fibrinolyse	55
4. Anomalies plaquettaires et facteur XI plaquettaire	56
5. Inhibiteurs du FXI	56
D. Déficit en facteur XI et femmes : problèmes particuliers	58
VIII .DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	60
A. Bilan d'orientation	60
B. Tests de confirmation	64
1. Dosage en activité coagulante du FXI, FXI : C	64
2. Le dosage de l'antigène FXI : Ag	65
3. Variations physiologiques:	65
C. Facteur XI et tests de coagulation globale	66
D. Diagnostic moléculaire	67
E. Diagnostic prénatal	69
IX. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	71
A. Les inhibiteurs anti-facteur XI	71
1. Diagnostic biologique d'un inhibiteur anti-facteur XI	71
2. Les étiologies d'un inhibiteur anti-facteur XI	72
3. Caractéristiques cliniques des inhibiteurs anti-facteur XI	72
4. Prise en charge thérapeutique et évolution	73
B. Insuffisance hépatocellulaire	73

X. ATTITUDES THERAPEUTIQUES	75
A. But-évaluation pré thérapeutique de patients déficitaires en facteur XI	75
B. Moyens	78
1. Le PFC	78
2. Les concentrés de FXI	80
3. Les antifibrinolytiques	84
4. La colle de fibrine	85
5. Desmopressine (DDAVP)	86
6. Facteur VIIa recombinant dans le traitement de la déficience en FXI	87
C. Les indications	89
1. Les saignements spontanés	89
2. La chirurgie	90
3. L'accouchement et le postpartum	92
4. Soins pédiatriques	93
5. Les patients ayant des inhibiteurs du FXI	94
D. Education du patient porteur du DFXI	96
XI. PRONOSTIC	98
XII. CONCLUSION	100
RESUME	102
REFERENCES	106

Introduction



I. INTRODUCTION – INTERET DE TRAVAIL

Les déficits en protéines plasmatiques, impliquées dans la coagulation, regroupent l'ensemble des troubles de coagulation qui surviennent quand un ou plusieurs facteurs sont déficitaires ou ne fonctionnent pas correctement. Ils peuvent être de nature constitutionnelle ou acquise.

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

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.

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.

Le déficit en facteur XI (FXI) fait partie des déficits rares des facteurs de la coagulation et pose encore de nombreuses questions quant à sa prise en charge.

Ce déficit a été décrit pour la première fois en 1953 par Rosenthal. C'est un déficit génétique rare qui touche surtout la population juive Ashkénaze, dans la population générale on observe le déficit en facteur XI dans 1/1 000 000.

Le déficit en facteur XI est une maladie autosomique qui peut être découvert à l' occasion d'une hémorragie ou de découverte fortuite lors d'un bilan systématique en particulier préopératoire. L'hémorragie due au déficit en facteur XI n'est pas prévisible ni chez un patient ni chez une famille et contrairement aux hémophilies A et B, ces hémorragies ne se corrélaient pas avec la profondeur du déficit.

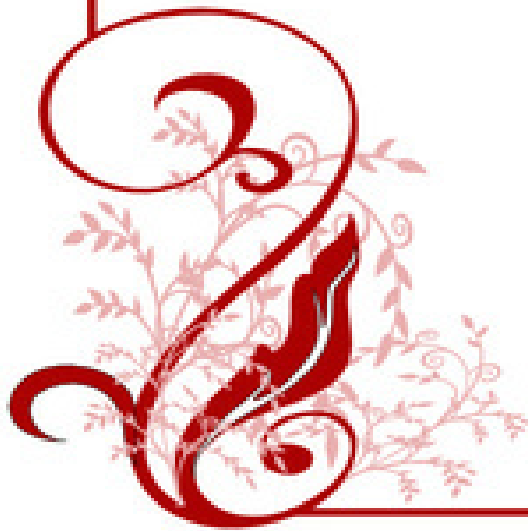
Ce caractère imprévisible des complications hémorragiques fait que le traitement du déficit en facteur XI est plus compliqué que celui des hémophilie A et B .

Dans ce travail Nous présenterons, les principales données sur la structure et le rôle du FXI dans la coagulation, ainsi que la physiopathologie, l'épidémiologie et la génétique de son déficit ; l'expression clinique, le diagnostic biologique et la prise en charge de ce déficit.

Intérêt du travail :

- ✓ Faire la lumière sur cette pathologie hémorragique constitutionnelle rare qui risque de passer inaperçue, en rapportant des données récentes de la littérature.
- ✓ Sensibiliser les omnipraticiens et les spécialistes sur l'intérêt du dosage des facteurs de coagulation en cas d'anomalie du bilan de l'hémostase.

La physiologie du facteur XI



II. LA PHYSIOLOGIE DU FACTEUR XI :

Le facteur XI (FXI) est le zymogène (enzyme inactif) de la protéase de coagulation le facteur XIa (FXIa), il a été à l'origine appelé plasma thromboplastine antécédent (PTA).

A. Lieu de synthèse :

Comme les autres précurseurs de la protéase de la coagulation, le FXI plasmatique est synthétisé principalement dans les hépatocytes. L'expression normale du FXI est contrôlée par le facteur de transcription : Facteur nucléaire hépatocytaire -4 α (HNF-4 α) [1].

Le FXI est également exprimé dans les îlots de Langerhans, dans le pancréas et dans les cellules des tubules rénaux [1].

Récemment, Zucker et al. ont présenté des données montrant l'existence du pré-ARNm de FXI dans les plaquettes humaines. La plaquette activée traduit ensuite le message, produisant une protéine similaire au FXI plasmatique. Ceci pourrait constituer une des explications à la tendance hémorragique variable chez les individus déficitaires en facteur XI, certains individus ayant plus de facteur XI plaquettaire que d'autres [1].

B. Gène du facteur XI : [2]

Le facteur XI est codé par un gène de 23 Kb de longueur situé dans le bras long du chromosome 4 (4q35) à proximité du gène de la prékallicréine ; et se compose de 15 exons et 14 introns.

L'exon 1 est non codant, l'exon 2 code pour le peptide signal (18 résidus d'acides aminés), l'exon 3 à 10 code pour les quatre domaines Apple (la chaîne lourde : 369 résidus AA)et l'exon 11 à 15 code pour le carboxyterminal contenant le site actif (la chaîne légère de 238 résidus AA) (Figure 1) .

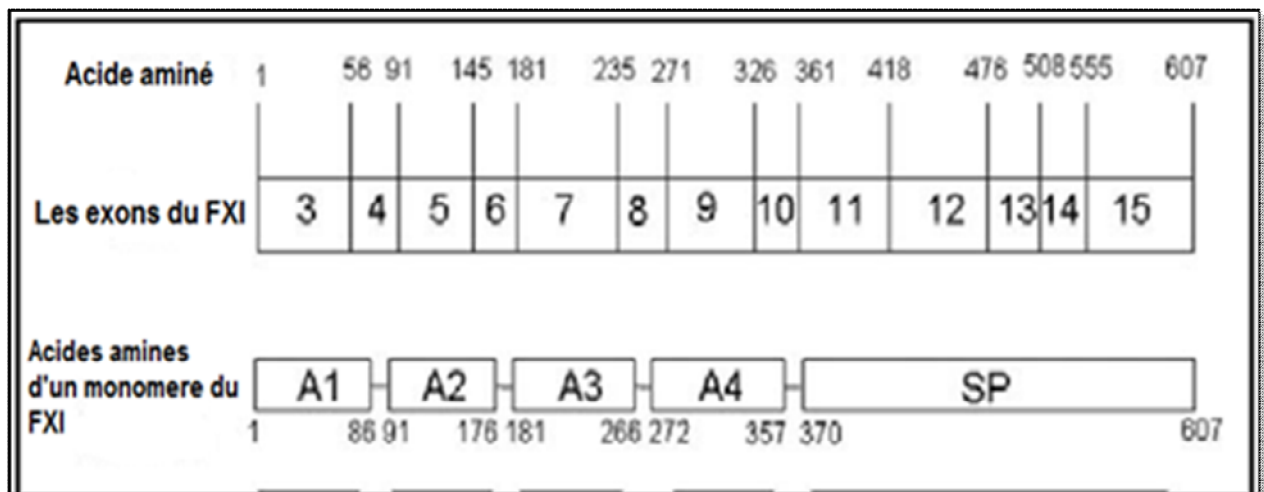


Figure 1 : La séquence codante d'un monomère du facteur XI (FXI) commence à partir de l'exon 3 dans le gène de FXI [3].

C. Structure du facteur XI : [1, 4, 5]

Le facteur XI circule dans le plasma à une concentration de 4 à 6 µg/ml (30 nM). Il a été purifié sous forme d'un homodimère de 160 Kd constitué de deux monomères identiques de 80 Kd reliés par un pont disulfure. Il contient environ 5% de carbohydrates. Le facteur XI est le seul SP de coagulation qui circule en tant que dimère.

❖ Le monomère du FXI est un polypeptide long de 607 AA, composé (Figure 2):

- d'une chaîne lourde dans sa partie N terminale contient 4 domaines homologues nommés domaine Apple et désignés A1 , A2 , A3 , A4 de 90 ou 91 résidus pour chacun . Ces domaines jouent un rôle déterminant dans les interactions du FXI avec ses ligands, en particulier la liaison à la thrombine et au kringle II de la prothrombine par le domaine A1, au kininogène de haut poids moléculaire par le domaine A2 , à la GPIb plaquettaire et le facteur IX par le domaine A3 et au facteur XIIa par le domaine A4.

- d'une chaîne légère localisée dans la région C-terminale de la molécule correspond au domaine catalytique de type trypsine ,elle a une séquence typique des membres de la famille des sérine-protéases avec la triade catalytique formée par His413, Asp462 et Ser557.

Les chaînes lourde et légère sont liées par une liaison disulfure et Chaque domaine Apple comporte trois liaisons disulfure internes limitent sa structure.



Figure 2 : Diagramme montre la séquence d'acides aminés, les liaisons disulfures et l'organisation des domaines d'un monomère du FXI [6].

Les domaines Apple (A1 à A4 de l'extrémité N-terminale) forment une structure en forme de disque plane $\sim 60 \text{ \AA}$ de large, avec A1 et A2 antiparallèles à A3 et A4. (Figure 3)

Le disque des domaines Apple est comparé à une «soucoupe» sur laquelle repose le domaine de la protéase (la cupule) (figure 3).

Les deux sous-unités sont reliées par leurs domaines A4 grâce à un pont disulfure (C321-C321) et des liaisons hydrophobes.

Le rôle de la dimérisation du FXI reste encore à élucider, elle semble être essentielle pour sa fonction et sa sécrétion.

La glycosylation représente environ 5% de la masse moléculaire du FXI humain. Chaque sous-unité possède cinq sites consensus pour la N-glycosylation (N72, N108, N335, N432 et N473). Trois sites sont présents dans la chaîne lourde et deux dans la chaîne légère.

La glycosylation joue un rôle important dans la stabilité des protéines dans le plasma *in vivo*.

Dans la circulation, le FXI est stabilisé au sein d'un complexe formé avec le kininogène de haut poids moléculaire.

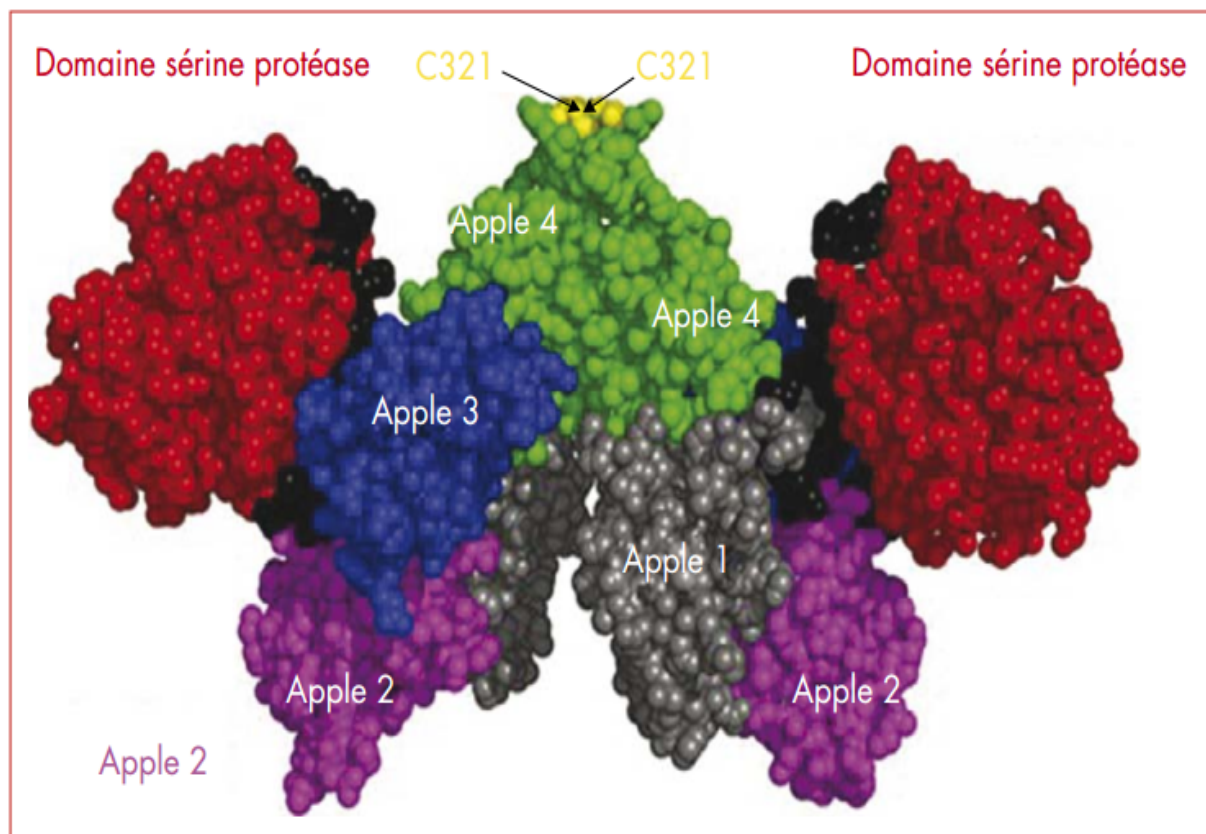


Figure3 : Structure tridimensionnelle du FXI.

Dans cette orientation, A3 se trouve à l'arrière de la molécule dans la sous-unité droite.

Les résidus Cys321 qui forment le pont disulfure intermoléculaire sont fléchés [7].

D. Activation du facteur XI :

L'activateur physiologique du FXI pendant l'hémostase a été longtemps débattue, Le schéma original de la cascade de la coagulation selon lequel le FXI est activé par FXIIa par la voie intrinsèque (la «phase de contact») a été contesté par l'observation que les déficiences de FXII ainsi que des autres facteurs de contact (HK et prékallicréine) ne sont pas associés à une diathèse hémorragique.

Le FXI peut être activé par le FXIIa, par plusieurs formes de thrombine (α -thrombine, β -thrombine, γ -thrombine, et le meizothrombine) ou également par le FXIa lui-même (auto-activation) en présence de polyanions. Les formes de thrombine sont les principaux activateurs [1].

L'activation du FXI résulte du clivage d'une seule liaison peptidique en Arg369-Ile370 conduisant à la formation de deux chaînes lourdes contenant les domaines Apple et de deux chaînes légères contenant deux sites actifs maintenues ensemble par des liaisons disulfures [8].

Pour Wu et al. la dimérisation serait nécessaire à l'activation du FXI, l'un des monomères serait lié à la thrombine ou au FXIIa permettant l'activation de l'autre monomère, par un mécanisme de transactivation [9].

La désignation "FXIa" est utilisée pour décrire FXI avec les deux sous-unités clivées après Arg369.

Récemment, Smith et al. ont décrit que l'activation du FXI par la thrombine ou par le FXIIa génère un intermédiaire contenant un monomère activé et un monomère non activé dénommé 1/2- FXIa. Cette dernière forme serait majoritaire dans le plasma durant l'activation de la coagulation et permettrait l'activation du FIX [10]. (figure4)

L'activation du FXI s'accompagne d'un changement conformationnel qui entraîne le mouvement du domaine catalytique par rapport au disque des domaines Apple et le démasquage du site de liaison au FIX au niveau A3 [1]. (figure5)

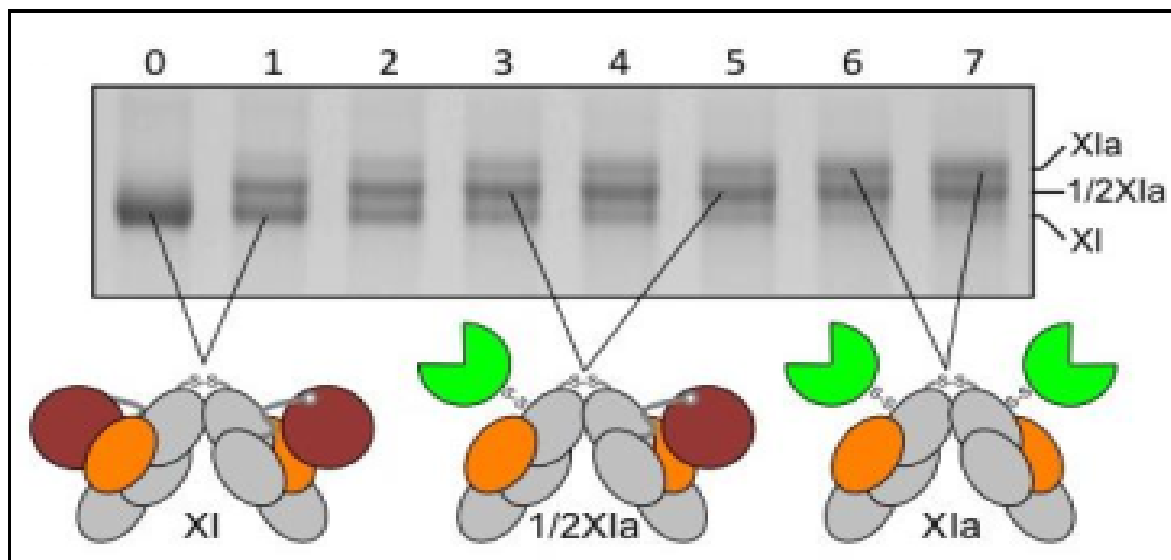


Figure 4 : La conversion du facteur XI en facteur XIa : SDS-PAGE non-réductrice d'une évolution temporelle (heures indiquées en haut) de l'activation du FXI par la thrombine. La conversion de FXI en FXIa passe par un intermédiaire (1/2-FXIa) avec une sous-unité activée. Les trois espèces (FXI, 1/2-FXIa et FXIa) migrent légèrement différemment sur le SDS-PAGE non réducteur, ce qui permet de les identifier [1].

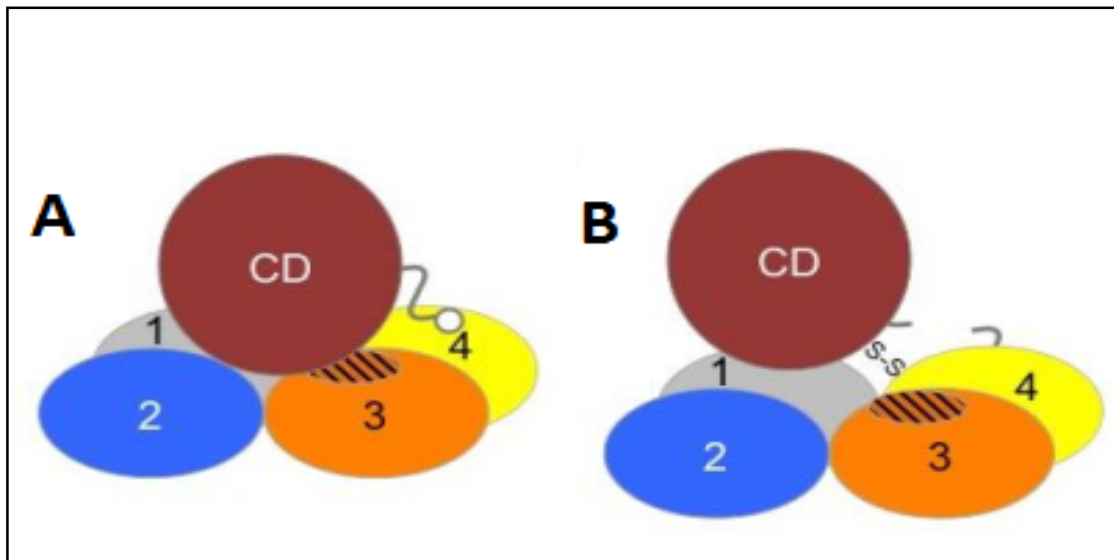


Figure 5 : Modèle de conversion du FXI en FXIa montrant le changement conformationnel du FXI. A : facteur XI, B : facteur XIa [1].

E Rôle du facteur XI

1. Activation du facteur IX par FXIa :

La conversion du FIX en FIXa est un processus dépendant du calcium catalysé par le facteur VIIa (FVIIa) en présence de facteur tissulaire et de phospholipide riche en phosphatidylsérine, ou par FXIa dans une réaction indépendante des phospholipides [1].

Les données suggèrent que le domaine A3 joue un rôle dans l'activation du FIX similaire à celui du phospholipide pendant l'activation de FIX par le FVIIa [1].

Le FIX est le substrat naturel du FXIa, Son activation est un processus complexe faisant intervenir une enzyme (FXIa) possédant deux sites catalytiques et un substrat clivable à deux endroits précis (FIX).

Lors de l'activation par le FXIa, deux liaisons peptidiques sont clivées en position Arg145-Ala146 et Arg180-Val181 générant le FIXa β . Contrairement à l'activation par le complexe FT-FVIIa qui génère un intermédiaire le FIXa α par une première scission de la liaison Arg 145-Ala 146, l'activation du FIX par le FXIa ne produit pas d'intermédiaire, la dimérisation pourrait jouer un rôle dans cette absence d'accumulation de FIXa α [11].

Pour Gailani et al. la mise en évidence du 1/2-FXIa, d'une part, et de la liaison préférentielle du FXI non activé à la GP1b α plaquettaire, d'autre part, suggère que la partie zymogène du FXI1/2 se fixe aux plaquettes activées permettant à la sous-unité active libre de cliver le FIX. La dimérisation permettrait ainsi de focaliser l'activation du FIX à la surface des plaquettes activées ou sur des surfaces cellulaires [5].

2. Autres substrats du FXIa [1] :

FXIa active plusieurs composants du mécanisme de génération de thrombine plasmatique autres que le FIX.

- Le facteur X (FX) est un substrat majeur pour FIXa et FVIIa-FT. le FXIa active aussi FX d'un ordre de grandeur moins que l'activation du FIX par FXIa, n'est pas dépendante de Ca²⁺ et ne nécessite pas le domaine A3 du FXIa.
- FXIa clive les facteurs V et VIII en FVa et FVIIIa .
- FXIa active les composants du KKS, Comme son homologue α - kallikréine, le FXIa active le FXII et clive HK pour libérer le puissant peptide vasoactif bradykinine (BK) et des peptides antimicrobiens (AMP) qui jouent un rôle dans la défense de l'hôte.

- FXIa favorise la formation et la stabilité du caillot par l'inactivation protéolytique des régulateurs de la coagulation. Puy et al. rapportent que FXIa clive l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) entre les domaines Kunitz 1 et 2, réduisant la capacité de cette protéine clé à réguler la coagulation initiée par le facteur tissulaire. L'inhibition du TFPI par le FXIa est renforcée par des chaînes de polyphosphates généralement libérée par les plaquettes activées (figure6).
- Le facteur XI a également une action anti-fibrinolytique via l'activation du TAFI (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor).
- FXIa clive également ADAMTS13, la métaolprotéinase enzyme de clivage du facteur Von Willebrand, en supprimant les domaines CUB C-terminaux. Le résultat est une forme d'ADAMTS13 avec une activité accrue vers des petits substrats peptidiques, mais qui interagit mal avec le facteur von Willebrand.

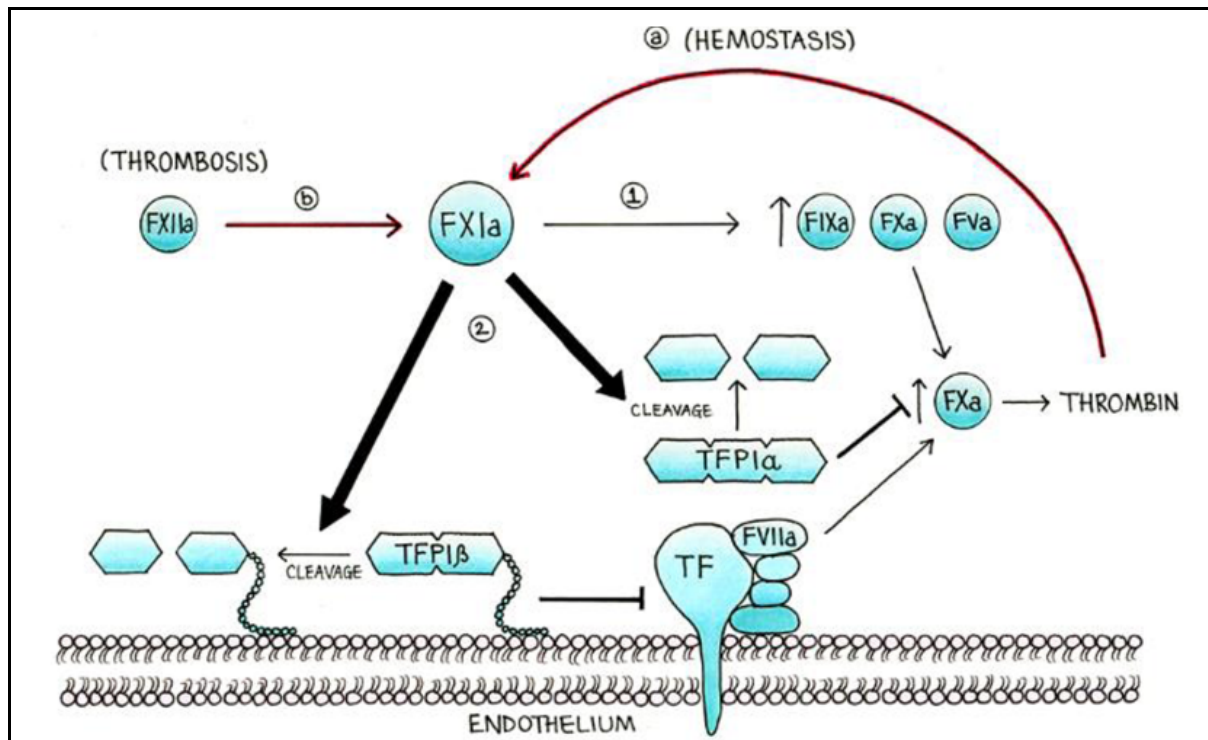


Figure 6 : Le rôle de FXI dans la thrombose et l'hémostase.

En plus de l'activation du FIX, X et V (étape 1), le FXIa favorise la génération de thrombine en améliorant la voie TF-FVIIa (étape 2), via l'inactivation du TFPI α des plaquettes et du TFPI β des cellules endothéliales. De plus, dans l'hémostase, l'activateur principal de FXI est la thrombine (a), alors que dans la thrombose, l'activateur principal de FXI est FXIIa (b) [12].

F. Inactivation du facteur XIa :

Le FXIa peut être inactivé par des inhibiteurs de serine protéase à savoir : antithrombine, inhibiteur de l'a1-protéase, inhibiteur de C1 et a2-antiplasmine, la protéase nexin 2 et par un inhibiteur de kunitz sécrété par les granules α après activation plaquettaire [13].

G. La Fonction du facteur XI dans le nouveau modèle de la coagulation

La coagulation est déclenchée par le facteur tissulaire libéré au niveau de la brèche vasculaire ou par une activation cellulaire (action des cytokines sur les monocytes par exemple). Le facteur tissulaire se lie en un complexe catalytique au facteur VII active (VIIa), va convertir le facteur X en Xa (ainsi que le facteur IX en IXa) et agir sur la prothrombine pour générer une petite quantité de thrombine. Cette quantité de thrombine sera suffisant pour activer les plaquettes, transformer les cofacteurs VIII et V en VIIIa et Va et pour convertir par retro-activation le facteur XI en facteur XIa préférentiellement à la surface des plaquettes, sans implication du reste de la phase de contact.

A partir de là, il y a une augmentation de l'activation du facteur IX en facteur IXa et l'activation consécutive du facteur X va conduire à la génération d'une quantité plus importante de thrombine pour assurer une hémostase normale.

Le facteur XI a également une action anti-fibrinolytique via TAFI (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor). Comme son nom l'indique le TAFI, lorsqu'il est activé par la thrombine, agit comme un inhibiteur de la fibrinolyse activé. L'activation du TAFI par la thrombine est en fonction de la présence du facteur XI, qui devient ainsi une pièce centrale à la fois dans la génération de thrombine et la régulation de l'activité fibrinolytique.

Historique du déficit en facteur XI



III. HISTORIQUE DU DEFICIT EN FACTEUR XI : [14, 15, 16, 17,18]

Entre 1953 et 1955, Robert Rosenthal et ses collègues de l'hôpital Beth Israël de New York ont décrit quatre générations d'une famille présentant un trouble caractérisé par des saignements légers à modérés après des interventions dentaires ou une intervention chirurgicale. Deux sœurs saignaient après des extractions dentaires et une amygdalectomie, et leur oncle maternel saignait après l'extraction dentaire mais il avait une circoncision infantile normale.

Quatre autres individus affectés ont été identifiés parmi les 13 individus de quatre générations, le degré biologique d'anomalie et la tendance hémorragique montraient une variation considérable.

L'identification du défaut à ce moment a été faite par un test de génération de thromboplastine anormal. Le taux de facteur XI des patients n'a pas pu être quantifié à ce moment, ce qui a conduit à une confusion sur le mode d'hérédité.

Les plasmas des individus affectés coagulaient lentement dans des tubes en verre, semblables aux plasmas des hémophiles A et hémophiles B.

Cependant, le défaut de coagulation dans le plasma du patient a été corrigé en mélangeant avec le plasma d'hémophile, indiquant que les patients manquaient d'un facteur différent de ceux d'hémophilies.

Rosenthal a nommé l'entité manquante plasma thromboplastine antécédent (PTA).

La première impression de Rosenthal concernant le déficit en PTA était un caractère dominant, qui est probablement influencée par une sous-évaluation de la fréquence des allèles anormaux du FXI dans la population juive.

Le DFXI a été historiquement appelé «hémophilie C», «déficit en plasma thromboplastine antécédent» et «syndrome de Rosenthal».

En 1961, le Comité international pour la nomenclature des facteurs de la coagulation du sang proposait le facteur XI (FXI), pour le distinguer des facteurs manquants dans l'hémophilie A (facteur VIII [fVIII]), l'hémophilie B (facteur IX [fIX]) et Hageman trait (facteur XII [fXII]).

Ce trouble de la coagulation est maintenant connu sous le nom de «déficit en facteur XI».

Depuis son découvert, de très nombreuses études ont rapportées des déficits similaires chez des familles d'origine différentes mais principalement de race juive.

La physiopathologie du déficit en facteur XI de la coagulation



IV. LA PHYSIOPATHOLOGIE DU DEFICIT EN FACTEUR XI DE LA COAGULATION :

A. Définition :

Le déficit en facteur XI (FXI) est un trouble de la coagulation autosomique récessif ou dominant dans lequel l'activité réduite du FXI plasmatique est provoquée par des défauts quantitatifs ou, très rarement, qualitatifs du FXI lié aux mutations au sein du gène du FXI [19].

Sur la base de la concordance ou de la discordance des taux de l'antigène et d'activité du FXI, le DFXI peut être classé [20], [21] :

- Dans le déficit quantitatif ou le matériel à réaction croisée négative (CRM-), Lorsque les taux d'antigène de FXI (FXI :Ag) et de l'activité de FXI (FXI : C) sont réduits de façon concordante.
- Dans le déficit qualitatif ou CRM+, lorsque le niveau d'antigène FXI est normal ou réduit, mais comparativement, l'activité du FXI est encore plus réduite. dû à la présence de FXI dysfonctionnel circulant dans le plasma.

La plupart des mutations sont associées au phénotype CRM- .

Le FXI contribue à l'hémostase en augmentant la production de thrombine et en régulant la fibrinolyse par l'activation de l'inhibiteur de fibrinolyse activé par la thrombine (TAFI).

Donc un déficit en FXI est associé à un léger trouble de la coagulation par la diminution de la génération de thrombine et donc la transformation insuffisante du fibrinogène en fibrine et par l'absence d'inhibition de la fibrinolyse conduisant à l'instabilité du caillot sanguin et à l'hémorragie.

B. Héritage du déficit en facteur XI

Le déficit congénital en FXI a été initialement considéré comme ayant un modèle de transmission autosomique à pénétrance variable.

Dans une étude, les hétérozygotes n'avaient pas de tendance hémorragique et, par conséquent, le mode de transmission autosomique récessif était largement rapporté. Cependant, Les hétérozygotes avec un taux particulièrement faible de FXI ont été décrits, chez lesquels il y avait un effet dominant négatif; la protéine mutée a formé un hétérodimère avec le produit de l'allèle normal affectant la sécrétion du FXI des cellules [22].

Dans une étude de Bolton-Maggs et al. [23], l'hérédité a été confirmée comme étant autosomique avec un déficit sévère chez les homozygotes et les hétérozygotes composés, et un déficit partiel chez les hétérozygotes.

C. Pathogénie moléculaire du déficit congénitale en FXI : [3]

Le déficit en facteur XI est associé à une large gamme de mutations incluant des mutations de faux-sens, de non-sens, de site d'épissage, d'insertion et de délétion dans le gène du FXI.

1. La base moléculaire du déficit en FXI quantitatif: CRM-

La base moléculaire du déficit quantitatif en facteur XI, CRM-, est classée en 3 groupes selon l'effet de la mutation du gène de FXI :

- Le premier groupe est causé par des mutations telles que Glu117X, Ala91Thr qui affectent la synthèse des protéines et provoquent une dégradation sélective du transcrit mutant (ARNm) par le nonsense-mediated decay (NMD).
- Le deuxième groupe est causé par les mutations dans le domaine A4, telles que Phe283Leu, qui inhibent la formation de dimère et entraînent la rétention intracellulaire des monomères FXI.
- Le troisième groupe est causé par des mutations telles que Gly400Val, Trp596Ser, Ser225Phe et Cys398Tyr qui causent des homodimères non sécrétoires et affectent aussi la sécrétion des hétérodimères formé avec l'allèle FXI de type sauvage, ce qui entraîne un phénotype dominant. entraînant une rétention intracellulaire des homodimères ainsi que des hétérodimères.

Cependant, il existe des mutations du FXI (Cys58Tyr, Tyr427Cys, Cys527Tyr, Val20Ala, et Glu297Lys) qui réduisent la sécrétion de la protéine mutante de la cellule sans affecter la dimérisation de la protéine en provoquant un mauvais repliement de la protéine.

2 La base moléculaire du déficit en FXI CRM+

La base moléculaire de la déficience en FXI CRM+ est mal caractérisée. Elle est définie par la présence d'un FXI dysfonctionnel.

D. Déficit en facteur XI et thrombose

L'effet du FXI sur l'augmentation de la coagulation par la génération de thrombine et l'inhibition de la fibrinolyse pourrait hypothétiquement prédire que chez les patients présentant un déficit sévère en FXI, la thrombose serait peu fréquente. Cependant, contrairement aux patients atteints d'hémophilie A ou d'hémophilie B, chez lesquels l'incidence de l'infarctus aigu du myocarde est significativement réduite, les patients présentant un déficit sévère en FXI ne sont pas protégés contre de tels événements [24].

Dans un récent rapport de 115 patients déficitaires en FXI âgés de 45 ans et plus, 19 patients ont eu un infarctus du myocarde et seulement 1 patient a eu un AVC ischémique, après plusieurs épisodes de fibrillation auriculaire paroxystique (dont un survenait au moment de l'AVC) [25].

Récemment, des taux de FXI supérieurs à 95% ont été identifiés comme un facteur de risque possible d'AVC ischémique, puisque ces taux étaient retrouvés chez 17 des 78 patients (22%) avec AVC ischémique et accident ischémique transitoire [26].

En ce qui concerne la thrombose veineuse chez les déficients en facteur XI, seulement cinq cas ont été signalés [27] [28] [29] [30].

Deux des cinq patients ont présenté une embolie pulmonaire à la suite de la perfusion de concentré de FXI, et un patient de plus ayant développé un thrombus lupus érythémateux disséminé dans la veine cave inférieure à la suite d'une infection cryptococcique.

Dans une cohorte de 219 patients israéliens non apparentés présentant un déficit sévère en FXI, aucun cas de thrombose veineuse profonde n'a été observé, un résultat significativement inférieur au nombre attendu calculé à partir d'études de population générale [31].

Cette étude peut valider le fait que des taux élevés de FXI présentent un facteur de risque pour la thrombose veineuse profonde [32].

Des recherches récentes se sont concentrées sur le développement d'agents antithrombotiques à faible risque hémorragique susceptibles de réduire le risque de thrombose en abaissant le taux de FXI [33].

Spectre mutationnel



V. SPECTRE MUTATIONNEL

A. Caractéristique généraux

La base génétique du déficit en FXI est représentée par une large gamme de mutation au sein du gène du FXI.

La meilleure source d'information concernant les mutations du gène du FXI est représentée par la base de données sur les mutations de déficience en FXI disponible en ligne sur: [http: www.factorxi.com](http://www.factorxi.com) [34].

Depuis 1989, plus de 225 mutations affectant la production, la dimérisation, la sécrétion et la fonction du FXI ont été rapportés dans la base de données sur les mutations du déficit en FXI et de la base de données Human Gene Mutation Data: <http://www.biobase-international.com/product/hgmd>.

L'hétérogénéité allélique élevée du déficit en FXI est mise en évidence par la distribution uniforme des anomalies génétiques dans l'ensemble du gène.

La Figure 8 montre la distribution des mutations le long des domaines protéiques ainsi que la fréquence des différents types de mutation [20].

Bien que les mutations ponctuelles telles que les mutations non-sens et faux-sens, les petites délétions et les défauts de jonction d'épissage représentent la grande majorité des défauts identifiés (98%), les grandes suppressions existent également [35], [36], [37].

La plupart des mutations entraînent une diminution concomitante de l'activité et de l'antigène du FXI, CRM-, avec seulement 4% de mutations produisant une activité significativement plus faible que les valeurs antigéniques, CRM+, Seulement 11 mutations faux-sens et 1 non-sens ont été rapportées [38].

Les niveaux normaux d'activité coagulante du FXI vont de 70 à 150 UI / dl; les individus ayant une mutation hétérozygote ont une activité FXI de 20-70 UI/dl et sont considérés comme partiellement déficients, tandis que les individus ayant des mutations homozygotes ou hétérozygotes composées possèdent 1-20 UI / dl et sont gravement déficients [39].

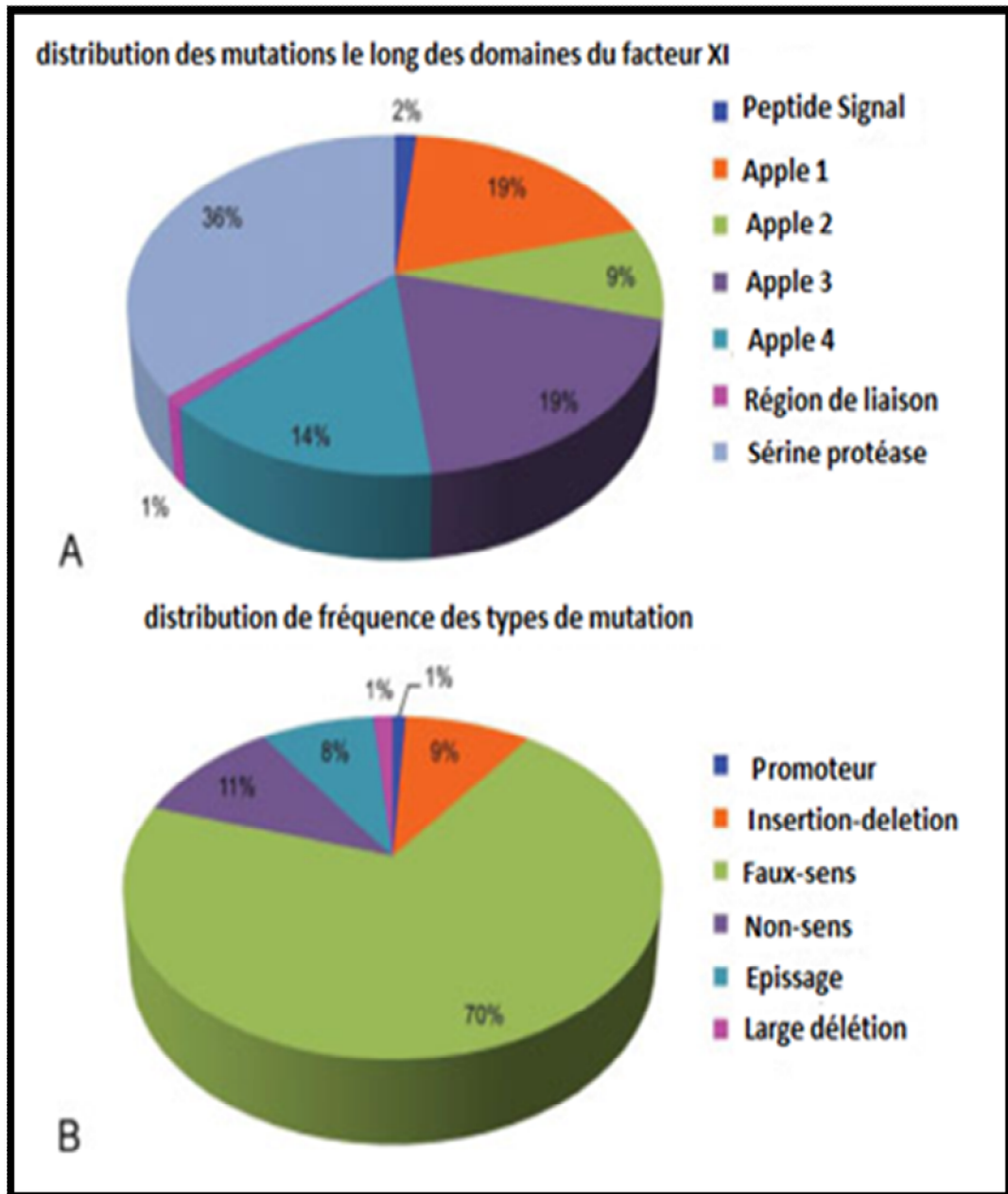


Figure 8 : La répartition des fréquences de mutations responsables du déficit en facteur XI (FXI). Selon : - (A) la position au sein de la protéine FXI et - (B) le type de défaut moléculaire. Dans le panneau A, seuls les faux-sens, les non-sens et les délétions sont signalés [20].

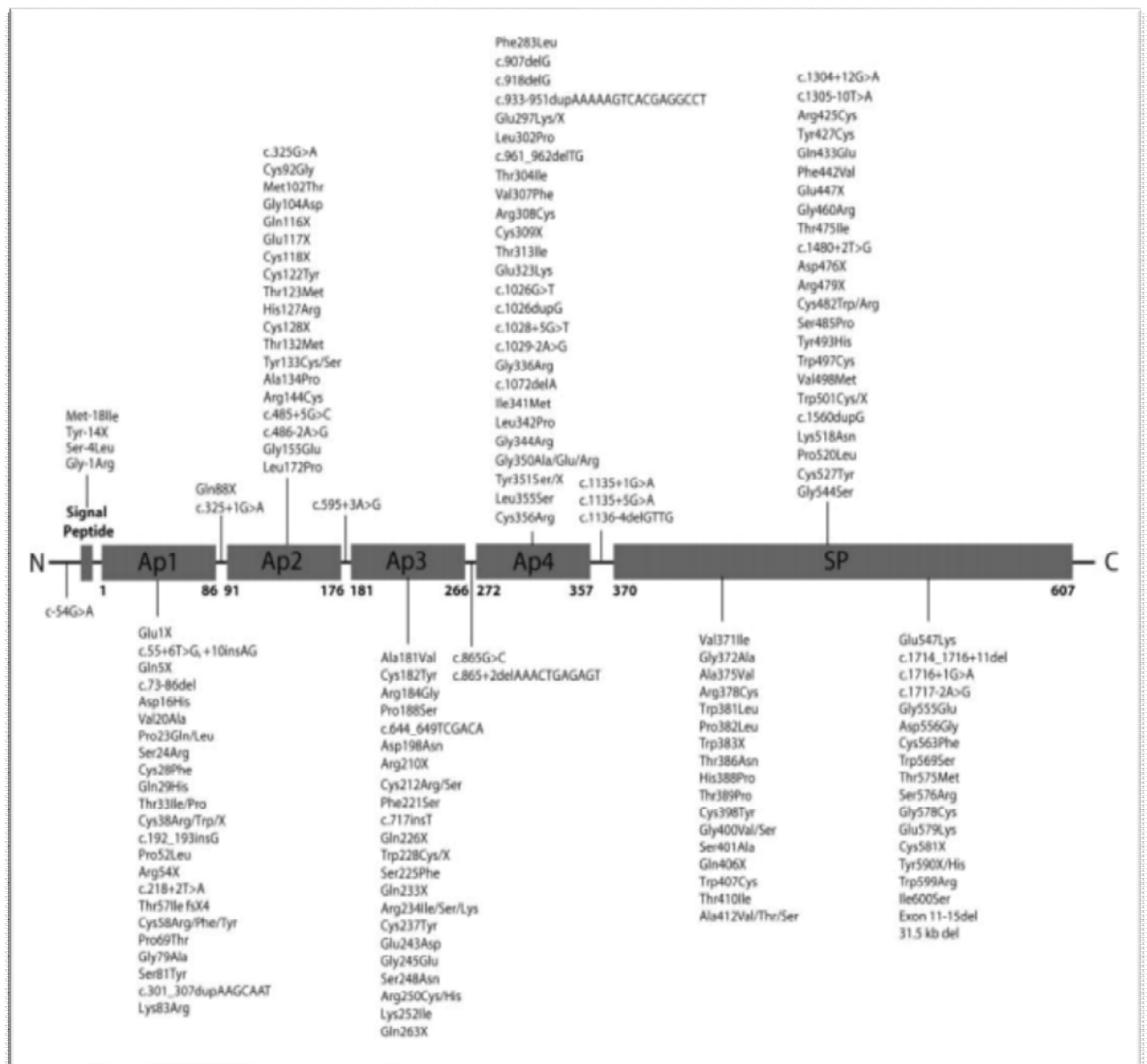


Figure 9: Distribution de 183 changements de nucléotide dans FXI associée à une déficience en FXI. Les domaines sont dessinés à l'échelle. La numérotation sous les domaines indique la gamme d'acides aminés du début à la fin du domaine. Les liens ne sont pas inclus. N et C indiquent respectivement l'extrémité N-terminale et l'extrémité C-terminale [40].

B. Les mutations fondatrices :

Bien qu'il s'agisse d'une maladie rare, la fréquence du déficit en FXI est élevée dans certaines populations, notamment chez les personnes d'ascendance Ashkénaze et dans la population basque du sud de la France. Dans ces populations, des mutations du gène du FXI ont été identifiées et un effet fondateur a été confirmé.

Dans des communautés juives ; quatre mutations appelées types I à IV ont été décrites [41] ,[42]:

- La mutation de type I caractérisée par la substitution de G à A dans le site d'épissage donneur dans l'intron N.
- La mutation de type II est une mutation non sens avec un codon stop dans l'exon 5 (GAA → TAA, Glu 117/terminaison, domaine A2).
- la mutation de type III est une mutation faux sens (ATT → ATC, exon 9, Phe283Leu, domaine A4). interfère avec la formation des dimères et réduit la sécrétion des protéines.
- Une quatrième mutation (type IV), une délétion de 14 pb à la jonction de l'exon 14 / intron N.

Les types II et III sont prédominants et représentent plus de 95% des mutations chez les juifs ashkénazes et se produisent avec une fréquence égale dans cette population.

Parmi les 295 patients juifs de diverses origines ethniques présentant un déficit sévère en FXI, 52% des allèles présentaient une mutation de type II, 46% de mutation de type III, 1% de mutation de type I et 1% d'autres mutations ; Les types I et IV sont sporadiques [43] [44].

Les patients qui sont homozygotes pour le type II ont des taux de facteur XI:C très bas voir indétectables < 1 UI/dl, correspondant à l'échec de la production de toute protéine, et risquent de saigner excessivement lors des blessures et après tous les types de chirurgie.

La mutation de type III entraîne une formation et une sécrétion défectueuses de dimères, Les homozygotes pour cette mutation produisent un faible niveau de facteur XI, environ 10UI/dl, et ont une tendance de saignement moins sévère que les homozygotes de type II.

Les hétérozygotes composites II/III ont des taux intermédiaires de FXI (3-5 UI/dl) ; ils représentent le génotype le plus fréquent au sein de la population ashkénaze. Il n'y a pas de preuve d'une différence d'expression clinique entre les hétérozygotes partiels pour les mutations de type II et de type III [45].

La mutation de type III survient presque exclusivement chez les juifs ashkénazes, mais la mutation de type II se retrouve également chez les juifs et les arabes irakiens.

L'incidence la plus élevée du déficit en FXI a été observée chez les Juifs ashkénazes ; parmi les 531 individus, les fréquences allélique des mutations de type II et de type III étaient respectivement de 0,0217 et 0,0254.

Ces données indiquent que 1 : 11 des juifs ashkénazes sont des hétérozygotes pour une mutation quelconque et 1 : 450 individus (0,22%) ont un déficit sévère en FXI.

Ces mutations de type II et III sont retrouvées à basses fréquences dans diverses populations. Les juifs irakiens, qui représentent l'ancien bassin génétique des Juifs de l'époque babylonienne, ne sont porteurs que d'une mutation de type II, Parmi 507 juifs irakiens, une fréquence allélique de 0,0167 a été trouvée, prédisant l'hétérozygotie chez 1 : 30 individus et l'homozygotie chez 1 : 3600 individus. Parmi les 382 Arabes, la mutation de type II a été détectée avec une fréquence allélique de 0,006 [24] [46].

L'équipe de Tel-Aviv a mis en évidence que l'anomalie responsable du type II était apparue avant la séparation des Ashkénazes de la population juive ancestrale ce qui explique sa présence chez les Juifs d'Irak. À l'inverse, la mutation type III, limitée au groupe Ashkénaze, est d'apparition plus récente. De plus, la mutation de type II peut être également retrouvée à moindre fréquence chez les Arabes de Palestine.

Ce fait pourrait être expliqué par un mécanisme de flux génique [47].

Chez les patients appartenant à différents groupes ethniques, un niveau significativement plus élevé d'hétérogénéité allélique a été rapporté.

Des exceptions remarquables sont représentées par des « populations fermées» hébergeant des mutations compatibles avec un effet fondateur:

- Cys38Arg siège dans l'exon 3, chez les Basques français, avec une fréquence allélique de 0,005 , Cette mutation induit à l'état homozygote des taux très faibles de FXI, mais elle est rarement à l'origine de manifestations hémorragiques sévères [48],
- Gln88Stop dans les familles françaises de Nantes [49],
- Cys128Stop dans une population du nord est de l'Angleterre, siège dans l'exon 5, avec fréquence allélique de 0,009 [50],
- Ile436Lys dans Nord-est de l'Italie [51],
- Et Q263X chez les patients coréens [52].

Epidémiologie du déficit en facteur XI



VI. ÉPIDEMIOLOGIE DU DEFICIT EN FACTEUR XI :

A. Fréquence du déficit en facteur XI

Cette affection héréditaire est retrouvée à une fréquence faible dans de nombreuses populations à travers le monde. Sa prévalence est estimée à environ 1:1 000 000 [20].

Néanmoins, le déficit en FXI est particulièrement fréquent chez les Juifs Ashkénazes parmi lesquels on dénombre 8 % de sujets hétérozygotes et 0,22% de sujets homozygotes, le déficit en facteur XI constitue donc l'un des troubles génétiques les plus courants dans cette population [43].

D'autres populations présentent une fréquence élevée en premier lieu les Juifs d'Irak avec une fréquence d'hétérozygote de 3,3%, les Basques français [53] et un groupe résidant dans une région du nord d'Angleterre [50].

Avec cette fréquence, il est relativement facile pour deux individus sans parenté avec un déficit partiel de se marier et de produire un enfant avec un déficit sévère. Une carence sévère peut également survenir chez la progéniture où l'un des parents a un déficit sévère et l'autre a une carence partielle.

La consanguinité est un élément qui favorise l'augmentation de fréquence des formes sévères comme celle des autres déficits rares en facteurs de la coagulation.

Au Royaume Uni, le déficit en FXI représente environ 3 % des causes de pathologie hémorragique selon le registre national des directeurs de centre hémophilique, avec une majorité d'individus n'ayant pas d'origine juive connue [55].

Des travaux récents suggèrent que l'incidence du déficit légère en FXI est plus élevée que prévu [55], peut-être liée à l'utilisation régulière de tests de dépistage de la coagulation avant toute procédure au cours des dernières années [56].

Une étude iranienne concernant 38 patients déficitaires en facteur XI, inclus dans le registre iranien des troubles de l'hémostase constitutionnels. Ces patients ont été diagnostiqués sur une période de 6 ans et appartenaient à 30 familles différentes avec une fréquence de consanguinité. Comme la république islamique d'Iran compte environ 60 millions d'habitant et l'incidence du déficit est de un pour un million, on peut dire que cette étude est représentative [57].

On ne dispose pas à l'état actuel de données statistiques sur le déficit en FXI au Maroc.

B. Sexe des patients

Le déficit en facteur XI est un trouble autosomique et devrait, en conséquence, se produire dans les nombres égaux chez les hommes et des femmes, par ailleurs, l'étude iranienne rapport une nette prédominance masculine avec environ 67% d'hommes et 33% de sexe féminin.

C. Age des patients

Le déficit en facteur XI peut toucher toutes les tranches d'âges. Ceci a été conclu aussi lors de l'expérience iranienne avec des âges extrêmes entre 2 et 63 ans.

Tableau I : Prévalence des déficits sévères en facteurs
de la coagulation
[58].

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

Expression clinique du déficit en FXI



VII. EXPRESSION CLINIQUE DU DEFICIT EN FXI

Le déficit en FXI, y compris dans les formes sévères constitue une pathologie modérée de l'hémostase [47].

La diathèse hémorragique chez les individus déficients en FXI est considérablement plus légère que chez l'hémophilie A ou B et implique différents tissus [59].

Le déficit en facteur XI est cliniquement différent de l'hémophilie A et B par l'absence de saignement spontané dans les articulations et les muscles et par son apparition chez les individus des deux sexes [60].

A. Circonstances de découverte du déficit en facteur XI

Les premières descriptions des patients présentant un déficit en FXI indiquaient que les saignements étaient les plus fréquents après une chirurgie ou un traumatisme. Cette découverte a été confirmée par des études plus larges [7].

Rosenthal et al. ont noté que tous les patients déficitaires en PTA ne présentaient pas de saignement anormal, et que pour ceux qui en avaient, une hémorragie était généralement provoquée par une intervention chirurgicale ou un traumatisme. [14,15].

Les saignements spontanés sévères sont rares, bien que la ménorragie et l'épistaxis soient relativement fréquentes.

1. Les saignements spontanés

Les saignements spontanés ne sont généralement pas une caractéristique, mais peuvent survenir.

Des cas ont été rapportés chez des individus ayant souffert d'un hémithorax massif, une hémorragie cérébrale, une hémorragie sous-arachnoïdienne, un hématome épidural rachidien avec syndrome de Brown-Séquard et d'une hématomérose [60,61].

Les hémarthroses spontanées sont rares mais ont été rapportées, même chez des individus présentant une carence partielle, L'hématurie et la ménorragie ont été également rapportées [60].

D'autres études ont exclu les saignements menstruels abondants en tant que symptôme pertinent d'un trouble hémorragique en raison de la difficulté de l'évaluer objectivement, Des études plus récentes ont confirmé que les femmes présentant un déficit en facteur XI sont sujettes à la ménorragie [60]

Dans une étude Italienne récente concerne 95 patients déficitaires en facteur XI avec un taux moyen de FXI : C de 38UI/dl (0,5-69UI/dl). 56 patients soit 59% ont présenté des épisodes hémorragiques spontanés non liés à la chirurgie. Les plus fréquents étaient des ecchymoses à 28 %, épistaxis à 24 % et les saignements gastro-intestinaux à 15 %, Une ménorragie n'a été signalée que chez 7% des femmes. [62]

Dans la population décrite par Asakai et al. [63], des hémorragies spontanées (épistaxis, ecchymoses, ménorragie, hématurie et saignements gastro-intestinaux) ont été rapportées peu fréquemment chez 52 patients présentant un déficit sévère en FXI.

L'épistaxis et la métrorragie sérieuse étaient les principaux symptômes hémorragiques dans la série de cas rapporté par Santoro et al. [64];

Parmi les patients décrits par Castaman et al. [65], les deux seuls saignements spontanés signalés étaient la ménorragie chez 36% des patientes et l'épistaxis chez 14% des patients.

2. Les saignements à la suite d'une provocation hémostatique

Le déficit en facteur XI est surtout exprimé lors de traumatismes ou de geste chirurgical, en particulier lorsqu'ils affectent les tissus riches en activité fibrinolytique, tels que la cavité buccale, le nez, les amygdales et les voies urinaires.

Dans les autres cas, les saignements sont moins fréquents en particulier pour les chirurgies orthopédiques, appendicectomies, circoncisions, ou lors de plaies cutanées.

L'incidence des hémorragies au cours de l'accouchement en cas de déficits sévères a été estimée à environ 20 %.

Les complications hémorragiques peuvent être parfois retardées par rapport au traumatisme ou geste invasif. La symptomatologie hémorragique du déficit en FXI est variable selon les patients et même chez un individu donné, les saignements sont variables au cours des mêmes situations à risque [47].

Dans l'étude italienne 142 chirurgies ont été pratiquées sans prophylaxie, 30 hémorragies (21%) sont survenues chez 21 patients. Au diagnostic, le taux moyen FXI: C des patients saignants et non saignants était de 28 UI/dl et 37 UI/dl, respectivement. Ils ont observé une prévalence élevée de saignements après des interventions chirurgicales majeures ou mineures de l'oropharynx (10 sur 25, 40%), particulièrement les amygdalectomies et les adénoïdectomies, et les interventions génito-urinaires (11 sur 29, 38 %) [62].

Ces résultats confirment partiellement les données rapportées par d'autres auteurs. En fait, Santoro et al. [64]. Salomon et al. [66] rapportaient un taux de saignement plus élevé, lorsque les interventions chirurgicales concernaient le nez, les amygdales, la cavité buccale et les voies urinaires.

Concernant les extractions dentaires dans cette étude italienne 55 patients ont subi des extractions dentaires simples ou multiples sans prophylaxie, 34,5% d'entre eux ont présenté un saignement après l'extraction, pour Asakai R et al. [64] ont rapporté un taux de saignement de 65%, Solomon et al. [66] de 49% et Castaman et al. [65], de 25%.

La circoncision des garçons ayant un déficit en FXI peut comporter un risque important d'hémorragie; quatre sur 19 (21%) dans une étude [67]. Cependant, d'autres trouvent un risque plus faible, avec seulement une des 65 circoncisions associées à un saignement excessif [66].

3. Découverte fortuite

Au cours des dernières années, le diagnostic du déficit en FXI a été trouvé de façon fortuite dans le cadre d'un bilan préopératoire pour un Temps de Céphaline avec Activateur (TCA) allongé [20].

Les circonstances de découverte des déficits en FXI ont évolué dans les dernières années, avant 1980 plus de 60 % des nouveaux diagnostics étaient faits dans le cadre de l'exploration d'un syndrome hémorragique, contre seulement environ 25 % des déficits dans les années 2000 (figure10).

Comme pour tout trouble de la coagulation héréditaire, il est important de prendre des antécédents familiaux complets et de tester toute personne à risque (parents, frères et sœurs et enfants) permettant ainsi la découverte fortuite des patients asymptomatiques dans le cadre d'une enquête familiale.

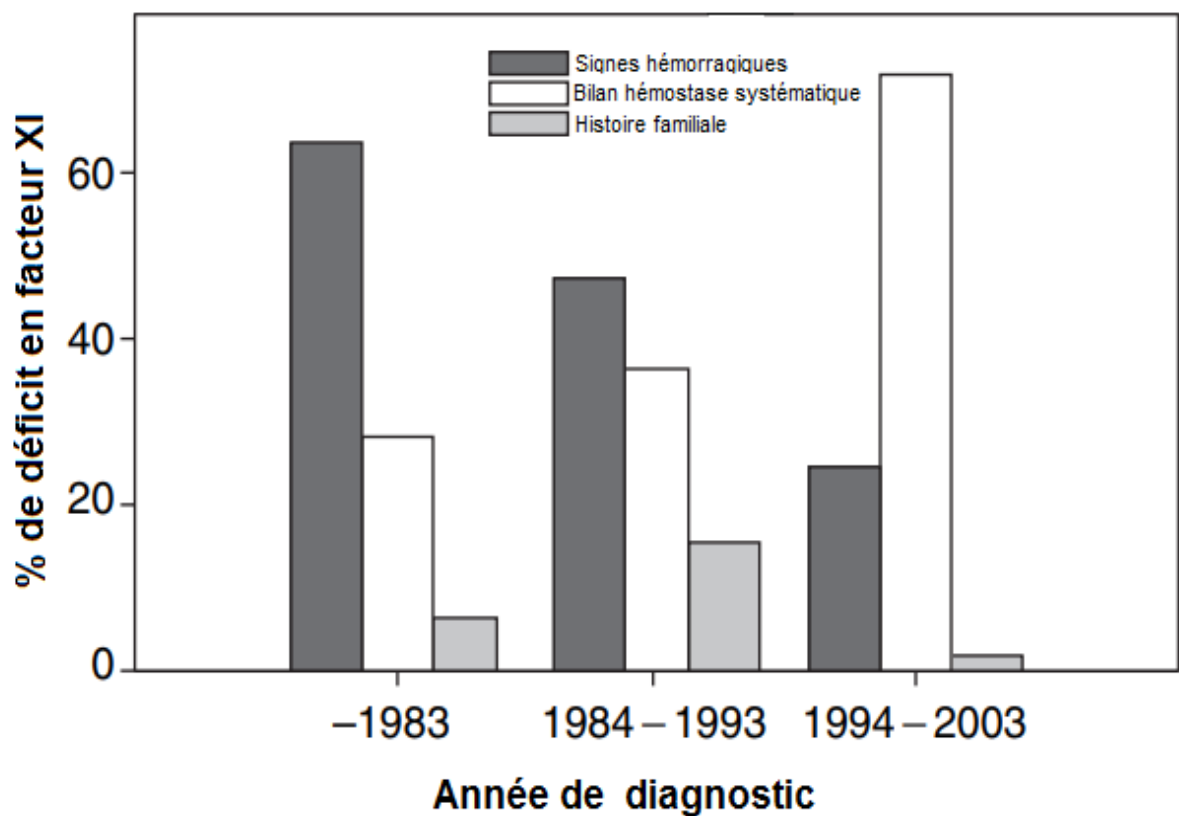


Figure10 : Modes de présentation des patients présentant un déficit sévère en facteur XI au cours des 30 dernières années [56].

Tableau II : Manifestations cliniques chez les patients avec déficits rares [58].

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

Rares < 10 % ; + : occasionnels 10-30 % ; ++ ; fréquents > 30 % ; +++ ; Afib : afibrinogénémie, Hypofib : hypofibrinogénémie ;

Dysfib : dysfibrinogénémie ; Fact vit K : facteurs vitamino-K dépendants ; SNC : système nerveux central ; ETE : événement thromboembolique ; FCS : fausse couche spontanée ; Hém post-partum : hémorragie du postpartum.

B. Relation entre le taux du facteur XI (FXI : C) et la tendance hémorragique [7]

Le taux plasmatique du FXI est faiblement corrélé au phénotype hémorragique, ce qui a rendu difficile la caractérisation du type de transmission de ce déficit.

La figure 11 montre la grande variation des taux de FXI chez les individus présentant des symptômes hémorragiques provenant des familles britanniques transmettant le déficit en FXI.

Cela signifie que la séparation des patients en différents phénotypes cliniques est moins nette qu'avec d'autres troubles hémorragiques.

Le déficit sévère en FXI est définie par des niveaux <15-20 UI/dl, et ces individus ont une forte probabilité d'hémorragie postopératoire.

Les individus dont les taux se situent entre 20 UI / dl et la limite inférieure de la plage normale, généralement de 65 à 80 UI / dl, sont classés comme ayant un déficit partiel ou légère avec un risque moindre de saignement postopératoire.

En effet certains patients avec un déficit sévère ne présentent pas de syndrome hémorragique même après la chirurgie, y compris l'amygdalectomie, alors que des patients avec un déficit partiel vont développer des complications hémorragiques.

Ceci suggère que la tendance hémorragique n'est pas corrélée avec la sévérité du déficit en FXI: C ou FXI: Ag, et en outre, que FXI: C et FXI: Ag ne sont pas les seuls déterminants du statut hémorragique dans le déficit en FXI.

Dans une étude récente concerne 125 cas avec déficit en facteur XI dans le registre EN-RBD, les cas de saignement sévère avaient une activité FXI de 9-41 UI/dl et les cas asymptomatiques avaient une activité FXI de 14-39 UI/dl, confirmant une faible corrélation entre l'activité du FXI et le phénotype clinique [19].

Cette variation pourrait être liée à de multiples facteurs : présence d'autres anomalies associées de l'hémostase, type de mutation, type de situation chirurgicale.

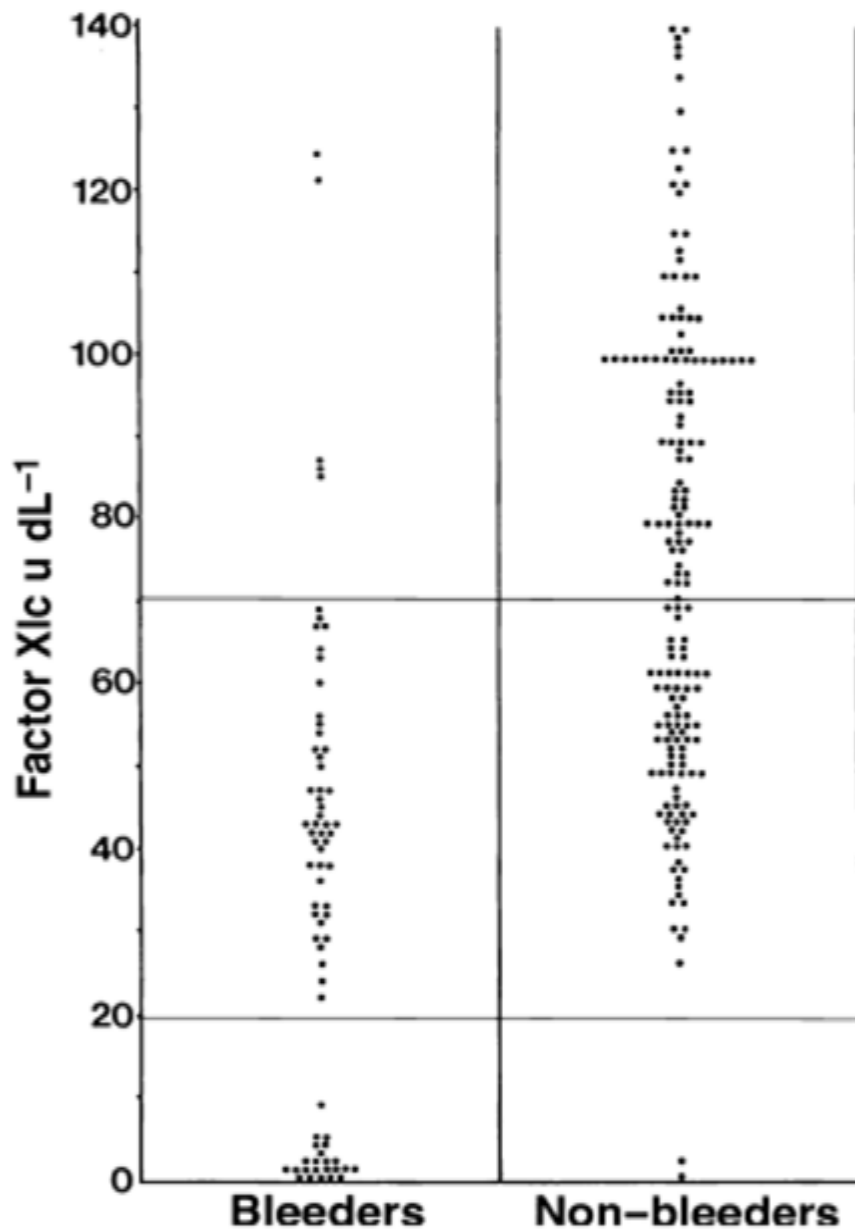


Figure 11: La relation entre FXI: C et le phénotype hémorragique. Données extraites de 2 études menées au Royaume-Uni chez 249 personnes issues de 54 familles [55,68]. Chez 128 individus avec un déficit partiel , 45 (35%) ont symptômes hémorragiques . Les lignes horizontales définissent la limite inférieure de la plage normale (ligne supérieure) et la limite entre la déficience grave et partielle du FXI (ligne inférieure).

C. Modificateurs de la tendance hémorragique dans le déficit en FXI

1. Coagulopathie surajoutée

Le potentiel hémostatique total chez un individu déficitaire dépend de la contribution de tous les facteurs procoagulants et de leurs inhibiteurs. Par conséquent, le risque de saignement peut être modifié par les niveaux des autres facteurs de coagulation, tels que le facteur de von Willebrand [54].

Dans une petite étude la maladie de von Willebrand (MvW) a été diagnostiquée chez 13% des patients présentant un déficit en FXI, ainsi La plupart des saignements dans le déficit partiel en facteur XI pourraient être expliqués par une maladie de von Willebrand supplémentaire [68].

Inversement, dans une deuxième étude, la tendance hémorragique chez les individus atteints de la maladie de von Willebrand est prédite par le taux de facteur XI : C et le niveau d'antigène du facteur de von Willebrand par analyse de régression logistique. L'utilisation de méthodes similaires chez les patients présentant un déficit en facteur XI, un saignement pourrait être prédite avec une spécificité de 85% [45].

Bien que ces associations n'aient pas été aussi claires au Royaume-Uni, où la base génétique du déficit en facteur XI et de la maladie de von Willebrand peut être différente, Une étude a montré chez 172 patients que les manifestations hémorragiques augmentent si le taux plasmatique du facteur von Willebrand est dans la zone inférieure de la normale [54].

Dans une étude, 62% des patients atteints d'une déficience partielle de FXI avec des taux de FvW: Ag moins de 70 U / dl, ont eu une incidence accrue de saignement. Cependant, l'utilisation d'un niveau de FvW de 70 U / dl pour prédire la tendance au saignement conduirait à un taux de faux positifs de 25% [69].

Les patients avec le groupe sanguin O avaient des niveaux légèrement plus bas de FvW: Ag et donc un risque légèrement élevé de saignement, mais ces différences n'ont pas atteint la signification statistique [69].

Une étude récente concerne 39 patients confirme que le facteur von Willebrand plasmatique mesuré en activité constitue un test biologique déterminant pour estimer le risque hémorragique de patients porteurs d'un déficit en FXI.

Enfin des variations même minimales du taux du facteur von Willebrand, tout en restant dans la zone normale, peuvent être d'importance clinique chez des patients ayant par ailleurs un taux limite en facteur XI [70].

Des caractères thrombophiliques co-héréditaires ont été rapportés a permis d'expliquer la réduction des symptômes hémorragiques observé chez les patients hémophiles. L'hétérozygotie pour la mutation FV Leiden a réduit le nombre d'épisodes hémorragiques et l'utilisation de concentrés chez les patients atteints d'hémophilie A grave. L'influence de ces caractères sur le phénotype clinique des patients déficitaires en FXI nécessite une étude approfondie [69].

2. Génotype FXI [47,69] :

Dans une étude portant sur 52 patients non apparentés présentant un déficit sévère en FXI, le nombre moyen d'événements hémorragiques liés à une blessure ou à une intervention chirurgicale était significativement plus élevé chez les patients porteurs du génotype II / II par rapport aux patients avec un II/III ou un génotype III / III.

Une autre étude portant sur 63 patients présentant un déficit en FXI (homozygote et hétérozygote) a analysé les symptômes hémorragiques par rapport au génotype [24].

Les hétérozygotes composés II / III étaient plus susceptibles d'avoir une tendance hémorragique modérée plutôt que légère, mais le nombre de patients dans chaque groupe génotype était faible. Les symptômes de saignement chez les hétérozygotes n'étaient pas associés à des génotypes particuliers dans cette étude. Aucune corrélation entre la mutation sous-jacente du gène FXI et la tendance hémorragique n'a été identifiée chez des patients partiellement déficients.

Les études israéliennes ont montré que les patients porteurs de mutation à l'état hétérozygote ont moins de risque hémorragique que les patients porteurs de mutation à l'état homozygote : dans une série de 94 chirurgies chez des patients hétérozygotes l'incidence des saignements était de 9.6 %.

En revanche, les études anglaises et iraniennes ont retrouvé des incidences de saignements compris entre 48-60 % chez des patients hétérozygotes.

3. FXI et fibrinolyse

Le saignement chirurgical en cas de déficit en facteur XI est le plus souvent provoqué par l'extraction dentaire, l'amygdalectomie, l'adénoïdectomie, la chirurgie nasale et la chirurgie prostatique. Ce sont des zones présentant une activité fibrinolytique accrue, ce qui augmente nettement la tendance hémorragique [60].

L'inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine (TAFI) est un modulateur important de la fibrinolyse et nécessite une forte concentration de thrombine générées dans la phase de consolidation de la coagulation pour son activation. Il a été démontré que l'activation de TAFI dépend significativement de FXI, ce qui entraîne une régulation négative de la fibrinolyse en présence de concentrations normales de FXI. L'influence des niveaux de l'antigène et d'activité du TAFI sur le phénotype hémorragique chez les patients déficients en FXI n'a pas encore été déterminée [69].

En revanche, des saignements graves sont survenus après de nombreux autres types de chirurgie, y compris l'appendicectomie, la cholécystectomie, hystérectomie, circoncision [60].

Certaines fonctions du FXI, telles que l'inhibition indirecte de la fibrinolyse, ne sont pas mesurées par des tests conventionnels, car ceux-ci mesurent le temps nécessaire à l'initiation de la formation du caillot et ne sont pas sensibles aux défauts de stabilité du caillot. L'insensibilité des tests à certaines fonctions physiologiquement pertinentes d'un facteur de coagulation peut provoquer une discordance entre les résultats du test et le phénotype [7].

4. Anomalies plaquettaires et facteur XI plaquettaire [60] :

Le facteur plaquettaire XI a été détecté chez certaines personnes présentant un déficit sévère en facteur XI, qui ne saignent pas, alors que chez les patients qui saignent il n'a pas été détecté.

Les chercheurs ont expliqué cette anomalie en proposant des voies d'activation alternatives du facteur XI impliquant les plaquettes, Les résultats doivent être confirmés et le facteur XI plaquettaire doit être quantifié.

Ce mécanisme n'expliquerait pas la variabilité de la tendance hémorragique retrouvée dans certaines familles.

Des cas de patients présentant des anomalies plaquettaires en plus du déficit en facteur XI ont été rapportés.

Une étude au Royaume-Uni n'a trouvé aucun temps de saignement anormal chez 63 patients présentant un déficit en facteur XI.

Cependant, une analyse minutieuse de 27 patients de 18 familles a permis d'identifier 16 patients présentant divers anomalies plaquettaires. Le rôle du facteur XI plaquettaire n'est pas encore clarifié.

5. Inhibiteurs du FXI [69] :

Les inhibiteurs du FXI ont été signalés très rapidement après la description initiale de la déficience.

Une étude de la prévalence et de caractéristique fonctionnelle des inhibiteurs du FXI chez 118 patients gravement déficients, a détecté les inhibiteurs chez 7 patients, tous homozygotes pour la mutation de type II avec des antécédents d'exposition au traitement par FXI dérivé du plasma, ce qui

donne un taux de développement d'inhibiteur de 33% dans ce sous-groupe. Les patients porteurs de cette mutation qui n'avaient pas été transfusés ne développaient pas d'inhibiteurs.

Les inhibiteurs sont généralement dépistés cliniquement en tant que saignements intermenstruels et/ou en cas de réponse défavorable au remplacement du FXI en période périopératoire, plutôt que par un saignement spontané.

La recherche du développement d'inhibiteurs doit être envisagée chez les patients de génotype II / II qui ont été préalablement transfusés et qui développent une réponse inadéquate au traitement ou en cas de phénotype clinique qui s'aggrave.

En résumé : l'hérédité du déficit en facteur XI est autosomique, touchant à la fois les hommes et les femmes. Le déficit sévère est mesuré en tant que taux de facteur XI inférieur à 20 UI/ dl et le déficit partiel en tant que taux de facteur XI entre 20 UI/dl et la limite inférieure de la plage normale. La plupart des personnes ayant un déficit grave ne souffrent pas de saignements spontanés, mais risquent de saigner après la chirurgie. Une proportion de personnes ayant un déficit partiel saigne excessivement après une provocation, mais il est très difficile d'identifier à l'avance qui est susceptible de saigner. Cependant, ces modificateurs n'expliquent pas toutes les variations observées dans le profil de saignement. Cette variabilité clinique rend la prise en charge du déficit en FXI potentiellement difficile.

D. Déficit en facteur XI et femmes : problèmes particuliers [20]

Le déficit en FXI affecte les deux sexes, mais certains problèmes sont spécifiques aux femmes seulement. Les femmes sont exposées à double défis, un défi hémostatique tous les mois pendant leurs règles et l'autre défi lors d'accouchement.

La grossesse chez les femmes présentant un déficit sévère en FXI est généralement sans incident. Dans une étude, 43 femmes sur 62 (69,4%) présentant un déficit sévère en FXI n'ont pas présenté d'hémorragie de post-partum au cours de 93 accouchements (85 vaginaux, 8 césariennes).

Dans une autre étude, 33 femmes présentant un déficit en FXI ont eu 105 grossesses, dont 70% se sont déroulés sans incident. Dans cette dernière étude, seules trois femmes avaient une activité de FXI inférieure à 15 UI / dL, aucune d'entre elles n'ayant des hémorragies de post-partum. Bien que l'accouchement vaginal puisse être traumatisant, une hémorragie intracrânienne chez les nouveau-nés à terme atteints d'hémophilie est rare.

Ainsi, un accouchement vaginal normal est recommandé chez les femmes présentant un déficit sévère en FXI.

Cependant, l'anesthésie péridurale est recommandée avec un traitement substitutif en raison d'un risque imprévisible d'hématome vertébral avec compression de la moelle épinière.

Les femmes atteintes d'un déficit en FXI sont sujettes à des saignements excessifs pendant la menstruation. Contrairement à d'autres troubles de la coagulation, la ménorragie n'est pas le principal symptôme qui conduit au diagnostic du déficit en FXI dans la plupart des cas.

Diagnostic biologique



VIII .DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

L'importance d'un historique détaillé des saignements personnels et familiaux dans le diagnostic ne peut être sous-estimée, L'histoire clinique est généralement utile pour distinguer entre DFXI congénitale et acquis. Bien que le déficit en FXI soit retrouvé dans tous les groupes raciaux, il est utile d'établir le contexte racial, car cela peut donner une idée du défaut moléculaire probable [7].

A. Bilan d'orientation :

Le déficit en facteur XI peut être dépisté lors d'un bilan d'hémostase systématique, lors de l'exploration d'un syndrome hémorragique ou dans le cadre d'une enquête familiale par la mise en évidence d'un allongement de temps de céphaline avec activateur (TCA) avec un Ratio >1,2 chez l'adulte ; >1,3 chez l'enfant, corrigé par addition du plasma normal (indice de Rosner < 12 en faveur d'un déficit en facteurs de la coagulation) [48].

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

Avec un temps de Quick (TQ) normal.

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

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

Le bilan hépatique est normal.

Chez un patient présentant une diathèse hémorragique, un TCA prolongé avec un TQ normal suggère un déficit en FXI, à condition que l'hémophilie A et B soient exclues.

Dans d'autres cas sans diathèse hémorragique, anticoagulant circulant lupique et déficit en FXII peuvent alternativement expliquer un TCA prolongé [20].

L'absence de correction du TCA après mélange du plasma du patient déficitaire et du plasma témoin conduit à l'identification d'un inhibiteur. Cela peut être quantifié en utilisant la méthode de Bethesda [20].

NB : Dans les cas où l'indice de suspicion du DFXI est élevé, par exemple, un patient juif avec une histoire de saignement, il est raisonnable de procéder directement à la mesure du taux de FXI [7].

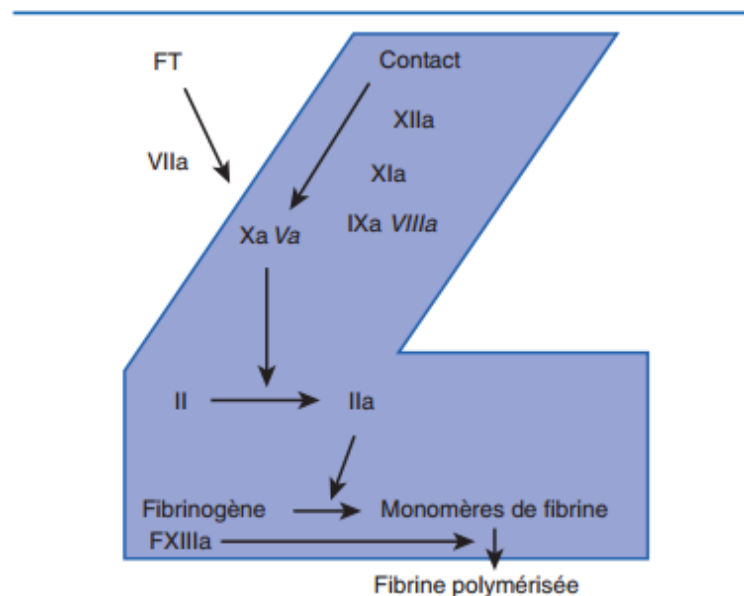


Figure 12 : Représentation schématique de la cascade de coagulation et facteurs explorés par le temps de céphaline avec activateur (TCA). FT : facteur tissulaire [71].

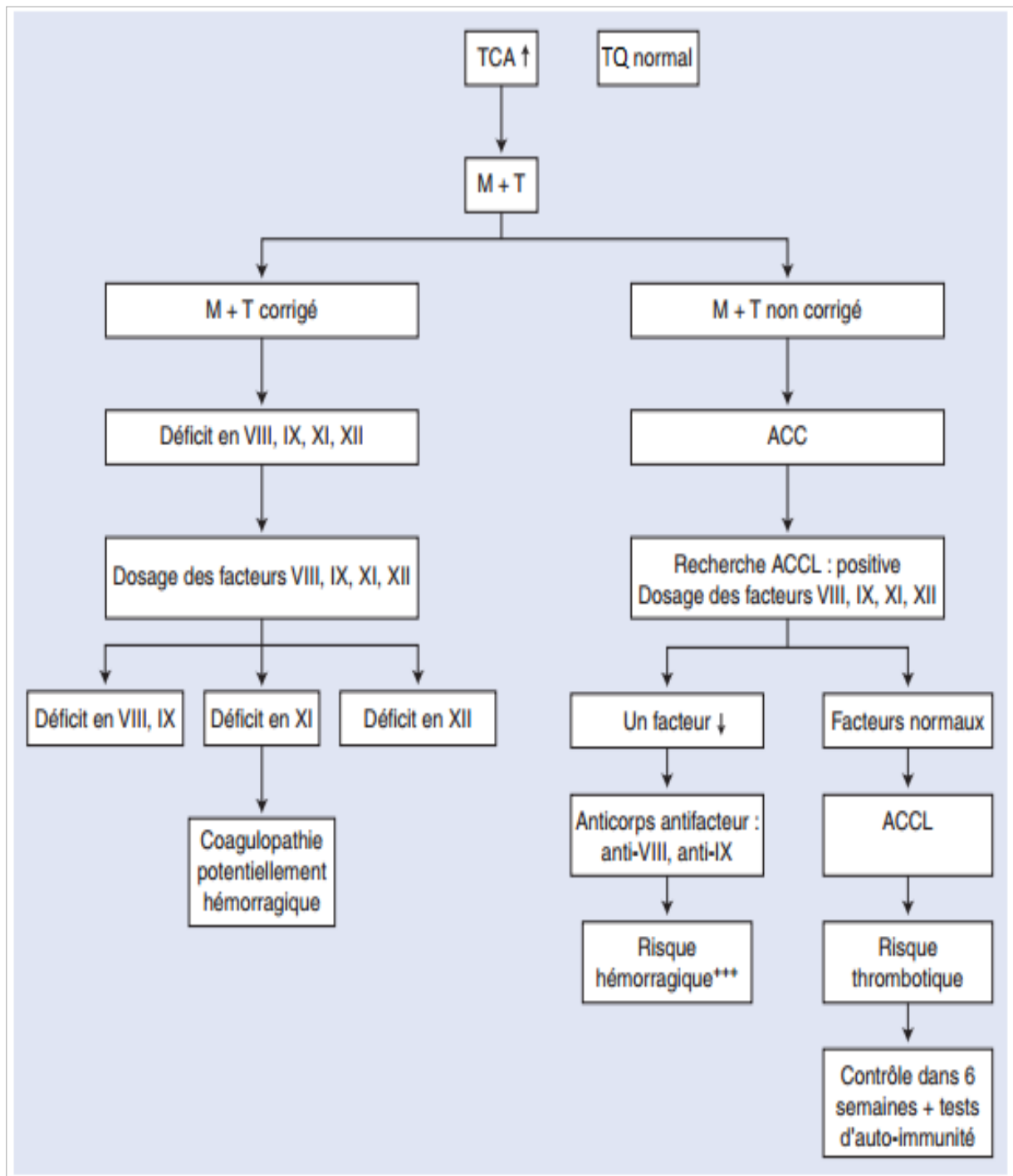


Figure 13: Arbre décisionnel. Démarche diagnostique devant un allongement isolé du temps de céphaline avec activateur (TCA). M : malade ; T : témoin ; ACC : anticoagulant circulant ; ACCL : anticoagulant circulant lupique ; TQ: temps de Quick [72].

Lors de la Mélange du plasma de malade et de plasma témoin :

- Si le TCA reste allongé : présence d'un ACC, chercher alors son site d'action et son titre. (ACC antiphospholipides ou anti-facteur(s) exploré(s) par le TCA).
- Si le TCA se normalise : il s'agit alors d'un déficit en facteurs explorés par le TCA.

En cas de TCA corrigé en présence de plasma témoin: dosage spécifique des facteurs VIII et IX, puis des autres si les FVIII et IX sont normaux.

- Si le FVIII est abaissé, réaliser un TS : Si le TS est normal : il s'agit d'une hémophilie A. Si le TS est allongé : il s'agit d'une maladie de Willebrand.
- Si le FIX est abaissé : il s'agit d'une hémophilie B.
- Si les facteurs XI, XII, PK, KHPM sont abaissés : il s'agit de déficits congénitaux.

B. Tests de confirmation

1. Dosage en activité coagulante du FXI, FXI : C

Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'un faible taux de FXI:C.

La mesure de l'activité du FXI est la mesure du TCA d'un mélange a volume égale du plasma du malade dilué a 1/10ème et du plasma réactif déficitaire en facteur XI. Le temps mesuré est transformé en pourcentage d'activité en se référant à une gamme d'étalonnage établie a partir du plasma témoin ayant 100 % d'activité.

Les résultats sont exprimés en pourcentage par rapport à la normale ou en UI/dl, $100\text{UI/dl}=100\%$.

Les normes du taux de FXI sont variables selon les auteurs, mais généralement le taux de FXI normal est compris entre 70 à 150 % soit 70 à 150UI/dl [47].

La confirmation d'un diagnostic de déficit en FXI dépend de la détermination d'un taux de FXI inférieur à la fourchette de référence à deux reprises ou plus [20]:

- le déficit sévère en FXI est défini par des taux inférieurs à 20 UI/dl et correspond généralement à des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites,
- tandis que pour les taux compris entre 20 UI/dl - 70 UI/dl sont classés comme ayant un déficit partiel ou léger.

Les taux des autres facteurs de la coagulation de la voie intrinsèque (facteurs VIII, IX, XII) sont normaux.

NB : Le TCA est sensible au déficit sévère en FXI, et un peu moins aux déficits modérés. Cependant, certains réactifs de TCA peuvent être insensibles aux activités FXI 50-70 UI / dl, qui est associé à des saignements dans certains cas. Par conséquent, il faut envisager le dosage de l'activité FXI même si le TCA est normal chez les patients présentant des saignements [19].

2. Le dosage de l'antigène FXI : Ag [20,47]:

La mesure de l'antigène du FXI par des méthodes immunologiques (par exemple par dosage immuno-enzymatique) n'est pas une procédure de routine dans la plupart des laboratoires du fait que le taux d'antigène du FXI est généralement corrélé avec le taux d'activité.

Le dosage de l'antigène, permettant de différencier un déficit quantitatif d'un déficit qualitatif.

3. Variations physiologiques:

Les nourrissons en bonne santé ont de faibles taux de FXI à la naissance valeurs de référence comprises entre 20%- 70% et atteignent les niveaux d'âge adulte à l'âge de 6 mois. Ce faible niveau est lié à une immaturité hépatique, Au-delà de la petite enfance, le niveau de FXI reste inchangé par l'âge [7].

Le taux de facteur XI peut diminuer modérément (de 20 à 30 %) chez certaines patientes au cours de la grossesse ; un allongement du TCA peut alors être observé. La diminution du facteur XI est à prendre en compte dans l'évaluation du risque hémorragique, notamment si une anesthésie périmédullaire est prévue [71].

C. Facteur XI et tests de coagulation globale

Le syndrome hémorragique étant souvent peu corrélé avec le taux de FXI, d'autres tests de coagulation comme les tests de génération de thrombine(TGT), qui mesure le produit final du système de coagulation en tenant compte de la grande variabilité interindividuelle des protéines de coagulation, ou la thromboélastométrie rotative pourraient être utiles pour évaluer le risque hémorragique, mais il n'existe pas actuellement de données suffisantes permettant d'utiliser ces tests en pratique clinique [20].

Selon Rugeri et al, TGT peut distinguer les saignants des non-saignants. Les patients ayant des antécédents de saignement avaient une basse vitesse de génération de thrombine par rapport au TGT normal chez les non-saignants [73].

Pourtant, selon Riddell et al, TGT était insuffisamment sensible à l'anomalie hémostatique chez ces patients en comparaison avec la thromboélastométrie [74].

De plus, selon Guéguen et al. ni le TGT ni la thromboélastométrie n'ont été utiles pour déterminer le risque hémorragique chez les patients déficitaires en FXI [75].

Livnat et al. ont rapportés que chez les patients présentant un déficit sévère en FXI avec des inhibiteurs, le TGT a permis de déterminer la dose hémostatique optimale de rFVIIa à utiliser avant l'intervention chirurgicale [76].

D. Diagnostic moléculaire

Étant donné l'existence de plusieurs effets fondateurs de certaines mutations dans des groupes ethniques spécifiques, l'information sur l'origine ethnique des patients peut être utilisée pour choisir la meilleure stratégie pour le dépistage de la mutation [20].

La fréquence des mutations de type II et de type III justifie le choix de tester ces deux défauts génétiques dans un premier temps, non seulement chez les patients juifs mais aussi dans d'autres groupes ethniques (par exemple, les Italiens) [20].

Dans ce but, un test de réaction en chaîne par polymérase (PCR) multiplex en temps réel à quatre couleurs a été développé pour la détection simultanée de mutations de type II et de type III dans un seul tube [55].

Les patients appartenant à d'autres populations, où un effet fondateur a été identifié [27, 48,49] devraient être testés en premier pour la mutation fondatrice.

Lorsqu'aucune mutation prévalente ne peut être trouvée, un criblage mutationnel complet est requis, y compris la séquence codante entière, toutes les jonctions d'épissage et une partie de la région promotrice, rendant ainsi le diagnostic moléculaire du déficit en FXI plus difficile, long et coûteux. Des techniques de présélection, telles que la chromatographie liquide à haute performance sur gel dénaturant et la fusion à haute résolution, se sont avérées utiles pour réduire la charge du séquençage de l'acide désoxyribonucléique [20].

En ce qui concerne les grandes délétions, qui pourraient ne pas être détectées par des techniques de dépistage conventionnelles basées sur la PCR

(en particulier lorsqu'elles sont présentes à l'état hétérozygote), des tests PCR spécifiques ont été créés avec des amorces flanquant les points de rupture [37].

L'identification des anomalies génétiques sous-jacentes au déficit en FXI est justifiée notamment chez les patients avec un taux FXI: C autour de 1% (limite inférieure de sensibilité des tests fonctionnels) car seuls les individus sans trace de protéine plasmatique sont enclins à développer les inhibiteurs [20].

L'analyse génétique est importante pour confirmer un diagnostic de déficit congénital en FXI lorsque le diagnostic initial est basé sur les taux plasmatiques de FXI [77].

Il est particulièrement important pour confirmer le diagnostic dans les cas où le niveau de FXI est proche ou modérément inférieur à la limite inférieure de la plage de référence normale [77].

Vu la faible corrélation entre le taux de FXI et les symptômes de saignement, la connaissance de la présence et du type de mutation du gène FXI peut fournir une plus grande certitude de diagnostic [35] et guider le clinicien dans les décisions de prise en charge [77]:

- En l'absence d'une cause génétique d'un léger déficit en FXI, il ne serait pas indispensable de couvrir une chirurgie avec un concentré de FXI.
- Cependant, la présence d'une mutation hétérozygote nous avertit que le risque de saignement peut être plus élevé que celui suggéré par le taux du FXI. Le traitement pour ce groupe avec une mutation par du concentré de FXI ou du plasma frais congelé doit être considéré pour couvrir la chirurgie.

E. Diagnostic prénatal [7]

Le diagnostic moléculaire est essentiel pour le diagnostic prénatal et devient de plus en plus courant dans les cas d'hémophilie graves.

Cependant, cela est coûteux, a de faibles taux de réussite et comporte le risque d'effets indésirables pour la mère et le fœtus.

Puisque la morbidité associée à la déficience en FXI est relativement faible, le diagnostic prénatal n'est pas justifié dans cette pathologie.

Diagnostic Différentiels



IX. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

A. Les inhibiteurs anti-facteur XI

Les inhibiteurs spécifiques d'un facteur de la coagulation sont des anticorps circulants pouvant être dirigés contre n'importe lequel des facteurs de la coagulation. Ils peuvent se rencontrer chez des sujets déficitaires ayant été transfusés, ou apparaître spontanément en l'absence de tout déficit constitutionnel. Les inhibiteurs les plus fréquemment rencontrés en pratique courante sont des anti-facteurs VIII, IX et Willebrand [78]. En revanche, les inhibiteurs des facteurs contact sont particulièrement rares.

L'inhibiteur anti-facteur XI est une immunoglobuline G ou M d'action rapide, mais qui peut être progressive [78]. Il peut avoir plusieurs sites d'action à l'égard du facteur XI. Il peut, en effet, inhiber le facteur XI activé, l'adsorption du facteur XI par les surfaces réactives chargées négativement, la génération du facteur XI activé, la fixation du KHPM sur le facteur XI ou encore le clivage du facteur XI par le facteur XII activé [79].

1. Diagnostic biologique d'un inhibiteur anti-facteur XI

Les tests explorant la voie endogène de la coagulation sont allongés : temps de céphaline avec activateur (TCA) et temps de céphaline kaolin (TCK). Le taux de prothrombine et le temps de thrombine sont normaux. L'allongement du TCA n'est pas corrigé par l'apport d'un plasma témoin. L'activité du facteur XI est diminuée et peut être indétectable ($< 1\%$). La recherche d'un inhibiteur anti-facteur XI s'effectue après chauffage du plasma malade à 56 °C, 30 min, afin de libérer l'anticorps du complexe facteur XI-anti-facteur XI, puis incubation pendant 2 h à 37 °C d'un mélange plasma malade-plasma témoin et dosage du

facteur XI résiduel. Le titrage de l'anti-facteur XI se fait en ajoutant au plasma témoin différentes dilutions du plasma malade (du 1/2 au 1/128^e). Le dosage du facteur XI résiduel est fait sur un point de chaque dilution. Le taux de l'anticorps anti-facteur XI est calculé d'après le pourcentage de facteur XI résiduel dans le mélange en unités Besthesda, 50 % de facteur XI résiduel correspondant à 1 unité Bethesda/ml [80].

2. Les étiologies d'un inhibiteur anti-facteur XI

Les inhibiteurs anti-facteur XI ont été décrits chez des patients déficitaires après perfusions répétées de plasma frais congelé.

Mais des inhibiteurs acquis anti-facteur XI ont été rapportés, le plus souvent au cours de maladies auto-immunes (lupus en particulier) [81], mais aussi au cours d'affections diverses comme des néoplasies (cancer pulmonaire [82], adénocarcinome de la prostate [79]), des hémopathies malignes (leucémie lymphoïde chronique [83], macroglobulinémie de Waldenström [82]), des cardiopathies, glomérulonéphrite membranoproliférative[84] ,des hépatopathies , des affections dermatologiques (psoriasis [85]) ou des infections virales [86]. Ces inhibiteurs peuvent également apparaître après une antibiothérapie, un traitement par chlorpromazine ou procaïnamide [80].

3. Caractéristiques cliniques des inhibiteurs anti-facteur XI

Ces inhibiteurs sont rarement responsables d'hémorragies. L'activité du facteur XI est en principe maintenue à un taux résiduel suffisant pour l'hémostase et les perturbations engendrées par l'inhibiteur sur le système hémostatique sont habituellement discrètes [82]. De plus, il n'existe pas de

corrélation entre la nature et la sévérité des manifestations cliniques hémorragiques, le taux de facteur XI et le titre de l'inhibiteur.

La survenue de thromboses est possible dès lors qu'il s'y associe un lupus anticoagulant, un déficit sévère en facteur XII ($< 1\%$) ou un anti-facteur XII [80].

4. Prise en charge thérapeutique et évolution

La mise en route d'un traitement devrait rester subordonnée à l'apparition d'une symptomatologie clinique hémorragique, et non au taux plasmatique de facteur XI.

Le traitement des inhibiteurs dirigés contre un facteur de la coagulation est extrêmement difficile. Il fait appel aux corticoïdes, au Facteur VIIa recombinant, aux immunoglobulines à forte dose, aux immunosuppresseurs (Imurel[®], Endoxan[®]) pouvant se révéler efficaces, voire aux plasmaphérèses [87]. Dans le cas particulier des inhibiteurs associés aux cancers, un traitement spécifique tel qu'une chimiothérapie doit être proposé, et peut être associé à des corticoïdes.

L'évolution est variable, souvent parallèle à l'évolution de la maladie sous-jacente. Dans les formes idiopathiques, l'inhibiteur peut persister toute la vie, imposant une surveillance biologique et clinique régulière afin de suivre le comportement de l'inhibiteur. Mais il peut également disparaître après six mois à un an d'évolution.

B. Insuffisance hépatocellulaire

Le facteur XI ainsi que d'autres facteurs synthétisés par le foie (facteurs II, V, VII, IX, X) et diminuent dans le plasma en cas d'insuffisance hépatique.

Attitudes thérapeutiques



X. ATTITUDES THERAPEUTIQUES

A. But-évaluation pré thérapeutique de patients déficitaires en facteur XI

Pour l'instant, le déficit en FXI reste important pour les cliniciens car il peut causer des saignements excessifs provoqués par un traumatisme et compliquer l'accouchement [59].

But : Comme les saignements spontanés sont rares dans le DFXI, la prise en charge comprend habituellement le traitement des saignements traumatiques et la prévention des saignements chirurgicaux ou obstétricaux [19].

La première décision dans le traitement des épisodes hémorragiques ou dans la prévention des saignements est de savoir si un traitement est nécessaire ou si la prise en charge ne peut être que l'observation.

Une évaluation minutieuse des patients présentant un déficit en FXI avant la chirurgie est nécessaire, ainsi qu'une planification méticuleuse de protocole de l'hémostase pendant et après la chirurgie [24].

Plusieurs considérations doivent être prises en compte :

- Les patients présentant un déficit sévère en FXI (FXI: C <10-20 UI/dl) saignent habituellement en rapport avec la chirurgie et ces patients doivent donc recevoir un traitement pour augmenter leur taux de FXI [88].

- Les patients avec des niveaux de FXI entre 20 et 70 UI/dl peuvent saigner et chez ces patients, les antécédents de saignement, en particulier en relation avec des défis hémostatiques et la nature de la chirurgie proposée, guideront le besoin thérapeutique [88].
- L'évaluation de la présence d'un inhibiteur : Les patients présentant un déficit sévère en FXI doivent être évalués pour la présence d'un inhibiteur, en particulier chez ceux ayant moins de 1% d'activité du FXI et préalablement exposés au plasma, aux concentrés de FXI ou aux immunoglobulines. Chez les patients ayant des inhibiteurs, l'utilisation de PFC ou de concentré de FXI est contre-indiquée car l'inhibiteur neutralise le FXI dans le plasma ou le concentré [20].
- Les anomalies hémostatiques combinés : La recherche d'autres anomalies hémostatiques telles que la thrombocytopathie, un faible taux de FvW ou une dysfibrinogénémie doit également être réalisée chez les patients présentant une carence partielle car ils ont tendance à saigner plus excessivement que les patients présentant une carence partielle seulement [20].
- Le site de la chirurgie : les sites de chirurgie qui comprennent des tissus ayant une activité fibrinolytique accrue saignent plus que les sites ayant une faible activité fibrinolytique [20].
- Le type de chirurgie : certaines procédures sont associées à des saignements plus que d'autres [20].

- Les réactions allergiques: Chez les patients ayant des antécédents de réaction allergique au plasma ou présentant un déficit en IgA, un agent de pontage tel que le rFVIIa est une option. Chez ces patients une préparation plasmatique dépourvue d'IgA est une autre option [20].
- Le risque thrombotique : L'évaluation du risque de potentiel thrombotique dans un type spécifique de chirurgies (par exemple, après remplacement de la hanche et du genou) doit être soigneusement évaluée.
- Chez les personnes âgées, une évaluation du risque personnel de maladie cardiovasculaire est requise, en particulier lorsque le concentré de FXI ou le rFVIIa est pris en compte [20].
- Le risque de surcharge volémique : Une évaluation de l'insuffisance cardiaque congestive et des tests de la fonction rénale est obligatoire lorsque le PFC est envisagé en raison du risque de surcharge volémique.

→Ces considérations ont conduit à des améliorations dans les stratégies de traitement.

B. Moyens

Le traitement actuellement disponible pour le déficit en FXI consiste à des agents antifibrinolytiques et à un traitement substitutif du FXI.

Concernant les traitements substitutifs, lorsque cela est nécessaire, le déficit en FXI peut être corrigé par apport de plasma frais congelé (PFC) ou de concentré en F XI.

1. Le PFC

Dans les premiers cas de déficit en FXI, les symptômes de saignement ont été traités avec du plasma frais congelé (PFC) [7].

Le plasma frais congelé apporte l'ensemble des protéines de la coagulation en particulier le FXI mais à des concentrations faibles [47].

Il est admis que l'apport de 10 ml/kg de PFC augmente d'environ 10 % l'activité plasmatique du FXI. Il est donc parfois nécessaire d'administrer de gros volumes de PFC pour atteindre un taux de FXI plasmatique suffisant. Cette surcharge volémique peut conduire à des complications cardio-pulmonaires en particulier chez le sujet âgé [47].

PFC peut ne pas entraîner une normalisation de l'activité FXI: C chez les patients gravement déficitaires [89].

Comme pour tout produit sanguin labile, l'utilisation de PFC comporte également un risque résiduel de transmission d'agents infectieux et de survenue de manifestations allergiques.

Le traitement de la PFC par solvant / détergent (PFC-SD) ou par pasteurisation, décongélation à 30 ° C puis chauffage à 60 ° C pendant 10 h, a augmenté sa sécurité virale sans compromettre l'activité du FXI. La demi-vie calculée du facteur XI dans le PFC-SD est de 45 h similaire à celle du PFC standard [60].

Asakai et al. recommandent que les patients nécessitant une intervention chirurgicale avec des taux plasmatiques préopératoires inférieurs à 20% soient traités avec du plasma frais congelé (PFC) à une dose de 15-20 ml/kg, suivi de 3-6 ml/kg sur une période de 12 heures.

Au cours de la transfusion, le TCA doit être contrôlé périodiquement pour éviter une transfusion excessive de PFC.

La compatibilité ABO est nécessaire, alors que la compatibilité Rh est aussi importante mais pas obligatoire dans les situations d'urgence.

Un consentement doit être signé par le patient après avoir discuté des complications, y compris le risque de transmission de maladies infectieuses (VIH, hépatite B, etc.), de réaction immunologique aux produits sanguins, de fièvre et de congestion pulmonaire secondaire à une surcharge hydrique.

L'administration de PFC reste néanmoins un traitement substitutif efficace. Il est le seul traitement disponible dans de nombreux pays.

2. Les concentrés de FXI

Les concentrés de FXI sont disponibles depuis les années 1980 [7].

Il existe actuellement deux concentrés de FXI dont l'un est produit au Royaume Uni par le laboratoire BioProducts (BPL) et l'autre en France par le Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB) : Hemoleven, les deux ont montré leur efficacité, mais doivent encore être largement utilisés [59].

Il s'agit d'un produit non autorisé, utilisable pour des patients désignés **nommément** et qui n'est pas disponible gratuitement dans de nombreux pays, y compris le Maroc [69].

Une analyse post-commercialisation de trois ans de Hemoleven a indiqué qu'il était efficace comme prophylaxie pour la chirurgie, les procédures invasives et la grossesse, et pour traiter le saignement actif [90].

La demi-vie de la molécule injectée est d'environ 48 heures et l'administration d'une dose de 1 UI/kg augmente environ de 2 % le taux de F XI plasmatique. Par conséquent, une dose thérapeutique typique de concentré de FXI, 10-20 UI / kg, devrait augmenter l'activité du FXI de 20-40 UI / dl, ce qui est suffisant pour l'hémostase dans la plupart des procédures sans nécessiter de perfusion répétée [47].

L'utilisation de concentrés de FXI a l'avantage de ne pas nécessiter l'administration de volumes importants de soluté, et de présenter un risque infectieux très faible, et de ne pas augmenter les autres niveaux de facteurs de coagulation [7,47].

En revanche, Il a été rapporté dans les années 1990, une activation de la coagulation et des complications thrombotiques liées à l'utilisation de certains concentrés de FXI dont un utilisé en Israël et qui a, depuis, disparu du marché [91,92].

Les traces de FXIa dans les concentrés étaient considérées comme responsables, Ceci a conduit à l'ajout d'héparine dans le concentré britannique et d'antithrombine, d'héparine et de C1-inhibiteur dans le concentré français.

L'activation de la coagulation et surtout les complications thrombotiques graves voire mortelles rapportées avec les traitements par le concentré de FXI ont été observées dans la grande majorité des cas chez des patients âgés ou présentant des facteurs de comorbidité cardio-vasculaire recevant des doses > 30 unités / kg. Ces observations ont conduit à utiliser de faibles doses, et de ne pas administrer de dose supérieure à 30 UI/kg [88].

Des analyses récentes indiquent que les patients recevant des doses plus faibles (20 à 30 unités / kg) sont toujours à risque de thrombose, et il a été suggéré que les doses initiales ne devraient pas dépasser 10 à 15 U / kg, et qu'ils devraient être évitées chez les patients ayant des antécédents de thrombose, ou avec des facteurs de risque thrombotiques [90,93].

L'utilisation simultanée d'acide tranéxamique ou d'autres médicaments antifibrinolytiques doit être évitée parce qu'ils augmentent le risque thrombotique [60].

Généralement, le but du traitement est d'élever le niveau de FXI dans la limite inférieure de la plage normale (60-70 IU/dl) [7], mais pour les patients présentant une carence sévère, un niveau de 30-45 UI/dl est suffisant.

La demi-vie de FXI dans le plasma est de 48 h; Par conséquent, si un traitement prolongé est nécessaire, les doses de bolus ne doivent être administrées que tous les deux jours [7].

Il est prudent de surveiller les marqueurs thrombotiques et le taux de FXI:C.

Le traitement avec ces produits ne doit être effectué que dans des centres expérimentés dans la prise en charge des troubles hémorragiques [60].

Les concentrés de FXI sont actuellement préconisés dans la prévention des saignements dans certaines chirurgies chez les patients présentant un déficit sévère ou en traitement lors de complications hémorragiques.

Le traitement substitutif n'est pas nécessaire chez certains patients présentant une insuffisance sévère subissant des interventions mineures et chez la plupart des patients présentant une carence partielle.

Le PFC-SD est une alternative des concentrés de FXI dans DFXI qui n'est pas associé à un risque thrombotique [19]

Tableau III: Descriptions des concentrés disponibles de FXI [19].

Fabricant	Autorisation de produit	Fabrication et purification	Tailles des flacons	Récupération	Demi-vie plasmatique
Laboratoires de Bioproduits	Non	chromatographie d'affinité sur heparine-sépharose à partir de plasma groupé non provenant du Royaume-Uni. Traitement au Chaleur sèche.	1000UI	0,021 UI / mL par UI / kg	48 h
Hemoleven (Facteur XI) LFB (Les Ulis, France)	Non	Filtration en profondeur, Chromatographie par échange d'ions de plasma groupé non-UK. traitement au solvant détergent et par nanofiltration.	1000UI	0,019 UI / ml par UI / kg	46 h

3. Les antifibrinolytiques

Comme mentionné, le saignement est particulièrement probable dans les zones d'activité fibrinolytique élevée chez les patients présentant un déficit en FXI et, par conséquent, les agents antifibrinolytiques ont été largement utilisés dans cette situation.

Le traitement par des agents antifibrinolytiques, tels que l'acide tranexamique et l'acide ϵ -aminocaproïque, est souvent efficace sans avoir besoin de produits plasmatiques [7].

L'acide tranexamique est l'agent le plus fréquemment utilisé.

Ces agents sont des dérivés synthétiques de la lysine, et inhibent de manière compétitive la liaison du plasminogène à la fibrine, empêchant ainsi sa conversion en plasmine ; il ne corrige donc pas le déficit en facteur XI mais permet une stabilisation du caillot de fibrine.

Les antifibrinolytiques sont efficaces par voie intraveineuse, orale et topique, en particulier lorsqu'ils sont utilisés comme rince-bouche pour couvrir les procédures dentaires [7].

Lorsqu'il est administré par voie orale, le médicament doit être administré environ 6 heures à l'avance pour permettre au médicament d'atteindre la circulation [7].

Les posologies [20] :

- l'acide tranexamique à la dose de 1 g quatre fois par jour doit être administré avant la procédure mineure jusqu'à 7 jours après la chirurgie ou
- l'acide ϵ -aminocaproïque à la dose de 5 à 6 g quatre fois par jour même période de temps.

Les antifibrinolytiques ne doivent pas être co-administré avec le concentré de FXI, car cela pourrait augmenter le risque de complications thrombotiques [7].

Ils sont également relativement contre-indiqués dans les saignements des voies urinaires en raison du danger de rétention des caillots [7].

Parce que ces médicaments potentialisent l'hémostase et pourraient mener à la thrombose, ils ne doivent pas être donnés chez les patients présentant une angine de poitrine instable, une crise ischémique transitoire récurrente [20].

L'acide tranexamique est particulièrement efficace dans la prévention ou le traitement de saignements des muqueuses, permettant d'éviter un traitement substitutif [47].

4. La colle de fibrine [60]

En raison des inconvénients des produits plasmatiques et le risque thrombotique des concentrés de facteur XI, certains groupes ont utilisé la colle de fibrine à la place ou comme modalité supplémentaire lorsque l'hémostase locale est accessible.

Un groupe d'Israël a publié des données sur l'utilisation réussie de la colle de fibrine chez 80 patients souffrant de troubles congénitaux de la coagulation subissant 135 extractions dentaires sans traitement substitutive.

La colle biologique est appliquée à travers une paire de seringues, l'une contenant du calcium et de la thrombine, l'autre contenant du fibrinogène, du facteur XIII et de l'aprotinine.

Plus récemment, il a été démontré que les médicaments antifibrinolytiques seuls suffisent pour les soins dentaires, et le groupe israélien utilise maintenant la colle de fibrine seule ou en association avec PFC pendant un à trois jours pour d'autres procédures chirurgicales telles que la circoncision et réparations de hernie.

5. Desmopressine (DDAVP) [60]

La desmopressine, appelée également DDAVP, qui signifie 1-désamino-8-D-arginine vasopressine, a été utilisée dans divers troubles de la coagulation depuis la découverte qu'elle augmente les taux de facteur VIII: C et de facteur de von Willebrand.

C'est un traitement de choix des patients atteints d'hémophilie A légère ou modérée, de la maladie de von Willebrand (mvW) de type 1 et elle est préconisée dans certains troubles plaquettaires congénitaux.

Si certains patients présentant un déficit partiel en facteur XI saignent parce qu'ils ont une maladie de von Willebrand légère ou ont des niveaux de facteur de von Willebrand vers la limite inférieure de la plage normale, la DDAVP peut être efficace.

À ce jour, il y a très peu d'expérience avec l'utilisation de DDAVP dans le déficit en facteur XI.

Un groupe a rapporté un succès chez deux patients ayant des antécédents de saignements ayant reçu des perfusions de DDAVL avant une chirurgie du canal carpien (taux initial de facteur XI : 34 - 39 UI/dl, facteur VIII normal et facteur de von Willebrand et temps de saignement normaux). Les taux de facteur XI ont augmenté de 15-20 U/dl et les taux de facteur VIII: C et von Willebrand ont augmenté considérablement. Les patients n'ont pas eu de saignement, mais il n'est pas clair si cela était lié à l'utilisation de DDAVP.

L'utilisation de la desmopressine chez les patients présentant un déficit sévère en FXI n'est pas étayé par des données cliniques.

Les avantages du DDAVP sont la facilité d'utilisation, le cout, elle coûte moins cher que les produits plasmatiques et ne présente aucun risque de transmission d'infections virales.

Une plus grande expérience est nécessaire pour déterminer s'il joue ou non un rôle dans la prise en charge du déficit en facteur XI.

6. Facteur VIIa recombinant dans le traitement de la déficience en FXI [20,69]

Le Facteur VIIa recombinant est un agent prohémostatique capable de remplacer le rôle du FXI dans la coagulation parce qu'elle génère une salve de thrombine à la surface des plaquettes activées.

L'utilisation de rFVIIa dans le déficit en facteur XI a été signalée pour la première fois en 1990 lorsque le rFVIIa était utilisé pour prévenir l'hémorragie chirurgicale chez un patient présentant un inhibiteur du FXI subissant une orchidectomie.

Depuis lors, un petit nombre de cas rapportés chez des patients avec et sans inhibiteurs ont confirmé que le rFVIIa est efficace pour prévenir l'hémorragie chirurgicale.

Une étude pilote a été lancée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du rFVIIa dans le déficit en FXI.

Cette étude pilote démontre que le rFVIIa, lorsqu'il est administré avec l'acide tranexamique, est efficace pour prévenir les saignements après une intervention chirurgicale chez les patients présentant un déficit en FXI.

L'utilisation de rFVIIa évite l'exposition au plasma humain et donc le développement des inhibiteurs anti-FXI.

Cependant, le risque de thrombose est élevé chez les patients présentant d'autres facteurs de risque de maladie thromboembolique.

La dose optimale de rFVIIa à administrer aux patients atteints d'un déficit en FXI n'est toujours pas connue.

Cependant, une dose plus faible que la dose appliquée chez les patients atteints d'hémophilie A et B est suffisante.

In vitro, une très faible concentration de rFVIIa (0,24 µg / ml) induite une génération de thrombine dans le plasma déficient en FXI, tout à fait semblable à 1,9 µg / ml (concentration atteinte chez les patients atteints d'hémophilie A et inhibiteurs après perfusion de 80 µg/kg).

Sur la base de cette découverte, quatre patients présentant un déficit sévère en FXI et un inhibiteur ont subi cinq interventions chirurgicales majeures traitées avec une seule faible dose de rFVIIa (15-30 µg / kg) et de l'acide tranexamique cela a garanti une hémostase normale.

D'autres ont utilisé de faibles doses répétées de rFVIIa (15-30 µg / kg) avec de l'acide tranexamique pour traiter des patients atteints de DFXI sévère sans inhibiteurs subissant une intervention chirurgicale.

C. Les indications

L'absence de corrélation claire entre le taux de FXI et le phénotype hémorragique, la variabilité de l'expression clinique chez un même sujet atteint du déficit a rendu l'élaboration de recommandations difficile.

Il existe des recommandations britanniques formalisées sous forme de recommandations [19,88] et des recommandations israéliennes issues de différentes études cliniques.

Le traitement actuellement disponible pour la prise en charge du déficit en FXI consiste à des agents antifibrinolytiques et à un traitement substitutif du FXI : PFC, le concentré de FXI ou le rFVIIa.

1. Les saignements spontanés

Les manifestations hémorragiques spontanées sont rares à l'exception de la ménorragie chez les patients présentant un déficit en FXI, et si elles surviennent, elles cessent habituellement sans traitement [24].

Chez les femmes souffrant de ménorragie, l'acide tranexamique à raison de 15 mg/kg chaque 8 heures (en pratique 1 g, 6 à 8 heures) est efficace lorsqu'il est pris pendant la période menstruelle [88].

2. La chirurgie

a. Déficit sévère

Le traitement substitutif est le traitement de choix du déficit sévère en FXI, lors de la plupart des chirurgies majeures (système nerveux central, cardio-thoracique, vasculaire, de la tête et du cou et chirurgie majeure abdominale) ou les chirurgies de l'oropharynx, le nasopharynx et urologique ; un traitement préventif commencé avant la chirurgie est alors indiqué avec pour objectif d'obtenir un taux de FXI d'environ 40 % pour les Israéliens [24] et de 70 % pour les Britanniques pendant au moins sept jours . Au cours des autres chirurgies, le traitement substitutif peut ne pas être utilisé de façon systématique mais mis à disposition en cas de complication hémorragique [47].

Le traitement substitutif doit être soigneusement suivi par la suite par des tests de taux de FXI.

Les chirurgies mineures peuvent être réalisées sous acide tranexamique (3 g/j), commencé 12 h avant le geste et poursuivi pendant 7 à 10 jours [47].

Pour les procédures avec un faible taux de saignement tels que la circoncision, l'appendicectomie et les chirurgies orthopédiques le traitement substitutif est retenu à moins que le saignement se produise vise un niveau résiduel de 30 UI/dl pendant environ 5 jours [59].

b. Déficit léger

Les personnes présentant un déficit léger en FXI sont plus difficiles à gérer en raison de la variabilité et de l'imprévisibilité de la tendance hémorragique. Acide tranexamique oral avec ou sans PFC devrait être envisagé pour les

interventions chirurgicales majeures, chez les jeunes, des concentrés de facteur peuvent être nécessaires [88].

En cas de déficit léger et d'antécédents hémorragiques importants, dans toutes les situations chirurgicales, l'utilisation de concentré doit être faite au cas par cas, en évaluant soigneusement le bénéfice/risque en fonction du risque thrombotique lié au patient et à la chirurgie et du risque hémorragique de l'intervention [47].

❖ Les procédures dentaires

Pour les extractions dentaires ou les biopsies cutanées peuvent être prises en charge par l'acide ϵ -aminocaproïque ou l'acide tranexamique seul 12 heures avant l'intervention et pendant sept jours sans traitement substitutif, même chez les personnes sévèrement déficitaires [59].

Les procédures dentaires telles que l'écaillage et le canal radiculaire peuvent être recouvertes par le rince-bouche à l'acide tranexamique préparé à partir de la formulation intraveineuse trois à quatre fois par jour avec ou sans traitement antifibrinolytique systémique.

La colle de fibrine peut également être utilisée.

- ✚ La chirurgie, même mineure, doit être effectuée sous la supervision d'un hématologue ayant une expérience dans la prise en charge du déficit en FXI. Pour les patients présentant un déficit sévère en FXI se sera généralement dans un centre d'hémophilie. Plusieurs stratégies peuvent être utilisées, et le traitement doit être adapté aux circonstances individuelles [88].

3. L'accouchement et le postpartum

Les accouchements sont rarement compliqués par des saignements excessifs et, par conséquent, un traitement substitutif à la demande peut être utilisée chez les patients pendant ou après l'accouchement [24];

Dans les recommandations Britannique [88] :

➤ L'accouchement vaginal:

- Chez les femmes avec des taux de FXI entre environ 15 et 70 U/dl et sans antécédents de saignement avec des défis hémostatiques antérieurs non compliqué par des hémorragies, une politique d'observer et d'attendre est justifié.
- Pour les femmes avec des taux de FXI entre 15 et 70 U/dl et une histoire de saignement significative ou sans défis hémostatiques antérieurs, l'acide tranexamique est souvent utilisé pendant 3 jours avec la première dose administrée pendant le travail.
- Pour les femmes présentant un déficit sévère en FXI (FXI: C <10-20 UI/dl), le concentré de FXI doit être administré pendant le travail.

➤ Césarienne:

- Chez les femmes présentant un déficit sévère en FXI (XI: C <10-20 UI/dl), le concentré de FXI doit être administré.
- Chez les patients présentant des taux de FXI compris entre environ 20 et 70 UI/dl, le traitement dépend des antécédents de saignement et du niveau de FXI.

Dans les études israéliennes, pour l'accouchement et le postpartum, chez les patientes ayant un déficit sévère au cours d'un accouchement normal par voie basse, voire en cas de césarienne, le traitement substitutif n'est pas indiqué à titre systématique mais en recours en cas d'hémorragie [47].

En l'absence de traitement substitutif l'anesthésie péridurale est contre indiquée ; le taux de FXI permettant de réaliser une péridurale reste un sujet de débat, un taux de 30-40 % pourrait être suffisant. Les recommandations britanniques recourent de façon systématique à un traitement substitutif chez les patientes avec un déficit sévère et pour les patientes avec un déficit modéré avec des antécédents hémorragiques, la dose de 10 UI/kg est proposée pour atteindre environ 30 % de FXI chez les déficits sévères et 70 % chez les déficits modérés [47].

4. Soins pédiatriques

L'activité du FXI chez les nouveau-nés à terme sain est une large gamme de 10-68 UI/dl et augmente sur 6 mois. Par conséquent, le diagnostic de DFXI à l'accouchement nécessite une comparaison des résultats des tests avec des intervalles de référence néonataux et une confirmation lors du nouveau test à l'âge de 6 mois.

Les saignements spontanés ne sont pas signalés chez le nouveau-né avec DFXI, Aucun cas d'hémorragie intracrânienne néonatale résultant d'un déficit en FXI n'a été rapporté. La Circoncision peut entraîner un saignement grave et peut être la première présentation d'un déficit sévère en FXI.

Selon les recommandations britannique [88] pour la circoncision religieuse si le taux de FXI à la naissance (sang de cordon) est <10 UI/dl, la procédure doit être retardée et le taux de FXI doit être vérifiés à l'âge de 6 mois :

- Si le taux reste inférieur à 10 UI/dl, la circoncision doit être effectuée à l'hôpital sous le couvert de concentré de FXI ou de PFC.

- Pour les garçons avec des niveaux de FXI > 10 UI/dl, la procédure doit être effectuée sous le couvert de l'acide tranexamique (15 mg/kg, chaque 8 heures pendant 3 jours). Bien que dans certains centres, la pratique consiste à éviter l'acide tranexamique dans ce groupe d'âge et à utiliser la PFC seule comme alternative.

5. Les patients ayant des inhibiteurs du FXI

Chez les patients ayant des inhibiteurs du fXI, une stratégie basée sur une dose unique de facteur VIIa recombinant (15-30 μ g / kg) suivie d'un traitement antifibrinolytique est utile chez les patients subissant une intervention chirurgicale majeure [59].

✚ Au total, les recommandations britanniques recourent plus largement au traitement substitutif y compris dans les déficits modérés que les recommandations israéliennes. Compte tenu des complications thrombotiques parfois fatales, du risque de développement d'inhibiteur et du risque aléatoire de l'hémorragie, il semble judicieux de limiter au maximum le traitement par concentré de FXI aux chirurgies majeures ou de localisation dangereuse chez les patients avec un déficit sévère, en tenant compte des antécédents hémorragiques. Dans tous les cas, le bénéfice/risque doit être évalué, la rédaction d'un protocole doit être effectuée en amont du geste, ce protocole doit être adapté à l'environnement médical, et rédigé après une discussion multidisciplinaire (anesthésiste, chirurgien, sagefemme, hématologue, pharmacien), et transmis à l'ensemble des intervenants ainsi qu'au patient.

Les Recommandations britannique 2014 [19]

- 1/** Les cas avec DFXI doivent être identifiés comme présentant un risque hémorragique plus élevé si l'activité FXI est <10 UI/dl ou s'il y a une autre coagulopathie surajoutée, un antécédent personnel de saignement ou si la chirurgie comprend une extraction dentaire ou implique l'oropharynx ou la muqueuse génito-urinaire.
- 2/** Les cas avec une activité FXI <10 UI/dl doivent être testés pour les inhibiteurs du FXI avant la chirurgie ou l'accouchement, s'ils ont déjà eu un traitement substitutif du FXI.
- 3/** Pour des saignements mineurs ou une chirurgie mineure dans les cas à risque de saignement plus élevé, et pour tous les saignements ou chirurgie dans les cas à faible risque de saignement, envisager l'acide tranexamique 15-20 mg / kg ou 1 g quatre fois par jour pendant 5-7 jours.
- 4/** Pour les saignements graves ou les interventions chirurgicales majeures dans les cas à haut risque hémorragique, envisager une dose initiale de concentré de FXI de 10-15 UI / kg, sans acide tranexamique supplémentaire. Une combinaison de PFC-SD 15-25 ml / kg et d'acide tranexamique 15-20 mg / kg ou 1 g quatre fois par jour est une alternative au concentré de FXI.
- 5/** Pour l'accouchement chez toutes les femmes ayant une activité du facteur XI <15 UI/dl au cours du troisième trimestre, envisager le concentré de FXI : 10-15 UI / kg ou PFC-SD : 15-25 ml / kg et l'acide tranexamique 15-20 mg / kg au moment de travail ou avant la césarienne.
- 6 /** Pour l'accouchement chez les femmes ayant une activité de FXI de 15-70 UI / dl au cours du troisième trimestre et des antécédents de saignement ou sans défi hémostatique antérieur, envisager l'administration d'acide tranexamique 15 mg / kg ou 1 g quatre fois par jour pendant au moins 3 j.
- 7 /** Pour l'accouchement chez les femmes ayant une activité FXI de 15-70UI / dl au troisième trimestre et sans antécédents hémorragies malgré les défis hémostatiques antérieurs, ne penser aux concentré de FXI ou les antifibrinolytiques qu'en cas de saignement anormal.

D. Education du patient porteur du DFXI

Le pronostic de toute maladie y compris le déficit en facteur XI est étroitement lié au niveau et à la qualité d'éducation de la population concernée.

- Il faut obligatoirement informer les patients à propos de leur maladie et surtout du risque hémorragique au cours du déficit en facteur XI.
- Il est indispensable que les patients fournissent ces informations au médecin avant tout procédé invasif.
- Eviter les médicaments et les techniques favorisant l'apparition des hémorragies (interdiction des injections intramusculaires, éviction de l'aspirine, emploi prudent et bref des anti-inflammatoires).
- Inciter à la pratique des sports d'endurance (vélo, ski de fond, natation) permettant le développement d'une musculature protégeant les articulations.
- Suivi régulier chez un hématologue est fortement recommandé.
- On peut aller à mettre une carte d'information chez ces patients comme celle réalisés chez les patients épileptiques.

Pronostic



XI. PRONOSTIC

Pour la plupart des patients, une faible morbidité est associée à un déficit en FXI, sauf après une intervention chirurgicale ou un traumatisme.

Avec les traitements décrits ici, des mesures prophylactiques peuvent être mises en place pour permettre à la chirurgie de se dérouler en toute sécurité.

L'expérience accrue dans l'utilisation du concentré de FXI a conduit à une réduction de la posologie avec une diminution significative de l'incidence des complications thrombotiques.

Conclusion



XII. CONCLUSION

Le déficit en facteur XI est une maladie autosomique qui peut être associée ou révélée par l'hémorragie.

Ce déficit a été décrit pour la première fois en 1953 par Rosenthal qui a distingué cette hémophilie des autres hémophilies.

Le facteur XI est synthétisé essentiellement dans le foie, codé par un gène localisé sur le chromosome 4, Il est également présent dans les plaquettes. C'est une pièce centrale à la fois dans la genèse de thrombine et la régulation de l'activité fibrinolytique.

Les déficits en facteur XI sont donc potentiellement hémorragiques par lyse prématurée du caillot (hyper fibrinolyse).

Le déficit en facteur XI a été pour longtemps lié à deux principales mutations appelées II et III, mais on a pu récemment identifier des nouvelles mutations d'ordre qualitatif et quantitatif.

Sur le plan épidémiologique, on observe le déficit en FXI dans un cas par million de population non juive sans discrimination d'âge ou de sexe. Par contre, on rapporte que la fréquence d'allèle, dans les personnes juives d'héritage d'ashkénazes, est environ de 8 à 13,4 %.

Le déficit en facteur XI est souvent asymptomatique jusqu'à ce qu'il se complique d'hémorragie excessive à la suite, surtout, d'un geste chirurgical ou d'un traumatisme même bénin.

Le diagnostic est suspecté devant un TCA allongé et confirmé par un dosage du facteur XI bas contrairement aux taux des autres facteurs et après avoir éliminé toute autre étiologie.

Le déficit en facteur XI est essentiellement un désordre constitutionnel mais il peut être acquis en rapport avec une maladie lupique ou avec des inhibiteurs anti-facteurs XI après perfusions répétées de plasma frais congelé et d'autres maladies.

La prise en charge d'un patient atteint d'un déficit en facteur XI nécessite un contact préalable entre l'anesthésiste réanimateur, le chirurgien et un hématologiste spécialiste de l'hémostase. Le traitement et la prophylaxie ne sont pas nécessaires pour l'activité quotidiennes de ces patients par contre ils ont besoin de traitement en cas de chirurgie dentaire ou d'actes chirurgicaux.

Le traitement est à la base de plasma frais congelé et des concentrés de FXI permettant l'apport du facteur XI pour couvrir un geste chirurgical. D'autres molécules peuvent être utiles en particulier l'acide ϵ - aminocaproïque et l'acide tranexamique pour la chirurgie dentaire et la gynécologie

Le Maroc fait partie des pays concernés par ce déficit, d'où la nécessité d'un registre national pour collecter les données concernant les patients atteints par ce déficit et d'un centre spécialisé dans la prise en charge des déficits rares en facteurs de la coagulation. Une information détaillée sur les déficits en facteurs de la coagulation et surtout sur les déficits rares doit être donnée aux omnipraticiens et spécialistes de ville.

Résumés



RESUME

Titre : Le déficit en facteur XI de la coagulation

Auteur : NADIM CHAIMAA.

Rapporteur : Pr. A. MASRAR.

Mots clés : Facteur XI, Coagulation, Hémorragie.

Le déficit en facteur XI de la coagulation est un déficit rare de la coagulation, mais son incidence est particulièrement élevée parmi les Juifs Ashkénazes.

C'est un trouble autosomique causé par des mutations dans le gène codant pour le facteur XI

Le facteur XI est synthétisé essentiellement dans le foie, codé par un gène localisé sur le chromosome 4.

Selon le processus de la coagulation, le facteur XI est une pièce centrale à la fois dans la genèse de thrombine et la régulation de l'activité fibrinolytique.

Les déficits en facteur XI sont donc potentiellement hémorragiques par lyse prématurée du caillot (hyper fibrinolyse).

Le déficit en facteur XI, y compris dans les formes sévères, constitue une pathologie modérée de l'hémostase ; en effet, il n'y a pas ou peu de saignements spontanés mais post-traumatiques ou chirurgicaux en particulier au niveau des tissus à haute activité fibrinolytique.

Le diagnostic est suspecté devant un TCA allongé et confirmé par un dosage du facteur XI bas contrairement aux taux des autres facteurs et après avoir éliminé toute autre étiologie.

Le traitement des hémorragies au cours des déficits en FXI repose sur la substitution par du PFC ou des concentrés de FXI. La faible corrélation entre le phénotype hémorragique et le taux de FXI, la variabilité des saignements y compris chez un même individu, et les complications potentielles des traitements, rendent sa prise en charge délicate.

Cette revue rapporte les dernières données sur la structure et le rôle du FXI dans la coagulation, la physiopathologie, l'épidémiologie et la génétique de son déficit ainsi que l'expression clinique, le diagnostic biologique et la prise en charge de ce déficit.

ABSTRACT

Title: The factor XI deficiency of coagulation.

Author: NADIM CHAIMAA.

Director: Pr. A. MASRAR.

Keywords: Factor XI, Coagulation, Bleeding.

The FXI deficiency of coagulation is a rare bleeding disorder which has a particularly high incidence among Ashkenazi Jews.

It is an autosomal bleeding disorder caused by mutations in gene encoding for the factor XI.

Factor XI is synthesized essentially in the liver, encoded by a gene located on chromosome 4.

According to the process of coagulation, factor XI is a central piece in both the thrombin genesis and the regulation of fibrinolytic activity. Factor XI deficiencies are therefore potentially haemorrhagic by premature clot lysis (hyper fibrinolysis).

Factor XI deficiency is a mild bleeding disorder associated with site injury bleeding typically involving tissue at high fibrinolytic activity.

Diagnosis is suspected by elongated TCA confirmed by a low factor XI assay, in contrast to other factors and after eliminating any other etiology.

Replacement therapy either with fresh frozen plasma or a factor XI concentrate is the mainstay of therapy. The poor correlation between FXI levels and the bleeding phenotype, the variability of the bleeding diathesis even in the same patient, and the potential complications of the treatments have caused difficulty in formulating concrete treatment recommendations.

This review gives an overview of the structure, and the role of FXI in the coagulation pathway, the pathophysiology, the genetic basis, the clinical manifestations and the management of FXI deficiency.

ملخص

العنوان: نقص العامل الحادي عشر لتخثر الدم.

الكاتب: نادم شيماء.

المشرف: الأستاذ عز العرب مسرار.

الكلمات الأساسية: العامل الحادي عشر، تخثر الدم، نزيف.

يعتبر نقص العامل الحادي عشر لتخثر الدم مرضا نادرا من أمراض النقص الوراثي لعوامل تجلط الدم، ناتج عن طفرات على مستوى المورثة الرامزة له، ويوجد هذا المرض غالبا عند يهود الإشكناز.

يتم صنع العامل 11 بشكل أساسي في الكبد، يرمز له بواسطة مورثة موجودة على الكروموسوم 4.

وفقا لعملية تخثر الدم، العامل 11 هو مكون رئيسي في كل من تكوين الترومبين و تنظيم انحلال الفيبرين . و بالتالي فإن حالات النقص في العامل 11 قد تحدث نزيفا بسبب تحلل الجلطة السابق لأوانه (فرط انحلال الفيبرين) .

نقص العامل 11، بما في ذلك الأشكال الحادة، هو مرض معتدل الإرقاء، تتجلى الأعراض النزيفية خاصة في النزيف ما بعد العمليات الجراحية أو لاحقا بالصددمات لاسيما تلك التي تخص الأنسجة ذات نشاط انحلال فبريني عال و نادرا ما يشخص المرض بنزيف تلقائي.

امتداد وقت السفالين مع منشط و المستوى المنخفض لعامل 11 يمكنان من تشخيص المرض مع التأكد من عدم وجود أسباب أخرى .

يعتمد علاج النزيف أثناء نقص من العامل 11 على إعطاء مستحضر العنصر الناقص: العامل 11 المركز، أو نقل البلازما الطازجة المجمدة.

إن الارتباط الضعيف بين الأعراض النزيفية و مستوى العامل 11، و تباين حالات النزف عند الفرد نفسه، و المضاعفات المحتملة للعلاج تجعل الرعاية العلاجية لمرض نقص العامل 11 للتجلط أمرا حساسا .

هذا العمل يعرض أحدث البيانات حول هيكل و دور العامل 11 في التخثر، الفيزيولوجية المرضية، الدراسة الوبائية و الوراثة لنقص العامل 11 للتخثر و كذلك الأعراض السريرية، التشخيص البيولوجي و الرعاية العلاجية لهذا النقص.

Références



- [1] **Bassem M. Mohammed , Anton Matafonov , Ivan Ivanov , Mao-fu Sun , Qiufang Cheng , S. Kent Dickeson , Chan Li , David Sun , Ingrid M. Verhamme , Jonas Emsley , David Gailani .** An update on factor XI structure and function, (2017)
<http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2017.10.008>.
- [2] **Asakai R, Davie EW, Chung DW.** Organization of the gene for human factor XI. *Biochemistry*. 1987; 26:7221-7228.
- [3] **Ergul Berber.** Molecular Characterization of FXI Deficiency. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 17(1) 27-32^a The Author(s) 2011
Reprints and permission: sagepub.com/journalsPermissions.nav
- [4] **Cristina Puy , Rachel A. Rigg, Owen J.T. McCarty .** The hemostatic role of factor XI. *Thrombosis Research* 141S2 (2016) S8–S11
- [5] **Gailani D, Smith SE.** Structural and functional features of factorXI. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 75-8.
- [6] **McMullen BA, Fujikawa K, Davie EW.** Location of the disulfide bonds in human coagulation factor XI: the presence of tandem apple domains. *Biochemistry*. 1991; 30:2056-2060.
- [7] **K. GOMEZ and P. BOLTON-MAGGS.** Factor XI deficiency. *Haemophilia* (2008), 14, 1183–1189.
- [8] **Gailani D, Broze Jr GJ.** Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. *Science* 1991; 253: 909-12.
- [9] **Wu W, Sinha D, Shikov S, et al.** Factor XI homodimer structure is essential for normal proteolytic activation by factor XIIa, thrombin and factor XIa. *J Biol Chem* 2008; 283 : 18655-64.

- [10] **Smith SE, Verhamme IM, Sun MF, Bock PE, Gailani D.** Characterization of a novel forms of coagulation factor XIa. Independence of factor XIa subunit in factor IX activation. *J Biol Chem* 2008; 283: 6696-705.
- [11] **Smith SE, Gailani G.** Update on the physiology and pathology of Factor IX activation by factor XIa. *Expert Rev Hematol* 2008 ; 1 : 87-98
- [12] **Cristina Puy, Rachel. Rigga, Owen J.T. McCarty.** The hemostatic role of factor XI, *Thrombosis Research* 141S2 (2016) S8–S11.
- [13] **Wu W, Li H, Navaneetham D, Reichenbach ZW, Tuma RF, Walsh PN.** The kunitz protease inhibitor domain of protease nexin-2 inhibits factor XIa and murine carotid artery and middle cerebral artery thrombosis. *Blood* 2012;120(3):671–677
- [14] **Rosenthal RL, Dreskin OH, Rosenthal N.** New hemophilia-like disease caused by deficiency of a third plasma thromboplastin factor. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953; 82:171-4.
- [15] **Rosenthal RL, Dreskin OH, Rosenthal N.** Plasma thromboplastin antecedent (PTA) deficiency; clinical, coagulation, therapeutic and hereditary aspects of a new hemophilia-like disease. *Blood* 1955; 10:120-31.
- [16] **Rapaport SI, Proctor RR, Patch MJ, et al:** The mode of inheritance of PTA deficiency. Evidence for the existence of major PTA deficiency and minor PTA deficiency. *Blood* 18:149-165, 1961.
- [17] **Wright IS.** The nomenclature of blood clotting factors. *Canad Med Ass J* 1962; 86:373-4.

- [18] **Leiba H, Ramot B, Many A:** Heredity and coagulation studies in ten families with factor XI (plasma thromboplastin antecedent) deficiency. *Br J Haematol* 11:654-665, 1965
- [19] **Andrew D. Mumford, Writing Group Chair and BCSH Task Force Member, Sam Ackroyd, Raza Alikhan, Louise Bowles, Pratima Chowdary, John Grainger, Jason Mainwaring, Mary Mathias⁸ and Niamh O’Connell on behalf of the BCSH Committee .** Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. *British Journal of Haematology*, 2014, 167, 304–326.
- [20] **Stefano Duga, PhD¹ Ophira Salomon, MD².** Congenital Factor XI Deficiency: An Update. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39:621–631.
- [21] **Kravtsov DV, Monahan PE, Gailani D.** A classification system for cross-reactive material-negative factor XI deficiency. *Blood* 2005;105(12):4671–4673
- [22] **Kravtsov DV, Wenman Wu, Meijers JCM, Sun M-F, Blinder MA, Dang TP, Wang H, Gailani D.** Dominant factor XI deficiency caused by mutations in the factor XI catalytic domain. *Blood* 2004; 104: 128–34
- [23] **Bolton-Maggs PHB, Young Wan-Yin B, McCraw AH, Slack J, Kernoff PBA.** Inheritance and bleeding in factor XI deficiency. *Br J Haematol* 1988; 69:521–528.
- [24] **U. SELIGSOHN.** Factor XI deficiency in humans. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7 (Suppl. 1): 84–87. 2009 International Society on Thrombosis and Haemostasis.

- [25] **Salomon O, Steinberg DM, Koren-Morag N, Tanne D, Seligsohn U.** Reduced incidence of ischemic stroke in patients with severe factor XI deficiency. *Blood* 2008; 111(8):4113–4117.
- [26] **Yang DT, Flanders MM, Kim H, Rodgers GM.** Elevated factor XI activity levels are associated with an increased odds ratio for cerebrovascular events. *Am J Clin Pathol* 2006; 126(3):411–415.
- [27] **Bolton-Maggs PH, Peretz H, Butler R, et al.** A common ancestral mutation (C128X) occurring in 11 non-Jewish families from the UK with factor XI deficiency. *J Thromb Haemost* 2004;2(6): 918–924
- [28] **Umeda T, Hiramaru M, Nishino T, Onchi K, Matsuda T.** A case of congenital factor XI (plasma thromboplastin antecedent) deficiency with large organized thrombus in the vena cava inferior. [in Japanese]. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1968;31(3): 325–333
- [29] **Brodsky JB, Burgess GE III.** Pulmonary embolism with factor XI deficiency. *JAMA* 1975;234(11):1156–1157
- [30] **Evans G, Pasi KJ, Mehta A, Lee CA, Perry DJ.** Recurrent venous thromboembolic disease and factor XI concentrate in a patient with severe factor XI deficiency, chronic myelomonocytic leukaemia, factor V Leiden and heterozygous plasminogen deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997;8(7): 437–440
- [31] **Salomon O, Steinberg DM, Zucker M, Varon D, Zivelin A, Seligsohn U.** Patients with severe factor XI deficiency have a reduced incidence of deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2011; 105(2):269–273

- [32] **Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR.** High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000;342(10):696–701.
- [33] **Gailani D.** Future prospects for contact factors as therapeutic targets. *Hematology Am Soc HematolEduc Program*. 2014; 2014:52-59.
- [34] **Saunders RE, O’Connell NM, Lee CA, Perry DJ, Perkins SJ.** Factor XI deficiency database: an interactive web database of mutations, phenotypes, and structural analysis tools. *Hum Mutat* 2005; 26(3):192–198
- [35] **Mitchell M, Mountford R, Butler R, et al.** Spectrum of factor XI (F11) mutations in the UK population—116 index cases and 140 mutations. *Hum Mutat* 2006;27(8):829
- [36] **Mitchell MJ, Dai L, Clarke JB, Bolton-Maggs PH, Savidge GF, Alhaq A.** Characterisation of five factor XI mutations. *Thromb Haemost* 2007;97(6):884–889
- [37] **Mitchell M, Dai L, Savidge G, Alhaq A.** An Alu-mediated 31.5-kb deletion as the cause of factor XI deficiency in 2 unrelated patients. *Blood* 2004;104(8):2394–2396
- [38] **Saunders RE, O’Connell NM, Lee CA, Perry DJ, Perkins SJ.** Factor XI deficiency database: an interactive web database of mutations, phenotypes, and structural analysis tools. *Hum Mutat* 2005; 26:192–198.

- [39] **Hui Liu , Hua-fang Wang , Liang Tang , Yan Yang, Qing-yun Wang, Wei Zeng, Ying-ying Wu, Zhi-peng Cheng, Bei Hu, Tao Guo, Yu Hu.** Genetic analysis in Factor XI deficient patients from central China:Identification of one novel and seven recurrent mutations . *Gene* 561 (2015) 101–106.
- [40] **Rebecca E. Saunders ; Nuha Shiltagh ; Keith Gomez ; Gillian Mellars ; Carolyn Cooper ; David J. Perry ; Edward G. Tuddenham ; Stephen J. Perkins.** Structural analysis of eight novel and 112 previously reported missense mutations in the interactive FXI mutation database reveals new insight on FXI deficiency. *Thromb Haemost* 2009; 102: 287–301.
- [41] **Asakai R, Chung DW, Ratnoff OD, Davie EW.** Factor XI (plasma thromboplastin antecedent) deficiency in Ashkenazi Jews is a bleeding disorder that can result from three types of point mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86:7667—71.
- [42] **Peretz H, Zivelin A, Usher S, Seligsohn U.** A 14-bp deletion (codon 554 del AAGgtaacagagtg) at exon 14/intron N junction of the coagulation factor XI gene disrupts splicing and causes severe factor XI deficiency. *Human Mutat* 1996; 8:77—8.
- [43] **Asakai R, Chung DW, Davie EW, Seligsohn U.** Factor XI deficiency in Ashkenazi Jews in Israel. *N Engl J Med* 1991; 325: 153–8.
- [44] **Hancock JF, Wieland K, Pugh RE, Martinowitz U, Schulman S, Kakkar VV, Kernoff PB, Cooper DN.** A molecular genetic study of factor XI deficiency. *Blood* 1991; 77: 1942–8.

- [45] **Paulah. B. Bolton – Maggs.** Factor XI deficiency. Baillière' s Clinical Haematology- Vol. 9, No. 2, June 1996.
- [46] **Shpilberg O, Peretz H, Zivelin A, Yatuv R, Chetrit A, Kulka T, Stern C, Weiss E, Seligsohn U.** One of the two common mutations causing factor XI deficiency in Ashkenazi Jews (type II) is also prevalent in Iraqi Jews, who represent the ancient gene pool of Jews. Blood 1995; 85: 429–32.
- [47] **Emmanuelle de Raucourt, Frédéric Bauduer, Brigitte Pan-Petes, Jenny Goudemand.** Déficit en facteur XI. Hématologie 2010 ; 16 (4) : 284-92.
- [48] **Zivelin A, Bauduer F, Ducout L, et al.** Factor XI deficiency in French Basques is caused predominantly by an ancestral Cys38Arg mutation in the factor XI gene. Blood 2002;99(7): 2448–2454
- [49] **Quélin F, Trossaërt M, Sigaud M, Mazancourt PD, Fressinaud E.** Molecular basis of severe factor XI deficiency in seven families from the west of France. Seven novel mutations, including an ancient Q88X mutation. J Thromb Haemost 2004;2(1):71–76
- [50] **Bolton-Maggs PH, Peretz H, Butler R, Mountford R, Keeney S, Zacharski L, Zivelin A, Seligsohn U.** A common ancestral mutation (C128X) occurring in 11 non-Jewish families from the UK with factor XI deficiency. J Thromb Haemost 2004; 2: 918–24.
- [51] **Girolami A, Scarparo P, Bonamigo E, et al.** A cluster of factor XI-deficient patients due to a new mutation (Ile 436 Lys) in northeastern Italy. Eur J Haematol 2012;88(3):229– 236

- [52] **Kim J, Song J, Lyu CJ, et al.** Population-specific spectrum of the F11 mutations in Koreans: evidence for a founder effect. *Clin Genet* 2012;82(2):180–186
- [53] **Bauduer F, Dupreuilh F, Ducout L, Marti B.** Factor XI deficiency in the French Basque Country. *Haemophilia* 1999 ; 5 : 187-90.
- [54] **Bolton-Maggs PH, Patterson DA, Wensley RT, Tuddenham EG.** Definition of the bleeding tendency in factor XI-deficient kindreds-a clinical and laboratory study. *Thromb Haemost* 1995 ; 73 : 194-202.
- [55] **Zadra G, Asselta R, Tenchini ML, et al.** Simultaneous genotyping of coagulation factor XI type II and type III mutations by multiplex real-time polymerase chain reaction to determine their prevalence in healthy and factor XI-deficient Italians. *Haematologica* 2008;93(5):715–721
- [56] **Salomon O, Seligsohn U.** New observations on factor XI deficiency. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 4):184–187
- [57] **Peyvandi F, Lak M, Mannucci P.** Factor XI deficiency in Iranians: its clinical manifestations in comparison with those of classic hemophilia. *Haematologica* 2002; 87: 512–4.
- [58] **F. Bonhomme, J.-F. Schved, M. Giansily-Blaizot , C.-M. Samama, P. de Moerloose.** Déficits rares de la coagulation et gestes invasifs. *Annales Françaises d’Anesthésie et de Réanimation* 32 (2013) 198–205.
- [59] **Allison P. Wheeler & David Gailani:** Why Factor XI Deficiency is a Clinical Concern, *Expert Review of Hematology*, (2016), DOI: 10.1080/17474086.2016.1191944.

- [60] **L. H. B. BOLTON-MAGGS.** Factor XI deficiency and its management. *Haemophilia* (2000), 6, (Suppl. 1), 100–109.
- [61] **F. Kamoun , L. Sfaihi , M. Wali , T. Kamoun, M. Hachicha.** Une cause inhabituelle d'hématémèse chez l'enfant : le déficit en facteur XI. *Archives de Pédiatrie* 2014;21:296-298.
- [62] **C. Santoro, R. DI Mauro, E. Baldacci, F. DE Angelis, R. Abbruzzese, F. Barone, R. A. Bochicchio, G. Ferrara, A. Guarini, R. Foa and M. G. Mazzucconi.** Bleeding phenotype and correlation with factor XI (FXI) activity in congenital FXI deficiency: results of a retrospective study from a single centre. *Haemophilia* (2015), 21, 496–501.
- [63] **Asakai R, Chung DW, Davie EW, Seligsohn U.** Factor XI deficiency in Ashkenazi Jews in Israel. *N Engl J Med* 1991; 325: 153–8.
- [64] **Santoro R, Prejano S, Iannaccaro P.** Factor XI deficiency: a description of 34 cases and literature review. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011; 22: 431–5.
- [65] **Castaman G, Giacomelli SH, Caccia S et al.** The spectrum of factor XI deficiency in Italy. *Haemophilia* 2014; 20: 106–13.
- [66] **Salomon O, Steinberg DM, Seligshon U.** Variable bleeding manifestations characterize different types of surgery in patients with severe factor XI deficiency enabling parsimonious use of replacement therapy. *Haemophilia* 2006; 12: 490–3

- [67] **Bolton-Maggs PH, Young Wan-Yin B, McCraw AH, Slack J, Kernoff PB.** Inheritance and bleeding in factor XI deficiency. *Br J Haematol* 1988; 69: 521–8.
- [68] **Tavori S, Brenner B & Tatarsky I.** The effect of combined factor XI deficiency with von Willebrand factor abnormalities on haemorrhagic diathesis. *Thrombosis and Haemostasis* (1990) 63: 36-38.
- [69] **Niamh M. O’Connell.** Factor XI deficiency. *Seminars in Hematology*, Vol 41, No 1, Suppl 1 (January), 2004: pp 76-81.
- [70] **Guegen P, et coll.** Biological determinants of bleeding in patients with heterozygous factor XI deficiency: *Br J Haematol* 2012 ;156:245-51
- [71] **L. Calmette, G. Jourdi, E. de Maistre, M.-F. Hurtaud, I. Gouin-Thibault, V. Siguret, Groupe français d’études sur l’hémostase et la thrombose (GFHT).** Allongement du temps de céphaline avec activateur. *EMC - Traité de Médecine Akos Volume 12 > n°3 > juillet 2017.*
- [72] **C. Frère, M.-F. Aillaud, M.-C. Alessi.** Exploration de la coagulation. *EMC – Angéiologie Volume 12 > n°1 > octobre 2017.*
- [73] **Rugeri L, Quélin F, Chatard B, De Mazancourt P, Negrier C, Dargaud Y.** Thrombin generation in patients with factor XI deficiency and clinical bleeding risk. *Haemophilia* 2010;16(5):771–777
- [74] **Riddell A, Abdul-Kadir R, Pollard D, Tuddenham E, Gomez K.** Monitoring low dose recombinant factor VIIa therapy in patients with severe factor XI deficiency undergoing surgery. *Thromb Haemost* 2011;106(3):521–527

- [75] **Guéguen P, Galinat H, Blouch MT, et al.** Biological determinants of bleeding in patients with heterozygous factor XI deficiency. *Br J Haematol* 2012;156(2):245–251
- [76] **Livnat T, Tamarin I, Mor Y, et al.** Recombinant activated factor VII and tranexamic acid are haemostatically effective during major surgery in factor XI-deficient patients with inhibitor antibodies. *Thromb Haemost* 2009;102(3):487–492.
- [77] **Elizabeth M. Duncan, Graeme J. Casey, Matthew P. Fenech, Nancy V. Lerda, Cheryl R. Casey, Susan E. Rodgers, Szu-Hee Lee, Sanjeev Chunilal, Kathryn Robinson & John V. Lloyd** Partial and severe factor XI deficiency in South Australia and the usefulness of factor XI mutation analysis for diagnosis, *Pathology*, (2008), 40:4, 401-406.
- [78] **Aurousseau MH, Boffa MC.** Anticoagulants circulants en dehors de l'hémophilie. II. Inhibiteurs spécifiques d'un facteur de la coagulation. Éditions techniques, *Encycl Med Chir* (Paris, France), Hématologie, 13022 C15, 1991, 5 p.
- [79] **Chediak J, Madej-Zevin P, Ratnoff OD, Goldsmith GH, Everson B.** Studies on a circulating anticoagulant inhibiting factor XI in a patient with congenital deficiency and carcinoma of the prostate. *Br J Haematol* 1986 ; 63 : 123-33.
- [80] **S. Billon, M.-T. Blouch, M. Escoffre-Barbe, C. Le Niger, J.-F. Abgrall, A.-M. Le Roux** .Les inhibiteurs anti-facteur XI : caractéristiques cliniques et biologiques. Mars - Avril 2001. Volume 59, numéro 2, page : 183-6.

- [81] **Vercellotti GM, Mosher DF.** Acquired factor XI deficiency in systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost* 1982; 48: 250-2.
- [82] **Reece EA, Clyne LP, Romero R, Hobbins JC.** Spontaneous factor XI inhibitors: seven additional cases and a review of the literature. *Arch Intern Med* 1984; 144: 525-9.
- [83] **Goodrick MJ, Prentice AG, Copplesstone JA, Pamphilon DH, Boon RJ.** Acquired factor XI inhibitor in chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Pathol* 1992; 45: 352-3.
- [84] **McManus MP, Frantz C, Gailani D.** Acquired factor XI deficiency in a child with membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Jul 15;59(1):173-5.
- [85] **Rustgi RN, La Duca FM, Tourbaf KD.** Circulating anticoagulant against factor XI in psoriasis. *J Med* 1982 ; 13 : 289-301.
- [86] **Beck DW, Strauss RG, Kisker CT, Henriksen RA.** An intrinsic coagulation pathway inhibitor in a 3-year-old child. *Am J Clin Pathol* 1979 ; 71 : 470-2.
- [87] **Teryua J, Styler M.** Management of factor XI inhibitor for cardiac intervention: successful treatment with immunosuppressive therapy and plasma exchange. *Haemophilia* 2000; 6: 158-61.

- [88] **P. H. B. Bolton-Maggs, D. J. Perry, E. A. Chalmers, L. A. Parapia, J. T. WildE, M. D. Williams, P. W. Collins, S. Kitchen, G. Dolan and A. D. Mumford.** GUIDELINES The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* (2004), 10, 593–628.
- [89] **Collins PW, Chowdhury P, Saayman AG, et al:** The efficacy of standard dose versus 30 ml/kg FFP in correcting laboratory parameters of hemostasis in critically ill patients. *J Thromb Haemost* 1:P0598, 2003 (suppl, abstr).
- [90] **Bauduer F, de Raucourt E, Boyer-Neumann C, et al.** Factor XI replacement for inherited factor XI deficiency in routine clinical practice: results of the HEMOLEVEN prospective 3-year postmarketing study. *Haemophilia* 2015; 21:481-9.
- [91] **Bolton-Maggs PH, Colvin BT, Satchi BT, Lee CA, Lucas GS.** Thrombogenic potential of factor XI concentrate. *Lancet* 1994; 344: 748-9.
- [92] **Raucourt E, Aurousseau MH, Denninger MH, Verroust F, Goudemand M, Fischer AM.** Use of a factor XI concentrate in three severe factor XI-deficient patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995; 6: 486-7.
- [93] **Pike GN, Bolton-Maggs PH.** Factor XI-related thrombosis and the role of concentrate treatment in factor XI deficiency. *Haemophilia* 2015; 21: 477-80.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقرراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد.

نقص العامل الحادي عشر لتخثر الدم

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

الآنسة : شيماء نادم

المزدادة في 24 شتنبر 1992 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: العامل الحادي عشر - تخثر الدم - نزيف.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة: سعاد بنكيران

مشرف

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة: منى نزيه

أعضاء

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية