



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

Année 2021

Thèse N° 071

## Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille

---

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27/05/2021

PAR

**Mlle Ouassima EL KADIRI**

Née le 01/04/1995 à Ben Guerir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

MOTS-CLES :

Syndrome hémorragique-Déficit héréditaire-Facteur VII-  
Enquête familiale

---

JURY

Mr **R. MOUTAJ**

Professeur de parasitologie

PRESIDENT

Mr **M. CHAKOUR**

Professeur d'hématologie biologique

RAPPORTEUR

Mr **M. AIT AMEUR**

Professeur d'hématologie biologique

Mr **H. QACIF**

Professeur de médecine interne

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ  
عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ  
وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي ۗ إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي  
مِنَ الْمُسْلِمِينَ





# Serment d'Hippocrate

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

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

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

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**

---

# **LISTE DES PROFESSEURS**

---

**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques  
Générale

: Pr. Redouane EL FEZZAZI Secrétaire  
: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

| Nom et Prénom          | Spécialité                           | Nom et Prénom            | Spécialité               |
|------------------------|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ABKARI Imad            | Traumato- orthopédie                 | FADILI Wafaa             | Néphrologie              |
| ABOU EL HASSAN Taoufik | Anesthésie- réanimation              | FAKHIR Bouchra           | Gynécologie- obstétrique |
| ABOUCHADI Abdeljalil   | Stomatologie et chir maxillo faciale | FOURAIJI Karima          | Chirurgie pédiatrique    |
| ABOULFALAH Abderrahim  | Gynécologie- obstétrique             | GHANNANE Houssine        | Neurochirurgie           |
| ABOUSSAIR Nisrine      | Génétique                            | GHOUNDALE Omar           | Urologie                 |
| ADALI Imane            | Psychiatrie                          | HACHIMI Abdelhamid       | Réanimation médicale     |
| ADMOU Brahim           | Immunologie                          | HAJJI Ibtissam           | Ophtalmologie            |
| AGHOUTANE El Mouhtadi  | Chirurgie pédiatrique                | HAROU Karam              | Gynécologie- obstétrique |
| AISSAOUI Younes        | Anesthésie - réanimation             | HOCAR Ouafa              | Dermatologie             |
| AIT AMEUR Mustapha     | Hématologie Biologique               | JALAL Hicham             | Radiologie               |
| AIT BENALI Said        | Neurochirurgie                       | KAMILI El Ouafi El Aouni | Chirurgie pédiatrique    |
| AIT BENKADDOUR Yassir  | Gynécologie- obstétrique             | KHALLOUKI Mohammed       | Anesthésie- réanimation  |
| AIT-SAB Imane          | Pédiatrie                            | KHATOURI Ali             | Cardiologie              |

|               |                         |                |               |
|---------------|-------------------------|----------------|---------------|
| AMAL Said     | Dermatologie            | KHOUCANI Mouna | Radiothérapie |
| AMINE Mohamed | Epidémiologie- clinique | KISSANI Najib  | Neurologie    |

|                                    |  |                                  |  |
|------------------------------------|--|----------------------------------|--|
| AMMAR Haddou                       | Oto-rhino-laryngologie                     | KRATI Khadija                    | Gastro- entérologie                      |
| AMRO Lamyae                        | Pneumo- phtisiologie                       | KRIET Mohamed                    | Ophtalmologie                            |
| ANIBA Khalid                       | Neurochirurgie                             | LAGHMARI Mehdi                   | Neurochirurgie                           |
| ARSALANE Lamiae                    | Microbiologie –Virologie                   | LAKMICH Mohamed<br>Amine         | Urologie                                 |
| ASMOUKI Hamid                      | Gynécologie- obstétrique                   | LAOUAD Inass                     | Néphrologie                              |
| ATMANE El Mehdi                    | Radiologie                                 | LOUHAB Nisrine                   | Neurologie                               |
| BAIZRI Hicham                      | Endocrinologie et<br>maladies métaboliques | LOUZI Abdelouahed                | Chirurgie – générale                     |
| BASRAOUI Dounia                    | Radiologie                                 | MADHAR Si Mohamed                | Traumato- orthopédie                     |
| BASSIR Ahlam                       | Gynécologie- obstétrique                   | MANOUDI Fatiha                   | Psychiatrie                              |
| BELKHOU Ahlam                      | Rhumatologie                               | MANSOURI Nadia                   | Stomatologie et<br>chiru maxillo faciale |
| BEN DRISS Laila                    | Cardiologie                                | MAOULAININE Fadl<br>mrabih rabou | Pédiatrie (Neonatalogie)                 |
| BENCHAMKHA Yassine                 | Chirurgie réparatrice<br>et plastique      | MATRANE Aboubakr                 | Médecine nucléaire                       |
| BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan        | Chirurgie – générale                       | MOUAFFAK Youssef                 | Anesthésie - réanimation                 |
| BENHIMA Mohamed Amine              | Traumatologie - orthopédie                 | MOUDOUNI Said<br>Mohammed        | Urologie                                 |
| BENJILALI Laila                    | Médecine interne                           | MOUFID Kamal                     | Urologie                                 |
| BENZAROUEL Dounia                  | Cardiologie                                | MOUTAJ Redouane                  | Parasitologie                            |
| BOUCHENTOUF Rachid                 | Pneumo- phtisiologie                       | MOUTAOUAKIL Abdeljalil           | Ophtalmologie                            |
| BOUKHANNI Lahcen                   | Gynécologie- obstétrique                   | MSOUGGAR Yassine                 | Chirurgie thoracique                     |
| BOUKHIRA Abderrahman               | Biochimie – chimie                         | NAJEB Youssef                    | Traumato- orthopédie                     |
| BOUMZEBRA Drissi                   | Chirurgie Cardio-Vasculaire                | NARJISS Youssef                  | Chirurgie générale                       |
| BOURRAHOUE Aïcha                   | Pédiatrie                                  | NEJMI Hicham                     | Anesthésie- réanimation                  |
| BOURROUS Monir                     | Pédiatrie                                  | NIAMANE Radouane                 | Rhumatologie                             |
| BOUSKRAOUI Mohammed                | Pédiatrie                                  | OUALI IDRISSE Mariem             | Radiologie                               |
| CHAFIK Rachid                      | Traumato- orthopédie                       | OULAD SAIAD Mohamed              | Chirurgie pédiatrique                    |
| CHAKOUR Mohamed                    | Hématologie Biologique                     | QACIF Hassan                     | Médecine interne                         |
| CHELLAK Saliha                     | Biochimie- chimie                          | QAMOUSS Youssef                  | Anesthésie- réanimation                  |
| CHERIF IDRISSE EL GANOUNI<br>Najat | Radiologie                                 | RABBANI Khalid                   | Chirurgie générale                       |
| CHOULLI Mohamed Khaled             | Neuro pharmacologie                        | RADA Noureddine                  | Pédiatrie                                |
| DAHAMI Zakaria                     | Urologie                                   | RAIS Hanane                      | Anatomie pathologique                    |

|                          |   |                             |                           |
|--------------------------|---|-----------------------------|---------------------------|
| DRAISS Ghizlane          | Pédiatrie                               | RAJI Abdelaziz              | Oto-rhino-laryngologie    |
| EL ADIB Ahmed Rhassane   | Anesthésie- réanimation                 | ROCHDI Youssef              | Oto-rhino- laryngologie   |
| EL ANSARI Nawal          | Endocrinologie et maladies métaboliques | SAMKAOUI Mohamed Abdenasser | Anesthésie- réanimation   |
| EL BARNI Rachid          | Chirurgie- générale                     | SAMLANI Zouhour             | Gastro- entérologie       |
| EL BOUCHTI Imane         | Rhumatologie                            | SARF Ismail                 | Urologie                  |
| EL BOUIHI Mohamed        | Stomatologie et chir maxillo faciale    | SORAA Nabila                | Microbiologie - Virologie |
| EL FEZZAZI Redouane      | Chirurgie pédiatrique                   | SOUMMANI Abderraouf         | Gynécologie- obstétrique  |
| EL HAOURY Hanane         | Traumato- orthopédie                    | TASSI Noura                 | Maladies infectieuses     |
| EL HATTAOUI Mustapha     | Cardiologie                             | TAZI Mohamed Illias         | Hématologie- clinique     |
| EL HOUDZI Jamila         | Pédiatrie                               | YOUNOUS Said                | Anesthésie- réanimation   |
| EL IDRISSE SLITINE Nadia | Pédiatrie                               | ZAHLANE Kawtar              | Microbiologie - virologie |
| EL KARIMI Saloua         | Cardiologie                             | ZAHLANE Mouna               | Médecine interne          |
| EL KHAYARI Mina          | Réanimation médicale                    | ZAOUI Sanaa                 | Pharmacologie             |
| EL MGHARI TABIB Ghizlane | Endocrinologie et maladies métaboliques | ZIADI Amra                  | Anesthésie - réanimation  |
| ELFIKRI Abdelghani       | Radiologie                              | ZOUHAIR Said                | Microbiologie             |
| ESSAADOUNI Lamiaa        | Médecine interne                        | ZYANI Mohammed              | Médecine interne          |

## Professeurs Agrégés

| Nom et Prénom      | Spécialité  | Nom et Prénom           | Spécialité                                |
|--------------------|---|-------------------------|---|
| ABIR Badreddine    | Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale                               | EL MEZOUARI El Moustafa | Parasitologie Mycologie                   |
| ADARMOUCH Latifa   | Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène) | EL OMRANI Abdelhamid    | Radiothérapie                             |
| AIT BATAHAR Salma  | Pneumo- phtisiologie  | FAKHRI Anass            | Histologie- embryologie cytogénétique     |
| ALJ Soumaya        | Radiologie  | IHBIBANE fatima         | Maladies Infectieuses                     |
| ARABI Hafid        | Médecine physique et réadaptation fonctionnelle                         | KADDOURI Said           | Médecine interne                          |
| ARSALANE Adil      | Chirurgie Thoracique  | LAHKIM Mohammed         | Chirurgie générale                        |
| BELBACHIR Anass    | Anatomie- pathologique  | LAKOUICHMI Mohammed     | Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale |
| BELBARAKA Rhizlane | Oncologie médicale  | MARGAD Omar             | Traumatologie -orthopédie                 |
| BELHADJ Ayoub      | Anesthésie Réanimation  | -MLIHA TOUATI Mohammed  | Oto-Rhino - Laryngologie                  |

|                          |                              |                    |                                    |
|--------------------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| BENALI Abdeslam          | Psychiatrie                  | MOUHSINE Abdelilah | Radiologie                         |
| BENJELLOUN HARZIMI Amine | Pneumo- phtisiologie         | NADER Youssef      | Traumatologie - orthopédie         |
| BOUZERDA Abdelmajid      | Cardiologie                  | OUBAHA Sofia       | Physiologie                        |
| BSISS Mohamed Aziz       | Biophysique                  | SAJIAI Hafsa       | Pneumo- phtisiologie               |
| CHRAA Mohamed            | Physiologie                  | SALAMA Tarik       | Chirurgie pédiatrique              |
| DAROUASSI Youssef        | Oto-Rhino Laryngologie       | -SEDDIKI Rachid    | Anesthésie - Réanimation           |
| EL AMRANI Moulay Driss   | Anatomie                     | SERGHINI Issam     | Anesthésie - Réanimation           |
| EL HAOUATI Rachid        | Chirurgie Cardio- vasculaire | TOURABI Khalid     | Chirurgie réparatrice et plastique |
| EL KAMOUNI Youssef       | Microbiologie Virologie      | ZARROUKI Youssef   | Anesthésie - Réanimation           |
| EL KHADER Ahmed          | Chirurgie générale           | ZEMRAOUI Nadir     | Néphrologie                        |

|                          |                                    |                    |  |
|--------------------------|------------------------------------|--------------------|--|
| BENALI Abdeslam          | Psychiatrie                        | MOUHSINE Abdelilah | Radiologie                               |
| BENJELLOUN HARZIMI Amine | Pneumo- phtisiologie               | NADER Youssef      | Traumatologie - orthopédie               |
| BOUZERDA Abdelmajid      | Cardiologie                        | OUBAHA Sofia       | Physiologie                              |
| BSISS Mohamed Aziz       | Biophysique                        | SAJIAI Hafsa       | Pneumo- phtisiologie                     |
| CHRAA Mohamed            | Physiologie                        | SALAMA Tarik       | Chirurgie pédiatrique                    |
| DAROUASSI Youssef        | Oto-Rhino<br>Laryngologie          | SEDDIKI Rachid     | Anesthésie - Réanimation                 |
| EL AMRANI Moulay Driss   | Anatomie                           | SERGHINI Issam     | Anesthésie - Réanimation                 |
| EL HAOUATI Rachid        | Chirurgie<br>Cardio-<br>vasculaire | TOURABI Khalid     | Chirurgie<br>réparatrice et<br>plastique |
| EL KAMOUNI Youssef       | Microbiologie Virologie            | ZARROUKI Youssef   | Anesthésie - Réanimation                 |
| EL KHADER Ahmed          | Chirurgie générale                 | ZEMRAOUI Nadir     | Néphrologie                              |

### Professeurs Assistants

| Nom et Prénom       | Spécialité   | Nom et Prénom          | Spécialité                               |
|---------------------|--|------------------------|--|
| ABDELFETTAH Youness | Rééducation<br>et<br>Réhabilitatio<br>n<br>Fonctionnelle | ELOUARDI Youssef       | Anesthésie réanimation                   |
| ABDOU Abdessamad    | Chiru Cardio vasculaire                                  | EL-QADIRY Raby         | Pédiatrie                                |
| ABOULMAKARIM Siham  | Biochimie  | ESSADI Ismail          | Oncologie Médicale                       |
| ACHKOUN Abdessalam  | Anatomie   | FDIL Naima             | Chimie de Coordination<br>Bio- organique |
| AIT ERRAMI Adil     | Gastro-entérologie                                       | FENNANE Hicham         | Chirurgie Thoracique                     |
| AKKA Rachid         | Gastro - entérologie                                     | HAJHOUI Farouk         | Neurochirurgie                           |
| ALAOUI Hassan       | Anesthésie<br>-<br>Réanimati<br>on                       | HAJJI Fouad            | Urologie                                 |
| AMINE Abdellah      | Cardiologie  | HAMMI Salah Eddine     | Médecine interne                         |
| ARROB Adil          | Chirurgieréparatrice<br>et plastique                     | Hammoune Nabil         | Radiologie                               |
| ASSERRAJI Mohammed  | Néphrologie  | HAMRI Asma             | Chirurgie Générale                       |
| AZIZ Zakaria        | Stomatologie et<br>chirurgie maxillo<br>faciale          | JALLAL Hamid           | Cardiologie                              |
| BAALLAL Hassan      | Neurochirurgie   | JANAH Hicham           | Pneumo- phtisiologie                     |
| BABA Hicham         | Chirurgie générale                                       | LAFFINTI Mahmoud Amine | Psychiatrie                              |
| BELARBI Marouane    | Néphrologie  | LAHLIMI Fatima Ezzahra | Hématologie clinique                     |
| BELFQUIH Hatim      | Neurochirurgie   | LAHMINE Widad          | Pédiatrie                                |
| BELGHMAIDI Sarah    | OPhtalmologie  | LALYA Issam            | Radiothérapie                            |

|                     |                                      |                      |   |
|---------------------|--------------------------------------|----------------------|---|
| BELLASRI Salah      | Radiologie                           | LAMRANI HANCH Asmae  | Microbiologie-virologie   |
| BENANTAR Lamia      | Neurochirurgie                       | LOQMAN Souad         | Microbiologie et toxicologie environnementale                           |
| BENNAOUI Fatiha     | Pédiatrie                            | MAOUJOURD Omar       | Néphrologie   |
| BENZALIM Meriam     | Radiologie                           | MEFTAH Azzelarab     | Endocrinologie et maladies métaboliques                                 |
| BOUTAKIOUTE Badr    | Radiologie                           | MILOUDI Mohcine      | Microbiologie - Virologie   |
| CHAHBI Zakaria      | Maladies infectieuses                | NASSIH Houda         | Pédiatrie   |
| CHETOUI Abdelkhalek | Cardiologie                          | NASSIM SABAH Taoufik | Chirurgie Réparatrice et Plastique                                      |
| CHETTATI Mariam     | Néphrologie                          | OUMERZOUK Jawad      | Neurologie  |
| DAMI Abdallah       | Médecine Légale                      | RAGGABI Amine        | Neurologie  |
| DARFAOUI Mouna      | Radiothérapie                        | RAISSI Abderrahim    | Hématologie clinique  |
| DOUIREK Fouzia      | Anesthésie-réanimation               | REBAHI Houssam       | Anesthésie - Réanimation  |
| EL- AKHIRI Mohammed | Oto-rhino-laryngologie               | RHARRASSI Isam       | Anatomie-pathologique   |
| EL AMIRI My Ahmed   | Chimie de Coordination bio-organique | ROUKHSI Redouane     | Radiologie  |
| EL FADLI Mohammed   | Oncologie médicale                   | SALLAHI Hicham       | Traumatologie-orthopédie  |
| EL FAKIRI Karima    | Pédiatrie                            | SAYAGH Sanae         | Hématologie   |
| EL GAMRANI Younes   | Gastro-entérologie                   | SBAAI Mohammed       | Parasitologie-mycologie   |
| EL HAKKOUNI Awatif  | Parasitologie mycologie              | SEBBANI Majda        | Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène) |
| EL HAMZAOUI Hamza   | Anesthésie réanimation               | SIRBOU Rachid        | Médecine d'urgence et de catastrophe                                    |
| EL KHASSOUI Amine   | Chirurgie pédiatrique                | WARDA Karima         | Microbiologie   |
| ELATIOI Oumkeltoum  | Chirurgie réparatrice et plastique   | ZBITOU Mohamed Anas  | Cardiologie   |
| ELBAZ Meriem        | Pédiatrie                            | ZOUIZRA Zahira       | Chirurgie Cardio-vasculaire   |
| ELJAMILI Mohammed   | Cardiologie                          |                      |   |

**LISTE ARRÊTÉE LE 01/02/2021**

---

# **DÉDICACES**

---



*Le projet touche à sa fin. Il est temps de remercier les mains et surtout les cœurs derrière cette naissance.*

*C'est pour la première fois que mon émotion immense reste insuffisante pour créer des phrases, des lignes, un remerciement. Mais je prends mon courage à deux mains et je me lance dans l'espoir de trouver les bons mots, surtout les bons.*

*Je dédie cette thèse...*



*A mon cher Dieu, Allah:*

*Je me permets de vous tutoyer parce que j'ai toujours ressenti ta présence bienveillante, proche et amicale. Mon cher Dieu, je te remercie en premier parce que sans toi, rien ne vaut.*

*Allah, le plus puissant, qui a illuminé ma voie, qui a facilité mes épreuves, qui a apaisé mon âme aux moments les plus difficiles, je vous dois ce que je suis devenue. Je vous remercie.*

*أحمدك ربي حتى الرضا، أحمدك ربي بعد الرضا، أحمدك ربي دائما وأبدا*

*À ma très chère et adorable mère : Mme ES-SOUILMI Halima :*

*À toi maman, source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice.*

*Tu m'as donné la vie et la joie de vivre, les plus précieux de tous les cadeaux,*

*Tes prières et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie.*

*Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance.*

*Depuis mon enfance, tu as toujours été mon idole ; ta force et ton courage étaient et seront toujours ma plus grande inspiration.*

*Tu étais toujours là à mes côtés pour me reconforter, essuyer mes larmes, soulager mes peines et partager mes joies.*

*Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens médecin aujourd'hui.*

*Tu mérites ce diplôme plus que moi.*

*Je te dédie ce travail, à toi, l'être le plus cher.*

*Puisse Dieu tout-puissant te préserver de tout mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.*

*Tu es et resteras à jamais, le soleil qui illumine ma vie. Que Dieu te garde pour moi et pour toute la famille.*

*Je t'aime maman...*

*À mon cher père : Mr EL KADIRI Abdellah :*

*A mon magnifique père.*

*Ta simplicité de vivre, ton optimisme et ton grand cœur m'ont appris l'essence de la vie. De tous les pères, tu es le meilleur.*

*Tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie et m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.*

*Tu t'es tant sacrifié pour nous et rien de ce que l'on fera ne te rendra justice.*

*Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études.*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.*

*Ces mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.*

*Ce travail est ton œuvre, toi qui m'as donné tant de choses et qui continues à le faire...En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves.*

*Puisse Dieu te préserver des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin...*

*Je t'aime papa...*

***À ma deuxième mère Amina :***

*Aucun mot ne décrira jamais assez la chance que j'ai d'avoir une magnifique soeur comme toi. Merci d'être toujours la première à me soutenir dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci de m'avoir encouragé tout au long de mon parcours pour traverser les épreuves pénibles de la vie.*

*Qu'il me soit permis aujourd'hui de t'assurer ma profonde et ma grande reconnaissance. Qu'Allah t'apporte bonheur et santé et que tous tes rêves voient le jour. Je te souhaite tout le bonheur du monde, une vie pleine de sérénité et d'amour avec ta petite famille.*

***À mes chers soeur et frères :***

*Je vous remercie pour tout ce que vous êtes.*

*Merci pour l'affection, la tendresse et l'amour dont vous m'avez toujours entouré.*

*Merci pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de manifester. Aucun mot et aucune phrase ne peuvent exprimer mes sentiments profonds d'amour, de respect et de reconnaissance.*

*Vous étiez depuis mon enfance constamment présents pour me prendre sous votre aile et pour me rendre heureuse. Vous étiez toujours un modèle à suivre et je me suis toujours inspirée de vos bonnes habitudes, persévérance et sérieux.*

*Merci pour le soutien moral, émotionnel et financier, j'en suis très reconnaissante.*

*Je vous souhaite beaucoup de bonheur, de santé et de réussite. Que Dieu nous unisse pour toujours.*

***À la mémoire de mes grands-parents maternels et paternels :***

*J'aurais tant aimé que vous soyez présents. Que votre âme repose en paix. Que Dieu tout puissant vous accorde sa clémence et sa miséricorde.*

***À la mémoire de mon oncle Mokhtar et de ma tante Aicha :***

*Que Dieu, le tout-puissant vous accorde son infinie miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.*

*Au plus beau cadeau que la vie m'a offert : mon Pilou !*

*je t'aime mon petit. Tu es ma joie de vivre, mon confident, mon réconfort.*

*Que Dieu le tout puissant te préserve de tout mal.*

*A ma chère amie Jihane :*

*Le lien que nous avons réussi à forger tout au long de ces années n'est guère ordinaire. C'est le fruit de toutes nos aventures, mésaventures et surtout notre sincère amitié.*

*Tu es l'incarnation de la meilleure amie que tout le monde rêve d'avoir.*

*Aucun mot ne saurait décrire à quel point, je suis fière de toi. Je te remercie infiniment de m'avoir tant soutenu, encouragé et d'avoir contribué dans ma réussite mentale, physique et intellectuelle. Nos fous-rires et notre bonne humeur ont su faire face à toutes les épreuves imposées par notre chemin et pour cela, merci.*

*Avec toi, j'ai eu mes plus longues discussions, tu as su partager mes intérêts, mes soucis et toutes mes réflexions. Je te souhaite le meilleur dans la vie. Que Dieu te procure bonheur, santé et réussite et que cette amitié dure le temps d'une vie, pour le meilleur et pour le pire.*

*A mes chers amis : Jawhara, Ali, Oumaima, Soukaina, Ilafe, Ouidad*

*Avec votre douceur, votre sincérité et votre honnêteté, vous avez pu entrer dans mon petit monde et y occuper une place particulière, une place que personne d'autre ne pourra atteindre facilement.*

*En reconnaissance de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail.*

*Je suis honorée de vous avoir dans ma vie et je vous souhaite tout le bonheur et le succès que vous méritez. Je remercie Dieu de vous avoir mis sur mon chemin. Je vous aime.*

---

# **REMERCIEMENTS**

---

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE  
PROFESSEUR REDOUANE MOUTAJ

*Nous sommes très honorés de vous avoir comme président du jury de notre thèse.*

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que votre sens du devoir et vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.*

*Nous vous remercions pour le temps que vous passez au service des étudiants, pour leur apporter une formation de qualité et leur transmettre comment la médecine est une discipline noble et passionnante.*

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

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE  
PROFESSEUR MOHAMED CHAKOUR

*Nous avons eu le plus grand plaisir et le privilège de travailler sous votre direction.*

*Nous vous remercions pour votre disponibilité, vos conseils précieux et votre soutien pendant la réalisation de cette thèse.*

*Nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.*

*Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, votre dévouement et amour pour ce métier, vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre modestie, nous inspirent une grande admiration et nous servent d'exemple.*

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

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE**  
**PROFESSEUR MUSTAPHA AIT AMEUR**

*Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.*

*Votre parcours professionnel, votre charisme et vos qualités humaines et professionnelles suscitent notre grande admiration.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre profond respect ainsi que notre sincère gratitude.*

*Veillez accepter, Cher Maître, l'assurance de notre reconnaissance et notre très haute considération.*

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE**  
**PROFESSEUR HASSAN QACIF**

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil très aimable.*

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

*Veillez trouver, Cher Maître, le témoignage de notre grande reconnaissance et de notre profond respect.*

---

# **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

---

|         |   |
|---------|---|
| ALR     | : Anesthésie loco-régionale   |
| AG      | : Anesthésie générale   |
| CCP     | : Concentré de complexe prothrombinique   |
| CIVD    | : Coagulation intravasculaire disséminée  |
| CRP     | : Protéine C-réactive   |
| DRFC    | : Déficits rares en facteurs de coagulation   |
| EPCR    | : Récepteur endothélial à la protéine C   |
| FP3     | : Facteur 3 plaquettaire  |
| FT      | : Facteur tissulaire  |
| FVII    | : Facteur VII de la coagulation ou proconvertine  |
| FVIIa   | : Facteur VII activé  |
| FVII:Ag | : Concentration antigénique du facteur VII  |
| FVII:C  | : Taux d'activité coagulante du facteur VII   |
| F7      | : Gène codant pour le facteur VII de la coagulation   |
| F10     | : Gène codant pour le facteur X de la coagulation   |
| HMA     | : Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech   |
| IRF7    | : Registre international du déficit congénital en facteur VII ou International<br>Registry on Factor VII deficiency |
| kDa     | : Kilodaltons   |
| KHPM    | : Kininogènes de haut poids moléculaire   |
| NFS     | : Numération formule sanguine   |
| pd-FVII | : Concentré de facteur VII dérivé du plasma   |
| PFC     | : Plasma frais congelé  |
| PHCL    | : Plasma humain citraté lyophilisé  |
| PK      | : Prékallicroïne  |
| rFVIIa  | : Facteur VII activé recombinant  |
| STER    | : Registre d'évaluation du traitement du déficit en facteur VII ou Seven Treatment<br>Evaluation Registry           |
| TCA     | : Temps de céphaline avec activateur  |

TFPI : Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire  
TP : Taux de prothrombine  
TQ : Temps de Quick  
VS : Vitesse de sédimentation

---

# **PLAN**

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>INTRODUCTION</b>                                     | <b>1</b>  |
| I. Généralités  | 2         |
| II. Objectifs de l'étude                                | 2         |
| <b>PATIENTS ET METHODES</b>                             | <b>4</b>  |
| I. Patients   | 5         |
| 1. Critères d'inclusion                                 | 5         |
| 2. Critères d'exclusion                                 | 5         |
| 3. Collecte des données                                 | 5         |
| II. Cadre de l'étude                                    | 6         |
| II. Méthodes  | 6         |
| A. Phase pré-analytique                                 | 6         |
| B. Phase analytique                                     | 8         |
| <b>RESULTATS</b>  | <b>16</b> |
| I. Observations   | 17        |
| 1. Cas index  | 17        |
| 2. Enquête familiale                                    | 21        |
| II. Tableaux récapitulatifs des résultats               | 26        |
| <b>DISCUSSION</b>                                       | <b>30</b> |
| . Rappels sur le déficit congénital en facteur VII      | 31        |
| A. Epidémiologie  | 31        |
| B. Physiologie  | 32        |
| 1. Gène du facteur VII                                  | 32        |
| 2. Structure du facteur VII                             | 34        |
| 3. Physiologie de la coagulation plasmatique            | 34        |
| C. Transmission génétique                               | 62        |
| D. Diagnostic positif                                   | 67        |
| 1. Manifestations cliniques                             | 67        |
| 2. Diagnostic biologique                                | 68        |
| E. Hétérogénéité du phénotype biologique et moléculaire | 69        |
| F. Diagnostic différentiel                              | 72        |
| G. Traitement   | 73        |
| 1. Le concentré de facteur VII recombinant              | 73        |
| 2. Le concentré de facteur VII dérivé du plasma         | 74        |

|  |            |
|--|------------|
| 3. Le concentré de complexe prothrombinique  | 74         |
| 4. Le plasma frais congelé   | 75         |
| H. Pronostic   | 75         |
| <b>II. Discussion des résultats</b>  | <b>76</b>  |
| A. Données épidémiologiques  | 76         |
| 1. Prévalence du déficit   | 76         |
| 2. Fréquence relative par rapport aux autres déficits rares en facteurs de coagulation | 77         |
| 3. Sexe des patients   | 79         |
| 4. Age des patients  | 79         |
| B. Aspect clinique   | 80         |
| 1. Mode de découverte  | 80         |
| 2. Expression clinique   | 81         |
| C. Association à d'autres anomalies  | 85         |
| D. Aspect biologique   | 86         |
| E. Classification  | 87         |
| F. Corrélation clinico-biologique  | 88         |
| G. Phénotype clinique et génotype  | 90         |
| H. Etude génétique   | 91         |
| I. Prophylaxie   | 93         |
| 1. Prophylaxie du déficit  | 93         |
| 2. Prophylaxie en péripartum   | 96         |
| J. Traitement  | 100        |
| 1. Traitement du déficit   | 100        |
| 2. Traitement de la ménorragie   | 101        |
| <b>RECOMMANDATIONS</b>   | <b>102</b> |
| <b>CONCLUSION</b>  | <b>110</b> |
| <b>ANNEXE</b>  | <b>112</b> |
| <b>RESUME</b>  | <b>115</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b>   | <b>119</b> |

---

# **INTRODUCTION**

---

## **I. Généralités**

Les déficits rares en facteurs de coagulation (DRFC) représentent 3 à 5 % des déficits congénitaux de la coagulation. Ils regroupent les déficits isolés en facteurs II, V, VII, X, XI, XIII, 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 [1].

Le déficit congénital en facteur VII (FVII) est le plus fréquent des DRFC. Il a été décrit pour la première fois en 1951 par Dr Alexander B, et ses collègues. Il s'agit d'une maladie génétique à transmission autosomique récessive et à pénétrance variable, secondaire à une mutation du gène codant pour le FVII (F7) [2-3].

Il se caractérise par une très grande hétérogénéité moléculaire, qui se traduit par un large spectre mutationnel et des tableaux cliniques très variables. Le phénotype biologique est également hétérogène avec des déficits de type quantitatif ou le plus souvent de type qualitatif. La distinction s'établit à l'aide du dosage de la concentration antigénique du FVII (FVII:Ag) : la diminution en quantité d'un FVII fonctionnel caractérise un déficit quantitatif (type 1) où le taux d'activité coagulante du FVII (FVII:C) et la FVII:Ag sont diminués dans les mêmes proportions, tandis que la présence en quantité normale d'un FVII présentant une anomalie fonctionnelle caractérise un déficit qualitatif (type 2) où le FVII:C est proportionnellement plus réduit que la FVII:Ag [4].

## **II. Objectifs de l'étude**

Dans ce travail, il nous a paru pertinent de rapporter quatre cas marocains de déficit congénital en FVII de la coagulation, découverts chez une même famille et diagnostiqués au service d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA). L'originalité de nos observations était dans la découverte fortuite du déficit chez tous nos patients. L'autre évènement qui nous a intrigué était l'association du déficit avec la maladie de Gilbert chez deux patients. Les buts de notre travail étaient :

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

Premièrement, faire connaître cette maladie rare, en rapportant des données très récentes de la littérature.

Deuxièmement, en décrire certaines caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques dans notre contexte.

Troisièmement, partager notre expérience en matière de diagnostic et de prise en charge de cette pathologie afin de contribuer à l'amélioration de la pratique médicale dans ce contexte.

Quatrièmement, sensibiliser les praticiens et les étudiants sur l'intérêt du dosage du FVII de la coagulation en cas d'allongement isolé du temps de Quick (TQ) et sur l'importance du diagnostic étiologique en cas de déficit en FVII confirmé.

Cinquièmement, mettre la lumière sur l'importance de l'enquête familiale en cas de découverte du déficit chez un cas index et son rôle dans le dépistage d'autres porteurs de ce déficit.

---

## **PATIENTS ET MÉTHODES**

---

## **I. Patients**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique, à propos de quatre cas de déficit constitutionnel isolé en FVII de la coagulation, qui ont été diagnostiqués au laboratoire d'Hématologie de l'HMA.

Le cas index de notre série, jeune fille âgée de 15 ans, nous a été adressé pour l'exploration d'un allongement du TQ. Quant aux trois autres patients, ils ont été diagnostiqués dans le cadre de l'enquête familiale.

### **1. Critères d'inclusion**

Notre étude a inclus les membres de la famille ayant eu des anomalies du bilan d'hémostase : un TQ allongé, un temps de céphaline avec activateur (TCA) et un fibrinogène normaux avec ou sans signes hémorragiques. Ces éléments étaient associés à un FVII:C diminué.

### **2. Critères d'exclusion**

Nous avons exclu de notre étude les membres de la famille que nous avons pu dépister et qui avaient un bilan d'hémostase normal.

### **3. Collecte des données**

Les données de cette étude ont été collectées pour chaque patient par exploitation de son dossier médical. Une fiche de recueil des données a été remplie pour chacun d'entre eux (annexe 1 : fiche d'exploitation).

## **II. Cadre de l'étude**

Le laboratoire d'hématologie biologique se composait d'une unité de cyto-hématologie et d'une unité d'hémostase. L'unité de cyto-hématologie était munie de trois automates. Quant à la salle d'hémostase, elle était équipée de deux automates et de deux centrifugeuses.

Le personnel était composé d'un chef de service, d'un professeur assistant et de sept résidents en formation. Quant aux techniciens, ils en existaient sept.

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

## **III. Méthodes**

### **A. Phase pré-analytique**

Nous avons veillé au respect strict des conditions pré-analytiques. Ceci était fait en se basant sur les recommandations du Groupe d'Etude Hémostase et Thrombose (GEHT). En effet, la fiabilité des résultats d'analyses en hémostase dépend étroitement de cette phase.

#### **1. La prescription**

Cette étape conditionne la qualité de l'analyse. En effet, les analyses prescrites par le clinicien doivent être pertinentes : elles doivent avoir une finalité diagnostique et/ou thérapeutique pour le patient. Il est donc primordial d'avoir une collaboration entre le clinicien et le biologiste dans le but de rationaliser les examens de laboratoire.

Les prélèvements que nous avons reçus étaient accompagnés des renseignements cliniques des patients correspondants, qui avaient une importance au moment de la validation : âge, sexe, contexte de la demande, statut physiologique (grossesse. . .), antécédents personnels et/ou familiaux éventuels, traitements anticoagulants en cours. Les renseignements cliniques collectés étaient soigneusement notés de façon à assurer une traçabilité.

## **2. Le prélèvement**

### **a) Modalités du prélèvement**

Les prélèvements avaient lieu le matin sur des patients à jeun. Ils étaient faits par une ponction veineuse franche au pli du coude, à l'aide d'aiguilles de calibre suffisant : 0.7 à 1 mm (19 à 22 G). Les tubes d'hémostase étaient prélevés en seconde position après un tube de purge, car les premiers millilitres de sang prélevés pouvaient contenir des débris tissulaires capables d'activer la coagulation. Les garrots étaient peu serrés et laissés moins d'une minute afin d'éviter l'activation des cellules endothéliales et de l'hémostase.

Les tubes de prélèvements utilisés étaient des tubes sous vide, stériles, en plastique type polyéthylène téréphtalate (PET). Ils étaient remplis à plus de 90 % et immédiatement agités par des retournements lents cinq fois.

L'anticoagulant utilisé était le citrate trisodique 0.109 M, en respectant strictement le rapport volume anticoagulant/sang total (un volume de citrate pour neuf volumes de sang).

### **b) Transport et traitement de l'échantillon**

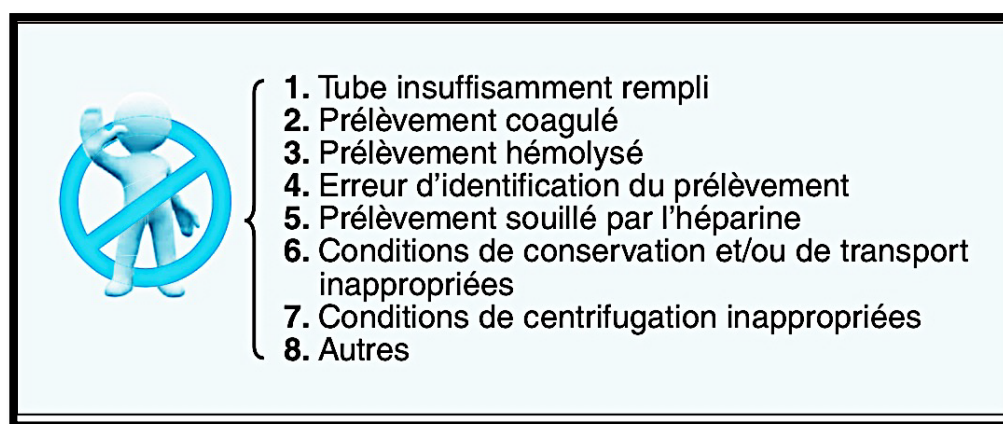
Les prélèvements étaient rapidement acheminés au laboratoire et traités. Ils étaient conservés à température ambiante pendant le transport jusqu'au moment de l'analyse. En effet, le froid peut entraîner une altération irréversible des fonctions plaquettaires et une activation de certains facteurs de coagulation notamment le FVII. Les tubes étaient maintenus en position verticale pour éviter tout contact avec le bouchon, en évitant au maximum les agitations et les vibrations qui pouvaient entraîner une hémolyse.

### c) Séparation du plasma par centrifugation

Les tests étaient effectués sur un plasma pauvre en plaquettes centrifugé pendant 15 min à 2 500 g à température ambiante.

### **3. Causes d'erreur**

La figure 1 résume les causes d'erreurs les plus fréquemment rencontrées dans le laboratoire d'hémostase et que nous avons veillé à éviter.



**Figure 1 : Les causes d'erreur les plus fréquentes au cours de l'étape pré-analytique en hémostase [5]**

## **B. Phase analytique**

### **1. L'automate**

L'automate utilisé était le STA-Compact de Stago®. Il s'agissait d'un automate d'hémostase multiparamétrique permettant de réaliser des dosages chronométriques, chromogéniques et immunologiques (80 méthodologies ouvertes). L'automate travaillait sur des tubes primaires ouverts de 5 et 2,5 ml ou sur du plasma dépourvu de plaquettes décanté dans des godets.

L'appareil possédait deux tiroirs internes. Le tiroir produits était thermostaté (15°-19°), il

## Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille

recevait les réactifs, contrôles et étalons. Leur position était automatiquement reconnue par le système d'identification positive. Le tiroir échantillon pouvait contenir jusqu'à 96 tubes (84 tubes adultes et 12 tubes pédiatriques). Leur position était aussi automatiquement reconnue par le système d'identification positive. Un seul bras portait les trois aiguilles de prélèvements (une aiguille échantillon et deux aiguilles réactifs dont une thermostatée à 37°.

Le logiciel pilotait l'ensemble, il permettait aussi les calibrations et leur mémorisation, la gestion totale des réactifs, l'identification des échantillons, l'édition et la sauvegarde des résultats ainsi que la gestion des contrôles de qualité. Il était relié à une informatique de laboratoire en connexion bidirectionnelle.

Les tests globaux d'hémostase (TQ, TCA, fibrinogène) et le dosage du FVII de la coagulation étaient réalisés après avoir vérifié la validité de la calibration et après avoir passé les contrôles qualité de chaque test.



**Figure 2 : Automate STA-Compact de Stago®**

## 2. Les réactifs utilisés et leur préparation

Chaque flacon de réactif était reconstitué par 1 ml d'eau distillée. La solution était laissée trente minutes à température ambiante (18–25°C) pour se stabiliser, puis le flacon était agité doucement par simple rotation avant emploi.

**Tableau I : Les réactifs utilisés et leur rôle dans la mesure du temps de Quick, du temps de céphaline avec activateur et dans le dosage du fibrinogène et du taux d'activité coagulante du facteur VII**

| Réactifs                     | Utilisation   |
|------------------------------|---|
| STA®- NeoPTimal <sup>®</sup> | Thromboplastine calcique qui joue le rôle du facteur tissulaire de la coagulation (FT).   |
| STA®-PTT automate            | Céphaline : équivalent du facteur plaquettaire 3 (FP3) associée à un activateur de la voie endogène (silice, kaolin, acide ellagique...).<br>Utilisé pour le dosage du TCA. |
| STA-Liquid Fib               | Réactif liquide pour le dosage du fibrinogène selon la méthode de Clauss  |
| STA®-Déficient VII           | Plasma humain citraté lyophilisé (PHCL) dépourvu de FVII par immuno-adsorption spécifique. Utilisé pour le dosage du FVII.  |
| STA®-Owner-Koller            | Tampon pour la dilution.  |
| STA®-CaCl <sub>2</sub>       | Solution de chlorure de calcium à 0,025 M.<br>Agit comme catalyseur.  |
| STA®-COAG CONTROL N          | PHCL normal.  |
| STA®-COAG CONTROL P          | PHCL anormal.<br>Utilisés pour le contrôle de qualité.  |
| Unicalibrator                | Etalon.   |



**Figure 3: Réactifs des contrôles qualité des tests et de calibration de l'automate**

### **3. Détermination du temps de Quick**

#### **a) Principe du test**

Le TQ est le temps de coagulation à 37° d'un plasma citraté, en présence d'un excès de thromboplastine tissulaire et d'une quantité optimale de chlorure de calcium. Le résultat du TQ est exprimé en secondes par rapport à un temps témoin normal servant de référence. Lorsqu'il est exprimé en pourcentage par rapport à un plasma témoin—grâce à une droite d'étalonnage appelée droite de Thivolle—il permet de déterminer le taux de prothrombine (TP).

La droite de Thivolle est obtenue à partir de dilutions successives de plasma témoin (unicalibrateur ou pool témoin du laboratoire), dont le TP est égal à 100 % lorsqu'il n'est pas dilué, à 50 % lorsqu'il est dilué au demi, etc. Dans notre étude, cette droite était préétablie pour le lot de thromboplastine utilisé.

Les thromboplastines, réactifs utilisés pour mesurer le TQ, contiennent du FT dont le rôle est d'activer la coagulation. L'origine de ce FT peut être humaine, animale ou recombinante.

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

Dans notre cas, la thromboplastine utilisée était d'origine lapine : la STA-NeoPTimal<sup>®</sup>. Il s'agissait d'une thromboplastine d'extraction produite par la société Stago.

La STA-NeoPTimal est disponible en 3 conditionnements (5, 10 et 20 mL), précalibrée et stable 48 heures à bord des automates de la société. Grâce à son indice de sensibilité international (ISI) très proche de 1 (1.06), la STA-NeoPTimal répond aux recommandations internationales et bénéficie d'une sensibilité optimale aux déficits en facteurs de la coagulation en la comparant aux autres thromboplastines d'extraction.

### **b) Expression des résultats**

Un TQ normal doit être inférieur à 1.2 fois le TQ témoin. Ce dernier était dans notre cas fixé à 13.3 secondes. La valeur usuelle du TP est comprise entre 70 et 100 %.

L'épreuve du mélange a pour but d'orienter vers un déficit en facteur ou vers la présence d'un anticoagulant circulant. Cette épreuve est classiquement réalisée sur le temps de céphaline avec activateur. Lorsque le TQ est allongé, comme c'était le cas pour nos quatre patients, l'épreuve du mélange risque d'être peu informative. En effet, les thromboplastines utilisées pour la réalisation du TQ sont en règle générale moins sensibles à la présence d'un anticoagulant circulant.

### **c) Intérêt clinique**

Le TQ est un test semi-global de la coagulation qui nous a permis d'explorer ex vivo les facteurs de la voie extrinsèque et de la voie commune de la coagulation (facteurs VII, X, V, II et le fibrinogène).

#### **4. Détermination du temps de céphaline avec activateur**

##### **a) Principe du test**

Le TCA ou temps de thromboplastine partielle activée (aPTT) est le temps de recalcification d'un plasma citraté, déplaquetté et recalcifié, en présence d'un activateur des facteurs contacts (silice, kaolin, acide ellagique) et de céphaline (substitut du FP3)

##### **b) Expression des résultats**

Le TCA du malade doit être comparé à celui du témoin du laboratoire qui était dans notre cas de 32 secondes. Un TCA normal doit être inférieur à 1,2 fois le TCA du témoin.

##### **c) Intérêt clinique**

Ce test semi-global était demandé principalement pour explorer les facteurs de la voie endogène (facteurs XII, XI, IX, VIII) et à moindre degré les facteurs de la voie commune (facteurs II, V, X et fibrinogène). La sensibilité du TCA étant moins bonne pour les déficits en ces facteurs contrairement au TQ.

#### **5. Dosage du fibrinogène fonctionnel**

##### **a) Principe du test**

Le fibrinogène était dosé en utilisant la méthode de Von Clauss. Il s'agit de la méthode la plus reconnue en raison de son exactitude et de sa précision. Étant donné que le plasma testé est dilué, cette méthode est moins affectée par plusieurs facteurs d'interférences notamment la présence d'héparine à des doses thérapeutiques, les produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine, ainsi que certaines paraprotéines. Les résultats sont exprimés en g/l.

Il s'agit d'un dosage indirect par méthode chronométrique, basé sur la mesure du temps de coagulation à 37° d'un plasma citraté, pauvre en plaquettes, dilué (à 1/20 pour l'automate Stago), en présence d'un excès de thrombine et de concentrations faibles de fibrinogène. Le temps de coagulation mesuré est inversement proportionnel à la quantité de fibrinogène

---

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

plasmatique et donc au fibrinogène « fonctionnel ». Dans notre étude, le dosage était directement fait par l'automate en fonction des valeurs de l'étalonnage.

### **b) Expression des résultats**

La concentration normale de fibrinogène est située entre 2 et 4 g/l

### **c) Intérêt clinique**

Ce test a été demandé pour dépister une éventuelle anomalie du fibrinogène, quantitative ou qualitative.

## **6. Dosage des facteurs de la voie extrinsèque : le facteur VII**

### **d) Principe du dosage**

La méthode utilisée était la technique fonctionnelle chronométrique (mesure de l'activité). Le principe du dosage consiste à mesurer le temps de coagulation d'un mélange à volume égal du plasma du malade dilué au 1/10<sup>ème</sup> et du plasma réactif déficitaire en FVII. Le temps mesuré est transformé en pourcentage d'activité en se référant à une courbe d'étalonnage établie à partir d'un plasma témoin ayant 100 % d'activité.

### **e) Expression des résultats**

Le pourcentage d'activité normal du FVII est situé entre 70 % et 130 %.

### **f) Intérêt clinique**

Ce test a été demandé pour l'exploration de l'allongement du TQ chez nos patients.

## **7. Dosage des facteurs de la voie commune sauf le fibrinogène : facteurs X, V et II**

### **a) Principe du dosage**

Le principe du dosage consiste à mesurer, en présence de STA-Néoplastine®, le temps de coagulation d'un système où tous les facteurs sont présents, constants et en excès à l'exception

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

de celui recherché, qui est apporté successivement par les plasmas dilués du témoin et des malades.

### **b) Expression des résultats**

Le taux normal pour chacun des facteurs X, V et II est situé entre 70 et 120 %.

### **c) Intérêt clinique**

Ce test a été demandé pour l'exploration de l'allongement du TQ chez nos patients.

---

# RÉSULTATS

---

## **I. Observations**

### **1. Cas index**

Il s'agissait de T. S, âgée de 15 ans, originaire et résidente à Marrakech. Elle était l'aînée d'une fratrie de trois enfants et elle était issue d'un mariage non consanguin.

Elle nous a été adressée pour l'exploration d'un allongement du TQ qui a été découvert lors d'un bilan demandé au cours d'une poussée d'ictère.

Comme antécédents personnels, la patiente a présenté deux épisodes d'ictère cutanéomuqueux d'intensité modérée, qui survenaient de façon singulière pendant le mois sacré de Ramadan, sans aucun retentissement sur l'état général ni sur la capacité à mener le jeûne. Elle a rapporté également la notion de ménorragies (ménarche à 13 ans). Par ailleurs, la patiente n'avait pas d'antécédents d'hémorragie provoquée, elle n'était pas connue porteuse d'une pathologie auto-immune et elle n'était pas sous anti-vitamine K. Sur le plan familial : sa mère était atteinte de sarcoïdose.

L'histoire de sa maladie remontait à dix jours de son admission aux urgences de l'HMA par l'installation d'arthralgies de type inflammatoire intéressant le genou, la hanche et le coude de façon bilatérale, associées à une polypnée et à des sueurs nocturnes. La patiente n'a pas consulté chez le médecin à cause du bas niveau socio-économique de la famille, elle n'a pris aucun médicament et elle a été traitée par des remèdes naturels associés au repos. L'évolution était marquée par l'apparition sept jours après d'un ictère cutanéomuqueux d'allure non cholestatique. Par ailleurs, il n'existait pas de notion de prurit, ni de syndrome hémorragique, ni de brûlures mictionnelles, ni d'autres symptômes systémiques associés. Le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée et d'altération de l'état général faite d'asthénie et d'anorexie sans amaigrissement.

Cliniquement, la patiente était consciente, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire. Elle était ictérique, apyrétique à 37.5° C, eucarde à 98 battements par minute et

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

normopnéique à 22 cycles par minute. Sa tension artérielle était à 11/07 cmHg (normale). Son poids était à 55 kg (50<sup>e</sup> Percentile). Sa taille était à 1,59 cm (normale) et son indice de masse corporelle était à 21 Kg/m<sup>2</sup> (normal). L'examen articulaire a retrouvé une douleur à la palpation des articulations du coude, de la hanche et du genou de façon bilatérale. Toutes les articulations étaient libres et leur mobilités active et passive étaient conservées. L'abdomen était souple, sans masse palpable, ni hépato splénomégalie. Le toucher rectal était normal. La palpation des aires ganglionnaires était sans anomalies. L'examen gynécologique était normal. L'examen cutané a retrouvé une peau pâle, ictérique « ictère paille ». Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

Radiologiquement, une échographie abdomino-pelvienne a été réalisée et a mis en évidence un foie d'échostructure homogène, de morphologie et de taille normales, sans adénopathies hilaires hépatiques ni coelio-mésentériques. La vésicule biliaire était alithiasique et à paroi fine. L'étude doppler a montré une perméabilité totale des veines hépatiques, qui présentaient un aspect grêle et un flux multiphasique. La veine cave était perméable, sans anomalies morphologiques ou hémodynamiques. L'étage pelvien était sans anomalies. En conclusion, l'échographie abdominale était dans les limites de la normale.

Par ailleurs, une radiographie pulmonaire de face a été effectuée et a montré des opacités parenchymateuses bilatérales à prédominance périhilaire, avec épaissement péribronchovasculaire. Cet aspect était en faveur d'une pneumonie infectieuse d'origine probablement virale.

Biologiquement, un bilan hépatique complet a été effectué et a montré une élévation de la bilirubine totale, aux dépens de sa fraction libre ; la fraction conjuguée était par ailleurs normale (tableau II). Il s'agissait donc chez cette patiente d'un ictère à bilirubine non conjuguée.

Une numération formule sanguine (NFS) a été faite dans le cadre de la recherche d'une anémie hémolytique (tableau III). Ce bilan a permis de détecter une anémie hypochrome

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

microcytaire et d'éliminer une hyperhémolyse. Il a été complété par le dosage de la ferritinémie qui était diminuée à 10 ug/l (valeurs normales entre 15 et 150 ug/l) permettant ainsi de diagnostiquer une anémie ferriprive.

La protéine C réactive (CRP) et la vitesse de sédimentation (VS) étaient dans les limites de la normale (tableau IV).

Devant la suspicion d'une cause thyroïdienne, un bilan thyroïdien a été réalisé et s'est révélé normal (tableau V).

A la recherche d'une tuberculose pulmonaire, trois examens cyto bactériologiques des crachats ainsi qu'une intradermoréaction à la tuberculine ont été réalisés ; le tout était normal.

L'ionogramme sanguin et le bilan rénal étaient sans anomalies (tableaux VI et VII).

Le diagnostic de maladie de Gilbert a été retenu chez cette patiente sur la base d'arguments clinico-biologiques : en effet, cette maladie s'exprime plus fréquemment à la puberté, car les modifications du taux d'hormones sexuelles entraînent une augmentation du taux de bilirubine dans le sang pendant cette période. Chez notre patiente, la première poussée remontait à l'âge de 13 ans. Le deuxième argument clinique était la résolution spontanée de l'ictère dans les deux épisodes. Le troisième argument clinique était la normalité du développement staturo-pondéral et pubertaire. Biologiquement, l'hyperbilirubinémie indirecte était modérée (dans la maladie de Gilbert, le taux de bilirubine indirecte ne dépasse jamais 80 mg/l) et le bilan étiologique visant à éliminer les autres causes de l'ictère à bilirubine indirecte était normal.

Certains facteurs sont susceptibles de provoquer ou d'accentuer un épisode d'ictère chez les personnes affectées par la maladie de Gilbert (jeune prolongé, stress, états infectieux...). Ces facteurs peuvent induire un léger accroissement du taux de bilirubine et faire apparaître ou accentuer les symptômes. Chez notre patiente, le facteur favorisant était la pneumonie virale.

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

La maladie de Gilbert était la circonstance de découverte du déficit en FVII chez cette patiente. En effet, l'élément biologique interpellant dans notre contexte était le bilan d'hémostase. Ce dernier a mis en évidence un TQ allongé à 1.28 fois le temps témoin (tableau VIII). Ce résultat a été confirmé sur un deuxième échantillon en veillant sur le respect strict des conditions préanalytiques.

Nous avons conclu à un allongement modéré du TQ, ce qui a justifié l'exploration de la voie exogène et commune de la coagulation.

Un dosage du FVII a été fait pour explorer la voie exogène et un dosage des facteurs II, V et X a été fait pour explorer la voie commune. Les résultats ont montré un taux de FVII diminué à 45 % et des taux de facteurs II, V et X de coagulation normaux (tableau IX).

La diminution du FVII a été confirmée sur un deuxième échantillon une semaine après, avec un taux à 44 % (tableau IX). Il s'agissait donc chez cette patiente d'un déficit isolé en FVII de la coagulation.

La recherche d'anticorps anti-FVII a été effectuée et s'est révélée négative.

L'origine congénitale du déficit en FVII chez cette patiente a été retenue après avoir éliminé toute cause acquise.

Premièrement, il n'y avait pas de contexte clinique d'insuffisance hépatique.

Deuxièmement, il n'y avait pas de contexte d'hypovitaminose K débutante : En effet, la patiente n'était pas sous antivitamine K ; en outre, il n'y avait pas de cholestase qui pourrait être responsable d'un déficit d'absorption de vitamine K, ni de maladie coeliaque, ni de résection intestinale qui pourraient donner une malabsorption de celle-ci. De plus, il n'y avait pas de contexte d'anorexie, ni d'alimentation parentérale exclusive qui pourraient donner une carence d'apport en vitamine K.

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

Troisièmement, il n'y avait pas de contexte d'hyperfibrinolyse ni de CIVD.

Quatrièmement, le dosage des anticorps anti-FVII était négatif et il n'y avait pas de contexte de tumeur maligne ni d'anémie aplasique ni de traumatisme grave ni de septicémie qui pourraient expliquer un déficit isolé et transitoire en FVII.

En ce qui concerne les ménorragies que présentait cette patiente, une ordonnance lui a été administrée incluant l'acide tranexamique à la dose de 20 mg/kg/jour qu'elle devait prendre au moment de ses menstruations, en plus d'une supplémentation en fer qu'elle devait prendre pendant deux mois.

### **2. Enquête familiale**

Après la découverte du déficit congénital en FVII de la coagulation associé à la maladie de Gilbert chez le cas index et vu la transmission héréditaire de ces deux maladies, nous avons décidé d'élargir nos investigations à toute la fratrie, l'ascendance ainsi qu'à tous les membres de la famille qui étaient disponibles, à la recherche de cas similaires.

#### **2.1) Cas n° 1 : la mère du cas index**

Il s'agissait de Mme J. K, âgée de trente ans, issue d'un mariage non consanguin, veuve, mère de 3 enfants (deux filles et un garçon), femme au foyer, originaire et résidente à Marrakech, mutualiste des Forces Armées Royales.

Comme antécédents, elle était suivie pour syndrome de Löfgren depuis sept ans, sous simple surveillance. Elle a rapporté aussi la notion de poussées ictériques à répétition durant l'enfance qui ont été traitées avec des cautérisations par le feu. Par ailleurs, la patiente a présenté un épisode d'hémorragie de la délivrance en 2015.

Elle a été convoquée dans le cadre de l'enquête familiale de notre étude, où nous avons remarqué la présence d'un ictère cutanéomuqueux chez elle. Elle a été suivie en privé de manière ambulatoire pour l'investigation de cet ictère en coordination avec notre service.

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

L'histoire de sa maladie semblait remonter à un mois et demi de son admission par l'installation d'un ictère d'allure non cholestatique (urines claires, selles normocolorées) sans autres signes associés, notamment pas de prurit, ni de syndrome hémorragique ni d'autres symptômes systémiques associés ; le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'altération de l'état général faite d'asthénie, d'anorexie et d'amaigrissement estimé selon la patiente à huit kilogrammes en deux mois.

A l'examen clinique, la patiente était consciente, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire. Elle était apyrétique à 37° C. Sa tension artérielle était normale à 12/7 cmHg. Son poids était à 64 kg. Elle faisait 1,67 m<sup>2</sup> de taille et son indice de masse corporelle était à 23 kg/m<sup>2</sup> (normal).

L'examen ganglionnaire a retrouvé une adénopathie cervicale, ferme, indolore, non inflammatoire, mesurant 1,5 cm x 1cm de taille. L'examen cutané a retrouvé une peau ictérique, avec des points de feu au niveau abdominal. Par ailleurs, il n'existait pas de lésions d'érythème noueux. Le reste de l'examen clinique était sans particularités.

Sur le plan biologique, le bilan d'hémostase a montré un allongement modéré du TQ ( $TQ_{\text{patient}}/TQ_{\text{témoin}}$  à 1.28). Le TCA et le fibrinogène étaient normaux (tableau VIII).

La mesure du TQ a été contrôlée sur un deuxième échantillon en veillant sur le respect strict des conditions préanalytiques. Le rapport  $TQ_{\text{patient}}/TQ_{\text{témoin}}$  était à 1.26 (tableau VIII).

L'exploration de la voie exogène et commune de la coagulation a permis de diagnostiquer un déficit en FVII avec un taux diminué à 42 %. Cette valeur a été contrôlée une semaine plus tard. Le taux de FVII de contrôle était à 44 % (tableau IX). Le taux des facteurs II, V et X de coagulation quant à eux étaient normaux (tableau IX).

Le bilan hépatique a révélé l'augmentation de la bilirubine totale, avec une fraction libre élevée et une fraction conjuguée normale. Le reste du bilan était sans anomalies (tableau II).

La NFS s'est révélée normale éliminant ainsi une anémie hémolytique (tableau III).

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

La recherche d'anticorps anti-FVII s'est révélée négative.

Le bilan thyroïdien était normal (tableau V). La CRP et la VS étaient normales (tableau IV).

L'ionogramme sanguin et le bilan rénal étaient sans anomalies (tableaux VI et VII).

Sur le plan radiologique, l'échographie abdominale a mis en évidence un foie de taille normale et de contours réguliers. La vésicule biliaire était alithiasique à paroi fine, avec absence d'adénopathies hilaires hépatiques ou coelio-mésentériques. La radiographie thoracique de face était normale.

Au total, deux anomalies biologiques ont été observées chez cette patiente : premièrement, elle avait une déficience isolée en FVII de coagulation, dont l'origine acquise a été éliminée en premier par le caractère isolé du déficit et l'absence de toute pathologie qui pourrait en être responsable. En s'appuyant sur ces faits et devant l'existence d'un cas similaire dans la famille (la fille de cette patiente), l'origine congénitale du déficit en FVII a été retenue. Deuxièmement, la patiente avait une hyperbilirubinémie indirecte, qui a été attribuée à la maladie de Gilbert devant l'existence de poussées ictériques durant l'enfance de résolution spontanément favorable, la présence de cette maladie chez la fille de cette patiente, l'hyperbilirubinémie indirecte modérée et l'élimination des autres étiologies par des bilans biologique et radiologique normaux.

### **2.2) Cas n° 2 : le frère du cas index**

Il s'agissait de T. A âgé de huit ans, issu d'un mariage non consanguin, sans antécédents personnels particuliers, notamment pas d'antécédents hémorragiques ni de poussées ictériques notées.

Le patient a été convoqué pour le dépistage d'un éventuel déficit congénital en FVII. Un bilan d'hémostase a été réalisé dans ce sens. Il a révélé un allongement minime du TQ, avec un  $TQ_{\text{patient}}/TQ_{\text{témoin}}$  à 1.21 passé à 1.2 après contrôle. Le TCA et le fibrinogène étaient normaux (tableau VIII).

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

Vu l'allongement du TQ et l'histoire du déficit en FVII chez la mère et la sœur du patient, un dosage du FVII a été effectué et a révélé un taux diminué à 41 % (tableau X). Cette diminution a été confirmée sur un deuxième prélèvement réalisé une semaine plus tard avec un taux à 42 % (tableau X).

Devant la présence de deux cas similaires dans la famille et la diminution du FVII à deux reprises espacées chez ce patient, l'origine congénitale du déficit en FVII a été retenue.

Concernant la maladie de Gilbert, le patient a bénéficié d'un bilan hépatique pour dépister une éventuelle hyperbilirubinémie asymptomatique ; le bilan est revenu normal mais ceci n'a pas permis d'éliminer la maladie chez ce patient (tableau II).

### **2.3) Cas n° 3 : la sœur du cas index**

Il s'agissait de T. D, âgée de six ans, issue d'un mariage non consanguin, sans antécédents personnels particuliers, notamment pas d'antécédents hémorragiques ni de poussées ictériques notées.

La patiente a été convoquée pour le dépistage du déficit congénital en FVII. Un bilan d'hémostase a été réalisé et a révélé un allongement modéré du TQ (tableau VIII). Le  $TQ_{\text{patient}}/TQ_{\text{témoin}}$  était initialement à 1.25 et est passé à 1.24 après contrôle. Le dosage du FVII a montré un taux diminué à 33 % (tableau X). Cette valeur a été contrôlée une semaine plus tard et a confirmé le résultat précédent avec un taux à 32 % (tableau X).

Devant la présence de trois cas similaires dans la famille et la diminution du FVII à deux reprises espacées chez cette patiente, l'origine congénitale du déficit en FVII a été retenue.

Concernant la maladie de Gilbert, la patiente a bénéficié d'un bilan hépatique pour dépister une éventuelle hyperbilirubinémie asymptomatique ; le bilan est revenu normal mais ceci n'a pas permis d'éliminer la maladie chez cette patiente (tableau II).

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

### **2.4) Cas n° 4 : l'oncle paternel du cas index**

Il s'agissait de T. M âgé de trente ans, sans antécédents particuliers notamment pas d'épisodes hémorragiques spontanés ni provoqués.

Le TQ était normal ( $TQ_{\text{patient}}/TQ_{\text{témoin}}$  à 1.1) (tableau VIII). Le dosage du FVII a montré un taux normal à 81 % (tableau X).

### **2.5) Cas n° 5 : la grand-mère maternelle du cas index**

Il s'agissait de B. R âgée de cinquante ans, sans antécédents particuliers notamment pas d'épisodes hémorragiques spontanés ni provoqués.

Le TQ était normal ( $TQ_{\text{patient}}/TQ_{\text{témoin}}$  à 1.05) (tableau VIII). Le dosage du FVII a montré un taux normal à 90 % (tableau X).

N.B : Concernant le père du cas index, celui-ci était décédé. Les données anamnestiques à son propos étaient manquantes. La cause de son décès n'a pas été mentionnée sur le dossier médical de nos patients.

## II. Tableaux récapitulatifs des résultats

Tableau II : Bilan hépatique du cas index, n° 1, n° 2 et n° 3

| Analyses<br><br>Cas                        | Résultats |     |     |     | Valeurs normales |
|--|-----------|-----|-----|-----|------------------|
|  | Index     | 1   | 2   | 3   |                  |
| Bilirubine totale (mg/l)                   | 20        | 40  | 4   | 5   | 0-10             |
| Bilirubine conjuguée (mg/l)                | 3         | 2   |     |     | 0-2              |
| Bilirubine libre (mg/l)                    | 17        | 38  |     |     | 0-8              |
| Aspartate aminotransférase<br>(ASAT) (U/L) | 17        | 13  | 36  | 32  | 0-35             |
| Alanine aminotransférase<br>(ALAT) (U/L)   | 12        | 12  | 19  | 22  | 0-45             |
| Phosphatases alcalines (PAL)<br>(U/L)      | 156       | 54  | 311 | 285 | 50-136           |
| Gamma GT (GGT) (U/L)                       | 16        | 8   | 15  | 14  | 0-55             |
| Lactate déshydrogénase (LDH)<br>(U/L)      | 216       | 135 | 250 | 275 | 0-248            |
| Albumine (g/l)                             | 44        | 39  |     |     |                  |

## Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille

**Tableau III : Numération formule sanguine du cas index et du cas n° 1**

| Paramètres<br>Cas   | Résultats |      | Valeurs normales |
|---|-----------|------|------------------|
|   | Index     | 1    |                  |
| Globules blancs (*10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )                | 7.8       | 7.1  | 4-10             |
| Polynucléaires neutrophiles<br>(*10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) | 5.2       | 4.2  | 2-7.5            |
| Lymphocytes (*10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )                    | 1.9       | 2.4  | 1.5-4            |
| Monocytes (*10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )                      | 0.6       | 0.4  | 0.2-1            |
| Polynucléaires éosinophiles<br>(*10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) | 0.1       | 0.0  | 0.1-0.5          |
| Polynucléaires basophiles<br>(*10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )   | 0.0       | 0.0  | 0-0.15           |
| Globules rouges<br>(*10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )             | 4.76      | 4.59 | 4-5.3            |
| Hémoglobine (g/dl)  | 11.5      | 12.1 | 12-16            |
| Hématocrite (%)   | 35.4      | 38.9 | 37-46            |
| VGM (fl)  | 74.3      | 84.7 | 80-100           |
| TCMH (pg/GR)  | 24.1      | 26.4 | 27-31            |
| CCMH (g/dl)   | 32.4      | 31.2 | 32-36            |
| Plaquettes (G/L)  | 187       | 156  | 150-450          |

**Tableau IV : VS et CRP chez le cas index et le cas n° 1**

| Analyses<br>Cas | Résultats |     | Valeurs normales |
|-----------------|-----------|-----|------------------|
|                 | Index     | 1   |                  |
| VS en mm        | 11        | 10  | <20              |
| CRP en mg/l     | 2.3       | 1.1 | <6               |

---

**Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

**Tableau V : Bilan thyroïdien du cas index et du cas n° 1**

| Analyses  | Résultats |       | Valeurs normales |
|---|-----------|-------|------------------|
|   | Cas       | Index |                  |
| Thyréostimuline ultra-sensible (TSHus) en mUI/l | 1.24      | 1.15  | 0.4-4            |
| Tri-iodothyronine (FT3) libre en pmol/l         | 5.82      | 4.68  | 3-9              |
| Thyroxine libre(FT4) en pmol/l                  | 20.26     | 22.18 | 12-22            |

**Tableau VI : Ionogramme sanguin chez le cas index et le cas n° 1**

| Analyses en mmol/l | Résultats |       | Valeurs normales |
|--------------------|-----------|-------|------------------|
|                    | Cas       | Index |                  |
| Sodium             | 139       | 140   | 135-145          |
| Potassium          | 4.2       | 3.8   | 3.5-4.5          |
| Chlore             | 102       | 103   | 95-105           |
| Bicarbonates       | 24        | 28    | 23-27            |
| Calcium            | 2.12      | 2.07  | 2.2-2.6          |

**Tableau VII : Bilan rénal chez le cas index et le cas n° 1**

| Analyses           | Résultats |      | Valeurs normales |
|--------------------|-----------|------|------------------|
|                    | Cas       | 1    |                  |
| Urée en g/l        | 0.21      | 0.41 | 0.15-0.45        |
| Créatinine en mg/l | 5         | 6    | 6-12             |

## Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille

**Tableau VIII : Bilan d'hémostase de nos 6 cas**

| Analyses          |                            | Résultats |      |      |      |      |    | Valeurs normales |
|-------------------|----------------------------|-----------|------|------|------|------|----|------------------|
|                   |                            | Index     | 1    | 2    | 3    | 4    | 5  |                  |
| TQ<br>(secondes)  | 1 <sup>ère</sup><br>mesure | 17        | 17   | 16.1 | 16.7 | 14.7 | 14 | Témoin : 13.3    |
|                   | Contrôle                   | 17        | 16.8 | 16   | 16.5 |      |    |                  |
| TP (%)            |                            | 61        | 61   | 66   | 63   | 82   | 96 | 70-100           |
| TCA (secondes)    |                            | 29.3      | 38   | 38.1 | 37   |      |    | Témoin : 32      |
| Fibrinogène (g/l) |                            | 2         | 3.15 | 2.72 | 2.93 |      |    | 2-4              |

**Tableau IX: Taux des facteurs VII, II, V et X chez le cas index et le cas n° 1**

| Analyses           |                        | Résultats |     | Valeurs normales |
|--------------------|------------------------|-----------|-----|------------------|
|                    |                        | Index     | 1   |                  |
| Facteur VII<br>(%) | 1 <sup>er</sup> dosage | 45        | 42  | 70-130           |
|                    | Contrôle               | 44        | 44  |                  |
| Facteur II (%)     |                        | 73        | 101 | 70-120           |
| Facteur V (%)      |                        | 72        | 70  | 70-120           |
| Facteur X (%)      |                        | 74        | 88  | 70-120           |

**Tableau X : Taux du facteur VII chez les cas n° 2, 3, 4 et 5**

| Analyse            |                        | Résultats |    |    |    | Valeurs normales |
|--------------------|------------------------|-----------|----|----|----|------------------|
|                    |                        | 2         | 3  | 4  | 5  |                  |
| Facteur VII<br>(%) | 1 <sup>er</sup> dosage | 41        | 33 | 81 | 90 | 70-130           |
|                    | Contrôle               | 42        | 32 |    |    |                  |

---

## **DISCUSSION**

---

## I. Rappels sur le déficit congénital en facteur VII

### A. Epidémiologie

Dans la population générale, il est estimé qu'une personne sur 500 est porteuse du gène défectueux du FVII. Or, la déficience sévère en FVII est une maladie extrêmement rare, dont la prévalence est estimée à 1/500 000 personnes (tableau XI). Cette prévalence est sous-estimée du fait que beaucoup de personnes n'ont pas une expression clinique [6].

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive, ce qui explique que son incidence est plus élevée dans les pays où le mariage consanguin est plus fréquent. Cela explique aussi que la maladie survient autant chez les hommes que chez les femmes [6].

L'âge de révélation est variable, plus il est précoce plus l'hémorragie est spontanée et grave. En effet, le déficit peut se révéler à l'âge néonatal par une hémorragie à la chute du cordon, dans l'enfance par un saignement lors de la chute des dents de lait, à la puberté par des ménorragies chez la fille. Il peut rester inaperçu et n'apparaître qu'à l'âge adulte suite à un traumatisme ou à un acte chirurgical [6].

**Tableau XI : Prévalence des déficits sévères en facteurs de coagulation dans le monde [1]**

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

### B. Physiologie

Le FVII ou « proconvertine » est une glycoprotéine synthétisée exclusivement par le foie, appartenant à la famille des sérines protéases. Il forme avec les facteurs II, IX et X les facteurs de coagulation vitamine K dépendants et avec les facteurs II, V et X le complexe prothrombinique [7–8].

Il est présent dans le plasma à une concentration qui varie entre 0,35 et 0,60 mg/l pour une activité coagulante normale comprise entre 70 et 140 %. Sa demi-vie est extrêmement courte (4–6 heures). Le FVII circule dans le plasma sous deux formes : principalement sous forme de zymogène monocaténaire inactif et en partie sous forme bicaténaire libre qualifiée de zymogène-like, qui est peu active. A l'état physiologique, 1 % de FVII circule en permanence sous forme bicaténaire libre. La forme liée au FT est la forme enzymatique active [4, 9].

#### 1. Gène du facteur VII

Le F7 est situé sur le chromosome 13 en position q34–qter à seulement 2,8 kilobases en amont du gène du facteur X (F10). Il s'étend sur seulement 12 800 paires de bases (figure 4). La séquence nucléotidique de l'ADN génomique est connue depuis 1987 grâce à O'Hara *et al.* [10, 11].

Les séquences codantes se répartissent en neuf exons : les exons 1 et 2 codent pour le peptide signal ; l'exon 3 code pour le propeptide et le domaine contenant les résidus gamma carboxylés ; l'exon 4 code pour la courte région hydrophobe ; les exons 5 et 6 codent pour les domaines EGF1 et EGF2 ; et les exons 7 à 9 codent pour le domaine catalytique (figure 4) [11].

Nous observons une grande similitude avec les autres facteurs vitamine K-dépendants au niveau des exons comme des introns. Ainsi, le nombre et la phase ou agencement du cadre de lecture exonique dicté par les introns sont similaires à celles des introns des gènes des facteurs IX, X, protéine C et des trois premiers introns du gène du facteur II. En revanche, au niveau de la taille et de la séquence proprement dite des introns, nous observons de nombreuses

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

différences. Les séquences « alu » des gènes du facteur IX et de la protéine C ne sont pas retrouvées sur le F7 et inversement les 5 « imperfect tandem repeats » situés au niveau des introns 1, 2 et 3 de la jonction exon-intron 8 et de l'exon 9 ne sont présents ni sur le gène du facteur IX ni sur celui de la protéine C [11].

Le promoteur est original car il ne possède ni les séquences TATA ni CAAT classiquement retrouvées respectivement dans 80 % et 30 % des promoteurs des gènes de classe II des systèmes eucaryotes (figure 5). L'absence de séquence CAAT est d'autant plus singulière que la CAAT box est l'élément capital de transcription des gènes d'autres facteurs de coagulation vitamine K-dépendants comme le facteur IX ou le facteur X. Le site majeur de transcription du F7 a été localisé en position 51, à proximité des sites de transcription des facteurs Sp1 et HNF-4 (respectivement localisés au niveau des nucléotides 100 à 94 et 63 à 58) [11-12].

L'ARN messenger est essentiellement retrouvé au niveau des hépatocytes. Il subit un épissage alternatif. En effet 90 % de l'ARN messenger du F7 isolé du tissu du foie humain ne contient pas l'exon 2 générant une molécule dont la séquence du peptide preproleader est de 38 contre 60 acides aminés [11, 13].

## Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille

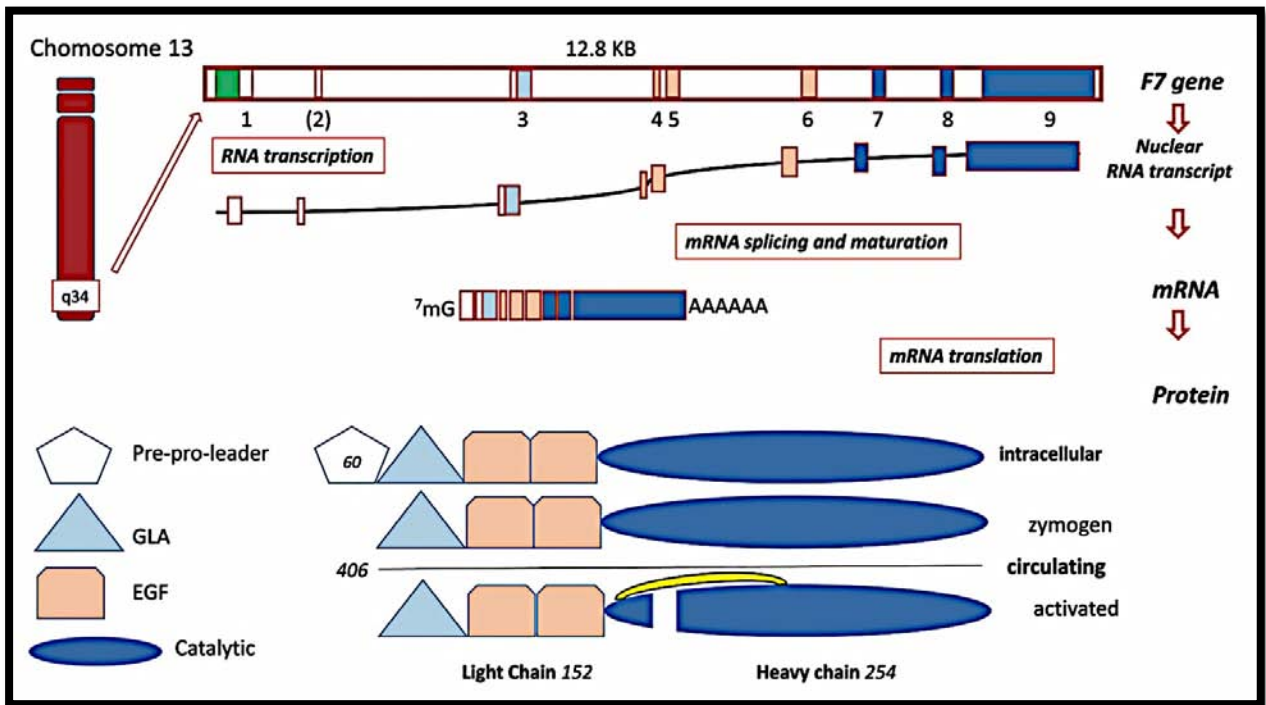


Figure 4 : Différentes étapes du F7 au facteur VII activé [14]

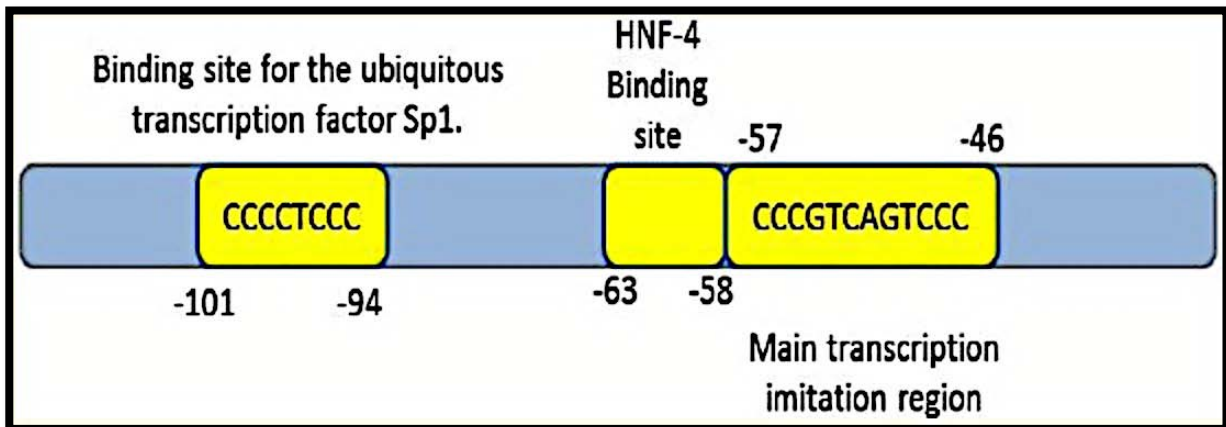


Figure 5 : Structure de la séquence promotrice du F7 [15]

## 2. Structure du facteur VII

Le FVII est synthétisé par l'hépatocyte sous forme d'un précurseur, chaîne polypeptidique composée de 466 acides aminés dont il existe trois isoformes : a, b et c issues de différents épissages alternatifs respectant chacune le cadre de lecture. L'isoforme b est la forme la plus

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

abondante au niveau de l'ARN hépatique. Elle est de longueur intermédiaire car elle présente une exclusion de l'exon 2 raccourcissant le propeptide de vingt-deux résidus. Le résidu numéro 1 est la méthionine codée par le codon d'initiation au niveau du peptide signal [4].

Lors des étapes de sécrétion, le peptide signal et le propeptide sont clivés pour générer le FVII mature circulant de 406 acides aminés [4].

La protéine mature est un zymogène d'une sérine protéase monocaténaire, avec un poids voisin de 50 kilodaltons (kDa). Elle se compose d'une seule chaîne et comprend successivement depuis l'extrémité NH<sub>2</sub> terminale : un domaine Gla comptant les dix résidus acide gamma carboxy-glutamique (résidus 61–96), dont le nom dérive de sa richesse en acide glutamique. Ce domaine est suivi de deux domaines de structure analogue à celle du facteur de croissance épidermique : EGF1 (résidus 106–146) et EGF2 (résidus 147–188). Les domaines EGF1 et EGF2 jouent un rôle important dans la liaison au FT. Enfin, nous trouvons le domaine catalytique qui comporte la triade classique : histidine<sup>253</sup>, aspartate<sup>302</sup> et sérine<sup>404</sup> (figure 6) [4, 11].

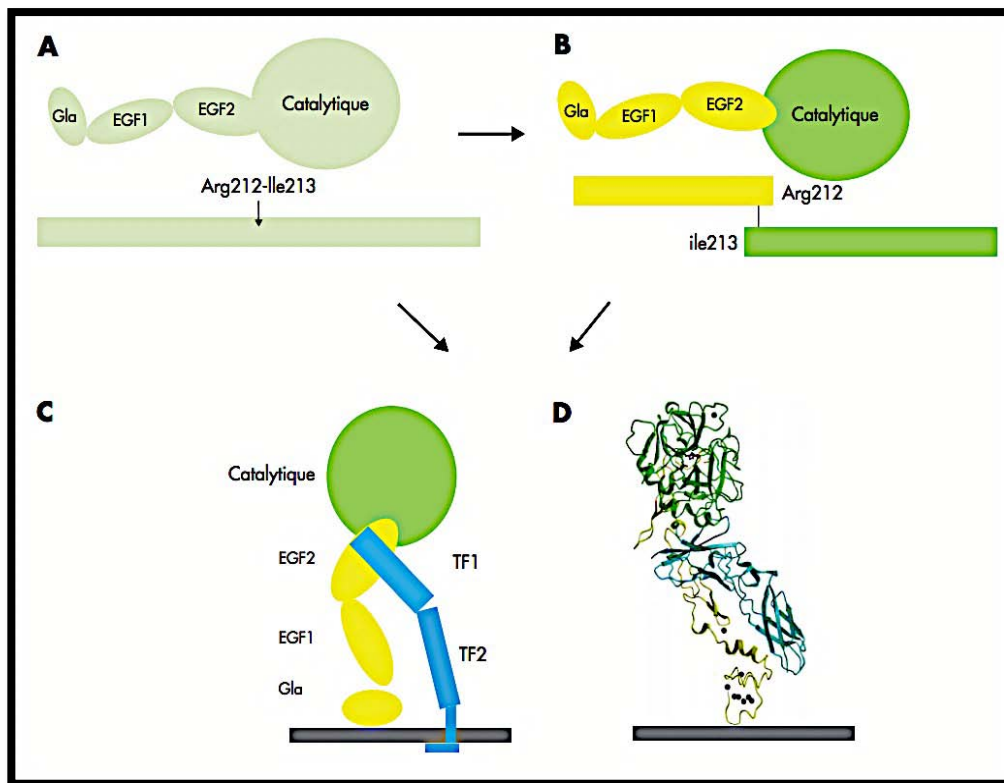
Le FVII subit au niveau de l'hépatocyte plusieurs modifications post-traductionnelles : la gamma-carboxylation de dix résidus glutamine (résidus 66, 67, 74, 76, 79, 80, 85, 86, 89, 95) qui lui confère la propriété de se lier aux phospholipides membranaires par l'intermédiaire d'ions calcium et la glycosylation de quatre résidus : les sérines 112 et 120 au niveau de l'atome d'oxygène et les asparagines 205 et 382 au niveau de l'atome d'azote [11].

Le passage de la forme zymogène à la forme active résulte du clivage du FVII au niveau de la liaison peptidique arginine (résidu 212) et isoleucine (résidu 213) (Arg<sup>212</sup>-Ile<sup>213</sup>) par différentes protéases. L'extrémité N-terminale du domaine protéase (Ile 213) s'insère ensuite au niveau du site actif pour former avec l'asparagine<sup>403</sup> le pont salin caractéristique des sérines protéases proches de la trypsine. Ce pont stabilise le site actif du FVII activé (FVIIa) et notamment le résidu catalytique sérine<sup>404</sup>. Le FT accroît l'activité enzymatique du complexe FVIIa/FT vraisemblablement par l'intermédiaire de modifications conformationnelles du site actif du FVIIa [11].

## Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille

Le FVIIa se compose de deux chaînes réunies par un unique pont disulfure entre les cystéines 195 et 322 : la chaîne légère de 17 kDa comprend le domaine Gla, la courte région hydrophobe et les domaines EGF1 et EGF2 ; la chaîne lourde de 28 kDa porte le site catalytique [11].

Le schéma A (figure 6) illustre la forme inactive circulante (zymogène monocaténaire). Le schéma B illustre la forme peu active circulante (zymogène-like, bicaténaire libre). Les schémas C et D montrent la forme active complexée au FT (enzyme bicaténaire liée). Après activation du FVII, la chaîne légère est colorée en jaune alors que la chaîne lourde est colorée en vert soutenu. Le FT est coloré en bleu. La bicouche phospholipidique des membranes des plaquettes ou cellules endothéliales est symbolisée par une barre grise [4].



**Figure 6 : Structure du facteur VII et du complexe facteur tissulaire–facteur VII activé [4]**

### **3. Physiologie de la coagulation plasmatique**

#### **3.1) Définitions**

Toute rupture de l'intégrité du circuit vasculaire à l'origine d'une fuite sanguine déclenche une série de processus cellulaires et biochimiques, assurant l'obturation de la brèche et le contrôle de l'hémorragie. L'hémostase répond à l'ensemble de ces mécanismes physiologiques et comprend trois étapes intriquées et interdépendantes : hémostase primaire, première étape d'urgence du contrôle hémorragique, conduisant à la formation du thrombus plaquettaire en une durée de 3 à 5 minutes ; hémostase secondaire ou coagulation plasmatique, dont le rôle est de consolider le thrombus plaquettaire par la constitution d'un réseau protéique de fibrine en une durée de 5 à 10 minutes ; fibrinolyse assurant secondairement la dégradation enzymatique de la masse fibrinoplaquettaire à l'issue de la réparation vasculaire en une durée de 48 à 72 heures. L'ensemble de ces processus est étroitement régulé par la mise en œuvre d'un système très complexe d'activateurs et d'inhibiteurs permettant à l'hémostase de se développer au foyer même de la brèche vasculaire sans extension à distance [16].

La coagulation plasmatique est une cascade complexe de réactions protéolytiques par des protéases à sérine dont l'activité est finement régulée dans le temps et l'espace. Il s'agit d'un phénomène de surface se déroulant à la surface des cellules apportant à la fois des phospholipides chargés négativement à la face externe de leur membrane et des récepteurs pour les acteurs protéiques circulants (en particulier les plaquettes). Le calcium sert de pont entre les molécules chargées négativement et est donc essentiel à chacune des étapes [17-18].

La coagulation a pour but la consolidation du thrombus plaquettaire formé lors de l'hémostase primaire. Elle a pour élément clé une enzyme, la thrombine. Elle s'agit de l'enzyme qui clive le fibrinogène en fibrine. Cette dernière se polymérise en créant un réseau qui constitue la trame du caillot fibrinocruorique (figure 7) [17-18].

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

Cette cascade enzymatique subit une auto-amplification très importante limitée par la présence des inhibiteurs de la coagulation [19].

Historiquement, la coagulation a été décrite selon deux voies d'activation dont le point de convergence est l'activation du facteur X : la voie intrinsèque (ou phase contact) qui s'active au contact de surfaces anioniques (paroi de verre ou Kaolin) et la voie extrinsèque déclenchée par le FT sous-endothélial exposé après la lésion vasculaire, qui va se lier au FVIIa plasmatique (figure 8) [17].

In vivo, la cascade de la coagulation commence par une seule voie, celle du FT/FVII (figures 9 et 10). Ceci peut être expliqué par le fait que nous n'observons pas de problème de saignement chez les patients déficients en facteur XII, prékallicroïne (PK) ou kininogènes de haut poids moléculaire (KHPM) alors que le TCA est très allongé. D'autre part, les patients déficients en FVII ont généralement un problème de saignement malgré une voie intrinsèque normale et le FVII peut activer le facteur IX alors qu'ils appartiennent à deux voies différentes. Ceci a conduit à la conclusion que le rôle de la voie endogène est mineur in vivo. La voie exogène est par contre plus rapide et joue un rôle majeur [20].

Le concept actuel de la coagulation comporte une dynamique en trois phases : une phase d'initiation, qui conduit à la génération de faibles traces de thrombine à la surface des cellules exprimant le FT ; une phase d'amplification qui aboutit à l'accumulation de facteurs activés à la surface des plaquettes ; puis une phase de propagation comportant l'assemblage de larges complexes enzymatiques à la surface des plaquettes et la génération « explosive » de fortes concentrations de thrombine induisant la formation d'un caillot stable [18].

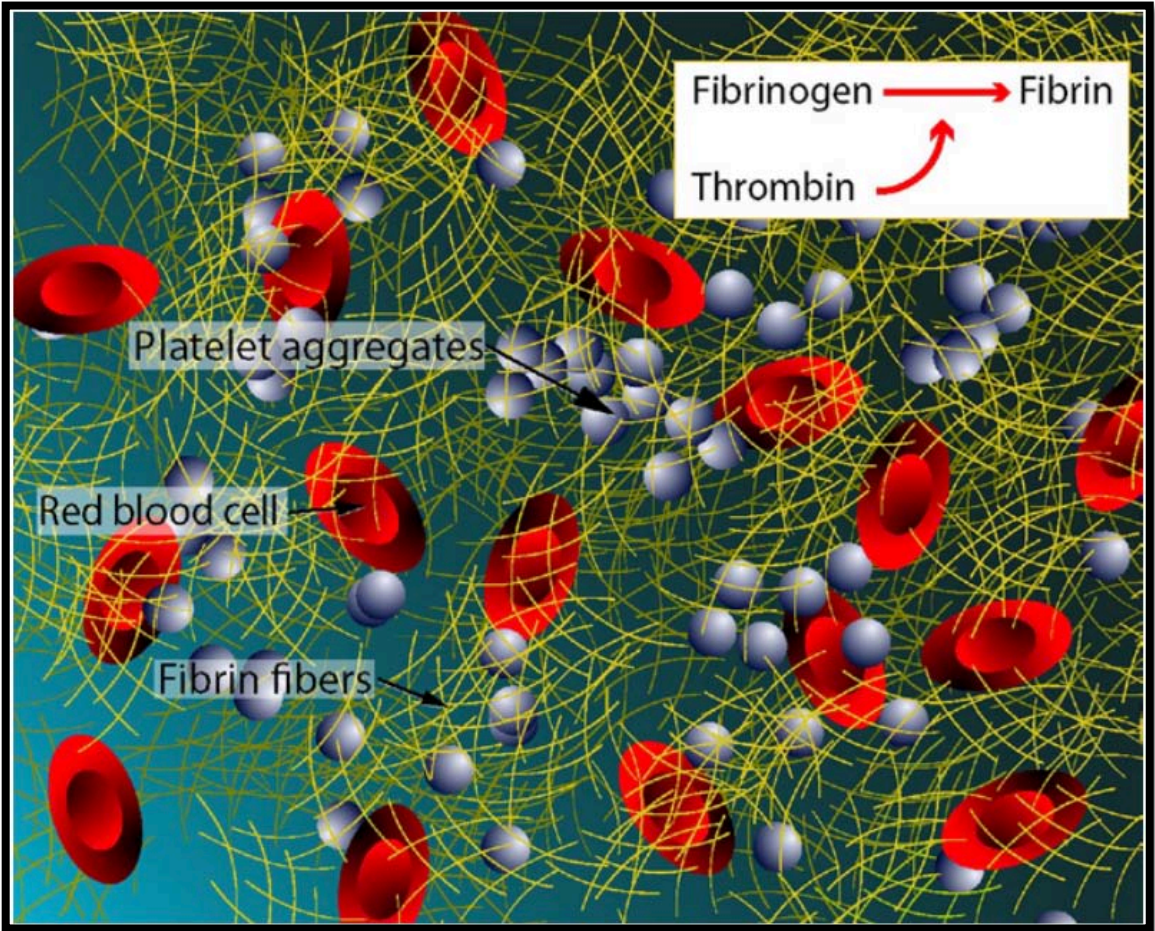


Figure 7 : Thrombus rouge consolidé par son réseau de fibrine [21]



Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille

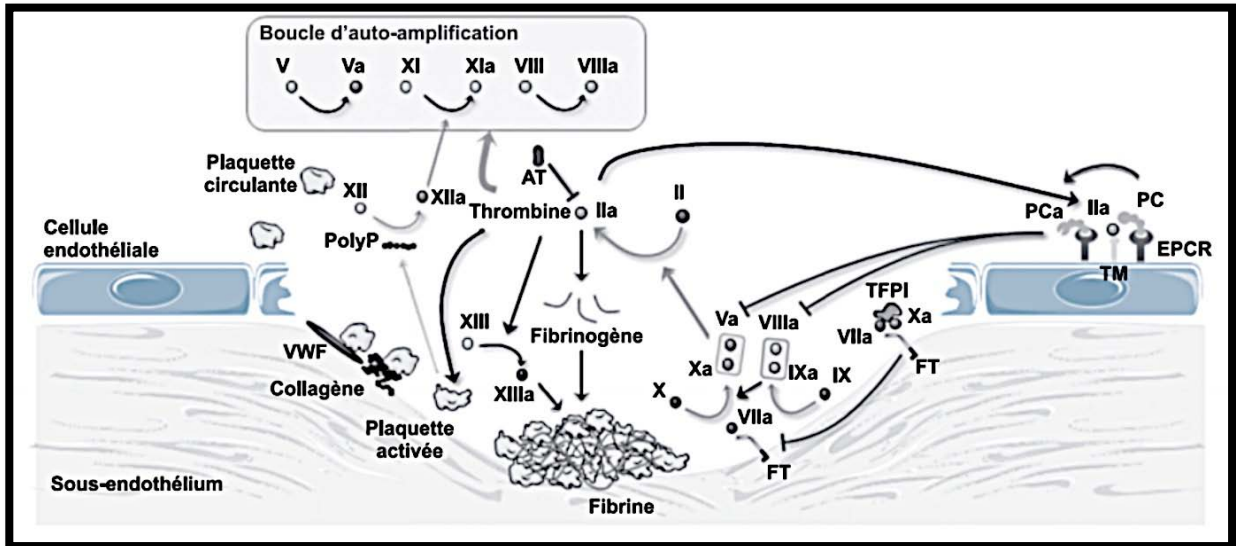


Figure 9 : Coagulation plasmatique in vivo [17]

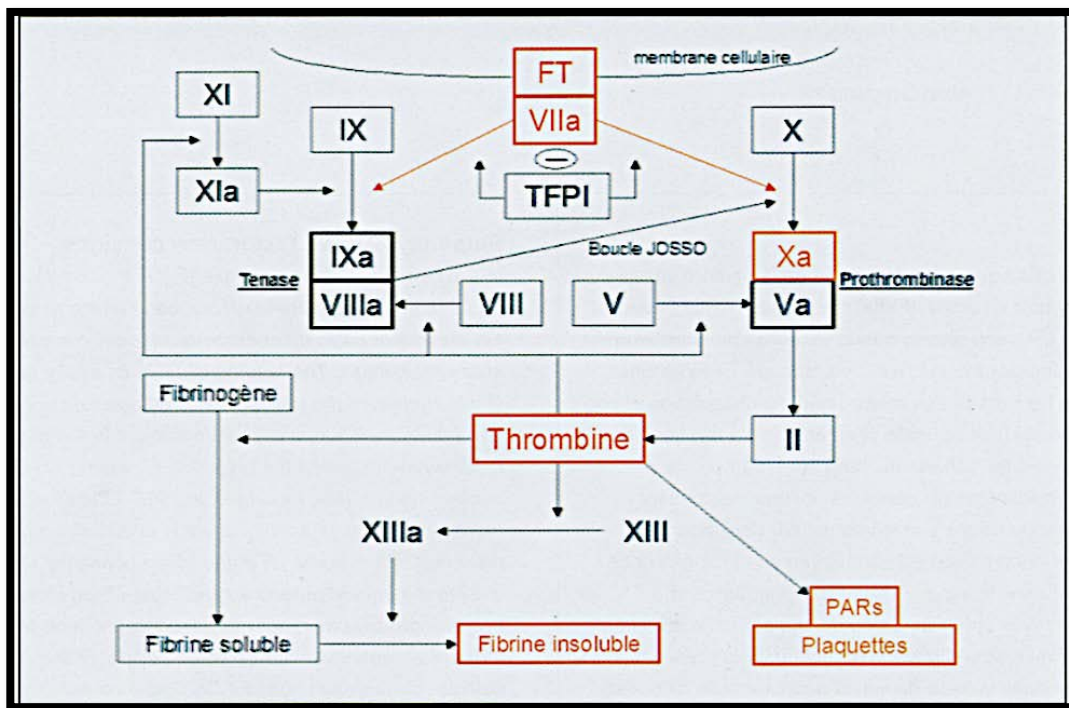


Figure 10 : Schématisation du modèle actuel de la coagulation plasmatique [23]

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

### **3.2) Les acteurs de la coagulation plasmatique**

#### **a) Les facteurs de coagulation**

Les facteurs de coagulation sont des protéines plasmatiques participant au processus de la coagulation, divisibles en trois groupes différents : les protéines à activité enzymatique, les protéines dénuées d'activité enzymatique mais servant de cofacteurs et les protéines ayant un rôle de substrat [16].

Ces protéines plasmatiques ont été initialement reconnues par défaut au cours de pathologies hémorragiques héréditaires liées à un déficit de synthèse. Elles ont été ensuite isolées, purifiées et leurs gènes ont été séquencés, ce qui a permis l'étude de leur régulation génétique et pour certaines leur synthèse par voie recombinante [16].

Elles sont au nombre de 12 et bien qu'elles aient chacune un nom usuel, un numéro en chiffre romain leur a été attribué selon la nomenclature internationale (tableau XII). Le facteur activé est désigné par son numéro suivi du suffixe « a » [16].

Les facteurs de coagulation sont synthétisés au niveau du foie par l'hépatocyte, et toute insuffisance hépatocellulaire sévère entraîne une diminution globale des facteurs de coagulation par défaut de production [16].

Chaque facteur de la coagulation est défini par son activité coagulante évaluée par des tests in vitro de la coagulation et par son activité antigénique évaluée par le dosage de la protéine. Un défaut fonctionnel se traduit ainsi par une diminution de l'activité coagulante avec conservation de l'activité antigénique [16].

**Tableau XII : Les facteurs de coagulation [22]**

|             | Facteurs plasmatiques  | Principal lieu de synthèse  | Vitamine K dépendant | Demi-vie |
|-------------|--|---|----------------------|----------|
| <b>I</b>    | Fibrinogène  | Foie  | Non                  | 4-6 j    |
| <b>II</b>   | Prothrombine   | Foie  | Oui                  | 3-4 j    |
| <b>III</b>  | Facteur tissulaire ou thromboplastine tissulaire   | Certaines cellules comme les fibroblastes, celles des muscles lisses... | Non                  | ---      |
| <b>IV</b>   | Calcium (Ca <sup>2+</sup> )  | Alimentation  | ---                  | ---      |
| <b>V</b>    | Proaccélérine, accélérateur de la globuline ou facteur Leiden  | Foie  | Non                  | 15-24 h  |
| <b>VI</b>   | Phospholipides tissulaires   | ---   | ---                  | ---      |
| <b>VII</b>  | Proconvertine, SPCA, ou autoprothrombine   | Foie  | Oui                  | 4-6 h    |
| <b>VIII</b> | Facteur anti-hémophilique A ou cofacteur plaquettaire I  | Foie  | Non                  | 10-14 h  |
| <b>IX</b>   | Facteur anti-hémophilique B, facteur Christmas, cofacteur plaquettaire II ou composant plasmatique de la thromboplastine | Foie  | Oui                  | 20-28 h  |
| <b>X</b>    | Facteur Stuart-Prower ou autoprothrombine III  | Foie  | Oui                  | 48-60 h  |
| <b>XI</b>   | Facteur anti-hémophilique C, précurseur de la thromboplastine plasmatique (PTA) ou facteur Rosenthal                     | Foie  | Non                  | 48 h     |
| <b>XII</b>  | Facteur contact ou facteur Hageman   | Foie  | Non                  | 50-70 h  |
| <b>XIII</b> | Facteur stabilisant de la fibrine ou facteur Laki-Lorand   | Foie  | Non                  | 3-7 j    |

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

### **a.1 Les précurseurs enzymatiques**

Les facteurs vitamine K-dépendants (facteurs II, VII, IX et X) d'une part, et les facteurs contacts (facteurs XI, XII et PK) d'autre part, circulent dans le plasma sous la forme d'un précurseur enzymatique inactif ou proenzyme. Ils possèdent un site actif protéolytique au niveau de la région C terminale, qui est masqué tant que la molécule n'est pas activée. Ce domaine catalytique est caractérisé par une séquence précise d'acides aminés comportant notamment un résidu sérine dans une conformation spatiale particulière, d'où leur nom de sérine-protéase. L'activation consiste en une hydrolyse partielle de la molécule démasquant le site sérine-protéase. Le facteur activé a ainsi la capacité d'activer par hydrolyse un autre facteur dans une véritable cascade enzymatique [16].

La vitamine K est nécessaire à l'acquisition des propriétés fonctionnelles des facteurs II, VII, IX et X dénommés ainsi facteurs vitamine K-dépendants. Le rôle de la vitamine K consiste en une carboxylation des résidus d'acide glutamique de la partie N terminale de la chaîne polypeptidique. La carboxylation est nécessaire à la fixation du calcium, véritable pont entre la chaîne polypeptidique et la surface phospholipidique plaquettaire ou tissulaire. En l'absence de vitamine K, le foie libère des facteurs décarboxylés très faiblement actifs [16].

La fixation des sérines protéases procoagulantes à la surface des phospholipides confère trois types d'avantages au processus de coagulation : un accroissement de la concentration accélérant les interactions entre les différents facteurs, une restriction locale de l'activation de la coagulation, une protection des enzymes procoagulantes vis-à-vis des inhibiteurs circulants de la coagulation [16].

Les facteurs contacts (facteurs XI, XII et PK) dont la synthèse ne dépend pas de la vitamine K sont essentiellement définis par leur rôle dans le développement de la coagulation du plasma in vitro. En effet, leur activation est déclenchée par le contact avec une surface non mouillable (verre du tube par exemple) ou chargée négativement (sous-endothélium). Il semble que leur rôle dans l'hémostase physiologique soit mineur, et bien que leur déficit congénital perturbe

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

grandement les tests de coagulation, les sujets atteints ne présentent pas de manifestations hémorragiques. En revanche, les facteurs contacts participent aux processus de la fibrinolyse et de l'inflammation, tous deux étroitement reliés au système de la coagulation [16].

### **a.2 Les cofacteurs**

#### **a.2-1 Le facteur tissulaire**

Le FT humain est une glycoprotéine transmembranaire de 47 kDa, appartenant à la classe 2 de la superfamille des récepteurs de cytokines. Il est composé de 263 ou 261 acides aminés en fonction du site de clivage du peptide signal. Il comporte un domaine extracellulaire composé des résidus 1-219, un segment transmembranaire (résidus 220-242) et un petit domaine cytoplasmique de vingt acides aminés (résidus 243-263) [24].

L'étude par immunohistochimie de l'expression cellulaire du FT a permis d'identifier trois types de cellules dans l'organisme : celles qui ne produisent pas de FT comme les globules rouges, les lymphocytes, les polynucléaires et les plaquettes ; celles qui en produisent de façon constitutive et celles dont la production de FT est inductible (monocytes et cellules endothéliales) [24].

Le FT est exprimé de manière constitutive par de nombreuses cellules de l'organisme, où il est inséré dans la bicouche lipidique de celles-ci (figure 11). Il est trouvé en grande quantité dans le poumon et le cerveau. Il est aussi exprimé par les cellules des capsules de différents organes comme le foie, la rate, le rein, par les cellules de l'épiderme et celles des muqueuses intestinales et urinaires. Dans les vaisseaux, le FT est trouvé au niveau des fibroblastes de l'adventice. Son expression dans les cellules musculaires lisses de la média est faible et inconstante. La répartition constitutive du FT est telle que celui-ci n'est exprimé qu'au niveau des cellules non en contact normalement avec le sang. La topographie de cette répartition constitue en quelque sorte une enveloppe hémostatique protectrice prête à induire l'activation de la coagulation en cas de brèche vasculaire [24].

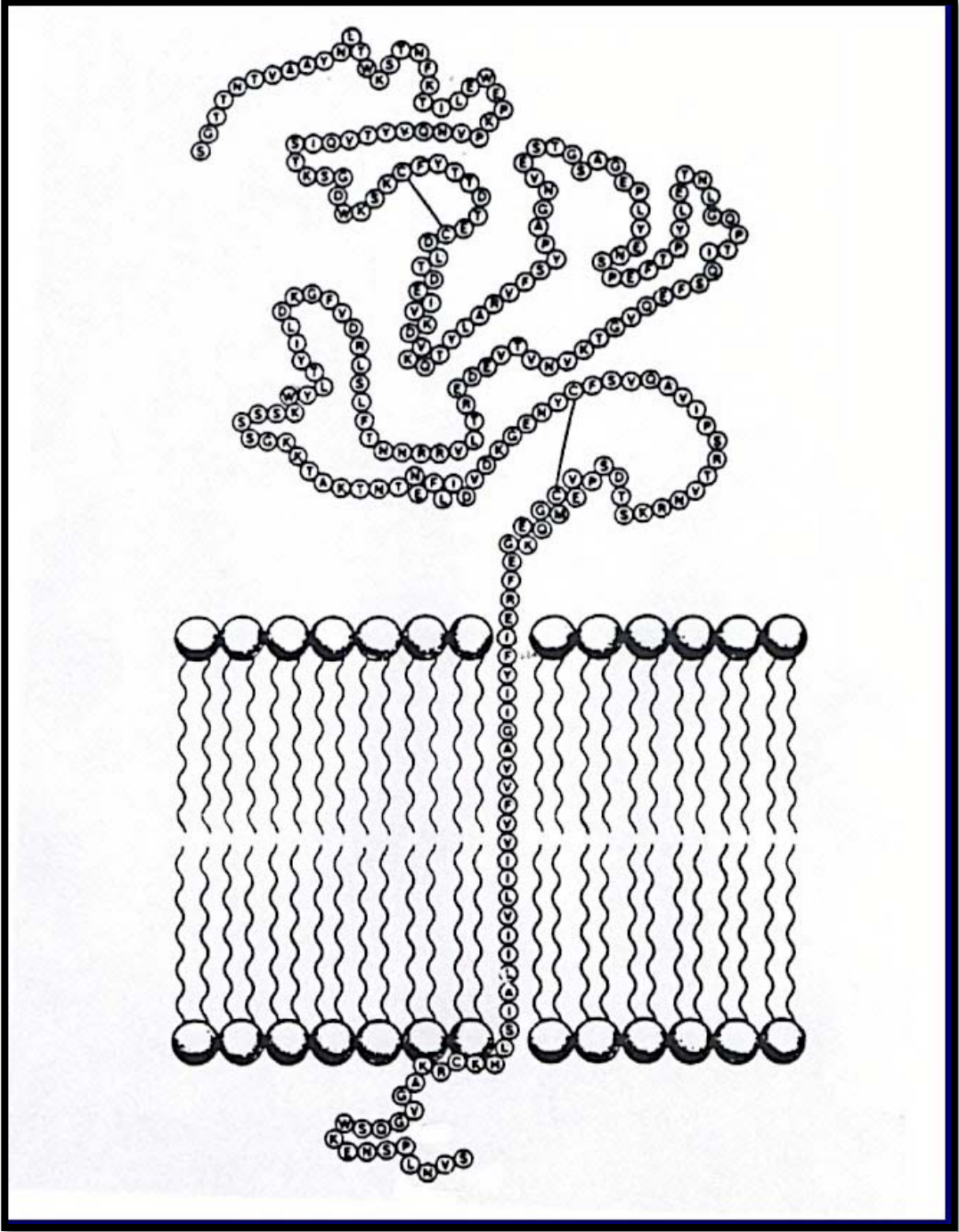


Figure 11 : Structure du facteur tissulaire, inséré dans la bicouche lipidique des cellules qui l'expriment [25]

---

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

### **a.2-2 Le facteur VIII ou anti-hémophilique A**

Ce facteur circule lié de manière non covalente au facteur von Willebrand. Sa concentration est de 0.1 µg/ml et sa demi-vie est de 15 heures. Cette liaison le protège contre la dégradation protéolytique par la protéine C activée et augmente sa sensibilité à l'action d'activation de la thrombine. Son gène se trouve au niveau du chromosome X et le principal site d'expression est le foie [26].

### **a.2-3 Le facteur V ou proaccélérine**

Il s'agit d'une grande chaîne glycoprotéique présente au niveau du plasma et des granules alpha des plaquettes. Il s'agit d'un cofacteur dont la structure et la fonction sont similaires à ceux du facteur VIII. Sa concentration est de 7 µg/ml et sa demi-vie est de 15 à 36 heures. Son gène se trouve au niveau du chromosome 1. Il est exprimé au niveau du foie, des lymphocytes et des mégacaryocytes. Il est inactivé par la protéine C activée en présence de calcium et de surfaces électronégatives. La résistance à l'action de la protéine C activée est associée à un risque élevé de thromboses veineuses [26].

### **a.3 Le substrat : fibrinogène**

Le fibrinogène joue un rôle de substrat sans activité enzymatique ou catalytique propre. Il s'agit du substrat final de la coagulation, hydrolysé par la thrombine qui le transforme en chaînes insolubles de fibrine. Le fibrinogène est synthétisé par l'hépatocyte et son taux plasmatique est de l'ordre de 2 à 4 g/l, taux accru lors des états infectieux ou inflammatoires, ou bien diminué par consommation excessive dans certains états pathologiques : coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou fibrinolyse primitive [16].

Il s'agit d'un polypeptide formé de six chaînes identiques deux à deux, reliées par des ponts disulfures. L'effet hydrolytique de la thrombine permet la polymérisation des chaînes de fibrinogène en gel de fibrine [16].

Le fibrinogène intervient également au niveau de l'hémostase primaire, permettant l'agrégation des plaquettes entre elles en se fixant sur son récepteur membranaire GpIIb/IIIa [16].

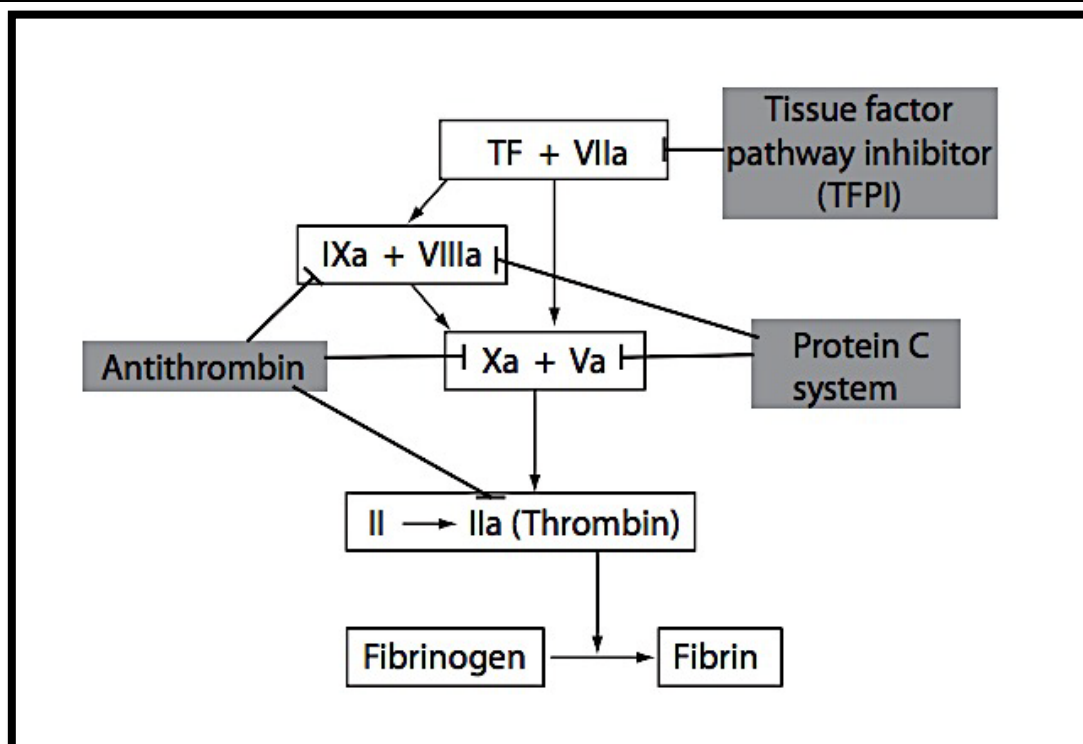
### **a.4 Les inhibiteurs**

L'inhibition de la coagulation repose principalement sur trois systèmes : l'antithrombine, la voie de la protéine C et la protéine S et le facteur inhibiteur de la voie tissulaire (TFPI) (figure 12) [27].

#### **a.4-1 L'antithrombine**

Appelée également cofacteur de l'héparine, l'antithrombine est un inhibiteur physiologique capital de la coagulation plasmatique, capable d'inhiber de façon stoechiométrique de nombreuses sérine protéases : facteurs II, X, IX, VII, XI et XII activés, de façon irréversible en se comportant comme un substrat suicide. C'est une glycoprotéine de 58 kDa, appartenant à la superfamille des serpines qui sont des inhibiteurs de protéases. L'acronyme SERPIN correspond en anglais à « SERine Protease INhibitors ». Elle est synthétisée par le foie et sa demi-vie est de 64 à 72 heures. Son gène se trouve au niveau du chromosome 1. Elle existe sous deux formes, selon le site de glycosylation : 90 % sous forme alpha et 10 % sous forme bêta. Cette dernière a une grande affinité pour l'héparine [26, 28-30].

En situation physiologique, l'activité anticoagulante de l'antithrombine se passe à la surface de l'endothélium où elle se lie à des glycosaminoglycanes. L'héparine est un puissant catalyseur de l'interaction de l'antithrombine avec les facteurs de coagulation et ceci par des modifications conformationnelles exposant son site d'action. Cette action augmente la vitesse de l'interaction par 1000 [26, 28-30].



**Figure 12 : Représentation schématique des systèmes majeurs de régulation de la coagulation [31]**

#### **a.4-2 Voie de la Protéine C et la protéine S**

La protéine C exerce une rétroaction négative sur la production de thrombine, selon une cascade d'activation faisant intervenir le complexe thrombine-thrombomoduline comme mécanisme activateur du zymogène synthétisé par le foie, le récepteur endothélial à la protéine C (EPCR) comme modulateur de l'activation et la protéine S libre comme cofacteur de l'activité anticoagulante (figure 13) [32].

La protéine C est une protéine dont la synthèse dépend de la vitamine K. Physiologiquement, elle circule très majoritairement sous la forme d'un zymogène inactif et acquiert une activité sérine protéase une fois clivée par la thrombine. C'est donc la thrombine formée lors de l'activation de la coagulation qui va limiter sa propre génération en activant ce système anticoagulant naturel [33].

## Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille

L'activation de la protéine C par la thrombine est une réaction extrêmement lente qui est considérablement accélérée (20 000 fois) en présence de thrombomoduline, un récepteur endothélial qui agit comme un cofacteur dans ce système. Cette activation de la protéine C par le complexe thrombine/thrombomoduline s'accroît encore d'un facteur 20 lorsque la protéine C est présentée par l'EPCR (figure 14). Après activation, la protéine C activée se détache de la surface, se lie aux phospholipides de la membrane plaquettaire et vient inhiber les facteurs V et VIII activés à la surface des plaquettes. Cet effet est potentialisé par la présence de la protéine S, une autre protéine dont la synthèse requiert la vitamine K (figure 13). La protéine S n'accélère la dégradation des facteur V et facteur VIII activés par la protéine C activée que si elle est sous forme libre dans le plasma. En effet, près de 60 % de la protéine S circule liée par son domaine carboxy-terminal à une protéine du système du complément : la protéine de liaison au C4b (C4b-BP) [33].

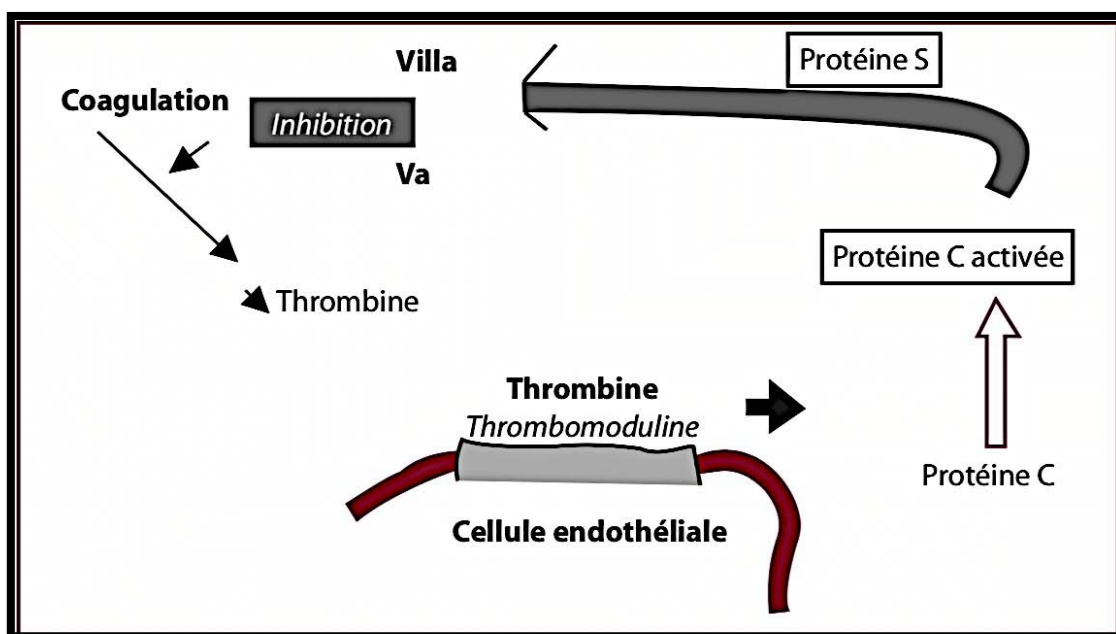


Figure 13 : Système protéine C-protéine S [26]

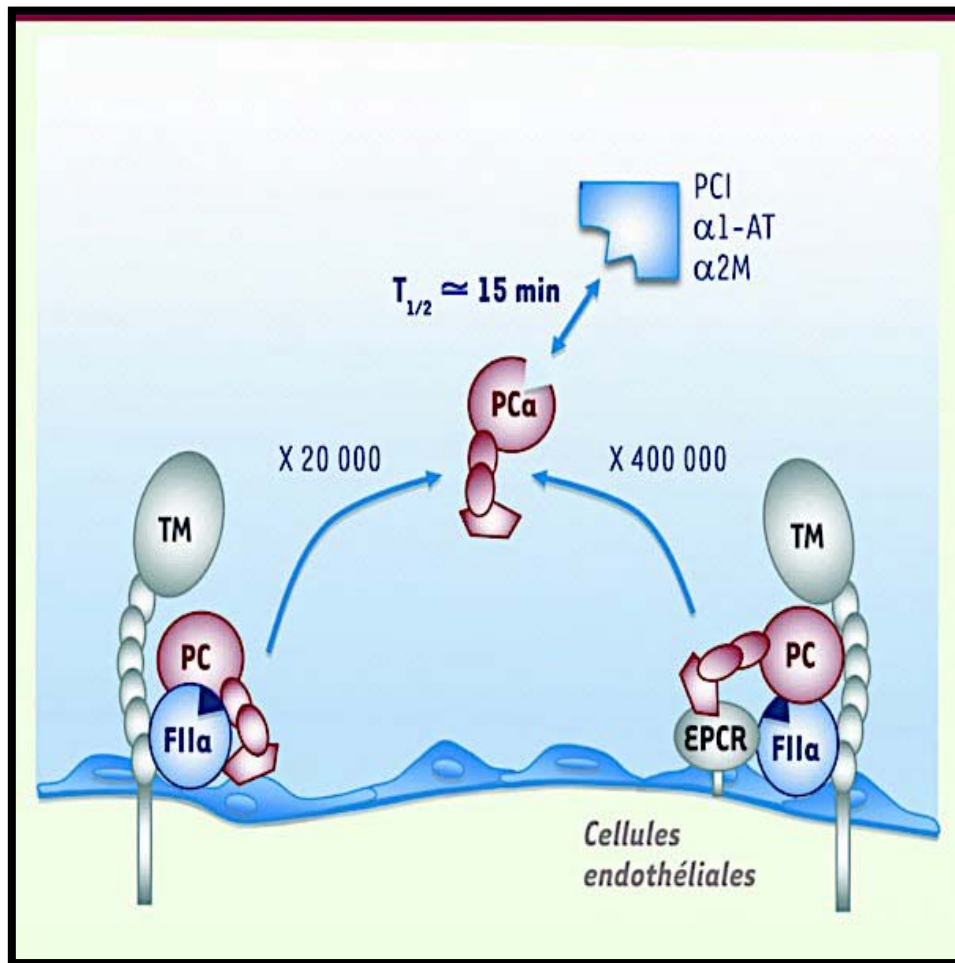


Figure 14 : Activation de la protéine C [33]

#### a.4-3 Le facteur inhibiteur de la voie tissulaire

L'activation initiale de la coagulation implique le FT, le FVII et le facteur X. Cette réaction initiale est rapidement inhibée par le TFPI qui se lie au complexe formé par le FT/FVIIa et le facteur Xa. Ceci se passe en deux étapes (figure 15) : dans une première phase, il y a formation d'un complexe avec le facteur Xa ; la seconde phase se passe sur une surface phospholipidique où le complexe FVIIa/FT va être inhibé par le complexe facteur Xa/TFPI (figure 15) [27].

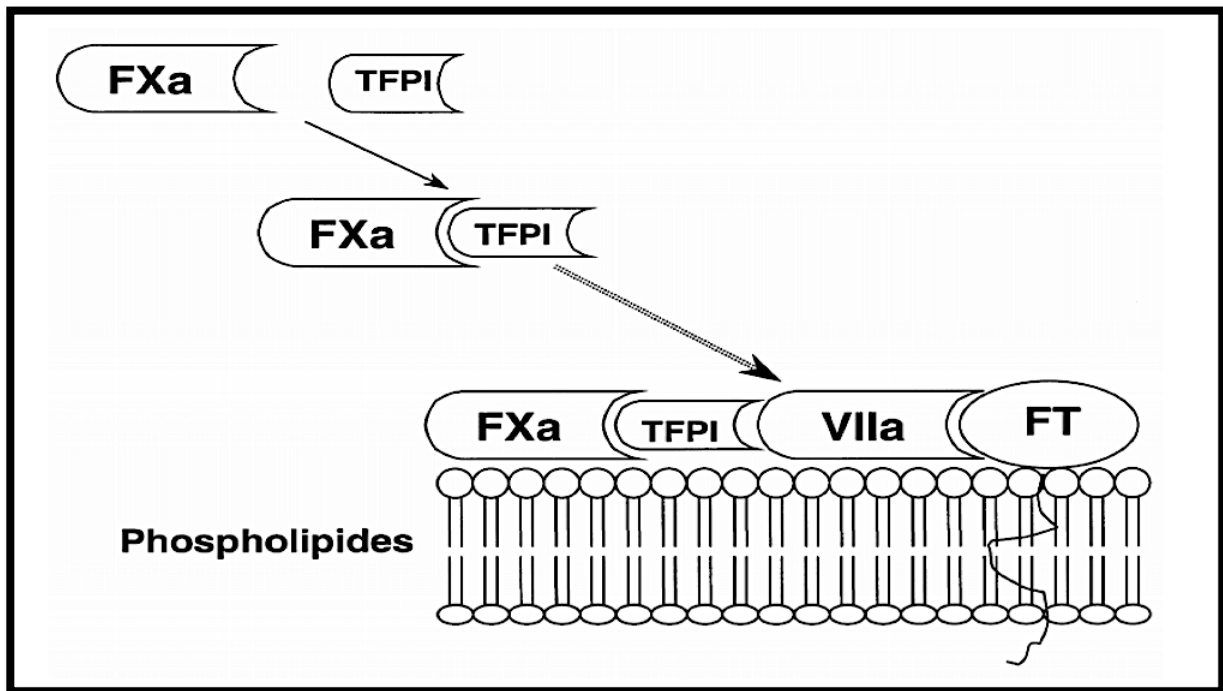


Figure 15 : Mécanismes d'action du facteur inhibiteur de la voie tissulaire [27]

### 3.3) Les étapes de la coagulation in vivo

#### a) Phase d'initiation

Le contact entre deux types de cellules normalement séparées, les cellules sous-endothéliales et les plaquettes est la clef qui amorce le démarrage de la coagulation. Les cellules porteuses du FT entrent en relation avec les éléments sanguins lors d'une lésion endothéliale (traumatisme, rupture de plaque instable). Le FT se lie au FVII et entraîne une modification conformationnelle de celui-ci, sans libération de peptide d'activation, générant ainsi le FVIIa qui va adhérer immédiatement au FT (figure 16). Ce complexe FT/VIIa active à son tour les facteurs IX et X. L'activation directe du facteur X est faible car elle est limitée par le TFPI. L'activation du facteur X par le facteur IXa est faible aussi car elle nécessite la présence d'un cofacteur non présent à cette phase : le facteur VIIIa [18, 34].

## Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille

---

Le facteur Xa s'associe à son cofacteur, le facteur Va, qu'il a lui-même activé ; le calcium est requis pour cette séquence. L'ensemble Va/Xa forme le complexe prothrombinase, fixé à la cellule pariétale porteuse du FT (figure 17). Ce complexe déclenche la transformation de la

prothrombine en thrombine. Cette phase d'initiation ne génère donc que des traces de thrombine. La quantité de thrombine générée ne suffit pas pour produire la fibrine nécessaire à la constitution du caillot, mais permet le déclenchement de la phase d'amplification de la coagulation. Cette phase dure 5-7 minutes (figure 18) [18, 34].

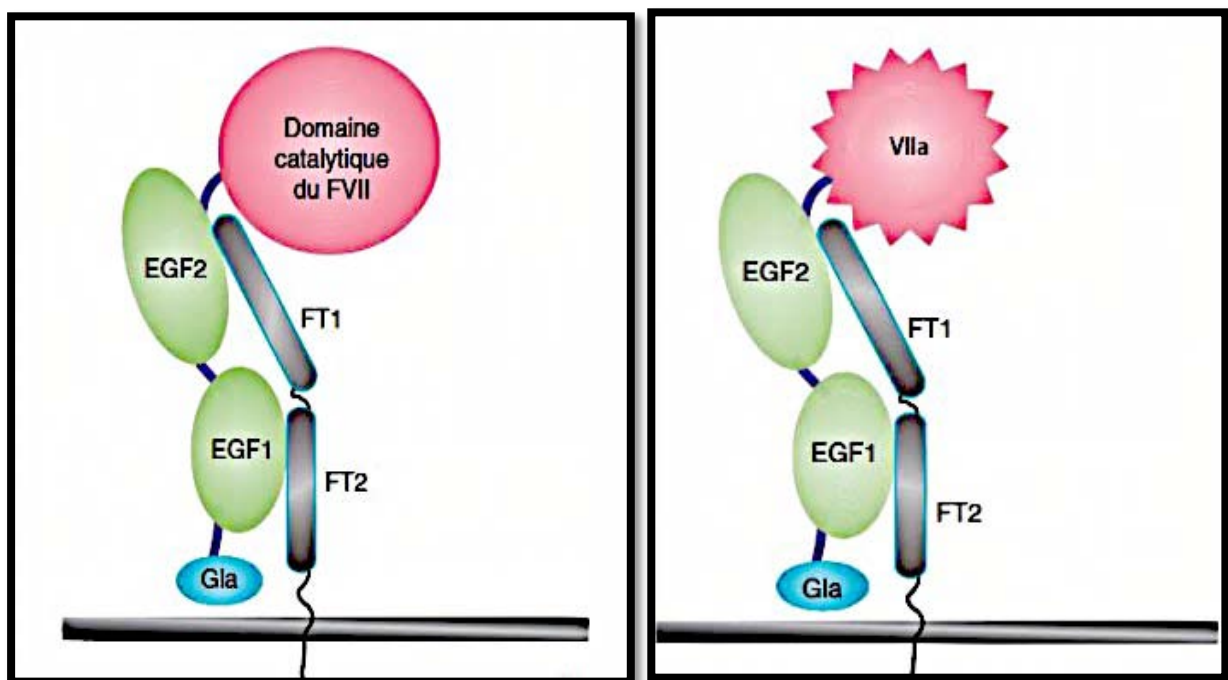


Figure 16 : Activation du FVII [18]

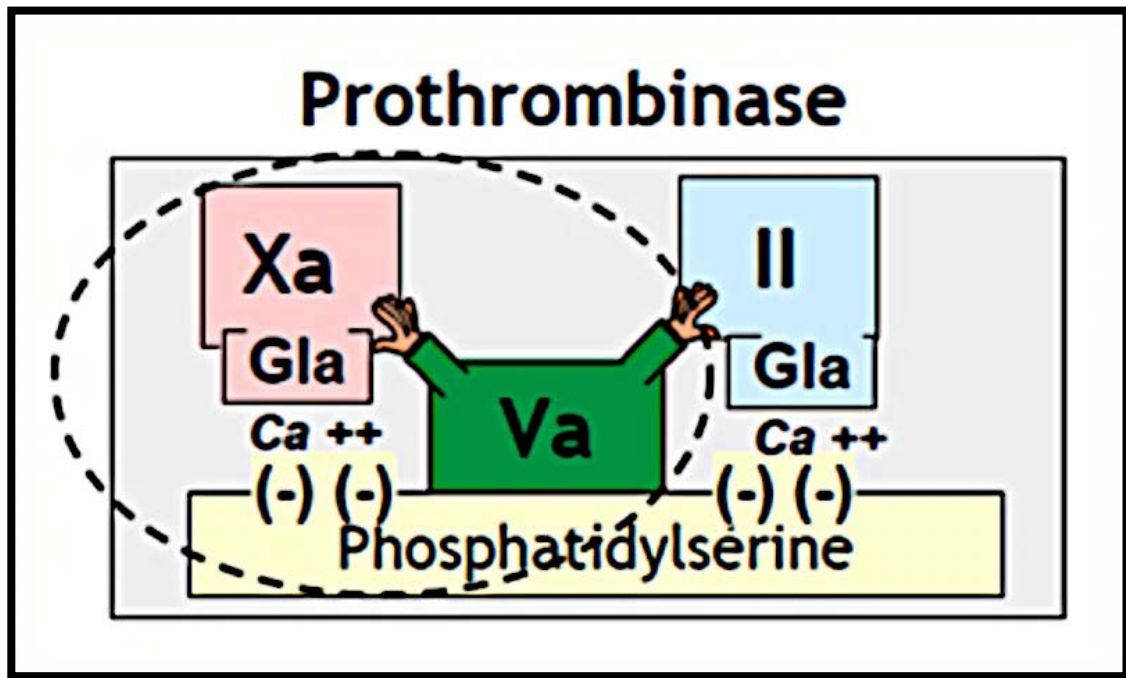


Figure 17 : Complexe prothrombinase [35]

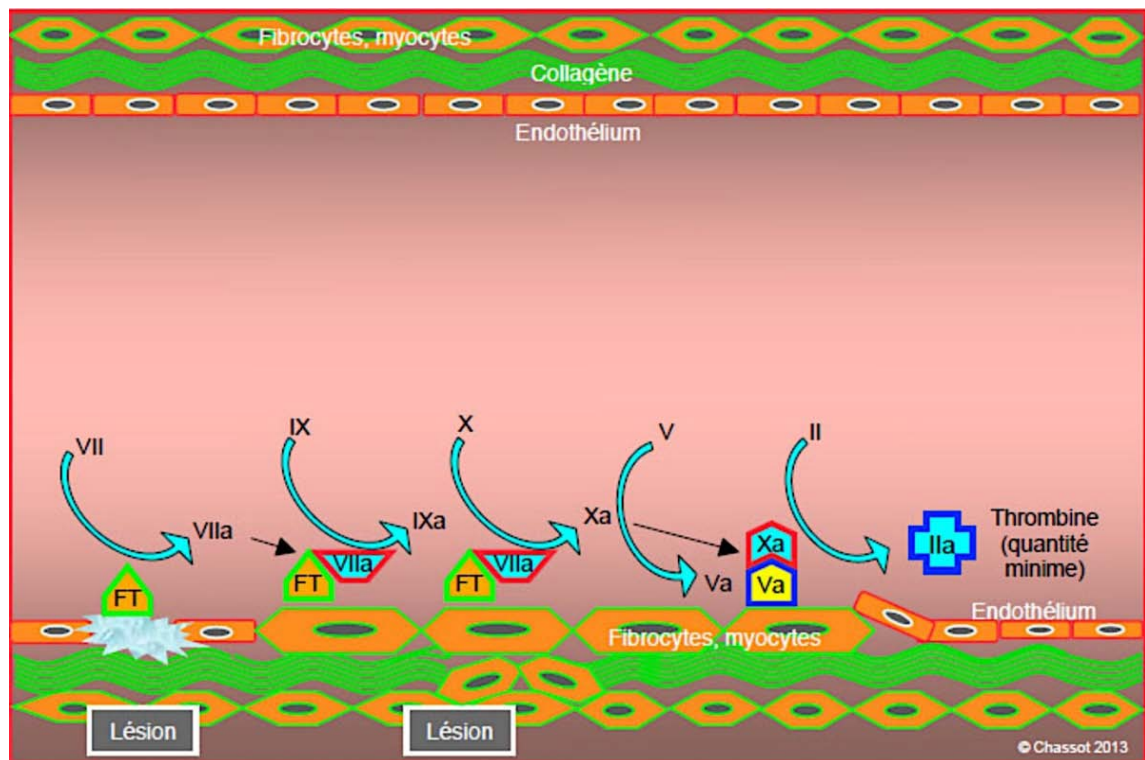


Figure 18 : Phase d'initiation de la coagulation [34]

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

### **b) Phase d'amplification**

Cette phase se déroule à la surface des plaquettes. Elle ne commence que lorsque la lésion vasculaire est suffisante pour que les plaquettes soient activées et que le facteur von Willebrand franchisse la barrière endothéliale et adhère aux cellules porteuses de FT [34].

La thrombine générée en petite quantité pendant la phase d'initiation joue un rôle primordial dans cette étape (figure 19). En effet, la thrombine et à un moindre degré le facteur Xa activent le facteur VIII, celui-ci se sépare du facteur von Willebrand pour se lier aux phospholipides plaquettaires. Le facteur von Willebrand également présent dans les tissus sous-endothéliaux permet l'adhésion de la plaquette sur le site de la lésion vasculaire via son récepteur membranaire : le GPIb-V-IX [18, 34].

La thrombine permet également l'activation des plaquettes par stimulation de leurs récepteurs à la thrombine : protease-activated receptor-1 (PAR-1) (figure 20) ; elles changent de forme et développent des spicules. La thrombine a un autre impact, elle active le facteur XI en facteur XIa, mais aussi le facteur V des plaquettes en facteur Va qui apparaît à la surface des plaquettes et qui forme avec le facteur Xa, le FP3 et le calcium : le complexe prothrombinase [18, 34].

La présence de complexe prothrombinase à la surface des plaquettes crée un système amplificateur, puisqu'il transforme la prothrombine en thrombine, elle-même à l'origine de l'activation plaquettaire. Cette rétroaction positive augmente exponentiellement le nombre de plaquettes activées au niveau de la lésion vasculaire. La présence de calcium est requise pour que le complexe prothrombinase convertisse la prothrombine en thrombine (figure 21) [34].

À la fin de la phase d'amplification se trouvent donc à la surface des plaquettes activées des facteurs de coagulation activés en concentration importante [18].

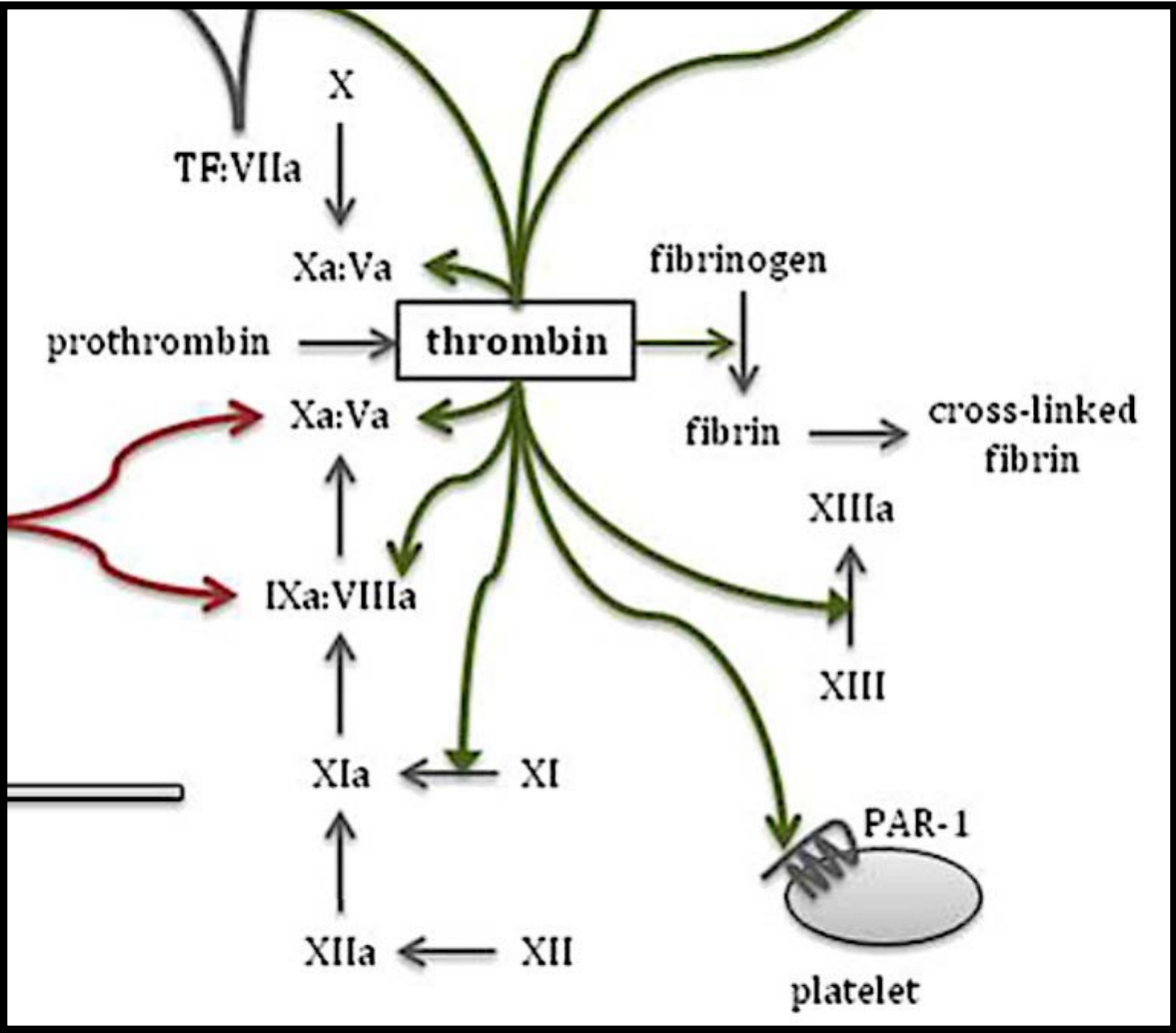


Figure 19 : Rôle central de la thrombine dans la coagulation [36]

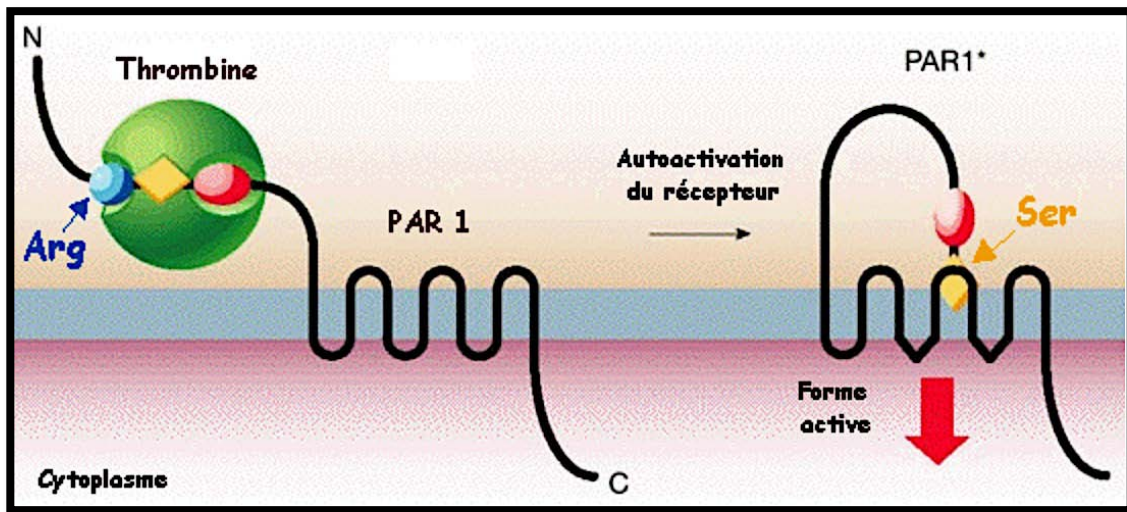


Figure 20 : Activation du récepteur PAR-1 des plaquettes par la thrombine [37]

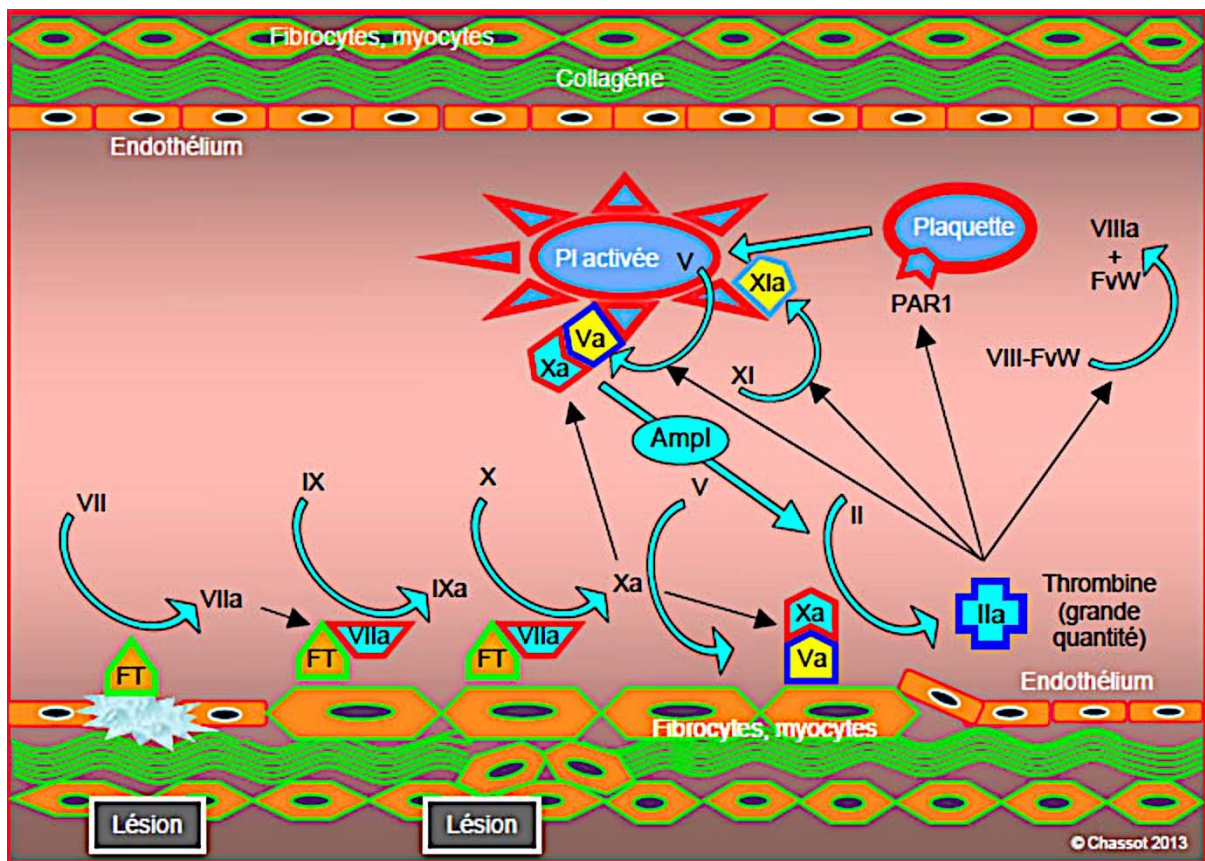


Figure 21 : Phase d'amplification de la coagulation [34]

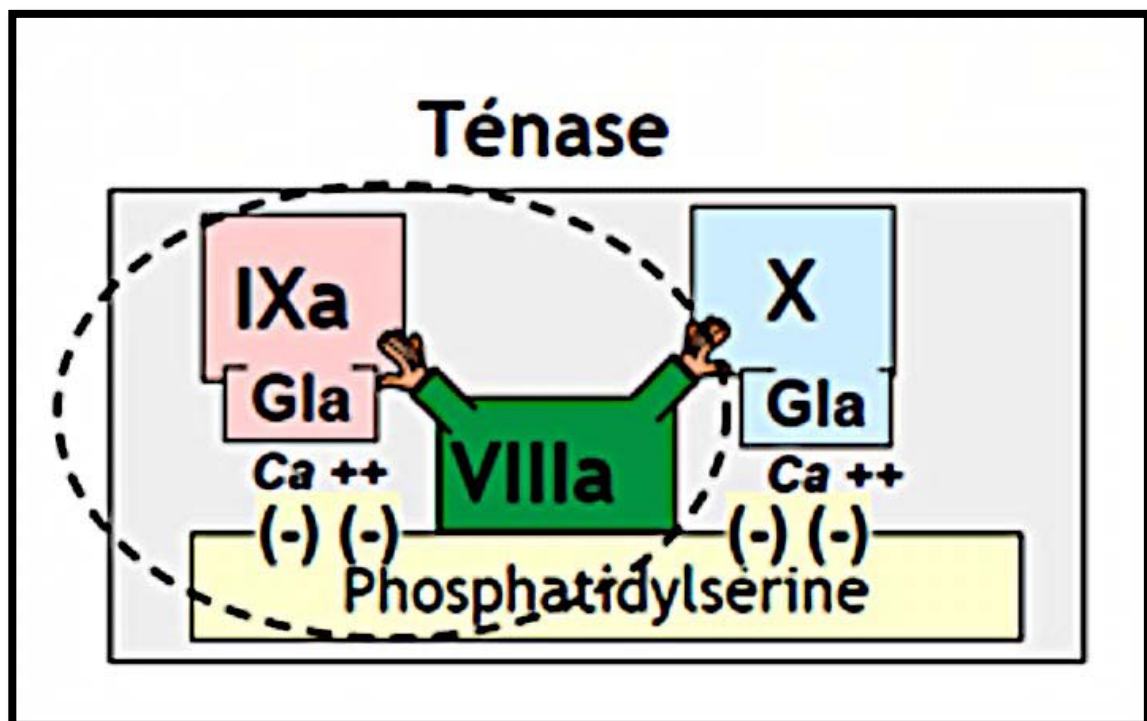
### c) Phase de propagation

La phase de propagation est caractérisée par la formation de fibrine et par l'installation d'un caillot au niveau de la lésion endothéliale. Elle a lieu à la surface des plaquettes. Le facteur IXa est fixé de façon diffuse sur les plaquettes, où il se lie au facteur VIIIa en présence de calcium. Le complexe ainsi créé [facteur IXa–facteur VIIIa–phospholipides plaquettaires–calcium] s'appelle complexe ténase ou ténase intrinsèque (figure 22). Ce complexe génère des quantités importantes de facteur Xa. En effet, l'activation du facteur X en facteur Xa par le complexe ténase est 50 fois supérieure à celle obtenue par le complexe [FT–FVIIa]. De plus, la présence du facteur VIIIa augmente la catalyse du facteur X par le facteur IXa d'un facteur supérieur à  $10^5$ , induisant la présence de facteur Xa en forte concentration (figure 23) [18,34].

Il existe donc plusieurs boucles rétroactives positives. Le résultat de cette activité est une flambée dans la production de thrombine (thrombin burst), assez puissante pour déclencher la transformation massive de fibrinogène en fibrine. La plaquette est l'élément central de cette phase, car elle seule offre la surface adéquate et le positionnement requis pour forger les complexes ténase et prothrombinase. La fixation des plaquettes activées et agrégées au niveau de la lésion endothéliale survient en parallèle à la stimulation de la chaîne coaguloire. La condition essentielle pour que ce système fonctionne est la présence d'une quantité suffisante de fibrinogène et de plaquettes [34].

La thrombine produite en masse provoque une hydrolyse partielle de la molécule de fibrinogène avec formation de monomères de fibrine et libération de fibrinopeptides A et B (figure 24). Par la suite, les monomères de fibrine s'agrègent spontanément entre eux grâce à des liaisons électrostatiques non covalentes, formant ainsi un gel agglutinant les plaquettes (uncross-linked fibrin). Chaque molécule de thrombine peut activer 1000 molécules de fibrinogène. Ce premier polymère de molécules de fibrine est encore fragile. Le degré de stabilité finale de l'ensemble plaquettes–fibrine qui détermine la qualité de l'hémostase et la fin du

saignement dépend des conditions locales : pH, température, concentration de calcium, quantité de thrombine, de plaquettes, de fibrinogène et de facteur XIII. C'est le facteur XIII activé par la thrombine et le calcium qui assure l'essentiel de cette stabilité. Il crée des ponts entre les éléments de fibrine (cross-linked fibrin) et les rigidifie en transformant les liaisons hydrogène fragiles en liaisons covalentes stables. Un second facteur de stabilisation est l'inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine (TAFIa, Activated Thrombin-Activable Fibrinolysis Inhibitor) qui réduit les points d'attache pour la plasmine. Ces deux facteurs protègent le thrombus de la fibrinolyse [26, 34].



**Figure 22 : complexe ténase intrinsèque [35]**

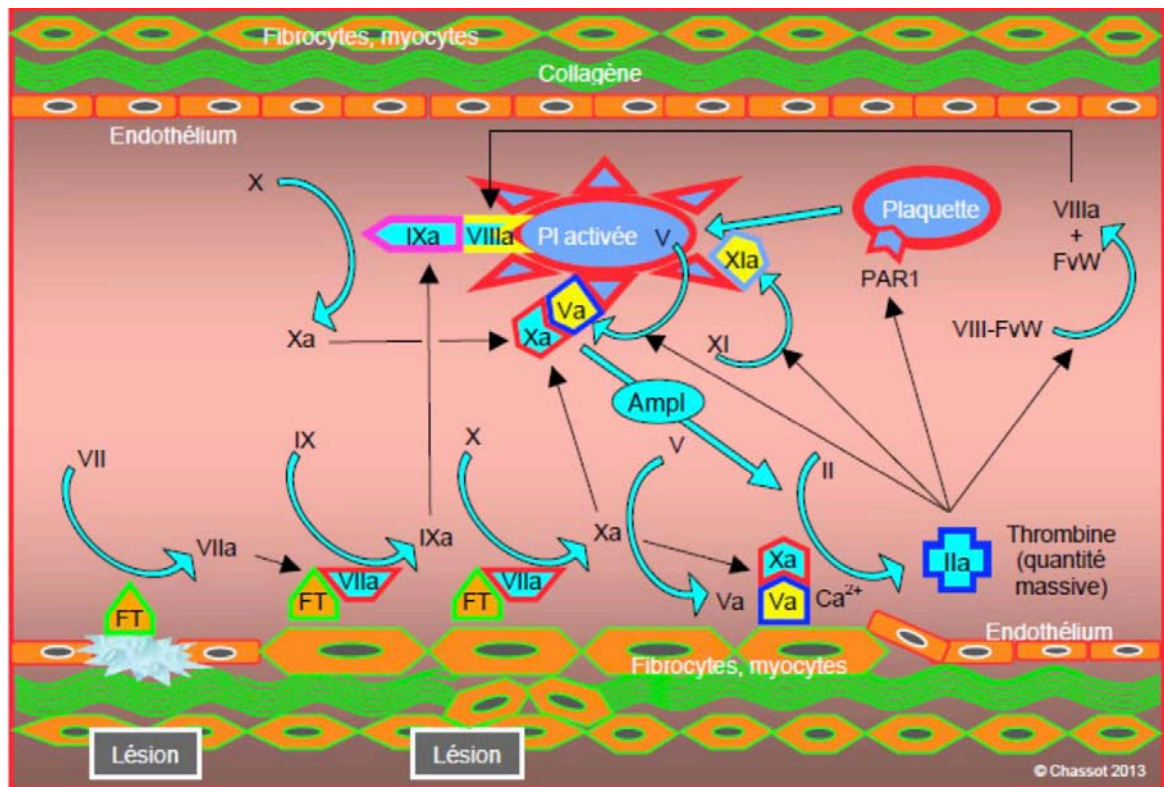


Figure 23 : Phase de propagation de la coagulation [34]

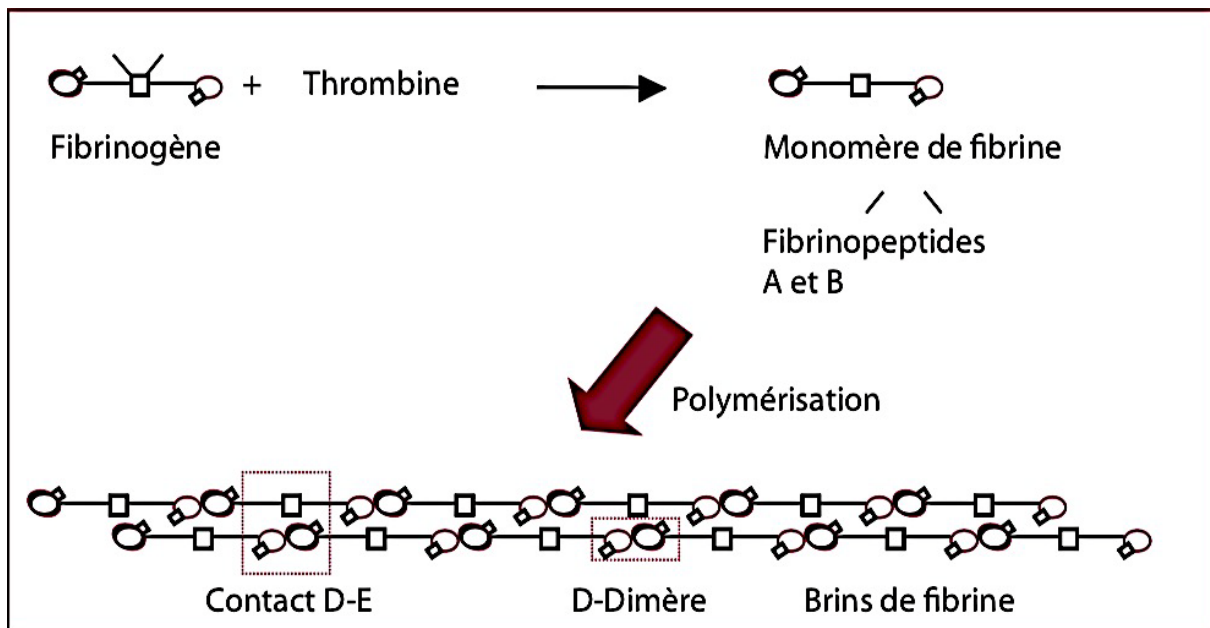


Figure 24 : Action de la thrombine sur le fibrinogène [26]

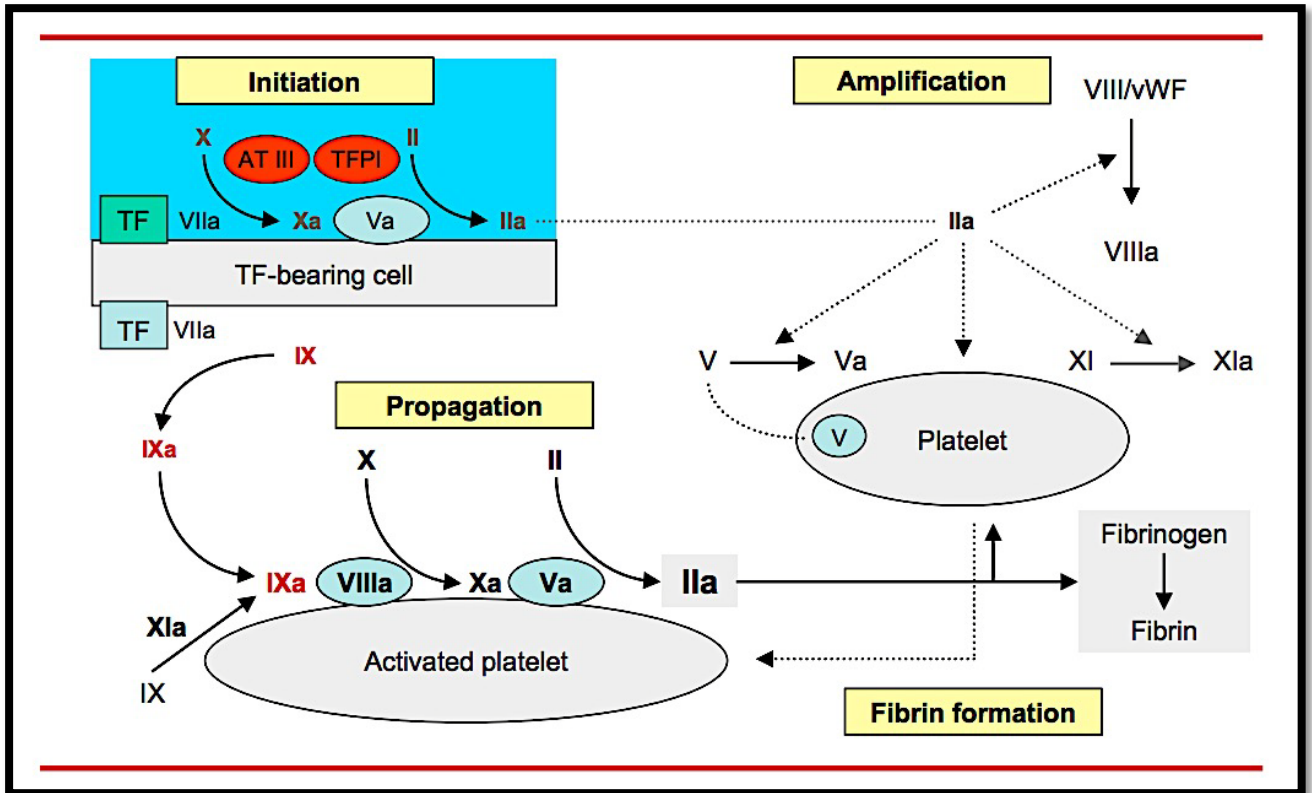


Figure 25 : Schéma résumant les trois étapes de la coagulation [38]

Si l'un ou l'autre des facteurs de la coagulation (dans notre cas le FVII) est absent, la réaction en chaîne est bloquée et la coagulation se fait trop lentement ou pas du tout (figure 26) [39].

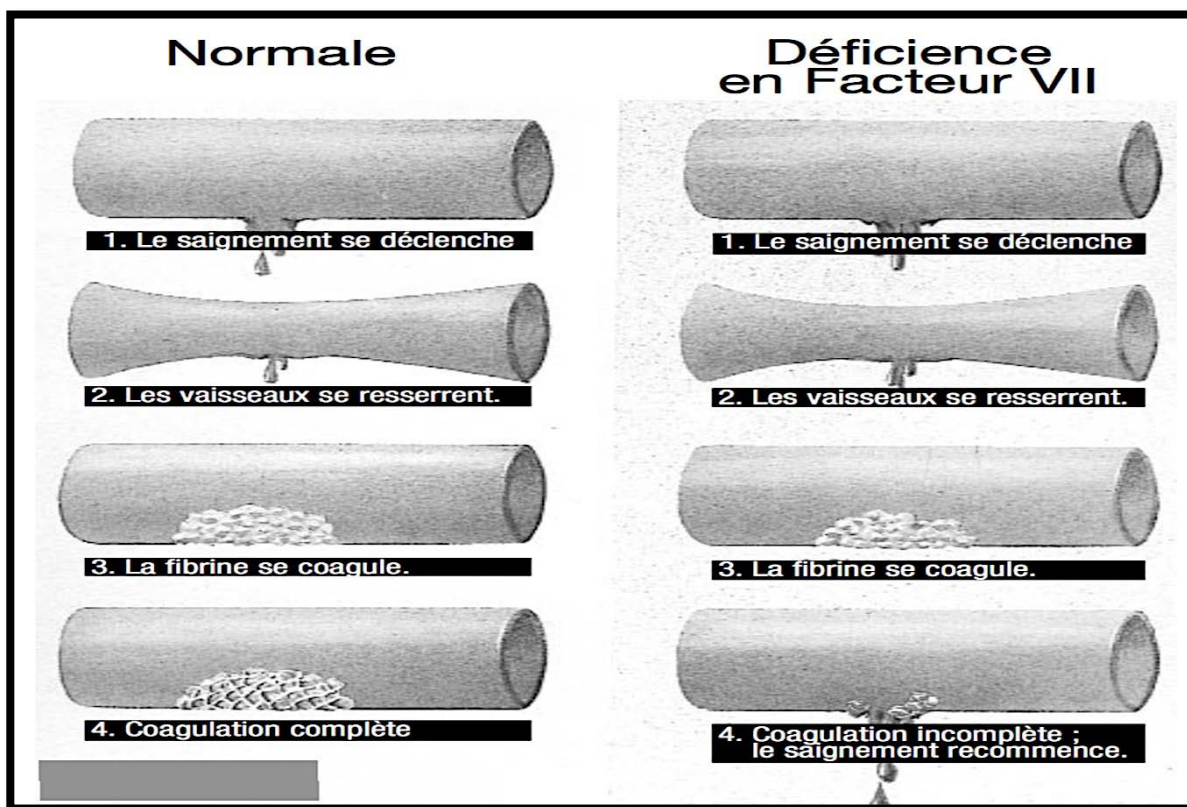


Figure 26 : Différence entre la coagulation à l'état normal et lors d'un déficit en facteur VII [39]

### C. Transmission génétique

Selon la définition générale du dictionnaire, la génétique humaine est une branche de la médecine ayant trait à l'hérédité et aux gènes ; l'hérédité se définissant comme l'ensemble des caractères physiques ou non transmis par le père et/ou la mère et les gènes par les éléments issus des chromosomes, par lesquels sont transmis les caractères d'un sujet [40].

La notion de gène a évolué ces dernières années suite aux nombreuses découvertes sur ce sujet. Jusque dans les années 1980, un gène était considéré comme une séquence d'ADN dont la lecture aboutissait à la formation d'une protéine. Un gène était reconnu sur la séquence d'ADN à l'identification d'un cadre ouvert de lecture (open reading frame [ORF]), ce dernier correspondant à la succession des codons aboutissant après les étapes de transcription (ADN

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

génomique en ARN messager), de traduction (ARN messager en polypeptide) et de modifications post-traductionnelles en une protéine fonctionnelle [40].

La connaissance actuelle du génome humain a modifié cette acceptation. Ainsi, en 2007 une révision importante de cette définition a été reprise : un gène est constitué de séquences génomiques codant pour un ensemble cohérent de produits fonctionnels, ces derniers pouvant se chevaucher. Cette définition importante appelle certaines remarques fondamentales : un gène est une séquence génomique codant directement pour une molécule fonctionnelle (ARN ou protéine) ; lorsque plusieurs produits fonctionnels partagent des régions du génome qui se chevauchent, le gène correspond aux séquences chevauchantes dont sont issus ces produits fonctionnels ; l'union de ces séquences doit être cohérente. Séparément, elles aboutissent à un produit final déterminé (protéine ou ARN). Cependant, il n'est pas indispensable que tous ces produits partagent nécessairement les mêmes séquences [40].

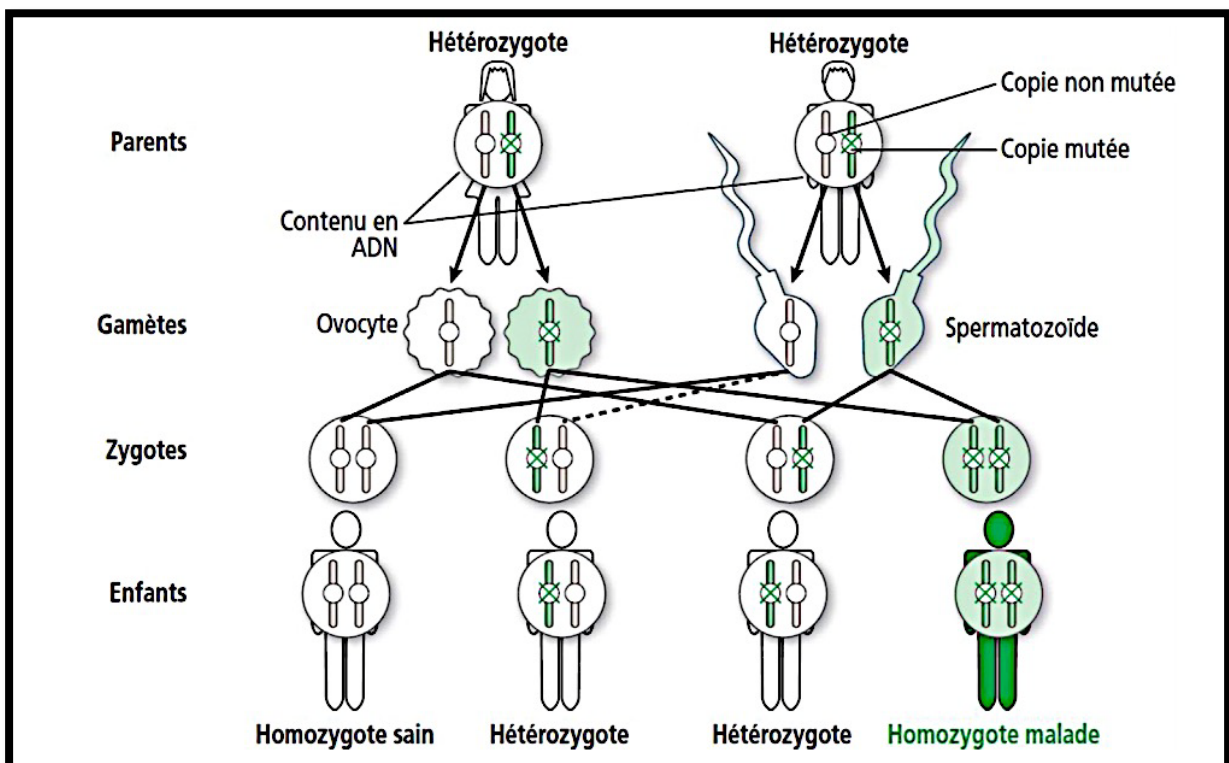
De nombreuses maladies héréditaires et certaines maladies acquises (par exemple les cancers) présentent des anomalies sur le(s) gène(s) impliqué(s) ou sur les zones régulant l'expression de ces gènes. Ces anomalies sont appelées mutations. Une mutation de manière générale est une altération de l'ADN modifiant le génotype du sujet. La conséquence d'une mutation est l'altération du fonctionnement normal du gène ou de l'expression de celui-ci [40].

L'être humain normal possède 23 paires de chromosomes (dans chaque paire, un chromosome est issu du père et l'autre issu de la mère) dont 22 paires d'autosomes (les chromosomes non sexuels) et une paire de chromosomes sexuels (XX pour la femme et XY pour l'homme). La transmission des maladies dites monofactorielles ou monogéniques (un gène-une maladie) se fait selon quatre modes principaux : transmission autosomique dominante, transmission autosomique récessive, transmission récessive liée à l'X et transmission liée à l'Y [40].

Une maladie est dite de transmission autosomique récessive lorsqu'un sujet présente sur les deux autosomes d'une même paire de chromosomes un gène anormal. Le sujet est

## Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille

homozygote pour l'allèle muté si la nature de la mutation est identique sur les deux chromosomes. Si la mutation est différente pour le gène muté sur chaque chromosome homologue, on parle d'hétérozygote composite. Un sujet porteur d'un seul chromosome malade (hétérozygote) est normal. Les deux parents sont donc normaux puisqu'ils sont chacun porteur d'un seul gène muté (sur un des deux chromosomes homologues). Le risque pour un enfant d'être homozygote (et donc malade) lorsque ses deux parents sont hétérozygotes pour une mutation est de 0,25 (une chance sur quatre) (figure 27) [40].

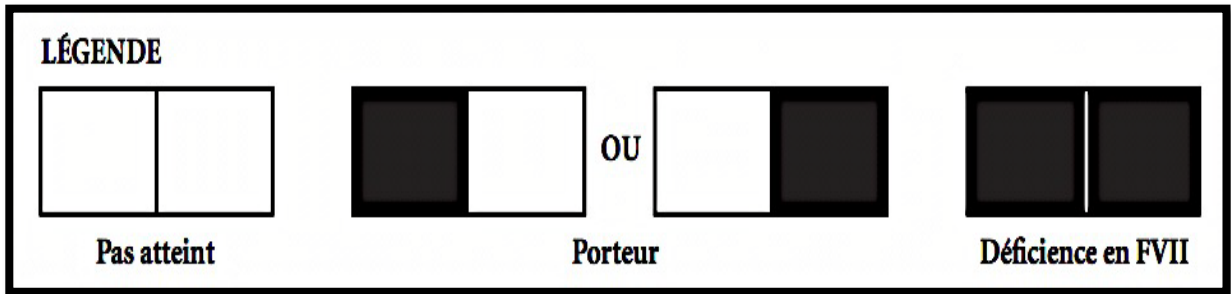


**Figure 27 : Mécanisme de transmission des maladies génétiques récessives [41]**

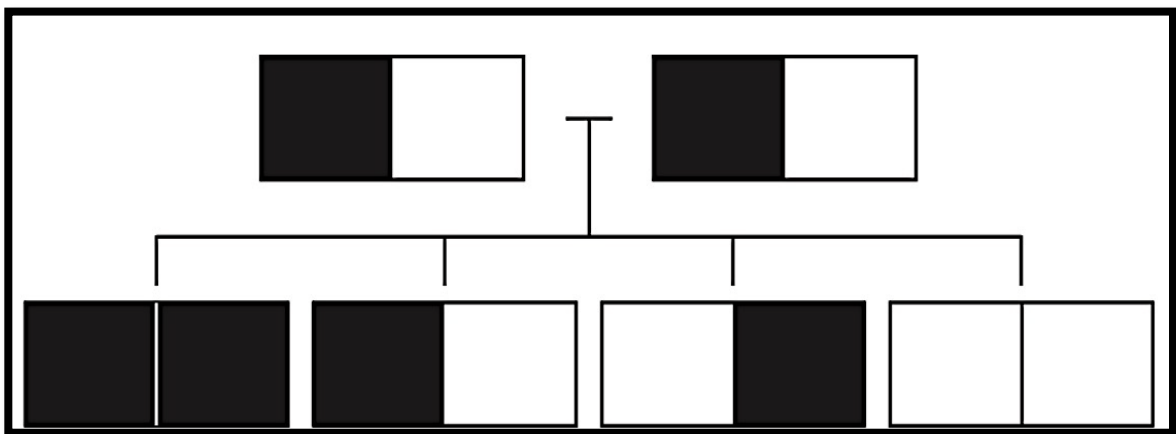
Le déficit en FVII est un trouble autosomique récessif, le gène défectueux est localisé sur le chromosome 13 [6]. Un porteur est une personne qui porte le gène défectueux sans toutefois être atteinte de la maladie. Pour qu'une personne hérite de la déficience en FVII, il faut que ses deux parents soient porteurs. Dans ce cas l'enfant reçoit deux gènes défectueux, l'un de sa mère et l'autre de son père [42].

## Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille

Les quatre figures ci-dessous illustrent comment la déficience en FVII peut se transmettre :

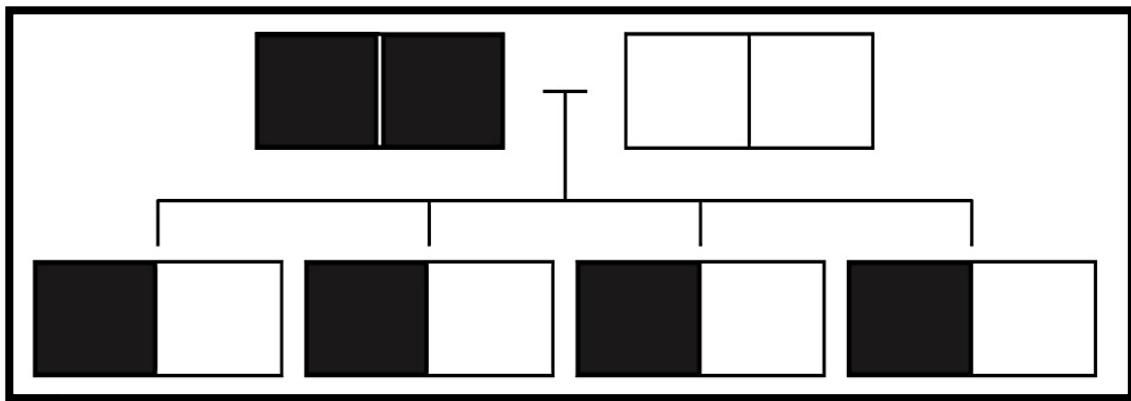


La figure 28 montre ce qui peut se passer quand une personne porteuse du gène défectueux a un enfant avec une autre personne elle aussi porteuse. Il y a une possibilité sur quatre que l'enfant ait une déficience grave en FVII, une possibilité sur deux qu'il soit porteur et une possibilité sur quatre qu'il ne soit pas atteint de la maladie [42].



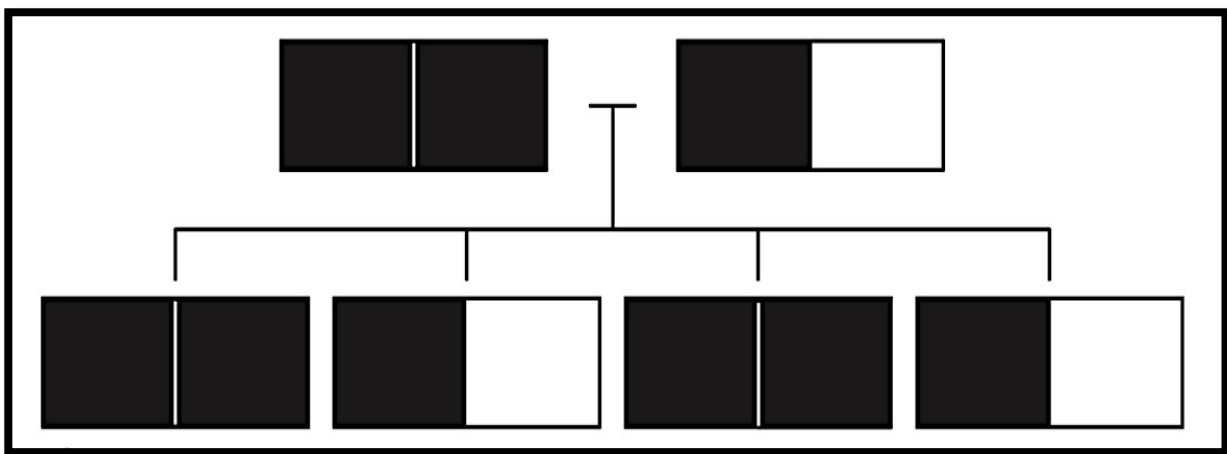
**Figure 28 : Cas de mariage entre deux personnes porteuses du déficit**

La figure 29 montre ce qui peut arriver si une personne atteinte d'une déficience grave en FVII a un enfant avec une personne saine. L'enfant sera porteur mais ne sera pas atteint de la maladie [42].



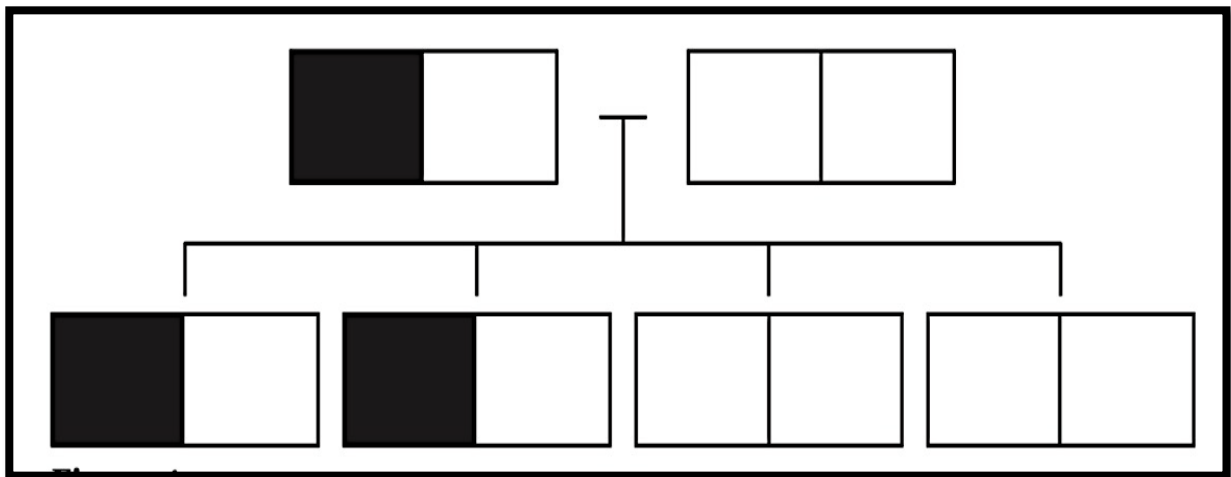
**Figure 29 : Cas de mariage d'une personne atteinte de la forme homozygote du déficit avec une personne saine**

La figure 30 montre ce qui peut se produire si une personne atteinte d'une déficience grave en FVII a un enfant avec une personne porteuse. Il y a une possibilité sur deux que l'enfant soit porteur. Il y a aussi une possibilité sur deux que l'enfant soit atteint d'une déficience grave en FVII [42].



**Figure 30 : Cas de mariage entre une personne atteinte d'une forme homozygote avec une personne atteinte de la forme hétérozygote**

La figure 31 montre ce qui peut survenir si une personne porteuse de la déficience en FVII a un enfant avec une personne non porteuse. Il y a une possibilité sur deux que l'enfant soit porteur et une possibilité sur deux qu'il ne soit pas atteint de la maladie [42].



**Figure 31 : Cas de mariage entre une personne saine et une personne porteuse du déficit en FVII**

#### **D. Diagnostic positif**

##### **1. Manifestations cliniques**

Le tableau clinique est extrêmement variable et la sévérité du syndrome hémorragique n'est pas corrélée au FVII:C. Ainsi, il est fort difficile de définir des groupes à risque hémorragique. Généralement, les patients homozygotes ou hétérozygotes composites ont un syndrome hémorragique, les patients hétérozygotes étant le plus souvent asymptomatiques même avec des FVII:C compris entre 20 et 30 % [4].

Classiquement quatre types de tableaux cliniques se distinguent, dont deux formes hémorragiques particulièrement sévères :

Une forme extrêmement grave engageant le pronostic vital, caractérisée par des hémorragies intracérébrales récurrentes dès les premières semaines de vie ou les premiers mois (10 à 17 % des cas selon les études, prévalence plus élevée en cas de consanguinité) avec des risques de séquelles cérébrales, et par des FVII:C extrêmement bas (1-2 %), ainsi qu'un génotype bien particulier [4,11].

---

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

Par ailleurs, il existe une forme sévère hémorragique caractérisée par des hémarthroses récidivantes dont les manifestations sont identiques à celles rencontrées dans l'hémophilie sévère avec évolution possible vers une arthropathie chronique et un important délabrement articulaire (20 % des cas) [11].

Bien que très souvent citées dans la littérature, ces deux tableaux restent heureusement rares. Les formes les plus fréquemment rencontrées sont plus modérées et d'apparition plus tardive au cours de la vie. Elles comprennent des hémorragies cutané-muqueuses (épistaxis, ménorragies, gingivorragies) et/ou des complications hémorragiques post-chirurgicales (50 à 60 % des cas) [4,11].

Enfin, largement sous-estimées, les formes totalement asymptomatiques chez des patients avec un FVII:C inférieur à 10 %, voire dans certains cas inférieur à 1 %. Il a été rapporté même des cas d'actes chirurgicaux sans traitement substitutif n'ayant entraîné aucune manifestation hémorragique [4].

Enfin, certains patients présentent paradoxalement des thromboses intéressant les territoires veineux ou artériels. Ces thromboses peuvent être associées ou non à des manifestations hémorragiques. Il n'a pas été montré de lien direct entre le déficit en FVII et ces thromboses. En revanche, il existe souvent des facteurs de risque prothrombotique associés (syndrome des anticorps antiphospholipides, facteur V Leiden hétérozygote par exemple). Un déficit en FVII n'est donc pas protecteur vis-à-vis du risque de thrombose. Dans ces situations, le dosage du FVII:C doit être le plus fiable possible afin de ne pas supplémenter inutilement en FVIIa ces patients et d'accroître leur risque thrombotique [4].

### **2. Diagnostic biologique**

Le diagnostic du déficit en FVII est évoqué devant un allongement du TQ qui est en faveur d'une anomalie de la voie exogène et un TCA normal en faveur d'une intégrité de la voie endogène. Il est confirmé par le dosage spécifique du FVII:C ; il s'agit d'un dosage en un temps, automatisable [4, 43].

---

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

Le diagnostic de déficit constitutionnel n'est porté qu'après avoir contrôlé le déficit sur un second prélèvement effectué à distance et après avoir éliminé les causes de déficit acquis, beaucoup plus fréquentes. Une enquête familiale est envisagée [44].

### **2.1) Dosage du taux d'activité coagulante du facteur VII**

Après normalisation des autres facteurs de la coagulation grâce à l'ajout d'un plasma commercial déficient en FVII, le temps de coagulation obtenu après déclenchement de la coagulation par une thromboplastine (FT, phospholipides et calcium) est transformé en pourcentage de FVII au moyen d'une droite de calibration. Il existe plusieurs thromboplastines disponibles qui diffèrent par l'origine du FT (animale ou humaine), son mode d'obtention (FT recombinant ou obtenu après extraction) et la teneur en phospholipides (origine et concentration). Les valeurs normales sont généralement comprises entre 70 % et 140 % [4].

### **2.2) Dosage de la concentration antigénique**

Lorsqu'un déficit héréditaire est suspecté, la deuxième étape du diagnostic biologique repose sur la quantification du FVII. Aujourd'hui, les techniques Elisa ont remplacé les techniques immuno-électrophorétiques ou radio-immunologiques. Les déficits sont quantitatifs (Cross Reacting Material negative ou CRM<sup>-</sup>) ou qualitatifs (Cross Reacting Material positive CRM<sup>+</sup>) selon si l'antigène du FVII est absent ou présent. Enfin, le ratio FVII:Ag/FVII:C pourrait pour certains auteurs être utilisé pour apprécier le risque hémorragique [45].

## **E. Hétérogénéité du phénotype biologique et moléculaire**

Le phénotype biologique est hétérogène, avec des déficits de type quantitatif ou le plus souvent de type qualitatif [4].

Se surajoutant à la variation constitutionnelle, il existe une hétérogénéité artéfactuelle qui résulte d'une absence de consensus entre les différents laboratoires sur le choix de la technique et des réactifs à utiliser pour doser le FVII:C. En effet, le dosage peut dépendre du réactif utilisé et de la présence de certains variants du FVII [4].

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

Sur le plan moléculaire, plus de 250 mutations différentes ont été répertoriées dans les banques de données et la littérature recensée sur la base de données UMD F7. A l'exception de courtes délétions de 15 à 17 paires de bases ou plus rarement de grands réarrangements géniques, il s'agit majoritairement de mutations ponctuelles avec une forte proportion de mutations dites « privées » décrites dans une seule famille [4, 11].

Tous les types de mutations ponctuelles sont représentés: mutation non-sens, faux-sens, mutation des sites d'épissage, délétion ou insertion ponctuelle décalant ou non le cadre de lecture. Les mutations faux-sens sont les plus fréquentes, réparties sur l'ensemble des exons, soulignant l'importance de chacun des domaines du FVII dans la fonction et la cohésion de la molécule. Quelques cas de larges délétions du gène F7 ont été décrits. Certaines délétions peuvent emporter également le gène F10 très proche du gène F7 sur le chromosome 13 [4, 11].

Pour certains types de mutations, certains variants FVII sont associés à des différences de dosage du FVII:C selon la thromboplastine utilisée. Ces variants particuliers sont prépondérants dans certaines régions du monde. Par ailleurs, six polymorphismes intragéniques sont aussi connus pour moduler les FVII:C circulants et voient leur effet s'ajouter à celui des mutations [4].

En effet, plusieurs mutations sur le gène F7 ont déjà été décrites comme associées à des variations du FVII:C en fonction de l'origine animale ou humaine de la thromboplastine (tableau XIII). Ces mutations entraînent des FVII modifiés sur le plan fonctionnel (FVII:C diminué) mais circulant le plus souvent en quantité normale (FVII:Ag normale) correspondant à des déficits de type qualitatif. Les plus connues sont la mutation F7:p.Arg304Gln codant le FVII<sub>Padua</sub> et la mutation F7:p.Arg139Gln [4].

Ces deux mutations sont très fréquentes sur le continent africain et en Europe du Sud. A l'état homozygote, elles sont associées à des FVII:C effondrés (inférieurs à 10 %) lorsqu'une thromboplastine d'origine lapine est utilisée, mais bien supérieurs avec une thromboplastine d'origine humaine qu'elle soit recombinante ou d'extraction [4].

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

Plus rare, mais concernant le même codon que le FVII<sub>Padua</sub>, le FVII<sub>Nagoya</sub> (p.Arg364Trp) est également associé à des variations du FVII:C selon l'origine de la thromboplastine. Chez un patient homozygote pour le FVII Nagoya, le FVII:C est effondré (inférieur à 5 %) avec une thromboplastine de lapin, normal (60 %) avec une thromboplastine bovine et d'une valeur intermédiaire (16 %) avec une thromboplastine humaine recombinante [4].

Il existe probablement des variants de FVII qui présentent le phénotype inverse avec des FVII:C mesurés avec une thromboplastine de lapin supérieurs à ceux obtenus avec une thromboplastine humaine. Cependant, ils ne sont généralement pas dépistés, car si un dosage du FVII:C avec une thromboplastine de lapin sera contrôlé avec une thromboplastine humaine, l'inverse n'est pas vrai [4].

**Tableau XIII : Principaux variants du facteur VII et différence du taux d'activité coagulante obtenu selon la thromboplastine utilisée [4]**

| Mutation F7 | Statut                 | FVII:C<br>Origine de la thromboplastine |                           |                         |
|-------------|------------------------|---|---------------------------|-------------------------|
|             |                        | Lapine                                  | Humaine<br>(recombinante) | Humaine<br>(extraction) |
| p.Arg139Gln | Homozygote             | 6 %                                     | 38 %                      | 36 %                    |
| p.Arg337His | Hétérozygote composite | 4 %                                     | 80 %                      | -                       |
| p.Arg304Gln | Homozygote             | <1 %                                    | 30 %                      | -                       |
| p.Arg364Trp | Homozygote             | <5 %                                    | 16 %                      | -                       |
| p.Gly391Asp | Hétérozygote           | 23 %                                    | 85 %                      | -                       |

### F. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se pose avec le déficit en FVII d'origine acquise (figure 32). La distinction est basée sur la présence d'un FVII:C antérieurement normal et sur une enquête familiale qui ne retrouve pas d'autres cas de ce déficit [46].

Plusieurs contextes pathologiques peuvent être responsables d'une diminution en taux de facteurs de coagulation. Compte tenu de sa demi-vie brève, le FVII est le premier des facteurs de coagulation à diminuer au cours de ces situations, pouvant mimer ainsi un déficit pseudo-isolé en FVII. La première situation est la diminution de la synthèse de ces facteurs en rapport avec une insuffisance hépatique. Dans ce cas, tous les facteurs de coagulation ainsi que leurs inhibiteurs seront diminués ; la deuxième situation est la synthèse défectueuse des facteurs de coagulation, par exemple dans le syndrome d'hypovitaminose K causé par un apport insuffisant, une malabsorption, ou une prise d'antivitamine K. Dans ce cas, seuls les facteurs vitamine K dépendants (facteurs II, VII, IX, X, protéine C et protéine S) sont diminués ; la troisième situation est le syndrome de consommation dans le cadre d'une hyperfibrinolyse ou d'une CIVD [46].

Le déficit acquis et isolé en FVII est extrêmement rare. Lorsqu'il est identifié, il est principalement lié à la présence d'une tumeur maligne ou d'un anticorps inhibiteur. Peu de cas ont été décrits dans un contexte de traumatisme majeur, septicémie, anémie aplasique ou greffe de moelle osseuse. Sur le plan théorique, un déficit acquis en FVII peut être dû à une synthèse anormale ou diminuée, une consommation accélérée ou catabolisme, une neutralisation par un anticorps ou une absorption anormale par une masse tumorale. La libération d'une quantité massive de FT dans le plasma lors d'un traumatisme grave ou d'une chimiothérapie peut être associé à une consommation accélérée du FVII circulant [46].

### **G. Traitement**

Quatre alternatives thérapeutiques sont envisageables: le concentré de FVIIa recombinant (rFVIIa), le concentré de FVII dérivé du plasma (pd-FVII), le plasma frais congelé (PFC) et le concentré de complexe prothrombinique (CCP) contenant du FVII [47].

#### **1. Le concentré de facteur VII activé recombinant**

Les fondements de la découverte et du développement du rFVIIa remontent à la fin des années 1970 : à cette époque, le problème majeur posé par le traitement de l'hémophilie était celui de la prise en charge des accidents hémorragiques chez les patients ayant développé un allo-anticorps contre le facteur VIII (hémophilie A) ou le facteur IX (hémophilie B) après perfusion de concentrés plasmatiques de ces facteurs de coagulation [48].

C'est au Dr Ulla Hedner du département des maladies de la coagulation de l'hôpital de Malmö (université de Lund, Suède) que revient le mérite d'avoir initié la recherche fondamentale et clinique sur le FVIIa dans les années 1980 : après avoir purifié le FVII humain puis obtenu la première préparation de FVIIa à partir de plasma humain, le premier patient hémophile a été traité de manière encourageante en 1983. Comme la préparation de FVIIa à partir du plasma humain restait très laborieuse, le projet de produire du FVIIa recombinant par génie génétique a été approuvé au sein de la société NovoNordisk A/S (Bagsvaerd, Danemark) en 1985 [48].

La production de rFVIIa par génie génétique fait appel à une lignée de cellules rénales de hamsters nouveaux-nés (baby hamster kidney cell ou BHK) à partir desquelles le FVII recombinant est purifié grâce à une série d'étapes chromatographiques à l'issue desquelles il s'autoactive en rFVIIa qui constitue le produit final [48].

Le nom générique de NovoSeven® (Novo Nordisk, Puteaux, La Défense cedex, France) est FVIIa de la coagulation recombinant (eptacog alpha-activé). Après une filtration stérilisante, le produit est lyophilisé en flacons (trois présentations disponibles : flacons à 1,2 mg (60 KUI)/flacon, flacons à 2,4 mg (120 KUI)/flacon, flacons à 4,8 mg (240 KUI)/flacon). La forme pharmaceutique consiste en une poudre et un solvant pour solution injectable par voie

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

intraveineuse, en bolus uniquement [48]. La posologie utilisée en pratique courante est comprise entre 15 et 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de poids corporel toutes les quatre à six heures jusqu'à obtention de l'hémostase [49].

### **2. Le concentré de facteur VII dérivé du plasma**

La demi-vie du pd-FVII est de 3-5 heures. La dose qui semble efficace dans la gestion des épisodes hémorragiques dans le cadre du déficit congénital en FVII est de 25 UI/Kg en administration répétée chaque 4-6 heures. Une dose similaire est utilisée de façon bi ou tri-hebdomadaire pour la prophylaxie des formes sévères [50].

Bien que le risque de transmission de pathogènes soit théoriquement possible, il reste extrêmement faible en raison des procédures d'inactivation virale [47].

### **3. Le concentré de complexe prothrombinique**

Le CCP est un concentré de quatre facteurs de coagulation (facteurs II, VII, IX et X). Il est présenté sous forme de lyophilisat à reconstituer au moment de l'utilisation avec 10 ou 20 millilitres d'eau et à administrer par voie intraveineuse lente (moins de 4 ml/min) [51].

Le CCP est obtenu par fractionnement d'un pool de plasma humain en trois étapes (cryoprécipitation suivie de deux chromatographies successives d'échange d'ions). Il contient des faibles quantités de nombreuses protéines contaminatrices, variables en fonction du mode de préparation utilisé. Il contient également de faibles quantités de protéine C mais pas de protéine S. Il ne peut donc être utilisé pour compenser un déficit en l'une de ces protéines [51].

La sécurité virale est assurée par le contrôle et la sélection des donneurs, par la qualité de l'ensemble des procédés de purification et par une étape de réduction virale [51].

Les déficits constitutionnels sévères en FVII doivent être traités par les préparations purifiées du FVII. Cependant, si elles ne sont pas immédiatement disponibles, le CCP peut être utilisé en tant que traitement initial d'urgence [51].

#### **4. Le plasma frais congelé**

Le PFC permet de traiter les troubles de coagulation rares en l'absence du concentré de facteur problématique. Le traitement par PFC peut causer une surcharge de volume sanguin car puisqu'il ne contient qu'une faible quantité de chaque facteur, il faut en administrer beaucoup (la perfusion est passablement longue) pour faire monter les taux de facteur à un niveau acceptable. D'autres complications peuvent survenir, en particulier les réactions allergiques ou le syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel. Ces problèmes sont beaucoup moins fréquents lorsque le PFC a été soumis à un procédé d'inactivation virale. La dose de PFC à transfuser est de 10 à 15 ml/kg de poids corporel (accord professionnel) [52].

#### **H. Pronostic**

Le déficit constitutionnel en FVII est dans l'ensemble une pathologie de bon pronostic. Néanmoins, elle reste très invalidante voire mortelle chez les sujets présentant les formes les plus sévères (hémorragies intracérébrales et hémarthroses à répétition) et ne bénéficiant pas d'une prophylaxie substitutive au long cours [43].

## II. Discussion des résultats

### A. Données épidémiologiques

#### 1. Prévalence du déficit

La prévalence de la forme homozygote du déficit congénital en FVII est estimée dans la population mondiale à 1/500.000 habitants. Dans les pays où les mariages consanguins sont très répandus, entre autres les pays musulmans ou l'Inde du Sud, le déficit est plus fréquent. A titre d'exemple, il est 3.7 fois plus fréquent dans la république islamique de l'Iran qu'en Europe (tableau XIV) [53].

Au cours de ces dernières années, le déficit est devenu beaucoup plus fréquent dans les pays européens ayant un taux d'immigration élevé des populations islamiques émanant du Moyen-Orient, de l'Inde, du Pakistan ou de l'Afrique du Nord [53].

Au Maroc, il n'existe pas de registre national réservé aux troubles rares de la coagulation. Pour notre série, tous les patients étaient issus d'un mariage non consanguin.

**Tableau XIV: Comparaison entre la prévalence des déficits rares en facteurs de coagulation en Iran, en Europe et dans le monde entier [54]**

| Facteur déficient   | Prévalence en Iran | Prévalence en Europe                          | Prévalence dans le monde   |
|---|--------------------|---|----------------------------|
| Fibrinogène<br>Afibrinogénémie<br>Hypofibrinogénémie<br>Dysfibrinogénémie | 1.7/1.000.000      | 5/10.000.000<br>Non disponible<br>1/1.000.000 | 1 à 2/1.000.000            |
| Facteur II  | 0.3/1.000.000      | 1/2.000.000                                   | 1/2.000.000                |
| Facteur V   | 2.3/1.000.000      | 1/1.000.000                                   | 1/1.000.000                |
| Facteur V+VIII  | 2.8/1.000.000      | 1/1.000.000                                   | 1/1.000.000                |
| Facteur VII   | 7.4/1.000.000      | 1/500.000                                     | 1/500.000                  |
| Facteur X   | 2.1/1.000.000      | 1/1.000.000                                   | 1/500.000 à<br>1/1.000.000 |
| Facteur XI  | 2.4/1.000.000      | 1/100.000                                     | 1/100.000                  |
| Facteur XIII  | 2.9/1.000.000      | 1/3.000.000                                   | 1/2.000.000                |

## **2. Fréquence relative par rapport aux autres déficits rares en facteurs de coagulation**

Dans le tableau XV, nous rapportons le nombre de cas de déficits en facteurs de coagulation répertoriés dans les registres de la République Islamique de l'Iran, ceux enregistrés dans le Royaume-Uni par l'Organisation des Médecins du Centre d'Hémophilie du Royaume-Uni (UKHCDO) et ceux enregistrés en Italie par l'Institut Supérieur de Santé ainsi que l'Association Italienne des Centres d'Hémophilie. Tous ces patients avaient des déficits sévères (taux plasmatiques des facteurs de coagulation inférieurs à 10 %). Ces trois pays étaient comparables car ils avaient des populations proches en terme de nombre d'habitants (approximativement 60 millions d'habitants) ainsi que des registres détaillés des troubles de coagulation [53].

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

Les résultats ont montré que le déficit congénital en FVII était le plus fréquent des déficits rares en facteurs de coagulation ( $\approx 30\%$ ), à l'exception du Royaume Uni dans lequel le déficit en FXI était le plus fréquent [53].

**Tableau XV : Nombre de cas rapportés et fréquence relative de chaque déficit selon les registres de l'Iran, l'Italie et du Royaume Uni [53]**

| Déficit        | Iran          | Italie      | Royaume Uni   |
|----------------|---------------|-------------|---------------|
| Fibrinogène    | 70 (1,5 %)    | 10 (0,2 %)  | 11 (0,2 %)    |
| Facteur II     | 15 (0,3 %)    | 7 (0,02 %)  | 1 (0,02 %)    |
| Facteur V      | 70 (1,5%)     | 21 (0,5%)   | 28 (0,6%)     |
| Facteur VII    | 300 (6,6 %)   | 58 (1,3 %)  | 62 (1,3 %)    |
| Facteur V+VIII | 80 (1,7 %)    | 29 (0,7 %)  | 18 (0,3 %)    |
| Facteur VIII   | 3000 (65,4 %) | 3428 (80 %) | 3554 (76,8 %) |
| Facteur IX     | 900 (19,6 %)  | 626 (15 %)  | 762 (16,1 %)  |
| Facteur X      | 60 (1,3%)     | 16 (0,4%)   | 25 (0,5%)     |
| Facteur XI     | 20 (0,4%)     | 60 (1,3%)   | 150 (3,3%)    |
| Facteur XIII   | 80 (1,7%)     | 31 (0,7%)   | 26 (0,5%)     |
| Total          | 4595          | 4286        | 4637          |

Dans l'étude faite par Rami M. à Marrakech à propos de 25 cas de déficits constitutionnels en facteurs de la coagulation, 19 patients avaient des DRFC. Les patients atteints de déficit en proconvertine représentaient 31,6 % de l'ensemble des patients ayant un DRFC [55].

Notre série de cas portait seulement sur le déficit isolé en FVII de la coagulation, les autres déficits rares de la coagulation n'ont pas fait objet de notre étude.

### **3. Sexe des patients**

Dans notre étude, un seul patient était de sexe masculin tandis que les trois autres étaient de sexe féminin, réalisant ainsi un sexe ratio (H/F) de 0,25. Par contre, les études réalisées au Maroc par RAMI. M en 2013 [55] et KADA. A en 2017 [56] ont montré une prédominance masculine avec un sexe ratio (H/F) de 2.

Sachant que le déficit constitutionnel isolé en FVII est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive non liée au sexe. Ces résultats ne reflètent pas une signification particulière. Ils peuvent être dus au faible nombre des patients inclus dans ces études.

### **4. Age des patients**

La moyenne d'âge de découverte du déficit chez nos quatre patients était de quinze ans. L'âge minimal de découverte était de six ans et l'âge maximal était de trente ans.

Dans les autres études publiées, toutes les catégories d'âge étaient présentes avec une nette prédominance des jeunes adultes (tableau XVI). Ceci peut être expliqué par la prédominance des phénotypes hétérozygotes qui sont dans la majorité des cas asymptomatiques ou responsables de formes légères à modérées de la maladie. Les formes sévères quant à elles se déclarent très souvent durant les premiers mois de vie [55, 57-60].

**Tableau XVI : Moyenne d'âge des patients atteints du déficit selon les études publiées en comparaison à notre étude**

|  | Etude de Rafia M. <i>et al.</i> (N=46) [57] | Etude de Rami M. (N=6) [55] | Etude de Tripathi P. (N=12) [58] | Etude de Ouarid R. <i>et al.</i> (N=5) [59] | Etude de Alem N. <i>et al.</i> (N=33) [60] | Notre étude (N=4) |
|--|---|-----------------------------|----------------------------------|---|--|-------------------|
| Moyenne d'âge ou tranche d'âge en années | 11  | 25                          | 28                               | 8   | 25-65                                      | 15                |

## **B. Aspect clinique**

### **1. Mode de découverte**

La découverte du déficit était faite chez notre cas index lors de l'exploration d'un allongement du TQ. Les trois cas restants ont été découverts grâce à l'enquête familiale. Aucun cas n'a été découvert suite à un syndrome hémorragique.

Le bilan hépatique, la NFS, la VS, la CRP, le bilan thyroïdien, l'ionogramme sanguin et le bilan rénal étaient faits dans le cadre de l'exploration de l'ictère chez le cas index et le cas n° 1. Le bilan hépatique était demandé pour dépister une hyperbilirubinémie asymptomatique pouvant évoquer une maladie de Gilbert chez le cas n° 2 et le cas n° 3. Ces bilans n'avaient pas d'importance dans notre étude et ne vont donc pas être discutés.

De même, dans l'étude réalisée par M. RAMI [55], la découverte de ce déficit était fortuite pour la totalité de ses cas : 50 % lors d'un bilan systématique et 50 % lors d'un bilan préopératoire.

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

Par contre, dans l'étude du déficit en FVII réalisée chez l'enfant par A. KADA [56], 67 % des cas étaient révélés par un syndrome hémorragique, alors que les 33 % restants étaient découverts fortuitement lors d'un bilan préopératoire.

A l'avenant, dans l'étude réalisée par SS. ACHARYA [61], le mode de révélation de la maladie était comme suit : des manifestations hémorragiques chez 46 % des cas, l'exploration d'un allongement du TQ chez 40 % des cas, une histoire familiale positive chez 12 % des cas et des manifestations thromboemboliques chez 2 % des cas.

### **2. Expression clinique**

Le syndrome hémorragique associé au déficit congénital en FVII est extrêmement variable. La majorité des patients présentent des manifestations cliniques légères à type d'hémorragies cutanéomuqueuses, mimant ainsi celles rencontrées dans les troubles d'hémostase primaire. Tandis que 10 à 15 % des patients présentent des hémorragies sévères engageant leur pronostic fonctionnel voire vital. En revanche, jusqu'à un tiers des patients ont tendance à rester asymptomatiques durant toute leur vie, ils sont diagnostiqués dans le cadre d'enquêtes familiales ou d'anomalies du bilan d'hémostase réalisé en préopératoire [62].

Peyvandi F. *et al.* ont réalisé une étude sur une population de 28 cas d'origine italienne et iranienne, dans le cadre d'une collaboration entre les Centres d'Hémophilie de Milan (Italie) et Téhéran (Iran) afin d'étudier les manifestations cliniques chez les patients ayant un déficit sévère en FVII (FVII:C inférieur à 2 %). Les accidents hémorragiques spontanés les plus fréquemment observés étaient les épistaxis chez 64 % des cas (tableau XVII) [63].

Comme le déficit congénital en FVII est une anomalie de la coagulation à l'instar de l'hémophilie A et B, il est attendu que les manifestations cliniques soient similaires dans les trois maladies. En effet, les résultats de l'étude de Peyvandi ainsi que ceux de l'étude menée par Mariani et Mazzucconi (N=40) n'étaient pas cohérents avec cette prédiction. Dans les deux

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

études, l'accident hémorragique spontané le plus fréquemment observé était l'épistaxis (tableau XVII) [64].

Une autre étude a été faite par Mariani G. regroupant 515 patients dont les données ont été collectées à partir de 59 instituts différents provenant de l'Europe, l'Asie, l'Australie, la Nouvelle Zélande et l'Amérique. Parmi ces patients, 202 étaient asymptomatiques et 313 étaient symptomatiques. Chez les patients symptomatiques, le type de saignement le plus fréquent était l'épistaxis, rencontré chez 36.7 % des cas (tableau XVII) [65].

Dans l'étude menée par Herrmann FH. à propos de 717 cas de déficit congénital en FVII, 217 cas (30 %) étaient symptomatiques dont 57 % avaient comme type de manifestation hémorragique une épistaxis (tableau XVII) [66].

Dans notre étude, aucun patient n'a rapporté d'épisode d'épistaxis. Cette discordance peut être expliquée par le faible nombre de patients rapportés. Deux de nos patients étaient symptomatiques, dont une patiente avait comme type de saignement des ménorragies et une autre patiente a eu un antécédent d'hémorragie de délivrance.

En conclusion, l'épistaxis représente la manifestation hémorragique la plus fréquente dans le déficit congénital en FVII, que ce soit chez les homozygotes, les hétérozygotes composites ou les hétérozygotes. La raison de la fréquence de ce symptôme plutôt typique des troubles de l'hémostase primaire reste indéterminée.

**Tableau XVII : Manifestations hémorragiques rencontrées chez des patients atteints de déficit congénital en facteur VII [63–66]**

| Manifestation hémorragique          | Pourcentage des cas %             |                               |                                   |   | Notre étude |
|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---|-------------|
|                                     | Etude de Peyvandi. F<br>N=28 [63] | Etude de Mariani<br>N=40 [64] | Etude de Mariani. G<br>N=515 [65] | Etude de Herrmann.<br>FH<br>N=717<br>[66] |             |
| Epistaxis                           | 64                                | 52.5                          | 36.7                              | 57  |             |
| Ecchymoses                          | 32                                | 25                            | 7.9                               | 37  |             |
| Saignement gingival                 |                                   | 30                            | 4.8                               | 25.3                                      |             |
| Hémorragie post-extraction dentaire | 66                                |                               |                                   |   |             |
| Ménorragie                          | 60                                | 65                            | 15.6                              | 53.5                                      | 50          |
| Saignement gastro-intestinal        | 14                                | 22.5                          | 4                                 | 8.8                                       |             |
| Hématurie                           | 10                                | 20                            | 1.3                               | 7   |             |
| Saignement du SNC                   | 17                                |                               | 4.4                               | 1.4                                       |             |
| Hémorragie post-opératoire          | 55                                |                               | 7.9                               |   |             |
| Hémarthrose                         | 21                                |                               | 4.4                               | 12.4                                      |             |
| Hématome                            | 12                                | 42.5                          | 4.4                               | 20.3                                      |             |
| Hémorragie de la délivrance         |                                   |                               |                                   |   | 100         |

Comme dans les autres déficits constitutionnels en facteurs de coagulation à transmission autosomique, la ménorragie est une manifestation hémorragique fréquente chez les femmes qui souffrent de déficit congénital en FVII [67].

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

Selon le registre international du déficit en FVII (IRF7) incluant 174 femmes, la prévalence de la ménorragie chez les femmes âgées entre 10 et 50 ans était de 63 % avec un pic de fréquence chez les adolescentes [67].

Une étude a été faite par Kulkarni A. *et al.* au Centre d'Hémophilie du Royal Free Hospital, dont le but était d'étudier les problèmes gynécologiques chez les femmes déficitaires en FVII de la coagulation, ainsi que leur répercussion sur la qualité de vie de ces patientes. Cette étude a inclus quatorze femmes. La prévalence de la ménorragie dans ce groupe étudié était de 57 % contre 17 % dans le groupe témoin ; 43 % avaient comme conséquence une anémie contre 9 % dans le groupe témoin. La ménorragie n'était pas le seul problème gynécologique chez ces patientes. En effet, 14 % ont eu une histoire de kystes ovariens hémorragiques dont une a nécessité une kystectomie ovarienne. En contrepartie, aucune patiente n'a été atteinte de cette maladie dans le groupe témoin [68].

Dans notre étude, la ménorragie était présente chez une patiente, soit chez 50 % des femmes en âge de procréer incluses dans notre série. Ces résultats étaient concordants avec ceux des études faites dans ce sens.

La survenue d'événements thromboemboliques chez des patients atteints de déficit congénital en FVII a été décrite pour la première fois en 1964 par Hall CA. *et al.* Il s'agissait d'un jeune homme âgé de 41 ans, d'origine canadienne chez qui le FVII:C était à moins de 2 %. Son histoire clinique était chargée d'évènements hémorragiques. Il a été admis pour cure de hernie diaphragmatique. Le patient a été transfusé de 500 ml de culots globulaires avant et après le geste opératoire. L'évolution a été marquée par le décès du patient quatre mois après. L'autopsie a relié la cause du décès à une embolie pulmonaire secondaire à une thrombose veineuse du membre inférieur. A la lumière de ces faits, ces auteurs ont conclu à l'absence d'effet protecteur d'un déficit même profond en FVII vis-à-vis d'un risque thromboembolique [69].

Les thromboses veineuses peuvent toucher les sites classiques, à savoir les thromboses veineuses profondes ou les embolies pulmonaires [70-71], comme elles peuvent survenir dans

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

des territoires atypiques comme les sinus veineux dure-mériens [72]. Les thromboses artérielles ont été également rapportées, intéressant les artères coronaires [73], cérébrales [74–75], ou s'étendant sur de larges territoires comme l'axe aorto-iliaque [75].

Dans notre étude, aucun patient n'a présenté d'événements thromboemboliques au cours de sa vie.

### **C. Association à d'autres anomalies**

Le déficit congénital en FVII est dans la majorité des cas isolé. Néanmoins, il existe des cas décrits dans la littérature d'association entre ce déficit et d'autres maladies, soit d'autres déficits de la coagulation, ou bien d'autres anomalies en dehors des troubles d'hémostase [76].

Rarement, le déficit congénital en FVII est combiné à d'autres déficits en facteurs de la coagulation. L'association la plus fréquente est celle avec le déficit en facteur X [76–78]. Elle résulte le plus souvent d'une délétion affectant le bras long du chromosome 13 (chr13q), où se trouvent les gènes codants pour les deux facteurs [76].

De plus, le déficit combiné en facteurs VII et X peut aussi s'associer à d'autres anomalies, notamment les tumeurs du glomus carotidien, le retard mental, la microcéphalie, la fente palatine et la persistance du canal artériel [79–84].

En outre, le déficit congénital en FVII peut s'associer à d'autres anomalies en dehors des troubles d'hémostase, principalement les désordres du métabolisme de la bilirubine et plus particulièrement le syndrome de Dubin–Johnson, le syndrome de Rotor ou encore le syndrome de Gilbert [85].

Chez les patients de notre étude, deux patientes étaient atteintes de la maladie de Gilbert à côté du déficit congénital en FVII.

De rares cas d'association entre le déficit congénital en FVII et des malformations cardiaques ont été rapportés, contrairement au déficit congénital en FV qui est associé

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

fréquemment avec des cardiopathies congénitales comme la communication interauriculaire, la communication interventriculaire, ou la coartaction de l'aorte [76].

### **D. Aspect biologique**

Le déficit en FVII est suspecté devant la combinaison d'un TQ allongé et d'un TCA normal. Le dosage du FVII:C confirme le diagnostic. Les valeurs normales sont comprises entre 70 % et 140 % [6].

Dans une étude faite par Alem N. *et al.*, 70 % des patients déficitaires en proconvertine présentaient un TQ allongé et un TCA normal, 27 % présentaient un TQ suballongé et un TCA normal, seul un patient présentait un TQ allongé et un TCA légèrement allongé. Le déficit en FVII était confirmé chez ces patients par le dosage factoriel spécifique sur deux prélèvements différents [60].

Par ailleurs, dans le travail réalisé par Rami M., la totalité des déficits en FVII ont été suspectés devant un TQ allongé et un TCA normal [55].

Dans une étude réalisée par Tripathi P. *et al.* incluant douze patients, le bilan d'hémostase a révélé la présence d'un TQ allongé chez tous les patients, avec une moyenne de 35,4 secondes (minimum : 18 secondes, maximum : 50 secondes). Le TCA était normal chez onze patients, avec une valeur moyenne de 31 secondes (minimum : 28 secondes, maximum : 36 secondes). Seul un patient avait un TCA allongé à 52 secondes, en rapport avec un déficit combiné en facteurs VII et X [58].

Dans notre travail, tous les patients avaient un TQ allongé, avec une moyenne de 16,37 secondes (témoin à 13.3 secondes), associé à un TCA normal avec une moyenne de 35,7 secondes (témoin à 32 secondes).

## **E. Classification**

Contrairement à l'hémophilie A et B dans lesquelles le niveau de gravité clinique dépend étroitement des taux plasmatiques des facteur VIII et IX respectivement. La sévérité du phénotype clinique dans le déficit congénital en FVII ne peut être prédite par le FVII:C et ceci est dû à l'absence de corrélation clinico-biologique. De ce fait, des classifications basées sur la clinique ont été proposées.

Mariani G. *et al.* ont distingué trois stades de gravité du déficit, selon la présence ou non de symptômes hémorragiques classés comme définissant la sévérité du déficit (saignement du système nerveux central et/ou saignement gastro-intestinal et/ou hémarthrose) (tableau XVIII) [65].

Napolitano M. *et al.* ont différencié schématiquement entre une forme à haut risque hémorragique et une forme à bas risque hémorragique selon des paramètres clinico-biologiques (le FVII:C, les antécédents personnels et familiaux d'hémorragie) (tableau XIX) [86].

**Tableau XVIII : Classification de sévérité du déficit congénital en facteur VII selon Mariani *et al.* [65]**

| <b>Degré de sévérité du déficit</b> | <b>Phénotype clinique</b>  |
|-------------------------------------|--|
| Sévère                              | Hémorragie du système nerveux central et/ou hémorragie gastro-intestinale et/ou hémarthrose.<br>Associée ou non à d'autres manifestations hémorragiques. |
| Modéré                              | Au minimum trois symptômes hémorragiques, à l'exception de ceux inclus dans la forme sévère de la maladie.   |
| Léger                               | Deux symptômes hémorragiques au maximum.<br>A l'exception de ceux inclus dans la forme sévère de la maladie.   |

**Tableau XIX : Classification de sévérité du déficit congénital en facteur VII proposée par Napolitano M. *et al.* [86]**

| Niveau de risque hémorragique | FVII:C (%) | Antécédents hémorragiques personnels  | Antécédents hémorragiques familiaux  |
|-------------------------------|------------|---|--|
| Haut risque                   | <2         | Hémorragie du système nerveux central et/ou hémorragie gastro-intestinale et/ou hémarthrose et/ou saignement à la chute du cordon ombilical | Hémorragie menaçant le pronostic vital ou responsable de décès chez un parent de 1 <sup>er</sup> degré |
| Bas risque                    | >20        | Absence d'antécédents hémorragiques spontanés   | Absence d'antécédents hémorragiques spontanés  |

Selon la classification de Mariani G. *et al.*, 50 % de nos patients avaient une forme légère de la maladie tandis que 50 % étaient asymptomatiques.

## **F. Corrélation clinico-biologique**

Le syndrome hémorragique associé aux déficits constitutionnels en FVII est extrêmement variable. Il est très mal corrélé au phénotype biologique et en particulier au FVII:C [6, 58].

Dans l'étude menée par Tripathi P, *et al.* à propos de douze cas de déficit congénital en FVII, trois patients parmi les six cas qui présentaient un FVII:C inférieur à 1 % étaient atteints de la forme légère du déficit, tandis que deux patients avaient des saignements sévères et un patient était asymptomatique. De surcroît, trois cas avaient un FVII:C supérieur à 20 % et étaient symptomatiques [58].

Dans une autre étude réalisée par Mariani G, *et al.*, vingt-quatre patients dont le FVII:C était inférieur à 2 % étaient totalement asymptomatiques ou étaient atteints d'une forme mineure

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

du déficit. En contrepartie, la forme sévère a été rencontrée chez seize sujets dont le FVII:C était supérieur à 5 % [65].

Cette absence de corrélation clinico-biologique est explicable par le fait que le dosage du FVII:C est influencé par un certain nombre de variables techniques notamment l'origine humaine ou animale de la thromboplastine utilisée, la qualité du calibrateur ou le type de plasma de référence [58].

En effet, la mesure du FVII:C pour certains variants du FVII (FVII Padua, FVII Nagoya, FVII Tondabayashi ou shinjo) donne des résultats qui peuvent être discordants selon l'origine de la thromboplastine utilisée pour le dosage. Le FT qui constitue un des composants de la thromboplastine, peut être d'origine humaine ou animale. Si la structure du FT est relativement bien conservée entre les espèces, il existe des différences qui modifient les interactions du FT avec le FVIIa. Ainsi certains variants du FVII ont une activité très diminuée si une thromboplastine animale est utilisée pour le dosage mais normale si la thromboplastine est d'origine humaine, ce qui peut expliquer l'absence des symptômes hémorragiques chez ces sujets. Nous pouvons déduire que le FVII:C mesuré avec une thromboplastine humaine est mieux corrélée au risque hémorragique [87].

Toutefois, certains auteurs ont essayé d'établir une relation entre le niveau d'activité du FVII et la gravité du syndrome hémorragique, en rapportant que plus le FVII:C est bas, plus les saignements sont graves. Ainsi, trois paliers de gravité ont été distingués suivant la profondeur du déficit : FVII:C inférieur à 5 %, entre 5 et 20 % et supérieur à 20 % [88].

Pour le dosage du FVII:C chez nos patients, nous avons utilisé une thromboplastine d'origine lapine (STA®-NeoPTimal<sup>®</sup>). Les FVII:C obtenus chez nos patients étaient situés entre 33 % et 44 %. 50 % de nos patients étaient asymptomatiques, tandis que 50 % étaient atteints de la forme légère de la maladie (ménorragies chez une patiente et antécédent d'hémorragie de la délivrance chez l'autre patiente). Aucun patient n'a présenté d'épisodes hémorragiques sévères au cours de sa vie.

---

## Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille

---

Au total, la sévérité des signes hémorragiques est variable et mal corrélée au taux plasmatique de FVII. Le développement de nouveaux outils biologiques pour apprécier le risque hémorragique s'avère indispensable.

Di Minno *et al.* ont suivi une cohorte de 626 patients atteints de déficit congénital en FVII pendant une période de 9,12 ans. Ils ont conclu que la sévérité des manifestations hémorragiques présentées au début de la maladie était un prédicteur indépendant du risque d'hémorragies majeures ultérieures [62].

### G. Phénotype clinique et génotype

Les patients hétérozygotes ont été variablement rapportés dans la littérature comme étant asymptomatiques, ou ayant une forme légère à modérée de la maladie. Néanmoins, les données disponibles à cet égard sont limitées et non concluantes [89].

Dans le but de déterminer si les patients hétérozygotes avaient une tendance hémorragique élevée par rapport aux sujets sains. Girolami A, *et al.* ont réalisé une étude comparative entre un groupe de 84 patients connus hétérozygotes pour la maladie et un groupe témoin. Le suivi de ces patients a été fait sur une durée moyenne de 22,6 années. 9,5 % des hétérozygotes étaient symptomatiques contre 8,3 % dans le groupe contrôle. Les manifestations hémorragiques observées étaient les mêmes dans les deux groupes. Elles s'agissaient dans la totalité des cas d'hémorragies cutanéomuqueuses d'intensité légère à modérée. Les auteurs ont conclu à l'absence de différence entre les deux groupes. Pourtant, 21 % des hétérozygotes inclus dans cette étude avaient le variant FVII Padua (Arg 304Gln) qui est connu être responsable de formes légères à modérées de la maladie et ceci même chez les homozygotes, tandis que les hétérozygotes pour ce génotype sont presque toujours asymptomatiques [90].

Pour Benlakhhal F, 20 % des hétérozygotes inclus dans son étude étaient symptomatiques [91]. De même, dans deux cohortes rapportées dans la littérature incluant

---

## Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille

---

respectivement 128 et 499 patients hétérozygotes, le pourcentage des patients symptomatiques était respectivement de 33 % et 19 % [65, 66].

Dans l'étude réalisée par Mariani G, *et al.*, parmi les 83 patients homozygotes, 36 % étaient atteints d'une forme sévère du déficit, 31 % étaient atteints de la forme modérée et 33 % étaient atteints de la forme légère. Pour les hétérozygotes composites (77 patients), 35 % étaient atteints de la forme sévère de la maladie, 29 % étaient atteints de la forme modérée et 36 % étaient atteints de la forme légère. En ce qui concerne les patients hétérozygotes, 2 % étaient atteints de la forme sévère, 17 % étaient atteints de la forme modérée et 81 % étaient atteints de la forme légère de la maladie. Au total, les manifestations hémorragiques sévères étaient rencontrées plus fréquemment chez les homozygotes et les hétérozygotes composites, tandis que les phénotypes cliniques légers étaient plus fréquents chez les hétérozygotes [65].

Cette variabilité clinique était rencontrée également chez des patients homozygotes porteurs du même type de mutation du F7, orientant vers l'existence de facteurs épigénétiques notamment environnementaux qui peuvent interférer dans la modification de l'expression clinique du déficit en FVII [65].

### H. Etude génétique

Les régions codantes, les points de jonction exon /intron et le promoteur du gène F7 ont fait l'objet de nombreuses études moléculaires par séquençage, méthode très efficace qui a permis de mettre en évidence plus de 250 mutations différentes. Parmi celles-ci, 70 % à 80 % sont de type faux – sens. Les autres cas concernent assez fréquemment les sites d'épissage et incluent des mutations non-sens ou de petites délétions. De grands réarrangements géniques ont aussi été mis en évidence, mais il semble que ce type de mutations soit peu recherché, donc certainement sous-estimé [92].

La caractérisation génétique des mutations du gène F7 se fait en complémentarité avec l'évaluation clinique et les résultats issus des tests fonctionnels seulement dans les cas

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

incertains, surtout les jeunes enfants, lorsque le patron de transmission est absent ou à des fins de diagnostic pré natal[92].

En l'absence d'un pedigree familial complet né cessaire à l'analyse du patron de transmission de la maladie, le séquençage classique de type Sanger pourrait rater la détection d'un réarrangement génomique. Selon Giansily-Blaizot et ses collaborateurs, les réarrangements génomiques mettant en cause de larges fragments pourraient expliquer une certaine partie des mutations causales de la DF7. Toutefois, ce genre de mutations n'est pas détectable par les techniques traditionnelles de PCR et de séquençage ce qui pourrait mener à un diagnostic erroné. Les auteurs ont repéré à l'aide d'une méthode de PCR multiplex semi-quantitative, deux cas où il y avait réarrangements parmi les 43 cas de DF7 testés (2,3 %) [92].

Les données moléculaires doivent être mises en perspective avec les symptômes cliniques et l'analyse phénotypique afin d'éviter les résultats faux-positifs ou faux-négatifs. Garangiola et ses collaborateurs ont décrit un cas de dépistage pré natal d'une famille atteinte d'une forme grave de déficit, pour lequel une erreur d'amplification du gène *F7* a conduit à une mauvaise interprétation des résultats de séquençage. Après l'investigation, les auteurs ont conclu que l'erreur provenait de l'utilisation d'un oligonucléotide apparié à une région riche en séquences répétitives[92].

Dans notre étude, aucun de nos patients n'a bénéficié de l'étude génétique car la valeur ajoutée de celle-ci dans le diagnostic du déficit était minime surtout devant le terrain socio-économique bas de la famille et l'absence de remboursement de cette méthode diagnostique par la mutuelle.

## **I. Prophylaxie**

### **1. Prophylaxie du déficit**

La prophylaxie semble être l'option thérapeutique la plus appropriée pour les patients qui présentent une forme sévère de la maladie [67]. Ceux-ci comptent pour 10–15 % des cas rapportés dans la littérature [9, 62, 67]. Elle est instaurée dans le but de prévenir les saignements ultérieurs du système nerveux central après un premier évènement, ou chez les patients présentant d'autres symptômes hémorragiques majeurs potentiellement mortels ou fréquents, tels que les saignements gastro-intestinaux ou les hémarthroses [93].

Dans le déficit congénital en FVII, la prophylaxie à long terme ne peut être largement considérée, contrairement à l'hémophilie dans laquelle elle est devenue une pratique courante [94–95]. Ceci est principalement dû aux demi-vies très courtes qu'ont le pd-FVII et le rFVIIa et particulièrement chez l'enfant [96].

Il est difficile d'envisager une prophylaxie à long terme avant l'apparition de signes hémorragiques, car celle-ci doit être commencée peu après la naissance là où l'accès veineux peut être difficile [93]. Cependant, comme l'ont souligné Farah R. *et al.*, une prophylaxie à long terme doit être considérée lorsque les antécédents familiaux sont fortement prédictifs d'un phénotype hémorragique sévère [97].

Pour certains auteurs, la prophylaxie primaire doit être proposée (éventuellement dans le cadre d'un programme de diagnostic prénatal) aux familles qui ont déjà un enfant atteint, porteur d'une « mutation nulle » du F7 en association à des saignements sévères [97].

Un problème majeur dans la prophylaxie chez les patients déficitaires en FVII est l'absence de corrélation entre l'activité coagulante résiduelle en FVII et le phénotype clinique, ce qui ne permet pas de définir un taux minimal de FVII contrastant avec une hémostase suffisante [98]. Cependant, selon les données du registre EN-RBD (European Network of Rare Bleeding Disorders), un taux de FVII inférieur à 10 % semblait être associé à des saignements

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

majeurs [99] et un taux situé entre 15 et 20 % était généralement suffisant pour prévenir les saignements spontanés. Il a été admis également qu'un taux de FVII supérieur à 20 % était suffisant pour contrôler les saignements et garantir une sécurité hémostatique lors des interventions chirurgicales chez ces patients [9, 100].

Napolitano M. *et al.* ont réalisé une étude dans le but d'évaluer l'efficacité clinique et l'innocuité de certains schémas prophylactiques, ainsi que les indications de leur utilisation chez des patients qui avaient un déficit sévère en FVII et dont les données ont été recueillies à partir du STER (Seven Treatment Evaluation Registry). Compte tenu de la rareté de la maladie et en particulier des formes sévères, cette série de patients était particulièrement importante car elle a soulevé un certain nombre de questions controversées concernant la prophylaxie. Ces auteurs ont suggéré que les programmes de prophylaxie devraient être adoptés pour prévenir la survenue ou la récurrence des épisodes hémorragiques du système nerveux central, du tractus gastro-intestinal ou des hémarthroses chez les nourrissons avec un taux de FVII inférieur à 1 % [95].

Le rFVIIa a été utilisé chez 21 patients, qui ont été suivis pendant une durée allant de 2 à 129 mois. A l'exception de deux patientes atteintes de ménorragie sévère réfractaire, qui ont reçu un régime prophylactique personnalisé, le schéma ayant donné de rendus excellents (absence de récurrence hémorragique) chez la majorité des patients était celui basé sur 3 administrations hebdomadaires, pour une dose moyenne totale de 90–100 ug/Kg [95].

Le pd-FVII a été utilisé à une dose allant de 27 à 90 UI/Kg, les patients ont été suivis prospectivement pendant une durée allant de 2 à 48 mois. Le schéma trihebdomadaire a donné d'excellents résultats, tandis que le schéma bihebdomadaire a réduit sans éliminer l'occurrence d'évènements hémorragiques [95].

Dans la même étude, le PFC a été administré à une dose médiane de 15 UI/Kg (16–45 UI/Kg) à une fréquence allant de 2 à 3 fois par semaine. Les patients ont été suivis pour une période allant de 1 à 81 mois. Les résultats ont montré un rendu excellent

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

chez 80 % des patients (aucun épisode hémorragique signalé pendant la prophylaxie), efficace chez 10 % des patients et partiellement efficace chez les 10 % restants (réduction des évènements hémorragiques de plus de 50 % et absence de saignement sévère) [95].

Cette étude avait quand même des limites. En effet, l'évaluation de l'efficacité a été réalisée par les investigateurs, le suivi des patients incluait une partie rétrospective et aussi le nombre de patients étudiés était petit (34 patients). Ces éléments pouvaient entraver une définition plus précise de l'efficacité de tel ou tel schéma prophylactique. Néanmoins, pour les patients avec des résultats « excellents », aucun épisode hémorragique n'a été rapporté contrairement aux résultats moins favorables dans lesquels la survenue d'épisodes hémorragiques a été rapportée. La partie rétrospective du suivi ne semblait pas être un enjeu critique compte tenu de la rareté de la maladie, du fait que les résultats du suivi rétrospectif ont été confirmés par la partie prospective de la prophylaxie et enfin car la majeure partie du suivi (environ 60 %) était prospective [95].

En pratique, la prophylaxie à long terme du déficit en FVII semblait être efficace, même avec une à trois injections par semaine en utilisant le pd-FVII ou le rFVIIa, ce qui pouvait paraître en contradiction avec la demi-vie courte des rFVIIa (0,7h-1,4h) et du pd-FVII (3,2h-5,8h) [101-102].

Ceci peut être expliqué par la liaison du rFVIIa de manière extravasculaire aux péricytes, permettant ainsi un grand volume de distribution de celui-ci (236 ml/kg) versus 206 ml/Kg pour le pd-FVII [102-103]. Une autre explication est la liaison de l'excès de rFVIIa au récepteur activé de la protéine C sur les cellules endothéliales non endommagées, ce qui sature le récepteur et peut maintenir l'excès de rFVIIa en circulation pendant plus longtemps et ainsi permettre une libération tardive du produit [95].

En cas d'intervention chirurgicale, la prophylaxie est indiquée à raison de 20 à 30 ug/Kg de rFVIIa en préopératoire et 5 à 10 ug/Kg toutes les quatre à six heures en post opératoire pendant cinq à dix jours [104].

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

La survenue de complications thrombotiques représente l'effet secondaire le plus fréquent chez les patients sous rFVIIa à long terme [105–106]. Par conséquent, son utilisation doit être étudiée au cas par cas chez les patients ayant un risque élevé de développer des thromboses [93].

Le premier cas d'apparition d'inhibiteur du FVII chez les patients bénéficiant d'un traitement prophylactique a été détecté chez un nourrisson qui avait accidentellement reçu des doses très élevées (20 à 40 fois plus élevées que la dose recommandée) de rFVIIa. La survenue d'autres cas a été rapportée ultérieurement [107–110].

Pour notre série, aucun patient n'était éligible au traitement prophylactique, vu l'absence de forme sévère chez eux.

### **2. Prophylaxie en péripartum**

Au cours de la grossesse, il existe un état d'hypercoagulabilité lié à l'augmentation de certains facteurs de la coagulation notamment le FVII dont le taux atteint des valeurs deux fois supérieures aux valeurs normales au cours du troisième trimestre. Chez les parturientes présentant un déficit constitutionnel en FVII, cette augmentation ne se voit que chez les patientes hétérozygotes, alors qu'elle est absente chez les homozygotes [111].

Ce constat n'est pas toujours valable. En effet, Loddo A. *et al.* ont rapporté le cas d'une femme hétérozygote, chez qui l'INR (International Normalized Ratio) mesuré en fin de gestation était plus élevé que celui mesuré en début de grossesse. Ceci a été attribué à l'existence potentielle de facteurs gravidiques ou non qui pouvaient affecter le processus de coagulation comme le niveau de vitamine K ou l'hémodilution. Pour cette raison, ces auteurs ont estimé que le dosage du FVII:C au cours du troisième trimestre de la grossesse pourrait aider à la décision d'administrer ou non une prophylaxie du péri-partum chez les femmes atteintes d'un déficit léger à modéré en FVII [111].

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

Chez les femmes ayant une forme sévère du déficit, il est difficile d'obtenir une élévation significative du FVII:C en fin de grossesse. Le dosage du FVII:C est alors inutile dans ces cas et une prophylaxie s'avère nécessaire [111].

Cependant, même s'il semble exister un certain degré de corrélation entre le taux de FVII et la probabilité de saignement (autrement dit plus le taux de FVII est élevé et moins le risque hémorragique semble important), cette corrélation est imparfaite à l'échelle individuelle. Pour cette raison, l'évaluation du risque hémorragique repose sur la recherche d'antécédents personnels et familiaux de saignement ainsi que sur l'évolution du FVII:C qui doit être mesuré en fin de grossesse, si possible en prépartum [112].

En péripartum, les manifestations hémorragiques liées à un déficit en FVII peuvent se voir avant ou après la délivrance, lors de lésions de la filière génitale, après épisiotomie, ou lors d'une césarienne. En cas de traumatisme obstétrical ou d'extraction instrumentale, le risque d'hémorragie intracrânienne chez le nouveau-né homozygote est important (15 %) [112].

A ce jour, il n'y a pas de consensus sur le schéma d'utilisation prophylactique du rFVIIa dans le contexte du péripartum. Eskandari *et al.* ont rapporté le cas d'une primigeste primipare âgée de 22 ans, atteinte d'une forme sévère du déficit en FVII (FVII:C à 1 %) et qui a bénéficié d'une dose de rFVIIa de 50 ug/Kg au moment de l'accouchement, lorsque le col utérin était à dilatation complète, suivie d'une dose de 35 ug/Kg quatre heures après. Aucune complication hémorragique n'a été notée. Une surveillance biologique a été faite à l'aide des tests globaux d'hémostase et du dosage du FVII:C. Celle-ci était à plus de 900 % à trente minutes après chaque dose. Ces auteurs ont conclu qu'ils ont employé une dose excessive et qu'une seule dose de 35 ug/Kg aurait été suffisante [113].

D'autre part, Jiménez-Yuste *et al.* ont rapporté le cas d'une jeune femme de trente ans, atteinte d'une infection VIH et du déficit congénital en FVII, avec un FVII:C à 5 %. Cette patiente a accouché par césarienne sous perfusion continue de rFVIIa maintenant les niveaux plasmatiques de FVII à 100 % approximativement. Pour obtenir ce profil plasmatique, les auteurs ont réalisé

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

une étude pharmacocinétique avant la césarienne, en analysant la réponse de la patiente après un bolus de 20 ug/Kg de rFVIIa. En effet, la perfusion continue de rFVIIa est une bonne méthode pour éviter le surdosage en rFVIIa, mais cette méthode ne peut être généralisée à toutes les situations cliniques en raison du manque de données [114].

Dans d'autres cas rapportés, la dose utilisée en général était de 20–30 ug/Kg avant la césarienne ou pendant le travail, suivie d'une ou de plusieurs doses [114]. L'utilisation de doses plus élevées, sans la survenue d'effets indésirables a aussi été rapportée [115]. En général, considérant la demi-vie de rFVIIa qui est en moyenne de trois heures [67], il est recommandé d'administrer la première dose à environ 30–60 minutes avant une césarienne programmée. Pour l'accouchement par voie basse, la majorité des auteurs considèrent la dilatation complète du col utérin comme le moment approprié pour la prophylaxie, étant donné que le risque hémorragique est maximal [111].

D'autre part, B. Kreuziger *et al.* n'ont pas trouvé de différence dans la survenue d'évènements hémorragiques du post-partum entre les femmes ayant bénéficié ou pas de prophylaxie en péripartum, toutes modalités thérapeutiques confondues (rFVIIa, PFC ou concentré de FVII). Toutefois, cette étude est limitée vu le manque de données concernant les types de prophylaxie utilisés, les posologies, les caractéristiques cliniques des patients et leur histoire hémorragique. En conséquence, d'autres études cas-témoins sont nécessaires pour tirer des conclusions solides [116].

En résumé, l'utilisation prophylactique du rFVIIa chez toutes les femmes atteintes du déficit congénital en FVII, durant l'accouchement est controversée. La majorité des études publiées dans ce sens considèrent les femmes avec un FVII:C inférieur à 10–20 % à risque élevé d'hémorragie du post-partum et nécessitent ainsi une prophylaxie, notamment en cas d'antécédents hémorragiques [117]. En raison de l'imprévisibilité et de la sévérité potentielle des épisodes hémorragiques, une surveillance multidisciplinaire rapprochée (gynécologue, hématologue, biologiste) est obligatoire chez ces patientes [111].

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

La littérature concernant la prise en charge anesthésique et analgésique pour l'accouchement des parturientes présentant un déficit congénital en FVII est pauvre. Chez la femme enceinte, l'anesthésie locorégionale (ALR) est la meilleure technique qui permet une excellente qualité d'analgésie et d'anesthésie, tout en évitant le recours à une anesthésie générale (AG) en cas de césarienne avec tous les avantages observés de l'ALR comparée à l'AG. Un des risques majeurs des blocs périmédullaires est la ponction vasculaire accidentelle, dont l'incidence en obstétrique varie entre 5 à 18 %, sans complication majeure quand la coagulation est normale, mais qui peut aboutir à un hématome périmédullaire compressif avec troubles neurologiques chez les patientes porteuses d'un déficit en facteur de coagulation. Dans une revue rétrospective, quatre parturientes ont bénéficié d'une ALR, dont deux après perfusion prophylactique de rFVIIa et aucun hématome périmédullaire n'a été rapporté. Les opioïdes peuvent être une alternative aux blocs centraux, mais ils ont un effet analgésique modéré et des effets secondaires gênants (sédation, nausées, vomissements et vertiges) [112].

La seule situation problématique est celle d'un taux de FVII modérément altéré (30 à 60 %) au moment de l'anesthésie péridurale. L'évaluation des antécédents est un élément d'analyse complémentaire important et la discussion est souvent bimodale, un taux plus conservateur étant exigé pour la réalisation de l'ALR. La décision pour la ponction doit être le fruit d'une concertation collégiale lors d'une réunion préalable de l'équipe (avec stratégie claire dans le dossier). L'information et l'acceptation par la patiente sont également essentielles [112].

Le déficit en FVII est rare et le risque hémorragique à l'accouchement est important, pas toujours simplement prévisible et parfois non attribuable au déficit constitutionnel. Ainsi, les mesures délocalisées d'hémostase peuvent améliorer la prise en charge et guider l'utilisation de traitement, notamment l'emploi du rFVIIa [112].

Pour notre série de cas, la mère du cas index avait un antécédent d'hémorragie du post-partum. Nous n'avons pas de documents concernant la prise en charge entamée mais selon la patiente, l'enquête étiologique n'a pas été faite.

## **J. Traitement**

### **1. Traitement du déficit**

Dans le cadre d'une hémorragie liée à un déficit en FVII, le traitement repose sur la substitution par des PFC, des facteurs de coagulation vitamine-K dépendants (CCP), ou l'apport de FVII. L'utilisation des PFC est limitée en raison des volumes importants à transfuser et du risque de surcharge. Le CCP peut théoriquement être à l'origine d'une CIVD et de complications thrombotiques, mais ceci n'est plus observé actuellement. L'apport du FVII peut être réalisé par des concentrés de FVII humain (inactivé) ou par du FVII recombinant activé (rFVIIa- Novoseven<sup>®</sup>) [43, 118].

Le FVII humain a longtemps constitué le traitement substitutif de choix, de par le faible volume à administrer et sa sécurité virale. 1 UI/kg de FVII augmente le taux plasmatique de 2 % et la posologie varie selon la sévérité de l'accident hémorragique [43].

Depuis 1996, le rFVIIa a été mis sur le marché. Actuellement, il semble plus intéressant du fait de sa liaison avec le FT au site hémorragique ce qui permet la formation d'un caillot très stable [66]. Il se caractérise par une excellente efficacité et une très bonne tolérance. La dose usuelle recommandée en cas de saignement est de 15 à 30 ug/kg toutes les quatre à six heures jusqu'à ce que l'hémorragie soit contrôlée. Son utilisation semble dénuée de risque infectieux, et aucune complication thrombotique n'a été rapportée dans les cas publiés bien que le risque thrombotique soit accru dans les utilisations hors autorisation de mise sur le marché [119].

A défaut du FVII vu son coût élevé, nous continuons à administrer du PFC en cas d'hémorragie chez les patients symptomatiques. La transfusion de PFC reste d'un grand apport dans notre contexte tout en sachant que son efficacité est faible, en plus du risque de surcharge volémique.

## **2. Traitement de la ménorragie**

La ménorragie est un symptôme fréquent chez les femmes atteintes de déficit congénital en FVII. Une prise en charge basée sur une approche multidisciplinaire est nécessaire pour juguler ce symptôme tout en essayant au maximum de conserver la fertilité de la patiente [86].

Le volet médical de la prise en charge repose essentiellement sur des agents hémostatiques principalement l'acide tranexamique (Exacyl®), associé ou non à une contraception par voie orale ou à un dispositif intra-utérin libérant de la progestérone (Mirena®). Ces moyens thérapeutiques peuvent être utilisés seuls ou en association à un traitement substitutif du FVII [120]. Le rFVIIa utilisé en monothérapie est difficile à accepter en particulier chez les adolescentes. La chirurgie reste l'ultime option thérapeutique, elle est considérée en cas d'échec du traitement médical [121].

Chez notre cas index, après l'élimination de toute cause gynécologique pouvant être responsable de la ménorragie, le traitement a reposé sur la prescription de l'acide tranexamique à la dose de 20 mg/Kg/jour, que la patiente devrait prendre tout au long de la période des menstruations.

---

## **RECOMMANDATIONS**

---

---

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

Au terme de ce travail, nous avons pu émettre des recommandations qu'il serait bien intéressant d'appliquer :

### **1. Intérêt d'avoir un médecin de famille**

Si le niveau socio-économique de la famille le permet, il est préférable d'avoir un médecin de famille qui accompagnera cette dernière pendant toute sa vie. Un médecin qui connaît les membres de la famille et leurs antécédents médicaux saura intervenir rapidement en cas de problème et proposera une prise en charge adaptée et dans les plus brefs délais.

### **2. Rôle du laboratoire dans le diagnostic**

Le diagnostic du déficit congénital en FVII est biologique, le laboratoire a donc un rôle central dans ce contexte.

L'épistaxis est une manifestation fréquente dans le déficit en FVII, ceci-dit, un examen O.R.L normal doit amener vers la réalisation d'un bilan d'hémostase de première ligne.

De même, toute ménorragie n'est pas nécessairement de cause gynécologique, un bilan d'hémostase de première intention est utile pour orienter la démarche diagnostique en cas d'examen gynécologique normal.

Les causes thromboemboliques survenant dans des territoires classiques ou atypiques peuvent aussi se rencontrer dans le déficit en FVII, la réalisation d'un bilan d'hémostase orientera vers l'existence potentielle d'un déficit en facteur VII.

### **3. Le choix de la thromboplastine**

Concernant le diagnostic biologique, la thromboplastine utilisée dans la majorité de nos laboratoires est une thromboplastine d'origine animale et vu que les variants du FVII sont très fréquents dans le continent africain, il serait plus logique d'utiliser une thromboplastine d'origine humaine pour éviter les faux positifs. En effet, les séquences en acides aminés diffèrent entre le FT humain et le FT de lapin. Cependant, ces différences n'affectent pas les

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

résidus critiques pour le déclenchement de la coagulation quand le FVII est normal. Ainsi, les valeurs du FVII:C sont superposables quand nous dosons un FVII plasmatique qualitativement normal. En cas de mutation faux sens, c'est-à-dire substituant un acide aminé à un autre, le comportement du FVII vis-à-vis du FT va dépendre de la position et de la nature de l'acide aminé touché. Si ce dernier ne modifie pas la reconnaissance du FT par le FVII, mais altère une autre propriété du FVII telle que la fonction catalytique, le dosage du FVII:C sera également superposable quelle que soit la thromboplastine utilisée. De même, si cet acide aminé altère totalement la reconnaissance du FT qu'il soit d'origine animale ou humaine, il n'y aura pas de différence entre les dosages. En revanche, si la substitution d'acide aminé modifie différemment la reconnaissance du FT du lapin (qui peut ne plus être reconnu par exemple) et celle du FT humain (qui pourra au contraire être mieux reconnu), le dosage obtenu par une thromboplastine humaine sera supérieur à celui obtenu par une thromboplastine d'origine animale [4].

C'est ce qui est observé pour le variant p.Arg337His. En effet, le résidu 337 interagit avec une boucle du FT variable entre les espèces lapine et humaine. L'une des hypothèses avancées pour expliquer la différence de reconnaissance entre les deux FT par le variant du FVII est double : d'une part, l'effet hydrophobe lié à la présence d'une leucine supplémentaire chez le FT d'origine lapine et d'autre part l'absence de glycine, acide aminé apportant de la flexibilité à la boucle [4].

De façon surprenante, les résidus 304 et 391 impliqués dans les variants p.Arg304Gln, p.Arg364Trp et p.Gly391Asp ne sont pas directement au contact du FT, mais ils sont en contact direct ou indirect, avec le résidu 337. Nous pouvons donc supposer que l'effet de variation sur le FT des résidus 304 et 391 se produit par déstabilisation du résidu 337 qui est important pour l'interaction avec le FT [4].

L'explication est en revanche plus difficile avec le variant p.Arg139Gln, qui se trouve à l'opposé des variants FVII précédents. Le résidu 139 est le seul résidu du FVII à avoir quatre liaisons hydrogène de forte intensité entre sa chaîne latérale et les résidus du FT. Cependant,

---

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

tous les résidus du FT en contact avec le résidu 139 sont strictement conservés entre les espèces. L'hypothèse suggérée est que le remplacement du résidu 139 par une glutamine induit une déformation suffisamment large du FVII pour qu'une variation d'affinité entre le FVII et le FT soit détectable (effet longue portée dont la conséquence va au-delà des résidus qui sont en contact direct avec le résidu 139) [4].

Pour conclure, il semble plus logique d'utiliser le FT d'origine humaine pour doser le FVII:C dont la séquence en acides aminés reflète celle du FT physiologique. Ceci est particulièrement important dans notre contexte, puisque les mutations p.Arg304Gln et p.Arg139Gln sont très fréquentes dans le continent africain. C'est la raison pour laquelle l'utilisation d'une thromboplastine d'origine humaine est recommandée pour l'exploration des déficits constitutionnels en FVII. Par ailleurs, utiliser par défaut les valeurs sous estimées obtenues avec une thromboplastine de lapin peut conduire à surtraiter ces patients, majorant ainsi le risque thrombotique [4].

### **4. Etude génétique**

Une fois le diagnostic de déficit en FVII posé, Il serait très important de réaliser une étude génétique qui va permettre sur le plan individuel de détecter les variants en FVII et sur le plan épidémiologique, ceci va permettre d'établir un profil mutationnel de nos patients et pourrait aussi servir à la détection d'autres mutations non connues à l'heure actuelle.

### **5. Enquête familiale : un atout pour la prévention**

Une fois le déficit congénital en FVII découvert chez un cas index, une enquête familiale est indispensable : frères, sœurs, ascendants, descendants devraient tous se faire dépister. Grâce au diagnostic précoce, les membres concernés de la famille se feront prendre en charge plus tôt, prévenant ainsi les problèmes graves qui pourraient survenir.

### **6. Conseil génétique et diagnostic prénatal**

En raison de l'hétérogénéité marquée des phénotypes et des génotypes observés dans le déficit héréditaire en FVII, le conseil génétique dépendra des répercussions cliniques de la maladie dans la famille considérée. L'existence d'un premier enfant avec des manifestations très sévères, par exemple des hémorragies intracérébrales ou des hémarthroses répétées peut conduire l'équipe médicale à proposer un diagnostic prénatal lors d'une grossesse ultérieure. En revanche, la découverte isolée d'un déficit hétérozygote en FVII chez les deux partenaires d'un couple sans enfant soulève de nombreuses questions. A l'heure actuelle, il n'est pas possible de prédire avec certitude les conséquences phénotypiques de l'une ou l'autre mutation du gène codant pour le FVII et encore moins les répercussions cliniques d'un hétérozygote composé génotypiquement. Ainsi, en l'absence d'un premier enfant atteint, il faut rester prudent pour ne pas proposer de dépistage prénatal systématique. Rappelons que de nombreux porteurs d'un déficit très sévère en FVII sont asymptomatiques et mènent une existence tout à fait normale[122].

### **7. Registre national**

La mise en place d'un registre national des déficits rares en facteurs de coagulation et particulièrement du déficit héréditaire en FVII serait un acte très bénéfique sur le plan individuel et aussi pour la santé publique. Ce registre permettrait de doter le Maroc d'une collection homogène de données sur la base d'un set de données minimum pour documenter l'état de santé continu des patients ainsi que la prise en charge entamée pour eux.

Cette base de données aurait pour objectif de mieux documenter les malades, mieux organiser le réseau de soins, comparer et évaluer les approches thérapeutiques ainsi que faciliter la recherche dans ce domaine.

Sur cette base, nous pourrions alors relever les caractéristiques spécifiques de nos patients et aussi prendre des mesures pour améliorer la qualité des soins et de la prise en charge.

### **8. Recommandations aux patients [39]**

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

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

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

nom et le numéro de téléphone des personnes à appeler en cas d'urgence , au cas où l'enfant se blesserait.

- L'enfant doit participer aux activités de l'école et aux cours d'éducation physique afin qu'il apprenne à se socialiser normalement avec ses camarades de classe.
- Prendre du repos après un épisode de saignement touchant une articulation ou un muscle ; vous contribuerez ainsi à favoriser la guérison et à prévenir un autre saignement
- Prévenir les problèmes dentaires et la gingivite . Consulter votre dentiste tous les six mois.
- Avant de subir une chirurgie dentaire ou de vous faire enlever une dent ou tout autre acte chirurgical, communiquer avec votre centre de traitement afin de planifier un traitement préventif adéquat au besoin.
- Ne jamais prendre d'aspirine , prendre toujours d'autres médicaments équivalents qui sont recommandés par votre centre de traitement
- Manger des aliments sains et en quantités adéquates pour vous maintenir en forme . Un surpoids augmente le stress imposé aux genoux et aux chevilles et peut accroître le risque de saignement dans ces articulations.
- Consulter toujours l'équipe soignante du centre de traitement de l'hémophilie avant de prendre un nouveau médicament
- Les personnes qui ont une déficience sévère en facteur VII doivent avoir à portée de la main si possible un concentré de facteur recombinant VII afin de pouvoir se l'administrer immédiatement et enrayer rapidement tout épisode de saignement potentiellement mortel et ensuite se rendre à l'hôpital ou au centre de traitement de l'hémophilie le plus proche afin de demander de l'aide.
- Porter en tout temps un bracelet ou une chaîne de type MedicAlert , sur lequel est inscrit votre type de problème de coagulation. Souvenez-vous que la déficience en facteur VII est très rare L'information figurant sur le bracelet ou la chaîne sera très utile aux membres du personnel médical qui ne vous connaissent pas.

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

- Si vous partez en voyage, informer-en votre centre de traitement. Vous devrez obtenir une lettre de votre médecin pour le voyage.

---

## **CONCLUSION**

---

Le déficit congénital en facteur VII est le plus fréquent des déficits rares en facteurs de coagulation. Il s'agit d'une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive.

Les manifestations hémorragiques qui peuvent être rencontrées dans cette maladie sont très variables que ce soit dans le type (hémorragies semblables à celles rencontrées dans les troubles de l'hémostase primaire notamment les épistaxis, ou celles rencontrées dans les autres troubles de coagulation, moins fréquents) ou dans l'intensité du saignement.

Il n'existe pas de corrélation entre le phénotype clinique et le taux plasmatique du facteur VII. Jusqu'à ce jour, aucun test biologique ne permet de prédire le risque hémorragique chez ces patients. L'histoire clinique personnelle et familiale reste d'un grand apport dans ce cas.

Le déficit en facteur VII est suspecté devant la combinaison d'un temps de Quick allongé et d'un temps de céphaline avec activateur normal. Il est confirmé par le dosage du taux d'activité du facteur VII par méthode chromométrique.

Le pronostic de cette maladie accessible à une thérapeutique, reste lié au risque de survenue d'hémorragies graves notamment cérébrales, en période néonatale. Toutefois, dans la majorité des cas, les formes hémorragiques sont légères à modérées.

Le traitement lorsqu'il est indiqué, repose sur le facteur VII activé recombinant qui doit être utilisé en première intention lorsqu'il est disponible. En l'absence de celui-ci, notamment dans notre contexte, le plasma frais congelé reste le traitement habituel de ce déficit.

---

**ANNEXE**

---

## Fiche d'exploitation

### I. Identité

- Nom
- Prénom
- Age
- Sexe
- Origine ethnique

### II. Antécédents

#### a) Personnels

- Mariage consanguin Oui  Non
- Manifestations hémorragiques Oui  Non 
  - Si oui : Hémorragie spontanée 
    - Cutanée
    - Muqueuse
    - Hématome profond
    - Hémorragie du système nerveux central
    - Hémorragie du tractus gastro-intestinal
    - Hémarthrose
    - Hémorragie provoquée
- Pathologie auto-immune
- Prise médicamenteuse récente
- Intervention chirurgicale récente

#### b) Familiaux

- Cas similaires dans la famille
- Manifestations hémorragiques dans la famille
- Autres maladies héréditaires dans la famille

### III. Circonstances de découverte

#### a) Circonstance épidémiologique

- Age du patient au moment de la découverte

#### b) Circonstances cliniques

- Symptomatique : Oui  Non 
  - Si oui : Hémorragie spontanée 
    - Cutanée
    - Muqueuse
    - Hématome profond
    - Hémorragie du système nerveux central

## Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille

---

- Hémorragie du tractus gastro-intestinal
- Hémarthrose
- Hémorragie provoquée
- Manifestations thromboemboliques

- c) Circonstances biologiques
  - Bilan d'hémostase de routine

### IV. Diagnostic positif

- a) TQ
- b) TCA
- c) Fibrinogène
- d) Dosage du facteur VII
- e) Dosage des autres facteurs

### V. Diagnostic étiologique

- a) Bilan hépatique
- b) Etude génétique (mutations) : Faite  Non faite

### VI. Prise en charge thérapeutique

- a) Traitement symptomatique :
  - PFC
  - Culots globulaires
- b) Traitement spécifique :
  - Concentré de complexe prothrombinique (CCP)
  - Concentré de facteur recombinant (rFVIIa)
  - Concentré de facteur VII dérivé du plasma (pd-FVII)

### VII. Suivi

- a. Clinique
- a) Biologique :
  - Régulier
  - Circonstanciel (avant tout geste invasif)

---

## **RÉSUMÉS**

---

### RESUME

Le déficit congénital en facteur VII ou maladie d'Alexander est un trouble de la coagulation, décrit pour la première fois en 1951 par Alexander B. Il s'agit d'une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive et à pénétrance variable. Il est causé par une mutation affectant le gène codant pour le facteur VII de coagulation « F7 » situé sur le chromosome 13 en position q34-qter.

Il existe deux types du déficit : un déficit quantitatif ou type 1 caractérisé par la diminution en quantité d'un facteur VII fonctionnel et un déficit qualitatif ou type 2 caractérisé par la présence en quantité normale d'un FVII peu ou non fonctionnel.

Notre travail avait pour but de mettre en exergue cette pathologie rare, souvent sous diagnostiquée en raison de la fréquence des formes asymptomatiques.

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au sein de l'unité d'hémostase, dans laquelle nous rapportons quatre membres d'une famille atteints du déficit.

L'âge moyen au diagnostic était dans notre étude de 15 ans. La circonstance de découverte était la maladie de Gilbert chez le cas index, tandis que les trois autres patients ont été dépistés grâce à l'enquête familiale.

Deux patientes étaient symptomatiques dont le cas index qui présentait des ménorragies et le cas n°1 qui avait un antécédent d'hémorragie de la délivrance. Les deux autres patients étaient asymptomatiques.

Les tests globaux d'hémostase ont montré un allongement modéré du temps de Quick chez nos quatre patients, associé à un temps de céphaline avec activateur et un fibrinogène normaux. Le dosage factoriel a montré une diminution du taux d'activité coagulante du facteur VII avec des valeurs allant de 33 % à 45 %. Le déficit a été contrôlé une autre fois et le bilan étiologique était normal. L'origine héréditaire du déficit a été retenue.

Les moyens thérapeutiques disponibles à l'heure actuelle permettent le contrôle des symptômes hémorragiques sans pour autant traiter la maladie. L'option thérapeutique de première intention est le facteur VII d'origine recombinante. Dans notre contexte, vu le coût onéreux de ce traitement, nous continuons à administrer le plasma frais congelé malgré son efficacité faible et son risque de surcharge volémique.

## **ABSTRACT**

Congenital factor VII deficiency or Alexander disease is a bleeding disorder that was first described in 1951 by Alexander B. It is an autosomal recessive disease with variable penetrance. It is caused by a mutation occurring in the factor VII gene « F7 » which is located on chromosome 13q34-qter. There are two types of factor VII deficiency : type 1 or quantitative deficiency is where the factor VII is functional but in low level in the blood, type 2 or qualitative deficiency is where factor VII is present but does not work properly.

Our work aims to shed light on this rare disease, often underdiagnosed due to the high frequency of asymptomatic forms.

This is a retrospective study, conducted in the hemostasis unit, in which we report four members of a family with factor VII deficiency.

The mean age at diagnosis in our study was 15 years old. The circumstance of discovery was Gilbert's disease in the proband, while the other three patients were diagnosed through family investigation. Two of our patients presented bleeding symptoms of moderate intensity, such as menorrhagia in the proband and postpartum hemorrhage in the case n° 1, whereas the other two patients were asymptomatic.

Hemostasis tests have showed moderate prolongation of the prothrombin time in our four patients, contrasting with normal activated partial thromboplastin time and normal fibrinogen. Factor assay showed a decrease in factor VII clotting activity with values ranging from 33 % to 45 %. The deficit was controlled once and aetiological assessment was normal. A hereditary origin of the deficit has been identified.

The therapeutic means available today allow the control of the hemorrhagic symptoms without treating the disease. The first-line treatment option is the recombinant factor VIIa. In our context, given the expensive cost of this treatment, we continue to administer fresh frozen plasma despite its low efficacy and its risk of volume overload.

## ملخص

نقص العامل السابع الوراثي أو مرض الكسندر هو اضطراب نزفي تم وصفه لأول مرة في عام 1951 من قبل الكسندر ب.، وهو مرض وراثي يتم انتقاله عبر نمط وراثي جسدي متنحي و تغلغل متغير . ينتج المرض عن طفرة في الجين المسؤول عن ترميز عامل التخثر السابع الذي يتواجد على الصبغي 13 في الموقع qter-q34. هناك نوعان من العجز في العامل 7 : عجز كمي أو عجز من النوع 1, يتميز بإنخفاض في كمية العامل الوظيفي السابع، كما أن هناك عجز من النوع 2 أو عجز نوعي يتميز بوجود عامل 7 بكمية طبيعية لكن ضعيف أو غير وظيفي.

يهدف هذا العمل إلى تسليط الضوء على هذه الحالة المرضية النادرة، التي غالباً ما لا يتم تشخيصها بسبب تواتر الحالات التي لا تظهر أعراضاً سريرية . هذه الدراسة هي عبارة عن تحليل بأثر رجعي أجريت في وحدة الإرقاء، حيث ابلغنا عن أربعة أفراد من نفس العائلة يعانون من نقص في العامل 7. متوسط العمر عند التشخيص بالنسبة للحالات الأربعة كان 15 عاماً، الطرف المسبب في التشخيص كان متلازمة جيلبرت عند الحالة الدالة، بينما تم تشخيص الثلاث مرضى المتبقين عن طريق البحث العائلي . كان هناك أعراض نزيفية عند حالتين، عبارة عن غزارة الطمث عند مريضة، بينما الحالة الأخرى كان لديها تاريخ نزيف ما بعد الولادة. بالنسبة للحالتين المتبقيتين فلم تكن لديهما أي أعراض نزيفية.

أظهرت اختبارات الإرقاء الشاملة إطالة خفيفة في زمن البروثرومبين عند مرضانا الأربعة، بينما زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط و إختبار الفيبرينوجين كانا في المجال المرجعي الطبيعي. أظهر فحص العامل السابع إنخفاضاً في نشاط التخثر بقيم تتراوح من 33 بالمئة إلى 45 بالمئة. تم إعادة إجراء الفحص مرة أخرى وكان تقييم المسببات المرضية طبيعياً. لكل هذا، تم تحديد الأصل الوراثي للعجز.

تسمح الوسائل العلاجية المتاحة حالياً بالسيطرة على أعراض النزيف دون معالجة المرض . يعتبر العلاج الأمثل هو العامل السابع المؤتلف . في سياقنا، نظراً للتكلفة الباهظة لهذا العلاج، نستمر في إعطاء البلازما الطازجة المجمدة على الرغم من فعاليتها المنخفضة و خطر زيادة حجم السوائل داخل الأوعية الدموية .

---

## **BIBLIOGRAPHIE**

---

1. **Bonhomme F, Schved J, Giansily-Blaizot M, Samama C, De Moerloose P.**  
Déficits rares de la coagulation et gestes invasifs. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2013;32,3:198-205.
2. **Sue Robinson K.**  
An overview of inherited factor VII deficiency. *Transfusion and Apheresis Science* 2019;58,5:569-571.
3. **Alexander B, Goldstein R, Landwehr G.**  
Congenital SPCA deficiency : a hitherto unrecognized coagulation defect with hemorrhage rectified by serum and serum fractions. *J Clin Invest* 1951;30,6:596-608.
4. **Giansily-Blaizot M, Chamouni P, Tachon G, Buthiau D, El Jeljal-Abakarim N, Martin-Toutain I, Pellequer J-L.**  
Variants du facteur VII de la coagulation : quelle thromboplastine utiliser pour doser son activité ? *Hématologie* 2017;23,3:181-187.
5. **Ellouze R, Guermazi S.**  
Importance de l'étape préanalytique en hémostase. *Ann Biol Clin* 2013;71,4:401-7
6. **Benajiba N, Ayyad A, Aabdi C, Amrani R, Rkain M, Benajiba M.**  
Déficit congénital en facteur VII de coagulation : à propos de deux cas familiaux [Congenital factor VII deficiency: about two family cases]. *Pan Afr Med J* 2018;31,156:6123.
7. **Mahmoudi R, Kallel C, Said F, Hizem S, N'Siri B, Zaier M, Mahjoub T.**  
Étude du polymorphisme R353Q du facteur VII dans la population tunisienne. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 2004;19,1:66-70.
8. **Boutière-Albanèse B.**  
Complexe prothrombinique. *EMC-Biologie Médicale* 2006;1,1:1-3.
9. **Perry DJ.**  
Factor VII deficiency. *Br J Haematol* 2002;118,3:689-700.
10. **O'Hara PJ, Grant FJ, Haldeman BA, Gray CL, Insley MY, Hagen FS, Murray MJ.**  
Nucleotide sequence of the gene coding for human factor VII, a vitamin K-dependent protein participating in blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84,15:5158-62.
11. **Beroud C, Hamroun D, Collod-Beroud G, Boileau C, Soussi T, Claustress M.**  
UMD (Universal Mutation Database). *Hum Mutat* 2005;26:184-191.
12. **Pollak ES, Hung HL, Godin W, Overton GC, High KA.**  
Functional characterization of the human factor VII 5'-flanking region. *J Biol Chem* 1996;271,3:1738-47.
13. **Hagen FS, Gray CL, O'Hara P, Grant FJ, Saari GC, Woodbury RG, Hart CE, Insley M, Kisiel W, Kurachi K.**  
Characterization of a cDNA coding for human factor VII. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83,8:2412-6.

- 14. Bernardi F, Mariani G.**  
Biochemical, molecular and clinical aspects of coagulation factor VII and its role in hemostasis and thrombosis. *Haematologica* 2021;106,2:351–362.
- 15. Shahbazi S, Mahdian R.**  
Factor VII Gene Defects : Review of functional studies and their clinical implications. *Iranian Biomedical Journal* 2019;23,3:165–174.
- 16. De Revel T, Doghmi K.**  
Physiologie de l'hémostase. *EMC–Dentisterie* 2004;1,1:71–81.
- 17. Alessi MC, Saultier P, Regnault V.**  
Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux. 3<sup>ème</sup> éd. Paris : John Libbey Eurotext, 2019;522.978–2–7420–1581–8.
- 18. Schved JF.**  
Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires. *EMC–Hématologie* 2008;3,2:1–14.
- 19. Nathan N, Julia A.**  
Trouble de l'hémostase aux urgences. *EMC–Médecine d'urgence* 2007;2,1:1–23.
- 20. Flier JS, Underhill LH, Furie B, Furie BC.**  
Molecular and cellular biology of blood coagulation. *New England Journal of Medicine* 1992;326,12:800–806.
- 21. Illingworth KD, Musahl V, Lorenz SG, Fu FH.**  
Use of fibrin clot in the knee. *Operative techniques in orthopaedics* 2010;20,2:90–97.
- 22. Nizamaldin Y, Abi Najm S, El Hage M, Samson J.**  
Hémostase locale en chirurgie orale. 1<sup>ère</sup> partie : physiologie de l'hémostase. *Med Buccale Chir Buccale* 2012;18:119–127
- 23. De Prost D, Stépanian A.**  
Le facteur tissulaire : Nouveaux concepts. *Revue Francophone des Laboratoires* 2006;378:29–34.
- 24. Ternisien C, De Prost D.**  
Le facteur tissulaire : structure, expression normale et pathologique, fonctions et régulation. *Hématologie* 1995;1,5:379–84.
- 25. O'Brien DP.**  
The molecular biology and biochemistry of tissue factor. *Baillière's Clinical Haematology*. 1989;2,4:801–820.
- 26. Harif M.**  
Hémostase : de la physiologie à la pathologie 2007:33–34.
- 27. DEMOERLOOSE P, REBER G, PUGIN J.**  
Activation et inhibition de la coagulation : que se passe-t-il en cas de coagulopathie intravasculaire disséminée ? Activation and inhibition of coagulation. *Réanimation* 2002;11,8:584–590.

## **Déficit congénital en facteur VII : A propos de quatre membres d'une famille**

---

- 28. Conard J, Brosstad F, Lie Larsen M, Samama M, Abildgaard U.**  
Molar antithrombin concentration in normal human plasma. *Haemostasis* 1983;13,6:363–8.
- 29. Quinsey NS, Greedy AL, Bottomley SP, Whisstock JC, Pike RN.**  
Antithrombin : in control of coagulation. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36,3:386–9.
- 30. Law RH, Zhang Q, Mc Gowan S, Buckle AM, Silverman GA, Wong W, Rosado CJ, Langendorf CG, Pike RN, Bird PI, Whisstock JC.**  
An overview of the serpin superfamily. *Genome Biology* 2006;7,5:216.
- 31. Margetic S.**  
Inflammation and haemostasis. *Biochemia Medica* 2012;22,1:49–62.
- 32. Fourrier F.**  
Inhibiteurs de la coagulation et états septiques graves. *La revue de médecine interne* 2003;24:295–304.
- 33. Borgel D, Vieillard-Baron A.**  
La protéine C activée : Une protéine à l'interface de l'inflammation et de la coagulation. *Médecine/Sciences* 2011;27,5:501–507.
- 34. Chassot PG.**  
Coagulation, anticoagulation et hémostasie en chirurgie cardiaque. *Précis d'anesthésie cardiaque* 2018, 5<sup>e</sup>éd,USA,1–125. Disponible sur : (<https://www.pac5.ch/en/node/668/take>) (consulté le 01.05.2020).
- 35. Richard B.**  
Physiologie de la coagulation. *Inserm U698* 2013.
- 36. Spronk HM, Borissoff JI, ten Cate H.**  
New insights into modulation of thrombin formation. *Current Atherosclerosis Reports* 2013;15,11:363.
- 37. Coughlin SR.**  
Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature* 2000;407,6801:258–264.
- 38. INNERHOFER P, KIENAST J.**  
Principles of perioperative coagulopathy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24,1:1–14.
- 39. Page D, Rivard GE, Jobin F,...& Winikoff R.**  
La déficience en facteur VII ; une maladie héréditaire de la coagulation du sang. *Société canadienne de l'hémophilie. 1<sup>ère</sup> éd. Montréal (Québec) : Baxter,2001:10.*
- 40. Lamoril J, Ameziane N, Deybach JC, Bouzegarène P, Bogard M.**  
Notions de génétique moléculaire pour comprendre l'hérédité. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée* 2008;23,6:331–352.
- 41. Pujol P, Fodil-Chérif S, Mandel J, Baertschi B, Sanlaville D, Zarca D, Geneviève D, Toledano A, Bloch P.**  
Réflexions éthiques sur le dépistage génétique préconceptionnel en population générale : le débat français et l'avis de la Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée. *Ethics, Medicine and Public Health* 2020;12,100439.

- 42. Amesse C, Bélanger G, Bouchard C, Jobin F, Lacroix S, Lupien G, Meilleur C, Page D, Rivard GE, Winikoff R.**  
Factor VII deficiency An inherited bleeding disorder. Canadian Hemophilia Society. 2<sup>ème</sup> éd. Montréal (Québec) : Baxter, 2014:7-8.
- 43. Ettarfaoui M, Ghissassi SE, Barkat A.**  
Déficit congénital en facteur VII révélé par une hémorragie post circoncision [Congenital factor VII deficiency revealed by post-circumcision bleeding]. Pan Afr Med J 2019;33:212.
- 44. Biomnis.**  
Facteur VII. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées 2012. Disponible sur : ([https://www.euofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/FACTEUR\\_VII.pdf](https://www.euofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/FACTEUR_VII.pdf)) (consulté le 05.05.2021).
- 45. Biron-Andréani C.**  
Déficit en facteur VII : diagnostic biologique. Sang Thrombose Vaisseaux 2001;13,3:86-90.
- 46. Sevenet PO, Kaczor DA, Depasse F.**  
Factor VII deficiency : from basics to clinical laboratory diagnosis and patient management. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2016;23,7:703-710.
- 47. Lapecorella M, Mariani G.**  
Factor VII deficiency : defining the clinical picture and optimizing therapeutic options. Haemophilia 2008;14,6:1170-1175.
- 48. Boyerneumann C, Mercier F, Veyradier, A.**  
Facteur VII activé recombinant (NovoSeven®) : indications et limites. Réanimation 2006;15,7-8:576-583.
- 49. Mariani G, Lapecorella M, Dolce A.**  
Steps towards an effective treatment strategy in congenital factor VII deficiency. Seminars in Hematology 2006;43,1:42-47.
- 50. Van Geffen M, Mathijssen NC, Holme PA, Laros-van Gorkom BA, Van Kraaij MG, Masereeuw R, Van Heerde WL, Peyvandi F.**  
Pharmacodynamics of recombinant activated factor VII and plasma-derived factor VII in a cohort of severe FVII deficient patients. Thrombosis Research 2013;132,1:116-122.
- 51. Sié P.**  
Indications des produits sanguins stables : PPSB. Médecine thérapeutique 1998;3,10:829-31.
- 52. Schneider T, Hacquard M, Lecompte T.**  
Indications des différents types de plasma dans les maladies hématologiques. Hématologie 2009;15,5:356-363.
- 53. Peyvandi F, Asselta R, Mannucci PM.**  
Autosomal recessive deficiencies of coagulation factors. Rev Clin Exp Hematol 2001;5,4:369-388.

- 54. Dorgalaleh A, Alavi SER, Tabibian S, Soori S, Moradi E, Bamedi T, Shamsizadeh M.**  
Diagnosis, clinical manifestations and management of rare bleeding disorders in Iran. Hematology 2016;22,4:224–230.
- 55. Rami M.**  
Les déficits constitutionnels en facteurs de coagulation : à propos de 25 cas [Thèse en ligne]. Marrakech (MA) : Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech ; 2013 [cité le 5 mai 2021]. Disponible :
- 56. KADA A.**  
Déficit en facteur VII chez l'enfant [Thèse en ligne]. Rabat (MA) : Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat ; 2017 [cité le 23/03/2021]. Disponible : <http://hdl.handle.net/123456789/15985>.
- 57. Mahmood R, Mahmood A, Khan M, Ali S, Khan SA, Jaffar SR.**  
Rare bleeding disorders : spectrum of disease and clinical manifestations in the Pakistani population. Blood Res 2020;55,3:146–150.
- 58. Tripathi P, Mishra P, Ranjan R, Tyagi S, Seth T, Saxena, R.**  
Factor VII deficiency – an enigma ; clinicohematological profile in 12 cases. Hematology 2018;24,1:97–102.
- 59. Ouarid R, Smyej I, Faez S, Oukkache B.**  
Déficit congénital en facteur VII. La Tunisie médicale 2013;91,7:482–483.
- 60. Alem N, Garmel M, Hadjaz G, Oukil I.**  
Étude des déficits constitutionnels isolés en facteurs du complexe prothrombinique au niveau du laboratoire d'hémostase du CHU de TIZI-OUZOU [Thèse en ligne]. Tizi-Ouzou (DZ) : Université Mouloud MAMMARI, Tizi-Ouzou ; 2020 [cité le 26/03/2021]. Disponible : <https://dl.ummo.dz/bitstream/handle/ummo/11867/Memoire%20Final.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- 61. Acharya SS, Coughlin A, Di Michele DM.**  
The north american rare bleeding disorder study group. Rare Bleeding Disorder Registry : deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. J Thromb Haemost 2004;2:248±56.
- 62. Dolce A, Mariani G, Di Minno MN.**  
Bleeding symptoms at disease presentation and prediction of ensuing bleeding in inherited FVII deficiency. Thrombosis and Haemostasis 2013;109,6:1051–1059.
- 63. Peyvandi F, Mannucci P, Asti D, Abdoullah M, Di Rocco N, Sharifian R.**  
Clinical manifestations in 28 Italian and Iranian patients with severe factor VII deficiency. Hemophilia 1997;3:242–6.
- 64. Mariani G, Mazzucconi MG.**  
Factor VII congenital deficiency. Haemostasis 1983;13:169–177.

65. **Mariani G, Herrmann F, Dolce A, Batorova A, Etro D, Peyvandi F, Wulff K, Schved JF, Auerswald G, Ingerslev J, Bernardi F.**  
Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thrombosis and Haemostasis* 2005;93,3:481–487.
66. **Herrmann FH, Wulff K, Auerswald G, Schulman S, Astermark J, Batarova A, Kreuz W, Pollmann H, Ruiz-Saez A, De Bosch N, Salazar-Sanchez L.**  
Factor VII deficiency: a clinical manifestation of these subjects from Europe and Latin America with mutations in the factor 7 gene. *Haemophilia* 2009;15,1:267–280.
67. **Mariani G, Bernardi F.**  
Factor VII deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009;35,4:400–406.
68. **Kulkarni A, Lee CA, Griffeon A, Kadir RA.**  
Disorders of menstruation and their effect on the quality of life in women with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia* 2006;12,3:248–252.
69. **Hall CA, Rapaport SI, Ames SB, DeGroot JA, Allen ES, Ralston MA.**  
A clinical and family study of hereditary proconvertin (factor VII) deficiency. *The American Journal of Medicine* 1964;37,2:172–181.
70. **Godal HC, Madsen K, Nissen-Meyer R.**  
Thromboembolism in patients with total proconvertin (Factor VII) deficiency. A report of two cases. *Acta Med Scand* 1962;171:325–7.
71. **Gershwin ME, Gude JK.**  
Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in congenital factor VII deficiency. *N Engl J Med* 1973;288,3:141–2.
72. **Lietz K, Kuehling SE, Parkhurst JB.**  
Hemorrhagic stroke in a child with protein S and factor VII deficiencies. *Pediatr Neurol* 2005;32,3:208–10.
73. **Goodnough LT, Saito H, Ratnoff OD.**  
Thrombosis or myocardial infarction in congenital clotting factor abnormalities and chronic thrombocytopenias : a report of 21 patients and a review of 50 previously reported cases. *Medicine (Baltimore)* 1983;62,4:248–55.
74. **Ben Dridi MF, Karoui S, Kastally R, Gharbi HA, Zaimi I, Ben Osman R.**  
Homocystinuria. A type with vascular thrombosis and factor VII deficiency. *Arch Fr Pediatr* 1986;43,1:41–4.
75. **Escoffre M, Zini JM, Schliamser L, Mazoyer E, Soria C, Tobelem G, Dupuy E.**  
Severe arterial thrombosis in a congenitally factor VII deficient patient. *Br J Haematol* 1995;91,3:739–41.
76. **Girolami A, Ruzzon E, Tezza F, Allemand E, Vettore S.**  
Congenital combined defects of factor VII : a critical review. *Acta Haematol* 2007;117:51–56.

- 77. Boxus G, Slacmeulder M, Ninane J.**  
Déficit héréditaire combiné en facteurs VII et X révélé par un allongement du temps de Quick. Arch Pediatr 1997;4,1:44-47.
- 78. Narang GS, Arora S, Pahwa JS.**  
Combined factor VII and X deficiency. Online J Health Allied Scs 2010;9,4:17
- 79. Ott R, Pfeiffer RA.**  
Evidence that activities of coagulation factors VII and X are linked to chromosome 13 (q34). Hum Hered 1984;34,2:123-6.
- 80. Pfeiffer RA, Ott R, Gilgenkrantz S, Alexandre P.**  
Deficiency of coagulation factors VII and X associated with deletion of a chromosome 13 (q34). Evidence from two cases with 46,XY,t (13;Y) (q11;q34). Hum Genet 1982;62,4:358-60.
- 81. Battin J, Serville F, Mullon MH, Mateille N.**  
De novo del (13) (q31.1—qter) in a girl. Effect of gene dosage on blood coagulation factors VII and X. J Genet Hum 1988;36,4:307-14.
- 82. Kasai R, Narahara K, Namba H, Tsuji K, Matsubara T, Hiramoto K, Yokoyama Y, Kimoto H.**  
Mapping of genes encoding coagulation factors VII and X to the distal portion of the 13q34 by gene dose study in a patient with r(13). Hum Genet 1989;34,3:247-50.
- 83. Kroll AJ, Alexander B, Cochios F, Pechet L.**  
Hereditary deficiencies of clotting factors VII and X associated with carotid-body tumors. N Engl J Med 1964;270:6-13.
- 84. Chilcott JL, Russell G, Mumford AD.**  
Combined deficiency of factors VII and X : clinical description of two cases and management of spinal surgery. Haemophilia 2006;12,5:555-8.
- 85. Seligsohn U, Shani M, Ramot B, Adam A, Sheba C.**  
Hereditary deficiency of blood clotting factor VII and Dubin-Johnson syndrome in an Israeli family. Isr J Med Sci 1969;5,5:1060-1065.
- 86. Napolitano M, Sergio S, Mariani G.**  
Factor VII deficiency: clinical phenotype, genotype and therapy. J Clin Med 2017;6,4:38.
- 87. Hunault-Berger M, Guillin MC, Bauer KA.**  
Les déficits constitutionnels en facteur VII de la coagulation et les mécanismes moléculaires qui en sont responsables. Hématologie 1999;5,3:199-205.
- 88. Sfaihi Ben Mansour L, Thabet A, Aloulou H, Turki H, Chabchoub I, Mhiri F, Mnif Z, Ben Ali H, Kammoun T, Hachicha M.**  
Déficit congénital en facteur VII de la coagulation, révélé par une hémorragie cérébrale. Archives de Pédiatrie 2009;16,7:1024-1027.
- 89. Girolami A, Zanon E, Bertomoro A, Gavasso S, Fadin M.**  
Combined factor V and factor VII deficiency due to an independent segregation of the two defects. Clin Appl Thrombosis/Hemostasis 1999;5,2:136-138.

- 90. Girolami A, Cosi E, Ferrari S, Girolami B, Lombardi AM.**  
Bleeding manifestations in heterozygotes with congenital FVII deficiency: a comparison with unaffected family members during a long observation period. *Hematology* 2017;22,6:375–379.
- 91. Benlakhel F, Mura T, Schved JF, Giansily-Blaizot M.**  
French Study Group of Factor VII Deficiency. A retrospective analysis of 157 surgical procedures performed without replacement therapy in 83 unrelated factor VII-deficient patients. *J Thromb Haemost* 2011;9:1149–56.
- 92. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).**  
Évaluation de 12 analyses pour la mise à jour du Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale Québec Qc : INESSS;2014,275.
- 93. Siboni, SM, Biguzzi E, Mistretta C, Garagiola I, Peyvandi F.**  
Long-term prophylaxis in severe factor VII deficiency. *Haemophilia* 2015;21,6:812–819.
- 94. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, ... & Evatt BL.**  
Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357,6:535–44.
- 95. Napolitano M, Giansily-Blaizot M, Dolce A, Schved JF, Auerswald G, Ingerslev J... & Mariani G.**  
Prophylaxis in congenital factor VII deficiency : indications, efficacy and safety. Results from the Seven Treatment Evaluation Registry (STER). *Haematologica* 2013;98,4:538–544.
- 96. Berrettini M, Mariani G, Schiavoni M, Rocino A, Di Paolantonio T, Longo G, Morfini M.**  
Pharmacokinetic evaluation of recombinant, activated factor VII in patients with inherited factor VII deficiency. *Haematologica* 2001;86,6:640–5.
- 97. Farah R, Danaf J, Braitheh N, Costa JM, Farhat H, Mariani G, Giansily-Blaizot M.**  
Life-threatening bleeding in factor VII deficiency : the role of prenatal diagnosis and primary prophylaxis. *Br J Haematol* 2015;168,3:452–5.
- 98. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, ... & Rosendaal FR. On behalf of the European Network of Rare Bleeding Disorders group (EN-RBD).**  
Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders : results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost* 2012;10,4:615–21.
- 99. Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PH, Lee CA, Tripodi A, Srivastava A.**  
Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *J Thromb Haemost* 2012;10,9:1938–43.
- 100. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F.**  
Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004;104,5:1243–52.
- 101. Al Dieri R, Peyvandi F, Santagostino E, ... & Coenraad Hemker H.**  
The thrombogram in rare inherited coagulation disorders : its relation to clinical bleeding. *Thromb Haemost* 2002;88,4:576–82.
- 102. Mathijssen NCJ, Masereeuw R, Holme PA, ... & Van Heerde WL.**  
Increased volume of distribution for recombinant activated factor VII and longer plasma-derived factor VII half-life may explain their long lasting prophylactic effect. *Thromb Res* 2013;132,2:256–62.

- 103. Hoffman M, Colina CM, McDonald AG, Arepally GM, Pedersen L, Monroe DM.**  
Tissue factor around dermal vessels has bound factor VII in the absence of injury. *J Thromb Haemost.* 2007;5,7:1403–8.
- 104. Esselmani H, Akhatar B, Al Mabrouki Y, El Rhrib M.**  
Découverte fortuite d'un déficit en facteur VII : un dialogue clinico-biologique est recommandé. *PAMJ–Clinical Medicine* 2020;3,173.
- 105. Girolami A, de Marinis GB, Bonamigo E, Lombardi AM.**  
Recombinant FVIIa concentrate-associated thrombotic events in congenital bleeding disorders other than hemophilias. *Hematology* 2012;17,6:346–349.
- 106. Todd T, Perry DJ.**  
A review of long-term prophylaxis in the rare inherited coagulation factor deficiencies. *Haemophilia* 2010;16,4:569–83.
- 107. Tokgoz H, Caliskan U, Lavigne-Lissalde G, Giansily-Blaizot M.**  
Successful prophylactic use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in a patient with congenital FVII deficiency and inhibitors to FVII. *Haemophilia* 2012;18,1:25–27.
- 108. Ingerslev J, Christiansen K, Sorensen B.**  
Inhibitor to factor VII in severe factor VII deficiency : detection and course of the inhibitory response. *J Thromb Haemost* 2005;3,4:799–800.
- 109. Pruthi RK, Rodriguez V, Allen C, Slaby JA, Schmidt KA, Plumhoff EA.**  
Molecular analysis in a patient with severe factor VII deficiency and an inhibitor : report of a novel mutation (S103G). *Eur J Haematol* 2007;79,4:354–9.
- 110. Nicolaisen EM.**  
Long-term follow-up with regard to potential immunogenicity : clinical experience with NovoSeven (recombinant factor VIIa). *Haemostasis* 1996;26,1:98–10.
- 111. Loddo A, Cornacchia S, Cane FL, Barcellona D, Marongiu F, Melis GB,...& Neri M.**  
Prophylaxis of peripartum haemorrhage using recombinant factor VIIa (rFVIIa) in pregnant women with congenital factor VII deficiency : A case report and literature review. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol* 2019;235:77–80.
- 112. Harkouk H, Rahmoune CF, Benhamou D.**  
Hémorragie du postpartum et déficit congénital en facteur VII : options thérapeutiques et moyens de surveillance. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2012;2,31:169–171.
- 113. Eskandari N, Feldman N, Greenspoon J.**  
Factor VII deficiency in pregnancy treated with recombinant factor VIIa. *Obstet Gynecol* 2002;99:935–7.
- 114. Jiménez-Yuste V, Villar A, Morado M,...& Hernandez-Navarro F.**  
Continuous infusion of recombinant activated factor VII during caesarean section delivery in a patient with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia* 2000;6,5:588–90.
- 115. Pehlivanov B, Milchev N, Kroumov G.**  
Factor VII deficiency and its treatment in delivery with recombinant factor VII. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;116,2:237–8.

- 116. Baumann Kreuziger LM, Morton CT, Reding MT.**  
Is prophylaxis required for delivery in women with factor VII deficiency ?  
Haemophilia 2013;19,6:827-32.
- 117. Peyvandi F, Bidlingmaier C, Garagiola I.**  
Management of pregnancy and delivery in women with inherited bleeding disorders. Semin Fetal Neonatal Med 2011;16,6:311-7.
- 118. Boltin D, Boguslavski V, Goor Y, Elkayam O.**  
Primary factor VII deficiency. Isr Med Assoc J 2008;6,10,6:475-6.
- 119. Croom KF, Mc Cormack PL.**  
Recombinant factor VIIa (eptacog alfa) : a review of its use in congenital hemophilia with inhibitors, acquired hemophilia, and other congenital bleeding disorders. Bio Drugs 2008;22,2:121-36.
- 120. Mebrouk N, Radi A, Selouti M, Hassani A,...& Agadr A.**  
Congenital deficiency in factor VII revealed by menorrhagia : case report. Asian Journal of pediatric Research 2020;4,1:1-5.
- 121. Peyvandi F, Garagiola I, Menegatti M.**  
Gynecological and obstetrical manifestations of inherited bleeding disorders in women. J. Thromb. Haemost 2011;9:236-245.
- 122. Giansily-Blaizot M.**  
Inherited factor VII deficiency. Orphanet Encyclopedia 2004. [cité le 26/03/2021]. Disponible : <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-factorVIII.pdf>.

# قسم الطبيب

## أقسِمُ بِاللّهِ الْعَظِيمِ

أَن أَرَأَيْتَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَن أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَأْفَةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ  
وَالْأَحْوَالِ بَادِلَةً وَسَعِي فِي اسْتِنْقَازِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ  
وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَن أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.  
وَأَن أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بَادِلَةً رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،  
لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَن أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، أَسْحَرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَدَاةٍ.  
وَأَن أُوقَّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ  
الطَّبِيبَةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَن تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ  
اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدًا

أطروحة رقم 071

سنة 2021

# النقص الوراثي في عامل تخثر الدم 7 عند أربعة أفراد من نفس العائلة

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/05/27  
من طرف

الآنسة : وسيمة القادري

المزودة في 1 أبريل 1995 ب ابن جرير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

متلازمة النزف - عجز وراثي - العامل السابع - التحقيق الأسري

اللجنة

السيد

ر.موتاج

أستاذ في طب الطفيليات

السيد

م.شاكور

أستاذ في أمراض الدم البيولوجية

السيد

م.أيت عامر

أستاذ في أمراض الدم البيولوجية

السيد

ح.قاصف

أستاذ في طب الأمراض الباطنية

الرئيس

المشرف

الحكام