



## Cas clinique

### Les déficits héréditaires rares en facteurs de la coagulation : Étude descriptive dans deux familles marocaines et revue de la littérature

Rare hereditary coagulation factor deficiencies: Descriptive study in two Moroccan families and review of the literature

FZ Outtaleb\*<sup>1</sup>, A Tazzite<sup>2</sup>, M Nadi<sup>3</sup>, B Oukkache<sup>3</sup>, H Dehbi<sup>1,2</sup>

#### Résumé

Les déficits constitutionnels en facteurs de la coagulation sont représentés essentiellement par l'hémophilie A et B et la maladie de von Willebrand (95 à 97 % des cas). Les déficits rares ne représentent que 3 à 5 % des déficits congénitaux, les plus rares parmi eux étant les déficits en facteur II (prévalence de 1/2 000 000) et les déficits combinés. Les objectifs de cette étude étaient de montrer l'intérêt d'explorer les troubles d'hémostase par dosage des facteurs de coagulation en cas d'anomalie du bilan d'hémostase et l'intérêt du diagnostic positif de ces pathologies hémorragiques constitutionnelles rares. Nous rapportons les cas de deux patientes suivies au niveau du CHU Ibn Rochd depuis janvier 2019, pour un déficit constitutionnel isolé, respectivement en facteur II et en facteur VII de la coagulation.

Cas clinique 1 : C'est une patiente âgée de 26 ans, dont l'interrogatoire a retrouvé plusieurs antécédents d'hémorragies aiguës de grande abondance. L'examen clinique était normal, avec absence de signes hémorragiques cutanéomuqueux, ou de signes de maladies auto-immunes. Sur le plan biologique,

le taux de prothrombine était bas à 8 %, et le temps de céphaline activé allongé à 149.6 secondes, avec absence d'anticorps anti-coagulants circulants et un taux bas du facteur II < 1 %. Ceci a permis de retenir le diagnostic de déficit constitutionnel sévère en prothrombine. Par la suite, l'enquête familiale a pu identifier la même pathologie chez la sœur de ce cas index.

Cas clinique 2 : C'est une patiente âgée de 7 ans, suivie pour trouble d'hémostase de découverte fortuite sur un bilan pré-opératoire pour amygdalectomie, avec un examen clinique normal. Sur le plan biologique, le taux de prothrombine est bas à 62%, le temps de céphaline activé normal à 23 secondes, avec absence d'anticorps anti-coagulants circulants et un taux bas de proconvertine à 27%. Ainsi, le diagnostic de déficit constitutionnel en facteur VII a été confirmé. Les déficits congénitaux isolés en prothrombine et en proconvertine sont des maladies génétiques rares à transmission autosomique récessive. Les manifestations hémorragiques peuvent être précoces, spontanées et sévères (hémorragies cérébro-méningées, hémarthroses), ou tardives et provoquées,

voire totalement absentes. Le traitement est substitutif, mais les indications restent difficiles à poser en l'absence de consensus sur le taux hémostatique de facteur à atteindre, le risque hémorragique étant moins prévisible que dans l'hémophilie A ou B.

Mots-clés : Coagulation, autosomique récessive, prothrombine, proconvertine, Maroc.

## Abstract

Constitutional deficits in coagulation factors are mainly represented by hemophilia A and B and von Willebrand disease (95 to 97% of cases). Rare deficits represent only 3 to 5% of congenital deficits, the rarest among them being factor II deficits (prevalence of 1 / 2,000,000) and combined deficits. The objectives of this study are to show the value of exploring hemostasis disorders by assaying coagulation factors in case of an abnormal hemostasis assessment, and the value of a positive diagnosis of these rare constitutional hemorrhagic pathologies. We report the cases of two female patients followed at the Ibn Rochd University Hospital since January 2019, for an isolated constitutional deficit, respectively in factor II and factor VII of coagulation. Clinical case 1: She is a 26-year-old patient whose interrogation revealed a history of severe and acute bleeding. The clinical examination was normal, with no signs of cutaneous-mucosal hemorrhage, or signs of autoimmune diseases. Biologically, the prothrombin level was low at 8%, and the activated cephalin time extended to 149.6 seconds, with the absence of circulating anti-coagulant antibodies and a low factor II level <1%. This allowed the diagnosis of severe constitutional prothrombin deficiency to be retained. Subsequently, the family investigation was able to identify the same pathology in the sister of this propositus.

Clinical case 2: This is a 7-year-old patient, followed for a haemostatic disorder discovered incidentally on a preoperative assessment for tonsillectomy, with a normal clinical examination. Biologically, the prothrombin level is low at 62%, the activated partial thromboplastin time is normal at 23 seconds, with absence of circulating anti-coagulant antibodies

and a low level of proconvertin at 27%. Thus, the diagnosis of constitutional factor VII deficiency was confirmed. Isolated congenital deficits of prothrombin and proconvertin are rare genetic diseases with autosomal recessive inheritance. The haemorrhagic manifestations may be early, spontaneous and severe (cerebral-meningeal haemorrhages, haemarthrosis), late and provoked, or even completely absent. Treatment is replacement, but the indications remain difficult to establish in the absence of consensus on the hemostatic factor level to be achieved, the risk of hemorrhage being less predictable than in hemophilia A or B.

Keywords: Coagulation, autosomal recessive, prothrombin, proconvertin, Morocco.

---

## Introduction

Les déficits constitutionnels en facteurs de la coagulation sont représentés essentiellement par l'hémophilie A et B et la maladie de von Willebrand (95 à 97 % des cas). Les déficits rares ne représentent que 3 à 5 % des déficits congénitaux. On retrouve parmi les plus rares parmi ces anomalies de l'hémostase les déficits en facteur II et les déficits combinés, et les plus fréquents parmi eux les déficits en proconvertine [1].

Les objectifs de cette étude étaient de montrer l'intérêt d'explorer les troubles d'hémostase par dosage des facteurs de coagulation en cas d'anomalie du bilan d'hémostase, pour un diagnostic positif de ces pathologies hémorragiques constitutionnelles rares, et ainsi permettre un conseil génétique dans ces familles.

## Cas cliniques

Nous rapportons les cas de deux patientes suivies au niveau du CHU Ibn Rochd depuis janvier 2019, pour un déficit constitutionnel isolé, respectivement en facteur II et en facteur VII de la coagulation.

### Cas n° 1

Il s'agissait de la patiente G.K, âgée de 26 ans, mère de deux enfants, suivie au CHU Ibn Rochd depuis janvier 2019 pour troubles d'hémostase de découverte fortuite, au cours du bilan préopératoire d'un kyste hydatique du foie. L'interrogatoire a retrouvé l'antécédent de trois hospitalisations en urgence avec transfusions sanguines de culots globulaires pour syndrome anémique aigu mal toléré ; la première hospitalisation à l'âge de 14 ans pour ménorragies de grande abondance, et les deux autres hospitalisations, respectivement en 2013 et 2016, pour hémorragie grave du post-partum, compliquant un accouchement par voie basse. Par ailleurs, la patiente ne rapporte pas de prise médicamenteuse.

L'examen clinique a retrouvé une patiente consciente, en bon état général, une sensibilité de l'hypochondre droit à l'examen abdominal, avec absence de signes hémorragiques cutané-muqueux, ou de signes de maladies auto-immunes. Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

Sur le plan biologique, le bilan d'hémostase, réalisé par méthode chronométrique sur l'automate Sysmex 5000, et recontrôlé à deux reprises sur deux prélèvements veineux réalisés à distance, avait mis en évidence un temps de Quick (TQ) allongé à 88.8 secondes, un taux de prothrombine (TP) bas à 8 % (taux normal entre 70 et 140%), un temps de céphaline activé (TCA) allongé à 149.6 secondes, avec un TCA témoin à 28 secondes. L'étude de l'hémostase a été complétée par la recherche d'anticorps anticoagulants circulants (ACC) par un test de mélange, qui a permis de confirmer l'absence d'ACC, et donc d'un déficit d'origine acquise.

L'analyse des facteurs de coagulation de la voie commune, grâce au le dosage chronométrique de l'activité enzymatique des facteurs II, V et X, qui a retrouvé un taux bas de prothrombine < 1 % (taux normal entre 70 et 140%), un taux normal de facteur V à 78 % et de facteur X à 118% ( les taux normaux des facteurs V et X sont entre 70 et 140%). Et le dosage du facteur I, qui a retrouvé une hyperfibrinogénémie à 4,95 g/l (la valeur normale entre 2 et 4 g/l). Ceci a

permis de retenir le diagnostic de déficit constitutionnel isolé sévère en facteur II.

Le reste du bilan biologique était revenu normal, alors que l'échographie abdominale a mis en évidence un kyste hydatique du foie type II, selon la classification de Gharbi, intéressant les segments VI et VII du foie, sans autres anomalies échographiques associées, notamment pas d'épanchement péritonéal.

L'enquête familiale, anamnestique et clinico-biologique, (figure 1) a permis de retrouver une notion de consanguinité au 4ème degré, et de confirmer un déficit constitutionnel isolé sévère en facteur II chez une sœur âgée de 31 ans, qui avait aussi présenté une hémorragie grave du post-partum il y a 5 ans. Un déficit mineur en prothrombine chez les deux enfants de la patiente et chez le père et (tableau I) a été confirmé, alors que le bilan d'hémostase de la mère est revenu normal.

La recherche d'autres antécédents familiaux a aussi permis de confirmer un syndrome hémorragique chronique chez la grand-mère (I ;2), l'oncle (II ;2) et la tante (II ;3) de la patiente, fait notamment d'épistaxis à répétition, et de saignements post-traumatiques prolongés et abondants. Ces mêmes manifestations cliniques étaient identifiées chez deux jeunes cousins paternels au deuxième degré, le premier (IV ;1) est issu d'un mariage consanguin au 1er degré, et le deuxième (IV ;2), qui avait une notion de consanguinité tribale, était décédé à l'âge de huit ans, par choc hémorragique, sur hématémèses de grande abondance.

### Cas n°2

Il s'agissait de l'enfant A.I, âgée de 7 ans, deuxième d'une fratrie de deux enfants, sans notion de consanguinité, ni de cas similaire dans la famille, suivie au CHU Ibn Rochd depuis janvier 2019 pour troubles d'hémostase de découverte fortuite, au cours du bilan pré-opératoire d'une amygdalectomie, pour angines streptococciques à répétition. La patiente est issue d'une grossesse bien suivie, menée à terme, avec absence d'antécédents chirurgicaux, ou d'hémorragie spontanée ou post-traumatique, et absence de prise

médicamenteuse.

L'examen clinique a retrouvé une patiente consciente, en bon état général, gorge propre, avec absence de signes hémorragiques cutanéomuqueux ou de signes de maladies auto-immunes. Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

Sur le plan biologique, le bilan d'hémostase, réalisé par méthode chromométrique sur l'automate Sysmex 5000, a retrouvé un temps de Quick (TQ) allongé à 16.3 secondes, un taux de prothrombine (TP) bas à 62% (taux normal entre 70 et 140%), un temps de céphaline activé (TCA) normal à 23 secondes, avec un TCA témoin à 28 secondes. Devant la mise en évidence d'une anomalie de l'hémostase intéressant

uniquement la voie exogène, l'étude de l'hémostase a été complétée par la recherche d'anticorps anticoagulants circulants par un test de mélange, qui a permis une correction du TP, confirmant ainsi l'absence d'anti-coagulants circulants, puis par le dosage chromométrique de l'activité enzymatique du facteur VII, qui a retrouvé un taux bas de proconvertine à 27% (taux normal entre 70 et 140%). Ceci a permis de retenir le diagnostic de déficit constitutionnel isolé en facteur VII.

Le reste du bilan biologique de la patiente, ainsi que le bilan d'hémostase chez les parents étaient revenus normaux.

Tableau I : Résultats clinico-biologiques de l'enquête familiale sur le déficit constitutionnel en facteur II autour du sujet index

|   | Patiente G.K                                      | Père   | Mère                         | Sœur                      | Frère  | Fille  | Fils   |
|---|---|--------|------------------------------|---------------------------|--------|--------|--------|
| Age (ans)   | 26  | 70     | 65                           | 31                        | 40     | 6      | 3      |
| Antécédents hémorragiques                           | - Ménorragie<br>- Deux hémorragies du post-partum | -      | Accident de la voie publique | Hémorragie du post-partum | -      | -      | -      |
| Temps de Quick (secondes)                           | 88,8  | 15,9   | -                            | 101,2                     | 11,2   | 14,1   | 13,6   |
| Taux de prothrombine (%)                            | 8   | 64     | 90                           | 6                         | 120    | 77     | 81     |
| Temps de céphaline activé (secondes)                | 149.6   | 29,8   | 30                           | 152,1                     | 28     | 32     | 38,7   |
| Fibrinogénémie (g/l)                                | 4,95  | 5,53   | -                            | 2,46                      | 2,46   | 3,66   | 3,04   |
| Taux du facteur II (%)                              | <1  | 48     | -                            | <1                        | 93     | 49     | 53     |
| Taux du facteur V (%)                               | 78  | -      | -                            | 81                        | -      | -      | -      |
| Taux du facteur X (%)                               | 118   | -      | -                            | 80                        | -      | -      | -      |
| Numération plaquettaire (éléments/mm <sup>3</sup> ) | 277000  | 254000 | 221000                       | 176000                    | 227000 | 330000 | 429000 |

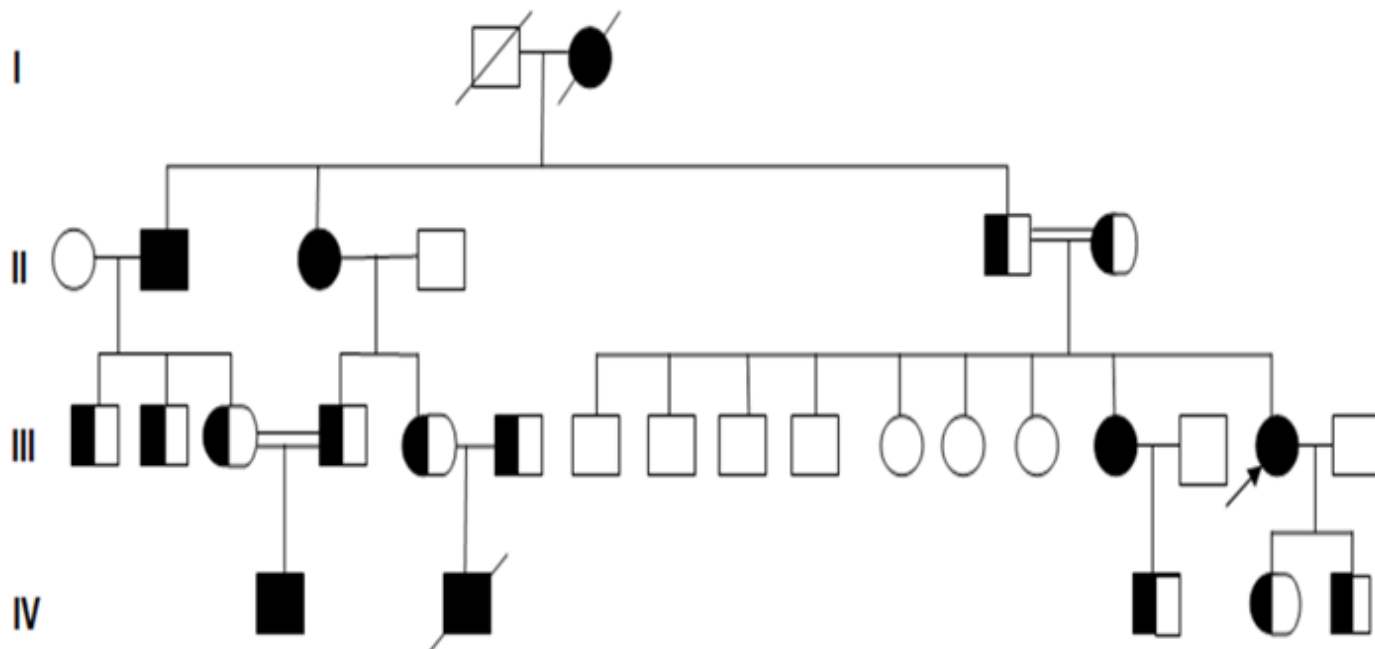


Figure 1 : Arbre généalogique réalisé chez la famille du propositus, atteint du déficit constitutionnel isolé sévère en facteur II, affirmant la transmission héréditaire du déficit sur le mode autosomique récessif

### Discussion

Les déficits en protéines plasmatiques, impliquées dans la coagulation, regroupent l'ensemble des troubles de coagulation qui surviennent quand un ou plusieurs de ces protéines ou facteurs sont déficitaires ou ne fonctionnent pas correctement. Ces déficits peuvent être de nature constitutionnelle ou acquise [1]. Ainsi, avant le dosage des facteurs de la coagulation, la recherche d'anticoagulants circulants (ACC) est obligatoire. Elle permet de distinguer les déficits acquis, plus fréquents, des déficits constitutionnels en facteurs de la coagulation, plus rares [2;3].

Ces déficits congénitaux ou constitutionnels en facteurs de la coagulation sont représentés essentiellement par l'hémophilie A ou B et la maladie de Von Willbrand (95 à 97 %). Les déficits rares en facteurs de la coagulation (DRFC) ne représentent que 3 à 5 % des déficits congénitaux. Ils regroupent les déficits constitutionnels isolés en facteurs II, V, VII, X, XI, XIII, ou en fibrinogène, ainsi que les déficits combinés en facteurs V et VIII et en facteurs vitamine K dépendants. Les plus fréquents de ces DRFC sont le déficit en facteur VII et le déficit en facteur XI, représentant deux tiers des DRFC ; les plus rares sont

les déficits en facteur II et les déficits combinés [1].

Le déficit congénital en facteur II, appelé également dysprothrombinémie, déficit en prothrombine, ou hypoprothrombinémie, est une maladie génétique rare à transmission autosomique récessive. Les mutations responsables de cette maladie se situent sur un gène localisé sur le chromosome 11 [4]. Sa prévalence est de 1/2 000 000, avec un sexe ratio : H= F [5]. Comme tous les DRFC, la prévalence de ce déficit est plus élevée dans certaines régions, en particulier dans les populations avec un taux de consanguinité élevé [6]. Il existe plusieurs types de déficit congénital en facteur II [7] :

- Type 1 : hypoprothrombopénie pure (diminution la synthèse de FII).
- Type 2 : dysprothrombopénie (anomalie fonctionnelle de FII).
- Forme combinée (rare).

Ce déficit congénital est responsable d'hémorragies variables selon la sévérité du déficit ; hémarthrose, hémorragies cérébro-méningées, saignements excessifs après chirurgie, ou bien un accouchement, et il est souvent asymptomatique chez les hétérozygotes, comme c'est le cas chez les deux parents, ainsi que les enfants de la patiente G.K, le taux minimal

asymptomatique en facteur II étant > 10 % [7].

La prise en charge thérapeutique de ce DRFC est complexe, car les données pertinentes sont limitées, et les recommandations reposent le plus souvent sur des cas cliniques ou des études observationnelles à faible niveau de preuve [8]. Comme pour toutes les maladies hémorragiques, les activités à haut risque hémorragique doivent être évitées, les procédures invasives limitées autant que possible, et la prise en charge thérapeutique doit être si possible planifiée et effectuée de façon multidisciplinaire, en lien avec des centres de traitement compétents. Les patients doivent bénéficier d'une éducation thérapeutique et avoir les documents nécessaires pour une bonne prise en charge, en particulier en cas d'urgence.

Le traitement substitutif reste le traitement de choix, et nécessite parfois l'utilisation de plasma frais congelé (PFC) ou concentrés de complexe prothrombinique (CCP). Il peut également y avoir des traitements complémentaire, tels que les anti-fibrinolytiques comme l'acide tranexamique ou les traitements oestro-progestatifs. Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou en association avec le traitement substitutif [9].

La dose et les périodicités des traitements dépendent de la récupération, de la demi-vie du facteur II, qui est de 3-4 jours et du taux résiduel recommandé, qui est de 20-30 % [9], les antécédents hémorragiques personnels et/ou familiaux sont également très importants pour guider le traitement. La prise en charge est différente pour chaque situation clinique et pour chaque patient [9].

Les déficits constitutionnels en FVII sont une maladie rare de transmission autosomique récessive. Ils forment un groupe extrêmement hétérogène, tant sur le plan phénotypique que génotypique, avec plus de 70 mutations différentes recensées à ce jour. Le gène responsable est localisé sur le chromosome 13 [10].

Chez les patients homozygotes ou hétérozygotes composites, les manifestations hémorragiques peuvent être précoces spontanées et sévères (hémorragies cérébro-méningées, hémarthroses), tardives et provoquées, voire totalement absentes [10].

Certains patients peuvent, en effet, être totalement asymptomatiques avec un taux de FVII inférieur à 1 %. Ainsi, il n'y a le plus souvent aucune corrélation entre les taux de FVII résiduels et la symptomatologie clinique [10].

## Conclusion

Les déficits congénitaux isolés en prothrombine et en proconvertine sont des maladies génétiques rares à transmission autosomique récessive.

Les manifestations hémorragiques peuvent être précoces, spontanées et sévères (hémorragies cérébro-méningées, hémarthroses), ou tardives et provoquées, voire totalement absentes.

Le traitement est substitutif, mais les indications restent difficiles à poser en l'absence de consensus sur le taux hémostatique de facteur à atteindre, le risque hémorragique étant moins prévisible que dans l'hémophilie A ou B.

---

## \*Correspondance

Fatima Zahra OUTTALEB

[outtaleb.fz@gmail.com](mailto:outtaleb.fz@gmail.com)

**Disponible en ligne** : 18 Février 2023

1 : Laboratoire de Génétique Médicale. CHU Ibn Rochd de Casablanca

2 : Laboratoire de Pathologie Cellulaire et Moléculaire. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca. Université Hassan II

3 : Laboratoire d'Hématologie. CHU Ibn Rochd de Casablanca

© Journal of African Clinical Cases and Reviews 2023

**Conflit d'intérêt** : Aucun

## Références

- [1] F. Bonhomme, J.-F. Schved. Déficits rares de la coagulation et gestes invasifs. SFAR 2013.
- [2] Bezeaud A, Vidaud D, Guillin M-C. Les déficits constitutionnels en prothrombine et les informations qu'ils peuvent nous apporter sur la structure et les fonctions de la prothrombine. *Hématologie*. 2005;11(6):397-407.
- [3] Bouttière-Albanèse B, Arnoux D. Bilan préopératoire d'hémostase. Allongement du temps de saignement du temps de Quick, du TCA. *Hématologie clinique et biologique G. Sebahoun* 2005 Paris, 423-8.
- [4] Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM® (2011) Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 613679.
- [5] Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood*. 1 sept 2004;104(5):1243-52.
- [6] Dominique Chassard Valérie Fuzier Frédéric Mercier. *Prise en charge des maladies rares en anesthésie et analgésie obstétricale*. Paris: Edition Elsevier Masson. 2015: 85.
- [7] Peyvandi F, Palla R, Menegatti M. Coagulation activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of rare Bleeding Disorders. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2012; 10: 615-621.
- [8] Mumford A, Ackroyd S, Alikhan R. Guidelines for diagnosis and management of the rare coagulation disorders, *British Journal of Haematology* 2014; 167: 304-326.
- [9] De Raucourt. E. Les déficits rares en facteur de la coagulation. *Horizons Hémato*. 2015, Volume 05, Numéro 02.
- [10] M. Giansily, J.-F. Schved. Les déficits constitutionnels en facteur VII. *John Libbey Eurotext. Hématologie*. Volume 6, numéro 4, Juillet - Août 2000.

### **Pour citer cet article :**

FZ Outtaleb, A Tazzite, M Nadi, B Oukkache, H Dehbi. Les déficits héréditaires rares en facteurs de la coagulation : Étude descriptive dans deux familles marocaines et revue de la littérature. *Jaccr Africa* 2023; 7(1): 160-166