

Classification clinique et biologique des déficits constitutionnels diagnostiqués au niveau du service d'hémobiologie CHU Oran

Clinical and biological classification of constitutional deficiencies, diagnosed in the haemobiology department of CHU Oran

Mohamed Amine Moueden, Driss Benlaldj, Wassila Homane, Fatima Seghier

Service d'hémobiologie, CHU Oran, Algérie.

Correspondance à :

Mohamed Amine MOUEDEN
aminehemobiologie@hotmail.fr

DOI : <https://doi.org/10.48087/BJMSoa.2017.4109>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

Introduction : Les déficits constitutionnels en facteurs de la coagulation en dehors de l'hémophilie, sont définis comme une diminution du taux du facteur en dessous des valeurs normales. Ils sont rares dans la population générale, mais fréquents dans les pays à fort pourcentage d'endogamie comme l'Algérie. **Objectif :** établir une classification clinique et biologique des déficits constitutionnels rares en facteurs de la coagulation ; ainsi qu'une corrélation entre les données cliniques et les résultats biologiques. **Matériel et méthodes :** Notre étude a concerné 63 patients, il s'agit d'une étude prospective (de février 2008 à octobre 2016), au niveau de l'unité d'hémostase du service d'hémobiologie CHU d'Oran, avec une moyenne d'âge 29 ans (1an à 73 ans) et un Sexe ratio H/F = 1,17 ; les renseignements des patients sont recueillis à l'aide d'une fiche de renseignement, chaque patient bénéficie d'un bilan standard de coagulation et un dosage des facteurs de coagulation en fonction du bilan standard, le déficit en facteur de la coagulation est confirmé sur 2 prélèvements, avec une enquête familiale et après avoir exclu les causes acquises. **Résultats :** l'étude de la corrélation a montré une forte association entre le taux du facteur déficient et le degré de la sévérité clinique pour le déficit en facteur II et le déficit combiné en facteurs (V+VIII) ; Une faible association pour le déficit en facteur VII. Par contre, l'association est très faible voire absente entre le taux du facteur déficient et le degré de la sévérité clinique pour le déficit en facteur V. **Discussion :** concernant la fréquence des différents types de déficits héréditaires de la coagulation, on a comparé nos résultats avec ceux d'une étude indienne effectuée sur 67 malades de 2005 à 2011, il existe une différence très significative ($P < 0,001$) entre les deux études, ce qui montre une répartition très hétérogène des différents types de déficits héréditaires en facteurs de la coagulation entre notre région et le nord indien. Dans notre étude les déficits en facteur VII, combiné (V + VIII) et FV sont les troubles les plus fréquemment diagnostiqués avec des fréquences respectives de : 28.6%, 25.4% et 23.8%.

Mots-clés : déficits constitutionnels ; coagulation, fréquence, sévérité.

ABSTRACT

Introduction: constitutional coagulation deficiencies other than hemophilia are defined as a reduction in a coagulation factor, under normal values. They are rare in general population, but are still frequent in countries like Algeria, where endogamy is still common. **Aims:** to establish a clinical and biological classification of rare constitutional deficits of coagulation factors; and to get a correlation between clinical and biological data. **Materials and methods:** our study involved 63 patients. It was a prospective study, from February 2008 to October 2016, in the haemostasis unit at the department of haemobiology in CHU Oran, with a mean age of 29 years (1 to 73) and a sex ratio H/F of 1.17; patients' information was collected using an information file, with the dosage of standard lab parameters and coagulation tests according to the initial dosage. Coagulation factor deficiencies were verified by a second dosage, with a family survey and after having excluded acquired cases. **Results:** the correlation study have shown a high association between the deficient factor and the clinical severity of the disease, both in factor II deficiency or combined deficiency (V / VIII); a poor association has been found with factor VII. However, the association was very weak and even inexistent between clinical severity and factor V deficiency. **Discussion:** concerning the frequency of different types of hereditary coagulation deficiencies, we have compared our results with those of an Italian study done on 67 patients from 2005 to 2011, there was a very significant difference ($p < 0.001$) between the two studies, which shows a very heterogeneous distribution of the different types of hereditary deficiencies in various factors between our study and Northern India. In our study, factor VII, V+VIII and V were the most prevalent troubles with respective frequencies of 28.6, 25.4 and 23.8 %.

Keywords: constitutional deficiencies; coagulation, frequency, severity.

التصنيف السريري والبيولوجي للعجز التكويني المشخص في مصالحة أمراض الدم بالمركز الاستشفائي الجامعي وهران

المخلص:

المقدمة: العجز التكويني في عوامل التخثر خارج الهيموفيليا، يعرف بأنه انخفاض في مستويات العوامل مادون القيم العادية. هو نادر في عموم السكان، ولكن شائع في البلدان التي لديها نسبة عالية من زواج الأقارب مثل الجزائر. **الهدف:** وضع تصنيف سريري وبيولوجي للعيوب التكوينية النادرة لعوامل التخثر والعلاقة بين النتائج السريرية والنتائج المخبرية المنهجية: شملت الدراسة 63 مريضا، هي دراسة مستقبلية (فبراير 2008-أكتوبر 2016)، في وحدة تخثر الدم في مصالحة أمراض الدم بالمركز الاستشفائي الجامعي بهران. كان متوسط العمر 29 عاما (1 سنة إلى 73 سنة) ونسبة الجنس $\frac{H}{F} = 1.17$. تم جمع معلومات المرضى بواسطة ورقة المعلومات مع تقييم مخبري لعوامل التخثر ويؤكد العجز في عامل التخثر على عينتان مع التحقّق الأسري وذلك بعد استبعاد الأسباب المكتسبة. **النتائج:** أظهرت الدراسة علاقة ارتباط قوية بين معدل العامل الناقص ودرجة الشدة السريرية لنقص العامل الثاني والعجز المزوج للعاملين الخامس والثامن. وجود ارتباط ضعيف لنقص العامل السابع. أما فيما يخص العامل الخامس فالارتباط ضعيف جدا أو منعدم. **المناقشة:** فيما يتعلق تردد الأنواع المختلفة من النقص الوراثي لعوامل التخثر و بعد مقارنة نتائجنا مع نتائج الدراسة الهندية التي شملت 67 مريضا ما بين 2005 و 2011 وجدنا تباينا كبيرا جدا، ما يدل على وجود توزيع غير متجانس للعيوب الوراثية في عوامل التخثر بين منطقتنا والشمال الهندي. أظهرت دراستنا أن الخلل في نسب العامل السابع والخلل المزوج (الخامس والثامن) والخلل في العامل الخامس هي الأكثر تشخيصا مع النسب 28.6%، 25.4% و 23.8% على التوالي.

كلمات البحث: العجز، التكويني، تجلط الدم، التردد، الشدة.

Pour citer l'article :

Moueden MA, Benlaldj D, Homane W, et al.
Classification clinique et biologique des déficits constitutionnels diagnostiqués au niveau du service d'hémobiologie CHU Oran. *Batna J Med Sci* 2017;4(1):42-47.
<https://doi.org/10.48087/BJMSoa.2017.4109>

INTRODUCTION

Les déficits constitutionnels en facteurs de la coagulation en dehors de l'hémophilie, sont définis comme une diminution du taux du facteur en dessous des valeurs normales. Ils sont rares dans la population générale, mais fréquents dans les pays à fort pourcentage d'endogamie comme l'Algérie.

L'objectif principal de cette étude était d'établir une classification clinique et biologique des patients présentant des déficits constitutionnels rares en facteurs de la coagulation en dehors de l'hémophilie, diagnostiqués au niveau du service d'hémo-biologie (CHU Oran).

Les objectifs secondaires étaient d'apprécier la corrélation entre le taux du facteur déficient et la sévérité clinique, de déterminer la fréquence des déficits constitutionnels rares en facteurs de la coagulation diagnostiqués au niveau du service d'hémo-biologie CHU d'Oran, de comparer les résultats de notre étude avec ceux rapportés dans d'autres études (Inde, Iran, Europe, Amérique du nord) et enfin d'évaluer le risque clinique hémorragique des patients atteints des troubles rares de la coagulation sévères à mineurs (déficits en fibrinogène, F II, F V, F VII, F X, F XI, XII, XIII et le déficit combiné : FV + FVIII) en se basant essentiellement sur le recueil précis des antécédents hémorragiques des patients.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une prospective, menée de février 2008 à octobre 2016.

Population étudiée : la zone d'étude regroupe 8 wilayas à savoir : Oran, Sidi Bel Abbès, Mostaganem, Tlemcen, Saida, Tiaret, Relizene, Tebessa.

Critères d'inclusion : les patients présentant un déficit en facteur de la coagulation en dehors de l'hémophilie ; les patients ayant bénéficié d'un dosage du facteur de la coagulation déficient sur 2 prélèvements différents ; les patients présentant des antécédents familiaux de syndromes hémorragiques.

Critères de non-inclusion : les patients présentant un déficit acquis en facteur de la coagulation (insuffisance hépatique, anticorps anti phospholipides, etc.) ; les patients sous traitement anticoagulants (anti-vitamines K, héparines) et antiagrégants plaquettaires ; les patients dont la fiche de renseignement n'est pas bien remplie.

Recueil des données : une fiche de renseignements établie à notre niveau a été dument remplie après un interrogatoire minutieux ayant pour but la recherche des antécédents personnels et familiaux et le recueil des informations sur l'état civil du patient.

Etape pré-analytique

Prélèvement : il est préférable que le patient soit à jeun ou ayant pris un petit déjeuner pauvre en matières grasses, au repos (10 minutes) [1,2] ; le prélèvement est effectué par ponction veineuse franche, garrot peu serré et laissé moins d'une minute (risque de libération de thromboplastine) [1-3] ; l'anticoagulant de référence est une solution de citrate trisodique 0,105 ou 0,109 M utilisée dans un rapport anticoagulant/sang total : 1 volume pour 9 volumes ; si possible, prélever le tube d'hémostase après un tube sec et avant les tubes avec anticoagulants puissants (EDTA,

héparine) [1-3] ; en cas d'hématocrite éloigné des normes (< 30 % ou > 55 %) le volume d'anticoagulant doit être adapté selon la formule de : Mc Gann : volume d'anticoagulant (ml) = 0.00185 x volume de sang (ml) x (100- Ht (%)) ; agiter par retournement 2 à 5 fois le tube [1-3].

Traitement des échantillons et conservation :

- ✓ Préparation des échantillons : délai avant le test : 2 à 4 heures au maximum [1-3] ; température ambiante : 15 - 20 °C. [1-3] ; obtention d'un plasma citraté pauvre en plaquettes (PPP) : centrifugation 15 minutes, 2000 à 2500 tr/min, entre 10 et 20 °C [1-3] ; ne jamais conserver l'échantillon à + 4 °C (risque d'activation du facteur VII) [1-3].
- ✓ Congélation : elle est utilisable en cas d'analyse différée en respectant certaines consignes [1-3] ; double centrifugation (deux fois 15 minutes, 2000 tr/min) avec décantation du plasma résultant de la première centrifugation en tube plastique polypropylène [1-3] ; congélation rapide du PPP en tube plastique polypropylène, bouché hermétiquement et rempli au minimum au tiers. Conservation : 1 mois à -20 °C, 6 mois à -80 °C [1-3]
- ✓ Identification des échantillons : Nom, prénom, date de naissance, date de prélèvement.
- ✓ Décongélation rapide au bain-marie 37 °C, 5 à 10 minutes au maximum [1-3].

Etape analytique :

Les tests standards de coagulation : Temps de Quick ; temps de céphaline activé ; dosage du fibrinogène [1-3]. Ces tests ont été effectués à l'aide d'un automate STA Compact® CT.

Dosage spécifique des facteurs de la coagulation : effectués à l'aide d'un automate STA Compact® CT.

Etudes Statistiques :

Les logiciels utilisés étaient : SPSS .17 (*Statistical Package for Social Sciences*) pour le test de khi deux, le test de l'écart réduit, la comparaison des moyennes, la corrélation linéaire ont été réalisés par ce logiciel. Excel 2007 pour les diagrammes et les représentations graphiques.

RÉSULTATS

Données épidémiologiques :

54 % des patients sont de sexe masculin et 46 % de sexe féminin avec sexe ratio de 1,17. En fonction de l'âge (tranche d'âge), les catégories 15-20 ans et 20-25 ans représentent ensemble près de 40% des patients diagnostiqués avec une moyenne d'âge de 29 ans 1 à 73 ans. Selon le lieu de naissance, 27 % des patients sont originaire de Sidi bel abbès, 18,18 % Oran, 18,18 % Mostaganem et le reste sont originaire de Tlemecen, Relizane, Saida et Tebessa 9 % pour chaque wilaya.

Fréquence de la consanguinité au cours des troubles rares de la coagulation : 50 % des patients ont un déficit héréditaire rare en facteur de la coagulation avec des parents consanguins. Parmi les patients qui ont des parents consanguin : 75 % l'étaient au 1^{er} degré et 25 % au 2^{ème} degré.

Enquête familiale : l'enquête familiale a permis le diagnostic de presque 74 % des patients atteints de déficits rares en facteur de la coagulation. Selon le type du déficit en facteur de la coagulation, les déficits en facteur VII, combiné (V + VIII) et V sont les troubles les plus fréquemment diagnostiqués avec des fréquences respectives de 28,6 % ; 25,4 % et 23,8 % (figure 1).

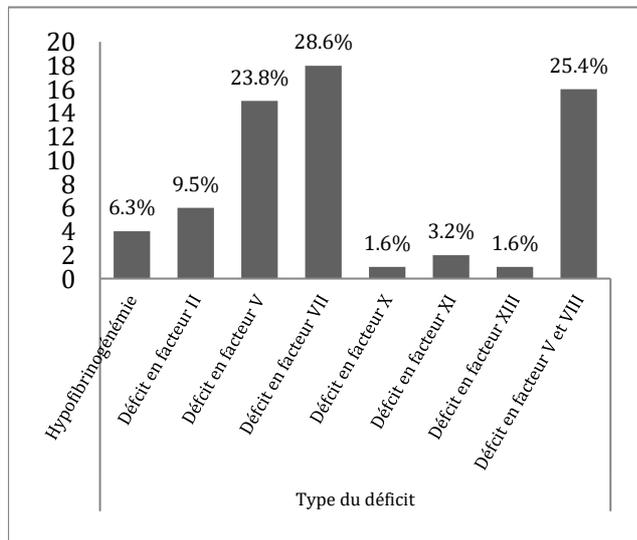


Figure 1. Répartition des patients en fonction du type du déficit en facteur de la coagulation

Données cliniques :

Répartition des patients en fonction de la sévérité clinique : l'European Network of Rare Bleeding Disorders (EN-RBD) a classé les manifestations hémorragiques selon la sévérité en 04 grades : grade 1 : asymptomatique ; grade 2 : hémorragies post traumatiques ou à la suite d'un traitement anticoagulant ou anti agrégant plaquettaire ; grade 3 : hémorragies mineurs spontanées (ecchymose, hémorragie de la cavité buccale, épistaxis, ménorragies) ; grade 4 : hémorragies majeures spontanées (hématomes intramusculaire nécessitant une hospitalisation, hémorragies du SNC, hémorragies gastro-intestinales, hémorragies de la chute du cordon ombilical...) [4-8]. Plus de la moitié des patients sont classés en grade 2 de sévérité clinique.

Fréquence des localisations hémorragiques au cours des troubles rares de la coagulation : les gingivorragies (28 %) et les épistaxis (27 %) sont les manifestations hémorragiques les plus fréquemment observées, suivies des saignements cutanéomuqueux (14 %) et des hématomes (11 %).

Répartition des différents grades de sévérité clinique en fonction des types de déficit (Tableau 1):

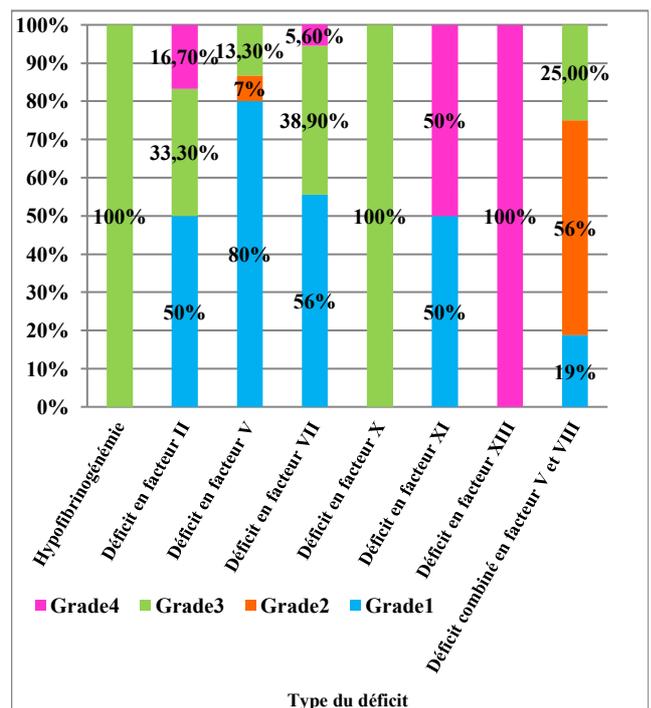
- ✓ L'hypofibrinogénémie : Les 4 patients présentant une hypofibrinogénémie sont classés dans le grade 3 de sévérité clinique.
- ✓ Déficit en facteur II : 50% des patients présentant un déficit en prothrombine sont classés dans le grade 1 et le reste sont dans le grade 3 et 4.
- ✓ Déficit en facteur V : 80% des patients sont classés dans le grade 1 le reste dans le grade 2 (7%) et le grade 3 (13%).
- ✓ Déficit en facteur VII : Plus de la moitié des patients sont classés dans le grade 1, le reste dans le grade 3(40%) et le grade 4 (5%).

- ✓ Déficit en facteur X : Le seul patient présentant un déficit en facteur X est classé dans le grade 3.
- ✓ Déficit en facteur XI : 01 patient est classé dans le grade 1 et un autre dans le grade 4.
- ✓ Déficit en facteur XIII : Le seul patient présentant un déficit en facteur XIII est classé dans le grade 4.
- ✓ Déficit combiné en facteur V et VIII : 56% des patients sont classés dans le grade 2, le reste dans le grade 1 (19%) et le grade 3 (25%).

Répartition des déficits héréditaires rares de la coagulation selon la présence ou l'absence des manifestations hémorragiques :

- ✓ Les hémarthroses : sont présentes seulement chez 9% des patients présentant un déficit en facteur V.
- ✓ Les hématomes : sont présents dans l'hypofibrinogénémie (25%), déficit en facteur II (17%), VII (7%) et XI (50%).
- ✓ Les saignements cutanéomuqueux : présents surtout dans l'hypofibrinogénémie (75%), déficit en facteur XIII (100%).
- ✓ Les hémorragies du SNC : présentes chez 25% des patients présentant un déficit en facteur XIII.
- ✓ Les hémorragies du cordon ombilical : présentes chez le patient présentant un déficit en facteur XIII.
- ✓ Les épistaxis : présentes dans l'hypofibrinogénémie (50%), déficit combiné en facteur V+VIII (42%), déficit en X (100%), déficit en II (17%).
- ✓ Les hémorragies Gastro-intestinales : retrouvées seulement chez 17 % des patients présentant un déficit en facteur II.
- ✓ Les gingivorragies : présentes chez les patients présentant un déficit combiné en facteurs V+VIII (67%), l'hypofibrinogénémie (50 %), déficit en FII (34%), FVII (25%), FV (19%).

Tableau 1. Répartition des différents grades de sévérité clinique en fonction des types de déficit.



Données biologiques :

Fibrinogène (facteur I) : les 04 patients présentant une hypofibrinogénémie ont un taux de fibrinogène entre 0,1 et 1 g/l.

Prothrombine (facteur II) : la moitié des patients présentant un déficit en facteur II a un taux de facteur II entre 1 et 10 % et l'autre moitié ont un taux > 10 %.

Proaccéléline (facteur V) : 11 des 12 patients présentant un déficit en facteur V ont un taux de facteur V > 10 %.

Proconvertine (facteur VII) : sur 18 patients présentant un déficit en facteur VII : 11 ont un taux de facteur VII > 20 %, 06 patients < 10 % et 01 patient a un taux entre 10 et 20 %.

Facteur Stuart (facteur X) : le seul patient qui présente un déficit en facteur X a un taux entre 10 et 40 %.

Facteur Rosenthal (facteur XI) : sur 2 patients présentant un déficit en facteur XI ; 01 patient a un taux < 15 % et l'autre a un taux > 20%.

Facteur de stabilisation de la fibrine (facteur XIII) : le seul qui présente un déficit en facteur XIII a un taux entre 1 et 30 %.

Déficit combiné en facteurs V et VIII : sur 16 patients présentant un déficit combiné en facteur V + VIII ; 11 patients ont un taux < 20 % et 05 ont un taux entre 20 et 40 %.

Croisement des données cliniques et biologiques :

Fibrinogène (facteur I) : 3 patients ont un taux du fibrinogène compris entre 0.5 et 0.6 g/l sont classés dans le grade 3 de sévérité clinique.

Prothrombine (facteur II) : 3 patients ont un taux de FII supérieur à 40 % sont classés dans le grade 1 de sévérité clinique, alors que 02 patients ont un taux compris entre 1 et 5 % sont classés dans le grade 3 et 01 patient a un taux compris entre 5 et 10% est classé dans le grade 4.

Proaccéléline (facteur V) : 11 patients ont un taux supérieur à 30% sont classés dans le grade 1, un a un taux compris entre 1 et 5 % est classé dans le grade 1, par contre 2 autres patients : un patient (entre 5 et 10%) est classé dans le grade 2 et l'autre (entre 10 et 15 %) est dans le grade 3.

Proconvertine (facteur VII) : 12 patients ont un taux > 30 % sont classés dans le grade 1, un patient avec un taux supérieur à 40 % est classé dans le grade 3, pour un taux compris entre 1 et 5 %, on trouve 5 patients classés dans le grade 3, et un patient dans le grade 4.

Facteur Stuart (facteur X) : le patient classé dans le grade 3 a un taux de facteur X = 10 %.

Facteur Rosenthal (facteur XI) : le patient classé dans le grade 1 a un taux de facteur XI = 2 %, alors que celui classé dans le grade 4 a un taux égal à 37 %.

Facteur de stabilisation de la fibrine (facteur XIII) : le patient classé dans le grade 3 a un taux de facteur XIII = 25%.

Déficit combiné en facteurs (V + VIII) : 9 patients ont un taux compris entre 10 et 25 % sont classés dans le grade 2, trois ont un taux entre 5 et 10 % sont dans le grade 3 et trois ont un taux entre 25 et 30 % sont dans le grade 1.

DISCUSSION**Données épidémiologiques**

On constate que le sexe (Sexe ratio à 1,17) n'est pas un facteur prédisposant à la survenue des troubles rares de la coagulation, ceci est expliqué par le mode de transmission autosomique récessif de ces pathologies.

Le diagnostic des troubles rares de la coagulation se fait surtout à l'âge adulte (presque la moitié), ceci est expliqué par la fréquence très élevée des formes asymptomatiques et mineures 75 % (grade 1 et 2) détectées généralement à un âge avancé.

L'enquête familiale a permis de diagnostiquer près de 74% des patients, soit plus des 2/3 des motifs amenant aux dosages des facteurs de la coagulation ; ce qui montre l'importance de l'enquête familiale dans le dépistage des formes asymptomatiques.

Dans notre étude, la proportion de consanguinité observée est de 50 %, cette proportion ne diffère pas avec celle trouvée dans une étude de la consanguinité en Algérie (31 %) [9] ; Ceci montre que l'endogamie reste un facteur déterminant dans l'augmentation de l'incidence des troubles héréditaires rares de la coagulation.

Concernant la fréquence des différents types de déficit héréditaires de la coagulation, on a comparé nos résultats avec ceux d'une étude indienne effectuée sur 67 malades de 2005 à 2011 [10-12], qui trouve une différence très significative ($P < 0,001$) entre les deux études, ce qui montre une répartition très hétérogène des différents types de déficits héréditaires en facteurs de la coagulation entre notre région et le nord indien. Dans notre étude, les déficits en facteur VII, combiné (V + VIII) et FV sont les troubles les plus fréquemment diagnostiqués avec des fréquences respectives de : 28,6 %, 25,4 % et 23,8 % ; par contre, dans l'étude indienne le déficit en facteur X est le déficit le plus fréquent (43 %) suivi par le facteur XIII (27 %) et le facteur VII (10 %) [10-12].

Données cliniques

En ce qui concerne les données cliniques, on a comparé nos résultats avec ceux trouvés dans une méta-analyse de *European Network of Rare Bleeding Disorders* (EN-RBD) effectuée sur 592 patients qui proviennent de 11 pays européens [4,5-8], et avec une étude indienne (N=67), américaine (N = 285) et iranienne (N=750) [10,12].

L'hypofibrinogénémie : les 4 patients présentant une hypofibrinogénémie sont classés dans le grade 3 de sévérité clinique, par contre dans l'étude européenne, seulement 3,8 % des patients sont classés dans ce grade. Le tableau clinique de nos patients est prédominé par des saignements cutanéomuqueux (75 %), des épistaxis (50 %) et des gingivorragies (50 %) ; par contre, les hémarthroses sont présentes dans l'étude européenne (25 %), l'étude indienne (42 %), l'étude américaine (23 %) et l'étude iranienne (26 %). [4,10-12]

Déficit en facteur II : la comparaison montre que les données cliniques observées dans les deux études (notre étude et l'étude indienne) sont semblables et sont prédominées dans notre étude par des gingivorragies (34 %), des hémorragies gastro-intestinales, des hématomes, des épistaxis (17 %) chacune.

Déficit en facteur V : la comparaison avec l'étude indienne montre une différence significative $P < 0,003$, concernant la présentation clinique observée au cours du déficit en facteur V. Le tableau clinique de nos patients est prédominé par des gingivorrhagies (17 %) et des hémarthroses (9 %) ; par contre, dans l'étude indienne, 50 % des patients présentent des hémarthroses et 75 % présentent des hémorragies cutanéomuqueuses.

Déficit en facteur VII : la comparaison montre une différence non significative entre les deux études.

Déficit en facteur V et VIII : la comparaison montre que les données cliniques observées dans les 2 études sont semblables et sont prédominées par des épistaxis (42 %).

Données biologiques :

La classification biologique de nos patients a été faite selon la proposition de l'European Network of Rare Bleeding Disorders (EN-RBD) (tableau 2) [10-12].

Tableau 2. Classement des patients selon la biologie. Pour le facteur XI, nous avons suivi la classification de Pevandi et al.

Facteurs de la coagulation	Classification			
	Sévère	Modérée	Mineure	Total
Fibrinogène	0	4	0	4
Facteur II	0	3	3	6
Facteur V	0	1	11	12
Facteur V+VIII	11	5	0	16
Facteur VII	6	1	11	18
Facteur X	0	1	0	1
Facteur XI	1	0	1	2
Facteur XIII	0	1	0	1

Croisement des données cliniques et biologiques :

L'hypofibrinogénémie : certains auteurs du UKHCDO (*United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation registry*) considèrent l'afibrinogénémie quand le taux du fibrinogène est inférieur à 0,1 g/l, par contre d'autres auteurs NARBDR (*The North American Rare Bleeding Disorders Registry*) la définissent quand le taux du fibrinogène est inférieur à 0,5 g/l [5], ce qui paraît plus judicieux pour la classification clinico-biologique de nos patients. Cependant, le dosage antigénique (quantitatif) du taux de fibrinogène concernant nos patients n'a pas été fait, ce qui ne peut exclure une dysfibrinogénémie ; ceci peut expliquer la classification des patients présentant un taux de 0,6 g/l dans le grade 3. La comparaison entre la moyenne du taux du fibrinogène dans le grade 3 de notre étude et celle de l'étude européenne (EN-RBD) montre une homogénéité au risque $\alpha = 5\%$ [13-16].

Déficit en facteur II : l'analyse de la corrélation dans notre étude montre une forte association entre le taux du facteur II et le phénotype clinique $R^2 = 0,89$; cependant, le nombre restreint des patients et la non réalisation du dosage antigénique pour diagnostiquer les dysprothrombi-

némie (dosage fonctionnel du facteur II diminué, dosage antigénique du facteur II : normal), les dyshypoprothrombinémie (dosage fonctionnel du facteur II diminué, dosage antigénique du facteur II diminué) ne permet pas d'affirmer cette association clinico-biologique. [2,15,17-23].

Déficit en facteur V : l'analyse de la corrélation dans notre étude montre une très faible association entre le taux du facteur V et le phénotype clinique $R^2 = 0,143$; cette hétérogénéité a été confirmée dans les données de la littérature. Ceci peut être expliqué par plusieurs mécanismes : le facteur V plaquettaire qui constitue 20 % du pool total de facteur V, ce qui explique le fait que le patient qui présente un taux du facteur V plasmatique compris entre 1 et 5 % soit classé dans le grade 1 (asymptomatique) ; l'existence des variants du facteur V exp : (facteur V New Brunswick) caractérisé par une activité cofacteur du facteur Xa effondrée et un taux d'antigène normal ; la comparaison entre la moyenne du taux du facteur V dans les différents grades de sévérité clinique de notre étude et celle de l'étude européenne (EN-RBD) au risque $\alpha = 5\%$, montre une différence significative ($P < 0,001$) pour le grade 1 et ($P < 0,327$) pour le grade 3. [7,13,15,19,20,24,25].

Déficit en facteur VII : l'analyse de la corrélation dans notre étude montre une faible association entre le taux du facteur VII et le phénotype clinique $R^2 = 0,593$; cette hétérogénéité a été confirmée aussi dans les données de la littérature, ainsi le diagnostic du déficit en facteur VII est largement dépendant de la sensibilité de la thromboplastine utilisée (animale ou humaine), en général la thromboplastine humaine doit être utilisée, elle permet aussi de différencier certains variants. Cependant, le phénotype clinique dépend du génotype dans la majorité des cas : la mutation (Glu 16 Lys) qui siège dans le domaine d'interaction du facteur VII avec les phospholipides, est associée à des manifestations hémorragiques ; la mutation (Arg 79 Gln) qui siège dans le premier domaine EGF et qui affecte l'une des interactions du facteur VII avec le facteur tissulaire, n'entraîne pas de manifestations cliniques chez l'homozygote ; la mutation (Arg 152 Gln) : qui touche le site de clivage du facteur VII par le facteur Xa, est responsable d'un syndrome hémorragique sévère lorsqu'elle est associée à la mutation précédente chez le double hétérozygote et la mutation (Gly 342 Arg) qui affecte l'acide aminé adjacent à la sérine du site actif de la molécule. Des manifestations hémorragiques lui sont associées chez l'homozygote [24].

La comparaison entre la moyenne du taux du facteur VII dans les différents grades de sévérité clinique de notre étude et celle de l'étude européenne (EN-RBD) au risque $\alpha = 5\%$, montre une différence significative ($P < 0,002$) pour le grade 1 et homogénéité pour le grade 3 [13,15,24,26].

Déficit combiné en facteurs V et VIII : l'analyse de la corrélation dans notre étude montre une forte association entre le taux des facteurs (V+VIII) et le phénotype clinique $R^2 = 0,833$; des taux inférieurs à 10 % donnent des phénotypes cliniques sévères, alors que des taux supérieurs à 25 % sont tous asymptomatiques ; ce qui confirme les données de la littérature (le syndrome hémorragique est variable et dépend surtout de la sévérité du déficit en facteur VIII) [13,20,27]. Ceci a été prouvé aussi dans l'étude européenne (EN-RBD). [4-6]. La comparaison entre la moyenne du taux des facteurs (V+VIII) dans les différents grades de sévérité clinique de notre étude et celle de l'étude européenne (EN-RBD) au risque $\alpha = 5\%$, montre des différences significatives ($P < 0,002$) pour le grade 1, $P < 0,0001$ pour le grade 2 et $P < 0,001$ pour le grade 3 [4-6].

Remarque : Les données biologiques des patients atteints de déficit en facteur X, XI ou XIII n'ont pas été comparées avec celles des autres études en raison du nombre d'effectif insuffisant de nos patients.

CONCLUSION

Notre étude a permis d'évaluer la relation entre le phénotype biologique et clinique des déficits constitutionnels en facteur de la coagulation en dehors de l'hémophilie ; ceci permet de considérer le taux du facteur déficient comme un facteur prédictif de la sévérité clinique ; là où la corrélation clinico-biologique est présente tel que le déficit en facteur II et le déficit combiné en facteurs (V+VIII), et donc la mise en place de mesures préventives spécifiques en périodes pré, per et post-opératoires chez les patients souffrant de ces troubles de la coagulation. Elle a permis aussi d'illustrer l'importance des renseignements cliniques dans la classification de ces pathologies, et de déterminer les manifestations hémorragiques particulières à chaque déficit.

Ce travail pourrait aussi faire partie d'une méta-analyse qui englobe plusieurs études à l'instar de celle de l'EN-RBD (*European Network of Rare Bleeding Disorders*) afin de mieux comprendre la relation clinico-biologique, et aussi déterminer la fréquence de ces différents types de déficits dans notre pays où la consanguinité est très fréquente, et donc pourrait constituer un problème de santé publique.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

- Meriane .F. Manuel d'hémostase. 1993 Office des publications universitaires.
- Sampol.J .Arnoux, Boutière. Manuel d'hémostase. 1995 Editions scientifiques et médicales Elsevier, Paris.
- Bezeaud A et Guillin MC. Physiologie de la coagulation. Encyclopédie médico-chirurgicale Hématologie. 2001Editions scientifiques et médicales Elsevier, Paris.
- Peyvandi .F, Palla M ,Menegatti. S and all Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. 2012 International Society on Thrombosis and Haemostasis.
- Peyvandi .F,Di Michele.D. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. 2012 International Society on Thrombosis and Haemostasis.
- Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, and all on behalf of the european network of rare bleeding disorders (ENRBD) group. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. J Thromb Haemost. 2012 Apr;10(4):615-621.
- Peyvandi F, Kaufman RJ, Seligsohn U, and all Rare bleeding disorders. Haemophilia 2006; 12(Suppl. 3): 137-42.
- Peyvandi F, Spreafico M. National and international registries of rare bleeding disorders. Blood Transfus 2008; 6(Suppl. 2): s45-8.
- Benallegue A., Kedji F. Consanguinité et santé publique. Etude algérienne, 1984. Archives Françaises de Pédiatrie, 41, pp. 435-440.
- Ahmad F, Kannan M, Ranjan R, and all Inherited platelet function disorders versus other inherited bleeding disorders: An Indian overview. Thrombo Res. 2008; 121: 835-41.
- Sanjeev Kumar Sharma clinical profile of patients with rare inherited coagulation disorders : a retrospective analysis of 67 patients from northern India. August 2012. Mediterranean journal of hematology ISSN 203563006.
- Viswabandya A, Baidya S, Nair SC, and all Correlating clinical manifestations with factor levels in rare bleeding disorders: a report from Southern India. Haemophilia 2012; 18: e195-200.
- Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. J Thromb Haemost. 2004; 2: 248-56.
- Boutiere-A. Fibrinogène Biologie clinique Encyclopédie médico-chirurgicale Hématologie. Editions scientifiques et médicales Elsevier, Paris [90-20-0085] (2003).
- Denninger.M, Geneviève, Huisse. Affections hémorragiques par anomalie congénitale ou acquise de la coagulation (en dehors de l'hémophilie et de la maladie de Willebrand). Encyclopédie médico-chirurgicale Hématologie. 1997 Editions scientifiques et médicales Elsevier, Paris.
- Roberts HR, Stinchcombe TE, Gabriel DA. The dysfibrinogenemias. Br J Haematol 2001; 114: 249-57.
- Aillaud. M Facteur II : prothrombine- Biologie clinique Encyclopédie médico-chirurgicale Hématologie. Editions scientifiques et médicales Elsevier, Paris [90-20-0035] (2003).
- Akhavan S, De Cristofaro R, Peyvandi F, and all Molecular and functional characterization of a natural homozygous Arg67His mutation in the prothrombin gene of a patient with a severe procoagulant defect contrasting with a mild hemorrhagic phenotype. Blood 2002; 100: 1347-53.
- Al Dieri R, Peyvandi F, Santagostino E, and all The thrombogram in rare inherited coagulation disorders: its relation to clinical bleeding. Thromb Haemost 2002; 88: 576-82.
- Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, and all. The rare coagulation disorders- review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Haemophilia. 2006; No. 39.13.
- Denninger.M Les déficits constitutionnels en prothrombine et les informations qu'ils peuvent nous apporter sur la structure et les fonctions de la prothrombine : Hématologie. Vol. 11, n° 6, novembre-décembre 2005 : 397-407 John Libbey.
- Lancellotti S, De Cristofaro R. Congenital prothrombin deficiency. Semin Thromb Hemost 2009; 35: 367-81.
- Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. Blood. 2004; 104: 1243-52.
- Boutiere-A. Proaccéléline- Encyclopédie médico-chirurgicale Hématologie. Editions scientifiques et médicales Elsevier, Paris Biologie clinique [90-20-0140] (2003).
- Mann KG, Kalafatis M. Factor V: a combination of Dr Jekyll and Mr Hyde. Blood 2003; 101: 20-30.
- Mariani G, Herrmann FH, Dolce A, and all. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. Thromb Haemost 2005; 93: 481-7.
- Mansouritorgabeh H, Rezaieyazdi Z, Pourfathollah AA, Rezaei J, Esamaili H. Haemorrhagic symptoms in patients with combined factors V and VIII deficiency in north-eastern Iran. Haemophilia 2004; 10: 271-5.