

Déficits rares de la coagulation

Z.Zouaoui



Hôtel Mercure, 16 décembre 2016

Déficits rares en facteur de la coagulation (RBD)

- Déficiences en FV, FX, FXI, FXII .
- Déficiences en FVII Fibrinogène (Fg), FXIII
- **Exception : Hémophilie A et B Incidence 1/10 000 et 1/50000**
- **Incidence 1/1 000 000 dans la population générale.**
- **Facteur XI :incidence dans certaines populations 1/450(Juifs Ashkenaze)**

Points communs:

- transmission autosomique
- formes sévères(=homozygotes) plus fréquentes dans régions où mariages consanguins fréquents incidences variables selon les régions
- formes modérées (=hétérozygotes) peuvent avoir une tendance hémorragique
- risque hémorragique des RBD moins prévisible que dans l'hémophilie A/B **caractéristiques particulières les rendant uniques.**



- **Déficit Fibrinogène: Philippe De Moerloose**
- **Déficit F XIII :Diane Nugent**
- **Déficit F VII : Jean- François Schved**

Déficits en fibrinogène

- Fibrinogène=glycoprotéine hexamérique - masse moléculaire 340 kDa
- synthétisée au niveau hépatique- mégacaryocytes.
- Concentration normale :1,8 - 4,0 g/L.
- 3 paires de chaînes peptidiques homologues(alpha, bêta et gamma) synthétisées par 3 gènes *FGA*, *FGB* et *FGG*, *situés sur* chromosome 4

Troubles congénitaux du fibrinogène

Déficit en facteur I : décrit pour la première fois en 1920 par Fritz Rabe et Eugène Salomon chez un jeune garçon de 9 ans issu de parents cousins germains : saignements inexplicables depuis la naissance.

Déficits en fibrinogène

- **Quantitatifs:** Absence complète du fibrinogène circulant: afibrinogénémie:homozygotie
- Diminution du niveau du fibrinogène circulant: hypofibrinogénémie hétérozygotie **transmission autosomale récessive.**
- **Qualitatifs: anomalie fonctionnelle moléculaire du fibrinogène dysfibrinogénémie transmission autosomale dominante .**

Epidémiologie

- Prévalence de l'afibrinogénémie est estimée à 1 / 1 000 000.
- L'hypo- et la dysfibrinogénémie **souvent asymptomatiques sous-diagnostiqués** plus fréquentes.
- **Difficulté : évaluer l'épidémiologie- mécanismes moléculaires responsables**
- La maladie touche aussi bien les hommes que les femmes.
- représentent 8% de l'ensemble des déficits rares
- Le déficit en fibrinogène peut être découvert à tout âge mais en général l'afibrinogénémie se manifeste tôt dans l'enfance, parfois même en période néonatale.

Etiologie

Déficits congénitaux en fibrinogène :
mutations des gènes FGA, FGB ou FGG.

Clinique

Afibrinogénémie

- Manifestations hémorragiques : précoces.
- Hémorragie du cordon ombilical à la naissance: caractéristique
- HIC = principale cause de décès,
- Hémarthrose,
- Saignements : Epistaxis, hémorragies gastro-intestinales, ménorragies, saignements post-traumatiques et post-chirurgicaux
- Avortements
- **Mauvaise cicatrisation -rupture splénique spontanée -kystes osseux douloureux.**
- Thrombose veineuse et artérielle sévère
Hémorragies -fréquentes et - invalidantes que l'hémophilie
- Mais hétérogénéité clinique
- Risque de thromboses spontanées mais aussi lors du traitement (perfusion lente +++++)

- **Hypofibrinogénémie: très peu symptomatique** saignements post-traumatiques et post-chirurgicaux -Sous-diagnostiquée
- **Dysfibrinogénémie: très hétérogène plus fréquemment thromboses qu'hémorragies:**
Asymptomatiques (60%).
Saignements+/- thromboses(40%) liés à une lésion, accouchement ou intervention chirurgicale
- **Thrombose complication bien établie de certains mutants de fibrinogène:Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique et amyloïdose.**

Diagnostic

- T CA, TQ perturbés.
- TS allongé(perturbation agrégation plaquettaire) .
- Dosage du fibrinogène en méthode coagulante (technique de Clauss) ou immunologique
- Analyses fonctionnelles : turbidimétrie: analyse de la structure de fibrine (propriétés viscoélastiques, perméabilité, densité des fibres et architecture) effectué dans les laboratoires de recherche afin de mieux évaluer le phénotype du patient.
- Le diagnostic prénatal de l'afibrinogénémie est possible lorsque les mutations causales ont déjà été identifiées dans la famille.

Traitement

- Plasma frais congelé
 - Cryoprécipité
 - Concentrés de fibrinogène dérivés du plasma: meilleur choix.
- Clotfact taux seuil=0.4-0.5g/l 20-30mg/Kg $\frac{1}{2}$ vie=2-4jr
- Acide tranexamique
 - Trt hormonal :ménorragie sévère:
 - TRT préventif ou thérapeutique: activité fibrinogène 0,5-1 g/l (obstétrique) ou 1-2 g/L (prophylaxie chirurgicale)
Administré de faibles doses à intervalles fréquents.
 - Grossesse: dosage du fibrinogène ,évaluations échographiques répétées (surveillance du saignement placentaire)
thromboprophylaxie post-partum
 - Complications du traitement: risque de thrombose: nécessité d'associer des antithrombotiques

Progrès importants réalisés:

- compréhension des mécanismes moléculaires causaux
 - nouvelles techniques prometteuses fonctionnalité des molécules de fibrinogène phénotype de ces patients
- Etablissement de collaborations et de registres internationaux = étapes clés gestion des patients.

Déficit Facteur XIII

- Protéine intracellulaire et circulante
- Masse moléculaire 320 kDa
- Circule liée au fibrinogène, sous forme d'un hétéro-dimère(A₂B₂)2sous-unités A et B.
- Structure du FXIII-A caractéristique d'une protéine intracytoplasmique sous forme A₂(mégacaryocytes, plaquettes, monocytes macrophages.
- FXIII-A circulant essentiellement plaquettaire concentration est 100 à150 fois plus élevée que dans le plasma.
- FXIII-A plasmatique issu de la lyse des plaquettes et des cellules monocytaires. C'est lui qui porte l'activité catalytique du FXIII.
- FXIII-B = protéine sécrétée . Synthétisé et sécrété par l'hépatocyte. Dans le plasma, il stabilise le FXIII-A

- Déficit en facteur XIII décrit pour la première fois en 1944 par KC Robbins Confirmé en 1948 par K. Laki et L. Lorand, qui l'ont identifié comme «facteur de stabilisation de la fibrine» également appelé le Laki-Lorand
- En 1960, F. Duckert et al décrivent le premier cas de déficit en FSF chez un jeune garçon en Suisse.
- En 1963, le Comité international des facteurs de coagulation du sang désigne officiellement le facteur XIII

- Déficit en FXIII congénital protéine absente ou inférieure à 5%
- Prévalence 1/2 000 000
- Incidence de carences légères à modérées inconnue complications hémorragiques plus sporadiques
- Mode autosomique récessif
- Patients atteints d'une maladie sévère: mutations homozygotes ou mutation hétérozygote composée conduisant à de faibles niveaux de FXIII.
- Les progrès dans les essais d'activité FXIII ont permis d'identifier ces patients rares.

- Le déficit congénital en FXIII est dû le plus souvent à des mutations du gène F13A1 (6p24.2-p23) codant la sous-unité catalytique A ou parfois à des mutations du gène F13B (1q31-q32.1) codant pour la sous-unité B.
- Le phénotype est moins sévère en cas de mutation du gène F13B.

Clinique

- Hémorragie au cours de la section ou de la chute du cordon ombilical 80% à 90% ,
- Risque particulièrement élevé d'hémorragie intracrânienne spontanée (HIC) 60%
- ecchymoses ménorragie
- Avortements à répétition très hémorragiques
- Reprise du saignement 2 à 3 jours après intervention
- Retard de cicatrisation

Diagnostic

- Tests de coagulation habituels (TCA, TQ) strictement normaux- ne peuvent servir de tests de dépistage
- Test de solubilité du caillot: **non fiable**
- **Ce déficit ne peut être mis en évidence que par dosage spécifique du facteur XIII** : mesure quantitative de l'activité ou de l'antigène du FXIII: < 2% de la quantité normale de facteur XIII.
- Le diagnostic prénatal est possible si mutations causales déjà identifiées dans la famille.
- Pas de corrélation directe entre le pourcentage de facteur XIII et la gravité clinique de la tendance hémorragique.

- En quelques années seulement, plus d'une centaine de mutations différentes, y compris les polymorphismes, ont été saisies dans la base de registre FXIII588 (F1 3B).
- Mutations faux-sens= type de mutation le plus courant pour les deux gènes.
- Majorité des mutations faux-sens de F13A ont été localisées dans le domaine de noyau catalytique(8 nouvelles mutations ponctuelles F13A)

Traitement

- Plasma frais congelé nécessaire pour une hémostase correcte
- Concentrés de facteur XIII plasma frais viroatténué ou d'origine placentaire (Fibrogamine) : tx seuil nécessaire pour une hémostase correcte = 5% $1/2$ vie=10-14 jr Dose 20-30 u/Kg
- Traitement prophylactique : prévention des hémorragies graves(HIC) concentrés de FXIII faible volume (4 ml correspondent à 250 ml de plasma). contre-indiqué en cas de thromboses récentes ou de CIVD :).

Particularités de certains déficits au cours de la grossesse

Déficit en fibrinogène

- Problème de nidation et de son maintien
 - perfusion de Fg à l'arrêt de la pilule (0,5 et 1g/l)
 - poursuivre pendant toute la grossesse
 - augmentation des besoins en Fg en fin de grossesse (>0,8g/l)
- Accouchement et post-partum
 - ↗ besoin à l'accouchement (1,5-2g/l)
 - ↘ en post partum

Déficit en FXIII

- Problème de maintien de la nidation (avortement+++)
 - Traitement préventif avant la nidation
 - Taux résiduel > 5%
- ↗ perfusion au cours de la grossesse (1fois/sem)

Formes sévères des RBD et grossesse

- Traitement substitutif pour l'accouchement
 - voie basse 3 à 4 jours
 - césarienne 7 à 8 jours
 - balance entre risque hémorragique et thrombotique (ne pas trop traiter, utilisation d'anti-fibrinolytiques)
- traitement à adapter en fonction de la clinique et la biologie

Nécessité de prise en charge multidisciplinaire
(«hémostasien», obstétricien et anesthésiste

Déficit en facteur VII

- Décrit en 1951

- maladie hémorragique congénitale

Temps de prothrombine (TP) allongé

- FVII natif = glycoprotéine à chaîne unique de 45-50 KDa 408 acides aminés.

Niveau plasmatique lent (0,5 mg L⁻¹) présente une homologie sur le site catalytique et la région terminale avec FIX, FX et protéine C.

Gène codant pour FVII sur le chromosome 13.

- possible régulation par un site situé sur le chromosome 8 décrite.

- Prévalence du déficit FVII sévère: 1/500 000+ fréquente parmi les rares anomalies moléculaires . H

CLINIQUE

- Maladie hémorragique sévère pour des taux plasmatiques de FVII <2%
- Asymptomatiques : taux plasmatique > 20% . Certains patients peuvent présenter des saignements avec des taux allant de 20% à 50%, tandis que d'autres dont le taux plasmatique est <10% restent asymptomatiques.
- Clinique:
 - Epistaxis
 - Ecchymoses spontanées,
 - saignements gingivaux,
 - Hémarthrose
 - Ménorragie chez les femmes.
 - Episodes thrombotiques

- Caractéristique particulière de la carence FVII : Hémarthroses et hématome de type hémophilie, Ménorragies, Epistaxis ou Ecchymoses de type d'hémostase primaire
- Bonne tolérance à la chirurgie ou actes invasifs
- Dans une série de 17 patients atteints de FVIIc <10%, qui ont eu au total 29 interventions chirurgicales sans traitement substitutif, seulement 6/29 complications hémorragiques.
- Insuffisance de corrélation entre le taux plasmatique de FVIIc et le risque hémorragique.

TRAITEMENT

- Plasma frais congelé,
- concentré de FVII,
- concentré de complexe de prothrombine (PCC),
- Meilleure option :FVII Concentré dérivé du plasma, mais il nécessite des perfusions de gros volume, ce qui rend difficile son utilisation chez les enfants,
- FVII recombinant disponibilité variant d'un pays à l'autre.
- Côté+++
- La dose courante : 15 à 20 UI kg (30 à 40 dans les cas graves ou mettant la vie en danger
- Demi-vie courte (4-6 h) .
- Manque de suivi biologique validé, manque de données prophylaxie
- immunisation rare mais possible contre le FVIIa chez les patients en déficit VII sévère.

Conclusion

- RBD :transmission autosomique en général récessive- très rares
- Fréquence ++ zones à forte consanguinité, souvent d'une même région d'où anomalies moléculaires probablement identiques ce qui peut jouer sur l'expression phénotypique
- Femmes atteintes de déficits sévères paient un lourd tribut: ménorragies, endométrioses, ruptures de kystes de l'ovaire
- particularités propres lors de la grossesse : traitement substitutif + prise en charge multidisciplinaire

- Progrès : compréhension des troubles du fibrinogène et du FXIII, en particulier de leurs caractéristiques moléculaires.
- Efforts conjugués très importants: réseau de travail (american thrombosis and hémostasis) ou le projet PRO-RBD 1.
- En raison de la rareté de ces maladies :nécessité de collaborations internationales rassembler des données - améliorer nos connaissances
- Intérêt : Recueil prospectif:
items bien précis registres harmonisés- gestion optimale pour les patients