

**FACULTÉ DE MEDECINE**

**Dr. B. BENZERJEB – TLEMCEN**

**Département de Médecine**



**جامعة أبو بكر بلقايد**

ⵜⴰⵎⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵏⵜ

**UNIVERSITY OF TLEMCEN**

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDE  
POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE FIN D'ETUDE**

**THÈME :**

**DEFICIT EN FACTEUR VII**

***Réalisé par :***

- Benyargued Hadjer
- Achem Sarra
- Belal Nadem Eddine
- Aggoun Yassine

***Encadreur :***

**Dr.BELHADEF Hanane**

***Année universitaire : 2020-2021***

# SOMMAIRE



Abréviation.....	04
Remerciement.....	07
Dédicace.....	08
INTRODUCTION.....	12
1. GENERALITES.....	13
2. INTERET DE 'ETUDE.....	13
I. DEFINITION.....	15
II. EPIDEMIOLOGIE.....	15
III. PHYSIOLOGIE.....	16
1. Génotype du facteur VII.....	16
2. Structure du facteur VII.....	17
3. Fonction du facteur VII.....	18
4. Activation du facteur VII.....	19
5. Inactivation du facteur VIIa.....	21
6. Inhibition du facteur VIIa.....	23
7. Action du facteur VIIa.....	26
IV. PHYSIOPATHOLOGIE.....	28
1. Transmission génétique.....	30
2. Variations pathologiques.....	35
3. Physiopathologie de l'hémorragie.....	36
V. MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	37
1. Symptômes.....	37
2. Signes rares.....	39
VI. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	40
1. Bilan de coagulation.....	40
2. L'arbre décisionnel de l'hémorragie.....	41
3. L'activité coagulante du facteur VII.....	41
4. Le dosage antigénique.....	42
5. L'appréciation du risque hémorragique.....	43
6. Diagnostic pré natal.....	44



VII.	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	45
VIII.	DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE.....	45
IX.	DEMARCHE THERAPEUTIQUE.....	47
X.	PRONOSTIC.....	54
XI.	METHODES DE L'ETUDE .....	56
	1- Critères d'inclusion .....	
	2- Critères d'exclusion .....	
	3- Collecte des données .....	
	4- Fiche d'exploitation .....	
	5- Détermination des paramètres biologiques .....	
XII.	RESULTATS .....	66
	1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	
	2. LES ANTECEDENTS FAMILIAUX .....	
	3. MODE DE REVELATION CLINIQUE .....	
	4. BIOLOGIE .....	
XIII.	DISCUSSION.....	71
XIV.	CONCLUSION.....	78
XV.	RESUME.....	80
XVI.	BIBLIOGRAPHIE .....	83



## ABREVIATIONS

**AVK** : Anti-vitamine K.  
**CIVD** : Coagulation intra vasculaire disséminée.  
**FI** : Facteur I (Fibrinogène).  
**FII** : Facteur II (Prothrombine).  
**FV** : Facteur VI (Pro accélélerine).  
**FVII** : Facteur VII (Proconvertine).  
**FVIIa** : Facteur VII activé.  
**rFVIIa** : Facteur VIIa recombinant.  
**FVII : Ag** : Activité antigénique du facteur VII.  
**FVII : C** : Activité coagulante du facteur VII.  
**FVIII** : Facteur VIII (Anti hémophilique A).  
**FVIX** : Facteur IX (Anti hémophilique B).  
**FX** : Facteur X (Stuart).  
**FXI** : Facteur XI (Rosenthal).  
**vWF** : Facteur de Von Will brand.  
**FT / TF** : Facteur tissulaire.  
**FSAP** : Single chain plasminogen Activator protéase.  
**PHBP**: Plasma Hyaluronan binding Protein.  
**TFPI**: Tissue factor pathway inhibitor.  
**CCP** : Concentré de complexe prothrombique.  
**ACC** : Anticoagulants circulants.  
**SNC** : Système nerveux central.  
**TP** : Taux de prothrombine.  
**TQ** : Temps de Quick.  
**TCA** : Temps de céphaline avec activateur.  
**TS** : Temps de saignement.  
**TT** : Temps de thrombine.  
**IR** : Indice de Rosner.



**KHPM** : Kininogène de haut poids moléculaires.

**VGM** : Volume globulaire moyen.

**TCMH** : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine.

**PFC** : Plasma frais congelé.

**PPSB** : Proconvertine, prothrombine, facteur Stuart, facteur anti hémophilique B.



## **Remerciements**

Nous tenons à remercier le bon Dieu et toutes les personnes qui ont contribué au succès de notre stage et qui nous ont aidés lors de la rédaction de ce modeste mémoire.

Nous voudrions dans un premier temps remercier notre chère encadrante Dr. **BELHADEF Hanane** pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils qui ont contribué à enrichir ce travail.

Nous tenons à remercier également toute l'équipe pédagogique de la faculté de médecine Dr. **BENZERDJEB Benaouda**, département de Médecine.

Un grand remerciement à l'équipe du service d'hématologie au niveau de **CHU de Tlemcen** pour leurs aides et leurs conseils.

Enfin, nos sincères gratitudees à notre cheffe de département de médecine

**Dr.KHELIL.N.H**

ainsi que tous les enseignants qui nous ont accompagnés tout au long du notre cursus.

## *Dédicace*



Je dédie ce mémoire :

**A** mon cher père Hamid

**Et** ma chère mère Karima ;

**P**our leur patience, leur amour, leur soutien et leur encouragement.

**A** ma chère sœur Houda et son merveilleux fils Anes

**A** mon frère Akram ;

**P**our son soutien moral durant tout mon parcours.

**A** mes chères amies : Meryem, Sarra, Fatima, Zineb, et Zahra ;

**P**our leurs aides et support ; compassion et compréhension dans des moments vraiment difficiles.

**A** mon cher tonton Tabet Aouel Mohamed et ses fils ;

**P**our leur chaleureux accueil... pour l'aide  
inconditionnel... être serviable gentil et généreux n'est pas donné a tout le  
monde

**S**ans oublier mes chères cousines Amina, Soumia et mon  
Incroyable oncle Mohamed et sa femme Asma et toute ma  
famille ;

Qui n'ont jamais cessé, de prier à mon égard et de  
m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs

Je vous aime.

**BENYARGUED Hadjer.**



## إهداء :

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات ، الحمد لله حتى ترضى والحمد لله بعد الرضا.

أتشرف بشكر صاحبي الفضل الكبير في ما أنا عليه الآن:

إلى والدي محمد على ثقته المطلقة بي شكرا يا سندي

إلى والدتي فتيحة والتي فتحت عيناى على سبل لم أكن لأبلغها لولا توجيهها ونصحها شكرا أمي.

شكرا لأختي وحببتي فتحية وأولادها سيد أحمد وزيد و أنس وإخوتي عبد النور وفيصل.  
لرفقاء الدرب صديقاتي جزاكم الله عني خير الجزاء : هاجر، مريم ، زينب  
فاطمة ، سارة ، حيزية ، خولة.

إلى أصدقائي الأعزاء :هاجر ،ياسين ، بلال شكرا لروحكم الطيبة.

لخالاتي العزيزات لدعمهن المادي والمعنوي : خالتي سعاد

نورية وجميلة .

لبنات خالاتي : صورية ،مروة و وسام ودنيا.

لفريق عمل أكاديمية اللعبة لأخي ثائر وحازم وفريقي للبودكاست : صيرينا و مصعب ، ماجد ، معاذ

ابراهيم وسعيد وأخي شمس الدين وأخي زكرياء.

لفريق عمل صفحة طور عقلك لأخي موسى وكل الأعضاء.

لعمي محمد ثابت أول وأبنائه جلال وعادل جزاكم الله عنا كل خير.

شكرا لكل من دعمني من قريب أو من بعيد.

**عاشم سارة**

## *Dédicace*



### **A ma très chère mère RAHMOUNI Zohra ;**

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa justice valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.

Tu m'as apporté toute la tendresse et l'affection dont j'ai eu besoin.

Tu as veillé sur mon éducation avec le plus grand soin.

Je t'aime très fort.

### **A mon très cher père Boudjemaa ;**

Merci pour votre amour, pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu, pour vos sacrifices, vos prières et pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir.

C'est grâce à ALLAH puis à vous que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.

### **A mes chers et adorable frères et sœurs : Abdelhamid, Dhehbiya, Sabah, Fatima, Mustafa et Hanane ;**

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

### **A mes amies**

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

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

**BELAL Nadjem Eddine.**



## *Dédicace*

Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour à celle qui m'arrosé de tendresse et d'espoirs, à la source d'amour incessible, à la mère des sentiments fragiles qui ma bénie par ces prières.

**A** ma mère ;

A mon support dans ma vie qui m'a appris m'a supporté et ma dirigé vers la gloire.

**A** mon père ;

**A** mes chères frères et sœurs

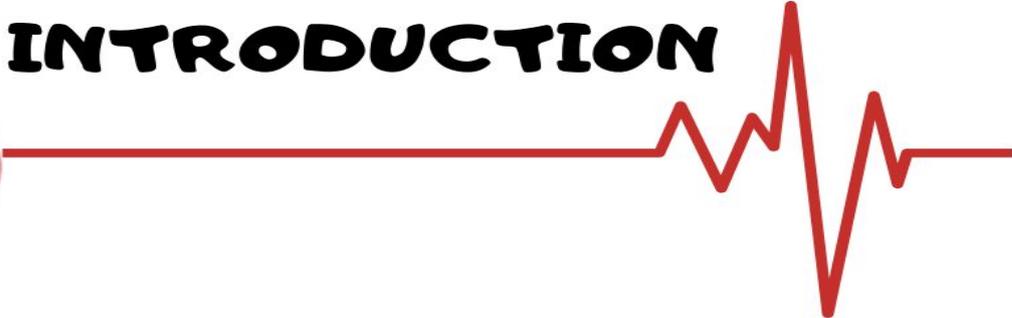
**A** toutes les personnes de ma grande famille

**A** mes meilleurs amis Hadjer, Sarra, Bilel.

**AGGOUN Yassine.**



**INTRODUCTION**

A horizontal red line extends from the right side of the large red blood drop. This line transitions into a red ECG (heart rate) waveform that features several distinct peaks and troughs before ending.



## I. GENERALTE :

Apprendre que l'on est atteint une déficience en facteur VII n'est certainement a une chose facile à vivre, savoir que son enfant en est touchée peut être une preuve encore plus difficile. L'insécurité et la frustration sont des sentiments fréquents dans ce genre de situation. Ce qui ajoute à la difficulté ; c'est que la déficience en facteur VII est une maladie très rare (orpheline).<sup>i</sup>

Le déficit en facteur VII (proconvertine) est un trouble de saignement génétique qui se transmet selon le mode autosomique récessif. C'est le plus fréquent des déficits rares en facteurs de coagulation ; décrit pour la première fois en 1951 par Alexander et caractérisé par une déficience ou une activité réduite de ce facteur. <sup>ii</sup>

Il s'agit d'une affection hétérogène caractérisée par une grande variabilité biologiques (déficits de type quantitatif ou le plus souvent qualitatif) moléculaire (plus de 250 mutations différentes décrites) et clinique :

- Soit la manifestation s'exprime par un syndrome hémorragique sévère (par exemple des hémorragies intracérébrales).
- Soit par des hémorragies modérées (par exemple hémorragies cutanéomuqueuses).
- Soit encore elle reste totalement asymptomatique malgré un taux très bas de facteur VII.



- Parfois même, elle se manifeste paradoxalement par des thromboses telles qu'un infarctus du myocarde ou une embolie pulmonaire.

Le diagnostic est souvent posé lorsqu' on observe un saignement inhabituel chez un nouveau né peu après la naissance, parfois à la suite d'une circoncision. Toutefois, dans plusieurs cas. La désinence en facteur VII est diagnostiquée plus tard dans l'enfance, ou même à l'âge adulte.<sup>iii</sup>

Le diagnostic repose sur un dosage des facteurs de la coagulation afin de vérifier quel est facteur en cause ; dans ce cas-ci le facteur VII et quel est la gravité du déficit.

## **1. INTERET DE L 'ETUDE :**

Notre étude a été menée sur 34 cas de déficit congénital en facteur VII, durant la période 2003-2020, ayant été hospitalisé au sein du service d'hématologie de l'hôpital de Dr Temerdji Tedjani DE TLEMCEN et a pour :

- ❖ Faire une approche épidémiologique de cette affection.
- ❖ Décrire les aspects cliniques et para clinique de la maladie.
- ❖ Discuter la corrélation clinico-biologique.
- ❖ Faire le point sur les moyens thérapeutiques.



## I. DEFINITION

Le facteur VII ou proconvertine est une glycoprotéine synthétisée par le foie, c'est un facteur dépendant de la vitamine K qui participe à une cascade de réactions conduisant à la coagulation du sang, appartenant aux facteurs de complexe prothrombinique : II, V, VII, X.<sup>iv</sup>

Un taux minimal de 10 à 15 % suffit pour assurer une hémostase normale.

## II. EPIDEMIOLOGIE

Environ une personne sur 1 000 est porteuse du gène défectueux du facteur VII.

Cependant, comme les deux parents doivent être porteurs pour que la maladie soit transmise à leurs enfants, la déficience sévère en facteur VII est extrêmement rare, ne touchant qu'une personne sur 500 000.

Cependant, de nombreux cas de déficit en facteur VII ne sont pas diagnostiqués ou mal diagnostiqués, ce qui rend difficile de déterminer la fréquence réelle dans la population générale.

L'incidence du déficit en facteur VII a tendance à être plus élevée dans les pays où le mariage pour fermer la famille (mariage consanguin) est plus fréquente. Selon la littérature médicale, plus de 200 cas de vrai déficit en facteur VII ont été reportés. En raison de la gravité variable de carence en facteur VII, l'âge de la présentation peut varier largement de la naissance jusqu'à l'âge adulte.

Cette pathologie peut se manifester à tout âge par un syndrome hémorragique de sévérité variable. Survient autant chez les hommes que chez les femmes.

### III. PHYSIOLOGIE



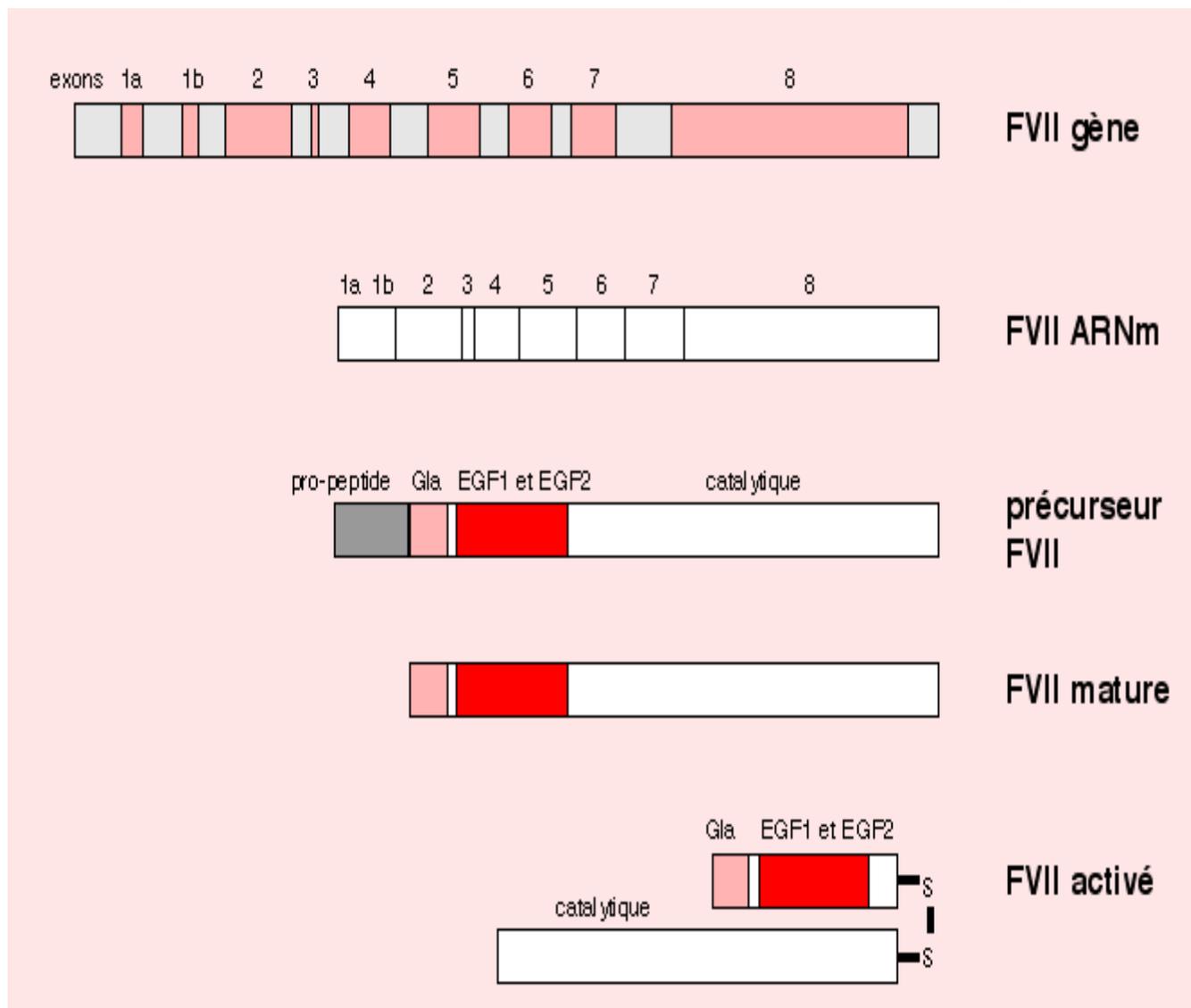
#### 1) Génotype du facteur VII :

Le gène du facteur VII est situé sur le chromosome 13 en position q34qter9 en amont du gène du facteur X. La séquence nucléotidique de l'ADN génomique est connue depuis 1987.

Les séquences codantes se répartissent en neuf exons, les exons 1a et 1b codant pour le peptide Signal, l'exon 2 pour le pro peptide et le domaine contenant les résidus gamma carboxyles, l'exon 3 pour la courte région hydrophobe, les exons 4 et 5 pour EGF1 et EGF2, les exons 6, 7 et 8 pour le domaine catalytique.<sup>v</sup>

On observe une grande similitude avec les autres facteurs vitamine K-dépendants surtout au niveau des exons, la région la moins conservée étant l'exon 6, codant pour la zone d'activation. En effet, à la différence des facteurs II, IX, X et de la protéine C, le facteur VII ne libère aucun peptide lors des phases d'activation.

Le promoteur est original car il ne possède ni les séquences TATA ni CAAT classiquement retrouvées dans les systèmes eucaryotes. 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 la coagulation vitamine K-dépendant comme le facteur IX ou le facteur X. Le site majeur de transcription du gène du facteur VII 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).<sup>vi</sup>



**Figure 1: Différentes étapes pour construire le facteur VII activé.**

L'ARN messager est essentiellement retrouvé au niveau des hépatocytes. Il subit un épissage alternatif, en effet 90 % de l'ARNm du gène du facteur VII isolé de tissu de foie humain ne contient pas l'exon 1b.<sup>vii</sup>



## **2) Structure du facteur VII :**

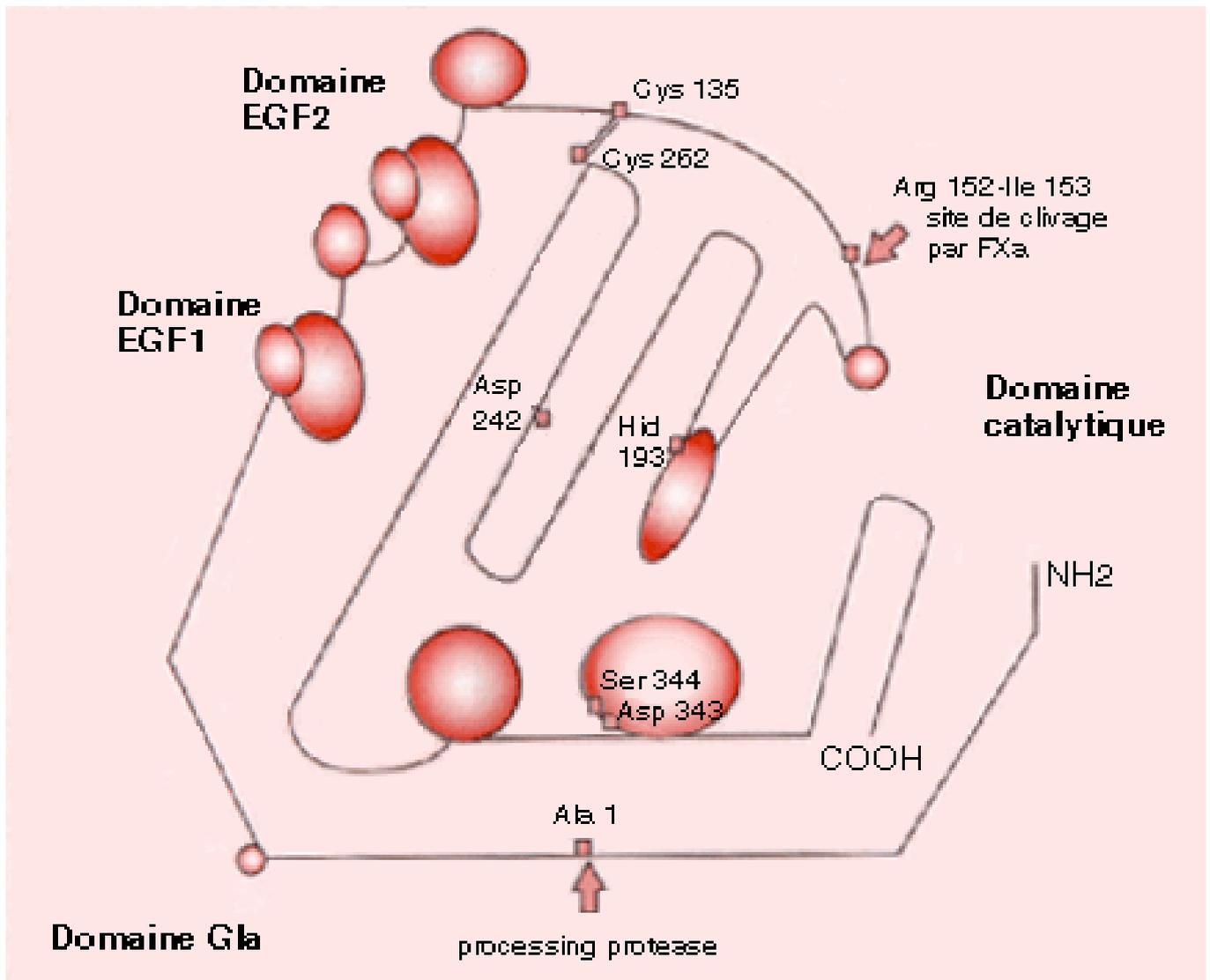
Le facteur VII ou proconvertine est une glycoprotéine plasmatique vitamine K dépendante synthétisée par le foie. Comme les autres facteurs de la coagulation vitamine K dépendants, le facteur VII est synthétisé sous forme d'un précurseur, chaîne polypeptidique comprenant un peptide signal suivi d'un pro peptide qui seront tous les deux libérés lors des différentes étapes de maturation de la protéine, vient ensuite la protéine mature de 406 acides aminés.

Sa concentration plasmatique est de l'ordre de 0,35 à 0,60 mg/l, soit 10 fois moins que celle des autres facteurs vitamine K-dépendants et sa demi-vie est extrêmement courte : 4 à 6 heures.

Le facteur VII mature est un zymogène de sérine protéase monocaténaire, il a une masse moléculaire voisine de 50 kD et comprend successivement depuis l'extrémité NH<sub>2</sub> :

- Un domaine Gla comptant dix résidus acide gamma-carboxy-glutamique (résidus 6, 7, 14, 16, 19, 20, 25, 26, 29 et 35) ;
- Une courte région hydrophobe (résidus 37 à 46) ;
- Deux domaines de structure analogue à celle du facteur de croissance épidermique : EGF1 et EGF2 ;
- Un domaine catalytique formé de la triade classique : His (résidu 193), acide aspartique (résidu 242) et sérine (résidu 344).

Le facteur VII activé résulte du clivage du facteur VII au niveau de la liaison arginine 152-isoleucine 153 par différentes protéases. Il se compose de deux chaînes réunies par un pont disulfure entre les cystéines 135 et 262. La chaîne légère de 17 kDa comprend le domaine Gla et la courte hélice hydrophobe, la chaîne lourde de 28 kDa porte le site catalytique.<sup>viii ix</sup>



**Figure 2: Représentation schématique de la structure secondaire du précurseur du facteur VII.**



### **3) Fonctions du facteur VII :**

Le facteur VII est activé par un facteur tissulaire et se transforme alors en facteur VIIa (la lettre « a » signifie « activé »). Le facteur VIIa s'y associe, initiant ainsi la voie extrinsèque de la coagulation *in vivo*.

C'est le seul facteur de la coagulation, présent à l'état des traces, sous sa forme activée (VIIa) dans la circulation.

Le facteur tissulaire, normalement absent de la circulation sanguine, est un récepteur de très haute affinité pour le facteur VII. Lors d'une brèche vasculaire ou lors de l'expression pathologique du facteur tissulaire par certaines cellules sanguines, le facteur VII forme avec le facteur tissulaire un complexe équimoléculaire en présence d'ions calcium. Au sein de ce complexe où le facteur tissulaire joue le rôle de cofacteur, le facteur VII est activé en facteur

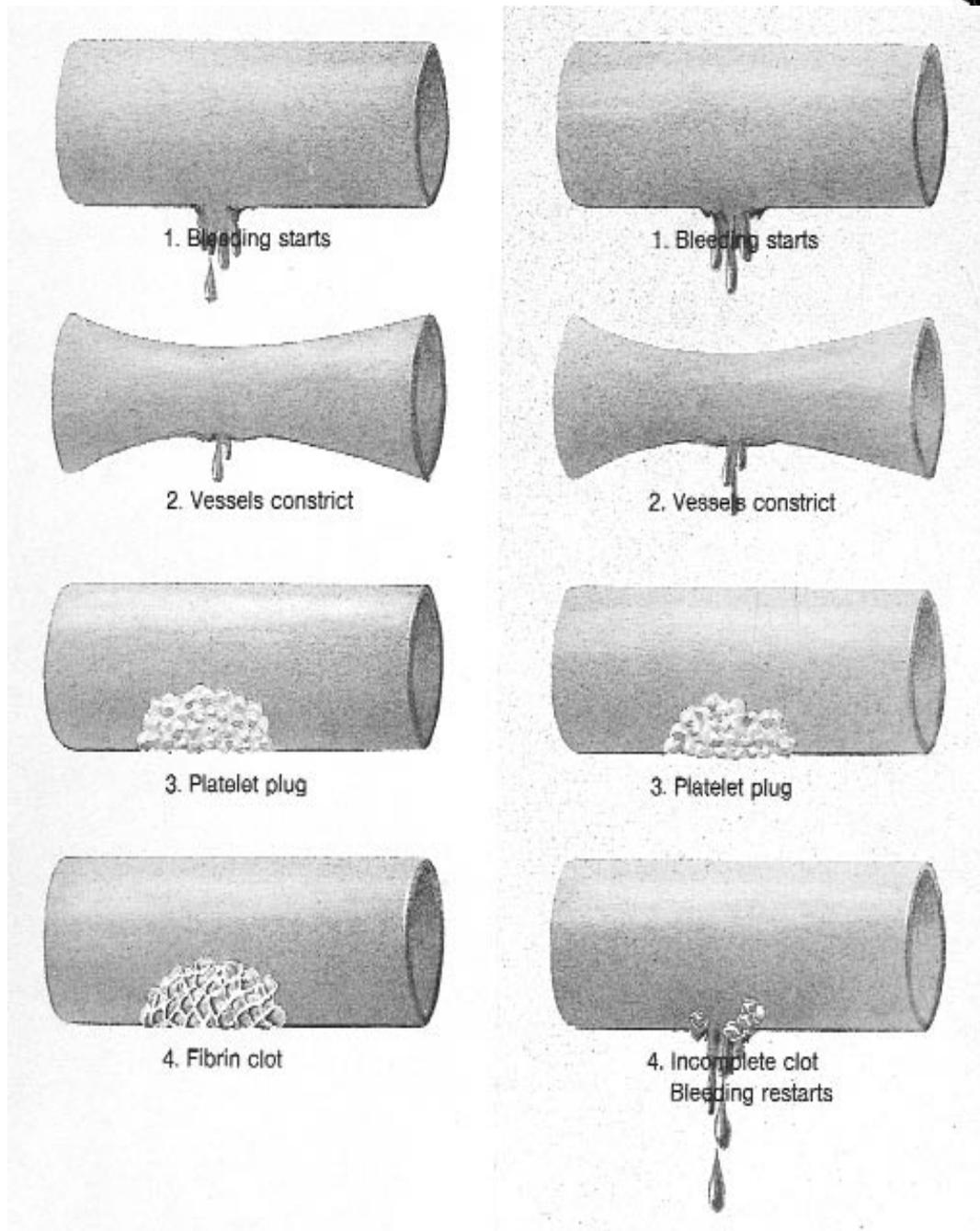
VIIa par différentes protéases plasmatiques, parfois à l'état de traces, dont le facteur X activé, le facteur IX activé, la thrombine ou le complexe facteur tissulaire/facteur VII activé lui-même (phénomène auto catalytique).<sup>x</sup>

À partir de la formation du complexe, deux voies d'activation sont possibles :

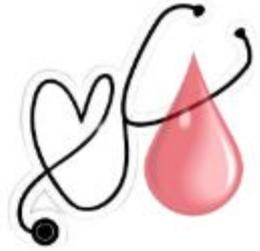
- Soit le facteur tissulaire est en excès, dans ce cas, le complexe facteur tissulaire/facteur VII activé active directement le facteur X. Cette voie peut cependant être rapidement inhibée par le TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*) qui forme avec le facteur tissulaire, le facteur VII activé et le facteur X activé un complexe quaternaire inactif ;

- Soit le facteur tissulaire est en faible quantité (ou l'inhibition par le TFPI est prépondérante), le complexe facteur tissulaire/facteur VII activé active alors le facteur IX. L'accumulation de facteur IX activé en présence de facteur VIII activé, de phospholipides et d'ions calcium permettra secondairement l'activation du facteur X.

Quelle que soit la voie empruntée, la génération de facteur X activé permettra le déroulement du processus de coagulation jusqu'à la fibrinoformation.<sup>xi</sup>



**Figure 3 : fonction du facteur VII**



#### 4) Activation du facteur VII :

Le facteur tissulaire lie FVII et  $Ca^{++}$  et produit le facteur VIIa par clivage entre Arg. 152- Ile153 : facteur VIIa a deux chaînes. L'enzyme qui clive FVII n'est pas connue. Il n'y a pas de largage de peptide d'activation. FVII est activé par :

- FXa
- FIXa
- FXIIa
- Thrombine et Hespine.

Le complexe TF-VIIa active le FVII à auto-activation .Le clivage du FVII crée un résidu N-terminal qui peut, éventuellement, être "enfoui" sous la boucle "140 s". Ce clivage, et d'autres réarrangements associés, est insuffisant pour former un enzyme catalytiquement compétent. L'activité totale du facteur VIIa ne survient qu'après association à son cofacteur, le TF.

Le facteur VIIa est aussi activé par une nouvelle protéase : le FVII et protéase FSAP (Single Chain Plasminogen Activator-Activating) ou plasma PHBP (Hyaluronan binding Protein) dont la concentration plasmatique est de 12 mg/l. L'activité est augmentée en présence du calcium et du glycosaminoglycanes.<sup>xii</sup>

#### 5) Inactivation du facteur VIIa :

- Le FVIIa est inactivé par Xa, qui clive le site actif ;
- Le FIXa et FXIIa n'inactivent pas le VIIa ;



- Le FVII (non activé) inhibe la génération de thrombine par compétition avec le FVIIa pour la liaison avec le facteur tissulaire.<sup>xiii</sup>

## **6) Inhibition du facteur VIIa :**

Le complexe TF-VIIa est inhibé par :

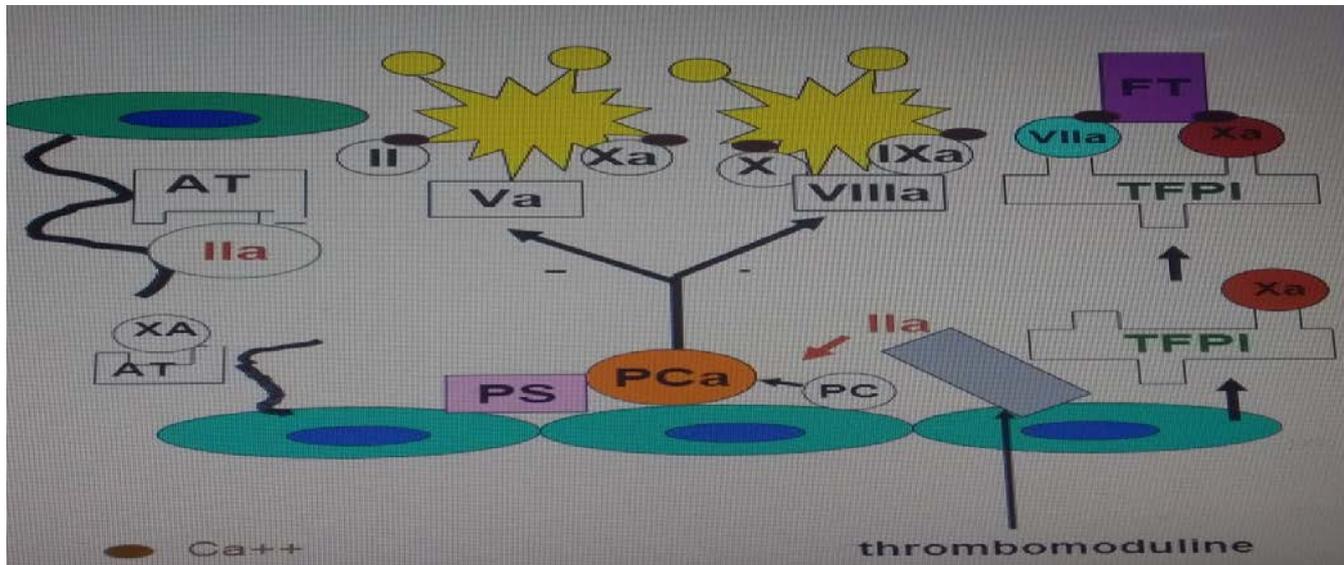
### **a) Le complexe TFPI-Xa qui entraîne la stabilisation du complexe TFPI-Xa-TF-VIIa :**

Le TFPI , tissue factor pathway inhibitor, est un inhibiteur plasmatique ; un PM de 42 kDa, est composée de 276AA , comporte 3 domaines inhibiteurs de protéases de type Kunitz, et une extrémité C-terminale chargée positivement. .<sup>xiv</sup>

Le TFPI inhibe le Xa et le complexe TF-VIIa. Il agit d'abord en se complexant au Xa, puis le complexe Xa-TFPI se lie au complexe membranaire TF-VIIa pour former un complexe quadrimoléculaire qui neutralise le VIIa.

L'extrémité C-terminale a un site de haute affinité pour l'héparine : l'héparine augmente l'activité du TFPI in vitro, par augmentation de l'affinité pour le Xa.

**Figure 4 : Le complexe TFPI-Xa**



**b) L'annexine V :**

Les annexines font partie d'une super-famille de protéines qui se lient aux phospholipides par l'intermédiaire du calcium, avec une affinité plus élevée que les facteurs vitamine K-dépendants.<sup>xv</sup>

**c) L'AT :**

L'Antithrombine se lie au complexe TF-VIIa et entraîne la dissociation de ce complexe. Il en résulte la formation d'un complexe AT-VIIa libre incapable de se lier au TF qui adhère à une membrane cellulaire. Son action est accélérée par l'héparine et les glucosaminoglycanes.<sup>xvi</sup>

**d) Le PF4 (facteur plaquettaire 4).**

**e) Le sphingosine.**

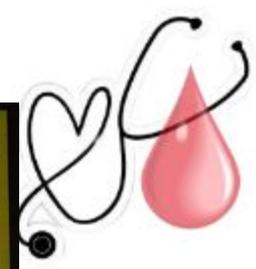
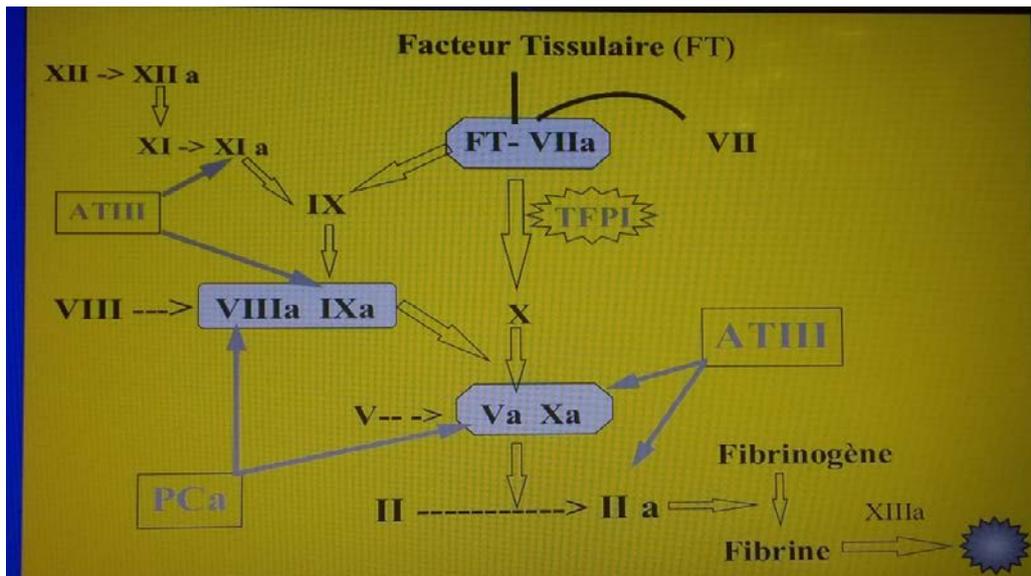


Figure 5 : système AT.

## 7- Actions du facteur VIIa

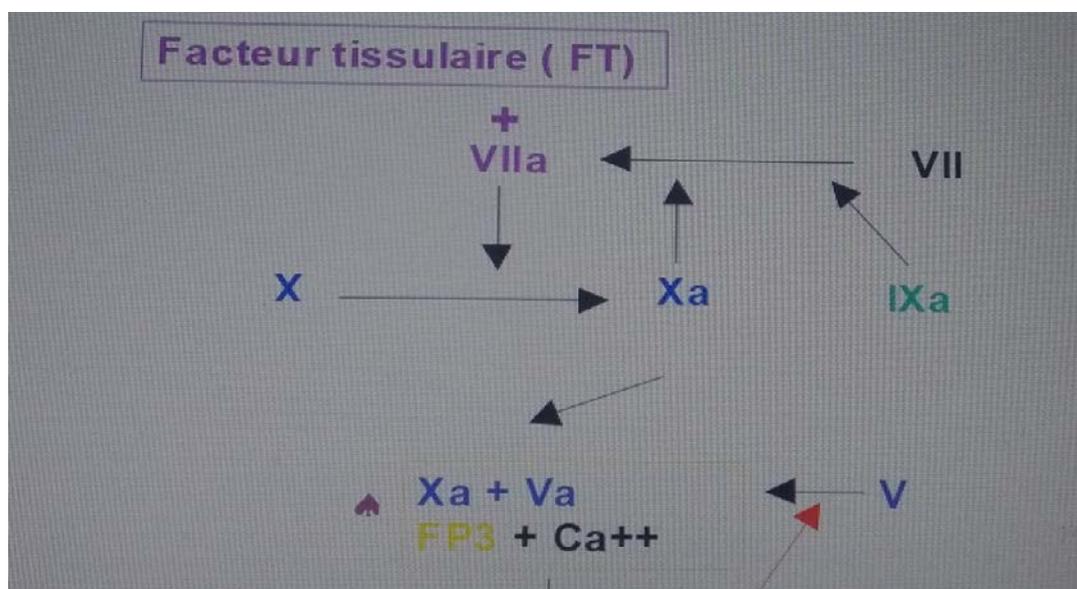
### Complexe FT-VII a :

Le facteur tissulaire **FT** est une glycoprotéine membranaire de 42 KDa ; Il a une très forte affinité pour le facteur VII formant un complexe équimoléculaire en présence de Ca<sup>++</sup> :





**Figure 6 : Rôle e facteur VI**



**NB :** - Rôle probable de traces de facteur Xa ou IXa présentes dans la circulation.

- ❖ Le complexe FT-VIIa est lui-même capable d'activer le f VII.
- ❖ Le comlexe FT- VIIa a pour substrat les facteurs f IX et le f X :
  - ⇒ FT-VIIa active le **IX** si la concentration de FT est **basse**, largue un peptide 35AA.
  - ⇒ FT-VIIa active le **X** si la concentration est **élevée**, largue un peptide 52AA.



<i>Nomenclature</i>	<i>Facteur VII</i>
Synonyme	Proconvertine
Structure	Glycoprotéine monocaténaire
Masse moléculaire	50 Kda
Lieu de synthèse	Foie, vitamine k-dépendant
Nombre de résidus (Gla)	10
Demi-Vie	4 à 6 heures, courte
Concentration plasmatique	0,35 à 0,6 ug/ml
Fonction	Zymogène
Taux pour une hémostasie normale	10 à 20 % ( au minimum)
Mode de transmission du déficit	Autosomique récessif
Prévalence approximative des déficits sévères	0,2 / million d'habitants

**Figure 7 : les caractéristiques de F VII**



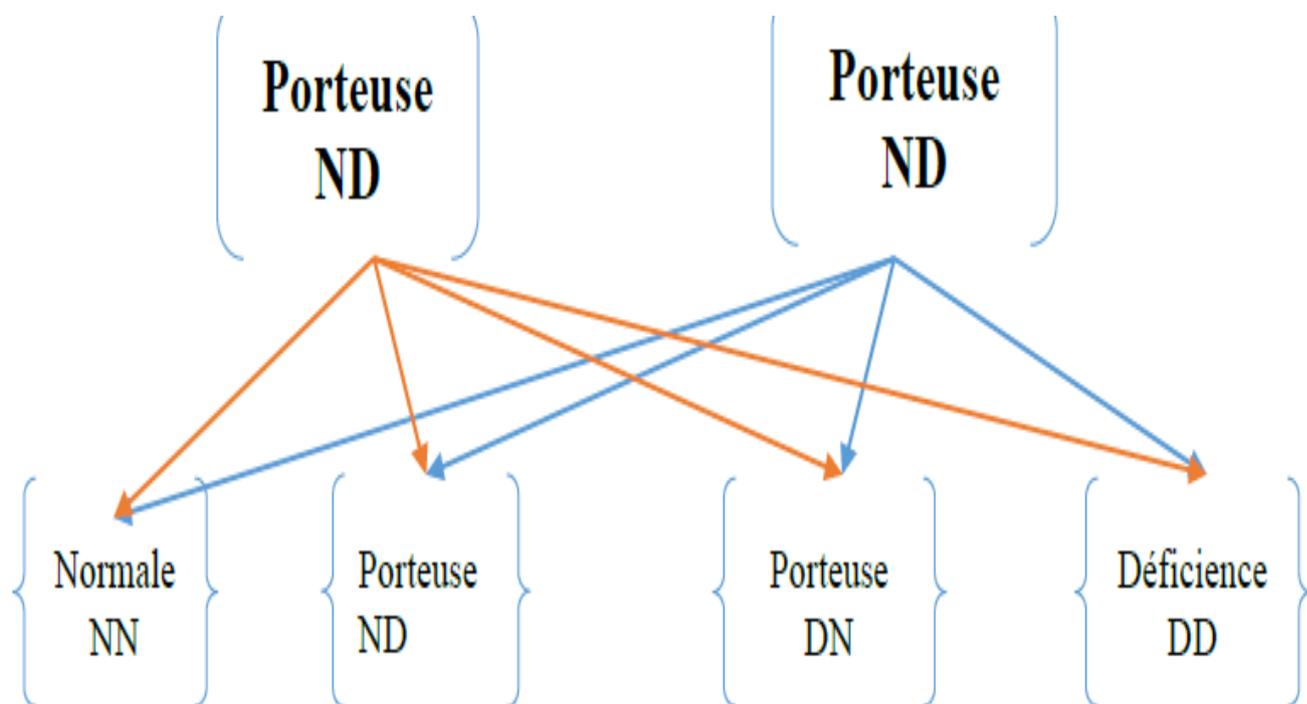
## **IV. PHYSIOPATHOLOGIE :**

### **1- Transmission génétique**

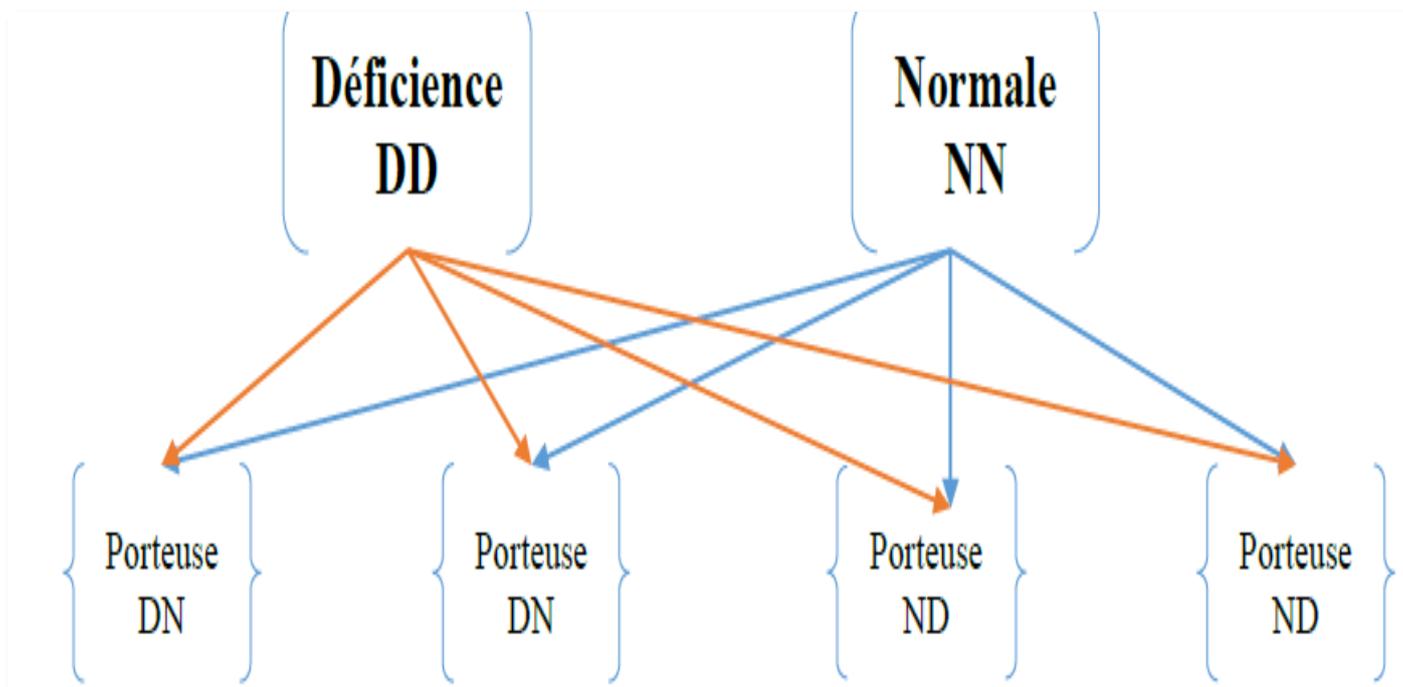
La déficience en facteur VII est une maladie héréditaire de la coagulation du sang. C'est un trouble autosomique récessif, cela signifie également qu'il atteint tant les filles que les garçons.

Le gène responsable est localisé sur le chromosome 13. Le déficit en facteur VII est très rare, mais comme tous les troubles autosomiques récessifs, il est plus répandu là où les mariages consanguins sont fréquents d'où l'intérêt d'établir une stratégie de dépistage pour un diagnostic précoce. Le déficit en facteur VII forme un groupe hétérogène sur le plan génotypique et phénotypique. L'âge de révélation est variable: plus il est précoce plus l'hémorragie est spontanée et grave.

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 facteur VII, 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 (figure 8 et 9).<sup>xvii</sup>



**La figure 8 :** montre ce qui peut se passer quand une personne porteuse du gène défectueux a des enfants avec une autre personne elle aussi porteuse. Il y a 1 chance sur 4 que l'enfant aura une déficience sévère en facteur VII, 1 chance sur 2 qu'il soit porteur et 1 sur 4 qu'il soit normal.



**La figure 9 : montre ce qui peut arriver si une personne atteinte d'une déficience sévère en facteur VII a des enfants avec une personne non porteuse. Tous les enfants seront porteurs, mais aucun d'entre eux ne sera atteint de la maladie.**



## 2- Variations pathologiques :

### **A. Déficit constitutionnel en facteur VII :**

Le déficit constitutionnel en facteur VII, de transmission autosomique récessive, est exceptionnel. Il peut être quantitatif (antigène et activité diminués) ou, plus souvent qualitatif (antigène normal, activité diminuée).  
<sup>xviii</sup>

Sa fréquence est estimée à 1/500 000 habitants dans la population générale, alors que la prévalence approximative des déficits sévères est de 0,2/ million d'habitants. Elle vient au 2<sup>ème</sup> rang de fréquence après l'hémophilie.

Au plan clinique, le déficit homozygote ou double hétérozygote se manifeste par des hémorragies dont la sévérité n'est pas corrélée au taux de facteur VII résiduel. Les sujets hétérozygotes (beaucoup moins rares que les homozygotes) sont généralement asymptomatiques (taux de facteur VII voisin de 30 %).

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. Une enquête familiale est envisagée.  
<sup>xix</sup>

**NB :** le taux du facteur VII peut varier en fonction de la thromboplastine utilisée (origine humaine ou animale).



## **B. Les déficits acquis en facteur VII :**

Compte tenu de sa demi-vie brève, le facteur VII est le premier des facteurs de la coagulation à diminuer, au cours des situations suivantes :

- Traitements par anti vitamine K ;
- Carence d'apport en vitamine K ;
- Malabsorption (trouble de l'absorption de la vitamine K) ;
  - Insuffisance hépatocellulaire ;
- Etats de fibrinolyse ; coagulation intra vasculaire disséminée.
- Autres cas : présence d'auto-anticorps anti-facteur VII, traitements par certaines céphalosporines.

Il existe de très rares déficits isolés en facteur VII, qui ne sont pas constitutionnels et qui sont transitoires. Le mécanisme de ces déficits transitoires n'est pas connu et plusieurs hypothèses ont été émises ; ils sont le plus souvent observés chez des malades ayant une infection sévère.



### Déficits constitutionnels

- Déficit isolé
- Taux de FVII:C bas chez les apparentés
- Déficit permanent (présent sur au moins deux prélèvements espacés)

### Déficits acquis

- Déficit associé
  - Aux autres facteurs de la coagulation
  - À une autre pathologie: septicémie, hépatopathie, pathologie auto-immune...
- Déficit transitoire (antécédent de taux de FVII:C ou de TQ normaux)

**Figure 10 : déficit acquis ou constitutionnel en facteur VII.**



### 3- Physiopathologie de l'hémorragie

Le sang est transporté dans toutes les parties du corps par un réseau de vaisseaux sanguins. Lorsqu'on se blesse, on peut percer un vaisseau sanguin, ce qui entraîne une fuite de sang. Les vaisseaux peuvent se briser en surface, comme c'est le cas quand on se coupe. Ils peuvent également se briser plus en profondeur dans le corps, causant alors un bleu ou une hémorragie interne.

La coagulation du sang est un processus complexe qui permet d'arrêter une fuite de sang par un vaisseau endommagé. Aussitôt qu'un vaisseau se brise, les éléments responsables de la coagulation se lient entre eux pour former une espèce de bouchon à l'endroit où le vaisseau est brisé. Plusieurs étapes sont nécessaires pour former ce bouchon.

- Les plaquettes, qui sont de très petites cellules, sont les premiers éléments à se rendre à l'endroit où le vaisseau est brisé. Elles se collent les unes aux autres et collent à la paroi du vaisseau blessé.
- Au moyen de signaux chimiques, les plaquettes qui adhèrent à la paroi appellent à l'aide d'autres plaquettes et des facteurs de coagulation.
- Les facteurs de coagulation (dont le facteur VII), qui sont de très petites protéines, se lient ensemble pour tisser une chaîne : la *fibrine*. Les filaments de fibrine s'entrecroisent et forment une sorte de filet autour des plaquettes pour les empêcher de retourner dans la circulation sanguine.



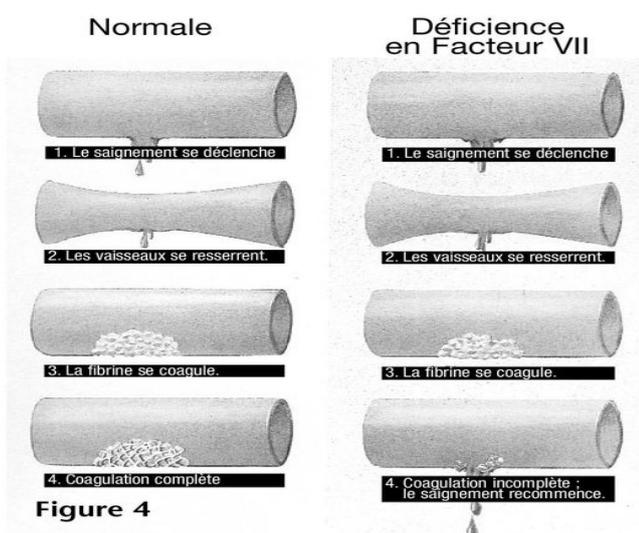


Celui-ci active à son tour le facteur X et le facteur IX, ce qui permet au processus de la coagulation de se poursuivre. Si l'un ou l'autre des facteurs de la coagulation (par exemple le facteur VII) est absent, la réaction en chaîne est bloquée et la coagulation se fait trop lentement ou pas du tout.

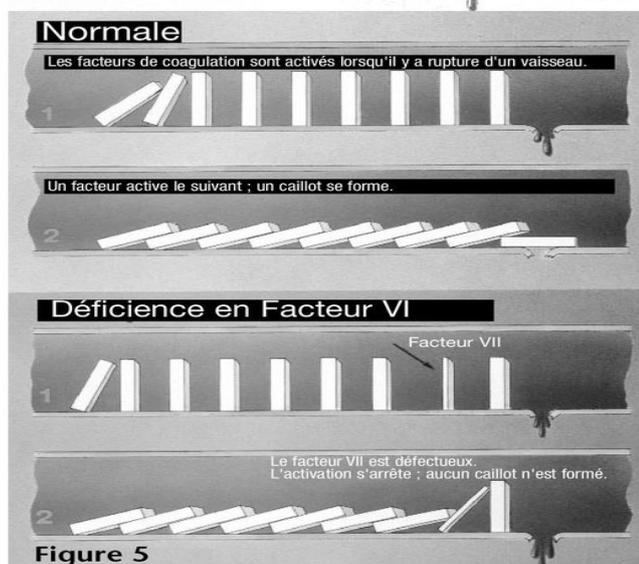
**LA DÉFICIENCE EN FACTEUR VII / UNE MALADIE HÉRÉDITAIRE DE LA COAGULATION DU SANG**

- Les facteurs de coagulation (dont le facteur VII), qui sont de très petites protéines, se lient ensemble pour tisser une chaîne : la *fibrine*. Les filaments de fibrine s'entrecroisent et forment une sorte de filet autour des plaquettes pour les empêcher de retourner dans la circulation sanguine (voir la figure 4).

- Le facteur VII est une protéine que l'on trouve dans le sang. Il joue un rôle dans la coagulation, c'est-à-dire dans la réaction en chaîne qui se déclenche pour produire de la fibrine là où le vaisseau est endommagé. Le facteur VII est activé par un facteur tissulaire et se transforme alors en facteur VIIa (la lettre « a » signifie « activé »). Celui-ci active à son tour le facteur X et le facteur IX, ce qui permet au processus de la coagulation de se poursuivre. Si l'un ou l'autre des facteurs de la coagulation (par exemple le facteur VII) est absent, la réaction en chaîne est bloquée et la coagulation se fait trop lentement ou pas du tout (voir la figure 5).



**Figure 4**



**Figure 5**

10

**Figure 8** Facteur VII défectueux lors de la coagulation.



## V. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les symptômes varient d'une personne à l'autre, Le tableau clinique est extrêmement variable allant de formes totalement asymptomatiques à des maladies sévères mettant en jeu le pronostic vital. Il n'existe pas de corrélation entre la gravité du déficit et les manifestations cliniques observées. Des individus qui ont un déficit sévère peuvent avoir un syndrome hémorragique sévère, être asymptomatiques ou encore avoir des manifestations thrombotiques. Les hémorragies peuvent être précoces, spontanées et sévères, ou tardives et provoquées voire totalement absentes Il est donc très difficile de définir des groupes à risque hémorragique, compliquant la prise en charge thérapeutique.

### 1- Symptômes

#### ➤ Localisation des saignements

Les principaux endroits où les saignements surviennent chez les personnes atteintes de déficience en facteur VII sont :

- les articulations: Ces saignements portent le nom d'*hémarthrose*, saigne dans l'articulation, et provoque un épanchement articulaire et des douleurs lors du mouvement de l'articulation.
- les muscles et les tissus: Ces saignements sont appelés *hématomes* (*collection de sang dans un organe ou dans un tissu*).



- le système nerveux central (cerveau et épine dorsale).
- l'appareil gastro-intestinal: méléna ; Présence de sang dans les selles ou selles noires.
- la peau: Les ecchymoses et Les pétéchies causées par un traumatisme.
- les muqueuses: épistaxis, purpura, gingivorragies, ménométrorragies chez la femme.
- Saignements provoqués par un acte chirurgical: après extraction dentaire, amygdalectomie, adénoïdectomie, des saignements après intervention chirurgicale, des Hémorragies du post-partum et des saignements après circoncision chez les garçons.

### ➤ Type des saignements :

Voici une liste des divers types de saignements qui peuvent survenir chez les personnes atteintes d'une déficience en facteur VII :

- Saignements menstruels excessifs (ou *ménorragie*).
- Saignements de nez (ou *épistaxis*).
- Saignements des gencives (ou *gingivorragie*).
- Saignements du tube digestif (selles noires, vomissements de couleur rouge vif).
- Saignements des articulations (ou *hémarthroses*).
- Bleus (ou *ecchymoses*) fréquents.
- Saignements des muscles ou des tissus (ou *hématomes*).
- Saignements dans le système nerveux central — SNC (cerveau et moelle épinière).



- Saignements intracrâniens (chez un nouveau-né).
- Accumulation de sang dans la partie inférieure arrière de l'abdomen (ou saignements *rétro péritonéaux*).
- Saignement abondant à la circoncision.
- Saignements excessifs pendant ou après une blessure, une chirurgie ou un accouchement.

## 2. Signes rares :

- Présence de sang dans l'urine (hématurie) ;
- Saignement du cordon ombilical, à la naissance.

La séméiologie clinique peut différer beaucoup suivant le type de déficit en facteurs de la coagulation, elle est difficile à décrire du fait de la rareté de chacune de ces pathologies.<sup>xx</sup>

SYMPTÔME	FACTEUR I	FACTEUR II	FACTEUR V	FACTEURS V-VIII	FACTEUR VII	FACTEUR X	FACTEUR XI	FACTEUR XIII
Saignements de nez	Commun	Commun	Commun	Occasionnel	Commun	Commun	Commun	Commun
Ecchymoses fréquentes	Commun	Non disponible	Commun	Commun	Commun	Commun	Commun	Commun
Règles abondantes ou prolongées	Commun	Commun	Commun	Commun	Commun	Occasionnel	Commun	Occasionnel
Présence de sang dans l'urine	Jamais	Rare	Jamais	Jamais	Rare	Occasionnel	Jamais	Occasionnel
Saignements gastro-intestinaux	Occasionnel	Occasionnel	Occasionnel	Jamais	Occasionnel	Commun	Occasionnel	Occasionnel
Saignements dans les articulations	Commun	Commun	Rare	Rare	Occasionnel	Commun	Commun	Commun
Saignements dans les muscles	Commun	Commun	Occasionnel	Occasionnel	Occasionnel	Commun	Rare	Occasionnel
Saignements du cordon ombilical	Commun	Occasionnel	Jamais	Jamais	Rare	Commun	Jamais	Commun
Saignements dans le SNC	Occasionnel	Rare	Rare	Jamais	Occasionnel	Occasionnel	Jamais	Commun
Saignements buccaux ou des gencives	Commun	Commun	Commun	Commun	Commun	Commun	Occasionnel	Commun
Saignements durant la grossesse ou l'accouchement <sup>†</sup>	Jamais	Non disponible	Jamais	Jamais	Occasionnel	Jamais <sup>‡</sup>	Jamais	Jamais <sup>‡</sup>
Chirurgie majeure <sup>*</sup>	Occasionnel	Occasionnel	Occasionnel	Commun	Occasionnel	Commun	Commun	Jamais
Chirurgie mineure <sup>†</sup>	Commun	Occasionnel	Occasionnel	Commun	Commun	Commun	Commun	Commun
Autre	Rare	Non disponible	Rare	Occasionnel	Jamais	Occasionnel	Rare	Jamais

\* Le traitement ne pouvait être écarté.

<sup>†</sup> Sur la base du nombre d'interventions à ce jour.

<sup>‡</sup> Sur la base d'une seule patiente.

### LÉGENDE

Rare

0-10 % des patients

Occasionnel

10-30 % des patients

Commun

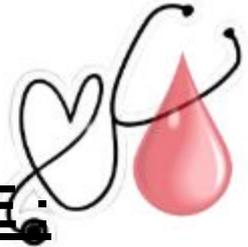
> 30 % des patients

Jamais

Aucun patient n'a signalé ce symptôme.

**Figure 13 : Saignements associés aux déficits rares y compris le Facteur VII.**

## VI. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :



Ce diagnostic repose d'une part, sur un interrogatoire minutieux à la recherche d'une histoire hémorragique personnelle et/ou familiale qui permettra d'identifier les accidents hémorragiques et les complications survenues dans certaines situations cliniques caractéristiques de cette maladie constitutionnelle de l'hémostase. Un déficit en facteur VII est suspecté devant la combinaison d'un temps de Quick allongé et d'un temps de céphaline activé normal.

### 1- Bilan de coagulation :

Une anomalie de l'hémostase peut être évoquée au décours d'un événement clinique évocateur ou en raison d'un bilan biologique anormal prescrit systématiquement avant une chirurgie par exemple, ou dans le cadre d'une pathologie sous-jacente.

Les examens d'hémostase de première intention effectués : temps de céphaline + activateur (TCA), temps de Quick, et la numération plaquettaire.<sup>xxi</sup>

- Temps de quick (TQ) : ou temps de prothrombine (TP)

Le TQ est le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma en présence de thromboplastine et de calcium. Les résultats sont exprimés en secondes, en pourcentage du temps obtenu par rapport à un témoin ou, mieux, en indice INR (**International Normalized Ratio**). Les valeurs physiologiques du TQ sont comprises entre 70 et 100% Les valeurs inférieures à 70 % sont considérées comme pathologiques. Le TQ explore de façon globale les facteurs VII, X, V, II et le fibrinogène (voie exogène).<sup>xxii</sup>



- Temps de céphaline activée (TCA) :

Le TCA mesure le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma en présence de phospholipides (céphaline), d'un activateur de la phase contact (kaolin, acide ellagique, célite ou autre) et de calcium. Le temps obtenu est exprimé par rapport au temps du plasma témoin, dont la valeur moyenne varie entre 30 et 40 secondes selon les réactifs utilisés. C est un Test global qui explore la voie intrinsèque de la coagulation incluant :

- Les facteurs de la phase de contact : KHPM, PK, FXII.
- Les facteurs IX, VIII, X, V, II (voie endogène + voie finale commune).
- Le fibrinogène.<sup>xxiii</sup>

- Plaquettes :

Les résultats sont obtenus rapidement grâce à des compteurs Automatiques. Le nombre des plaquettes est normalement compris entre 150 000 et 450 000 par millimètre cube de sang. La numération plaquettaire est réalisée pour l'exploration de l'hémostase primaire.<sup>xxiv</sup>

- Autres examens :

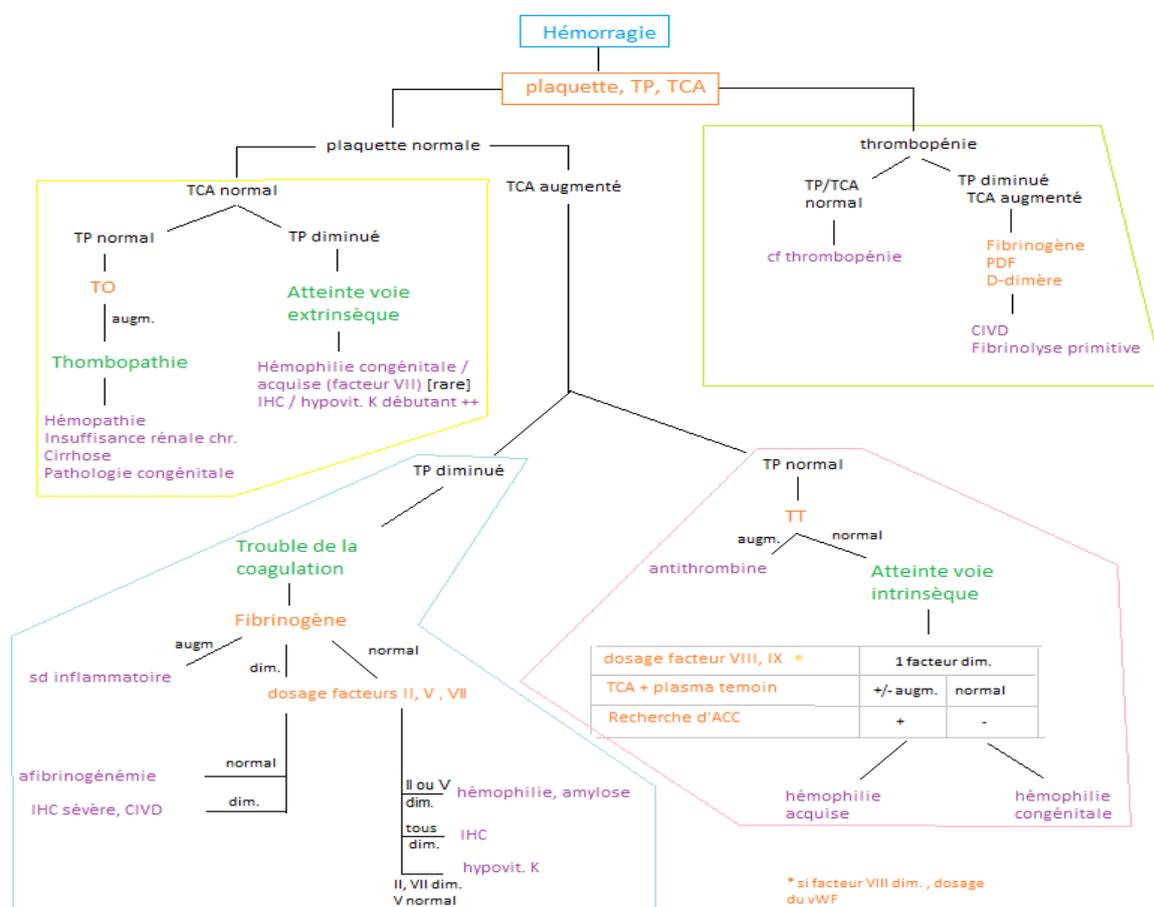
- TP, TCA avec adjonction d'un plasma témoin ;
- Dosage spécifique des facteurs de coagulation ;
- Le temps de thrombine et le temps de saignement ne sont plus recommandés.<sup>xxv</sup>



• Remarque

Dosage des facteurs de la coagulation selon le TP .

**2- L'arbre décisionnel de l'hémorragie :**



**Figure14 : Arbre décisionnel de l'hémorragie.**<sup>xxvi</sup>



## L'activité coagulante du F VII :

Le facteur VII est le seul facteur de la coagulation présent à l'état de traces, sous sa forme activée (FVIIa), dans la circulation. Le dosage du facteur VII est un dosage de seconde intention pour le diagnostic d'un déficit constitutionnel ou acquis en facteur VII, évoqué devant un allongement isolé du temps de Quick.

Méthode utilisée en pratique courante : technique fonctionnelle Chronométrique (mesure de l'activité).

C'est la mesure d'un temps de Quick d'un mélange à volume égal du plasma du malade dilué au 1/10<sup>e</sup> et du plasma réactif déficitaire en facteur VII.

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.

- Dosage de l'antigène par méthode immunologique pour différencier un déficit quantitatif et un déficit qualitatif (en laboratoire spécialisé).
- Étude du gène en biologie moléculaire (chromosome 13) : recherche de la mutation responsable d'un déficit constitutionnel.

Les résultats sont habituellement exprimés en pourcentage par rapport à la normale ou en UI/ml, 1 UI/ml = 100 %.

Valeurs de référence chez l'enfant à partir de l'âge de 1 an et chez l'adulte :

70 à 120 % (0,70 à 1,20 UI/ml).

- Activité diminuée chez le nouveau-né : valeurs normales comprises entre 25 et 105 %.
- Activité parfois augmentée au cours de la grossesse : valeurs observées comprises entre 84 et 336 %.<sup>xxvii</sup>



## **2- Le dosage antigénique :**

Lorsqu'un déficit héréditaire est suspecté, la deuxième étape du diagnostic biologique repose sur la quantification du F VII (F VII : Ag). La faible concentration plasmatique du facteur VII de coagulation rend difficile le dosage de sa fraction antigénique par les méthodes classiques de précipitation avec des antigènes spécifiques. Un nouveau test immuno-enzymatique en phase solide (ELISA) a été développé pour la quantification de l'antigène du facteur VII humain (F VII Ag), en utilisant des IgG de lapin anti-facteur VII monospécifiques, pour quantifier les niveaux d'antigène du facteur VII. La procédure est relativement simple, sa méthode est remarquablement spécifique et reproductible. Sa sensibilité pour détecter l'antigène du facteur VII est aussi faible que 0,015 U / ml, lorsque l'antigène du facteur VII dans 1 ml de plasma normal est arbitrairement défini comme 1 unité. <sup>xxviii</sup>

## **3- L'appréciation du risque hémorragique :**

Les déficits héréditaires en F VII constituent un groupe hétérogène sur le plan clinique et biologique. La sévérité des signes hémorragiques est variable et mal corrélée aux taux de FVII:C plasmatiques. Quelques patients, peu nombreux, sont asymptomatiques malgré un taux inférieur à 1%. D'un autre côté D'après les études publiées, la présence de signes hémorragiques est notée pour un seuil de 10 à 15 % de FVII: C. Les patients hétérozygotes ne présentent généralement pas de symptômes sévères. Les niveaux minimaux de FVII: c capables de protéger contre les saignements dans différents scénarios cliniques. Il est généralement admis que les niveaux de FVII: c supérieurs à 20% peuvent protéger contre les saignements spontanés. Ce comportement imprévisible pourrait être lié à l'effet amélioré combiné du complexe TF - FVIIa, capable d'activer la coagulation même avec de petites quantités de FVII. Cependant, le risque de saignement chez les personnes asymptomatiques ne peut pas être sous-estimé dans des situations circonstancielle comme une intervention chirurgicale majeure. <sup>xxix</sup>



#### **4- Diagnostic pré natal :**

Les taux du FVII obtenus en prénatal doivent être interprétés avec prudence, car ces derniers semblent être régulés par le développement intra-utérin. À 19-23 semaines de gestation, le taux de FVII moyen est de 32,1%, alors qu'il est de 48,9% à 30-38 semaines et de 89,9% à terme. Cependant, le diagnostic moléculaire prénatal est théoriquement possible si les mutations chez les deux parents sont connues et les installations sont disponibles pour le séquençage de l'ADN foetal.<sup>xxx</sup>

### **VII.DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :**

- Le diagnostic différentiel doit être d'abord fait par rapport à un déficit acquis en facteur VII par :
  - La présence du taux de facteur VII ou de valeurs de temps de Quick antérieurement normaux.
  - L'enquête biologique familiale ne retrouve pas d'autres cas de déficit en facteur VII.
- Il doit également être distingué des déficits congénitaux ou acquis des autres facteurs vitamine-K dépendants : II, VII, IX, X.

Les autres diagnostics différentiels sont :

- Insuffisance hépatocellulaire ;
- Hypovitaminose K ou traitement par les antis vitamines K ;
- Coagulation intra vasculaire disséminée ;
- Septicémie sévère ;
- Présence d'auto anticorps anti-FVII ;
- Anomalies de l'hémostase au cours de l'insuffisance rénale.<sup>xxxi</sup>



## **VIII. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE**

La différenciation repose sur les dosages complémentaires des facteurs vitamine K dépendants (II, IX, X) et du facteur V.

- S'ils sont tous normaux, alors c'est un déficit isolé en facteur VII (n'allonge pas le TCA) : Déficit congénital, auto-anticorps anti-facteur VII, déficit transitoire ou début d'un traitement par anti vitamine K.
- Si les facteurs II, IX et X sont diminués et le facteur V normal : probablement il s'agit d'un traitement par anti vitamine K, d'une hypovitaminose K (carence d'apport ou malabsorption) ou d'une insuffisance hépatocellulaire modérée .
- Si les facteurs II, IX, X et V sont diminués ca nous oriente vers une insuffisance hépatocellulaire sévère, un syndrome de défibrination, une CIVD.<sup>xxxii</sup>



## **IX. DEMARCHE THERAPEUTIQUE**

La prise en charge thérapeutique des déficits en facteur VII est moins bien codifiée que pour les hémophiles A ou B, en raison de :

- Le taux du facteur VII nécessaire et suffisant pour assurer une hémostase satisfaisante n'est clairement défini, il est recommandé d'effectuer une substitution dans les déficits inférieurs à 15 ou 20 % en situation chirurgicale.
- L'hétérogénéité du risque hémorragique, en effet, le risque de saignement spontané ou péri opératoire n'est toujours pas corrélé aux taux du facteur VII :

Des concentrés de facteurs de la coagulation permet d'augmenter temporairement le niveau du facteur VII dans la circulation sanguine, suffisamment pour arrêter ou empêcher le saignement.<sup>xxxiii</sup>

### **1- Les produits thérapeutiques :**

Il y a quatre produits thérapeutiques capables de traiter le déficit en facteur VII.

- Plasma frais congelé (PFC)
- Concentré de facteur VIIa recombinant (rFVIIa) ;
- Concentré de facteur VII
- Concentré de complexe prothrombique (CCP) contenant du facteur VII.



## **A. Concentrés de facteur**

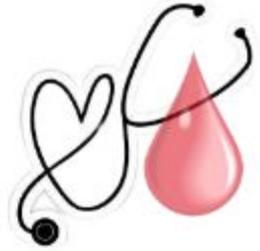
Les concentrés de facteur constituent le traitement idéal et le plus sûr contre les troubles de coagulation rares. Mais ils n'existent malheureusement que pour les facteurs I, VII, VIII, XI et XIII. Ils sont habituellement fabriqués à partir de plasma humain et traités pour l'élimination des virus.

Ils réduisent considérablement le risque de formation de caillots dans la circulation sanguine et ils permettent de maîtriser efficacement les saignements dus à une déficience en facteur VII.

Des concentrés de facteur recombinants VII et VIIa ; préparés en laboratoire, sans recours au plasma humain, ils sont donc exempts de tout risque d'infection.

Ainsi, il est théoriquement possible que ce produit peut arrêter le saignement chez les patients présentant un déficit FV. Les avantages de cette alternative thérapeutique sont : le faible volume d'infusion et l'absence de risque d'infections virales.

Toutefois, les inconvénients sont le mécanisme d'action inconnu et la dose inconnue, tout en sachant que le surdosage peut mettre le patient à risque de coagulation excessive. Les concentrés de facteur s'administrent par voie intraveineuse.



## **B. Plasma frais congelé (PFC)**

On retrouve tous les facteurs de coagulation, en plus d'autres protéines.

Le PFC permet de traiter les troubles de coagulation rares en l'absence du concentré du facteur problématique. C'est le traitement habituel du déficit en facteur V. Mais absence de technique d'inactivation virale, il s'accompagne d'un risque de transmission de maladies

infectieuses plus élevé que d'autres produits. On lui préférera le PFC à « virus inactivés » disponible dans certains pays.

Le traitement au 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 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.

## **C. Concentré de complexe prothrombique (CCP)**

L'extrait de plasma humain contient quelques facteurs de coagulation, dont les facteurs II, VII, IX et X (les produits de CCP ne contiennent pas tous ces quatre facteurs).

Le CCP convient pour le déficit en facteur II et X ou le déficit combiné héréditaire en facteurs vitamine K-dépendants (FKD). On traite les CCP pour éliminer les virus tels que le VIH et ceux de l'hépatite B et C.



Certains CCP semblent induire la formation de caillots potentiellement dangereux (thrombose). Ils sont administrés par voie intraveineuse.<sup>xxxiv</sup>

## **D. Autres**

- **Cryoprécipité** : Fabriqués à partir de plasma humain, les cryoprécipités contiennent du facteur VIII, du facteur I et quelques autres protéines importantes pour la coagulation sanguine. Non soumis à une inactivation virale, ils ne devraient être utilisés que si on ne dispose pas de concentrés du facteur manquant. Par rapport au PFC, les cryoprécipités contiennent de plus grandes quantités de certains facteurs

- **Desmopressine** : Cette hormone synthétique augmente le taux de facteur VIII chez les patients atteints du déficit combiné en facteurs V-VIII. Étant une substance synthétique, elle ne pose pas de risque de transmission d'infections.

- **Agents anti fibrinolytiques** : Ces agents, sous forme d'acide tranexamique et d'acide aminocaproïque, servent à stabiliser le caillot formé dans des endroits précis du corps (comme la bouche, la vessie et l'utérus). Également très utiles dans le contexte de soins dentaires, ils sont inefficaces contre un saignement interne majeur ou lors d'une chirurgie.<sup>xxxv</sup>



## 2- Premiers soins :

il faut savoir comment traiter les saignements mineurs ou modérés survenant dans une articulation ou dans les tissus mous :

### **Repos :**

Si le saignement touche les jambes, il faut essayer de marcher le moins possible et les garder immobiles en utilisant des béquilles ou un fauteuil roulant. Si le saignement touche un bras, il faut l'immobiliser au moyen d'une attelle ou en le mettant en écharpe.

### **Glace :**

Appliquer de la glace sur la région atteinte. Utiliser un contenant réfrigérant (ice-pack) ou un paquet de légumes congelés enveloppé dans une serviette humide. Ne jamais appliquer de glace directement sur la peau. Appliquer la glace pendant 15 minutes à la fois, toutes les deux heures.

### **Compression :**

Envelopper la partie du corps atteinte avec un bandage élastique appliqué en croisé et surveiller attentivement toute sensation d'engourdissement, de froid, de douleur vive ou tout changement de couleur des doigts ou des orteils.

Si l'un ou l'autre de ces symptômes surviennent, cela veut dire que la circulation du sang est bloquée.

Il faut alors retirer le bandage et le refaire moins serré.

Élévation – Surélever le membre atteint au-dessus du niveau du cœur afin de faire diminuer l'enflure.

Ce geste permet également d'améliorer la circulation sanguine. <sup>xxxvi</sup>



### 3- Protocole thérapeutique

L'utilisation d'un produit recombinant, si disponible, est favorisée par un concentré dérivé de plasma.

Le facteur VIIa recombinant est enregistré avec le TGA pour cette indication.

Le facteur VII dérivé du plasma est disponible via le schéma d'accès spécial de la TGA. [66]

#### **Traitement des saignements en cas de déficit en F VII :**

- ✓ La prévention et le traitement des saignements résident dans le remplacement du facteur manquant.
- ✓ En raison de la courte demi-vie biologique du F VII répété une administration toutes les 6 à 8 heures est nécessaire.
- ✓ FFP, complexe prothrombique (PCC), F VAA dérivé du plasma options disponibles de concentré et de Fi IIa recombinant.
- ✓ F VIIa est aujourd'hui considéré comme le produit de première

Materials	Potency	Dosage	Advantages	Disadvantages
FFP	1	10 ml/Kg	Low cost Easy available	Limited effectiveness, risk of overload, risk of virus transmission
PCC	5-10	25-35 iu/kg	Suitable for surgery, virally attenuated	Risk of thrombosis, Other vit K dependent factors have higher concentrates
pd FVII concentrate	20-30	10-30 IU/kg	Suitable for surgery, virally safe, effective	Other Vit K dependent factors, risk of thrombosis
Recombinant FVIIa	>25000	15-30µg/kg	Very effective for all indications, no risk of viral	High cost

ligne pour thérapie de remplacement en cas de déficit F VII.

Figure : traitement pour déficit du FVII.



### **Chirurgie en cas de déficit en F VII :**

Plusieurs rapports sur une intervention chirurgicale sous remplacement du F VII ont été publiés.

Un niveau de F VII entre 10-15 UI/dl considéré comme hémostatique niveau :

- ⇒ Ni un vrai niveau minimum ni la durée optimale des facteurs de substitutions sont bien connus.
- ⇒ Dans l'étude STER, il a été démontré que l'hémostase postopératoire peut être sécurisée par le rFVIIa à une dose d'au moins 13 ug/kg3 fois/j.
- ⇒ Chez les patients avec un taux de FVII <1 UI/dl, la durée moyenne de remplacement postopératoire était de 5.8.

### **4- Risque thrombotique :**

Des rares cas de thrombose existent chez les patients présentant une carence en facteur VII. Ces événements thrombotiques se sont en association avec des facteurs de risque thrombotiques connus telles que la chirurgie ou les périodes de remplacement des facteurs.

Cependant, il existe également des rapports de thrombose spontanée ou idiopathique.

Ce risque doit être pris en compte lors de l'évaluation du besoin et de la dose du traitement de remplacement, lorsque l'intervention chirurgicale est prévue. Envisager l'utilisation d'une thromboprophylaxie de routine.<sup>xxxvii</sup>



## **X.PRONOSTIC**

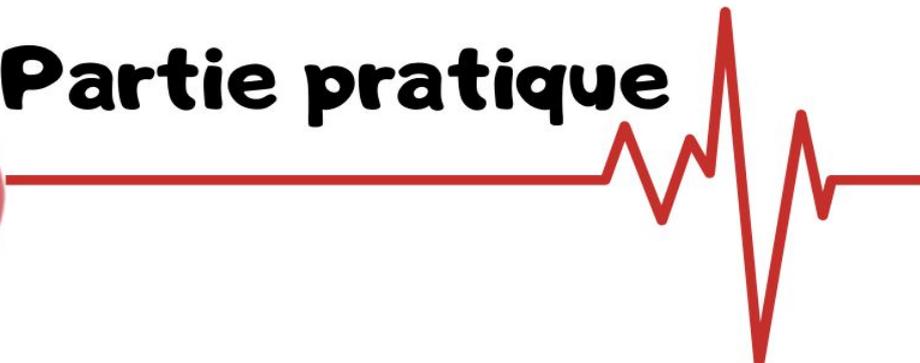
Une pathologie de bon pronostic mais elle reste très invalidante voire mortelle chez les sujets présentant les formes les plus sévères (hémorragies intracérébrales et hémarthroses à répétition) et ne bénéficiant pas d'une prophylaxie substitutive au long cours. <sup>xxxviii</sup>

## **Conclusion**

Le déficit en facteur VII est une affection héréditaire rare pouvant mettre en jeu le pronostic vital. La découverte d'un cas impose le dépistage familial pour une meilleure prévention et surveillance.



**Partie pratique**

A large red blood drop on the left, followed by a horizontal red line that transitions into a red ECG (heart rate) waveform on the right.



## **I. Matériels et méthodes :**

Notre travail est une analyse descriptive rétrospective, regroupant 34 cas de déficit en facteur VII, ayant été hospitalisés au sein du service d'hématologie de centre hospitalo-universitaire Tedjini Damerdji, durant la période 2003-2020.

Une fiche d'exploitation a été réalisée dans le but d'analyser les dossiers de l'étude et de regrouper les données épidémiologiques, les circonstances de découverte, les aspects cliniques et biologiques et les données thérapeutiques.

## **II. Méthodes de l'étude :**

### **1. Critère d'inclusion :**

Notre étude a inclus les patients avec un TP bas, TCA normal et un taux de facteur VII pathologique avec ou sans syndrome hémorragique.

### **3. Collecte des données :**

Les données de cette étude rétrospective ont été collectées pour chaque patient par exploitation de son dossier médical. Le recueil des données pour chaque patient a été réalisé à l'aide d'une fiche d'exploitation qui comportait les rubriques suivantes :

- Les données épidémiologiques ;
- Les circonstances de découverte de la maladie ;
- Le bilan de coagulation de première intention (TP et TCA) ;





## **4. Fiche d'exploitation :**

### **A. Identité :**

- Nom :
  - Prénom :
  - Age et date de naissance :
  - Sexe :

### **B. Antécédents :**

#### ***a) Personnels :***

- Mariage consanguin
- Manifestations hémorragiques :

Si oui : Hémorragie spontanée   
Hémorragie provoquée   
Cutanée   
Muqueuse   
Hématome profond

- Pathologie tumorale
- Pathologie auto immune
- Prise médicamenteuse récente
- Intervention chirurgicale récente

#### ***b) Familiaux***

- Cas similaires dans la famille
- Manifestation hémorragique dans la famille
- Autres maladies héréditaires dans la famille

### **C. Circonstances de découverte :**

#### ***a) Circonstances épidémiologiques :***

- Age du patient au moment de la découverte de l'anomalie :
- Tares familiales



**b) Circonstances cliniques :**

- Asymptomatique :
- Symptomatique :

• Si symptomatique :

- Ecchymoses / pétéchies
- Epistaxis
- Hémorragie conjonctivale
- Gingivorragie
- Hématurie
- Hémorragie digestive
- Hémarthrose
- Hémorragie du site opératoire
- Hémorragie intracrânienne
- Manifestations thromboemboliques

**D) Biologie :**

- Bilan d'hémostase :
  - A TP
  - A TCA
  - A Fibrinogène

**E) Diagnostic positif :**

- Dosage du facteur VII
- Dosage des autres facteurs
- Dépistage des anticorps anti facteur VII Présents

Absents



## **5. Détermination des paramètres biologiques :**

### **A. Détermination du temps de prothrombine :**

#### **a. Principe de test :**

Le dosage de TP est la transformation de temps de Quick en pourcentage ; qui consiste à comparer, en présence de thromboplastine calcique, le temps de coagulation d'un plasma à étudier par rapport à un témoin normal servant de référence.

#### **b. Intérêt du test :**

Le TP permet d'étudier globalement l'activité des facteurs de la coagulation de la voie extrinsèque (facteurs du complexe prothrombinique) :

- Facteur II (prothrombine) ;
- Facteur V (proaccéléline) ;
- Facteur VII (proconvertine) ;
- Facteur X (facteur Stuart).

Ce résultat en pourcentage est obtenu en reportant le temps de Quick obtenu pour le plasma à tester sur la droite de Thivolle (obtenue en testant des dilutions successives d'un plasma témoin normal). L'activité du plasma normal étant par définition de 100 %, celle du plasma normal dilué au demi de 50 %, etc.

#### **c. Recueil et traitement de l'échantillon :**

Le prélèvement du sang se fait sur un tube contenant solution de citrate trisodique 0,109 M en respectant le rapport (1 volume de citrate pour 9 volumes de sang).

S'en suit une centrifugation : 10 minutes à 2500 g. Le traitement de l'échantillon se fait sans délai, sinon pas plus de deux heures.



#### **d. Mode opératoire :**

- **Automate « STA@compact »** : C'est un automate d'analyse qui permet de réaliser un certain nombre d'analyses biologiques et médicales de façon automatique et en un temps limité ;
- **Etalonnage** : (Anciennement appelé la calibration) ;
- **Les contrôles** : Ces contrôles sont nécessaires pour vérifier l'exactitude et la reproductibilité des résultats. Ces contrôles sont utilisés purs ;
- **Plasmas à tester** : Les plasmas à tester sont utilisés purs ;
- **Dosage** : La détermination du TQ des plasmas à tester est réalisée automatiquement par l'automate.

### **B. Détermination du temps de céphaline + activateur (TCA) :**

#### **a. Principe de test :**

Il s'agit de mesurer le temps de coagulation d'un plasma sanguin recalcifié en présence de céphaline (substitut plaquettaire) et d'un activateur particulière (silice, kaolin, acide ellagique...).

Il explore la voie dite intrinsèque de la coagulation (facteur VIII, facteur IX, facteur XI, facteur XII), la prékallicréine, le kininogène de haut poids moléculaire, et dans une moindre mesure le fibrinogène, facteur II, facteur V et facteur X. À l'exception des plaquettes.

Intervalle de référence : TCA 28-35sec Ratio (TCA patient /TCA témoin) : < 1,20 chez l'adulte et <1,30 chez l'enfant.

#### **b. Intérêt clinique :**

Le TCA permet d'étudier globalement l'activité des facteurs de la coagulation de la voie intrinsèque (facteurs XII, XI, IX, VIII et X) et le tronc commun (V, II et I) ainsi que le fibrinogène.



On peut observer un allongement du TCA dans les cas suivants : à Déficits congénitaux des facteurs de coagulation

• Si le TQ est normal on recherchera un déficit en :

- Facteur VIII ;
- Facteur IX ;
- Facteur XI ;
- Facteur XII.

Si le TQ est allongé on recherchera un déficit en :

- Facteur II ;
- Facteur V ;
- Facteur VII ;
- Facteur X.

• Si tous ces facteurs sont normaux, on recherchera un déficit en :

- Prékallicroïne (facteur Fletcher) ;
- Kininogène de haut poids moléculaire (facteur Fitzgerald).

#### c. Recueil et traitement de l'échantillon :

(Idem pour le temps de prothrombine)

#### d. Mode opératoire :

(Idem pour le temps de prothrombine)

Le TCA du malade doit être comparé à celui du temps du témoin du laboratoire.

### **C. Test de correction :**

Le test de correction a pour but d'orienter vers un déficit en facteur ou vers la présence d'un anticoagulant circulant. Cette épreuve de mélange est classiquement réalisée sur le temps de céphaline + activateur.



La correction, ou la non correction, du TCA est objectivée par le calcul de l'indice de Rosner(IR) de la manière suivante :

$$IR = [(TCA \text{ mélange} - TCA \text{ témoin}) / TCA \text{ patient}] \times 100$$

On estime que le TCA est corrigé si l'indice de Rosner est inférieur à 12 %. Il n'est pas corrigé si l'indice de Rosner est supérieur à 15 %. Il existe une zone grise entre 12 et 15 % où le test doit être refait. La correction du TCA lors de l'épreuve du mélange est en faveur d'un déficit en facteur de la coagulation et oriente vers la mesure des activités facteurs de coagulation. Le non correction du TCA oriente plutôt vers un ACC.

#### **D. Détermination quantitative de fibrinogène :**

##### **a. Principe de test :**

En présence d'un excès de thrombine, le temps de coagulation d'un plasma, dilué dans des proportions adéquates, est directement fonction du taux de fibrinogène plasmatique.

##### **b. Intérêt clinique :**

On observe une augmentation du taux de fibrinogène plasmatique en cas de diabète, de phénomènes inflammatoires et d'obésité. Ce taux diminue lors de consommation exagérée du fibrinogène (CIVD, fibrinolyse).

##### **c. Recueil et traitement de l'échantillon**

(Idem pour TP et TCA)

##### **d. Mode opératoire**

(Idem pour TP et TCA)



## **E. Détermination du temps de saignement :**

Le temps de saignement est le temps qui s'écoule entre la création au niveau de la peau d'une petite incision et l'arrêt spontané du saignement ainsi provoqué.

- Technique de Duke : abandonnée ;
  - Technique d'Ivy : Le brassard d'un tensiomètre est appliqué au bras et la personne effectuant le prélèvement applique une pression déterminée. Ensuite, après désinfection locale à l'éther, 3 piqûres ou 3 petites incisions, non douloureuses, sont réalisées à l'aide d'une "micro lance" sur la face antérieure de l'avant-bras. Dès que la première goutte de sang apparaît, un chronomètre est déclenché. Les gouttes de sang sont recueillies toutes les 30 secondes jusqu'à l'arrêt des 3 saignements. Le temps de saignement moyen est ainsi déterminé.

➤ Intérêt de détermination : Ce test explore la bonne qualité de l'hémostase primaire. Il renseigne essentiellement sur la bonne qualité des vaisseaux et des plaquettes.

Valeurs normales de la technique d'Ivy : 4 à 8 minutes.

## **F. Dosage du facteur VII de coagulation :**

### **a. Principe du test :**

Le principe du dosage consiste à mesurer le temps de coagulation d'un système où tous les facteurs sont présents, constants et en excès à l'exception du FVII apporté successivement par les plasmas dilués du témoin et des malades.

### **b. Intérêt clinique**

La diminution du taux du FVII s'observe dans :

- Déficit congénital en FVII ;
- Déficit acquis en FVII.

### **c. Recueil et traitement de l'échantillon**

(Idem pour TQ et TCA)



### **c. Mode opératoire :**

- Etalonnage : L'étalonnage est réalisé à l'aide de l'uni calibreur ;
- Plasmas à tester : Les plasmas à tester sont utilisés purs. Les dilutions en tampon Owren-Koller seront réalisées automatiquement par l'automate ;
- Contrôle : Ces contrôles sont nécessaires pour vérifier l'exactitude et la reproductibilité des résultats. Ces contrôles sont utilisés purs ;
- Dosage : Le dosage du FVII des plasmas à tester est réalisé automatiquement par l'automate.

- Le pourcentage d'activité normal : 70% - 120%

## **G. Dosage des autres facteurs de coagulation :**

### **a. Intérêt du test :**

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 du recherché apporté successivement par les plasmas dilués du témoin et des malades.

### **b. Recueil et traitement de l'échantillon :**

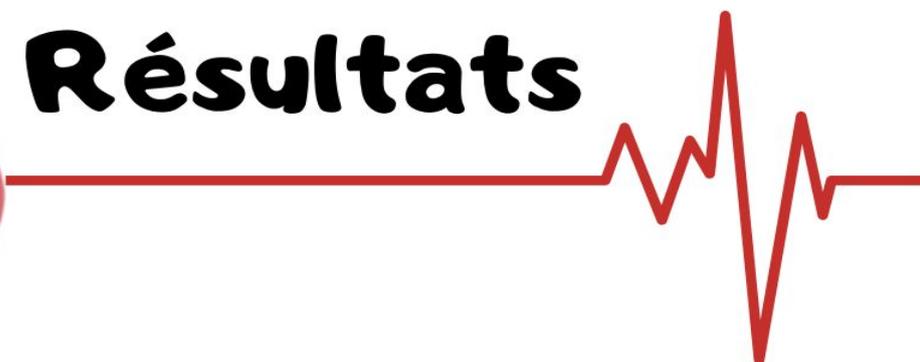
(Idem pour dosage du FV)

### **c. Mode opératoire :**

(Idem pour le dosage du FV).



# Résultats

A red graphic element consisting of a large, glossy blood drop on the left, a horizontal line extending to the right, and an ECG (heart rate) waveform on the right.

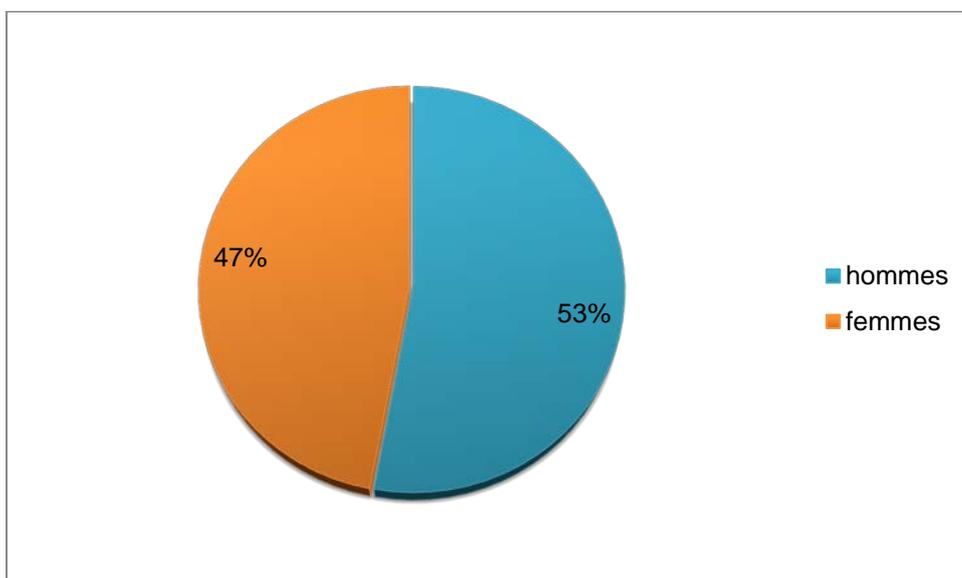


## **DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :**

### **A. Nombre de patients :**

Nous avons colligé 34 cas diagnostiqués et suivis au service d'hématologie de l'année 2003 à 2020.

### **B. Sexe :**



**Figure 9 : répartition des cas selon le sexe**

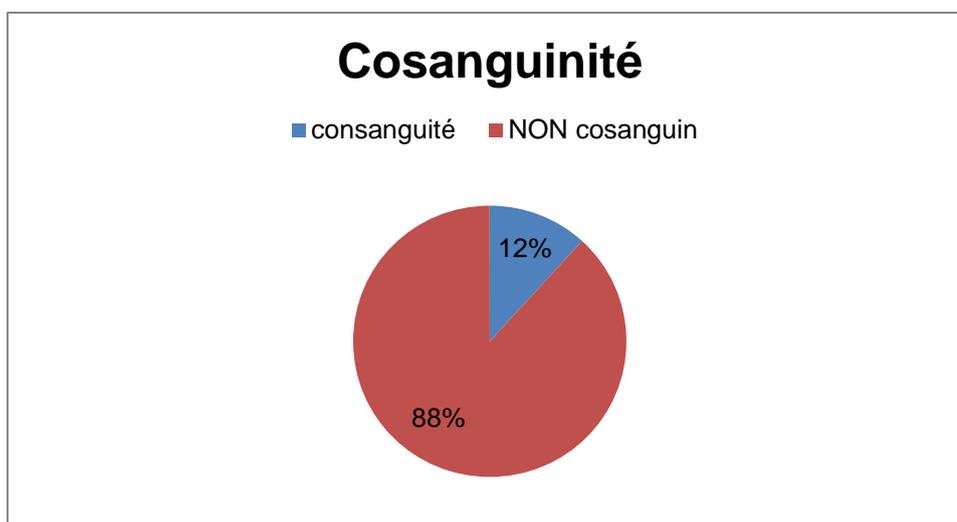
On a constaté que le sexe masculin est plus fréquemment touché que le sexe féminin ; avec un taux de 53% de l'ensemble des cas.

Au total; il y avait 18 cas de sexe masculin et 16 cas de sexe féminin atteint de déficit en facteur VII.



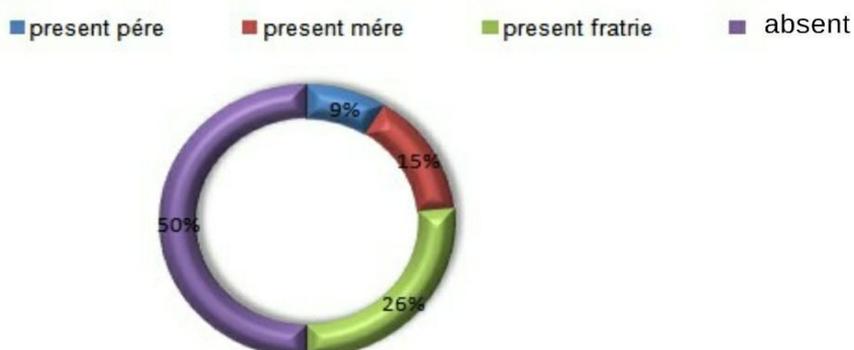
## LES ANTECEDENTS FAMILIAUX

### A. Consanguinité :



4 de nos patients (12% des cas) sont issus d'un mariage consanguin.

### B. Maladie hémorragique dans la famille :



**Figure 10** : répartition des cas selon les ATCD familiaux

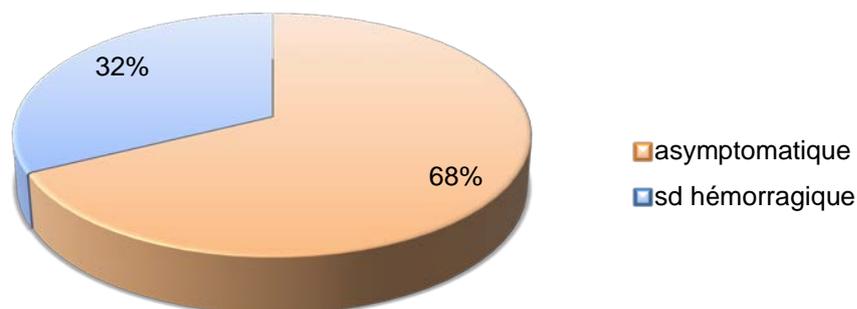


La notion de la maladie hémorragique dans la famille est retrouvée chez 17 patients. On remarque que 9% chez ses pères ; 15% chez ses mères alors que chez la fratrie on note une incidence plus élevée de 26% qui présentaient un syndrome hémorragique.

Le caractère familial du déficit en facteur VII a été retrouvé chez 17 patients, tandis qu'il s'agissait de cas sporadiques chez les autres patients.

## MODE DE REVELATION CLINIQUE

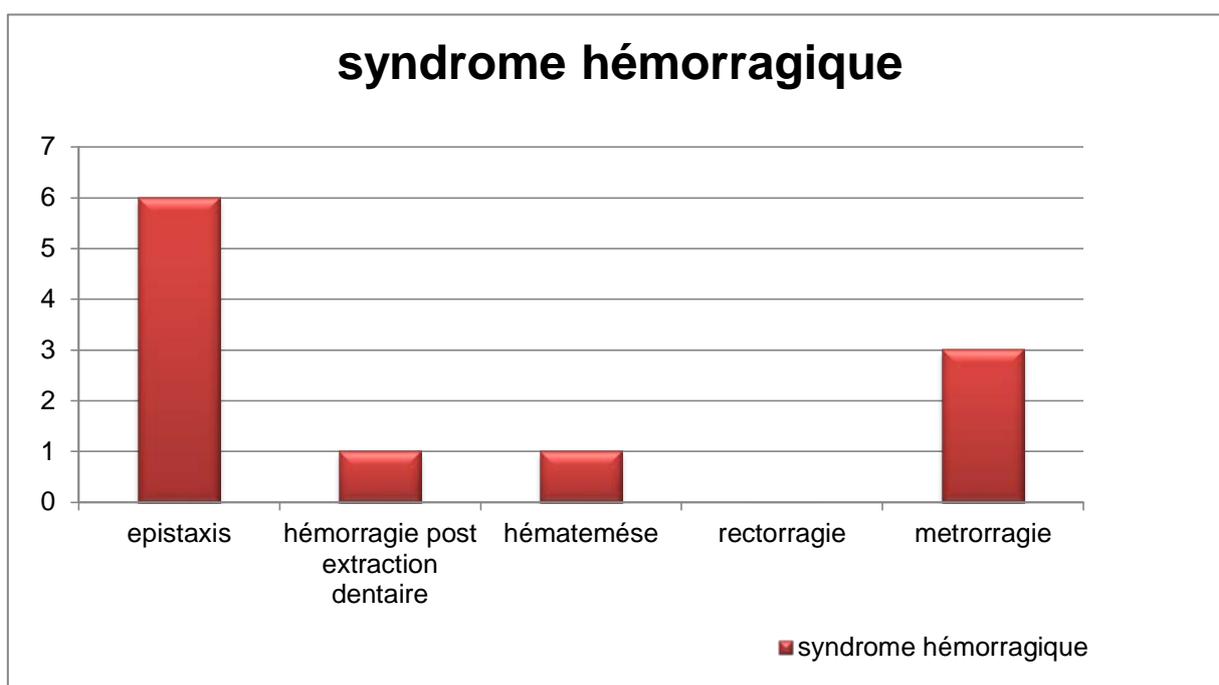
### Révélation clinique



- 23 de nos patients (68% des cas) étaient asymptomatique au moment du diagnostic. Un bilan d'hémostase comprenant un TP et un TCA a été demandé en préopératoire, objectivant un TP bas et un TCA normal, ceci a motivé le dosage du facteur VII revenu pathologique.
- Les 11 autres patients (32% des cas) présentaient un syndrome hémorragique :



- Hémorragie cutanéomuqueuse :
  - Epistaxis (six patients) ;
  - Hémorragie post extraction dentaire (un patient)
- Hémorragie digestive :
  - Hématémèse (un patient) ;
  - Rectorragie (zéro patient)
- Hémorragie génitale :
  - Métrorragie (un patient).



## **BIOLOGIE**

- Tous nos patients ont un TP bas allant de 12% à 66% ;
- Le taux de TCA est normal chez tous nos patients ;
- Le taux du Cofacteur VII est bas allant de 1% à 55% :
  - Moins de 10% chez 12 patients (32% des cas)
  - Entre 10% et 30% chez 07 patients (21% des cas)
  - Plus de 30% chez 16 patients (47% des cas)



## **Discussion :**

### **1. PARAMETRES GENERAUX**

Ce travail rapporte l'expérience du service d'hématologie de centre hospitalo-universitaire Tedjini Damerdji, l'un des principaux services prenant en charge les déficits en facteurs de coagulation à Tlemcen, il apporte un aperçu global sur l'état des patients atteints de cette pathologie.

Il renseigne sur les caractéristiques épidémiologiques des malades inclus dans notre étude ainsi que sur les caractéristiques cliniques et les modalités pour faire le diagnostic. Nous rapportons une série de 34 patients atteints de déficits en facteur VII de la coagulation, dont les principales caractéristiques sont en accord avec les données disponibles dans les grandes séries de littérature.

### **2. EPIDEMIOLOGIE**

Le déficit en facteur VII constitue l'une des très rares causes des syndromes hémorragiques. Son incidence est probablement sous-estimée du fait que beaucoup de déficits n'ont pas une expression clinique, estimée de 1/500 000 à 1/1 000 000.

En Algérie, on n'a pas de données statistiques et il n'y a pas de registre national réservé à de telles pathologies rares.

Dans ce travail, nous rapportons 34 cas qui ont été diagnostiqués et suivis au service d'hématologie de centre hospitalo-universitaire Tedjini Damerdji de l'année 2003 à 2020.



Le déficit en facteur VII est un trouble autosomique récessif ce qui signifie que les deux parents doivent être porteurs du gène défectueux pour pouvoir le transmettre, qu'il atteint tant les filles que les garçons. La prévalence est plus importante dans les populations à forte consanguinité surtout en Inde, en Iran et chez les juifs sépharades du moyen orient, mais aussi dans le pourtour de la méditerranée.

Dans notre série les 53% des patients sont de sexe masculin.

Et 4 de nos patients (12% des cas) sont issus d'un mariage consanguin.

L'enquête familiale a été réalisée chez 34 de nos patients et a permis de retrouver le caractère familial du déficit en facteur VII chez 17 patients soit 50% des cas.

Chez les autres patients, il s'agit de cas sporadiques.

### **3. DIAGNOSTIC POSITIF**

#### **1- Interrogatoire**

L'interrogatoire prend toute son importance afin d'orienter le diagnostic. Permet de faire préciser :

- Les antécédents hémorragiques personnels :
  - Date de début.
  - Type de saignement (cutané, muqueux, viscéral, articulaire).
  - Caractère spontané ou provoqué.
- Chez la femme, des ménorragies, en déterminant leur abondance ;
- Des antécédents d'anémie et/ou de traitement par le fer ;



- Des antécédents hémorragiques familiaux, en établissant un arbre généalogique si plusieurs sujets sont atteints ;
- Les traitements médicamenteux récents, tout particulièrement ceux interférant avec l'hémostase (antiplaquettaires et anti thrombotiques).

## **2- Clinique**

Il doit rechercher des signes évoquant une maladie hémorragique. Les manifestations cliniques sont extrêmement variables. On distingue deux formes :

### **• Une forme presque asymptomatique :**

-Découverte fortuite lors d'une enquête génétique ou d'un bilan préopératoire 68% des cas de notre série.

-23 de nos patients étaient asymptomatiques au moment du diagnostic. Un bilan d'hémostase systématique dans le cadre d'un bilan préopératoire, objectivant un -TP bas et un TCA normal, donc un déficit en facteur VII est suspecté.

### **• Une forme symptomatique :**

Les 11 autres patients (32% des cas) présentaient un syndrome hémorragique :

- D'hémorragie cutanéomuqueuse: Epistaxis (six patients), hémorragie post extraction dentaire (un patient),
- D'hémorragie digestive: Hématémèse (un patient), Rectorragie (zéro patient),
- D'hémorragie génitale : Métorragie (un patient).



### **3- Biologie**

Le déficit en facteur VII est suspecté devant la combinaison :

- D'un temps de Quick allongé évoquant une anomalie de la voie exogène ;
- D'un TCA normal assurant une intégrité de la voie endogène.

En effet, tous nos patients ont un TP bas allant de 12% à 66%. Le taux de TCA est normal chez tous nos patients.

Le dosage de l'activité du facteur VII identifie alors le déficit isolé. Les valeurs normales sont comprises entre 70 % et 140 %.

Dans notre étude Le taux de facteur VII est bas allant de 1% à 55% :

- Moins de 10% chez 12 patients (32% des cas).
- Entre 10% et 30% chez 07 patients (21% des cas).
- Plus de 30% chez 16 patients (47% des cas).

### **4. CORRELATION CLINICO- BIOLOGIQUE**

La corrélation entre la sévérité du saignement et l'importance du déficit n'est pas prouvée, et la symptomatologie est variable. Un déficit profond peut rester asymptomatique ou se traduire par un syndrome hémorragique plus ou moins sévère.

Le syndrome hémorragique associé au déficit en facteur VII est extrêmement variable. Il est très mal corrélé au phénotype biologique, et en particulier à l'activité coagulante du facteur VII. Il y'a au moins deux raisons à cette situation :

- Les méthodes de dosage utilisées ont une sensibilité médiocre pour les taux de facteur VII inférieur à 5% de la normale ;
- La mesure de l'activité coagulante du facteur VII donne des résultats qui peuvent être discordants selon l'origine de la thromboplastine utilisée pour le dosage.



En effet, le facteur tissulaire qui est, avec des phospholipides, un des composants de la thromboplastine, peut être d'origine humaine ou animale. Si la structure du facteur tissulaire est relativement bien conservée entre les espèces, il existe aussi des différences qui modifient les interactions du facteur tissulaire avec le facteur VII et le facteur VIIa. Ainsi certaines variantes du facteur VII 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. On peut déduire que l'activité coagulante du facteur VII mesurée avec une thromboplastine humaine est mieux corrélée au risque hémorragique. Toutefois,

Certains auteurs ont essayé d'établir une relation entre le niveau d'activité du facteur VII et la gravité du syndrome hémorragique ainsi :

- Chez l'homozygote : FVII : C < 10% de la normale, il existe trois formes de gravité de la maladie hémorragique :
  - Forme sévère : FVII : C < 3% ;
  - Forme modérée : FVII : C entre 3 et 5 % ;
  - Forme bénigne : FVII : C > 5%
- Chez l'hétérozygote : FVII : C entre 20 et 60 % de la normale, c'est la forme mineure de la maladie qui est souvent asymptomatique. Au total, la sévérité des signes hémorragiques est variable et mal corrélée aux taux du FVII : C, le développement de nouveaux outils biologiques pour apprécier le risque hémorragique est indispensable. D'autres tests tels que le taux du facteur VII activé ou la génération de la thrombine doivent être évalués mais surtout les techniques de biologie moléculaire se proposent pour relever le défi.

Dans notre série de cas on trouve :

- 23 de nos patients (68% des cas) étaient asymptomatiques au moment du diagnostic. Un bilan d'hémostase comprenant un TP et un TCA a été demandé en préopératoire, objectivant un TP bas et un TCA normal, ceci a motivé le dosage du facteur VII revenu pathologique.



- Les 11 autres patients (32% des cas) présentaient un syndrome hémorragique :

- Hémorragie cutanéomuqueuse : - Epistaxis (six patients) - Hémorragie post extraction dentaire (un patient)
- Hémorragie digestive : -Hématémèse (un patient) -Rectorragie (zéro patient)
- Hémorragie génitale : -Métrorragie (un patient).

• Le taux du Cofacteur VII est bas allant de 1% à 55% :

Trois paliers de gravité ont cependant été distingués suivant la profondeur du déficit :

- Moins de 10% chez 12 patients (32% des cas).

- Plus de 30% chez 16 patients (47% des cas) Entre 10% et 30% chez 07 patients (21% des cas).

Certains auteurs signalent que plus le taux du facteur VII est bas, plus les saignements ne sont graves.

- Plus de 30% chez 16 patients (47% des cas).

## **5. TRAITEMENT**

### **A. But**

Comme toutes les maladies génétiques, il n'existe pas de traitement curatif du déficit en facteur VII. Le traitement n'est envisageable que dans deux circonstances.

- Traitement symptomatique lors d'un saignement
- Traitement préventif Il a pour but d'apporter la quantité nécessaire en facteur VII pour arrêter les saignements et assurer une hémostase correcte.

### **B. Moyens**

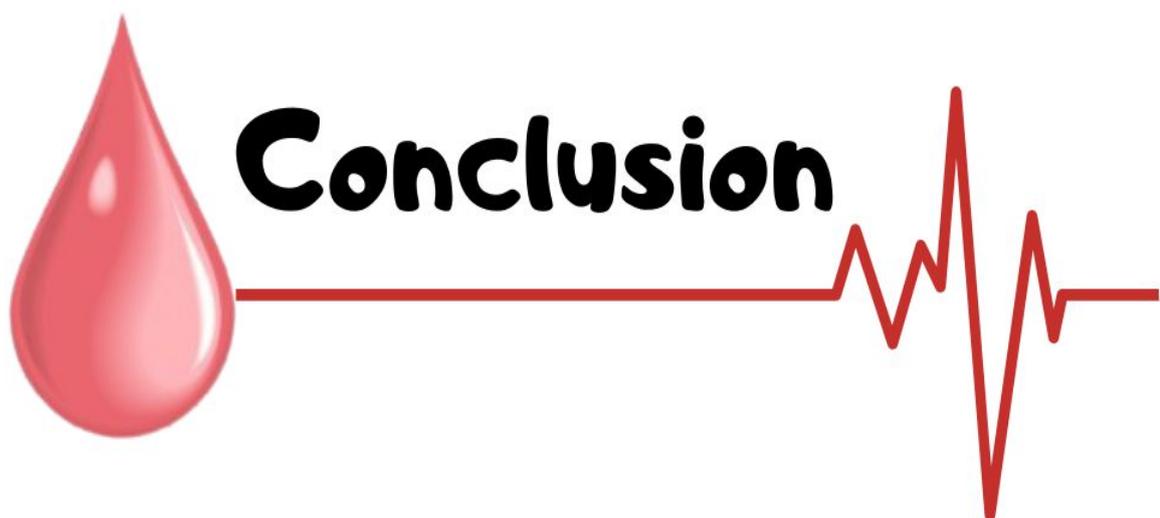
Plusieurs alternatives thérapeutiques sont envisageables :

- Plasma frais congelé
- Concentré de facteur VIIa recombinant (rFVIIa) ;
- Concentré de facteur VII.



Dans notre série certains de nos patients ont reçus un traitement préventif avant des actes chirurgicaux.

Le traitement substitutif de ce déficit n'est pas systématique il est indiqué en cas d'accident hémorragique aigu, ou en prophylaxie avant une intervention chirurgicale. Le déficit en facteur VII augmente le risque hémorragique au cours d'une intervention chirurgicale, bien que l'importance de celui-ci ne soit pas toujours corrélée à la concentration plasmatique.





Le déficit en facteur VII est une affection héréditaire rare de la coagulation du sang qui touche autant les hommes que les femmes. La sévérité du saignement est variable et ne semble pas liée à l'importance du déficit puisqu'un déficit profond peut rester asymptomatique ou se traduire par un syndrome hémorragique plus ou moins sévère.

Le déficit en facteur VII est suspecté devant la combinaison d'un temps de Quick allongé et TCK normal, et confirmé par le dosage de l'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. Toutefois, dans sa forme grave, elle peut mettre en jeu le pronostic fonctionnel, voire vital.

Le traitement substitutif de ce déficit n'est pas systématique il est indiqué en cas d'accident hémorragique aigu, ou en prophylaxie avant une intervention chirurgicale, repose sur le facteur VII recombinant, en son absence le PFC reste le traitement habituel de ce déficit.

Au terme de ce travail, on peut conclure que le déficit congénital en facteur VII bien qu'exceptionnel, pose des problèmes thérapeutiques et pronostic vu :

- L'absence de corrélation entre la gravité de l'hémorragie et les données biologiques
- Les relations génotype-phénotype ne sont pas actuellement clairement définies
- L'absence de consensus sur le taux hémostatique du facteur VII, Ce qui rend les choix thérapeutiques difficiles.

L'Algérie fait partie des pays concernés par ce déficit, d'où la nécessité d'un registre national pour collecter les données concernant les patients atteints par ce déficit.

Une information détaillée sur les déficits en facteurs de la coagulation et surtout sur les déficits rares doit être donnée aux omnipraticiens et spécialistes de ville.



## RESUME

**Titre de thèse :** Déficit en facteur VII.

**Auteur:** BENYERGUED Hadjer, ACHEM Sarra, AGGOUN Yassine, BELAL Nadjem Eddine.

**Mots clés :** Facteur VII ; Trouble de coagulation ; Syndrome hémorragique ; déficit.

**Objectifs :** confrontation clinico-biologique.

**Introduction :** Le déficit en facteur VII est un trouble de saignement rare le plus souvent congénital à transmission autosomique récessive et se caractérise par une déficience ou une activité réduite du facteur VII de coagulation.

**Matériels et méthodes :** Notre travail est une analyse descriptive rétrospective, regroupant 34 cas de déficit en facteur VII, ayant été hospitalisés au service d'hématologie du centre hospitalo-universitaire Tedjini Damerdji de Tlemcen, durant la période 2003-2020.

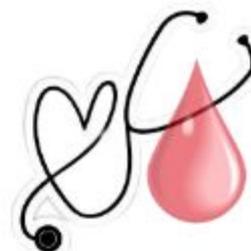
**Résultats :**

- Il s'agit de 18 hommes et 16 femmes.
- 12 % des patients sont issus d'un mariage consanguin, le caractère familial retrouvé chez 17 patients.
- 32 % des cas ont présenté un syndrome hémorragique.
- Tous nos patients ont un TP bas et un TCA normal avec un taux de facteur VII entre 12 % et 66 %.

**Discussion :** Ce déficit est responsable d'un syndrome hémorragique d'intensité variable et mal corrélé le plus souvent aux taux résiduels en activité du facteur VII. Il est suspecté devant un TP bas avec TCA normal et confirmé par le dosage spécifique de ce facteur.

Actuellement, le traitement est de type substitutif mais les indications restent difficiles à poser en l'absence de consensus notamment sur le taux hémostatique de facteur VII à atteindre.

**Conclusion :** Le but de ce travail est de rapporter un certain nombre de cas clinique et de faire une revue de littérature sur les particularités cliniques, biologiques, génétiques et thérapeutiques de cette affection rarissime.



## ABSTRACT

**Thesis title:** The factor VII deficiency.

**Author:** BENYERGUED Hadjer, ACHEM Sarra, AGGOUN Yassine, BELAL Nadjem Eddine.

**Key words:** Factor VII; bleeding disorders; Hemorrhagic syndrome; Deficiency.

**Objective:** Clinical-biological confrontation.

**Introduction:** Factor VII deficiency is a rare, usually congenital, bleeding disorder with autosomal recessive inheritance and is characterized by impaired or impaired factor VII coagulation activity.

**Materials and methods:** Our work is a retrospective descriptive analysis, comprising 34 cases of factor VII deficiency, having been hospitalized in the hematology hospital of Tedjini Damerdji- Tlemcen, during the period 2003-2020.

**Results:**

- There are 17 men and 16 women.
- 12 % of patients come from a consanguineous marriage, the familial character found in 17 patients.
- 32 % of cases presented with hemorrhagic syndrome.
- All our patients have a low TP and a normal TCA with a factor VII level between 12% and 66%.

**Discussion:** This deficiency is responsible for a hemorrhagic syndrome of varying intensity and miscorrelated most of the time to residual activity levels of factor VII. Currently, the treatment is of the substitutive type but the indications remain difficult to lay down in the absence of consensus particularly on the haemostatic rate of factor VII that should be reached.

**Conclusion:** The aim of this work is to report several clinical cases and to make a literature review on the clinical, biological, genetic and therapeutic distinctive features of this rare disease.



## ملخص

**عنوان الأطروحة:** نقص في العامل 7 .

**من طرف:** بن يرقد هاجر- عاشم سارة- عقون ياسين- بلال نجم الدين.

**الكلمات الرئيسية:** العامل 7 ، اضطراب التخثر متلازمة النزفية، العجز

**الهدف:** المواجهة السريرية البيولوجية.

**مقدمة:** يعتبر العجز في العامل 7 اضطراب نادر في النزيف ويكون في غالب الأحيان من أصل وراثي يتم انتقالها عبر وراثة صبغية جسدية متنحية حيث يتميز بنقص أو انخفاض نشاط هذا العامل لتخثر الدم .

**المواد والأساليب:** هذا العمل هو تحليل وصفي بأثر رجعي يضم 34 حالة تعاني من نقص في العامل 7 ، التي تم

استشفاؤها في قسم أمراض الدم بمستشفى تيجيني دمرجي بتلمسان ما بين الفترة 2003-2020.

### **النتائج:**

-يتعلق الأمر ب 18رجلا و16 امرأة.

12 % من المرضى منحدرين من زواج الأقارب، والطابع العائلي وجد لدى 17 مريض

32 % من الحالات يعانون من متلازمة نزيفية

وجدنا لدى جميع المرضى نسبة البروترومبين منخفضة مع نقص في معدل العامل 7 ما

بين 12 % و 66 %

**المناقشة:** النقص في العامل 7 راجع إما إلى خلل في تركيبه وإما إلى إنتاج بروتين غير طبيعي

وظيفيا . يتسبب هذا المرض في حالة نزيف بشدة متغيرة وغالبا بدون وجود تلازم مع نسبة

العامل 7 في الدم ويشتهر فيه أمام تطاول في زمن كوبك مع معدل البروترومبين عادي ويمكن

تأكيده بعد معايرة هذا العامل في الدم حاليا العلاج من نوع استبدالي لكن يبقى من الصعب تحديد

دواعي الاستعمال بشكل مضبوط أمام الغياب التام لتوافق على وجه الخصوص لمعدل العامل 7

الذي يجب الوصول إليه ليتم تخثر الدم .

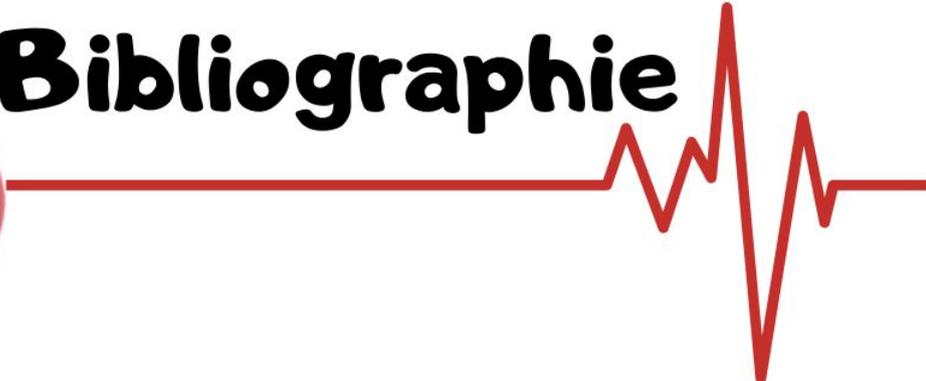
**خاتمة:** الهدف من هذا العمل هو دراسة مجموعة من الحالات السريرية والوقوف على

الخصوصيات السريرية

والبيولوجية والوراثية وكذا العلاجية لهذا المرض النادر .



# **Bibliographie**

A large red blood drop is positioned to the left of the word "Bibliographie". A horizontal red line extends from the drop to the right, where it transitions into a red ECG (heart rate) waveform.



---

<sup>1</sup>Z Imane et al.

« Déficit congénital en facteur VII : à propos d'une observation », *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 17, n° 3 (1 mai 2004): 139-42, <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2003.12.004>.

<sup>2</sup> Hany Ariffin et al.,

« Prenatal Exclusion of Severe Factor VII Deficiency », *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 25, n° 5 (mai 2003): 418-420.

<sup>3</sup>Imane et al.

« Déficit congénital en facteur VII ».

<sup>4</sup> « Orphanet:

Déficit congénital en facteur VII », consulté le 23 février 2020, [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=327](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=327).

<sup>5</sup>« Nucleotide sequence of the gene coding for human factor VII, a vitamin K-dependent protein participating in blood coagulation | PNAS »,

Consulté le 23 février 2020, <https://www.pnas.org/content/84/15/5158.short>.

<sup>6</sup>« A Polymorphic Cluster in the 5' Region of the Human Coagulation Factor VII Gene: Detection, Frequency, and Linkage Disequilibrium - Thrombosis Research »,

Consulté le 23 février 2020, [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(97\)00273-9/fulltext](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(97)00273-9/fulltext).

<sup>7</sup> « Characterization of a cDNA coding for human factor VII | PNAS »,

Consulté le 23 février 2020, <https://www.pnas.org/content/83/8/2412.short>.

<sup>8</sup>« Thieme E-Journals - Thrombosis and Haemostasis / Abstract »,

Consulté le 23 février 2020, <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1657519>.

<sup>9</sup>« CiNii Articles - Inherited disorders of prothrombin conversion »,

Consulté le 23 février 2020, <https://ci.nii.ac.jp/naid/10008601267/>.

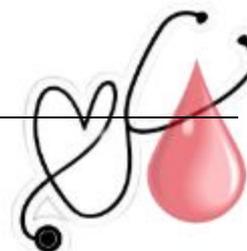
<sup>10</sup> Kenneth A. Bauer,

« Activation of the factor VII-tissue factor pathway », *Thrombosis and haemostasis* 78, n° 01 (1997): 108-111.

<sup>11</sup>« CiNii Articles - Inherited disorders of prothrombin conversion ».

<sup>12</sup>Jean-François Abgrall,

« Physiologie de la coagulation », *Hematoweb, Paris*, 1995.



<sup>13</sup> « Inhibition of thrombin generation by the zymogen factor VII: Implications for the treatment of hemophilia A by factor VIIa | Blood | American Society of Hematology », consulté le 9 mars 2020, <https://ashpublications.org/blood/article/95/4/1330/138648/Inhibition-of-thrombin-generation-by-the-zymogen>.

<sup>14</sup> « Mechanism of antithrombin III inhibition of factor VIIa/tissue factor activity on cell surfaces. Comparison with tissue factor pathway inhibitor/factor Xa-induced inhibition of factor VIIa/tissue factor activity | Blood | American Society of Hematology », Consulté le 9 mars 2020, <https://ashpublications.org/blood/article/85/1/121/122568/Mechanism-of-antithrombin-III-inhibition-of-factor>.

<sup>15</sup> « Coagulation plasmatique », Coagulation plasmatique, consulté le 6 mars 2020, <http://www.hematoweb.org/Coagulation-plasmatique-359-218-0-0.html>.

<sup>16</sup> « Mechanism of antithrombin III inhibition of factor VIIa/tissue factor activity on cell surfaces. Comparison with tissue factor pathway inhibitor/factor Xa-induced inhibition of factor VIIa/tissue factor activity | Blood | American Society of Hematology ».

<sup>1</sup> Imane et al. « Déficit congénital en facteur VII ».

<sup>4</sup> « Orphanet: Déficit congénital en facteur VII ».

<sup>4</sup> « Orphanet: Déficit congénital en facteur VII ».

<sup>xx</sup> Cedric Hermans et Michael Makris, « ‘Haemophilia Guidelines for All’: A New Ambition of the World Federation of Haemophilia (WFH) », *Haemophilia* 26, n° 5 (septembre 2020): 748-49, <https://doi.org/10.1111/hae.14093>.

<sup>xxi</sup> A. Bezeaud et M. C. Guillin, « Exploration de la coagulation », *EMC-Hématologie*, 2001, 13-019.

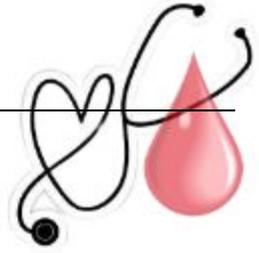
<sup>xxii</sup> Bezeaud et Guillin.

<sup>xxiii</sup> Bezeaud et Guillin.

<sup>xxiv</sup> « Développement et Santé | Tests biologiques d’exploration de l’hémostase », consulté le 18 décembre 2020, <https://devsante.org/articles/tests-biologiques-d-exploration-de-l-hemostase>.

<sup>xxv</sup> « Développement et Santé | Tests biologiques d’exploration de l’hémostase ».

<sup>xxvi</sup> « Troubles de l’hémostase et de la coagulation - MedG, Petite Encyclopédie Médicale », consulté le 18 décembre 2020, <https://www.medg.fr/trouble-de-lhemostase-et-de-la-coagulation/>.



<sup>xxvii</sup> « Facteur VII - Proconvertine - plasma | Référentiel des examens | Eurofins Biomnis », consulté le 18 décembre 2020, <https://www.eurofins-biomnis.com/services/referentiel-des-examens/page/FAC7/>.

<sup>xxviii</sup> Jorquera Ji et al., « [ELISA Method for the Determination of Factor VII Antigen] », *Sangre* 34, n° 6 (1 décembre 1989): 514-17.

<sup>xxix</sup> « Diagnosis of Non-invasive Follicular Tumor with Papillary-like Nuclear Features (NIFTP): A Practice Changer for Thyroid Fine-needle Aspiration Interpretation | Semantic Scholar », consulté le 18 décembre 2020, <https://www.semanticscholar.org/paper/Diagnosis-of-Non-invasive-Follicular-Tumor-with-A-Canberk-Baloch/8ba939950cf5174af62a84e2e0012374b3d588ef?p2df>.

<sup>xxx</sup> Ariffin et al., « Prenatal Exclusion of Severe Factor VII Deficiency ».

<sup>xxxi</sup> Ariffin et al.

<sup>xxxii</sup> Hermans et Makris, « 'Haemophilia Guidelines for All' », septembre 2020.

<sup>xxxiii</sup> Cedric Hermans et Michael Makris, « 'Haemophilia Guidelines for All': A New Ambition of the World Federation of Haemophilia (WFH) », *Haemophilia* 26, n° 5 (septembre 2020): 748-49, <https://doi.org/10.1111/hae.14093>.

<sup>xxxiv</sup> Hermans et Makris, « 'Haemophilia Guidelines for All' », septembre 2020.

<sup>xxxv</sup> Hermans et Makris, « 'Haemophilia Guidelines for All' », septembre 2020.

<sup>xxxvi</sup> G. Mariani et al., « Use of Recombinant, Activated Factor VII in the Treatment of Congenital Factor VII Deficiencies », *Vox Sanguinis* 77, n° 3 (1999): 131-36, <https://doi.org/10.1159/000031091>.

<sup>xxxvii</sup> Guglielmo Mariani et Francesco Bernardi, « Factor VII Deficiency », *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 35, n° 04 (juin 2009): 400-406, <https://doi.org/10.1055/s-0029-1225762>.

<sup>xxxviii</sup> Hermans et Makris, « 'Haemophilia Guidelines for All' », septembre 2020.