

**PROTOCOLE NATIONAL
DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS (PNDS)
DEFICITS RARES EN PROTEINES DE LA
COAGULATION**

**Centre de Référence Hémophilie et autres déficits
constitutionnels en protéines de la coagulation**

2021

Sommaire

1 - Introduction	10
1.a Physiologie	10
1.b Variations physiologiques des facteurs de coagulation en période néonatale	11
1.c Variations physiologiques des facteurs de coagulation durant la grossesse	12
1.d Epidémiologie	13
2 - Objectifs du Protocole National de Diagnostic et de Soins	13
3 - Diagnostic et évaluation initiale	14
3.a Bilan de dépistage	14
3.b Objectifs de l'évaluation initiale	14
3.c Professionnels impliqués (et modalités de coordination et organisation du CRH)	14
3.d Circonstances de découverte	15
3.e Annonce du diagnostic et information du patient	15
3.f Suivi clinique	17
3.f.1 Objectifs	17
3.f.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	17
3.f.3 Rythme des visites	17
3.f.4 Contenu des visites	18
3.f.5 Education thérapeutique	18
3.g Diagnostic génétique et enquête familiale	18
4. Déficit en Fibrinogène	19
4.1 Physiopathologie	21
4.2 Génétique	21
4.3 Circonstances de découverte	22
4.4 Manifestations cliniques	22
4.5 Diagnostic	23
4.6 Diagnostic différentiel	24
4.7 Prise en charge	24
4.7.1 Traitements	24
4.7.2 Accident Hémorragique	25
4.7.3 Chirurgie	25
4.7.4 Grossesse	25
4.7.5 Prophylaxie	26
4.7.6 Complications du traitement	26
4.8 Suivi	26
5. Déficit en Prothrombine (Facteur II)	27
5.1 Physiopathologie	27

5.2 Génétique	27
5.3 Circonstances de découverte	27
5.4 Manifestations cliniques	27
5.5 Diagnostic	27
5.6 Diagnostic différentiel	28
5.7 Prise en charge	28
5.7.1 Traitement	28
5.7.2 Accidents hémorragiques	28
5.7.3 Chirurgie	28
5.7.4 Grossesse	28
5.7.5 Prophylaxie	29
5.7.6 Complication du traitement	29
5.8 Suivi	29
6. Déficit en Facteur V	29
6.1 Physiopathologie	29
6.2 Génétique	29
6.3 Circonstances de découverte	30
6.4 Manifestations cliniques	30
6.5 Diagnostic	31
6.6 Diagnostic différentiel	32
6.7 Prise en charge	32
6.7.1 Traitements	32
6.7.2 Accidents hémorragiques	33
6.7.3 Chirurgie	33
6.7.4 Grossesse	33
6.7.5 Prophylaxie	34
6.7.6 Complications du traitement	34
6.8 Suivi	35
7. Déficit en Facteur VII	35
7.1 Physiopathologie	35
7.2 Génétique	35
7.3 Circonstances de découverte	36
7.4 Manifestations cliniques	36
7.5 Diagnostic	37
7.6 Diagnostic différentiel	38
7.7 Prise en charge	38
7.7.1 Traitement	38
7.7.2 Accidents hémorragiques	39
7.7.3 Chirurgie	39
7.7.4 Grossesse	40
7.7.5 Prophylaxie	41
7.7.6 Complications du traitement	42
7.8 Suivi	42
8. Déficit en Facteur X	42

8.1 Physiopathologie	43
8.2 Génétique	43
8.3 Circonstances de découverte	43
8.4 Manifestations cliniques	43
8.5 Diagnostic	44
8.6 Diagnostic différentiel	44
8.7 Prise en Charge	44
8.7.1 Traitement	45
8.7.2 Accident hémorragique	45
8.7.3 Chirurgie	45
8.7.4 Grossesse	46
8.7.5 Prophylaxie	46
8.7.6 Complications du traitement	47
8.8 Suivi	47
9. Déficit Facteur XI	47
9.1 Physiopathologie	47
9.2 Génétique	47
9.3 Circonstances de découverte	48
9.4 Manifestations cliniques	48
9.5 Diagnostic	48
9.6 Diagnostic Différentiel	49
9.7 Prise en charge	49
9.7.1 Traitement	49
9.7.2 Accident Hémorragique	50
9.7.3 Chirurgie	50
9.7.4 Grossesse	50
9.7.5 Prophylaxie	50
9.7.6 Complications du traitement	51
9.8 Suivi	51
10. Déficit en Facteur de la phase contact (Facteur XII, Prékallcréine et Kininogène de Haut Poids Moléculaire)	51
10.1 Physiopathologie	51
10.2 Génétique	52
10.3 Circonstances de découverte	52
10.4 Manifestations cliniques	52
10.5 Diagnostic	52
10.6 Diagnostic différentiel	53
10.7 Traitement	53
11. Déficit en Facteur XIII	53
11.1 Physiopathologie	53
11.2 Génétique	53
11.3 Circonstances de découverte	54

11.4 Manifestations cliniques	54
11.5 Diagnostic	54
11.6 Diagnostic différentiel	55
11.7 Prise en charge	55
11.7.1 Traitement	55
11.7.2 Accident Hémorragique	55
11.7.4 Chirurgie	55
11.7.5 Grossesse	56
11.7.6 Prophylaxie	56
11.7.6 Complications du traitement	56
11.8 Suivi	57
12. Déficits combinés en facteurs de la coagulation	57
12.1 Déficits combinés en facteur V et VIII	57
12.1.1 Physiopathologie	57
12.1.2 Génétique	58
12.1.3 Circonstances de découverte	59
12.1.4 Manifestations cliniques	59
12.1.5 Diagnostic	60
12.1.6 Diagnostic différentiel	60
12.1.7 Prise en Charge	60
12.1.7.1 Traitement	60
12.1.7.2 Accident Hémorragique	61
12.1.7.3 Chirurgie	62
12.1.7.4 Grossesse	62
12.1.7.5 Prophylaxie	63
12.1.7.6 Complication du traitement	63
12.1.8 Suivi	63
12.2 Déficit combiné en facteurs vitamino-K dépendant	63
12.2.1 Physiopathologie	64
12.2.2 Génétique	64
12.2.3 Circonstances de découverte	64
12.2.4 Manifestations cliniques	64
12.2.5 Diagnostic	65
12.2.6 Diagnostic différentiel	65
12.2.7 Prise en Charge	65
12.3 Déficits combinés en facteurs VII et X	65
12.3.1 Physiopathologie	65
12.3.2 Génétique	65
12.3.3 Circonstances de découverte	66
12.3.4 Manifestations cliniques	66
12.3.5 Diagnostic	66
12.3.5 Traitement	67
13 Autres Déficits rares en facteur de l'hémostase	67
13.1 Déficits en alpha2-antiplasmine	67
13.1.1 Physiopathologie	67
13.1.2 Génétique	67
13.1.3 Circonstances de découverte	67
13.1.4 Manifestations cliniques	67
13.1.5 Diagnostic	68
13.1.6 Diagnostic différentiel	68
13.1.7 Traitement	68
13.1.7.1 Accident Hémorragique	68
13.1.7.2 Chirurgie	68

13.2 Déficits en inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1)	69
13.2.1 Physiopathologie	69
13.2.2 Génétique	69
13.2.3 Circonstance de découverte	69
13.2.4 Manifestations cliniques	69
13.2.5 Diagnostic	70
13.2.6 Diagnostic différentiel	70
13.2.7 Traitement	70
13.3 Variants de la thrombomoduline	70
13.3.1 Physiopathologie	70
13.3.2 Génétique	71
13.3.3 Circonstances de découverte	71
13.3.4 Manifestations cliniques	71
13.3.5 Diagnostic	71
13.3.6 Diagnostic différentiel	72
13.3.7 Traitement	72
14. Outils thérapeutiques	72
14.1 Traitements médicamenteux non spécifiques, traitements annexes	79
14.1.1 Hémostatiques d'appoint	80
14.1.2 Antalgiques	81
14.1.3 Traitements hormonaux	81
14.2 Dispositif médical nécessaire à l'administration des médicaments	81
14.3 Kinésithérapie	82
14.4 Complications des traitements	83
14.4.1 Apparition d'inhibiteurs	83
14.4.2 Allergie	83
14.4.3 Complications infectieuses	83
14.4.4 Manifestations thrombotiques	83
15. Situations cliniques particulières	83
15.1 Chirurgie	83
15.2 Obstétrique	86
15.3 Anesthésie	87
15.3.1 Evaluation du risque hémorragique	87
15.3.2 Anesthésie générale	88
15.3.3 Anesthésie loco-régionale	89
15.3.3.1 Les procédures rachidiennes, ou neuraxiales	89
15.3.3.2 Les blocs nerveux périphériques	89
16. Education thérapeutique et adaptation/aménagement du mode de vie	90
16.1 Rôle de l'association de patients	90
16.2 Education thérapeutique	90
16.3 Les activités physiques et sportives	91
17. Annexes	92
Annexe 1 : Recherche documentaire et sélection des articles	92
Annexe 2 : Coordonnées du Centre de Référence (CRH), des Centres de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC), des Centres de Traitement Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CT-MHC)	94
Annexe 3 : Liste des participants	96

Liste des abréviations

AFH	Association française des hémophiles
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOD	Anticoagulants oraux directs
ARS	Agence Régionale de Santé
AT	Acide tranexamique
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CRC-MHC	Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
CRH	Centre de Référence Hémophilie
CT-MHC	Centre de Traitement Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
DDAVP	Desmopressine
DPI	Diagnostic préimplantatoire
DPN	Diagnostic prénatal
EMA	European Medicine Agency
ETP	Education Thérapeutique du Patient
ETV	Événement thrombotique veineux
FA	Fibrillation atriale
FAH	Facteurs anti-hémophiliques
FVIII	Facteur VIII
FIX	Facteur IX
FSMR	Filière de Santé Maladies Rares
FT	Facteur Tissulaire
HA	Hémophile A
HAS	Haute Autorité de Santé
HB	Hémophile B
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HEC	Hémorragie extracrânienne
HIC	Hémorragie intracrânienne
HNF	Héparine non fractionnée
ISTH	International Society of Thrombosis and Haemostasis
ITI	Induction à la tolérance immune
MAT	Micro-angiopathie thrombotique
MHEMO	Filière de santé Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
PAI	Projet d'accueil individualisé
PK	Pharmacocinétique
PL	Phospholipides
PLD	Prophylaxie de longue durée
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PPR	Patient-parent ressource
PTH	Prothèse totale de hanche
RCP	Résumés des caractéristiques produits
RTU	Recommandations temporaires d'utilisation

TAFI	Inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine
TCA	Temps de Céphaline avec Activateur
TEG	Thrombo-élastographie
TGT	Test de génération de thrombine
tPA	Activateur tissulaire du plasminogène
VHC	Virus de l'Hépatite C
VVC	Voie veineuse centrale
VVP	Voie veineuse périphérique
VWF	Facteur von Willebrand

1 - Introduction

1.a Physiologie

L'hémostase regroupe l'ensemble des phénomènes naturels qui permettent l'arrêt du saignement en cas de blessure, de choc ou d'intervention chirurgicale. Elle résulte de la formation d'un caillot qui vient obturer la brèche (ou colmater la blessure) qui s'est formée au niveau d'un vaisseau. La formation de ce caillot fait intervenir plusieurs acteurs qui vont entrer en scène à des moments différents. On distingue classiquement trois périodes interdépendantes : tout d'abord l'hémostase primaire puis l'étape de la coagulation plasmatique qui permettent l'arrêt du saignement. La troisième étape, la fibrinolyse, permet de dissoudre le caillot une fois qu'il a rempli son rôle et de restaurer l'intégrité du vaisseau¹.

Lorsque le clou plaquettaire issu de l'hémostase primaire est formé, sa structure doit être consolidée par les mailles d'un filet formé par la fibrine. Cette fibrine se forme lors de la coagulation plasmatique et provient de la transformation du fibrinogène en fibrine (Figure 1). On observe rapidement une « gélification » du sang due à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble. Cette transformation est la conséquence de l'action d'une enzyme : la thrombine. La thrombine (FIIa) ne peut circuler dans le sang sous sa forme enzymatique et existe donc sous une forme inactive : la prothrombine ou Facteur II (FII). Son activation résulte d'une série de réactions enzymatiques (facteurs de la coagulation) qui elles aussi circulent également dans le sang sous forme initialement inactives. On parle de cascade de la coagulation.

Le déclenchement de la coagulation a lieu lorsque le sang circulant entre en contact avec du facteur tissulaire (FT). Ce FT ne circule pas dans les vaisseaux mais est présent au niveau du sous endothélium, mis en contact avec le sang par la brèche vasculaire. Le FT se fixe au facteur VII (FVII) de la coagulation qui est activé en FVIIa. En présence de phospholipides (PL) et de calcium, le complexe FT/FVIIa va former un complexe enzymatique qui active un autre facteur circulant, le facteur X (FX) en FX activé (FXa). Ces phospholipides proviennent des cellules vasculaires lésées et des plaquettes activées. A son tour, le FXa forme un complexe enzymatique (complexe prothrombinase) avec le facteur Va (FVa) et les PL, qui active la prothrombine en thrombine toujours en présence de calcium. La thrombine va alors transformer le fibrinogène soluble en fibrine insoluble.

Le complexe FT/FVIIa est également capable d'activer le facteur IX (FIX) ou facteur anti-hémophilique B. Le Facteur IXa (FIXa) se fixe à la surface des PL en présence de facteur VIII activé (FVIIIa) (facteur anti-hémophilique A) pour former un complexe enzymatique (complexe tenase) activateur du FX qui rejoint la voie de la coagulation initiée par le FT. Dans la circulation le facteur von Willebrand transporte le FVIII et le protège de la dégradation enzymatique.

Le facteur X (FX) peut également être activé par d'autres voies d'activation. Lorsque le sang est au contact d'une surface électronégative (telle que le verre), la coagulation se déclenchera sans faire appel au FT. Cette surface est capable d'activer le facteur XII (FXII) qui lui-même activera le facteur XI (FXI) et ce dernier activera le FIX. Le FIXa en présence de FVIIIa, de PL et de calcium pourra activer le Facteur X en FXa. Cette voie d'activation est appelée phase contact.

La formation de la thrombine ou thrombinoformation est un phénomène explosif, la thrombine est capable d'amplifier la cascade de la coagulation et donc sa propre formation. De plus la thrombine active les plaquettes et favorise l'étape de l'hémostase primaire.

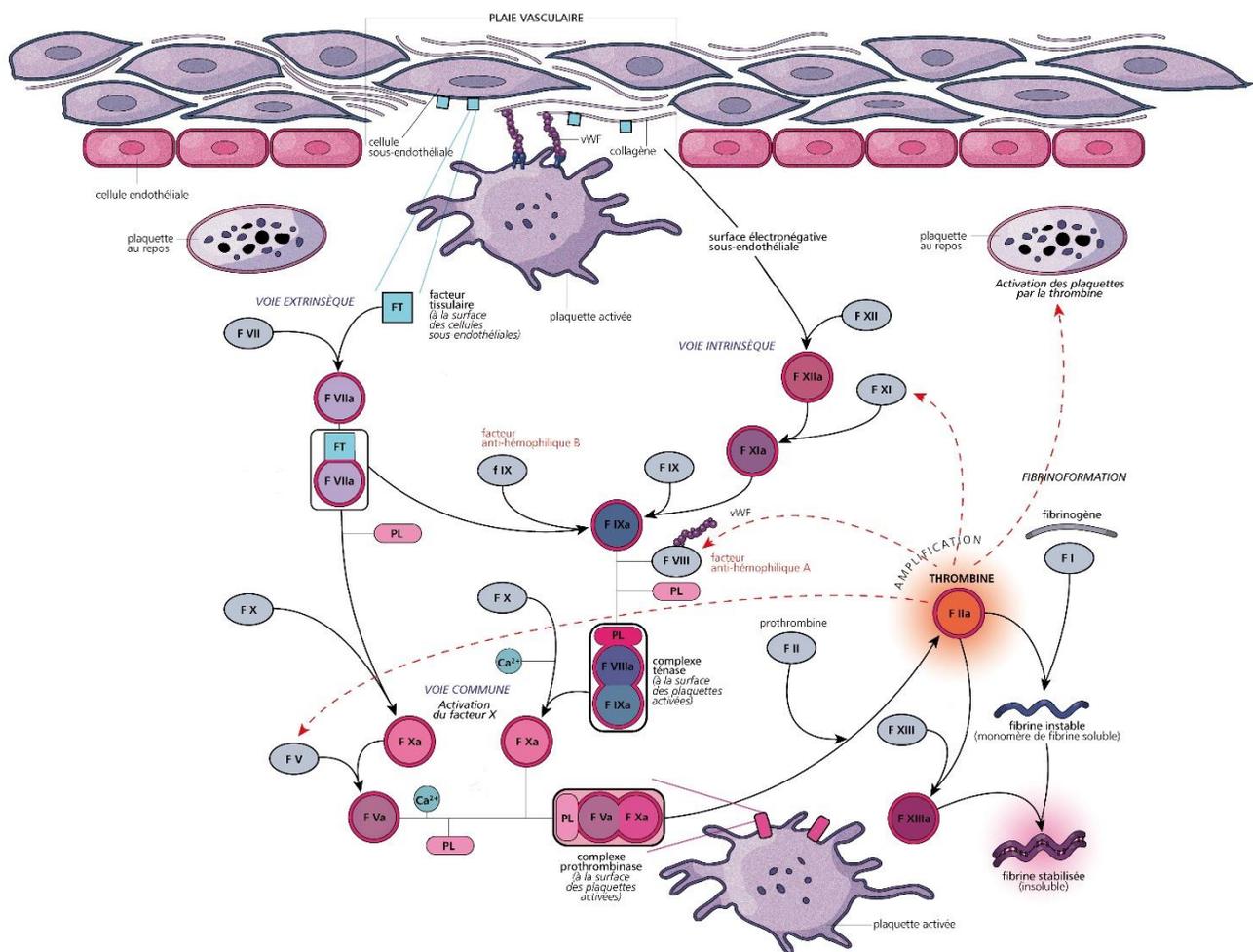


Figure 1 : Schéma simplifié de l'hémostase (www.mhemo.fr)

Lors de ce processus complexe que constitue l'hémostase, la coagulation fait donc intervenir de nombreux facteurs de coagulation : facteur I ou fibrinogène, II ou prothrombine, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII, FXIII. Le déficit en l'un ou plusieurs de ses facteurs peut donc induire un trouble de l'hémostase, éventuellement responsable d'une symptomatologie hémorragique. Pour chaque facteur de la coagulation, il existe évidemment des déficits constitutionnels qui peuvent être sévères ou asymptomatiques. La symptomatologie clinique varie en fonction du taux de facteur, les déficits les plus profonds induisant classiquement les symptomatologies hémorragiques les plus sévères. Toutefois, pour certains déficits (par exemple, le déficit en FXI) une telle corrélation n'est pas systématique. De plus, certains déficits peuvent paradoxalement être associés à une augmentation du risque de thrombose comme par exemple dans le cadre des dysfibrinogénémies.

1.b Variations physiologiques des facteurs de coagulation en période néonatale

Du fait de l'immaturation hépatique relative en période néonatale, la coagulation du nouveau-né est efficace mais reste très différente de celle de l'adulte sain.

Les protéines de la coagulation sont synthétisées par le fœtus et ne traversent pas la barrière placentaire. Leurs taux évoluent de manière dynamique tout au long de la vie fœtale pour finalement atteindre les valeurs adultes, pendant l'enfance et après un délai variable. Le taux des facteurs vitamino K-dépendants (FII, FVII, FIX, FX) est bas durant toute la vie fœtale, avec une augmentation durant les 10 dernières semaines de vie intra-utérine, atteignant des valeurs comprises entre 30 et 50 % à la naissance. Ces taux ne rejoignent les valeurs adultes qu'après 6 mois de vie, en raison d'un déficit physiologique en vitamine K et d'une immaturité hépatique à la naissance.

Les facteurs de la phase contact sont également bas à la naissance aux alentours de 35 % pour la prékallicroïne, le kininogène de haut poids moléculaire, le FXI et autour de 70 % pour le FXII, expliquant l'allongement physiologique du temps de céphaline avec activateur (TCA) observé durant les premiers mois de vie.

Le fibrinogène et les FV, FVIII et FXIII sont présents à la naissance avec des taux voisins de ceux de l'adulte.

Concernant la fibrinolyse, le taux de plasminogène est voisin de 65 % à la naissance mais les activateurs sont comparables à ceux de l'adulte, alors que ceux du PAI-1 et 2 sont plus faibles. La fibrinolyse chez le nouveau-né est donc efficace. Enfin, le taux des inhibiteurs de la plasmine, l'alpha2-antiplasmine, l'alpha1-antitrypsine ou l'alpha2-macroglobuline est relativement faible pendant la vie fœtale (40 %) et augmente après la naissance.

D'après Gruel et al², Andrew M et al³ et Nowak-Gottl et al⁴.

1.c Variations physiologiques des facteurs de coagulation durant la grossesse

Durant la grossesse, l'équilibre global qui existe entre coagulation et fibrinolyse se déplace vers un état d'hypercoagulabilité qui s'amplifie en fin de grossesse et dans le post-partum immédiat pour revenir à celui de l'état basal environ 4 semaines après l'accouchement. Pour ce qui concerne les modifications des facteurs de coagulation, le FXIII augmente au début de la grossesse pour revenir à des valeurs basales au troisième trimestre. Les taux de FX et FXII augmentent progressivement pendant la grossesse. Pour le FXI, des résultats contradictoires ont été signalés : alors que certains auteurs ont constaté que les niveaux de FXI diminuent progressivement pendant la grossesse, pour atteindre des niveaux moyens compris entre 60 et 70 % à terme, d'autres ont signalé que ces taux restent statiques ou montrent une légère augmentation. De même, les études sur les taux de FII pendant la grossesse ont donné des résultats peu concluants, avec des publications faisant état à la fois d'une augmentation précoce durant la grossesse suivie d'une diminution progressive, ou d'aucun changement. Les augmentations des concentrations de FV en début de grossesse sont suivies d'une diminution, puis d'une stabilisation. Des changements importants se produisent pendant la grossesse au sein du complexe de FVIII/facteur Willebrand, augmentant tous de manière significative. Le FVII augmente également progressivement au cours des grossesses normales, atteignant jusqu'à dix fois les valeurs normales aux termes de la grossesse. Les niveaux de fibrinogène augmentent régulièrement pendant la grossesse : en fait, si l'on tient compte de l'augmentation du volume plasmatique, la quantité totale de fibrinogène circulant est environ deux fois supérieure à celle de l'état basal. Enfin, plusieurs études ont fait état d'une diminution progressive de la fibrinolyse pendant une grossesse normale, caractérisée par une diminution de l'activité de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et une augmentation des taux de PAI-1 et PAI-2, ainsi que de l'inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine (TAFI).

En conclusion, l'état d'hypercoagulabilité observé pendant la grossesse est dû à une augmentation de la plupart des facteurs de coagulation et à une altération des systèmes anticoagulants et fibrinolytiques. Trois semaines après l'accouchement, la coagulation sanguine et la fibrinolyse se sont généralement normalisées.

Paramètre	Modifications physiologiques durant la grossesse
Plaquettes	↘
Fibrinogène, F. Willebrand	↗
Facteurs VII, VIII, IX, X, XII	↗
Facteur XI	= / ↘
Facteur V, Facteur XIII	↗ / ↘
Tissu Plasminogen Activator	↘
PAI-1, TAFI	↗

Tableau n° 1 : Variation physiologique de l'hémostase durant la grossesse d'après Franchini et al³

1.d Epidémiologie

L'épidémiologie des déficits constitutionnels sévères en facteurs de la coagulation (hors hémophilies) est peu connue (Tableau 1), leur transmission est habituellement autosomique récessive mais une transmission autosomique dominante est possible pour certains déficits.

Facteur manquant	Prévalence	Corrélation biologique et clinique	Mode de transmission
Fibrinogène :			
Afibrinogénémie	1/1 000 000	Forte	Autosomique récessif
Hypofibrinogénémie	Non connue	Forte	Récessif ou dominant
Dysfibrinogénémie	Non connue	Faible	Récessif ou dominant
Hypodysfibrinogénémie	Non connue	Faible	Récessif ou dominant
Facteur II	1/2 000 000	Forte	Autosomique récessif
Facteur V	1/1 000 000	Faible	Autosomique récessif
Déficit combiné des facteurs V et VIII	1/1 000 000	Forte	Autosomique récessif**
Facteur VII	1/500 000	Faible	Autosomique récessif
Facteur X	1/1 000 000	Forte	Autosomique récessif
Facteur XI	1/1 000 000	Nulle	Récessif ou dominant
Facteur XIII	1/2 000 000	Forte	Autosomique récessif
Déficit combiné des facteurs vitamino-K dépendants	Non connue	Faible	Autosomique récessif

* : données approximatives. Dans certaines régions où les mariages consanguins sont répandus ainsi que dans certaines populations, la prévalence est plus importante

** : dans des situations très rares, le déficit en facteur VIII peut être transmis séparément par un seul parent

Tableau n° 2 : Caractéristiques des déficits rares en facteur de la coagulation (ISSUE DE MHEMO)

2 - Objectifs du Protocole National de Diagnostic et de Soins

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint d'un déficit rare d'un facteur de coagulation (ALD 11 : hémophilie ou affection constitutionnelle de l'hémostase grave). Il a pour but d'optimiser, et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de ces maladies rares, sur l'ensemble du territoire.

Le PNDS permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les médicaments, produits de santé ou prestations nécessaires à ces patients mais non habituellement remboursés. Il peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance Maladie) en concertation

avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins, conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des prises en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit la prise en charge de référence d'un patient atteint d'un déficit rare de la coagulation. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées. Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

3 - Diagnostic et évaluation initiale

3.a Bilan de dépistage

La recherche d'un déficit en facteur de la coagulation repose majoritairement sur les 2 principaux tests globaux de l'hémostase que constituent le taux de prothrombine (TP) aussi appelé temps de Quick (TQ) et sur le temps de céphaline avec activateur (TCA).

Classiquement, pour les déficits en Fibrinogène, FII, FV, FVII, FX, FXI, FXII et autres facteurs de la phase contact, le TP et/ou le TCA permettent de le détecter. Le diagnostic reposera sur le dosage spécifique du facteur de la coagulation.

En revanche, pour les déficits en FXIII, alpha2-antiplasmine, PAI-1 et les variants de la thrombomoduline, seul un dosage spécifique permettra le diagnostic.

3.b Objectifs de l'évaluation initiale

- Etablir et confirmer le diagnostic du déficit en facteur de coagulation,
- Débuter la prise en charge thérapeutique,
- Envisager l'enquête familiale,
- Évaluer le retentissement psychologique et les conséquences scolaires ou socioprofessionnelles de la maladie,
- Débuter l'éducation thérapeutique,
- Inciter à la participation aux dispositifs de suivi épidémiologique tel que FranceCoag/BaMaRa et autres dispositifs adaptés aux maladies rares.

3.c Professionnels impliqués (et modalités de coordination et organisation du CRH)

En 2018, dans le cadre du Plan National Maladies Rares, un Centre de Référence pour l'Hémophilie (CRH) a été labellisé. Il est associé au Centre de Référence de la Maladie de Willebrand (CRMW) et au Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires constitutionnelles (CRPP), au sein de la Filière de Santé Maladies Rares (FSMR) Maladies Hémorragiques constitutionnelles (MHEMO). Il comporte 1 site coordonnateur (Lyon), 2 sites constitutifs (Bicêtre et Nantes) et 27 Centres de Ressources et de Compétences des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC). Les Centres de Traitement de l'Hémophilie sont également associés au réseau de soins national. La liste des Centres spécialisés dans la prise en charge au long cours de ces patients est accessible sur le site de la filière MHEMO (<https://mhemofr>).

Le diagnostic et la prise en charge initiale sont effectués dans les CRH, CRC-MHC, CTH dans le cadre d'une hospitalisation ou d'une consultation. Ces patients nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire associant :

- Un médecin du CRH, CRC-MCH, CTH (pédiatre, interniste, hématologue ou autre),
- D'autres professionnels du CRH, CRC-MCH, CTH par exemple pharmacien, biologiste, infirmier(e) coordinatrice, kinésithérapeute, psychologue, assistante sociale, généticien clinicien, secrétaire,
- Des professionnels libéraux : médecin traitant, infirmière libérale, kinésithérapeute, pharmacien libéral s'il y a lieu.

3.d Circonstances de découverte

Cliniquement, les déficits rares sont caractérisés par un large éventail de signes cliniques hémorragiques allant de l'absence complète de symptômes jusqu'au syndrome hémorragique majeur. Les profils phénotypiques des patients varient pour le même type de déficit, entre les individus, et parfois au sein d'une même famille. L'association entre la sévérité clinique et la sévérité biologique du déficit varie également selon le facteur concerné. On peut affirmer classiquement que la symptomatologie clinique est directement corrélée à la sévérité du déficit pour le fibrinogène et les FII, FX et FXIII. Cette corrélation clinico-biologique est moindre pour les FV et FVII, et quasi absente pour le FXI.

Même s'il existe quelques spécificités cliniques (par exemple le FXIII), les circonstances de découvertes sont globalement similaires pour l'ensemble des pathologies :

- Sa découverte peut être fortuite lors de l'exploration d'un bilan d'hémostase perturbé (exploration d'un allongement isolé du TP et/ou du TCA. C'est classiquement l'occasion de diagnostiquer des déficits constitutionnels mineurs, cliniquement asymptomatiques. Rappelons ici que ces 2 résultats d'analyses sont strictement normaux dans les déficits en FXIII.
- La constatation d'une symptomatologie hémorragique peut également conduire au diagnostic de déficit d'une protéine de la coagulation. Cela souligne l'importance de l'interrogatoire dans ce dépistage, en particulier lors de bilan préopératoire (cf. recommandation de la SFAR^{5,6}).
- Le déficit isolé en facteur peut également être diagnostiqué dans le cadre d'une enquête familiale et donc chez des patients peu ou non symptomatiques car n'ayant pas rencontré de situations à risque hémorragique. L'enquête familiale est évidemment surtout recommandée dans les déficits sévères qui peuvent induire un risque hémorragique et/ou conduire à une prise en charge spécifique. Dans les déficits mineurs n'induisant aucun risque hémorragique, l'exploration systématique de la famille est plus discutable. Son diagnostic peut surtout permettre d'affirmer son caractère mineur sans incidence clinique et ainsi ne pas retarder une intervention chirurgicale en cas d'anomalie du bilan préopératoire.

3.e Annonce du diagnostic et information du patient

Dans les formes sévères, l'annonce du diagnostic sera réalisée par un médecin spécialiste en hémostase et doit, dans le cas d'un enfant, réunir si possible les deux parents dès l'entretien initial.

Au cours de ces consultations seront abordés les points suivants :

- Le type et la sévérité du déficit en facteur de la coagulation,
- Les manifestations hémorragiques, leurs implications dans la vie quotidienne, les complications possibles au long cours,
- Les types de traitement : facteurs de la coagulation recombinants ou d'origine plasmatique, desmopressine et traitements adjuvants (antifibrinolytiques, etc...),
- Les modalités de traitement : traitement à la demande, traitement prophylactique,
- La principale complication des traitements,

- Les précautions et contre-indications pour éviter d'aggraver les risques de saignement : utilisation des AINS, de l'aspirine et de ses dérivés, modalités de compression après prélèvements veineux, injections intra-musculaires,
- Le mode de transmission : un arbre généalogique sera établi pour évaluer l'intérêt d'un diagnostic ou d'une enquête familiale. Dans certaines formes sévères un DPN (diagnostic prénatal) pourra être discuté,
- Les évolutions thérapeutiques attendues à court et moyen terme,
- La remise d'une carte précisant les caractéristiques du déficit et les coordonnées du service à joindre en cas d'urgence.

Cette annonce sera l'occasion d'une prise de décision partagée avec le patient ou ses parents notamment sur le choix du traitement à utiliser. Ces informations sont complexes à intégrer et seront bien sûr reprises dans le cadre de la prise en charge ultérieure.

Dans les formes sévères, ces consultations seront également l'occasion de proposer un programme d'éducation thérapeutique dont le patient et/ou ses parents, pourront bénéficier. La présentation de l'Association française des hémophiles (AFH) est faite à cette occasion.

Des documents indispensables à la bonne prise en charge de ces patients seront rédigés tels que :

- Une carte de Soins et d'Urgence du Ministère de la Santé et des Solidarités, comportant des informations sur la maladie, les traitements à utiliser, ainsi que les coordonnées du service à joindre en cas d'urgence. Le groupe de travail des déficits rares de la coagulation de la COMETH en accord avec le CRH, propose des valeurs-seuil de taux de facteurs pour la délivrance des cartes d'urgence destinées aux patients porteurs d'un déficit constitutionnel rare en facteur de la coagulation.
- Les déficits concernés sont : Fibrinogène, FII, FV, FVII, FX, FXI, FXIII, combiné en FV+FVIII et combiné en facteurs vitamine K dépendant.
- Le taux défini pour la délivrance de la carte doit avoir été vérifié sur deux déterminations indépendantes en dehors d'une grossesse, d'un syndrome inflammatoire et après avoir éliminé les principales causes acquises. Le caractère constitutionnel peut idéalement avoir été confirmé par une étude familiale ou une étude génétique.
- Les valeurs ci-dessous doivent être interprétées comme des seuils d'alerte pour un éventuel traitement substitutif et/ou adjuvant à moduler en fonction des données cliniques et du type de geste invasif (soins dentaires, chirurgie, endoscopie, accouchement, anesthésie locorégionale, etc ...).

Facteur	Taux seuil pour la délivrance d'une carte d'urgence
Fibrinogène	1 g/L
FII	< 20 %
FV	< 20 %
FV+FVIII	FVIII < 40 %
FVII	< 20 %
FX	< 30 %
FXI	< 30 % sauf symptomatologie hémorragique avérée
FXIII	< 20 %
Déficit combiné en F vitamino K dépendant	< 20 % (FII, FVII) ou < 30 % (FX)

Tableau n° 3 : Valeurs seuil conduisant à l'établissement d'une carte de soins et d'urgence de déficits rares

Ces seuils sont donnés à titre indicatif ; tout déficit, quelle que soit sa sévérité peut faire l'objet d'un certificat.

- Un carnet de suivi dans lequel devront être tracées toutes les injections de facteurs de la coagulation et la raison de leur administration,
- La première demande d'exonération du ticket modérateur au titre de l'ALD 11 si nécessaire,

- Un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) pour la crèche, ou l'école si la famille le souhaite.

Des documents résumant l'ensemble des informations apportées lors de l'annonce du diagnostic pourront être remis au patient et sa famille, ainsi que les coordonnées de sites internet fiables d'information médicale. Lors de ces consultations, les coordonnées de l'assistante sociale peuvent être remises, afin que le patient ou ses parents puissent être informés et aidés dans leurs démarches administratives et des aides existantes possibles en lien avec cette pathologie (MDPH, AJPP etc...). Enfin, un compte-rendu sera rédigé à l'intention du médecin traitant, du centre hospitalier de proximité, du patient ou de ses parents.

3.f Suivi clinique

3.f.1 Objectifs

Les objectifs du suivi des patients sont :

- De surveiller l'efficacité et la tolérance du traitement,
- De prévenir et détecter précocement une complication,
- De poursuivre l'éducation thérapeutique du patient et/ou de la famille, dans le but notamment de repérer les situations à risque, de promouvoir l'adhésion thérapeutique et l'autonomisation.

3.f.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Dans la prise en charge thérapeutique interviennent :

- L'équipe multidisciplinaire du CRH, CRC-MHC, CTH : médecin, IDE, pharmacien, biologiste, médecin de médecine physique, kinésithérapeute, psychologue, assistante sociale, généticien clinicien, secrétaire selon les besoins,
- Les professionnels libéraux : médecin traitant, pédiatre, kinésithérapeute, pharmacien libéral et infirmier(e) libéral(e) s'il y a lieu,
- Des médecins spécialistes,
- Des kinésithérapeutes,
- Des médecins scolaires,
- Des organismes prestataires de soins à domicile.

L'ensemble de ces intervenants doit fonctionner en réseau, le médecin spécialiste référent et/ou le médecin traitant devant être au centre de cette coordination.

3.f.3 Rythme des visites

Il n'existe pas de consensus concernant ce rythme de consultation au centre spécialiste.

Pour les formes sévères :

- Chez l'enfant, en prophylaxie une consultation au moins semestrielle est souhaitable afin d'ajuster au mieux la posologie notamment à la prise de poids, au développement et aux activités de l'enfant. En dehors d'une prophylaxie, le rythme des visites doit s'envisager en fonction de la symptomatologie clinique du patient.
- Chez l'adulte, une consultation minimale annuelle est souhaitable pour une actualisation des informations médicales (comorbidités, traitements concomitants) et des documents concernant le patient (carte, carnet, dossier médical...). Il conviendra particulièrement de suivre les femmes en cas de désir de grossesse de manière plus rapprochée afin de les accompagner au mieux dans ce projet et mettre en place le traitement adéquat si nécessaire.

Pour les formes modérées ou mineurs, le rythme devra être adapté à la situation clinique mais il est souhaitable au minimum tous les 3 ans pour l'adulte, éventuellement tous les ans en pédiatrie. Ces

consultations de suivi seront l'occasion d'une actualisation des informations médicales (comorbidités, traitements concomitants) et des documents concernant le patient (carte, carnet, PAI, dossier médical...) hormis problèmes intercurrents (hémorragique, dentaire, ORL, gynécologique (y compris désir de grossesse), ou intervention chirurgicale programmée).

3.f.4 Contenu des visites

Pour les enfants ou les adultes, ces visites régulières doivent permettre :

- D'évaluer le syndrome hémorragique clinique spontané et son retentissement sur la qualité de vie du patient,
- De dépister les complications éventuelles :
 - o Séquelles chez les patients ayant présenté des hémorragies graves telles qu'une hémorragie intracrânienne (HIC) précoce,
 - o Carence martiale.
- D'évaluer les choix d'orientation scolaire et professionnel,
- Discuter du désir de grossesse et la nécessité de l'anticiper,
- Faire le point sur les modalités de traitement,
- Actualiser les données anthropométriques,
- Informer les jeunes filles avant les premières menstruations en raison du risque de ménorragies,
- Adapter la pratique du sport en fonction de l'importance du déficit,
- Actualiser les documents médicaux du patient.

3.f.5 Education thérapeutique

Les consultations régulières doivent toujours être l'occasion de poursuivre et d'actualiser l'éducation thérapeutique du patient. Dans le cadre de ces déficits très rares, il est parfois difficile de mettre en place des séances de groupe, et les centres spécialisés pourront privilégier les séances éducatives individuelles. Des séances de groupes pourront s'envisager à l'échelle interrégionale ou nationale avec la présence des différents centres spécialisés et avec le soutien de l'association de patient.

Les médicaments disponibles sont accessibles à un auto-traitement, les parents ou les patients pourront ainsi se former auprès des IDE du centre spécialisé (CRH, CRC-MHC ou CTH). Une fois formés, les IDE pourront les évaluer au moins 1 fois par an au geste technique de l'auto-traitement.

3.g Diagnostic génétique et enquête familiale

Pour certains déficits, une analyse génétique peut aider au diagnostic par la détection de l'anomalie génétique responsable. La connaissance de cette anomalie aidera à la réalisation d'une enquête familiale et à l'évaluation de transmission de certains membres de la famille.

La réalisation de cette enquête génétique est à discuter entre le médecin expert suivant le patient, un généticien médical et/ou un biologiste médical expert de la pathologie concernée.

Cette analyse impose une information et un recueil de consentement avant tout prélèvement de la part du patient, ou de ses parents pour un patient mineur. Un test génétique ne doit pas être proposé aux apparentées mineures asymptomatiques d'un patient (loi du 13/03/2008 article R1131-5 du CSP) sauf « si celui-ci ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates ».

Du fait du mode de transmission de ces déficits, la recherche de l'anomalie génétique responsable du déficit nécessitera généralement le prélèvement du patient et si possible de ses 2 parents biologiques.

La stratégie diagnostique (arbres décisionnels) est établie dans le cadre du réseau des laboratoires de génétique des pathologies de l'hémostase appelé Génostase, et validée au sein de l'association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire ANPGM (site internet <https://anpgm.fr/>). Elle dépend du type et de la sévérité du déficit et est régulièrement mise à jour en fonction de l'évolution technologique et de l'avancée des connaissances. En cas de négativité de l'analyse génétique standard, des analyses

complémentaires (recherche de grands réarrangements, analyses fonctionnelles, ...) pourront être réalisées par un laboratoire spécialisé. Malgré les progrès et dans certains cas aucune anomalie génétique n'est identifiée et le recours à un séquençage de l'intégralité du génome peut être envisagé.

Toute prescription d'étude génétique découlant du diagnostic chez un patient (mère, sœur, tante maternelle ou cousine maternelle), doit être effectuée dans le cadre d'une consultation de conseil génétique, en partenariat avec médecin du CRH, CRC-MHC, CTH.

A l'issue de l'enquête génétique, un conseil génétique sera réalisé et inclura :

- La délivrance d'informations sur le mode de transmission du déficit,
- La possibilité d'avoir recours au DPN ou au DPI dans certains cas très sévères. Cette indication de DPN sera discutée au sein d'un centre pluridisciplinaire de CPN (CPDPN).

Il en résultera la rédaction d'un compte-rendu écrit adressé aux parents du patient mineur ou au patient adulte et, s'il y a lieu, au médecin adressant les parents ou le patient.

La remise du résultat génétique au patient ou ses parents s'accompagne de la recommandation de l'obligation qui leur est faite d'informer les membres de leur famille du risque de transmission d'une anomalie génétique responsable du déficit et de la possibilité grâce à un test génétique de préciser ce risque (Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 sur l'information à la parentèle, qui en précise les différentes modalités). En particulier, si une personne « ne souhaite pas transmettre elle-même l'information aux membres de sa famille potentiellement concernée, elle peut demander au médecin de porter à leur connaissance l'existence d'une information susceptible de les concerner ». Lorsqu'une anomalie génétique identifiée chez un patient est de signification clinique inconnue ou incertaine, les difficultés d'interprétation du résultat génétique doivent être exposées au patient ou aux parents du patient.

4. Déficit en Fibrinogène

Les anomalies héréditaires du fibrinogène (FI) sont un ensemble de maladies rares de la coagulation subdivisées en fonction de la quantité et de la qualité du fibrinogène circulant⁷. Les anomalies quantitatives, l'afibrinogénémie et l'hypofibrinogénémie, sont caractérisées par une absence totale ou une diminution du fibrinogène. Les anomalies qualitatives, la dysfibrinogénémie et l'hypodysfibrinogénémie, sont définies le plus souvent par une discordance entre un taux de fibrinogène fonctionnel diminué et un taux de fibrinogène antigénique normal ou diminué⁸. Plus récemment, une classification tenant compte à la fois du phénotype biologique, du génotype et du phénotype clinique a été proposé par la Société Internationale de Thrombose et d'Hémostase (Tableau 4)⁹.

Les valeurs usuelles du dosage fonctionnel et antigénique du fibrinogène sont habituellement comprises entre 1,5 et 4 g/Litre selon les laboratoires.

Type et sous-types	Description	Taux
1. Afibrinogénémie		
1A. Afibrinogénémie	Afibrinogénémie asymptomatique ou avec un phénotype hémorragique	Fibrinogène activité et antigène indétectable
1B. Afibrinogénémie avec un phénotype thrombotique	Afibrinogénémie et un phénotype thrombotique	Fibrinogène activité et antigène indétectable
2. Hypofibrinogénémie		
2A. Hypofibrinogénémie sévère		Fibrinogène activité < 0,5 g/L
2B. Hypofibrinogénémie modérée		Fibrinogène activité entre 0,5 g/L et 0,9 g/L
2C. Hypofibrinogénémie mineure		Fibrinogène activité entre 1 g/L et la limite inférieure de la norme du laboratoire
2D. Hypofibrinogénémie avec maladie hépatique à inclusion hépatique	Hypofibrinogénémie familiale avec accumulation de fibrine au sein de l'hépatocyte prouvé par histologie	
3. Dysfibrinogénémie		
3A. Dysfibrinogénémie	Dysfibrinogénémie asymptomatique ou avec un phénotype hémorragique ou avec un phénotype thrombotique ne remplissant pas les critères 3B	Discordance entre le dosage activité et antigénique
3B. Dysfibrinogénémie associé à un risque thrombotique	Dysfibrinogénémie porteurs d'une mutation thrombotique* ou présentant un événement thrombotique et une anamnèse familiale positive au premier degré sans autre facteur de risque biologique	Discordance entre le dosage activité et antigénique
4. Hypodysfibrinogénémie		
4A. Hypodysfibrinogénémie sévère		Fibrinogène antigène <0.5 g/L

4B. Hypodysfibrinogénémie modérée		Fibrinogène antigène entre 0.5 et 0.9 g/L
4C. Hypodysfibrinogénémie mineure		Fibrinogène antigène entre 1 g/L et la limite inférieure de la norme du laboratoire

* : Fibrinogène Dusart, Fibrinogène Caracas V, Fibrinogène IJmuiden, Fibrinogène New York I, Fibrinogène Nijmegen, F Fibrinogène Naples à l'état homozygote, Fibrinogène Melun.

Tableau n° 4 : Classification des anomalies héréditaires du fibrinogène adaptée de Casini et al.⁹

L'épidémiologie des anomalies héréditaires du fibrinogène est mal définie. La prévalence de l'afibrinogénémie est très rare et estimée à environ 1/1 000 000 (0,7/1 000 000 en France sur la base du registre FranceCoag) mais elle augmente dans les pays ayant un fort taux de consanguinité¹⁰. L'hypofibrinogénémie et la dysfibrinogénémie sont plus fréquentes mais leur prévalence n'est pas précisément connue puisque la majorité des patients est asymptomatique^{11,12}.

4.1 Physiopathologie

Le fibrinogène est une glycoprotéine hexamérique, synthétisée dans le foie, formée par deux paires de trois chaînes (chaîne A α , chaîne B β et chaîne γ) dont l'assemblage et la sécrétion s'effectuent de façon régulée au sein du réticulum endoplasmique. Le fibrinogène, élément terminal de la cascade de coagulation, va séquentiellement se polymériser en fibrine après le clivage des fibrinopeptides A et B par la thrombine¹³. Un taux diminué de fibrinogène et de ce fait une diminution de la formation de fibrine va donc prédisposer à une tendance hémorragique. Une anomalie de la structure du fibrinogène peut aussi induire par différents mécanismes un état prothrombotique¹⁴.

4.2 Génétique

Le fibrinogène est codé par 3 gènes (*FGG*, *FGA* et *FGB*) localisés sur le chromosome 4 et composés respectivement de 10, 6 et 4 exons.

Le mode de transmission est autosomal dominant ou récessifs pour les formes sévères (afibrinogénémie).

Depuis 1968, date de la première publication par M. Blombäck d'une substitution peptidique dans une dysfibrinogène, plus de 400 variations distinctes ont été identifiées^{14,15}. En règle générale, les mutations menant à un défaut de synthèse, d'assemblage ou de sécrétion du fibrinogène sont à l'origine d'un déficit quantitatif, alors que les mutations altérant la structure du fibrinogène entraînent un déficit qualitatif¹⁶. Les mutations à l'origine des afibrinogénémies sont pour la plupart des mutations nulles à l'état homozygote ou hétérozygote composite entraînant l'absence de protéine ou la formation d'une protéine tronquée d'une large partie¹⁷. Les patients avec hypofibrinogénémie sont fréquemment porteurs hétérozygotes d'un allèle d'afibrinogénémie¹⁸. Les mutations à l'origine des dysfibrinogénémies sont essentiellement des mutations faux-sens¹⁹. Les hypodysfibrinogénémies résultent soit d'une hétérozygotie combinée (deux mutations respectivement à l'origine d'un trait d'hypofibrinogénémie et de dysfibrinogénémie) ou d'une mutation causant une sécrétion diminuée d'un fibrinogène dysfonctionnel²⁰.

Deux mutations à l'origine des afibrinogénémies (délétion 11Kb du *FGA* ; c.510+1G>T du *FGA*) et quatre mutations à l'origine des dysfibrinogénémies (c.103C>T du *FGA* ; c.104G>A du *FGA* ; c.901C>T du *FGG* ; c.902G>A du *FGG*) représentent environ 75 % des variants rapportés²¹. Certains groupes de mutations, plus rares, sont à l'origine de fibrinogènes anormaux associés à une atteinte d'organes tels que le foie²² ou le rein²³.

Un DPN peut être proposé dans les familles atteintes d'afibrinogénémie.

4.3 Circonstances de découverte

En cas de déficits quantitatifs du fibrinogène, le saignement est la manifestation clinique qui prédomine. Les afibrinogénémies sont souvent diagnostiquées à la naissance, suite à un saignement prolongé après la chute du cordon ombilical²⁴. Les hypofibrinogénémies et les dysfibrinogénémies sont fréquemment asymptomatiques et diagnostiquées fortuitement notamment lors d'une prise de sang dans un contexte préopératoire ou dans le suivi d'une grossesse²⁵. Plus rarement, elles peuvent être détectées lors des investigations d'un état prothrombotique marqué²⁶. Enfin, le diagnostic peut également être réalisé au cours d'une enquête familiale.

4.4 Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques des anomalies héréditaires du fibrinogène (Tableau 5) sont variées et dépendent à la fois du taux de fibrinogène et de la mutation causale.

	Anomalies quantitatives		Anomalies qualitatives	
	Afibrinogénémie	Hypofibrinogénémie variable en fonction de la sévérité du déficit	Dysfibrinogénémie	Hypodysfibrinogénémie
Saignement	Habituellement dès la période néonatale (saignements à la chute du cordon) et sévère en particulier SNC et hémarthroses	Essentiellement secondaires à des traumatismes, en fonction du taux de fibrinogène (< 0,8 g/L)	Habituellement modérés et provoqués, parfois spontanés	Fréquents, souvent sévères
Thrombose	A la fois dans le territoire veineux et artériel, souvent à un jeune âge, symptomatologie exceptionnelle et en l'absence de traitement	Inhabituels	A la fois dans le territoire veineux et artériel, souvent à un jeune âge. Risque très augmenté en fonction de certaines mutations	A la fois dans le territoire veineux et artériel, souvent à un jeune âge.
Grossesse	Fausse couche précoce* Hématome placentaire Hémorragie du post-partum	Variable en fonction du taux de fibrinogène	Fausse couche précoce ou tardive Saignements utérins Hémorragie du post-partum	Fausse couche précoce ou tardive Hématome placentaire Saignements utérins Hémorragie du post-partum
Autres	Kystes osseux Rupture spontanée de la rate Défaut de cicatrisation	Maladie hépatique avec inclusions hépatiques**	Hypertension pulmonaire Amyloïdose héréditaire de la chaîne A α du fibrinogène**	

Tableau n° 5 : Symptômes cliniques des anomalies du fibrinogène adapté de Casini et al⁸

- **Les afibrinogénémies** présentent en premier lieu une tendance hémorragique dont le spectre est relativement étendu^{27,28}. En effet, si la plupart des patients vont présenter une symptomatologie hémorragique sévère, d'autres peuvent souffrir uniquement de saignements provoqués par des traumatismes ou présenter des saignements mineurs²⁹. Le phénotype hémorragique peut être

proche de celui de patients avec une hémophilie sévère avec notamment une tendance aux hématomes musculaires, parfois des hémarthroses avec toutefois une variabilité importante des symptômes³⁰. En effet, même si les hémarthroses peuvent être rencontrées, leur sévérité est moindre et rarement responsable d'une arthropathie invalidante. Les hémorragies cérébrales sont la première cause de mortalité. Les patients afibrinogénémiques sont aussi à risque de développer des thromboses^{28,31,32}. Cette tendance thrombotique, dont le mécanisme physiopathologique est encore mal connu, se manifeste à la fois par des événements thrombotiques veineux ou artériels, souvent à un âge jeune³³. Notons enfin que certains symptômes sont spécifiques à l'afibrinogénémie, tels que la rupture spontanée de la rate³⁴ ou les douleurs osseuses secondaires à des kystes osseux³⁵.

- Le phénotype des **hypofibrinogénémies** est influencé par la sévérité du déficit³⁶. Un taux de fibrinogène > 0,8 g/L est en principe suffisant pour éviter des saignements spontanés³⁷. Quelques rares mutations provoquent l'accumulation intra-hépatique d'agrégats de fibrinogène se traduisant par une hypofibrinogénémie familiale associée à une maladie hépatique³⁸. La sévérité de la maladie hépatique est variable, allant de la stéatose à la cirrhose³⁹.
- En ce qui concerne les **dysfibrinogénémies**, la présentation clinique est beaucoup plus hétérogène, allant de l'absence de symptôme aux hémorragies sévères et/ou thromboses⁴⁰. Certains génotypes sont prédictifs d'un phénotype particulièrement thrombotique⁴¹. Les patients porteurs de ces mutations présentent des événements thrombotiques à un jeune âge dans un contexte d'anamnèse familiale fortement positive⁴².
- Les **hypodysfibrinogénémies** sont plus symptomatiques, pouvant se manifester à la fois avec une tendance hémorragique et/ou thrombotique⁴³.

Les femmes en âge de procréer sont une population particulièrement à risque⁴⁴. Les ménorragies sont une complication fréquente, parfois sévère. Pour prévenir le risque de rupture de kystes ovariens hémorragiques, un traitement hormonal est souvent proposé⁴⁵.

4.5 Diagnostic

Le diagnostic biologique d'une anomalie héréditaire du fibrinogène se base sur les tests standards de l'hémostase et les mesures de l'activité et de l'antigène du fibrinogène (Tableau 6)⁴⁶. L'activité mesurable du fibrinogène est le reflet de la polymérisation de la fibrine et est classiquement mesurée par la méthode de Clauss⁴⁷. Plusieurs méthodes existent pour le dosage antigénique du fibrinogène, telles que des techniques immunologiques (ELISA, immunodiffusion radiale) ou pondérales par précipitation (chaleur, sulfate d'aluminium)⁴⁷.

	Afibrinogénémie	Hypofibrinogénémie	Dysfibrinogénémie	Hypodysfibrinogénémie
TCA	↑, infiniment prolongé	↑-N, en fonction du taux du fibrinogène	↑-N, en fonction de l'automate, de la méthode, des réactifs, de la variation	↑-N, en fonction du taux du fibrinogène
TP	↓, effondré	↓-N, en fonction du taux du fibrinogène	↓-N, en fonction de l'automate, de la méthode, des réactifs, de la mutation	↓-N, en fonction du taux du fibrinogène
Fibrinogène selon la méthode de Clauss	↓, indétectable	↓, diminution proportionnelle	↓, pour la plupart des mutations	↓, diminution disproportionnelle
Antigène	↓, indétectable		Normal	

Tableau n° 6 : Diagnostic biologique des anomalies héréditaires du fibrinogène adapté de Casini et al⁹ (valeurs normales du fibrinogène = 1,5 à 4 g/L)

Le génotype est indispensable pour confirmer le diagnostic et identifier le sous-type d'anomalie du fibrinogène⁹ et pour orienter sur les éventuels risques hémorragiques ou thrombotiques du patient.

En principe, un taux de fibrinogène > 0,8 g/L est suffisant pour éviter la survenue de saignements spontanés³⁷.

4.6 Diagnostic différentiel

Un certain nombre de pathologies sont associées avec une baisse du taux de fibrinogène. Cependant distinguer une anomalie acquise d'une anomalie constitutionnelle est souvent aisé du fait de la présentation clinique et de l'histoire familiale. Les médicaments tels que l'acide valproïque, l'asparaginase ou l'altéplase peuvent être associés à une baisse significative du fibrinogène ainsi qu'une coagulopathie intravasculaire disséminée ou une hémorragie sévère⁴⁸. Les maladies hépatiques et les pathologies plasmocytaires peuvent également favoriser la survenue d'une anomalie acquise du fibrinogène⁴⁹.

4.7 Prise en charge

4.7.1 Traitements

Fibrinogène

La supplémentation en fibrinogène est le traitement de choix dans la prise en charge des complications hémorragiques⁵⁰. L'utilisation de ce médicament dérivé du plasma, par rapport au plasma frais congelé (PFC) permet une meilleure adaptation de la posologie et une diminution des risques de complications transfusionnelles liées à l'usage des produits sanguins labiles⁵¹. Ces médicaments dérivés du plasma sont sécurisés et possèdent une demi-vie d'environ 80 heures. Ils permettent d'apporter une quantité précise de fibrinogène dans l'organisme (cf. chapitre Outils thérapeutiques).

Antifibrinolytique

Un traitement antifibrinolytique (acide tranexamique) pourra également être proposé en cas de symptomatologie hémorragique ou en prévention d'un saignement en période péri-opératoire. La posologie usuelle chez l'adulte est d'1 g en trois prises quotidiennes, pendant une durée variable selon la

situation clinique. Le traitement par antifibrinolytique sera contre-indiqué dans les formes à risque de manifestations thrombotiques⁵² (cf. chapitre Outils thérapeutiques).

Antithrombotique

En cas de supplémentation en fibrinogène chez des patients avec antécédents thrombotiques, un traitement antithrombotique préventif ou curatif peut être discuté au cas par cas.

4.7.2 Accident Hémorragique

Les recommandations sur la prise en charge thérapeutique sont basées sur des consensus d'experts, dont le niveau de preuve est faible par manque d'études randomisées⁵². Le traitement substitutif ne concerne que les patients présentant une hypofibrinogénémie et un phénotype de saignement avéré. Il est alors généralement admis qu'en cas d'hémorragie aiguë, l'objectif de la première injection est d'atteindre **un taux de fibrinogène supérieur à 1 g/L pour un saignement mineur et 1,5 g/L pour un saignement majeur**⁵³. Les posologies utilisées sont présentées dans les tableaux des 3 spécialités pharmaceutiques disponibles actuellement sur le marché français (cf. chapitre Outils thérapeutiques).

Dans l'afibrinogénémie, à titre d'exemple 50 à 70 mg/kg de fibrinogène augmente d'environ 1 g/L le taux de fibrinogène plasmatique. En raison de différences pharmacocinétiques chez les enfants < 40 kg, une augmentation d'environ 20 % de la posologie de fibrinogène à injecter est nécessaire comparé aux adultes⁵⁴. Dans tous les cas, la posologie ultérieure (doses et fréquence des injections) doit être adaptée à l'état clinique et au suivi biologique de chaque patient. En cas d'urgence dans les hémorragies aiguës, si le dosage du fibrinogène n'est pas disponible, une dose initiale probabiliste sera administrée (50-70 mg/kg).

4.7.3 Chirurgie

Il est utile de rappeler qu'une consultation spécialisée et une approche multidisciplinaire doivent être proposées à tout patient avec une anomalie congénitale du fibrinogène. Quelques études non comparatives ont confirmé l'efficacité et la tolérance des concentrés en fibrinogène comme traitement préventif en cas de chirurgie^{53,55}. La posologie dépend du type d'intervention prévue, du phénotype clinique du patient et aussi de la pharmacocinétique individuelle. Selon la nature de la chirurgie et son risque hémorragique, **un taux résiduel circulant d'au moins 1 g/L ou 1,5 g/L jusqu'à cicatrisation** paraît adapté à la plupart des situations rapportées. Malgré l'absence des recommandations il ne paraît pas souhaitable d'atteindre un taux de fibrinogène trop élevé par exemple > 3 g/L en raison du risque thrombotique sous-jacent. Une prophylaxie antithrombotique pourra d'ailleurs être discutée pour les patients substitués en fibrinogène.

4.7.4 Grossesse

En cas de grossesse, une prise en charge multidisciplinaire dans un CR, CRC-MHC, CTH est majeur pour limiter les complications maternelles et fœtales⁵⁶. En effet, le fibrinogène joue un rôle fondamental pour le maintien et le développement placentaire⁵⁷.

De ce fait, en cas d'afibrinogénémie, une substitution précoce en fibrinogène est impérative et doit être débutée dès le 1^{er} trimestre⁵⁸. Une augmentation progressive de la posologie du fibrinogène est nécessaire en raison de l'augmentation physiologique de la clairance du fibrinogène durant la grossesse et de l'augmentation des besoins⁵⁹. Même si à l'heure actuelle, les avis d'experts divergent quant au taux cible de fibrinogène durant la grossesse, il semble qu'un **taux supérieur à 1 g/L durant le 1^{er} trimestre et 1,5 g/L voire 2 g/L durant le 2^{ème} et le 3^{ème} trimestre** soient suffisants⁶⁰. En cas d'apport insuffisant en fibrinogène, les femmes sont à risque d'hématome rétroplacentaire et/ou de décollement placentaire et/ou de métrorragie⁶¹. Ce sont justement les complications les plus fréquentes chez les femmes hypofibrinogénémiques, notamment modérées (fibrinogène < 1 g/L) ou sévères (fibrinogène < 0,5 g/L)⁶². Pour les anomalies qualitatives, une augmentation du taux de fausse couche a été rapportée⁴⁰, surtout chez les femmes porteuses d'une anomalie connue pour augmenter le risque thrombotique⁴¹. Certains experts

considèrent qu'en cas de fausses couches répétées, l'administration de fibrinogène pourrait faciliter le maintien de la grossesse, notamment par le biais d'une dilution du fibrinogène anormal⁶³. Il faut aussi noter que le risque d'hémorragie du post-partum est augmenté chez les femmes avec une anomalie héréditaire quel que soit le type d'anomalie du fibrinogène⁴⁰ tout comme le risque de maladie thromboembolique veineuse²⁹. En cas de risque thrombotique connu et si des perfusions régulières s'avèrent nécessaires, l'introduction d'une prophylaxie anti-thrombotique devra être discutée.

Comme les anomalies du fibrinogène peuvent être de transmission autosomique récessive, les enfants d'une patiente atteinte sont habituellement hétérozygotes et donc asymptomatiques. Il est cependant nécessaire de s'assurer qu'il n'existe pas de lien de parenté avec le conjoint, ni qu'il est lui-même porteur d'une anomalie du fibrinogène afin d'évaluer le risque potentiel d'un déficit plus sévère chez l'enfant à naître et de pouvoir autoriser les manœuvres obstétricales instrumentales et le monitoring fœtal invasif lors de l'accouchement.

En cas de consanguinité, le risque du fœtus dépend du statut génétique des deux parents. Il est préférable d'éviter les manœuvres obstétricales instrumentales et le monitoring fœtal invasif et un dosage de fibrinogène est à réaliser au sang du cordon.

4.7.5 Prophylaxie

A l'heure actuelle, il n'y pas de donnée précise quant à l'indication d'une prophylaxie primaire ou secondaire chez les patients avec afibrinogénémie²⁷. Toutefois, l'intérêt d'une prophylaxie devrait être évalué surtout à la suite d'hémorragie grave, notamment cérébrale⁶⁴. La valeur plasmatique minimale est mal déterminée encore aujourd'hui, mais un avis d'experts a proposé **un taux résiduel de fibrinogène > 0,5 g/L** en cas de prophylaxie⁶⁵. En pratique, on peut proposer, compte tenu des données pharmacocinétiques disponibles, un démarrage du traitement prophylactique avec une fréquence d'administration hebdomadaire, puis en cas de nécessité d'adaptation, il est préférable d'augmenter la fréquence d'administration plutôt que la posologie. L'indication d'une prophylaxie chez les patients avec hypofibrinogénémie ou dysfibrinogénémie est très rare⁶⁶.

4.7.6 Complications du traitement

A noter que la mise en œuvre du traitement est complexe car nécessite la prescription et la mise en place d'une perfusion (et non d'une injection intraveineuse) avec le plus souvent l'intervention d'un prestataire à domicile.

- Inhibiteur :

La survenue d'un anticorps inhibiteur lors de la supplémentation en fibrinogène n'a pas été formellement rapportée, et doit être considérée comme exceptionnelle⁶⁷.

- Autres :

Un risque thrombotique augmenté est souvent évoqué lors de la supplémentation en fibrinogène⁶⁸. Toutefois, il n'y a pas de preuve convaincante sur la corrélation temporelle entre la perfusion de fibrinogène et la survenue d'événement thrombotique⁶⁹. Ce risque devrait être évalué chez tout patient recevant une substitution en fibrinogène⁷⁰. Une prévention antithrombotique lors de chirurgie ou pendant la grossesse devra être discutée cas par cas.

4.8 Suivi

Le suivi consiste à évaluer l'efficacité du traitement, les modalités de mise en œuvre à domicile ainsi que la survenue éventuelle de complication (cf. chapitre général page 17).

5. Déficit en Prothrombine (Facteur II)

5.1 Physiopathologie

Parmi les déficits rares, le déficit constitutionnel en prothrombine ou FII est le plus rare. Différents registres européens ont permis d'établir une prévalence de l'ordre de 1 à 2 par million, soit 1,5 % de ces déficits rares^{7,71,72}. De transmission autosomique récessive, ces déficits sont plus fréquents dans les populations à forte consanguinité. Synthétisée par le foie, le FII est une glycoprotéine vitamine-K dépendante. Elle est activée par le FXa, en une sérine protéase α -thrombine (FIIa) au sein du complexe prothrombinase lors de la phase d'amplification. La thrombine (FIIa) rétroactive d'autres facteurs de coagulation, les plaquettes et permet la génération de fibrine⁷³.

Il est décrit deux types de phénotypes : soit une hypoprothrombinémie par baisse de l'activité et de l'antigène du FII (type I), soit une dysprothrombinémie (type II), liée à une synthèse normale d'une protéine non fonctionnelle⁷⁴. Les déficits complets semblent incompatibles avec la vie comme cela a été montré dans des modèles de souris knockout⁷⁵.

5.2 Génétique

Le gène codant est le gène *F2* de 21 kb contenant 14 exons et localisé sur le chromosome 11. Trente-neuf mutations ont été décrites mais il existe peu de corrélation entre les anomalies génétiques et le phénotype hémorragique⁷⁴.

5.3 Circonstances de découverte

Le diagnostic devra être évoqué devant la survenue de signes hémorragiques spontanés ou provoqués, et/ou sur des anomalies des tests standards de coagulation.

5.4 Manifestations cliniques

Peu de données sont rapportées dans la littérature sur la présentation clinique. A partir de différents registres, nord-américains, indiens et iraniens et sur le registre européen dont le recueil des données a été initié à partir de 2007, il est rapporté des manifestations fréquentes de type hématomes musculaires et sous cutanés, des saignements de plaies prolongés, des hémarthroses, des saignements cutanéomuqueux, et des ménorragies. Des saignements post opératoires sont beaucoup plus rares de même que les saignements gastro-intestinaux^{7,76}. De façon exceptionnelle des hémorragies intracrâniennes ont également été rapportées en période néonatale et plus tard dans l'enfance⁷⁷.

5.5 Diagnostic

Le déficit en FII modéré ou sévère sera évoqué devant une diminution du TP et un allongement du TCA. Le taux de fibrinogène est alors normal. Un dosage des autres facteurs vitamine K dépendants permettra d'éliminer un déficit acquis en FII : une carence en vitamine K sera éliminée par la normalité des FVII, FX et une insuffisance hépatique par la normalité du FV.

Un dosage du FII antigénique par méthode ELISA permettra de distinguer les hypo des dysprothrombinémies²⁷. Une analyse génétique peut également être envisagée.

A partir de ces différents registres, il a été proposé différents niveaux de sévérité du déficit en FII :

- **Un déficit cliniquement sévère en cas de taux d'activité de FII < 20 %**, forme la plus à risque hémorragique
- Au-delà de 20 %, les signes hémorragiques sont plus rares et le plus souvent modérés^{71,76,78}.

Le taux de FII n'étant pas modifié par la grossesse, il existe un risque d'hémorragie lors de la délivrance chez les femmes présentant un déficit sévère^{79,80}.

5.6 Diagnostic différentiel

Afin de confirmer le caractère héréditaire du déficit isolé en FII, il conviendra de réaliser une recherche d'un anticoagulant de type lupique afin d'éliminer les très rares anticorps anti-FII décrits dans le syndrome des antiphospholipides.

5.7 Prise en charge

5.7.1 Traitement

Il n'existe pas de spécialité pharmaceutique de FII. Le traitement repose sur l'utilisation des concentrés de complexes prothrombiques (CCP) et/ou des antifibrinolytiques (cf. Outils thérapeutiques). Les CCP doivent être privilégiés au Plasma Frais Congelé⁵².

5.7.2 Accidents hémorragiques

- Les déficits sévères pourront justifier d'un apport de FII dont la demi-vie in vivo est de 3 à 4 jours,
- Pour le traitement d'un accident hémorragique, le registre rétrospectif européen EN-RBD, propose **une dose de 20 à 40 UI/kg de CCP**,
- La cible à atteindre étant entre 20-40 %,
- Le taux résiduel nécessaire pour éviter tout saignement spontané doit être un taux de FII au moins supérieur à 20 %.

5.7.3 Chirurgie

La prise en charge est comparable à celle des accidents hémorragiques.

5.7.4 Grossesse

Peu de données sont disponibles dans la littérature mais à partir de 2 études rétrospectives portant sur 22 femmes, il a été proposé de prévenir le risque hémorragique de l'accouchement par une injection de 20 à 40 UI/kg de CCP, dès le début du travail⁸¹. La suite du traitement reposera sur des injections supplémentaires de CCP pour maintenir un taux de FII supérieur à 20 % pendant au moins 3 jours.

Comme le déficit en FII est de transmission autosomique récessive, les enfants d'une patiente atteinte sont habituellement hétérozygotes et donc asymptomatiques. Il est cependant nécessaire de s'assurer qu'il n'existe pas de lien de parenté avec le conjoint, ni qu'il est lui-même porteur d'un déficit en FII afin d'évaluer le risque potentiel d'un déficit plus sévère chez l'enfant à naître et de pouvoir autoriser les manœuvres obstétricales instrumentales et le monitoring fœtal invasif lors de l'accouchement.

En cas de consanguinité, le risque du fœtus dépend du statut génétique des deux parents. Il est préférable d'éviter les manœuvres obstétricales instrumentales et le monitoring fœtal invasif et un dosage du FII est à réaliser au sang du cordon.

5.7.5 Prophylaxie

En cas de traitement prophylactique :

- La dose recommandée est de 20 à 40 UI/kg 1 fois par semaine de façon à maintenir un taux de FII résiduel d'au moins 10 %^{27,52,79}.

5.7.6 Complication du traitement

Il n'a pas été rapporté d'allo-anticorps anti-FII⁸¹ (15).

Des complications thrombotiques ont été rapportées après des injections de CPP en particulier en cas de traitement par prophylaxie chez les patients présentant une dysprothrombinémie⁷⁴.

5.8 Suivi

Le suivi consiste à évaluer l'efficacité du traitement, les modalités de mise en œuvre à domicile ainsi que la survenue éventuelle de complication (cf. chapitre général page 17).

6. Déficit en Facteur V

Le déficit constitutionnel en FV, anciennement appelé « parahémophilie ou maladie d'Owren » est le plus fréquemment observé dans les pays avec un taux élevé de mariages consanguins⁸². C'est une maladie hémorragique constitutionnelle rare, de transmission autosomique récessive. L'incidence estimée est de 1/1000 000. Le phénotype hémorragique est variable, les patients atteints peuvent être asymptomatiques ou avoir des manifestations hémorragiques graves menaçant le pronostic fonctionnel et/ou vital, notamment en cas de déficit sévère. En France, cinquante-quatre cas sont répertoriés dans le registre FranceCoag en 2020 (critère d'inclusion FV < 10 %).

6.1 Physiopathologie

Le FV, également appelé proaccélérine, est une glycoprotéine de 2 224 acides aminés, découverte par Paul Owren en 1943. Le FV est synthétisé par le foie et circule sous forme de précurseur dans le plasma. Quarante pour cent du FV est contenu dans le plasma et 20 % dans les granules α des plaquettes. Sa demi-vie plasmatique est de 36 h. Son taux à la naissance est de plus de 40 %^{3,83}. A l'âge adulte son taux varie de 70 à 140 %. Il est stable durant la grossesse⁸⁴.

Le FV est activé en FVa par différentes protéases dont la thrombine et le FXa. Le FV est cofacteur du FX : le complexe FXa-FVa active la prothrombine pour générer une petite quantité initiale de thrombine. L'activation secondaire des FVIII et FV par cette première génération de thrombine accélère ainsi la coagulation, par une boucle rétroactive. L'action des complexes FIXa-FVIIIa, puis des complexes FXa-FVa permet ensuite l'amplification de la génération de thrombine (cf. Physiologie de la coagulation page 10).

6.2 Génétique

Le gène du FV (gène *F5*) est localisé sur le bras long du chromosome 1 (1q24.2). Il est composé de 25 exons et 24 introns. Environ 150 mutations différentes réparties le long du gène du FV ont été décrites⁸⁵. Il s'agit principalement de mutations faux-sens ou non-sens, moins fréquemment de petites délétions ou insertions, de mutations ponctuelles, de mutations sur le site d'épissage ou avec décalage du cadre de lecture, très rarement de grandes délétions. La majorité des mutations sont uniques et restreintes à une famille, à l'exception de la substitution p.(Tyr1720Cys) identifiée chez les Italiens. La seule mutation actuellement décrite responsable d'un déficit qualitatif de type II (FV New Brunswick) est une mutation ponctuelle p.(Ala221Val)⁸⁶.

Les déficits en FV inférieurs à 15 % sont habituellement associés à des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites. Les déficits en FV avec des valeurs supérieures à 30 % sont le plus souvent secondaires à des mutations à l'état hétérozygote.

Un DPN peut être discuté dans les familles atteintes de déficit cliniquement et biologiquement sévère.

Un point particulier : mutations du FV et résistance à la Protéine C activée :

La présence d'un déficit en FV (conférant un risque hémorragique potentiel) peut être responsable d'une discordance entre le résultat du test de résistance à la protéine C activée et le caractère homo ou hétérozygote d'une mutation Leiden du FV (conférant quant à elle un risque thrombotique potentiel, sans induire de déficit en FV). En cas de discordance, le résultat de biologie moléculaire prévaut. Il convient d'interpréter avec prudence les résultats de recherche de FV Leiden qui peuvent, même en cas d'hétérozygotie, induire un risque thrombotique proche de celui d'un homozygote.

6.3 Circonstances de découverte

Le déficit en FV peut être découvert à la suite de manifestations hémorragiques, souvent précocement dans l'enfance en cas de déficit sévère associé à un phénotype hémorragique, ou plus tardivement, ou lors de l'exploration d'un bilan d'hémostase perturbé ou d'une enquête familiale.

Dans les rares cas d'antécédent familial de déficit sévère en FV avec un phénotype hémorragique sévère, un diagnostic précoce peut être réalisé par un dosage du FV sur le sang du cordon à la naissance.

6.4 Manifestations cliniques

Les patients atteints d'un déficit en FV ont une symptomatologie hémorragique très variable, allant de formes asymptomatiques à des formes avec hémorragies sévères et mise en jeu du pronostic vital. Toutefois, il n'existe pas toujours de franche corrélation entre la sévérité hémorragique et le taux de FV⁸⁷. Un nombre significatif de patients avec un déficit sévère en FV n'ont pas de diathèse hémorragique. L'absence de phénotype hémorragique pourrait être due à la présence de FV intra-plaquettaire et à un taux de TFPI abaissé^{82,88}. A l'inverse, certains patients avec un déficit mineur ont des manifestations hémorragiques majeures⁸⁹.

Les manifestations hémorragiques les plus fréquemment rapportées sont les hémorragies cutanéomuqueuses (épistaxis : 25-68 %, ménorragies : 8-50 %, gingivorragies : 23-48 %) et les hémorragies post-opératoires ou post-traumatiques. Des hématomes musculaires ou des hémarthroses sont plus rarement rapportés^{76,89,90}. Les hémorragies cérébrales, gastro-intestinales et du cordon ombilical sont rarement observées et surviennent principalement chez les patients atteints des formes sévères^{91,92}. De rares cas d'hémorragie cérébrale intra-utérine ont également été décrits⁹³.

Chez les patients porteurs de déficits mineurs, la mutation est souvent présente à l'état hétérozygote et les patients sont le plus souvent asymptomatiques. Souvent de découverte fortuite lors de la réalisation d'un bilan d'hémostase, le taux de FV est habituellement supérieur à 30 %⁹⁴.

Comme pour d'autres maladies hémorragiques, les femmes atteintes d'un déficit en FV sont plus à risque de ménorragies. Des études montrent une prévalence de ménorragies chez ces femmes atteintes d'environ 50 %^{89,90}. Le traitement des ménorragies comprend l'acide tranexamique et/ou un traitement hormonal (oestro-progestatif, progestatif seul ou DIU avec imprégnation progestative).

6.5 Diagnostic

Le diagnostic de déficit en FV doit être évoqué devant une diminution du TP associé à un allongement du TCA. La concentration de fibrinogène est normale. Le temps de thrombine est normal.

Le diagnostic biologique d'un déficit en FV repose sur le dosage de l'activité fonctionnelle du FV. Il convient également de réaliser les dosages spécifiques des FII, FVII et FX et du fibrinogène afin de s'assurer de leur normalité. Le dosage du FV est chromométrique, méthode actuellement automatisée dans les laboratoires de biologie médicale.

La sévérité du déficit est classée en fonction du taux d'activité du FV plasmatique :

- **Un déficit cliniquement sévère en cas de taux de FV < 20 %**, forme la plus à risque hémorragique,
- Au-delà de 20 %, les signes hémorragiques sont plus rares et le plus souvent modérés⁹⁴⁻⁹⁶.

Un dosage de l'antigène du FV par méthode immunologique, pour différencier le type quantitatif (type I) du type qualitatif (type II), peut être réalisé dans des laboratoires spécialisés et permet de différencier 2 types de déficit en FV :

- Déficit quantitatif de type I (le taux d'activité du FV est équivalent au taux d'antigène du FV),
- Déficit qualitatif de type II (le taux d'activité du FV est inférieur au taux d'antigène du FV).

Autres anomalies du facteur V :

Le « FV court » ou maladie hémorragique « East Texas »

Une nouvelle maladie hémorragique de transmission autosomique dominante a été identifiée récemment dans une grande famille originaire du Texas⁹⁷. Les patients atteints ont une tendance accrue aux ecchymoses, les femmes ont en particulier des ménorragies. Des hémorragies pouvant être sévères sont décrites au décours d'une chirurgie ou d'un traumatisme.

Une étude du FV plasmatique des sujets atteints montre qu'il existe, hormis le FV normal, également un FV de plus petite taille, appelé « FV-court ». Ce « FV court » est secondaire à une mutation ponctuelle 2440A>G dans l'exon 13 du gène du FV. Cette mutation entraîne une variation faux-sens dans le domaine B du FV et provoque un épissage et une perte de 702 acides aminés du domaine B. Ce transcrite est responsable de l'isoforme plus courte du FV. Le « FV court » peut être trouvé dans une faible concentration chez tous les individus, mais sa concentration est beaucoup plus importante chez les sujets atteints de cette maladie hémorragique. Il a été montré que le FV et le TFPI circulent liés dans le plasma¹. Le « FV court » présente une affinité beaucoup plus forte pour le TFPI α et est son transporteur principal. L'augmentation du « FV court » provoque une augmentation importante du TFPI α circulant chez les sujets atteints et est responsable du syndrome hémorragique.

Le déficit en FV Quebec :

Il s'agit d'une maladie hémorragique appartenant aux pathologies plaquettaires de transmission autosomique dominante, secondaire à une expression augmentée de l'activateur du plasminogène de type urokinase (duplication du gène PLAU). L'urokinase étant une protéase, la conséquence de cette augmentation est une dégradation accrue des protéines contenues dans les granules α des plaquettes dont le FV plaquettaire. De plus, lorsque les plaquettes sont activées et libèrent le contenu de leurs granules α , les concentrations d'urokinase libérées sont importantes et entraînent une fibrinolyse accrue. Les patients souffrent typiquement des complications hémorragiques retardées après une intervention chirurgicale ou un traumatisme. Les caractéristiques biologiques des patients atteints sont une thrombopénie modérée, une agrégation plaquettaire perturbée et un déficit en FV plaquettaire avec un FV plasmatique normal⁹¹.

6.6 Diagnostic différentiel

Déficit combiné en FV et FVIII :

Il est nécessaire devant tout déficit en FV de réaliser un dosage de FVIII afin d'éliminer un déficit combiné en FV et FVIII, secondaire à une anomalie des protéines de transport communes à ces deux facteurs, responsable d'un déficit combiné en FVIII et en FV (cf. chapitre Déficit combiné en FV+FVIII).

Déficit acquis en FV :

Le déficit acquis en FV peut être observé dans les situations suivantes :

- Atteintes hépatiques sévères (hépatites chroniques, cirrhose...),
- Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD),
- Etats d'hyperfibrinolyse,
- Splénomégalie,
- Diminution artéfactuelle du FV lors d'un dosage réalisé sous certains traitements anticoagulants oraux directs (rivaroxaban, dabigatran, apixaban...).

Dans ces situations cliniques, le déficit en FV est rarement isolé.

Il existe de rares cas de déficit isolé en FV en cas d'auto-anticorps anti-FV qui peut être observé en cas de cancer, prise d'antibiotiques, lors d'une infection, ou suite à l'exposition aux colles hémostatiques contenant de la thrombine bovine et du FV bovin.

6.7 Prise en charge

6.7.1 Traitements

Actuellement, aucune spécialité pharmaceutique de FV n'est disponible. Le traitement substitutif des patients symptomatiques est assuré par des transfusions de PFC⁹⁴.

Plasma Frais Congelé :

Trois types de plasma sont disponibles en France. Le PFC sécurisé (PFC-Se) issu d'un seul donneur, sécurisé par quarantaine et non viro-inactivé, le PFC-IA, viro-inactivé par intercept amotosalem, issu d'un seul donneur ou d'un pool de donneurs du même groupe sanguin et Octaplas LG[®] issu d'un pool de donneurs viro-inactivé par traitement physicochimique (Solvant Détergent). Les deux premiers sont distribués par l'EFS, et Octaplas LG[®] est dispensé par les pharmacies hospitalières du fait de son statut de Médicament Dérivé du Sang.

Même si on considère qu'avec l'ensemble des PFC actuellement commercialisés, le risque infectieux est négligeable, certains auteurs recommandent d'utiliser en première intention du PFC sécurisé par traitement physico-chimique^{52,94,95}.

Les déficits sévères pourront donc justifier, via la transfusion de PFC, d'un apport de FV dont la demi-vie in vivo est de 16 à 36 heures. Lors de la transfusion de PFC, le taux de FV s'élève d'environ 1 % pour 1 ml/kg de PFC transfusé.

Concentré plaquettaire :

En cas d'insuffisance de réponse clinique lors de l'administration de PFC ou en cas de présence d'un anticorps anti-FV, la transfusion de concentrés plaquettaires peut être recommandée en raison du FV contenu dans les granules α ^{98,99}.

Eptacog alpha (NovoSeven[®]) :

Exceptionnellement, l'utilisation hors AMM de NovoSeven[®] à la dose de 90 μ g/kg toutes les 2 à 3 heures, a été rapportée comme efficace dans certains cas de résistance ou d'allergie au PFC ou d'anticorps anti-FV en péri ou post-chirurgie⁹⁹⁻¹⁰³.

Traitements non spécifiques :

Comme dans les autres déficits à risque hémorragique, des traitements non spécifiques peuvent être utilisés tel que l'acide tranexamique, les hémostatiques d'appoint et les traitements hormonaux (cf. page 79).

6.7.2 Accidents hémorragiques

En l'absence d'inhibiteur :

Pour le traitement d'un accident hémorragique, une posologie de 15 à 25 ml/kg de PFC est préconisée. En cas de risque hémorragique majeur, le traitement peut être poursuivi à la dose de 10 mL/kg toutes les 12 h^{49,92} (Tableau 1). Il est proposé de maintenir un taux de FV résiduel aux alentours de 15-25 % jusqu'à résolution^{49,92}. Ces posologies, ainsi que les taux de FV et la durée du traitement substitutif doivent être adaptés en fonction du taux basal, du phénotype hémorragique et du type d'accident hémorragique.

En présence d'inhibiteur :

La transfusion de concentrés plaquettaires et/ou de Novoseven[®], devra être discutée.

6.7.3 Chirurgie

L'évaluation du risque hémorragique lors d'une chirurgie chez les patients atteints d'un déficit en FV doit prendre en compte :

- Le taux du FV plasmatique (qui est néanmoins relativement peu corrélé aux manifestations hémorragiques),
- Les antécédents hémorragiques du patient,
- Le type de geste invasif et la localisation du geste,
- L'association à d'autres déficits de l'hémostase,
- La présence d'un inhibiteur qui contre-indique l'utilisation du PFC,
- Le risque thrombotique.

En l'absence d'inhibiteur, le traitement substitutif systématique par du PFC lors d'une intervention chirurgicale n'est donc pas toujours nécessaire en fonction de la nature de l'intervention. Une surveillance clinique, éventuellement associée à un traitement par de l'acide tranexamique et la mise à disposition du PFC en cas de complication hémorragique s'avère souvent suffisante.

En cas de nécessité une posologie de 15 à 25 mL/kg de PFC est préconisée, le traitement peut être poursuivi à la dose de 10 mL/kg toutes les 12 h^{49,92} (Tableau 1). Il est proposé que le taux de FV résiduel soit maintenu aux alentours de 15-25 % jusqu'à cicatrisation^{49,92}. Ces posologies, ainsi que les taux de FV et la durée du traitement substitutif doivent être adaptés en fonction du taux basal, du phénotype hémorragique et du type de chirurgie.

En cas de chirurgie, aucune étude n'a évalué l'intérêt d'une prophylaxie anti-thrombotique. La prévention du risque thrombotique doit être discutée au cas par cas en fonction des risques hémorragique et thrombotique liés au patient et au geste opératoire. Elle peut reposer sur la compression élastique, la compression mécanique intermittente ou un traitement anticoagulant préventif. Ceci pourra être évalué en fonction des taux de facteurs de base et des taux obtenus après traitement substitutif.

6.7.4 Grossesse

Le FV reste stable pendant la grossesse. Pour l'accouchement, un traitement par du PFC est conseillé afin de maintenir un taux de FV > 15 à 20 % durant l'accouchement. En cas de césarienne, il est conseillé de

continuer les transfusions de PFC (environ 10 mL/kg toutes les 12 heures) jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation suffisante^{27,104}.

L'anesthésie loco-régionale rachidienne pourra être discutée au cas par cas.

Comme le déficit en FV est de transmission autosomique récessive, les enfants d'une patiente atteinte sont habituellement hétérozygotes et donc asymptomatiques. Il est cependant nécessaire de s'assurer qu'il n'existe pas de lien de parenté avec le conjoint, ni qu'il est lui-même porteur d'un déficit en FV afin d'évaluer le risque potentiel d'un déficit plus sévère chez l'enfant à naître et de pouvoir autoriser les manœuvres obstétricales instrumentales et le monitoring fœtal invasif lors de l'accouchement.

En cas de consanguinité, le risque du fœtus dépend du statut génétique des deux parents. Il est préférable d'éviter les manœuvres obstétricales instrumentales et le monitoring fœtal invasif et un dosage du FV est à réaliser au sang du cordon.

La thromboprophylaxie en post-partum est à discuter au cas par cas, en fonction du taux de FV de base ou lors du traitement correctif et du phénotype hémorragique, de même que la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

6.7.5 Prophylaxie

La plupart des patients atteints d'un déficit en FV symptomatique nécessitent un traitement à la demande. Cependant, dans de rares cas de formes sévères, les hémorragies peuvent survenir tôt dans l'enfance. Chez ces patients avec un phénotype hémorragique sévère, un traitement prophylactique peut donc être nécessaire. La posologie de la prophylaxie suggérée est de 20 mL/kg de PFC 2 fois par semaine (Tableau 7)^{52,94,95}.

Indication	Taux de FV préconisé	Traitement et posologie
Chirurgie mineure ou hémorragie mineure	10 %	Acide tranexamique 1 g 3 à 4 fois/jour PFC 15-25 mL/kg à disposition en cas d'hémorragie per-ou post-opératoire ou avant la chirurgie
Chirurgie majeure ou hémorragie majeure	15-25 %	15-25 mL/kg de PFC avant la chirurgie, puis 10 mL/kg toutes les 12 h selon dosage résiduel du FV ± transfusion plaquettaire
Traitement prophylactique	10 %	20 mL/kg de PFC 2 fois par semaine

Tableau n° 7 : Synthèse des modalités de traitement (adapté de Tabibian et al.⁹⁵)

6.7.6 Complications du traitement

Non spécifiques :

L'ensemble des complications possibles est reprise dans les recommandations de l'HAS sur la transfusion de Plasma Thérapeutique¹⁰⁵. On peut citer :

- Surcharge volumique (faible concentration du FV dans le plasma nécessitant des volumes de PFC assez importants et/ou des transfusions itératives),
- Réactions d'hypersensibilité immédiate,
- Risque de transmission d'agents infectieux, même s'il est considéré comme négligeable avec l'ensemble des PFC actuellement commercialisés, certains auteurs recommandent l'utilisation en première intention du PFC sécurisé par traitement physico-chimique^{52,94,95}.

Spécifiques :

Dans de rares cas de patients atteints d'un déficit sévère en FV la survenue d'un allo anticorps anti-FV a été décrite^{95,100,101}.

6.8 Suivi

Le suivi consiste à évaluer l'efficacité du traitement, les modalités de mise en œuvre à domicile ainsi que la survenue éventuelle de complication (cf. chapitre Général page 17).

7. Déficit en Facteur VII

7.1 Physiopathologie

Le FVII ou Proconvertine est une glycoprotéine plasmatique vitamine-K-dépendante synthétisée par le foie. La protéine mature est gamma-carboxylée. Sa concentration plasmatique est 10 fois inférieure à celle des autres facteurs vitamine-K-dépendants et sa demi-vie est extrêmement courte (4 à 6 heures). Chez les sujets normaux, 1 % de FVII circule en permanence sous forme activée, hautement résistante aux inhibiteurs plasmatiques des protéases. Le complexe FVIIa-FX déclenche la cascade de la coagulation in vivo, activant directement le FX ou le FIX aboutissant in fine à la génération de thrombine et de fibrine. Le taux de FVII à la naissance est physiologiquement abaissé (30-50 % de la normale) et augmente pendant la grossesse.

La fréquence du déficit constitutionnel en FVII est d'environ 1/500 000 (beaucoup plus rare pour les formes sévères) dans la population générale caucasienne mais est bien supérieure dans les pays où les mariages consanguins sont traditionnels. Ces déficits forment un groupe hétérogène tant sur le plan phénotypique que génotypique^{106,107}.

7.2 Génétique

Les déficits constitutionnels en FVII sont de transmission autosomique récessive. Le gène codant le FVII (gène *F7*) s'étend sur 12 800 bases sur le chromosome 13 en position q34qter9. Les séquences codantes se répartissent en 9 exons avec une grande similitude avec les autres facteurs vitamine K dépendants¹⁰⁸.

Le spectre mutationnel est large. Plus de 200 mutations différentes du gène *F7* ont été répertoriées dans la littérature et les banques de données (base UMD_F7: http://www.umd.be/F7/W_F7/index.html et base EAHAD-DB <http://f7-db.eahad.org/>).

Tous les types de mutations sont représentés : mutations faux-sens qui sont les plus fréquentes, mutations stop ou non-sens, mutations des sites consensus d'épissage, délétion, insertion décalant ou non le cadre de lecture, mutations des sites de liaison des facteurs de transcription au niveau du promoteur et plus rarement de grands réarrangements géniques¹⁰⁹. Ces derniers peuvent altérer le gène *F10* adjacent et conduire à des déficits combinés en FVII et FX¹¹⁰.

Il n'existe pas de corrélation claire entre le génotype et le phénotype, à l'exception des tableaux d'hémorragies intra-cérébrales néonatales pour lesquelles on trouve sur les deux allèles des mutations de type mutation stop, mutation décalant le cadre de lecture, mutations de la région promotrice altérant les sites de liaison des facteurs de transcription, mutations des sites consensus d'épissage et mutations impliquant des résidus essentiels à la fonction du FVIIa (acides aminés du site catalytique, du site d'activation ou formant l'unique pont disulfure entre les chaînes légères et lourdes du FVIIa)¹⁰⁹. Ces génotypes sont associés à un groupe très particulier de patients pour lesquels un traitement prophylactique à long terme doit être envisagé et un diagnostic prénatal proposé (se reporter aux chapitres correspondants).

Par ailleurs, six polymorphismes intra-géniques dont les rs5742910, rs561241, rs6046 en déséquilibre de liaison, sont décrits pour moduler les taux de FVII:C circulant. Leur effet se surajoute à celui des mutations

précédemment décrites¹¹¹. Ils pourraient expliquer près de 40 % des cas de déficit modéré en FVII soit associé à un variant pathogène hétérozygote soit isolément¹¹².

Cette hétérogénéité génétique associant mutations et polymorphismes modulateurs, accentue la complexité des génotypes F7 et leur interprétation.

Un DPN peut être proposé à une famille ayant un premier enfant atteint de manifestations extrêmement sévères à type d'hémorragies intracérébrales néonatales ou d'hémarthroses à répétition^{113,114}. En l'absence d'un premier enfant atteint, il faut rester prudent, et à l'exception de cas très particuliers, ne pas proposer de DPN¹¹⁵. En effet, de nombreux patients porteurs d'un déficit constitutionnel très profond en FVII sont asymptomatiques et ont une existence tout à fait normale.

7.3 Circonstances de découverte

Le déficit constitutionnel en FVII peut être découvert :

- Lors de l'exploration d'un syndrome hémorragique spontané, traumatique ou post opératoire, les tableaux cliniques associés au déficit constitutionnels en FVII étant très variables,
- Lors d'une enquête familiale,
- Fortuitement au cours d'un bilan d'hémostase pré-opératoire ou d'une hospitalisation.

L'âge de découverte est extrêmement variable, des premières semaines de vie à des âges avancés.

7.4 Manifestations cliniques

Le tableau clinique est extrêmement variable avec des formes totalement asymptomatiques (30 % des patients) jusqu'à des tableaux extrêmement sévères mettant en jeu le pronostic vital. Le taux de FVII plasmatique n'étant généralement pas corrélé à la sévérité du syndrome hémorragique, on ne classe pas les patients selon leur taux de FVII mais plutôt selon le degré de sévérité de la symptomatologie hémorragique.

Classification des manifestations hémorragiques :

Deux classifications cliniques sont généralement retenues^{37,116} :

- Une proposée par l'équipe du Pr Mariani en 4 groupes : sévères, modérés, minimes ou asymptomatiques prenant en compte le nombre d'événements hémorragiques plus que leur caractère déclenchant,
- Une proposée en 2012 par Peyvandi et al à partir des données du registre européen des déficits rares hémorragiques (ERRBD) :

- Déficit sévère (FVII < 10 %) associé à un saignement majeur (cérébral, gastro-intestinal ou hémarthrose) spontané,
- Déficit modéré (FVII 10-20 %) : saignement mineur (3 symptômes hémorragiques sauf ceux définis dans la forme sévère) spontané,
- Déficit mineur (FVII > 20 %) : pauci-symptomatique (un ou 2 symptômes sauf ceux définis dans la forme sévère) ou asymptomatique.

Plus récemment, en 2017, une autre classification propose un risque élevé lorsque le taux de FVII est < à 2 % avec une histoire personnelle et familiale hémorragique sévère positive, un risque faible pour des taux > à 20 % sans histoire personnelle et familiale hémorragique sévère¹¹⁷. Mais cette classification ne propose pas de stratégie pour les taux entre 2 et 20 %.

Sévérité des manifestations hémorragiques :

- Formes cliniques sévères :

- . Une forme engageant le pronostic vital, caractérisée par des hémorragies intracérébrales récurrentes dès les premières semaines de vie et par des taux de FVII extrêmement bas (< 1-2 %) et un génotype *F7* bien particulier avec des mutations particulières sévères sur les deux allèles (se reporter au paragraphe génétique). Les hémorragies cérébrales représentent 2,5 % des formes sévères,
- . Une forme un peu plus tardive lors de l'acquisition de la marche, caractérisée par des hémarthroses récidivantes avec évolution possible vers une arthropathie chronique semblable à celle observée dans l'hémophilie. Les taux de facteur VII sont habituellement retrouvés inférieurs à 10 %, même si des valeurs de FVII entre 10 et 20 % ont été parfois rapportées,
- . Une forme avec des hémorragies sévères gastro-intestinales.
- . Bien que très souvent cités dans la littérature, ces deux derniers tableaux sont rares, inférieur à 10 % des formes symptomatiques.

- Forme cliniques modérées :

Les formes les plus fréquemment rencontrées sont plus modérées et d'apparition plus tardive au cours de la vie. Elles comprennent des hémorragies cutanéomuqueuses (épistaxis (60 %), ecchymoses (34 %) gingivorragies (34 %) et/ou des complications hémorragiques post-chirurgicales (50 à 60 % des cas)). Les saignements gynécologiques lors de la ménarche sont un point d'appel diagnostique fréquent (12 %) du déficit en FVII chez les adolescentes¹¹⁸, les ménorragies sont présentes chez 50 à 69 % des femmes. Il est aussi décrit des saignements et/ou anémies sévères du post-partum, des ruptures de kystes hémorragiques, des hémopéritonées notamment chez les patientes homozygotes. Globalement, les femmes ont une sévérité des signes hémorragiques plus importantes que les hommes, les saignements cutanéomuqueux sont prédictifs des saignements gynécologiques¹¹⁸.

- Formes totalement asymptomatiques :

Enfin, largement sous-estimées, il existe des formes totalement asymptomatiques chez des patients avec un taux d'activité FVII parfois inférieur à 10 %, voire dans certains cas inférieur à 1 %¹¹⁶. On rapporte même des cas d'actes chirurgicaux sans traitement substitutif n'ayant entraîné aucune manifestation hémorragique^{119,120}. Dans les données combinées des 2 registres IRF7 et STER non indépendants (l'objectif d'IRF7 est de décrire le phénotype clinique et les mutations génétiques, STER décrivant les modalités thérapeutiques et le suivi), 88 % des patients ne saignant pas sur une période de 9 ans restent asymptomatiques alors que 83 % des patients avec un profil hémorragique ont des saignements récidivants¹²¹.

- Formes présentant des thromboses :

Enfin, certains patients présentent paradoxalement, des thromboses intéressant les territoires veineux ou artériels associées ou non à des manifestations hémorragiques. Il n'a pas été montré de lien direct entre le déficit en FVII et ces thromboses. Bien qu'il existe des thromboses spontanées¹²², on retrouve fréquemment des facteurs de risque ou circonstances prothrombotiques associés. Il est important de retenir qu'un déficit en FVII n'est pas protecteur vis-à-vis du risque de thrombose.

7.5 Diagnostic

Le diagnostic biologique repose sur le dosage fonctionnel spécifique du FVII en cas de diminution isolée du TP. La mesure chromométrique de l'activité du FVII tient compte du FVII zymogène et du FVII activé.

Les valeurs normales se situent classiquement entre 70 et 140 % selon les laboratoires :

- **En cas de taux de FVII < 20 %**, le risque hémorragique est variable mais peut être sévère. Dans certains cas, une analyse génétique peut aider à apprécier le risque hémorragique (cf. chapitre Génétique).
- Au-delà de 20 %, les signes hémorragiques sont plus rares et le plus souvent modérés^{71,76,78}.

La grande particularité du déficit en FVII est qu'il n'est pas rare d'observer d'importantes variations du taux de FVII selon que le dosage ait été effectué avec une thromboplastine d'origine humaine ou animale. Si certains préconisent d'utiliser une thromboplastine d'origine lapine pour dépister les déficits en FVII, les taux obtenus avec la thromboplastine humaine sont les mieux corrélés avec le phénotype clinique hémorragique. Les patients porteurs de ces variants FVII étant le plus souvent asymptomatiques^{123,124}. Il est donc recommandé d'utiliser une thromboplastine d'origine humaine recombinante ou d'extraction pour caractériser les déficits constitutionnels en FVII avant un geste invasif¹²⁵.

Le dosage du FVII antigène n'est pas nécessaire pour poser le diagnostic ni assurer la prise en charge thérapeutique des patients¹²⁶. Il reste intéressant pour le biologiste moléculaire permettant une meilleure interprétation des corrélations génotypes-phénotypes.

Le diagnostic moléculaire est recommandé en cas de déficit cliniquement sévère pouvant conduire à un DPN dans certains cas d'hémorragies intracérébrales récurrentes. Toutes les autres indications ainsi que les laboratoires réalisant le génotypage sont précisées dans les arbres décisionnels de l'association nationale des praticiens de génétique moléculaire ANPGM : https://anpgm.fr/media/documents/anpgm_135-deficits_constitutionnels_rares_en_facteurs_de_coagulation.pdf.

7.6 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se fait avec les déficits acquis en FVII généralement évoqués par la présence d'une pathologie associée (sepsis, hépatopathies, pathologies auto-immunes). Un déficit acquis isolé en FVII le plus souvent supérieur à 20 % peut s'observer au décours d'infections sévères, la diminution isolée du FVII disparaissant rapidement après correction du sepsis^{127,128}.

Plus rarement le déficit peut être consécutif à la présence d'anticorps auto-immuns dirigés contre le FVII. Seuls quelques cas ont été rapportés dans la littérature (carcinome bronchique, aplasie médullaire chez un sujet porteur du virus VIH).

En raison de la courte demi-vie du FVII, le diagnostic différentiel peut se faire également lors des phases débutantes d'une insuffisance hépato-cellulaire et/ou d'une hypo ou avitaminoses K. Cependant, l'apparition rapide d'autres déficits en facteurs permet de réorienter le diagnostic rapidement.

7.7 Prise en charge

Selon le type de déficit en FVII et d'évènement clinique, la prise en charge thérapeutique des patients est variable allant de l'abstention thérapeutique à la mise en œuvre de traitements non spécifiques ou spécifiques. Le traitement repose donc sur le remplacement du facteur manquant et/ou sur l'utilisation de traitements hémostatiques dits non spécifiques tels que l'acide tranexamique ou les traitements hormonaux, lorsque le saignement est modéré ou muqueux. L'utilisation de ces derniers doit être discutée en fonction de la situation clinique avant d'avoir recours au traitement substitutif.

7.7.1 Traitement

Traitements spécifiques :

En France, aujourd'hui, la prévention et le traitement des saignements utilise le rFVIIa, Novoseven® (cf. tableau dans chapitre Outils thérapeutiques). L'efficacité et la sécurité d'utilisation ont été décrites essentiellement à partir des données du registre STER (*Seven Treatment Evaluation Registry*) dans le contexte du traitement d'épisodes hémorragiques spontanés¹²⁹, de chirurgies majeures¹³⁰, de procédures invasives¹³¹ et de prophylaxie à long terme¹³² (Tableau 9).

Immuseven® FVII plasmatique fait l'objet d'une ATU nominative ; il peut être proposé en cas de contre-indication au rFVIIa (cf. tableau dans chapitre Outils thérapeutiques). Son efficacité est similaire à celle du rFVIIa¹²⁹. Chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adulte, la dose requise est de 10 UI/kg toutes les 6 à 8 heures (cf. tableau Outils thérapeutiques). La surveillance est surtout clinique, des dosages de FVII peuvent être proposés avec des valeurs cibles d'au moins 20 % en fonction des situations cliniques.

Traitements non spécifiques :

Des traitements non spécifiques peuvent être utilisés, ces derniers sont présentés dans le chapitre Outils thérapeutiques.

7.7.2 Accidents hémorragiques

Il est proposé en cas de saignement mineur chez les patients à haut risque hémorragique et pour tous les saignements chez les patients à faible risque hémorragique d'utiliser l'acide tranexamique à 15-20 mg/kg ou 1 g 4 fois par jour⁵².

Pour les saignements majeurs chez tous les patients, il est proposé le rFVIIa à la dose de 15 à 30 µg/kg répétée si nécessaire toutes les 4 à 6 heures le premier jour puis espacées toutes les 8 à 12 h ultérieurement. Au moins 3 injections sont recommandées. Ces schémas reposent sur des premières données de 1999 où la réponse était excellente chez 14 patients sur 15 avec hémarthroses pour des doses de 14,2 à 30 µg/kg¹³³.

Les données de STER divisés en catégories montrent qu'une dose intermédiaire 60 µg/kg unique traite efficacement les hémarthroses, les hématomes musculaires, les épistaxis et les gingivorragies. Pour les ménorragies, un ou plusieurs jours de traitement sont nécessaires (1 à 14 j)¹²⁹.

7.7.3 Chirurgie

Les saignements chirurgicaux dans ce contexte sont fréquemment rapportés dans la littérature, notamment dans une étude française¹²⁰. Les saignements surviennent le plus fréquemment dans les 24 premières heures postopératoires. Le taux minimal pour prévenir un saignement en situation chirurgicale n'est pas clairement défini⁶⁴.

Les recommandations pour un traitement préventif en contexte chirurgical sont basées sur des avis d'experts à partir de cas rapportés et de registres. Le protocole est semblable à celui des traitements des accidents hémorragiques.

Deux éléments sont à considérer : le risque propre au patient et le risque hémorragique propre au geste chirurgical⁵².

- Pour la chirurgie mineure
 - o chez les patients à haut risque hémorragique, l'acide tranexamique à la dose de 15-20 mg/kg chez l'enfant ou 1 g fois 4 par jour chez l'adulte peut être suffisant. L'intérêt d'un traitement par rFVIIa peut être discuté au cas par cas, selon les posologies de la chirurgie majeure,
 - o chez les patients à faible risque, y compris les asymptomatiques, il est suggéré d'utiliser l'acide tranexamique aux mêmes doses.
- Pour la chirurgie majeure
 - o chez les patients à haut risque hémorragique, il est proposé le rFVIIa à la dose de 15 à 30 µg/kg répétée si nécessaire toutes les 4 à 6 h au moins 3 injections⁵². Les 24 premières heures sont particulièrement importantes¹¹⁷.

- chez les patients à faible risque hémorragique, y compris les asymptomatiques, il est suggéré d'utiliser l'acide tranexamique aux mêmes doses. L'intérêt d'un traitement par rFVIIa peut être discuté au cas par cas, selon les posologies de la chirurgie majeure.

En cas d'utilisation du rFVIIa, la durée du traitement préventif peut être très variable de 24 heures à plusieurs jours :

- Jusqu'à cicatrisation pour les chirurgies majeures,
- Jusqu'à 2 ou 3 jours pour des gestes mineurs¹³⁴.

7.7.4 Grossesse

Le taux de FVII augmente pendant la grossesse. Une augmentation est possible à partir du 2^{ème} trimestre chez les patientes ayant des formes modérées ou mineures mais pas chez celles ayant des formes sévères¹³⁵. Les patientes sont à risque d'hémorragies anténatales et d'hémorragies de la délivrance (cf. chapitre Signes cliniques).

- Pendant la grossesse

Il n'y a habituellement pas d'indication à un traitement préventif pendant la grossesse, seuls de rares cas ont été rapportés chez des patientes très symptomatiques¹³⁶.

- Anesthésie péridurale

A notre connaissance, il n'y a pas de donnée chez les femmes porteuses d'un déficit en FVII. Dans les recommandations anglaises du UKHCDO et du RCOG publiées en 2017, l'anesthésie péridurale, la thromboprophylaxie et les AINS doivent être contre-indiqués chez les patients ayant un déficit sévère, devant l'impossibilité de garantir une normalisation de l'hémostase même avec un traitement. Une autorisation au cas par cas pourrait être discutée après un traitement substitutif adéquat sans mention d'un taux minimal¹³⁷.

- Accouchement

Comme pour la chirurgie, la stratégie est basée sur l'histoire personnelle hémorragique et/ou le taux de facteur (tableau 8). Il y a très peu de données concernant l'utilisation du rFVIIa dans ce contexte. Le traitement substitutif n'est donc pas systématique¹³⁸. L'accouchement est classiquement assimilé à un acte chirurgical, les posologies de 15 à 30 µg/kg peuvent s'appliquer. L'administration est proposée 30 à 60 minutes avant la césarienne ou pendant le travail au moment de la dilatation complète. En cas de césarienne, discuter ensuite l'utilisation de NovoSeven® (15-30 µg/kg toutes les 4 à 6 heures pendant 3 jours).

Au-delà de 20 %, les recommandations anglaises ne proposent pas de traitement (Tableau 8).

	Critères	Schéma thérapeutique (médicament et dose)	Durée du traitement
--	----------	--	---------------------

UKHCDO&RCOG, 2017	< 20% au 3 ^{ème} trimestre > 20% au 3 ^{ème} trimestre	rFVIIa 15-30 µg/kg toutes les 4 à 6 h Uniquement en cas de saignement anormal : - Si saignement mineur : acide tranexamique 15-20 mg/kg ou 1g 4 fois par jour - Si saignement sévère : rFVIIa 15-30 µg/kg toutes les 4 à 6 heures, min 3 doses	Au moins 3 ou 5 jours (si césarienne)
-------------------	--	---	---------------------------------------

Tableau n° 8 : Recommandations ou propositions de recommandations thérapeutiques pour la prise en charge des déficits en FVII lors d'un accouchement selon Kreuziger et al¹³⁸.

La prophylaxie anti-thrombotique n'est pas systématiquement rapportée dans les études. Le bénéfice-risque doit être évalué au cas par cas en fonction de l'ensemble des facteurs de risque.

Comme le déficit en FVII est de transmission autosomique récessive, les enfants d'une patiente atteinte sont habituellement hétérozygotes et donc asymptomatiques. Il est cependant nécessaire de s'assurer qu'il n'existe pas de lien de parenté avec le conjoint, ni qu'il est lui-même porteur d'un déficit en FVII afin d'évaluer le risque potentiel d'un déficit plus sévère chez l'enfant à naître et de pouvoir autoriser les manœuvres obstétricales instrumentales et le monitoring foetal invasif lors de l'accouchement.

En cas de consanguinité, le risque du foetus dépend du statut génétique des deux parents. Il est préférable d'éviter les manœuvres obstétricales instrumentales et le monitoring foetal invasif et un dosage du FVI est à réaliser au sang du cordon

7.7.5 Prophylaxie

Les patients avec un déficit en FVII cliniquement sévère ont une symptomatologie souvent précoce, des taux diminués ou très diminués et des anomalies génétiques importantes (cf. chapitre Génétique). Ils représentent 10 % des patients déficitaires en FVII pour lesquels une prophylaxie apparaît comme une option adaptée. Mais la demi-vie du FVII et du FVIIa étant inférieur à 3 heures, la prophylaxie à long terme est considérée comme un challenge. A partir de cas rapportés, du registre STER, des modalités de prophylaxie ont été proposées^{52,131,139,140}. Les indications sont similaires pour tous les articles, les schémas thérapeutiques **utilisent le FVII plasmatique à la dose de 10 à 30 UI/kg ou le rFVIIa à la dose de 20 à 30 µg/kg deux ou trois fois par semaine** et sont efficaces. Seul le groupe anglais UKHCDO proposent des recommandations gradées avec la mise en place d'une prophylaxie à long terme chez les patients ayant une histoire hémorragique personnelle ou familiale sévère ou un taux de FVII inférieur à 1 % avec 20-40 µg/kg de rFVIIa trois fois par semaine avec adaptation. Chez le nouveau-né sans histoire personnelle ou familiale hémorragique, si le taux de FVII est entre 1 et 5 %, ces auteurs proposent une prophylaxie à court terme de 6 à 12 mois⁵².

Les ménorragies peuvent être une indication de « prophylaxie » avec administration systématique le premier ou les 2 premiers jours des règles permettant une réduction du saignement de 80 %¹¹⁸.

Contexte	Durée de traitement en jours (extrêmes)	Dose totale jour rFVIIa en µg/kg, médiane (extrêmes)	Dose totale rFVIIa en µg/kg, médiane (extrêmes)
----------	---	--	---

Saignement spontané*	1 (1-14)	80 (35-210)	60 (10-3600)
Chirurgie majeure	3.5 (1-16)	31.9 (12-120)	18.7 (6.5-87)
Chirurgie mineure	1 (1-4)	20 (7.2-30)	20 (19-60)
Prophylaxie	2 à 3 fois/semaine		90 (30-120) (dose totale par semaine)

* toutes localisations confondues

Tableau n° 9 : Principales données du traitement par rFVIIa à partir des données du registre STER (d'après Napolitano et al¹¹⁷)

7.7.6 Complications du traitement

Elles sont rares. Elles sont de 2 types, inhibiteurs et thromboses. Elles sont essentiellement décrites dans l'analyse systématique des événements indésirables du registre STER^{141,142}. L'incidence cumulée est de 2,2 % (0,6-3,9 %). Les auteurs soulignent le rôle de la chirurgie dans la survenue des événements indésirables avec un risque de complications multiplié par 2,5 (0,97-6,54, p=0,05)¹⁴¹.

- Inhibiteurs :

Dans le cadre du protocole du registre STER, la recherche d'inhibiteurs a été réalisée avant l'administration du traitement substitutif, à J30 et en cas de suspicion clinique chez les patients dont le taux de FVII était inférieur à 4 %. Deux analyses spécifiques des effets secondaires dans le registre STER rapporte 4 cas soit 1,8 %, (3 inhibiteurs chez des enfants avant l'âge de 6 mois, l'autre au décours d'une chirurgie mineure, fort répondeurs (5,5 à 72 UB/mL)). Aucune réaction d'anaphylaxie n'a été rapportée. La prophylaxie a été continuée sans problème particulier^{141,142}.

- Thromboses :

Trois cas de thromboses, soit 1 % (3/313) des traitements, chez des patients ayant un déficit en FVII et recevant du NovoSeven® notamment au cours d'une chirurgie (J8 de l'évacuation d'un hématome intracérébral, J1 d'une prothèse totale de genou et J30 d'une transplantation rénale) ont été rapportés ; les patients avaient respectivement 8, 23 et 53 ans : il s'agit de 2 accidents vasculaires cérébraux et une thrombose veineuse superficielle¹⁴¹. Aucune relation n'a pu être établie entre la dose ou l'âge et l'évènement thrombotique. Il n'y a pas d'argument pour proposer une thromboprophylaxie chez ces patients d'après les auteurs. Il n'a pas été rapporté d'évènements thrombotiques lors de l'utilisation de rFVIIa au cours d'un accouchement.

7.8 Suivi

Le suivi consiste à évaluer l'efficacité du traitement, les modalités de mise en œuvre à domicile ainsi que la survenue éventuelle de complication (cf. chapitre Général page 17). En termes, d'éducation thérapeutique une attention particulière sera portée sur le risque élevé de localisation hémorragique cérébrale, sur le risque de ménorragies dès la puberté surtout chez les filles ayant présenté des premiers saignements cutanéomuqueux sur déficits en FVII sévères¹¹⁸ et sur le risque d'arthropathie.

8. Déficit en Facteur X

Le déficit en FX ou Facteur Stuart, est une pathologie hémorragique constitutionnelle rare, de transmission autosomique récessive. Son incidence est estimée à 1/1 000 000 d'habitants. Il est principalement observé dans les pays où la consanguinité est élevée. Le phénotype hémorragique est variable, les patients atteints pouvant être a- ou peu symptomatiques ou présenter des symptômes hémorragiques graves menaçant le pronostic fonctionnel et/ou vital dans les déficits sévères. Il existe une corrélation médiocre entre la

symptomatologie hémorragique et la sévérité du déficit en FX. Vingt-sept cas sont répertoriés dans le registre FranceCoag (critère d'inclusion : FX < 10 %).

8.1 Physiopathologie

Le FX est une sérine protéase synthétisée par le foie circulant sous forme de précurseur dans le plasma. Sa demi-vie plasmatique est de 40-60 h. Le FX est un facteur de coagulation vitamine K dépendant. Son taux à la naissance est d'environ 40 %^{83,143}. A partir de l'âge de 3 mois, les taux adultes (70 à 140 %) sont souvent atteints. Il n'y a pas de modification du taux de FX pendant la grossesse.

Le FX est une glycoprotéine de 59 kDa. La forme mature possède 2 chaînes légères et 2 chaînes lourdes qui sont liées par des liaisons covalentes. Le FX peut être directement activé par le complexe FT et FVII activé (FT-FVIIa) ; Lorsque le TFPI se lie au complexe FT-FVIIa-FX pour réguler l'activation du FX par cette voie, seul le complexe FVIIIa-FIXa peut continuer à activer le FX. Les deux voies d'activation sont dépendantes de calcium. Le FXa amplifie d'une part la génération du FVIIa et il est le principal activateur de la prothrombine. A la fin de la phase de l'initiation de la coagulation, l'activation des FVIII et FV par les premières traces de thrombine accélère la coagulation. Le FXa avec son cofacteur, le FVa, en présence de phospholipides et du Ca²⁺ forme le complexe prothrombinase pour générer massivement de la thrombine. Le complexe prothrombinase active la prothrombine environ 280 000 fois plus que la FXa seul pour générer de la thrombine. L'action des complexes FIXa-FVIIIa, puis des complexes FXa-FVa permet l'amplification de la génération de thrombine.

8.2 Génétique

Le gène du FX (gène *F10*) se trouve sur le bras long du chromosome 13 (13q34), proche du gène du FVII. Il est composé de 8 exons qui se trouvent sur un gène d'une taille d'environ 27 kb. Le gène du FX est très semblable dans sa structure et organisation avec des gènes d'autres facteurs de coagulation vitamine K dépendants. Les mutations qui causent un déficit en FX peuvent survenir dans tous les exons, néanmoins une grande partie des mutations survient dans l'exon 8^{144,145}. La plupart des mutations décrites sont des mutations ponctuelles, en grande partie situées dans les domaines catalytiques des exons 2, 7 et 8. Il peut également s'agir de délétions ou insertions, mutations ponctuelles, mutations non-sens, mutations sur le site d'épissage ou avec un décalage du cadre de lecture.

8.3 Circonstances de découverte

Le déficit en FX peut être découvert à la suite de manifestations hémorragiques, souvent précocement durant l'enfance en cas de déficit sévère, ou plus tardivement, lors de l'exploration d'un bilan d'hémostase perturbé ou lors d'une enquête familiale.

8.4 Manifestations cliniques

Une corrélation entre la sévérité des symptômes hémorragiques et du taux plasmatique du FX peut être observée, mais elle est moins systématique que chez les sujets atteints d'une hémophilie A ou B¹⁴⁶. Bien que les symptômes hémorragiques puissent survenir à tout âge, les manifestations hémorragiques sévères comme une hémorragie intracérébrale ou un saignement du cordon ombilical peuvent survenir dès la période néonatale chez les sujets atteints d'un déficit sévère en FX^{145,147}. Les sujets atteints d'un déficit modéré en FX (FX = 1-5 %) présentent le plus souvent des hémorragies post-traumatiques et/ou post-opératoires ; les sujets atteints d'un déficit mineur (FX = 6-10 %) sont habituellement peu symptomatiques et peuvent présenter une tendance ecchymotique ou des ménorragies chez les femmes. Les symptômes les plus fréquemment observés, toute sévérité confondue, sont des saignements cutanéomuqueux (épistaxis, gingivorragies, hémorragies gastro-intestinales...). Environ 50 % des femmes présentent des ménorragies. Les hémarthroses récurrentes, observées dans les formes sévères du déficit en FX, peuvent provoquer une arthropathie sévère. Les patients symptomatiques sont habituellement homozygotes ou double-

hétérozygotes. Néanmoins, des complications hémorragiques ont été décrites chez les patients hétérozygotes¹⁴⁶.

8.5 Diagnostic

Le diagnostic doit être évoqué devant une diminution du TP et un allongement du TCA avec un fibrinogène normal. Dans le type III « Padua » le TCA est normal. La concentration de fibrinogène et le temps de thrombine sont normaux. Le diagnostic biologique d'un déficit en FX repose sur le dosage de l'activité fonctionnelle du FX.

Le dosage chromométrique du FX est actuellement automatisé. Un dosage antigénique par méthode immunologique permet de différencier le type quantitatif (type I) des types qualitatifs (type II et type III). Le dosage chromogénique du FX est fondé sur la mesure de l'activité enzymatique du FX en utilisant un substrat chromogène.

On peut distinguer plusieurs types de déficit en FX (Tableau 10) :

- Déficit de type I : déficit quantitatif (le taux d'activité du FX est équivalent au taux d'antigène du FX)
- Déficit de type II : déficit qualitatif (le taux d'activité du FX est inférieur au taux d'antigène du FX)
- Déficit de type III : déficit qualitatif avec des résultats discordants des différents tests biologiques
- Déficit de type IV : déficit concomitant du FX avec un autre déficit en facteur de coagulation, le plus souvent le FVII, secondaire à une anomalie du chromosome 13 (cf. déficit combiné en FVII+X).

Les déficits en FX symptomatiques ont souvent un **taux de FX inférieur à 10 %**. Au-delà de **20 %**, les patients sont souvent a- ou pauci-symptomatiques^{71,76,78,146,147}.

8.6 Diagnostic différentiel

Il est important de distinguer le déficit en FX constitutionnel d'un déficit acquis en FX qui peut être observé dans les situations suivantes :

- Atteintes hépatiques sévères (hépatites chroniques, cirrhose...),
- Hypovitaminose K ou traitement par anti-vitamine K (diminution de tous les facteurs de coagulation vitamine K dépendants),
- Amyloïdose (le FX est capable de se lier aux protéines amyloïdes),
- Diverses situations : myélomes, tumeurs, leucémie myéloïde aiguë, infection à mycoplasme pneumoniae, lèpre, exposition à certains médicaments (valproate, fongicides, amsacrine),
- Présence d'anticorps anti-FX spécifique ou associée à un lupus anticoagulant dans les situations particulières (brûlures, lèpre ou infections respiratoires)¹⁴⁵.
- Diminution artificielle du FX lors d'un dosage réalisé sous certains traitements (anticoagulants oraux direct).

Type		TP	TCA	Dosage chromogénique	Dosage antigénique (ELISA)
I		↓	↓	↓	↓
II		↓	↓	↓	N ou presque N
III	Friuli	↓	↓	↓	N ou presque N
	Padua	↓	N	↓	N ou presque N
	Melbourne	N	↓	↓	N ou presque N
IV		↓	↓	↓	↓

Tableau n° 10 : Classification des déficits en FX (d'après Dorgalaleh et al¹⁴⁸)

8.7 Prise en Charge

8.7.1 Traitement

Le traitement substitutif du déficit en FX repose le plus souvent sur l'utilisation de CCP. Cependant, une spécialité pharmaceutique (Coagadex[®] : facteur X plasmatique) a été approuvée par l'EMA en 2016^{149,150}. Le médicament est actuellement disponible en France dans le cadre d'autorisation d'importation. L'utilisation du PFC doit être réservée aux rares cas d'indisponibilité du CCP voire du FX (cf. chapitre Outils thérapeutiques).

Traitements non spécifiques :

Des traitements non spécifiques peuvent être utilisés, ces derniers sont présentés dans le chapitre « Outils thérapeutiques ».

8.7.2 Accident hémorragique

Le dosage de FX plasmatique n'est pas un reflet exact et précis du phénotype hémorragique des patients. La gravité de l'accident hémorragique est le critère principal qui guide le schéma thérapeutique prescrit plutôt que la sévérité du déficit. La demi-vie du FX est de 20 à 40 heures¹⁵¹. Des taux circulants de 20-25 % sont habituellement suffisants pour assurer une hémostase efficace, y compris dans la plupart des situations chirurgicales¹⁵².

CCP : 1 UI/kg de FX par kg augmente habituellement l'activité FX plasmatique de 1,8 % par rapport à la normale. En pratique, des doses plus faibles de CCP (10-15 UI/kg) que celle qui est habituellement prescrite pour les hémorragies induites par anticoagulants oraux (25 UI/kg), sont suffisantes pour corriger l'hémostase chez les patients ayant un déficit en FX⁵². Néanmoins, selon la gravité du saignement une dose plus importante de 25 à 60 UI/kg peut être prescrite¹⁵³ (cf. Tableau Outils thérapeutiques). La suite du traitement sera adaptée pour maintenir un taux de FX résiduel entre 10 et 20 % jusqu'à guérison.

FX d'origine plasmatique Coagadex[®] (BioProducts) :

La demi-vie du Coagadex[®] est de 29,4 heures. Les études cliniques de phase III ont démontré l'efficacité et l'innocuité du concentré de FX à la dose de 25 UI/kg pour le traitement à la demande et la prophylaxie de courte durée (cf. Tableau Outils thérapeutiques). Pour le traitement des épisodes hémorragiques, il est préconisé d'injecter 25 UI/kg de Coagadex[®] dès la survenue du premier signe d'hémorragie puis de renouveler les injections toutes les 24 heures jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie.

PFC : En cas d'utilisation de PFC la dose initiale recommandée est 10 à 20 mL/kg, suivie de doses de 3 à 6 mL/kg toutes les 12 à 24 heures avec un objectif de taux résiduel de FX entre 10 et 20 %^{154,155}. Il est recommandé d'utiliser du PFC sécurisé par inactivation virale^{52,146,148}.

8.7.3 Chirurgie

Traitement CCP : en cas d'intervention chirurgicale, une dose préopératoire de 10 à 25 UI/kg, selon le type de chirurgie, est le plus souvent suffisante^{52,156}. En cas de chirurgie d'urgence, si le patient est sous prophylaxie au long cours, il faudra adapter la dose et le rythme à l'intervalle de temps depuis la dernière injection reçue en prophylaxie par le patient. Néanmoins, selon le risque hémorragique de l'intervention chirurgicale une dose plus importante de 25 à 60 UI/kg peut être prescrite¹⁵³ (cf. Tableau Outils thérapeutiques). La suite du traitement sera adaptée pour maintenir un taux de FX résiduel entre 10 et 20 % jusqu'à cicatrisation.

Traitement par FX plasmatique (Coagadex[®]) :

En préopératoire, il faut calculer la dose de Coagadex[®] nécessaire pour augmenter le taux plasmatique de FX afin de le ramener dans les valeurs entre 20 et 50 % en fonction du risque hémorragique lié au geste. Les RCP du médicament préconisent une correction jusqu'à 70 à 90 %. Un contrôle rigoureux de la posologie et de la durée du traitement est particulièrement important en cas de chirurgie lourde. L'augmentation

souhaitée en FX correspond à la différence entre le taux plasmatique de FX du patient et le taux souhaité, et est basée sur la récupération observée correspondant à 2 % par UI/kg.

En postopératoire, il est nécessaire de prescrire une dose pour maintenir les taux plasmatiques de FX à une valeur minimale de 20 à 50 % jusqu'à ce que le patient ne présente plus de risque d'hémorragie dû à la chirurgie. Il est recommandé que les taux plasmatiques de FX post-administration soient mesurés pour chaque patient, avant et après la chirurgie, afin de garantir l'obtention et le maintien de taux hémostatiques.

8.7.4 Grossesse

La prise en charge de l'accouchement est similaire à celle d'une chirurgie.

Comme le déficit en FX est de transmission autosomique récessive, les enfants d'une patiente atteinte sont habituellement hétérozygotes et donc asymptomatiques. Il est cependant nécessaire de s'assurer qu'il n'existe pas de lien de parenté avec le conjoint, ni qu'il est lui-même porteur d'un déficit en FX afin d'évaluer le risque potentiel d'un déficit plus sévère chez l'enfant à naître et de pouvoir autoriser les manœuvres obstétricales instrumentales et le monitoring fœtal invasif lors de l'accouchement.

En cas de consanguinité, le risque du fœtus dépend du statut génétique des deux parents. Il est préférable d'éviter les manœuvres obstétricales instrumentales et le monitoring fœtal invasif et un dosage du FX est à réaliser au sang du cordon.

8.7.5 Prophylaxie

Il n'y a pas de recommandation précise pour une prophylaxie systématique chez les patients ayant un déficit sévère en FX. Cette approche thérapeutique est cependant conseillée, comme dans tous les déficits hémorragiques constitutionnels, chez les patients présentant des accidents hémorragiques spontanés récidivants ou graves, en particulier une HIC ou des hémarthroses récidivantes.

Les modalités du traitement prophylactique ne font pas encore l'objet d'un consensus international. Le type de médicament à privilégier, la dose ainsi que le taux résiduel souhaité pour une prophylaxie efficace ne sont pas clairement déterminés. La majorité de l'expérience rapportée en prophylaxie concerne les CCP¹⁵⁷⁻¹⁶⁵. La fréquence des injections de CCP varie entre 1 à 3 fois par semaine selon les cas avec des posologies entre 18 et 50,8 UI/kg¹⁶⁶. Chez 10 patients qui recevaient au moins 2 injections hebdomadaires de CCP, aucun n'a présenté de décès par hémorragie intracrânienne, un patient a eu une hémarthrose spontanée et deux autres des saignements mineurs alors que les patients qui étaient sous prophylaxie avec une injection par semaine de CCP ont présenté des récives hémorragiques graves avec deux décès par HIC. Ainsi la prophylaxie par CCP à une seule injection par semaine ne semble pas protéger efficacement contre le risque de saignement spontané grave. Si une prophylaxie par CCP est envisagée, un régime de 2 fois par semaine ou tous les 3 jours semble être plus efficace, avec l'objectif de maintenir le taux de FX supérieur à 10 UI/dL chez les adultes et supérieur à 20 UI/dL chez les enfants⁵².

Concernant la prophylaxie par Coagadex®, il n'y a que peu de données cliniques pendant de longues périodes de prophylaxie chez les adultes. La dose de 25 UI/kg deux fois par semaine est la dose initiale recommandée pour la prophylaxie chez les patients âgés de plus de 12 ans et la dose de 40 UI/kg deux fois par semaine pour les enfants de moins de 12 ans. Il est conseillé d'ajuster le schéma posologique en fonction de la réponse clinique et pour maintenir des taux minimaux de FX d'au moins 5 %. En raison de la variabilité inter-individuelle, il est recommandé de contrôler les taux résiduels de FX à intervalles réguliers, en particulier au cours des premières semaines de traitement ou après des modifications de posologie^{167,168}. La prophylaxie par le FX est l'option thérapeutique de choix chez les adultes ayant un risque thrombotique ou cardiovasculaire compte-tenu des accidents thrombotiques rapportés avec les CCP dans cette population.

8.7.6 Complications du traitement

Complications liées au traitement par CCP :

- Risque d'évènements thrombo-emboliques veineux (apport d'autres facteurs de coagulation que le FX),
- Apparition exceptionnelle d'un inhibiteur anti-FX.

8.8 Suivi

Le suivi consiste à évaluer l'efficacité du traitement, les modalités de mise en œuvre à domicile ainsi que la survenue éventuelle de complication (cf. chapitre général page 17).

9. Déficit Facteur XI

9.1 Physiopathologie

Le FXI, ou facteur Rosenthal, est une serine protéase synthétisée par les hépatocytes. La présence de FXI dans les plaquettes a également été rapportée¹⁶⁹. Sa demi-vie dans la circulation est estimée à environ 50 h. Dans les années 1990, la mise en évidence de l'activation du FXI par la thrombine dans un effet de rétro-activation positive a permis de proposer un modèle dans lequel, après inactivation par le TFPI du complexe FT-FVIIa-FXa, l'activation du FXI permettrait au niveau des plaquettes activées une augmentation de la génération de thrombine via le complexe « tenase », permettant la croissance du caillot. Il a par ailleurs été montré que le FXI inhibait la fibrinolyse de façon indirecte. En effet, la quantité de thrombine générée par le système FT-VIIa est insuffisante pour activer le TAFI (*Thombin-Activable Fibrinolysis Inhibitor*), la génération de thrombine via la rétro-activation positive du FXI permettrait l'activation du TAFI, assurant ainsi la protection du caillot de la fibrinolyse¹⁷⁰. Cela pourrait expliquer en cas de déficit en FXI, la prépondérance des saignements au niveau des tissus à haute activité fibrinolytique. Le FXI ne jouerait donc pas de rôle dans le déclenchement de la coagulation, mais permettrait de maintenir une génération de thrombine suffisante pour assurer la croissance et la stabilisation du caillot¹⁷¹.

9.2 Génétique

Le gène *F11*, codant le FXI, est situé sur le chromosome 4 (4q35), est constitué de 15 exons et s'étend sur 20 kb.

Dans la population générale, la prévalence des formes bi alléliques (homozygotes ou hétérozygotes composites) est estimée entre 1 et 10 pour 1 million. Dans ces cas, les taux seront inférieurs à 20 %. On attend chez les patients hétérozygotes des taux entre 20 et 60 %. Tous les domaines de la protéine sont concernés, et dans la population générale, les mutations sont le plus souvent privées. Plus de 244 mutations distinctes sont décrites (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php> ; accès 05 mai 2020), sans hot spot (cf. plus bas le détail des mutations).

Cependant, il existe des populations chez lesquelles le déficit en FXI est plus fréquent /

- Chez les juifs Ashkénazes, deux variations expliquent plus de 90 % des déficits. La fréquence des hétérozygotes est de l'ordre de 5 %, et celle des formes sévères est de 2,5 %. La première des deux mutations est Glu117Stop (p.Glu135*) ayant une fréquence allélique de 2,5 %, et la seconde mutation est Phe283Leu (p.Phe301Leu) avec une fréquence allélique de 2,5 %.
- Chez les basques une variation est particulièrement fréquente (Cys38Arg ou p.(Cys56Arg), fréquence allélique 0,5%), avec un effet fondateur¹⁷².

En Grande Bretagne une variation (p.Cys146* ; Cys128Stop) représente 10 % des mutations.

Les taux inférieurs à 20 % imposent de rechercher une variation homozygote (ou deux variations à l'état hétérozygote composite), alors que les taux entre 20 et 60 % résultent le plus souvent d'une hétérozygotie simple.

9.3 Circonstances de découverte

Le déficit en FXI peut être dépisté lors d'un bilan d'hémostase systématique par la mise en évidence d'un allongement isolé du TCA. Ces découvertes peuvent être très tardives, les exemples de déficits en FXI inférieurs entre 1-5 % découverts après la cinquantaine ne sont pas rares. Le déficit en FXI peut également être mis en évidence lors de l'exploration d'un syndrome hémorragique ou dans le cadre d'une enquête familiale^{173,174}.

9.4 Manifestations cliniques

Le déficit en FXI, y compris dans les formes sévères, constitue une pathologie modérée de l'hémostase¹⁷⁵. Il n'y a en effet pas de saignement spontané profond ni d'hémarthrose. On peut néanmoins rencontrer des épistaxis spontanées et des ménorragies. Les saignements sont essentiellement provoqués par des traumatismes ou par des gestes invasifs en particulier lorsqu'ils concernent des tissus à haute activité fibrinolytique (ORL, tractus uro-génital, muqueuse digestive ...). En revanche, la chirurgie orthopédique ou digestive est assez bien tolérée sans traitement préventif¹⁷⁶. Les hémorragies de la délivrance ne sont pas exceptionnelles^{177,178}.

La symptomatologie hémorragique du déficit en FXI est variable selon les patients et même chez un individu donné¹⁷⁹.

Cependant, les études israéliennes ont montré que les patients porteurs de mutation à l'état hétérozygote ont moins de risque hémorragique que les patients porteurs de mutation à l'état homozygote : dans une série de 94 interventions chirurgicales chez des patients hétérozygotes, l'incidence des saignements a été de 9,6 %. Une autre étude a montré que les patients présentant un déficit sévère ont un risque de saignement plus important que ceux présentant un déficit partiel avec un risque relatif à 13 pour les déficits sévères contre 2,6 pour les déficits modérés¹⁸⁰.

En revanche, les études anglaises et iraniennes ont retrouvé des incidences de saignements compris entre 48-60 % chez des patients hétérozygotes ainsi que des saignements spontanés^{173,181,182}.

Ces différences ne sont pas clairement expliquées mais pourraient être liées en partie à la variabilité de la définition d'un « saignement », ou à la présence d'autres anomalies associées de l'hémostase, en particulier un déficit en Facteur Willebrand. Parmi les facteurs confondants supplémentaires, beaucoup de gestes sont réalisés sous traitement anti-fibrinolytique, prévenant des complications potentielles. Même si d'une manière générale les patients souffrant de déficits quantitativement plus importants sont plus à risque de complications hémorragiques, il n'est pas rare de découvrir fortuitement à un âge avancé des déficits congénitaux sévères totalement asymptomatiques. Enfin, au sein d'une même famille des patients avec des taux équivalents peuvent être totalement asymptomatiques et d'autres être sujets à des saignements importants.

9.5 Diagnostic

Le diagnostic biologique du déficit en FXI repose sur des tests de routine simples. Le déficit isolé en FXI est mis en évidence par un allongement isolé du TCA. Tous les autres tests de la coagulation (TP, fibrinogène, temps de thrombine) sont normaux. Lorsque le déficit en FXI est identifié il peut être caractérisé par le dosage de l'antigène par test ELISA, permettant de différencier un déficit quantitatif d'un déficit qualitatif, éventualité beaucoup plus rare. Cependant, le résultat de ce test ne modifie pas la prise en charge et n'est donc indispensable en pratique courante.

La recherche d'un inhibiteur est à faire lors d'un diagnostic tardif sans antécédent familial, afin d'éliminer un déficit acquis.

- **Un déficit avec un taux de FXI < 15 % est la forme la plus à risque hémorragique,**
- **Au-delà de 15 %, les signes hémorragiques sont plus rares, bien que décrites par les équipes israéliennes.**

Par ailleurs, vu la variabilité de la symptomatologie, une exploration complète de l'hémostase avec en particulier un dosage du Facteur Willebrand est à faire lors de la mise en évidence d'un déficit en FXI.

Il a été montré que le test de génération de thrombine sur le plasma riche en plaquettes pourrait permettre de prédire le risque hémorragique¹⁸³, mais ce test n'est pas disponible en routine dans la majorité des laboratoires.

9.6 Diagnostic Différentiel

Des déficits acquis par auto-anticorps anti-FXI ont été décrits. Les étiologies retrouvées sont multiples : le lupus érythémateux disséminé, les hémopathies malignes, un cancer solide, les maladies inflammatoires de l'intestin. Les patients présentent généralement un TCA isolé et prolongé qui n'est pas corrigé par un mélange avec du plasma normal. La recherche d'inhibiteur anti-FXI permet le plus souvent de confirmer le diagnostic¹⁸⁴.

9.7 Prise en charge

9.7.1 Traitement

Le FXI plasmatique (HEMOLEVEN®) dont la demi-vie est d'environ 48 heures et dont l'administration d'une dose de 1 UI/kg augmente environ de 2 % le taux de FXI plasmatique¹⁸⁵.

Du fait des risques thrombotiques, de faibles doses (10-15 UI/kg) sont préconisées sans dépasser une dose supérieure à 30 UI/kg¹⁸⁶.

L'utilisation d'HEMOLEVEN® est préconisée dans la prévention des saignements dans certaines chirurgies chez les patients présentant un déficit sévère ou en traitement lors de complications hémorragiques (cf. tableau pour les Objectifs thérapeutiques), mais la balance bénéfique/risque, hémorragie/thrombose doit être toujours soigneusement évaluée avant utilisation^{52,21}.

Le PFC : Il apporte l'ensemble des protéines de la coagulation en particulier le FXI mais à des concentrations faibles. Il est admis que l'apport de 10 m/kg de PFC augmente d'environ 10 % l'activité plasmatique du FXI. Il est donc parfois nécessaire d'administrer d'importants volumes de PFC pour atteindre un taux de FXI plasmatique suffisant. Par ailleurs, comme pour tout produit sanguin labile, l'utilisation de PFC comporte un risque résiduel de transmission d'agents infectieux et de survenue de manifestations allergiques. Son administration reste néanmoins un traitement substitutif efficace et est le seul traitement disponible dans de nombreux pays.

L'acide tranexamique (Exacyl®) est particulièrement efficace dans la prévention ou le traitement de saignements des muqueuses, permettant dans ces situations d'éviter un traitement substitutif comme par exemple pour les extractions dentaires (cf. chapitre Outils thérapeutiques).

En cas d'inhibiteur anti-FXI, l'utilisation du rFVIIa (Novoseven®) a été rapportée dans plusieurs séries de cas de déficit en FXI¹⁸⁷.

9.7.2 Accident Hémorragique

Les accidents hémorragiques post-traumatiques nécessitent rarement de traitement substitutif. Ils feront appel à l'acide tranexamique seul en cas de saignement de faible abondance, tout particulièrement en cas de saignement impliquant des tissus à haute activité fibrinolytique (cf. chapitre Outils thérapeutiques).

En cas de saignement profond et/ou grave un traitement par FXI plasmatique ou par PFC est à envisager. La dose injectée aura pour objectif d'atteindre environ 30 % sans dépasser 50 % de FXI selon le type et l'intensité du saignement. **En cas d'utilisation d'HEMOLEVEN®, l'association avec l'acide tranexamique est à éviter à cause du risque de thrombose et doit être réservé aux patients n'ayant pas de risque vasculaire associé.** En raison de sa demi-vie et du risque thrombotique inhérent à son utilisation, il est recommandé de ne pas réinjecter ce médicament avant 24 h et seulement en cas de saignement majeur.

9.7.3 Chirurgie

Les gestes à risque faible ne nécessitent généralement pas de substitution et sont réalisés sous acide tranexamique lorsque la chirurgie impact des tissus à activité fibrinolytique.

Pour les gestes majeurs, selon le type de geste, le type de déficit et les antécédents du patient, un traitement substitutif peut être indiqué. La balance bénéfique risque doit toujours être évaluée en particulier lors de l'utilisation de FXI plasmatique. Le traitement, y compris dans les déficits sévères, n'est pas systématique en particulier pour les chirurgies orthopédiques ou les appendicectomies. Une thrombo-prophylaxie est à faire si un traitement substitutif est prescrit.

9.7.4 Grossesse

Les taux de FXI rapportés au cours de la grossesse sont variables selon les études et contradictoires, certaines montrent une augmentation, d'autre une diminution ou encore un taux inchangé. Il est cependant utile de contrôler le taux de FXI en fin de grossesse chez une femme ayant un déficit connu, d'autre part un déficit mis en évidence en fin de grossesse doit être confirmé en dehors de la grossesse.

Les hémorragies de la délivrance ne sont pas exceptionnelles^{177,178} et les études sur le risque hémorragique de la péridurale sont peu nombreuses et de mauvaise qualité, mais il n'a pas été rapporté de majoration des complications de la péridurale au cours de déficit en FXI¹⁸⁸. Cependant une enquête récente de la COMETH a montré que la péridurale lorsque le déficit en FXI est connu est systématiquement récusée pour les déficits inférieurs à 30 % voire 40 %¹⁸⁹.

Lors de l'accouchement, le traitement, y compris dans les déficits sévères, n'est pas systématique. Une thrombo-prophylaxie est à faire si un traitement substitutif est prescrit.

9.7.5 Prophylaxie

Une prophylaxie au long court n'est pas justifiée. Un traitement oestro-progestatif peut être proposé chez les femmes déficitaires avec ménorragies.

Pour les gestes majeurs (cf. 9.7.3 Chirurgie), selon le type de geste, le type de déficit et les antécédents du patient, un traitement substitutif peut être indiqué. La balance bénéfique risque doit toujours être évaluée en particulier lors de l'utilisation de FXI plasmatique. Le traitement, y compris dans les déficits sévères, n'est pas systématique en particulier pour la chirurgie orthopédique ou les appendicectomies. Une thrombo-prophylaxie est à faire si un traitement substitutif est prescrit.

9.7.6 Complications du traitement

- Accidents thrombotiques :

Il a été rapporté des complications thrombotiques graves voire mortelles, dans la grande majorité des cas chez des patients âgés ou présentant des facteurs de co-morbidité cardio-vasculaires¹⁹⁰.

- Inhibiteur :

Lors de traitement substitutif par HEMOLEVEN® ou PFC, le développement d'inhibiteur a été rapporté chez des patients présentant des taux de FXI inférieur ou égale à 1 %¹⁹¹. Le traitement substitutif doit être limité au maximum chez les patients ayant des déficits sévères en rapport avec un déficit homozygote pour la mutation Glu117* (Type II) car 1/3 d'entre eux développeront des inhibiteurs dès la première exposition au traitement. On ne sait pas si la même attitude devrait être adoptée chez les patients qui présentent à l'état homozygote ou hétérozygote composite des mutations non-sens (stop) ou des décalages du cadre de lecture. Le développement d'inhibiteurs après traitement substitutif doit être suspecté, lorsqu'un traitement bien conduit ne permet pas de stopper le saignement ou de normaliser le TCA et le taux de FXI.

9.8 Suivi

Le suivi consiste à évaluer l'efficacité du traitement, les modalités de mise en œuvre à domicile ainsi que la survenue éventuelle de complication (cf. chapitre général page 17).

10. Déficit en Facteur de la phase contact (Facteur XII, Prékallicroïne et Kininogène de Haut Poids Moléculaire)

10.1 Physiopathologie

Le système de la phase contact se compose de trois glycoprotéines, le FXII (anciennement facteur Hageman), la prékallicroïne (PK ou anciennement facteur Fletcher) et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM, anciennement facteur Fitzgerald ou facteur Flaujeac).

Le FXII, de synthèse hépatique, circule dans le plasma sous forme d'un zymogène de sérine protéase à chaîne unique de 80 kDa, à une concentration plasmatique moyenne est de 40 µg/ml. Sa demi-vie varie de 50 à 70 heures. La PK est également un zymogène de sérine protéase synthétisé par le foie, de 88 kDa qui circule dans le plasma sous forme libre (25 %) ou liée au KHPM (75 %). Sa concentration plasmatique moyenne est de 50 µg/ml et sa demi-vie est de 35 heures. Le KHPM, quant à lui, n'a pas d'activité enzymatique. Il est synthétisé par le foie et agit comme cofacteur lié à la PK ou au facteur XI (FXI). C'est une glycoprotéine de 120 kDa dont la concentration moyenne est de 80 µg/ml avec une demi- vie qui varie entre 48 et 72 heures.

En cas de lésion endothéliale, le FXII et le KHPM se fixent au sous endothélium en présence de zinc (Zn²⁺). Le FXII s'active en FXIIa au contact de surfaces électronégatives comme le collagène ou les polyphosphates (polyP) contenus dans les granules denses plaquettaires. Le FXIIa généré peut ensuite activer le FXI en FXIa et la PK en kallicroïne. Ce processus d'auto-activation du FXII est un phénomène lent qui est accéléré grâce à la kallicroïne qui va à son tour activer le FXII en FXIIa. La kallicroïne clive également le KHPM de part et d'autre son domaine D4, donnant forme à une chaîne légère et une chaîne lourde reliée par un pont disulfure. Cela va renforcer son affinité pour le sous-endothélium et libérer la bradykinine du KHPM qui est un peptide vasoactif puissant. La PK active également la pro-urokinase en urokinase qui est un activateur de la fibrinolyse.

La régulation négative de la phase contact se fait essentiellement grâce au C1 inhibiteur (C1Inh), qui est un inhibiteur de sérines protéases. Il agit comme un substrat suicide du FXII et de la PK en se fixant sur leurs

domaines catalytiques. L'antithrombine, l'alpha 2 macroglobuline et l'alpha 2 antiplasmine participent également à l'inhibition du FXII et de la PK.

Ces protéines jouent un rôle important dans l'inflammation et le tonus vasculaire, via l'activation du complément et la libération de la bradykinine. Elles interviennent également dans la modulation de la structure du caillot de fibrine en le stabilisant d'une part et en activant la fibrinolyse d'autre part¹⁹²⁻¹⁹⁵.

10.2 Génétique

Les déficits sévères en protéines de la phase contact sont rares et de transmission autosomique récessive. Le gène du FXII (*F12*) se situe sur le bras long du chromosome 5 (5q35.3) et contient 14 exons. Le gène de la prékallitréine (*KLKB1*) se situe sur le bras long du chromosome 4 (4q35.2), s'étend sur environ 30 kb et comprend 17 exons. Enfin, le gène de du KHPM (*KNG1*) se situe sur le bras long du chromosome 3 (3q27.3) et est composé de 11 exons.

10.3 Circonstances de découverte

Les déficits sévères en FXII, PK et KHPM, pour des raisons encore méconnues, ne s'accompagnent pas de symptomatologie hémorragique particulière. Leur découverte se fait donc de façon fortuite, devant un allongement isolé du TCA, corrigé par ajout de plasma témoin.

10.4 Manifestations cliniques

En 1991, Lämmle et al ont étudiés 74 patients de 14 familles connues pour avoir un déficit en FXII¹⁹⁶. Parmi eux, 18 avaient un déficit sévère (< 1 %) et aucun n'avaient de symptomatologie hémorragique.

En 2018, Girolami et al ont répertoriés 106 cas de déficits en PK dont seulement 11 avaient des manifestations hémorragiques¹⁹⁷. Les symptômes étaient à chaque fois modérés (ecchymoses faciles et épistaxis) à l'exception d'un patient chez qui des hémarthroses ont été décrites. Parmi ces 11 patients, plusieurs ont eu des chirurgies sans saignement particulier et certains avaient de l'hypertension artérielle qui est une étiologie connue d'épistaxis. Le patient avec des hémarthroses est un jeune enfant africain chez qui le diagnostic peut être remis en cause puisque le dosage du facteur XI n'a jamais été réalisé.

Très peu de cas de déficits en KHPM ont été répertoriés. Tous pointent le fait que les patients n'avaient aucune symptomatologie hémorragique¹⁹⁸⁻²⁰¹.

L'incidence des manifestations thrombotiques chez ces patients a aussi été sujette à débat. Plusieurs études ont été réalisées sur de faibles cohortes mais aucune ne démontre de réelle majoration d'évènements thromboemboliques chez ces patients²⁰².

10.5 Diagnostic

En cas de TCA allongé et en l'absence de déficit en FVIII, IX et XI et d'anticoagulant circulant lupique il n'y a pas de risque hémorragique ou thrombotique et aucune exploration complémentaire n'est justifiée.

Le diagnostic d'un déficit en facteur de la voie contact est un diagnostic biologique, de seconde intention. Le dosage des facteurs de la voie contact peut être demandé dans l'exploration d'un allongement isolé du TCA. Un allongement isolé du TCA doit tout d'abord faire suspecter un déficit en FVIII, IX ou XI puisqu'ils sont susceptibles d'entraîner des manifestations hémorragiques. En cas de manifestations thrombotiques, la recherche d'anticoagulant circulant de type lupique devra être envisagée. Enfin, le traitement par héparine, et surtout l'héparine non fractionnée, peut aussi entraîner un allongement isolé du TCA. Après avoir éliminé ces étiologies, les dosages spécifiques des FXII, PK et KHPM sont possibles. Pour ces 3

protéines, la méthode de dosage la plus utilisée est la méthode chromométrique. Les normes pour le FXII sont comprises entre 60 et 150 %, pour la PK entre 50 et 150 % et pour le KHPM entre 50 et 150 %.

En l'absence de ces dosages spécifiques, il est possible de réaliser un TCA avec une incubation à 37°C beaucoup plus longue (10 à 15 minutes). En cas de déficit en PK, cette incubation prolongée permet de raccourcir voire de normaliser le TCA. L'hypothèse avancée est liée au fait que l'auto-activation du FXII est un processus lent, accéléré par l'action de la kallibréine. Par conséquent une incubation prolongée permet de contourner ce déficit par auto-activation du FXII. Curieusement ce phénomène ne s'observe pas avec des plasmas déficitaires en KHPM²⁰³. Concernant le KHPM, l'allongement du TCA est important si le réactif utilisé contient de la silice ou du kaolin ; il est moindre si l'activateur utilisé est de l'acide ellagique.

10.6 Diagnostic différentiel

En pratique clinique, la question des diagnostics différentiels des déficits en facteurs de la voie contact se pose peu puisqu'ils sont caractérisés par un allongement isolé du TCA sans symptomatologie clinique hémorragique ou thrombotique. Les diagnostics différentiels sont toutes les autres causes d'allongement isolé du TCA à savoir l'hémophilie A (constitutionnelle ou acquise) et B, un déficit constitutionnel ou acquis en FXI ou un traitement anticoagulant, principalement l'héparine non fractionnée, bien que ces derniers induisent une symptomatologie hémorragique et la présence d'un anticoagulant-circulant de type lupique.

10.7 Traitement

Du fait de l'absence de symptomatologie hémorragique liée à ces déficits, même sévères, aucun traitement particulier n'est à mettre en place chez ces patients.

11. Déficit en Facteur XIII

11.1 Physiopathologie

Le déficit en FXIII représente en France 6 % des déficits rares, la prévalence dans le monde étant de l'ordre de 1 pour 2 millions d'habitants^{204,205}.

Le FXIII ou Facteur stabilisateur de la Fibrine est une protéine intracellulaire et circulante dont le rôle est d'une part d'augmenter la résistance du caillot à la toute fin de la cascade de la coagulation et d'autre part, un rôle dans l'angiogenèse et le maintien de la grossesse²⁰⁶⁻²⁰⁹.

Dans le plasma, le FXIII circule sous la forme d'une pro-glutaminase tétramérique (FXIII-A₂B₂) composée de 2 sous unités A (FXIII-A₂) et de 2 sous unités B (FXIII-B₂). La sous unité FXIII-A, synthétisée par le foie, les monocytes et les mégacaryocytes, porte l'activité catalytique. La sous unité FXIII-B, est synthétisée par l'hépatocyte, et a un rôle de transport et de stabilisation de la sous unité FXIII-A dans le plasma.

Le FXIII a également un rôle indispensable dans le bon déroulement de la grossesse. En présence de fibrine et de fibronectine, le FXIII est présent dans la couche de Nitabuch, zone de séparation du placenta lors de la délivrance. Le FXIII participerait au maintien de l'intégrité de cette couche. En revanche, un déficit en FXIII diminuerait le rôle de tolérance immune de cette couche et par ce mécanisme participerait aux pertes fœtales associées au déficit^{210,211}.

Le déficit congénital en FXIII peut toucher la FXIII-A ou la FXIII-B. L'International Society for Thrombosis and Haemostasis (ISTH) a proposé une classification en fonction du type de déficit : le déficit en FXIII-A peut être quantitatif (type 1) ou qualitatif (type 2). Le déficit en FXIII-B, qui est uniquement quantitatif, et a souvent une présentation clinique moins sévère^{209,212}.

11.2 Génétique

Deux gènes codent pour les 2 sous unités du FXIII. Le gène *F13A1* code pour la sous unité FXIII-A, est localisé sur le chromosome 6 (p24-25), est composé de 160 kb, dont 15 exons (14 introns) codant pour une

protéine mature de 731 acides aminés. Le gène *F13B* code pour la sous unité FXIII-B, est localisé sur le chromosome 1 (q31-32), est composé de 28 kb, dont 12 exons (11 introns) codant pour une protéine mature de 641 acides aminés²¹³⁻²¹⁵

La transmission de l'anomalie génétique se fait sur le mode autosomal récessif.

11.3 Circonstances de découverte

Les déficits en FXIII sont classiquement révélés par la survenue d'une hémorragie à la chute du cordon ombilical en période néonatale dans 80 % des cas ou par une HIC spontanée dans 30 % des cas²⁰⁶.

Une étude de la cohorte française (registre France Coag) portant sur 33 patients présentant une forme sévère (FXIII < 10 %), a identifié selon les critères retenus, 65 % d'hémorragies à la chute de cordon et 31 % d'HIC²¹⁶. Une autre étude rétrospective a permis de montrer chez 27 nouveau-nés, que le diagnostic précoce de déficit en FXIII était réalisé dans 48 % des cas, devant la survenue d'une HIC²¹⁷.

11.4 Manifestations cliniques

D'autres types de saignements sont également rapportés. Un 1^{er} registre fait état d'hémorragies post chirurgicales dans 40 % des cas, de saignements sous cutanés dans 57 % des cas mais aussi 49 % d'hématomes musculaires²⁰⁴. Le registre international Rare Bleeding Disorders Database (RBDD), a distingué la survenue des différentes manifestations hémorragiques en fonction du taux plasmatique de FXIII. Des saignements de type hématomes intramusculaires, des hémarthroses, des hémorragies digestives ont été décrits lorsque l'activité plasmatique du FXIII était inférieure à 10 %. Lorsque les taux étaient compris entre 0 et 24 %, des saignements modérés de type ecchymoses, gingivorragies, épistaxis, ménométrorragies étaient rapportés. Enfin, pour des taux de FXIII plus élevés (jusqu'à 37 %), seules des complications hémorragiques soit post traumatiques soit à la prise de traitement anticoagulant ou antiagrégant étaient rapportées²¹⁸.

Enfin, chez les femmes, le déficit congénital en FXIII, est associé à une fréquence élevée de pertes fœtales en l'absence de traitement prophylactique^{219,220}. Dans une étude rétrospective française portant sur 11 femmes, quatre d'entre elles ont présenté 30 fausses couches, survenues le plus souvent au 1^{er} trimestre (97 % des cas)²¹⁶.

11.5 Diagnostic

Pour rappel, le FXIII intervenant après la formation initiale du caillot, son déficit n'est pas dépisté par les tests standards que sont le TP et le TCA. Le diagnostic biologique ne sera possible qu'après la réalisation d'un dosage spécifique prescrit devant une anamnèse et/ou des signes cliniques évocateurs. Plusieurs tests biologiques sont disponibles qui permettent d'une part le diagnostic mais aussi le suivi thérapeutique des patients substitués présentant un déficit en FXIII. Les recommandations internationales de l'ISTH préconisent en dépistage de première intention des techniques de mesures fonctionnelles du FXIII puis les techniques antigéniques pour déterminer les types de déficits²⁰⁶.

Le test le plus fréquemment utilisé est le test antigénique qui ne dose que la sous unité A. Ce sont des tests hyperspécialisés qui ne dépistent pas tous les variants. Cependant les rares déficits qualitatifs non dépistés par cette technique sont souvent en lien avec une forme clinique peu sévère.

Des techniques immunologiques mesurant le FXIII-A, FXIII-B et le complexe FXIII-A₂B₂ sont également disponibles. Elles permettent d'identifier le type de déficit. Le dosage antigénique du FXIII-A peut être réalisé par une technique ELISA ou par une technique automatisée utilisant des particules de latex. Ces techniques sont bien corrélées aux taux de l'activité du FXIII, la dernière ayant un seuil de détection inférieur à 4 %^{204,221}.

En cas de non disponibilité de dosage antigénique du FXIII, et en urgence, pour l'adaptation des doses de concentrés de FXIII, une technique par thromboélastométrie peut être utilisée. Une normalisation de

paramètres tels que l'index de lyse à 60 minutes (LI60) ou la fermeté maximale du caillot (MCF) permet d'objectiver une efficacité thérapeutique^{222,223}.

Pour un taux supérieur à 10 %, il n'existe habituellement pas de manifestations hémorragiques sévères. A travers les données cliniques existantes, il n'a pas été mis en évidence de risque hémorragique au-dessus de 20 %.

11.6 Diagnostic différentiel

Des déficits acquis en FXIII ont été rapportés, dont les étiologies sont multiples. Il peut s'agir d'un défaut de synthèse hépatique de la sous unité FXIII-B (hépatite, insuffisance hépatique aigue), ou d'un déficit en FXIII lié à une consommation dans les leucémies, les maladies coliques inflammatoires, le sepsis, le polytraumatisme. Dans ces cas, les taux de FXIII sont habituellement peu diminués de l'ordre de 30 à 70 % et la responsabilité de ce déficit dans les complications hémorragiques reste à démontrer²¹².

Des déficits acquis en FXIII secondaires à la présence d'auto-anticorps ont également été décrits : ces auto anticorps se développent chez des patients âgés (âge médian 65,5 ans) et sont le plus souvent secondaires à la prise de certains médicaments. Ils peuvent aussi apparaître spontanément ou au cours de pathologies auto immunes ou lymphoprolifératives, de cancers ou d'infections²²⁴⁻²²⁶.

11.7 Prise en charge

11.7.1 Traitement

Le principe du traitement est de corriger le déficit en apportant du FXIII soit en curatif, lors d'accident hémorragique ou traumatisme, soit en prophylaxie ou en situation chirurgicale. La demi-vie du FXIII *in vivo* est de 11 à 14 jours ce qui permet l'administration de spécialité pharmaceutique de FXIII le plus souvent mensuelle.

Il existe 2 types de FXIII (cf. Outils thérapeutiques) :

- Un médicament d'origine plasmatique (pdFXIII) le FIBROGAMMIN® (CLS-Behring), seul disponible en France en 2020, dont la demi-vie est estimée à 9 jours, et la récupération d'environ 2 % pour 1 UI/kg injectée. Il est commercialisé sous la forme de 2 dosages de 250 et 1 250 UI²²⁷,
- Un médicament d'origine recombinante (rFXIII), Catridecacog ou NOVOTHIRTEEN® (Novonordisk) dont la demi-vie est rapportée à 12 jours avec une récupération de 1,7 % pour 1 UI/kg^{227,228}. Son indication est la prophylaxie de longue durée pour les patients présentant un déficit constitutionnel en sous unité XIII-A.

11.7.2 Accident Hémorragique

En dehors d'une prophylaxie au long cours, en cas d'hémorragie aiguë, modérée ou sévère, en particulier intracérébrale, la dose initiale de pdFXIII doit être de 20 à 40 UI/kg. Si le patient est en prophylaxie, il conviendra d'adapter la dose^{227,229,230}. En cas d'hémorragie mineure, l'utilisation, notamment chez les patients en prophylaxie, d'acide tranexamique est à envisager en première intention. La dose habituellement recommandée est de 20 mg/kg/jour chez l'enfant et de 2 à 3 grammes chez l'adulte, répartie en 2 ou 3 prises²²⁷.

En l'absence de spécialité pharmaceutique de FXIII disponible, l'utilisation du PFC pourra se discuter devant une situation d'urgence vitale. Sa teneur en FXIII étant faible, il faudra dès que possible compléter le traitement^{207,227,231}.

11.7.4 Chirurgie

En cas d'intervention chirurgicale, une dose préopératoire de 20 à 40 UI/kg, selon le type de chirurgie, est suffisante.

Chez un patient en prophylaxie, il faudra adapter la dose et le rythme en fonction de la dernière injection reçue. De même que pour les chirurgies ou gestes invasifs à risque hémorragique faible, on pourra discuter, notamment si le patient est en prophylaxie au long cours, de l'utilisation de l'acide tranexamique seul^{207,227}.

11.7.5 Grossesse

L'intérêt d'un traitement prophylactique pour prévenir les fausses couches précoces systématiques chez les femmes présentant un déficit sévère a bien été montré²²², mais de même le rythme et le taux de facteur résiduel restent discutés. Dans une revue publiée en 2018, il est proposé de maintenir un taux résiduel supérieur à 10-20 % jusqu'à la 22^{ème} semaines de gestation puis de rapprocher les injections toutes les 2 à 3 semaines pour maintenir un taux supérieur à 30 %²²⁹. D'autres auteurs, proposent une dose de 250 UI/semaine jusqu'à 23 semaines d'aménorrhée, puis 500 UI/semaine jusqu'au terme, enfin une dose de 1 000 UI au moment du travail, avec un objectif de taux résiduel de 12 % durant la grossesse et de 35% pendant le travail²³¹.

Une récente série rétrospective française, a montré que 13 grossesses chez 9 femmes ont pu être menées dont 12 à terme sans complication hémorragique sous prophylaxie. Les doses administrées variaient de 400 à 1 250 UI/semaine et le rythme d'injection variait d'une injection/2 semaines à une injection/4 semaines. Une augmentation de la dose ou du rythme n'a été rapportée qu'au cours de 3 grossesses. Le risque hémorragique de l'accouchement et du post-partum (5 accouchements par voie basse et 6 césariennes) était prévenu par l'administration d'un seul bolus de 1250 UI²³².

11.7.6 Prophylaxie

Les modalités du traitement prophylactique ne font pas encore l'objet d'un consensus international. D'une part le moment de début de la prophylaxie et son rythme restent discutés, et d'autre part le taux minimal de FXIII définissant le déficit sévère, justifiant d'un traitement prophylactique est également débattu. Menegati et al, décrivent une augmentation du risque de saignement spontané grave en dessous de 20 %, avec un risque de 50 % en cas de taux à 15 % et un risque supérieur à 90 % si le FXIII est inférieur à 5 %²³³. Les données récentes publiées à partir du registre FranceCoag confirment l'intérêt d'introduire un traitement prophylactique précocement dès le diagnostic. Dans cette série, parmi 33 patients présentant un déficit en FXIII inférieur à 10 %, en l'absence de traitement, 7/15 patients (soit 50 %), ont présenté une HIC après que le diagnostic ait été porté²¹⁶. Enfin, des auteurs iraniens ont montré l'efficacité du traitement prophylactique chez des patients présentant un déficit sévère (inférieur à 4 %) chez lesquels des doses de 10 à 26 UI/kg toutes les 4 à 6 semaines étaient administrées²³³. Ils préconisent également un dépistage et une introduction précoce de la prophylaxie²¹⁷.

En pratique, il est actuellement admis qu'un traitement prophylactique systématique doit être proposé chez les patients présentant un déficit sévère. La plupart des recommandations proposent une dose de FXIII de 10-40 UI/kg. Les schémas thérapeutiques peuvent varier selon les recommandations allant de 10 UI/kg toutes 2 à 6 semaines à 40 UI/kg toutes les 4 semaines^{231,234,235}.

11.7.6 Complications du traitement

Comme d'autres déficits en facteur de coagulation, le développement d'un allo anticorps contre le traitement substitutif est l'une des complications possibles. Cependant cette complication est extrêmement rare dans les déficits en FXIII. Parmi les 7 cas décrits dans la littérature, 4 étaient dirigés contre la sous unité A, 1 dirigé contre la sous unité B. Les délais d'apparition rapportés variaient de 6 jours à 13 mois après le début de la substitution. Dans 1 cas d'allo anticorps, la disparition de cet allo anticorps a été obtenu sur plusieurs années (11 ans) par un traitement initialement administré 2 fois/semaine, puis progressivement espacé^{223,236}. D'ailleurs, la mise en évidence de l'allo anticorps, reste un challenge, de

même que le suivi thérapeutique. Dans ce contexte, la thromboélastométrie peut être proposée pour évaluer le taux résiduel de FXIII nécessaire pour prévenir le risque de récurrence hémorragique²²³. En cas de mauvaise efficacité clinique, une recherche d'anticorps devra être réalisée, notamment grâce à une étude pharmacocinétique.

11.8 Suivi

Le suivi consiste à évaluer l'efficacité du traitement, les modalités de mise en œuvre à domicile ainsi que la survenue éventuelle de complication (cf. chapitre général page 17).

Les objectifs du suivi des patients sont :

De poursuivre l'éducation thérapeutique du patient et/ou de la famille, dans le but notamment de promouvoir l'adhésion thérapeutique et l'autonomisation.

Chez la femme, étant donnée les risques liés à la grossesse, ceux-ci devront être discutés plus spécifiquement.

12. Déficiences combinées en facteurs de la coagulation

12.1 Déficiences combinées en facteur V et VIII

Décrit pour la première fois en 1954, le déficit combiné en FV et FVIII (FV FVIII D) est une maladie hémorragique constitutionnelle autosomique récessive, secondaire à un déficit en FV et en FVIII, avec des taux de facteurs habituellement compris entre 5 et 30 %^{237,238}.

L'incidence estimée du FV FVIII D est de 0,5-1/1 000 000. Il est principalement observé dans les pays où ont lieu des mariages consanguins et notamment les pays méditerranéens^{238,239}. Il représente 2,3 % des déficiences rares dans le monde²⁴⁰. Dix-neuf cas sont répertoriés dans le registre FranceCoag en 2020.

12.1.1 Physiopathologie

Les FV et FVIII sont deux glycoprotéines plasmatiques qui ont une structure en domaines similaires (A1-A2-B-A3-C1-C2) et qui participent à la cascade de la coagulation. Le FV est synthétisé par le foie. Quarante pour cent du FV est contenu dans le plasma et 20 % dans les granules α des plaquettes. Son taux à la naissance est de plus de 40 %^{3,83}. À l'âge adulte son taux varie de 70 à 140 %. Il est stable durant la grossesse²⁴¹. Sa demi-vie est de 36 heures. Le FVIII est synthétisé par le système réticuloendothélial principalement hépatique. Dans la circulation, le F VIII est lié au facteur Willebrand. Son taux à la naissance est de plus de 60 %^{3,83}. À l'âge adulte son taux varie de 50 à 150 %. Il s'élève durant la grossesse²⁴¹. Sa demi-vie est de 12 heures.

Le FVa et le FVIIIa sont des cofacteurs respectivement du FXa. Au décours de l'activation initiale du FX (par le complexe facteur tissulaire – FT-FVIIa, le complexe FXa-FVa active la prothrombine pour générer une quantité initiale de thrombine. L'activation secondaire des FVIII et FV par la thrombine accélère la coagulation. L'action des complexes FIXa-FVIIIa sur l'activation du FX, puis des complexes FXa-FVa sur l'activation de la prothrombine amplifie la génération de thrombine²⁴².

Le FV a également des propriétés anticoagulantes. Il est lié dans le plasma au TFPI α (Tissu Factor Pathway Inhibitor α), inhibiteur du complexe FT-FVIIa et du FXa. Il est un cofacteur, en synergie avec la protéine S, de la protéine C activée qui dégrade le FVIII dans le complexe FIXa-FVIIIa. Il a été suggéré récemment que le FV agirait comme un cofacteur du TFPI en synergie avec la protéine S et participerait ainsi à l'inhibition du FXa²⁴³. En cas de déficit en FV, les taux plasmatiques et intra-plaquettaires de FV sont diminués, ainsi que le taux de TFPI α ^{88,244}.

Le FV FVIII D est la conséquence d'un défaut de sécrétion plasmatique en FV et FVIII. Contrairement à un déficit isolé dans l'un de ces deux facteurs, leur synthèse respective est normale, mais leur transport intracellulaire entre le réticulum endoplasmique (RE) et l'appareil de Golgi est altéré. Ce transport, physiologiquement réalisé par un récepteur cargo qui associe deux protéines, ERGIC-53 (Endoplasmic Reticulum Golgi Intermediate Compartment-53) également appelée LMAN1 (Lectin Mannose-binding 1) et MCFD2 (Multiple Coagulation Factor Deficiency protein 2), est défectueux du fait de mutations sur les gènes respectifs de ces protéines (LMAN1 et MCFD2)²⁴⁵. ERGIC-53 est une protéine transmembranaire de type lectine de 510 acides aminés (aa) et de 53 kDa, non glycosylée, oligomérique (mono à hexamères). Elle a en particulier un domaine (CDR) qui permet une liaison calcium-dépendante avec les glycanes riches en mannose des glycoprotéines dans la lumière du RE et un court domaine cytoplasmique qui lui permet d'être sécrétée et réinternalisée dans le RE. MCFD2 est une petite protéine soluble de 146 aa et de 16 kDa. Elle a une séquence signal qui permet la translocation dans le RE et deux motifs EF-hand qui lient les ions calcium dans la région C terminale. MCFD2 forme un complexe stoechiométrique 1 :1 calcium-dépendant avec ERGIC-53 (6 MCFD2 pour un hexamère d'ERGI-53), via des liaisons entre les CDR d'ERGIC-53 et les domaines EF-hand de MCFD2 qui subissent alors un changement conformationnel. L'interaction de ERGIC-53 avec les FV et FVIII nécessite l'intégrité de leurs domaines B glycosylés et est calcium dépendante. Les domaines EF-hand de MCFD2 interagissent avec des séquences polypeptidiques des FV et FVIII²⁴⁶. Une séquence de 10 aa de liaison à MCFD2 a récemment été identifiée sur le FVIII²⁴⁷.

Les FV et FVIII liés aux complexes ERGIC-53-MCFD2 sont empaquetés dans des vésicules issues du RE qui sont recouvertes d'un manteau formé de protéines COPII (Coat Protéine II). Ces vésicules se détachent et fusionnent pour former le ERGIC, compartiment intermédiaire entre le RE et le Golgi. Le FV et le FVIII sont relargués après une chute de la concentration de calcium et sécrétés dans le Golgi. Les complexes ERGIC-53-MCFD2 retournent vers le RE dans des vésicules recouvertes d'un manteau formé de protéines COPI (Coat Protéine I) et seront réutilisés pour d'autres transports. Finalement, les FV et FVIII sont secrétés à l'extérieur des cellules²⁴⁶.

Dans le FV FVIII D, le blocage de la sécrétion n'est pas complet et les taux de FV et FVIII sont généralement compris entre 5 et 30 %, même si de rares cas avec des taux de facteurs inférieur à 5 % ont été rapportés^{248,249}.

Le FV FVIII D est associé à la survenue de manifestations hémorragiques mineures ou modérées, comparables aux manifestations observées chez les patients atteints d'un déficit mineur unique dans l'un des deux facteurs^{250,251}. Cette absence de majoration du risque hémorragique, par rapport notamment aux patients atteints d'une hémophilie A, pourrait être liée à une diminution des fonctions d'anticoagulation du FV et une diminution du TFPI lors du déficit en FV²⁵².

Classification :

Depuis une étude européenne publiée en 2012, le FV FVIII D est défini comme sévère si les taux de FV et de FVIII sont inférieurs à 20 %, modéré si les taux sont entre 20 et 40 % et mineur si les taux sont supérieurs à 40 %⁹⁶.

La majorité des patients identifiés ont soit des taux des deux facteurs > 10 %, soit des taux des deux facteurs < 10 %. Moins d'un quart des patients ont des taux de FV et FVIII dissociés (<10 % pour l'un et > 10 % pour l'autre)^{238,239,250}.

12.1.2 Génétique

De transmission autosomique récessive, souvent associé à une consanguinité parentale, le FV FVIII D est secondaire dans la majorité des cas (70 %) à des mutations du gène *LMAN1* (chromosome 18q21) ou plus rarement (30 %) du gène *MCFD2* (chromosome 2p21)²⁴⁶.

Les mutations sont le plus souvent identifiées à l'état homozygote, il existe cependant de rares cas d'hétérozygotie composite^{148,246}.

LMAN1 est un gène de 29 kbases et contient 13 exons. *MCFD2* est un gène de 19 kbases et contient 4 exons.

En 2018, au moins 38 variations ont été identifiées réparties dans les 13 exons de *LMAN1*. La plupart sont des délétions ou insertions responsables d'un décalage du cadre de lecture, des substitutions non-sens responsables d'un codon stop ou des anomalies sur un site d'épissage, toutes associées à une perte de fonction de la protéine. Deux variations faux-sens ont également été identifiées, l'une responsable d'une absence de protéine, l'autre d'une probable protéine instable. Vingt variations réparties le long des 4 exons de *MCFD2* ont été rapportées, principalement des délétions ou insertions responsables d'un décalage du cadre de lecture ou des mutations sur sites d'épissage responsables d'une protéine tronquée, des mutations faux sens dont certaines altèrent la liaison à *LMAN1* et une variation non-sens responsable d'un codon stop. Trois mutations sur *LMAN1* (89insG, IVS9+2T>C et Met1Thr) sont exclusivement observées chez les juifs du moyen orient, les juifs tunisiens et les italiens, en faveur d'un effet fondateur^{148,246}.

Les variations de *MCFD2* induisent habituellement des taux plus faibles de FV et FVIII que les mutations de *LMAN-1*, mais il n'existe pas de relation claire entre le phénotype hémorragique observé et le génotype²⁵³.

L'étude génétique du FV FVIII D n'est pas réalisée en routine car la prise en charge clinique ne dépend pas de l'identification de l'anomalie moléculaire. En raison du caractère souvent modéré des manifestations hémorragiques, un diagnostic anténatal n'est pas habituellement recommandé²⁵⁴.

12.1.3 Circonstances de découverte

Le diagnostic peut être découvert secondairement à l'apparition de manifestations hémorragiques, le plus souvent dans l'enfance, mais également à un âge plus tardif, lors de l'exploration d'un bilan d'hémostase perturbé ou lors d'une enquête familiale^{250,255}.

12.1.4 Manifestations cliniques

Le FV FVIII D est associé à la survenue de manifestations hémorragiques mineures ou modérées, comparables à celles observées chez les patients atteints d'un déficit mineur unique dans l'un des deux facteurs^{235,236,245,247,248,254}. Les plus fréquemment rapportées, dans cinq séries qui ont inclus un total de 106 patients, sont les saignements cutanéomuqueux et les complications hémorragiques au décours de traumatisme ou de chirurgie^{235,236,245,247,254}. Les manifestations hémorragiques débutent habituellement dans l'enfance, 51 % des patients sont symptomatiques avant l'âge de 5 ans²³⁸, en particulier les garçons en raison de la pratique d'une circoncision. Le FV FVIII D s'accompagne très rarement de saignements durant la période néonatale, mais il a été rapporté un cas de céphalhématome²⁵³. Des ecchymoses sont observées chez 29 à 44 % des patients, des épistaxis chez 19 à 78 % et des gingivorragies chez 44 à 64 % d'entre eux. Les ménorragies sont très fréquentes chez les femmes (33 à 100 %). Des saignements postopératoires sont rapportés chez 33 à 92 % des patients opérés, notamment au décours d'extractions dentaires ou d'une circoncision. Des saignements exagérés sont décrits en moyenne chez 32 % des femmes dans le postpartum nécessitant une transfusion dans 1/3 des cas²⁵⁵. Il est plus rarement décrit des hémarthroses spontanées (0 à 37 % des patients), des saignements digestifs et des hématomes (moins de 10 % des patients). Les saignements intracérébraux sont très rares (moins de 4 % des patients). Les saignements au moment de l'ovulation ou la survenue de kystes ovariens hémorragiques sont également rares. La survenue de fausses couches n'est pas rapportée²⁵⁵. Seule une série, où tous les patients avaient des taux de FV et de FVIII inférieur à 10 %, rapporte une fréquence élevée de transfusion (5/9 patients)²⁴⁵.

Il n'existe pas de forte corrélation entre les taux de FV et FVIII et la fréquence ou la sévérité des saignements, même si les patients avec des taux de facteurs inférieurs à 20 % ont plus de risque de développer un saignement spontané majeur que les patients avec des taux supérieurs 40 % qui sont le plus souvent asymptomatiques^{96,239}. La fréquence annuelle des saignements est en moyenne de 2,8 épisodes par patient²³⁹.

Comme attendu, les sujets hétérozygotes ont des taux de FV et FVIII dans les normes et sont asymptomatiques²⁴⁸.

12.1.5 Diagnostic

Le bilan de coagulation montre un TCA allongé et TP abaissé. Le temps de thrombine (TT) est normal. Le fibrinogène est normal.

Le dosage du FV est réalisé par une technique chronométrique. Le dosage du FVIII peut être réalisé selon deux méthodes biologiques : une méthode chronométrique et une méthode amidolytique ou chromogénique, la méthode chronométrique étant la plus répandue. Quelle que soit la méthode de dosage, les résultats doivent être interprétés en fonction du contexte clinique, notamment un syndrome inflammatoire ou une grossesse peuvent masquer un déficit car dans ces situations le FVIII est augmenté. Les tests doivent donc être répétés en cas de forte suspicion clinique.

12.1.6 Diagnostic différentiel

La coexistence d'un déficit en FV et en FVIII peut être observée dans certaines situations acquises comme une CIVD ou un état d'hyperfibrinolyse.

Une diminution artificielle du taux de ces deux facteurs peut être observée lorsque les dosages sont réalisés alors que le patient est sous traitement anticoagulant oral direct (rivaroxaban, dabigatran, apixaban...).

La coexistence d'une hémophilie A mineure et d'un déficit congénital en FV a été rapportée²⁵⁶.

Il est également nécessaire d'éliminer lors d'un diagnostic de FV FVIII D la possibilité de la coexistence d'un déficit en facteur Willebrand qui peut s'accompagner d'un déficit secondaire en FVIII et d'un déficit constitutionnel en FV.

La présence isolée ou la coexistence d'allo ou d'auto-anticorps anti-FV et/ou d'anticorps anti-FVIII doivent être exclues, même si la probabilité de telles associations serait exceptionnelle.

L'anamnèse personnelle, le contexte clinique lors de la découverte du déficit combiné et l'arbre généalogique familial sont des éléments d'orientation qui doivent permettre d'éliminer ces diagnostics différentiels.

12.1.7 Prise en Charge

12.1.7.1 Traitement

La prise en charge des patients est toujours à évaluer dans sa globalité. Il n'y a pas de donnée sur la mortalité des patients atteints de FV FVIII D.

Traitement spécifique :

Le traitement substitutif du FV FVIII D est habituellement instauré à la demande lors d'une manifestation hémorragique ou avant un geste invasif, une chirurgie ou un accouchement, chez ces patients qui ont un syndrome hémorragique mineur ou modéré.

Ce traitement repose à la fois sur la transfusion de PFC qui permet une élévation des taux de FV et de FVIII, et un traitement complémentaire du déficit en FVIII tel que la desmopressine ou de FVIII²²⁷. Il n'existe pas actuellement de spécialités pharmaceutiques de FV. L'une d'entre elles étant en cours d'élaboration²⁵⁷.

La concentration en FV et en FVIII dans les PFC est habituellement de 0,7 à 0,9 UI/mL. Lors de la transfusion de PFC, les taux des facteurs s'élèvent d'environ 1 %/mL/kg injecté, avec une demi-vie de 16 à 36 h pour le FV et de 10 à 14 h pour le FVIII. L'injection de 12 à 15 mL/kg d'Octaplas LG® augmente de 15 à 25 % le taux des facteurs. L'injection de 15 à 25 mL/kg de plasma peut donc être insuffisante pour le FVIII²²⁷.

Le déficit en FVIII peut être corrigé soit par injection de FVIII soit par un traitement par desmopressine²²⁷. Après injection de FVIII la récupération est en moyenne de 2 %/UI/kg injectée. La demi-vie du FVIII injecté varie en moyenne de 10 à 19 h chez l'adulte. La valeur de ces paramètres est souvent plus basse chez l'enfant de moins de 6 ans. Les doses de FVIII à injecter varient de 20 à 50 UI/kg, à renouveler si besoin toutes 8 à 24-48 heures selon la situation clinique.

La desmopressine permet une élévation du taux de FVIII qui varie selon les séries de 2,3 à en médiane 4,4 fois (3,3 – 5,7) et n'a aucun effet sur le taux de FV^{252,258,259} (cf. Chapitre Outils thérapeutiques).

Ces traitements ont démontré leur efficacité lors de différentes situations chirurgicales ou lors d'accouchements^{98,251,260,261}.

En cas d'insuffisance de réponse clinique pour le déficit en FV, la transfusion de concentrés plaquettaires peut être recommandée en raison du FV contenu dans les granules α ²⁶².

L'utilisation de Novoseven®, rFVIIa, 90 μ g/kg toutes les 2 à 3 h, a été rapportée comme efficace dans certains cas de résistance ou d'allergie au plasma^{263,264}.

Traitements non spécifiques :

- Acide tranexamique

Il peut être utilisé localement, par application ou par voie générale. La posologie chez l'adulte est de 1 g x 3-4/j et chez l'enfant de 20 mg/kg/j²²⁷ (cf. chapitre Outils thérapeutiques).

- **Hémostatiques d'appoint** (cf. chapitre Outils thérapeutiques).

- Traitement hormonaux

Les ménorragies sont fréquentes chez les femmes atteintes de FV FVIII D, rapportées chez 33 à 100 % des patientes selon les séries^{238,239,248,250,265}. La prise en charge des ménorragies nécessite toujours un avis spécialisé en gynécologie, afin de ne pas méconnaître une cause locale ou hormonale qui expliquerait cette manifestation ou qui associée au déficit majorerait ce risque de saignement.

Outre les agents hémostatiques (acide tranexamique) et les traitements substitutifs qui peuvent être utilisés ponctuellement lors de chaque menstruation si nécessaire, la prise en charge des ménorragies repose sur un traitement hormonal (oestroprogestatif ou progestatif, DIU avec imprégnation progestative) lorsque celui-ci est disponible et possible. Dans certaines situations, le recours à la chirurgie peut être nécessaire (curetage de l'endomètre, hystérectomie)²²⁷.

12.1.7.2 Accident Hémorragique

Les recommandations du Royaume-Uni préconisent dans les épisodes hémorragiques mineurs, l'utilisation d'acide tranexamique 15–20 mg/kg ou 1 g 4 fois par jour (2C)²²⁷.

Pour les accidents hémorragiques nécessitant un traitement substitutif, il est suggéré de réaliser une transfusion de PFC de 15–25 mL/kg, associée à l'injection de FVIII de 20–40 UI/kg ou de desmopressine 0,3 μ g/kg pour les « bons répondeurs » et de renouveler les traitements 12 h après (PFC 10 mL/kg) si besoin. La posologie et le rythme ultérieurs des traitements seront adaptés pour maintenir un taux de FV supérieur à 15 % et de FVIII supérieur à 50 %²²⁷. La durée du traitement dépend de la gravité du traumatisme, de l'évolution clinique et du temps estimé de cicatrisation.

En cas d'insuffisance de réponse clinique pour le déficit en FV, la transfusion de concentrés plaquettaires peut être recommandée en raison du FV contenu dans les granules α ²⁶².

L'utilisation de Novoseven®, rFVIIa, 90 µg/kg toutes les 2 à 3 h, a été rapportée comme efficace dans certains cas de résistance ou d'allergie au plasma en péri ou post chirurgie et pourrait être utile en cas d'accident hémorragique ne répondant pas à la prise en charge précédente^{263,264}

Une étude récente suggère que le taux bas de FV, accompagné d'un taux bas de TFPI chez les patients avec un FV FVIII D, serait associé à un effet procoagulant et que l'ajout de FV au plasma engendrerait une anticoagulation. Seule l'utilisation de desmopressine pour corriger le déficit en FVIII suffirait donc chez les patients avec des saignements mineurs²⁵².

12.1.7.3 Chirurgie

L'expérience chirurgicale repose sur un faible nombre de cas cliniques rapportés¹³. La majorité de ces procédures ont été réalisées sous PFC et correction du taux de FVIII par injections de concentrés de FVIII ou de desmopressine. Seule une équipe a récemment décrit la réalisation d'une chirurgie abdominale sans traitement substitutif chez un patient avec des taux de base de FV à 9,6 % et de FVIII à 24,8 %²⁶⁶.

Les recommandations du Royaume-Uni préconisent pour les chirurgies à faible risque hémorragique, l'utilisation d'acide tranexamique 15-20 mg/kg ou 1 g 4 fois par jour²²⁷.

Pour les chirurgies à haut risque hémorragique, il est suggéré de réaliser une transfusion de PFC de 15-25 ml/kg, associée à l'injection de FVIII de 20-40 UI/kg ou de desmopressine 0,3 µg/kg en préopératoire et de renouveler les traitements 12 h après (PFC 10 ml/kg) pour maintenir un taux de FV supérieur à 15 % et de FVIII supérieur à 50 %. L'adjonction d'un traitement par acide tranexamique peut être proposée dans les chirurgies des muqueuses.

La posologie et le rythme ultérieurs des traitements seront adaptés pour maintenir un taux de FV supérieur à 15 % et de FVIII supérieur à 50 %. La durée du traitement dépend de la nature de la chirurgie, de l'évolution clinique et du temps estimé de cicatrisation²²⁷. En cas d'insuffisance de réponse clinique pour le déficit en FV, la transfusion de concentrés plaquettaires peut être recommandée en raison du FV contenu dans les granules α ²⁶².

L'utilisation de Novoseven®, rFVIIa, 90 µg/kg toutes les 2 à 3 heures, a été rapportée comme efficace dans certains cas de résistance ou d'allergie au plasma en péri ou post chirurgie^{263,264}.

La prévention du risque thrombotique doit être discutée au cas par cas. Elle repose sur la compression veineuse, la compression mécanique intermittente. La prescription d'une thromboprophylaxie médicamenteuse dépend des taux de facteurs de base, des taux obtenus après traitement substitutif, du risque hémorragique et du risque potentiel de thrombose veineuse et notamment des antécédents thromboemboliques personnels du patient et doit être discuté au cas par cas. La prévention du risque de thrombose artérielle est également à évaluer au cas par cas²⁶⁷.

12.1.7.4 Grossesse

Durant la grossesse, le taux de FV reste stable alors que le taux de FVIII augmente progressivement. Si le taux de FVIII peut être suffisant en fin de grossesse pour assurer l'hémostase lors de l'accouchement, le taux de FV reste habituellement insuffisant⁹⁸. Une revue de la littérature a montré la survenue d'un saignement exagéré en postpartum dans 32 % des 19 accouchements répertoriés, avec une transfusion de concentrés de globules rouges dans 1/3 des cas²⁶⁵. La prise en charge a reposé sur l'utilisation d'acide tranexamique, la correction des déficits en FV et FVIII par la transfusion de PFC, l'injection de FVIII ou l'administration de desmopressine.

Le taux des facteurs doit être contrôlé au 3^{ème} trimestre de grossesse.

L'anesthésie rachidienne n'est pas habituellement autorisée s'il persiste un déficit dans au moins l'un des deux facteurs²²⁷. Les recommandations du Royaume-Uni préconisent pour l'accouchement de considérer un traitement substitutif pour les femmes qui ont un taux de FV inférieur à 20 % et /ou un taux de FVIII inférieur à 50 % au 3^{ème} trimestre²²⁷. Il est suggéré de réaliser une transfusion de PFC de 15–25 ml/kg lorsque le travail est déclaré en cas d'accouchement par voie basse ou avant une césarienne pour obtenir un taux de FV entre 20 et 40 % et de renouveler les injections à raison de 10 ml/kg/12 h pour maintenir un taux de FV supérieur à 20 % pendant au moins 3 jours. Si nécessaire, il est suggéré de réaliser des injections de FVIII pour obtenir un taux de FVIII supérieur à 50 %²²⁷. L'efficacité de la desmopressine a également été rapportée⁹⁸. L'utilisation d'acide tranexamique 15–20 mg/kg ou 1 g 4 fois par jour en postpartum peut être suggérée en cas de lochies exagérées.

Comme le FV FVIII D est de transmission autosomique récessive, les enfants d'une patiente atteinte sont habituellement hétérozygotes et donc asymptomatiques²⁴⁸. Il est cependant nécessaire de s'assurer qu'il n'existe pas de lien de consanguinité avec le conjoint, ni qu'il est lui-même porteur d'un déficit en FV FVIII D avant d'autoriser les manœuvres obstétricales instrumentales et le monitoring fœtal invasif lors de l'accouchement¹³⁷.

En cas de consanguinité, le risque du fœtus dépend du statut génétique des deux parents. Il est préférable d'éviter les manœuvres obstétricales instrumentales et le monitoring fœtal invasif et un dosage des FV et FVIII est à réaliser au sang du cordon¹³⁷. Comme le syndrome hémorragique est mineur ou modéré, un diagnostic prénatal préalable n'est pas habituellement recommandé²⁵⁴.

La thromboprophylaxie est à discuter au cas par cas, en fonction des taux des FV et FVIII spontanées ou lors des traitements correctifs et des antécédents thromboemboliques personnels du patient, de même que la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

12.1.7.5 Prophylaxie

La prophylaxie pourrait être recommandée dans des formes sévères exceptionnelles, avec notamment une atteinte articulaire ou un saignement intracrânien, mais son utilisation n'a pas été rapportée.

12.1.7.6 Complication du traitement

L'ensemble des complications possibles avec l'usage du PFC est reprise dans les recommandations de l'HAS sur la transfusion de Plasma Thérapeutique¹⁰². On peut citer :

- Surcharge volumique (faible concentration du FV dans le plasma nécessitant des volumes de PFC assez importants et/ou des transfusions itératives),
- Réactions d'hypersensibilité immédiate,
- Risque de transmission d'agents infectieux. Afin de minimiser ce risque l'utilisation d'un PFC ayant subi un traitement physico-chimique dans le but d'une inactivation virale est recommandée^{49,91,92}.

L'apparition d'anticorps anti-FV ou anti-FVIII (inhibiteur) est rapportée en cas de déficit isolé au décours de traitement substitutif (PFC et/ou FVIII). De tels anticorps pourraient être observés en cas de FV FVIII D²⁵⁴. Leur recherche doit être effectuée dans les 3 semaines qui suivent un traitement substitutif et/ ou en cas d'apparition de manifestations hémorragiques inhabituelles.

12.1.8 Suivi

Le suivi consiste à évaluer l'efficacité du traitement, les modalités de mise en œuvre à domicile ainsi que la survenue éventuelle de complication (cf. chapitre général page 17).

12.2 Déficit combiné en facteurs vitamino-K dépendant

12.2.1 Physiopathologie

Le déficit héréditaire en facteurs vitamine K dépendants (DFVKD) est un trouble de la coagulation entraînant un déficit en FII, FVII, FIX et FX mais aussi en protéines inhibitrices de la coagulation : la protéine C (PC), la protéine S (PS) et la protéine Z (PZ). Les FII, FVII, FIX, FX, PC, PS et PZ sont des protéines synthétisées par le foie initialement sous forme de PIVKA (*protein induced by vitamin K absence or antagonist*). Elles vont ensuite être gamma-carboxylées sur leurs résidus d'acide glutamique (Glu) les transformant en résidus γ carboxyglutamique (Gla). Le domaine Gla est indispensable à la fixation de ces protéines aux phospholipides via le calcium. La carboxylation des PIVKA a lieu dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes ; elle est catalysée par la gamma-glutamyl carboxylase (GGCX) et requiert la vitamine K comme cofacteur. La vitamine K est une vitamine liposoluble apportée par l'alimentation ou produite par la flore intestinale (que l'on retrouve principalement dans les légumes verts pour la vitamine K1 et synthétisée par les bactéries de la flore intestinale pour la vitamine K2). Les protéines carboxylées vont ensuite passer par le Golgi avant d'être sécrétées dans le sang. La vitamine K agit comme cofacteur de la GGCX : lorsque les PIVKA reçoivent un CO₂, la forme réduite de la vitamine K (vitamine K hydroquinone) est oxygénée en vitamine K 2,3 époxyde. Par la suite, la vitamine K 2,3-époxyde réductase (VKORC1) va être nécessaire pour régénérer la vitamine K hydroquinone complétant ainsi le cycle de la vitamine K²⁶⁸. La GGCX et la VKORC1 sont également impliquées dans la carboxylation de protéines osseuses (l'ostéocalcine, la protéine matricielle Gla et la protéine riche en Gla)²⁶⁹ ainsi que d'autres protéines comme la protéine Gas 6 qui joue un rôle dans la phagocytose des cellules apoptotiques, la néphrocalcine, la TMG3 (*transmembrane Gla protein 3*) et la TMG4²⁷⁰.

Deux sous-types de DFVKD ont été identifiés : le type 1, initialement décrit chez le chat, est lié à une anomalie de la GGCX²⁷¹ tandis que le type 2 est lié à une anomalie de la sous-unité 1 du complexe VKORC1²⁷².

12.2.2 Génétique

Les DFVKD sont rares et de transmission autosomique récessive. A ce jour, moins de 30 familles sont décrites dans la littérature. Le gène *GGCX* est situé sur le chromosome 2p12, il est composé de 15 exons et s'étend sur 13 kb²⁷³. Le gène *VKORC1* est situé sur le chromosome 16p11.2, il est composé de 3 exons et s'étend sur 5 kb²⁷⁴.

12.2.3 Circonstances de découverte

Le DFVKD est un diagnostic biologique. Le diagnostic doit être évoqué devant une diminution du taux du TP associé ou non à un allongement du TCA, plus ou moins associé à une symptomatologie hémorragique.

12.2.4 Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques sont variables et dépendent principalement des taux de facteurs vitamino-K dépendants présentés par le patient, ainsi que du type de mutation^{270,275}. Dans les formes les plus sévères, des manifestations hémorragiques peuvent survenir dès la naissance. Les symptômes les plus fréquents sont des ecchymoses faciles et des saignements prolongés après coupures²⁷⁰. Des saignements gastro-intestinaux peuvent aussi survenir de façon spontanée ou lors de traitements antibiotiques par dérèglement de la flore intestinale qui va majorer la carence en vitamine K. Des cas de saignement à la chute du cordon ont été également décrits^{276,277} ainsi que des hémarthroses²⁷⁷ et des hémorragies intracrâniennes²⁷⁷⁻²⁸⁰.

Des manifestations extra hématologiques sont aussi décrites comme des anomalies du développement du squelette, une ostéoporose précoce, des pseudoxanthomes élastiques, une baisse de l'audition, une valvulopathie et une hypoplasie faciale^{278,281-283}.

12.2.5 Diagnostic

Le DFVKD est un diagnostic biologique. Le diagnostic doit être évoqué devant la présence d'une diminution du TP associé ou non à un allongement du TCA. Les dosages des facteurs vitamino-K dépendants explorés par le TP (FII, FVII et FX) sont diminués de même que le FIX. Pour conforter le diagnostic, les dosages des inhibiteurs (PC et PS) sont également diminués. La protéine Z n'est dosée que dans certains laboratoires de recherche. Les taux de facteurs sont très variables d'un patient à l'autre, pouvant aller de 2 % à normal pour le FII, inférieur à 1 % à normal pour le FVII, de 4 % à normal pour le FIX et de 2 % à 33 % pour le FX²⁷⁵. La confirmation du diagnostic est apportée par l'analyse génétique de la GGCX et de la VKORC1.

12.2.6 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel repose sur toutes les causes acquises d'hypovitaminose K comme les syndromes de malabsorption intestinale, une cholestase hépatique, une carence d'apport, un traitement par anti-vitamine K (AVK) ou une intoxication par les raticides. Le diagnostic est difficile chez le nouveau-né du fait d'une immaturité hépatique. Le DFVKD devra être évoqué devant la persistance des anomalies malgré la supplémentation en vitamine K.

12.2.7 Prise en Charge

Le traitement fait appel à la vitamine K mais, la réponse clinique des patients est relativement hétérogène. Dans la majorité des cas l'administration de vitamine K 10 mg *per os* 2 à 3 fois par semaine permet de limiter le syndrome hémorragique cutanéomuqueux et de prévenir les hémorragies majeures. Les taux de facteurs à obtenir restent mal définis. De plus, l'administration de doses importantes de vitamine K ne permet pas toujours de corriger totalement l'activité des FII, FVII, FIX et FX, suggérant une carboxylation incomplète^{284,285}. Par conséquent, la fréquence du traitement et son intensité doivent être adaptées en fonction des symptômes cliniques du patient^{270,275,286}.

En cas de chirurgie ou de saignement majeur, le PFC à la posologie de 15-20 mL/kg a largement été utilisé, nécessitant parfois des perfusions répétées, jusqu'à observer une efficacité clinique. L'utilisation de CCP est moins documentée²⁸⁷ mais devrait offrir une bonne alternative thérapeutique considérant leur efficacité dans le traitement des hémorragies sous AVK.

L'utilisation Du rFVIIa a été rapportée avec succès chez une patiente avant extractions dentaires²⁸⁸.

L'utilisation des antibiotiques doit se faire avec précaution du fait d'une potentielle majoration de l'hypovitaminose K liée au dérèglement de la flore intestinale.

12.3 Déficiets combinés en facteurs VII et X

12.3.1 Physiopathologie

Les gènes du FVII (*F7*, 9 exons) et du FX (*F10*, 8 exons) sont voisins, seulement distants de 2,8 kb, sur le bras long du chromosome 13, précisément en 13q34^{289,290}. Ils sont entourés de plusieurs gènes particulièrement impliqués dans le développement²⁹¹. Alors que les déficits isolés du FVII (FVII) ou du FX sont peu fréquents (cf. chapitres dédiés de ce PNDS), leur déficit combiné est encore beaucoup plus rare. Sa prévalence n'est pas connue et seule une dizaine de patients sont rapportés dans la littérature.

12.3.2 Génétique

Le déficit combiné en FVII et FX peut être secondaire à deux mécanismes physiopathologiques différents qui conditionneront directement le phénotype clinique¹¹⁰ :

1. La présence de deux variations associées, cohéritées, chacune affectant un des 2 gènes. Chaque allèle muté est habituellement présent sur un chromosome 13 différent et chaque variation est habituellement hétérozygote. Cette association est responsable le plus souvent d'un déficit mineur en FVII et FX avec des taux variant entre 20 % et 60 %¹¹⁰,
2. Une délétion partielle de la région 13q34 emportant au minimum les 2 gènes *F7* et *F10* à la fois. Dans ce cas, la délétion décrite est toujours hétérozygote. En raison d'une haplo-insuffisance de ces 2 gènes, le double déficit en FVII et FX est habituellement mineur avec des taux comparables pour les 2 facteurs variant entre 20 % et 60 %¹¹⁰,
3. Enfin, des anomalies chromosomiques plus complexes qu'une délétion isolée du 13q, peuvent être associées. Elles aggravent alors le phénotype.
Ainsi, des translocations ont été rapportées telles que 46,XY,t(13;Y)(q11;q34), 46,XX,del(13),der(6;13)(q25;q34) ou 46,XY,der(13)t(13;16)(q33;p13.3)²⁹¹⁻²⁹³.

12.3.3 Circonstances de découverte

- Soit déficit combiné en FVII et FX entre 20 % et 60 %, isolé c'est-à-dire sans autres anomalies cliniques ou biologiques (qui auront été systématiquement écartées). Le phénotype hémorragique est le plus souvent nul à mineur¹¹⁰,
- Soit déficit combiné en FVII et FX similaire au précédent mais associé à au moins une des anomalies cliniques décrites ci-dessus de la monosomie distale 13q.

12.3.4 Manifestations cliniques

Souvent les taux de FVII et FX varient entre 20 et 60 %. Le phénotype hémorragique est alors soit nul soit très mineur. Exceptionnellement, un des deux facteurs est plus sévèrement déficitaire en raison de la coexistence d'une mutation délétère sur l'autre allèle non délété²⁹⁴. La discordance des taux de FVII et FX, surtout si l'un d'eux est très bas, doit faire obligatoirement rechercher une autre mutation sur l'autre allèle *F7* ou *F10*. Cependant, la gravité de cette délétion du 13q34 n'est habituellement pas hématologique mais liée à la nature des autres gènes délétés dont certains sont essentiels au développement normal²⁹¹. Ainsi, en fonction de la localisation exacte de la délétion et de sa taille, des anomalies cliniques du syndrome de délétion du 13q ou monosomie distale 13q sont présentes : un déficit intellectuel avec retard de développement de sévérité variable, des malformations du système nerveux central (holoprosencéphalie, anencéphalie, ventriculomégalie, malformation de Dandy-Walker), une dysmorphie crânio-faciale (microcéphalie, trigonocéphalie, oreilles larges, malformées et implantées basses, pont nasal large et proéminent et micrognathie), des anomalies oculaires (hypertélorisme, microphthalmie, strabisme, aniridie, colobome irien et dysplasie rétinienne) (Orphanet : 1590)^{295,296}. D'autres manifestations, cardiaques, génito-urinaires, gastro-intestinales et musculosquelettiques, ont été rapportées. Ce sont le plus souvent ces anomalies cliniques, et non le profil hémorragique, qui amènent au diagnostic génétique.

12.3.5 Diagnostic

La découverte concomitante d'un déficit en FVII et en FX doit systématiquement faire discuter d'une consultation de génétique médicale. Celle-ci recherchera une délétion du 13q, au moins partielle, et des anomalies chromosomiques importantes associées, avec les tests en première intention : caryotype, FISH ciblée sur le 13q et CGHarray. De plus, une discordance des taux de FVII et FX, notamment si l'un d'eux est très bas, doit amener au séquençage direct des gènes *F7* et/ou *F10*.

En cas de signes évocateurs d'une délétion du 13q, le conseil génétique devient essentiel afin de préciser le risque de transmission avec les mêmes tests cytogénétiques/génétiques réalisés chez les parents. Si l'anomalie est retrouvée, même partielle, le conseil génétique sera étendu dans le reste de la famille.

A l'inverse, la découverte d'un syndrome clinique de monosomie distale 13q confirmé par les tests cytogénétiques/génétiques doit faire réaliser un bilan de coagulation comprenant au minimum TP, TCA, dosage FVII et FX afin d'évaluer précisément le risque hémorragique.

12.3.5 Traitement

Dans le déficit combiné en FVII et FX, le traitement hémostatique curatif ou préventif dépendra des mêmes seuils hémostatiques à risque hémorragique (15-20 %) que pour les déficits isolés de chacun de ces facteurs²⁹⁷. Le médicament de première intention à administrer en cas de saignement anormal ou dans un cadre prophylactique si un geste vulnérant est envisagé et qu'au moins un des taux de FVII ou FX est inférieur au taux de sécurité, est le CCP dont les posologies seront identiques à celles recommandées dans le déficit en FX isolé (cf chapitre sur Déficit en FX et outils thérapeutiques). Si ce médicament n'est pas disponible, le PFC peut être administré en situation d'urgence. En cas de déficit sévère en FVII et d'une symptomatologie hémorragique, l'utilisation du rFVIIa pourrait être discutée.

13 Autres Déficits rares en facteur de l'hémostase

13.1 Déficits en alpha2-antiplasmine

13.1.1 Physiopathologie

L' α 2-antiplasmine est un inhibiteur de la fibrinolyse agissant par blocage spécifique et irréversible du site actif de la plasmine. Elle est synthétisée principalement par l'hépatocyte et circule dans le plasma sous une forme moléculaire de 70 kDa, organisée en une chaîne de 452 acides aminés, avec une demi-vie de 2,6 jours ; elle contient approximativement 13 % d'hydrates de carbone. Elle appartient à la famille des serpines (inhibiteur des sérines protéases) et c'est le principal inhibiteur de la fibrinolyse présent au niveau plasmatique à la concentration de 60-80 mg/L soit 1 μ M. Elle exerce 3 fonctions principales : elle inhibe la plasmine, elle limite la fixation du plasminogène à la fibrine, et elle forme sous l'action du FXIIIa des liaisons covalentes avec les chaînes α de la fibrine²⁹⁸⁻³⁰³. Un déficit en α 2-antiplasmine entraîne un défaut de régulation de la fibrinolyse, à l'origine d'une symptomatologie hémorragique.

13.1.2 Génétique

Le gène codant pour l' α 2-antiplasmine (*SERPINF2*), situé sur le bras court du chromosome 17 (17p13.3), est constitué de 16kb codant pour 10 exons. Le déficit en α 2-antiplasmine est une maladie rare dont la prévalence exacte est inconnue. Il a été décrit pour la première fois en 1978³⁰⁴. Sa transmission est autosomale récessive^{298,303,305,306}. Une centaine de cas (n = 104) sont décrits correspondant à des anomalies hétérozygotes pour la plupart ; 66 d'entre eux sont asymptomatiques sur le plan hémorragique. Lors d'anomalies homozygotes la consanguinité est fréquente.

13.1.3 Circonstances de découverte

Le déficit en α 2-antiplasmine est un diagnostic biologique. La recherche d'un déficit en α 2-antiplasmine s'inscrit toujours dans un bilan biologique de seconde intention, après avoir exclu les autres causes de syndrome hémorragique constitutionnel.

13.1.4 Manifestations cliniques

Le déficit en α 2-antiplasmine se traduit par une symptomatologie hémorragique. Les hémorragies surviennent dans les suites d'un traumatisme ou d'une chirurgie, lors de la résorption du caillot, et peuvent persister plusieurs semaines. Cette apparition retardée et post traumatique des saignements est une caractéristique essentielle traduisant vraisemblablement l'anomalie de la fibrinolyse. En cas de déficits homozygotes, les symptômes hémorragiques peuvent être sévères, débutant dans l'enfance, voire à la naissance avec un saignement à la chute du cordon. Une autre caractéristique des sujets homozygotes est la possibilité d'hématomes diaphysaires des os longs de survenue spontanée ou post traumatique. Ces

hématomes se traduisent cliniquement par des douleurs osseuses, et radiologiquement par des lésions translucides homogènes³⁰⁷. Les formes hétérozygotes sont moins sévères, voire asymptomatiques. Elles peuvent n'être révélées qu'après chirurgie. L'intensité des manifestations peut augmenter avec l'âge. La prévalence des ménorragies n'a pu être estimée vu la rareté de l'anomalie^{298,308}.

13.1.5 Diagnostic

Le déficit en α 2-antiplasmine est un diagnostic biologique. Il n'existe pas de test de dépistage. Le temps de lyse des euglobulines est habituellement raccourci mais peut être normal même chez les patients homozygotes. La mise en évidence du déficit en α 2-antiplasmine nécessite la mesure spécifique de l' α 2-antiplasmine. Cette mesure n'est pas souvent réalisée étant donné la rareté des occurrences, ce qui peut conduire à des absences de diagnostic. L'activité inhibitrice est quantifiée à l'aide d'un substrat chromogène sensible à l'action de la plasmine. L'activation de la réaction est réalisée après ajout d'une quantité fixe de plasmine à l'échantillon à tester. La plasmine résiduelle non inhibée est quantifiée sur un substrat chromogène spécifique. Une caractérisation du type de déficit peut être réalisée par la mesure de l'antigène. Le déficit est alors qualifié de type 1 (déficit quantitatif) ou 2 (déficit qualitatif) selon l'absence ou la présence de la molécule²⁹⁸.

La valeur normale est située aux environs de 109 % (82 -133 %) (12). Les valeurs pédiatriques (de 7 à 18 ans) sont proches des valeurs adultes³⁰⁹. Les sujets hétérozygotes ont un taux compris entre 35 et 70 %. Les déficits sévères sont caractérisés par des taux d'activité de l' α 2-antiplasmine inférieurs à 10 %^{298,310}.

13.1.6 Diagnostic différentiel

Les déficits acquis en α 2-antiplasmine sont rapportés dans l'insuffisance hépatocellulaire, dans l'insuffisance rénale et chez les patients bénéficiant d'un traitement fibrinolytique. Une diminution des taux d' α 2-antiplasmine a également été rapportée chez un patient présentant un désordre constitutionnel de la glycosylation²⁹⁹.

Les manifestations cliniques peuvent évoquer un déficit en PAI-1 ou encore un déficit en facteur XIII.

13.1.7 Traitement

La prise en charge thérapeutique est limitée à l'utilisation d'un traitement par médicament antifibrinolytique. L'utilisation de PFC a été rapportée mais reste une option thérapeutique moins attractive du fait d'un contenu variable en activité α 2-antiplasmine et du volume à perfuser^{298,299,308}.

13.1.7.1 Accident Hémorragique

Le traitement des accidents hémorragiques relève d'un traitement antifibrinolytique de type acide tranexamique. La desmopressine doit être évitée car elle peut induire une libération d'activateurs du plasminogène, ce qui favoriserait d'autant plus le phénomène de fibrinolyse^{298,299}.

Les hématomes diaphysaires sont évacués chirurgicalement avec instillation locale d'une combinaison d'acide tranexamique et de colle biologique. Un traitement par acide tranexamique 40 mg/kg/j est recommandé pendant 15 jours en post opératoire³¹¹.

13.1.7.2 Chirurgie

La prévention des hémorragies en chirurgie ou lors de geste invasif relève d'un traitement antifibrinolytique de type acide tranexamique. La posologie recommandée par voie orale est de 7,5-10 mg/kg toutes les 6 heures démarré 3 heures avant la chirurgie ou 20 mg/kg par voie IV avant le geste. Le traitement est à poursuivre pendant 7 jours au total²⁹⁸.

13.2 Déficits en inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1)

13.2.1 Physiopathologie

Le PAI-1 est un inhibiteur de la fibrinolyse. Le PAI-1 est une glycoprotéine de 52 kDa qui comporte 379 acides aminés, glycosylée pour 13 % et sans pont disulfure, ce qui pourrait expliquer son instabilité. Il est synthétisé par les cellules endothéliales, les hépatocytes, les adipocytes, et les mégacaryocytes. Dans le sang, le PAI-1 est essentiellement présent dans deux compartiments distincts : le plasma et les plaquettes. Le PAI-1 d'origine plaquettaire représenterait 95 % du PAI-1 circulant. Il circule à une concentration de quelques ng/ml à 50 ng/ml avec une demi-vie inférieure à 10 min. Il appartient à la famille des serpins (inhibiteur de sérine protéase). Son action principale est de s'opposer à la dégradation du caillot de fibrine, en inhibant spécifiquement l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et l'urokinase (u-PA) avec une affinité équivalente. Le déficit en PAI-1 est un désordre rare qui se traduit par une lyse prématurée des caillots hémostatiques, du fait d'une diminution de la régulation de la fibrinolyse à l'origine d'un syndrome hémorragique^{300,301,312,313}.

13.2.2 Génétique

Le déficit sévère en PAI-1 est un déficit très rare de transmission autosomique récessive, plus rarement dominante. Le PAI-1 est codé par le gène (*SERPINE1*), situé sur le chromosome 7 au niveau de la bande q21-q22 qui s'étend sur une longueur de 12.2 kb et comporte 9 exons. La prévalence du déficit reste inconnue. Elle reste rare dans la population générale (dix-neuf cas rapportés à ce jour) mais probablement sous-estimée. Il n'existe pas de prédilection ethnique dans la mesure où ce déficit a été décrit en Europe, Asie et en Amérique du Nord. Toutefois une prévalence élevée du déficit en PAI-1 a été retrouvée dans la population Amish de l'Est et du Sud de l'Inde lié à un variant pathogène fondateur (frameshift dans l'exon 4). A ce jour uniquement 5 mutations à l'état homozygote (duplication, délétion, insertion, substitution) ont été décrites dont celle retrouvée dans la population Amish^{300,301,313-315}.

13.2.3 Circonstance de découverte

Le déficit en PAI-1 est un diagnostic biologique. Le dosage du PAI-1 peut être indiqué devant un syndrome hémorragique inexplicé de l'enfant ou de l'adulte jeune. Il s'inscrit toujours dans un bilan de seconde intention après avoir exclu les autres causes de syndrome hémorragique constitutionnel.

13.2.4 Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de déficit constitutionnel en PAI-1^{308,310,313} peuvent apparaître tôt dans l'enfance. Les saignements spontanés sont rarement observés. Les hémarthroses, principalement du genou et du coude, les épistaxis et les gingivorragies observées chez le sujet homozygote (déficit total) sont souvent provoquées par des traumatismes peu importants. Cependant, un saignement prolongé et retardé est généralement observé après chirurgie et des ménorragies sont rapportées chez les femmes. Les hémorragies sont moins fréquentes et sévères, voire absentes chez les sujets hétérozygotes (déficit partiel).

Au niveau obstétrical, 17 grossesses ont été rapportées dans la littérature chez des patientes avec déficit sévères en PAI-1. Des complications obstétricales à type de fausses couches précoces ou accouchements prématurés sont rapportés et seules 24 % des grossesses sont menées à terme. Les hémorragies vaginales sont fréquentes (54 %) ainsi que les hémorragies du post-partum (27 %).

13.2.5 Diagnostic

Le déficit en PAI-1 est un diagnostic biologique. Il n'existe pas de test de dépistage, le temps de lyse des euglobulines étant inconstamment raccourci. Le dosage du PAI-1 antigénique est nécessaire au diagnostic et montrera une absence complète du PAI-1 dans le plasma, dans le sérum et dans les plaquettes. Ce dosage relève de laboratoires spécialisés. Le prélèvement sur sérum ne nécessite pas de conditions particulières. En revanche, le dosage antigénique du PAI-1 sur plasma nécessite d'éviter toute contamination par le PAI-1 plaquettaire et donc de prélever sur tube CTAD pour limiter l'activation plaquettaire. Le prélèvement s'effectue après une période de repos de 20 minutes, à jeun, le matin entre 8 et 10 h, en raison de l'existence d'une variation circadienne du PAI-1. La préparation du plasma doit éviter toute contamination par les plaquettes ; il est recommandé de centrifuger le tube 30 min à 2 500 g et de recueillir la partie supérieure du plasma pour limiter la contamination par la couche leucoplaquettaire. Les valeurs normales varient entre 2 et 50 ng/ml selon les trousse commerciales utilisées³¹⁶.

Une étude du gène du PAI-1 doit être réalisée pour confirmer le diagnostic.

13.2.6 Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels sont :

- Le déficit en α -2-antiplasmine,
- Le déficit en granules alpha plaquettaires (grey platelet syndrome) où il existe une réduction importante de la concentration du PAI-1 dans les plaquettes ou dans le sérum alors que sa concentration plasmatique est normale. Dans ce dernier cas, la numération formule sanguine associée au frottis mettra en évidence une macrothrombocytopenie avec aspect de plaquettes grises.

13.2.7 Traitement

Les accidents hémorragiques sont traités par des inhibiteurs de la fibrinolyse (par exemple : acide tranexamique) par voie IV ou orale. Un traitement par PFC (10-15 ml/kg) peut être proposé dans l'attente d'une efficacité des antifibrinolytiques^{308,312,313}.

La prévention des manifestations hémorragiques avant chirurgie, extraction dentaire et accouchement fait appel aux traitements antifibrinolytiques (IV, per os ou bains de bouche)³¹⁷.

Un traitement antifibrinolytique en continu ou en prophylaxie intermittente associé ou non à un traitement hormonal peut être proposé chez les femmes déficitaires avec ménorragies.

Une fibrose cardiaque a été rapportée chez 7 patients d'origine Amish et présentant un déficit sévère en PAI-1. Une surveillance échographique à partir de 15 ans, ainsi qu'un suivi par un cardiologue tous les 2 ans, sont recommandés pour dépister une fibrose cardiaque qui pourrait être associée³¹².

13.3 Variants de la thrombomoduline

13.3.1 Physiopathologie

La Thrombomoduline (TM) est une glycoprotéine membranaire exprimée principalement par les cellules endothéliales des gros vaisseaux sanguins. Elle exerce une puissante activité anticoagulante en fixant, avec une forte affinité ($K_d = 0,5$ nM), la thrombine. Au sein du complexe TM/thrombine, la thrombine perd ses capacités à activer les plaquettes, à transformer le fibrinogène en fibrine et à activer les cofacteurs V et VIII. A l'inverse, sa capacité à activer la Protéine C (PC) est augmentée (x 1000). La PC activée, en association

avec son cofacteur la protéine S, inhibe la boucle d'amplification par la thrombine en dégradant par protéolyse les cofacteurs Va et VIIIa. En dehors de son rôle de cofacteur de la thrombine pour l'activation de la PC, la TM possède également des propriétés anti-fibrinolytiques, anti-inflammatoires et anti-prolifératives^{318,319}.

La protéine mature, a un poids moléculaire de 75 kDa, et comporte 557 acides aminés. Elle est organisée en 5 domaines différents : un domaine C terminal intracytoplasmique, un domaine transmembranaire, un domaine riche en sérines et thréonines, 6 domaines EGF et un domaine N terminal lectin-like^{318,319}.

Sous l'effet de différents types d'agression endothéliale, la TM est clivée en fragments qui sont libérés dans le plasma : il s'agit alors de TM soluble. Le dosage de TM soluble constitue un bon marqueur de lésion endothéliale. La TM soluble existe dans le plasma à une faible concentration inférieure à 10 ng/ml. Des taux très élevés sont retrouvés chez le nouveau-né puis diminuent progressivement pour rejoindre les mêmes valeurs que chez l'adulte. Les valeurs sont significativement plus élevées chez l'homme que chez la femme³²⁰.

13.3.2 Génétique

La TM est codée par le gène *THBD* situé sur le chromosome 20 (20p11.21). Ce gène s'étend sur environ 4kb et est composé d'un unique exon (absence d'intron).

Récemment, deux équipes (4,5) ont décrit une nouvelle pathologie hémorragique chez des patients porteurs, à l'état hétérozygote, de la mutation du gène *THBD* c.1611C>A conduisant à l'apparition d'un codon stop de terminaison p.Cys537X. Cette mutation est associée à la présence d'une concentration élevée de TM soluble dans le plasma des patients (433-485 ng/ml). Cette concentration importante est responsable d'une augmentation de la génération de PCa entraînant la dégradation très rapide des FVa et VIIIa ainsi qu'une diminution de la génération de thrombine.

Cette mutation entraîne la synthèse d'une protéine tronquée des 3 derniers acides aminés du domaine transmembranaire et de la totalité du domaine intracytoplasmique. Les mécanismes responsables de la libération de la TM sont complexes mais impliqueraient une plus grande sensibilité au clivage par les métalloprotéases ainsi qu'une anomalie de biosynthèse³²³.

Ce désordre hémorragique touche indifféremment les hommes et les femmes. Sa transmission est autosomale dominante. La prévalence reste inconnue. A ce jour deux familles, l'une anglaise et l'autre française, sont rapportées avec le même phénotype clinique et biologique.

13.3.3 Circonstances de découverte

La recherche s'inscrit toujours dans un bilan de seconde intention après avoir exclu les autres causes de syndrome hémorragique constitutionnel.

13.3.4 Manifestations cliniques

Les manifestations hémorragiques sont essentiellement provoquées et surviennent après traumatisme et/ou chirurgie. Elles restent, le plus souvent, modérées.

13.3.5 Diagnostic

Les tests d'hémostase classiques sont normaux à l'exception d'une consommation de la prothrombine sérique réduite (Prothrombine sérique résiduelle entre 74-91 %, normale < 10 %). L'étude de la génération de thrombine en présence de facteur tissulaire est altérée et le test du mélange suggère la présence d'un inhibiteur dans le plasma. Le diagnostic repose sur le dosage de la TM plasmatique par méthode Elisa (taux

> 100 x normale) et par le séquençage du gène. A ce jour une seule mutation est rapportée dans la littérature³²¹.

13.3.6 Diagnostic différentiel

Des taux élevés de TM sont rapportées lors d'atteintes vasculaires diffuses (CIVD, Pré éclampsie, Purpura Thrombotique Thrombocytopénique), dans les néoplasies, les pathologies cardio-vasculaires et les infections³²⁰.

13.3.7 Traitement

Il n'y a pas de traitement spécifique. Il reste symptomatique, en cas de manifestations hémorragiques, et repose essentiellement sur la transfusion de PFC.

14. Outils thérapeutiques

14.1 Introduction

Parmi les outils thérapeutiques utilisés dans la prise en charge des déficits rares de la coagulation, on distingue, les traitements spécifiques tels que les fractions coagulantes dont la plupart d'entre elles sont issues du plasma humain. Ces dernières sont employées à visée substitutive de la protéine déficitaire. Sont également utilisés des traitements hémostatiques dits non spécifiques tels que l'acide tranexamique. Sont traités dans ce chapitre, les médicaments disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en France ou d'un avis de la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) au moment de la rédaction du PNDS. Les données étant très évolutives dans le temps, il sera nécessaire de se reporter aux avis actualisés de la Commission de Transparence de la HAS et aux Résumés des Caractéristiques Produits (RCP). Enfin, la kinésithérapie fait également partie de l'arsenal thérapeutique de ces pathologies hémorragiques constitutionnelles.

14.1.1 Traitements spécifiques des déficits rares de la coagulation

Sont présentés dans le tableau n° 11, les différents outils thérapeutiques spécifiques utilisés dans le traitement des déficits rares de la coagulation en fonction de leur origine qu'ils soient médicaments dérivés du plasma ou produit sanguin labile. En effet, il n'existe pas de médicaments spécifiques pour tous les types de déficits rares de la coagulation, certains d'entre eux sont traités par le biais de transfusion de PFC à défaut de la possibilité d'utiliser une spécialité pharmaceutique adaptée (ex : HEMOLEVEN® pour le déficit en FXI ou FIBROGAMMIN® pour le déficit en FXIII).

14.1.1.1 Spécialités pharmaceutiques

L'ensemble des caractéristiques comme schéma posologique, par exemple des médicaments spécifiques et des produits sanguins labiles sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

Type de déficit	Type de traitement spécifique disponible
Facteur I ou Fibrinogène - Afibrinogénémie - Hypofibrinogénémie - Dysfibrinogénémie - Hypodysfibrinogénémie	Fibrinogène humain <ul style="list-style-type: none"> - Médicament dérivé du sang <ul style="list-style-type: none"> o CLOTTAFAC[®]/ RIASTAP[®]/ FIBRYGA[®]: Fibrinogène o OCTAPLAS LG[®] (PFC médicament) - Produit sanguin labile <ul style="list-style-type: none"> o Plasma Frais congelé IA/ Plasma Frais congelé sécurisé par quarantaine
Facteur II	Facteur II humain <ul style="list-style-type: none"> - Médicament dérivé du sang <ul style="list-style-type: none"> o KANOKAD[®]/ OCTAPLEX[®]/ CONFIDEX[®] : complexe prothrombique o OCTAPLAS LG[®] (PFC médicament) - Produit sanguin labile <ul style="list-style-type: none"> o Plasma Frais congelé IA/ Plasma Frais congelé sécurisé par quarantaine
Facteur V	Facteur V humain <ul style="list-style-type: none"> - Médicament dérivé du sang <ul style="list-style-type: none"> o OCTAPLAS LG[®] (PFC médicament) - Produit sanguin labile <ul style="list-style-type: none"> o Plasma Frais congelé IA/ Plasma Frais congelé sécurisé par quarantaine/ Concentré plaquettaire
Déficit combiné en Facteur VIII + V	Facteur VIII et V humain <ul style="list-style-type: none"> - Médicament dérivé du sang <ul style="list-style-type: none"> o OCTAPLAS LG[®] (PFC médicament) - Produit sanguin labile <ul style="list-style-type: none"> o Plasma Frais congelé IA/ Plasma Frais congelé sécurisé par quarantaine Desmopressine <ul style="list-style-type: none"> - MINIRIN[®] pour le déficit en FVIII
Facteur VII	Facteur VII activé recombinant <ul style="list-style-type: none"> - Médicament <ul style="list-style-type: none"> o Eptacog alfa : NovoSeven[®] Facteur VII humain <ul style="list-style-type: none"> - Médicament dérivé du sang <ul style="list-style-type: none"> o IMMUSEVEN[®] : Facteur VII (<i>ATU nominative</i>) o OCTAPLAS LG[®] (PFC médicament) - Produit sanguin labile <ul style="list-style-type: none"> o Plasma Frais congelé IA/ Plasma Frais congelé sécurisé par quarantaine

Type de déficit	Type de traitement spécifique disponible
Facteur X	Facteur X humain <ul style="list-style-type: none"> - Médicament dérivé du sang <ul style="list-style-type: none"> ○ COAGADEX® : Facteur X (ATU d'importation) ○ KANOKAD®/ OCTAPLEX®/ CONFIDEX® : complexe prothrombique ○ OCTAPLAS LG® (PFC médicament) - Produit sanguin labile <ul style="list-style-type: none"> ○ Plasma Frais congelé IA/ Plasma Frais congelé sécurisé par quarantaine
Facteur XI	Facteur XI humain <ul style="list-style-type: none"> - Médicament dérivé du sang <ul style="list-style-type: none"> ○ HEMOLEVEN® : Facteur XI ○ OCTAPLAS LG® (PFC médicament) - Produit sanguin labile <ul style="list-style-type: none"> ○ Plasma Frais congelé IA/ Plasma Frais congelé sécurisé par quarantaine
Facteur XIII	Facteur XIII recombinant (sous unité A) <ul style="list-style-type: none"> - Médicament <ul style="list-style-type: none"> ○ Catridedacog : NovoThirteen® Facteur XIII humain <ul style="list-style-type: none"> - Médicament dérivé du sang <ul style="list-style-type: none"> ○ FIBROGAMMIN® : Facteur XIII ○ OCTAPLAS LG® (PFC médicament) - Produit sanguin labile <ul style="list-style-type: none"> ○ Plasma Frais congelé IA/ Plasma Frais congelé sécurisé par quarantaine
Déficit combiné des facteurs vitamino-K dépendants	Facteur II/VI/IX/X humain <ul style="list-style-type: none"> - Médicament dérivé sang <ul style="list-style-type: none"> ○ COAGADEX/ KANOKAD®/ OCTAPLEX®/ CONFIDEX® : complexe prothrombique ○ OCTAPLAS LG® (PFC médicament) - Produit sanguin labile <ul style="list-style-type: none"> ○ Plasma Frais congelé IA/ Plasma Frais congelé sécurisé par quarantaine

Tableau n° 11 : Traitements spécifiques par déficit rare de la coagulation et en fonction de leur typologie

Les principales caractéristiques physicochimiques et pharmacologiques des spécialités pharmaceutiques et/ou produits sanguins labile sont présentées dans les tableaux n° 12 et n° 13.

DCI	Nom de spécialité	Caractéristiques / Etapes spécifiques de sécurisation	Taux de récupération (exprimé en %/mg pour 1 UI ou mg/kg)	Demi-vie	Taux cible minimum à adapter en fonction du contexte clinique	Posologie usuelle à adapter en fonction du contexte clinique	Dosage/Volume (Concentration)	Forme/Solvant Nécessaire fourni pour la reconstitution	Laboratoire Statut réglementaire
Fibrinogène humain	CLOTTAFACT®	Protéines plasmatiques Traitement SD Nanofiltration 15 nm Chauffage à sec (72 h à 80 °C)	23,3 mg/L (≥ 40 kg) 19,1 mg/L (< 40 kg)	66,7 ± 19 h (≥ 40 kg) 49,0 ± 12 h (< 40 kg)	1 g /L	50 à 70 mg/kg (augmentation de 20 % pour les enfants < 40 kg)	1,5 g/100 ml (15 mg/ml)	Poudre/ Eau PPI Système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant	LFB AMM
	FIBRYGA®	Protéines plasmatiques Traitement SD Nanofiltration 20 nm	18 mg/L (médiane) [10,8- 26,2]	75,9 ± 23,8 h	1 g /L	55 à 70 mg/kg	1 g/50 ml (20 mg/ml)	Poudre/ Eau PPI Dispositif de transfert Octajet® Filtre antiparticule 17 µm	OCTAPHARMA Autorisation d'importation
	RIASTAP®	Protéines plasmatiques Pasteurisation	17 mg/L (médiane) [13- 27,3] 18 mg/L (moyenne) [17,65- 18,35]	77,1 h (médiane) [55,73-117,26] 78,7 h ± 18,13 (moyenne)	1 g /L	58 à 70 mg/kg	1 g/50 ml (20 mg/ml)	Poudre/ Eau PPI (non fourni) Absence de système de transfert Pas de nécessité de filtre à particule	CSL BEHRING AMM

DCI	Nom de spécialité	Caractéristiques /	Taux de	Demi-vie	Taux cible	Posologie usuelle	Dosage/Volume	Forme/Solvant	Laboratoire
-----	-------------------	--------------------	---------	----------	------------	-------------------	---------------	---------------	-------------

		Etapes spécifiques de sécurisation	récupération (exprimé en %/mg pour 1 UI ou mg/kg)		minimum à adapter en fonction du contexte clinique	à adapter en fonction du contexte clinique	(Concentration)	Nécessaire fourni pour la reconstitution	Statut réglementaire	
FII/ FVII/ FIX/ FX humain ou complexe prothrombique	CONFIDEX®	Protéines plasmatiques Pasteurisation Nanofiltration 20 puis 20 nm	FII : 2,2 % FVII : 2,4% FIX : 1.6% FX : 2,1 %	FII : 60 h FVII :4 h FIX : 17 h FX : 31 h	FII : 20 à 40 % FX : 10 à 20 %	FII : 20 à 40 UI/kg FX : 10-15 U/kg	250 UI/10 ml 500 UI/ 20 ml 1000 UI/ 40 ml (25 UI/ml en FIX)	Poudre/ Eau PPI Mix2vial®	CSL BEHRING AMM	
	KANOKAD®	Protéines plasmatiques Traitement SD Nanofiltration 20 puis 20 nm	FII : 2 % FVII : NR FIX : 1% FX : 1.7%	FII : 48-60 h FVII :1.5-6 h FIX : 20-24 h FX : 24-48 h					250 UI/ 10 ml 500 UI/ 20 ml (25 UI/ml en FIX)	LFB AMM
	OCTAPLEX®	Protéines plasmatiques Traitement SD Nanofiltration 20 nm	FII : 2 % FVII : NR FIX : NR FX : 1,7 %	FII : 48-60 h FVII :1.5-6 h FIX : 20-24 h FX : 24-48 h					500 UI/ 20 ml 1000 UI/ 40 ml (25 UI/ml en FIX)	OCTAPHARMA AMM
Facteur VII humain	IMMUSEVEN®	Protéines plasmatiques Nanofiltration 35 nm Traitement à la vapeur (60°C pendant 10 h puis 80°C pendant 1 h)	FVII : 1,9 % Selon Rivard et al.	3 à 5 h	FVII : > 20 %	10 UI/kg toutes les 6 à 8 h en fonction de la situation clinique	600 UI/ 10 ml	Poudre/ Eau PPI Aiguille de transfert, Aiguille-filtre et prise d'air	TAKEDA <i>ATU nominative</i>	
Facteur VII activé recombinant (eptacog alfa)	NOVOSEVEN®	Analogue recombinant Cellule CHO Traitement SD	rFVIIa : NR	2,82 à 3,11 h		15 à 30 µg/kg toutes les 4 à 6 h en fonction de la situation clinique	1 mg/ 1 ml 2 mg/ 2 ml 5 mg/ 5 ml (1 mg/ml)	Poudre/ Eau PPI Adaptateur sans aiguille fourni dans un kit d'injection	Novonordisk AMM	
Facteur X humain	COAGADEX®	Protéines plasmatiques Nanofiltration 15 nm Traitement à la vapeur (80°C pendant 72 h)	<- 12 ans : 1,7 % -> 12 ans : 2 %	30 h	FX : 10 % à 20 %	25 UI/kg une à deux fois par semaine 60 UI/kg/ jour dose maximale	250 UI/ 2,5 ml 500 UI/ 5 ml (100 UI/ml)	Poudre/ Eau PPI Mix2vial®	BPL <i>Autorisation d'importation</i>	

DCI	Nom de spécialité	Caractéristiques / Etapes spécifiques	Taux de récupération	Demi-vie	Taux cible minimum à	Posologie usuelle à adapter en	Dosage/Volume (Concentration)	Forme/Solvant Nécessaire	Laboratoire Statut
-----	-------------------	---------------------------------------	----------------------	----------	----------------------	--------------------------------	-------------------------------	--------------------------	--------------------

		de sécurisation	(exprimé en %/mg pour 1 UI ou mg/kg)		adapter en fonction du contexte clinique	fonction du contexte clinique		fourni pour la reconstitution	réglementaire
Facteur XI humain	HEMOLEVEN®	Protéines plasmatiques Traitement SD Nanofiltration 15 nm	1,5 à 2,5 %	46 h	FXI : > 15%	10 à 15 UI/kg avec un maximum de 30 UI/kg par dose.	1 000 UI/10 ml (100 UI/ml)	Poudre/ Eau PPI Aiguille-filtre, système de transfert du solvant avec évent muni d'un filtre stérilisant (0,22 µm)	LFB AMM
Facteur XIII humain	FIBROGAMMIN®	Protéines plasmatiques Pasteurisation	1,7 % Selon Mumford et al. ²²⁷	9 jours Selon Mumford et al. ²²⁷	FXIII : > 20%	<u>Accident hémorragique ou chirurgie</u> : 20 à 40 UI/kg	250 UI/ 4 ml 1250 UI/ 20 ml (62,5 UI/ml)	Poudre/ Eau PPI Mix2vial®	CSL BEHRING AMM
Facteur XIII recombinant (catridedacog) rFXIII sous unité A	NovoThirteen®	Analogue recombinant Production sur Levure (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) Traitement SD	1,7% Selon Mumford et al. ²²⁷	11,8 jours		<u>Prophylaxie</u> : 10 UI/kg toutes 2 à 6 semaines à 40 UI/kg toutes les 4 semaines	2 500 UI/3 ml (833 UI/ml)	Poudre/ Eau PPI	Novonordisk AMM EU

Tableau n° 12 : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques utilisées dans la prise en charge thérapeutiques des déficits rares de la coagulation

14.1.1.2 Plasma frais congelé

Les PFC sont la seule alternative thérapeutique pour certains déficits rares tels que par exemple les déficits en FV. Ils peuvent également être utilisés en deuxième intention lorsque le médicament spécifique du déficit n'est pas disponible dans des délais compatibles notamment avec l'urgence hémorragique. Ces outils thérapeutiques présentent l'avantage d'apporter tous les facteurs de la coagulation mais en quantité beaucoup faible que les médicaments issus du plasma qui les apportent de manière concentrée. Les volumes transfusionnels nécessaires à l'obtention d'une efficacité hémostatique peuvent être une limite du traitement ainsi que le risque transfusionnel inhérent à la nature des PFC (transmission d'agents pathogènes, TRALI). Cependant leur utilisation répond à une analyse du bénéfice/risque par le médecin prescripteur vis-à-vis d'une prise en charge adaptée.

DCI	Nom de spécialité	Caractéristiques / Etapes spécifiques de sécurisation	Concentration (UI/ml)	Posologie usuelle (mg/kg)	Forme/ Modalités de conservation/ Volume	Laboratoire Statut réglementaire
Plasma frais congelé (FV/FX/Protéine S/	OCTAPLAS LG®	Protéines plasmatiques Traitement SD	FV : 0.76 ± 0.05 Protéine S :	Pour les déficits en FV : 5 à 20 ml /Kg d'Octaplas LG® augmente	Solution pour perfusion congelée	OCTAPHARMA AMM

<p>plasminogène en 1^{ère} intention) (FXI/FXIII en 2^{ème} intention si pas de médicaments disponibles en urgence)</p>		<p>Chromatographie LG®</p>	<p>0.63 ±0.08 Plasminogène : 0.84 ± 0.06 FXI : 0.88 ±0.04 FXIII : 1.03 ± 0.06 324,325 Selon Cushing et al³²⁴ et Jilma-Stohlawetz et al³²⁵</p>	<p>de 15 à 25 % le taux du FV plasmatique. Pour les autres déficits en dernière intention : Environ : 10 à 20 ml/kg à renouveler selon demi-vie du facteur concerné et du contexte clinique</p>	<p>(≥-18°C) Poche de 200 ml</p>	
<p>Plasma frais congelé</p>	<p>PFC-Se (Plasma Frais Congelé Sécurisé)</p>	<p>Protéines plasmatiques Plasma unitaire, non inactivé Sécurisation par quarantaine</p>	<p>FV : 1,0 à 1,1 (0,5-1,5) Protéine S : 1,3 à 1,4 (0,6-2,9) Plasminogène : NR FXI : 0,9 à 1 (0,4-1,5) FXIII : NR</p>	<p>Pour les déficits en FV : <u>Chirurgie ou hémorragie mineure</u> (cible : 10%) : 15-25mL/kg <u>Chirurgie ou hémorragie majeure</u> (cible : 15-25%) : 15-25mL/kg de PFC avant la chirurgie, puis 10 mL/kg toutes les 12 h selon dosage résiduel du FV ± transfusion plaquettaire <u>Prophylaxie</u> : (cible : 10 %) 20 mL/kg 2 fois /semaine</p>		<p>Etablissement Français du Sang Produit Sanguin Labile</p>
<p>Plasma frais congelé</p>	<p>PFC-IA (Plasma Frais Congelé Traité par Illumination Amotosalem)</p>	<p>Protéines plasmatiques Traitement par action combinée de l'amotosalem et d'une illumination UVA</p>	<p>FV : 1,0 (0,7 - 1,5) Protéine S : 1,0 (0,6 – 1,8) Plasminogène : NR FXI : 0,6 (0,4 -0,9) FXIII : NR</p>	<p>Pour les autres déficits en dernière intention : Environ : 10 à 20 ml/kg à renouveler selon demi-vie du facteur concerné et du contexte clinique</p>		

Tableau n° 13 : Principales caractéristiques des Plasma Frais congelés utilisés dans la prise en charge thérapeutiques des déficits rares de la coagulation

14.1 Traitements médicamenteux non spécifiques, traitements annexes

Acide tranexamique :

L'acide tranexamique est un antifibrinolytique qui inhibe l'activité de la plasmine. Il permet de renforcer la stabilité du caillot et peut être utilisé pour prévenir ou traiter les manifestations hémorragiques localisées aux muqueuses qui sont des tissus riches en activité fibrinolytique telles que les muqueuses ORL et buccale (épistaxis, adénoïdectomie, amygdalectomie, chirurgie buccodentaire) et gynécologiques (ménorragies, chirurgie). Il peut être utilisé localement, par application ou par voie générale per os voire en intra veineux en intra hospitalier. La posologie chez l'adulte est de 1 g x3-4/j et chez l'enfant de 20 mg/kg/j. Il n'y a pas de contre-indication absolue en dehors des antécédents de convulsions. Des précautions sont à prendre en cas d'hématurie, en raison du risque obstructif des voies excrétrices.

Il est à noter qu'il n'existe pas de données cliniques suffisantes sur l'utilisation de l'acide tranexamique chez la femme enceinte. En conséquence, bien que les études effectuées chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effets tératogènes et en précaution d'emploi, l'acide tranexamique n'est pas recommandé pendant le premier trimestre de grossesse. Les données cliniques limitées sur l'utilisation de l'acide tranexamique dans différentes situations cliniques hémorragiques pendant les deuxièmes et troisièmes trimestres n'ont pas mis en évidence d'effet délétère sur le fœtus. L'acide tranexamique ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice escompté justifie le risque potentiel.

Desmopressine :

La desmopressine permet d'obtenir une élévation du taux de FVIII qui varie selon les séries de 2,3 à en médiane 4,4 fois (3,3 – 5,7)^{252,261,262}. Ce médicament est disponible sous la forme intraveineuse, Minirin® à la posologie de 0,3µg/kg à perfuser dans 50 mL de sérum physiologique sur 30 mn ou temporairement à injecter par voie sous cutanée (Octostim®, médicament importé pendant la rupture d'approvisionnement d'Octim® Spray). Le pic de FVIII est habituellement obtenu 1 à 2 h après la perfusion. Un spray nasal est disponible, Octim®, dont la posologie varie de 150 µg (1 pulvérisation) si poids < 50 kg à 150 µg X 2 si poids > 50 kg. Le traitement peut être renouvelé, avec un espacement minimum de 12 h entre chaque prise. Un effet de tachyphylaxie pourrait être observé comme en cas de déficit isolé en FVIII. Une restriction hydrique de 750-1 L/24 h doit être observée dans les 24 h qui suivent tout traitement (20 mL/kg/24 h chez l'enfant). Il est habituellement recommandé de réaliser un test avant son utilisation, avec un dosage du FVIII avant, 1-2 h après prise et 4 h après. Sa posologie doit être réduite à 0,2 µg/kg chez les sujets âgés ou avec des antécédents cardiovasculaires et son utilisation est déconseillée chez l'enfant de moins de deux ans. L'ensemble des caractéristiques de ces traitements sont présentées dans le tableau n° 14.

Spécialité (DCI)	Dosage	Forme galénique	Posologie	Type de déficit
EXACYL® Acide Tranexamique	0,5 g/5 ml	Ampoule IV	Traitement préventif ou curatif : Adulte : 0,5 à 1 g en IVL (1ml/mn) 2 à 3 fois/j en cas de fibrinolyse locale ; 1 g en IVL (1ml/mn) toutes les 6 à 8 h en cas de fibrinolyse généralisée. Enfant : 20 mg/kg/j à partir de 1 an (données limitées) ; adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale (IR), CI en cas d'IR grave.	Tout type de déficit rare de la coagulation
EXACYL® / SPOTOF® Acide Tranexamique	1 g/ 10 ml	Ampoule buvable	Traitement préventif ou curatif : Adulte : 2 à 4 g par 24 heures à répartir en 2 ou 3 prises (2 à 4 amp/j). Enfant : 20 mg/kg/j à partir de 1 an, répartie en 2 à 3 prises (données limitées) ; adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale. En cas de saignements buccaux, une administration en bains de bouche durant 2-3 minutes est préférable, en avalant dans un deuxième temps, le contenu pour cumuler l'effet local et l'effet systémique. Chez le tout petit enfant le contenu de l'ampoule peut être versé sur une compresse et tamponné sur le site du saignement.	
	500 mg	Comprimé		
MINIRIN® desmopressine Trihydrate acétate	4 µg/1 ml	Ampoule IV	Traitement préventif ou curatif : Adulte : 0,3 µg/kg dilué dans 50 à 100 ml de NaCl 0,9 % et administré en 15 à 30 mn ; si l'augmentation du FVIII est jugée suffisante, l'administration peut être répétée toutes les 12 h jusqu'à arrêt de la prophylaxie. Enfant, sujet âgé ou présentant des troubles cardiovasculaires : 0,2 µg/kg dilué dans 50 à 100 ml de NaCl 0,9 % et administré en 15 à 30 mn. Une restriction hydrique doit être observée lors de l'utilisation de la desmopressine pendant les 24 h post administration (750 ml chez l'adulte et 500 ml chez l'enfant), son usage chez l'enfant de moins de 2 ans n'est pas recommandé.	Déficit FV + FVIII
Traitements hormonaux : oestroprogestatif ou progestatif, DIU avec imprégnation progestative				Tout type de déficit rare de la coagulation

Tableau n° 14 : Traitements médicamenteux non spécifiques par déficit rare de la coagulation et en fonction de leur typologie

14.1.1 Hémostatiques d'appoint

En cas d'épistaxis, les tampons imbibés d'alginate de calcium (type Coalgan® ou Algosteril®) sont conseillés en première intention. L'utilisation de Bloxang®, éponge de gélatine résorbable stérile, dont la structure microporeuse permet l'activation de la coagulation est souvent préférée par les patients. La pommade HEC® utilisée quotidiennement pendant un à deux mois permet une prévention des récives des saignements.

Dans les cas plus difficiles l'utilisation de mèches de cellulose oxydée (Surgicel® fibrillaire) ou de gel hémostatique (Flo seal®) est possible exclusivement en milieu hospitalier.

Enfin, les plaies superficielles sont traitées par application de compresses imbibées d'alginate de calcium (Algosteril®). Les ecchymoses peuvent être atténuées par application de pommade type Hemoclar® ou contenant de l'arnica. Le froid ou la cryothérapie peuvent être employés dans ce contexte.

L'ensemble des caractéristiques de ces traitements sont présentées dans le tableau n° 15.

Type de traitement non spécifique (Hémostatiques d'appoint)	Type de déficit
<ul style="list-style-type: none"> - Alginate de calcium :Coalgan®/Algosteril® - Gélatine résorbable stérile : Bloxang® - Pommades : HEC®/ HEMOCLAR® - Mèches de cellulose oxydée / Surgicel® (Médicament réservé à l'usage hospitalier) - Gel hémostatique / Floseal® (Dispositif médical réservé à l'usage hospitalier) 	<p>Tout type de déficit rare de la coagulation</p> <p>Tout type de déficit</p>

Tableau n° 15 : Traitements hémostatiques d'appoint

14.1.2 Antalgiques

La douleur doit être systématiquement évaluée, prise en compte et traitée avec les antalgiques de palier adapté à son intensité. Cependant, le choix des médicaments nécessite de façon systématique la vérification de l'absence d'interférence avec l'hémostase et d'interactions avec les autres médicaments. L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) hors Coxib doit être évitée car elle est susceptible d'aggraver la symptomatologie hémorragique. La prise concomitante d'un protecteur gastrique peut être discutée. En particulier, l'utilisation de l'antalgique contenant de la codéine doit être discutée avec le patient pour éviter tout risque de toxicité ou de dépendance et prévenir d'éventuels risques hépatiques. L'avis d'un professionnel de santé doit être systématiquement requis, ces derniers devant sensibiliser les patients aux risques de l'automédication.

14.1.3 Traitements hormonaux

En cas de ménorragies un traitement hormonal peut être indiqué. La prise en charge des ménorragies nécessite toujours un avis spécialisé en gynécologie afin de ne pas en méconnaître une autre cause qui expliquerait cette manifestation ou qui, associée au déficit, majorerait ce risque de saignement. Outre les agents hémostatiques non spécifiques tels que l'acide tranexamique et les traitements substitutifs qui peuvent être utilisés ponctuellement lors de chaque menstruation si nécessaire, la prise en charge des ménorragies repose sur un traitement hormonal (oestroprogestatif ou progestatif, DIU avec imprégnation progestative) lorsque celui-ci est disponible et possible.

14.2 Dispositif médical nécessaire à l'administration des médicaments

La plupart des spécialités pharmaceutiques de facteur de la coagulation comporte dans leur emballage les dispositifs médicaux nécessaires pour réaliser la reconstitution (flacon de solvant, kit de reconstitution) et l'injection (seringue, microperfuseur, tampon de solution antiseptique) par un(e) IDE libéral(e) ou par le patient lui-même ou un aidant.

Dans certaines situations comme en pédiatrie par exemple, il est nécessaire de se procurer des dispositifs médicaux plus adaptés. On distingue alors deux situations en fonction des modalités d'injection du médicament soit sur une voie veineuse périphérique (VVP), soit une voie veineuse centrale (VVC) de type chambre implantable ; cathéter central. Une liste non exhaustive de ces dispositifs et autre matériel est présentée dans le tableau n° 16. En outre, certains médicaments comme les spécialités pharmaceutiques de fibrinogène sont administrés en perfusion et non en injection intraveineuse directe ce qui nécessite l'emploi de dispositifs médicaux particuliers comme des perfuseurs par exemple.

Voie d'abord	Dispositif médical/Autres	Utilisation
VVP	Garrot	Favorise le repérage des veines
VVP	Plan de travail / champ stérile	Reconstitution du médicament sur une zone propre
VVC	Set stérile pour voie centrale contenant 2 champs stériles, troués et non troués, des gants stériles, un carré absorbant, des compresses, des seringues de 10 et 20 ml, une ampoule de sérum physiologique 10 ml, aiguilles 18G, un pansement adhésif, une charlotte, 2 masques anti projections ; blouse à usage unique	Manipulation stérile de la voie veineuse centrale
VVP/VVC	Gel hydro-alcoolique	Désinfection des mains
VVP/VVC	Antiseptique selon protocole adapté au patient	Asepsie du point de ponction et des flacons
VVP/VVC	Compresses stériles	Asepsie du point de ponction
	Trocart	En cas de transfert défaillant
	Seringues de différents volumes	Permet de pooler plusieurs doses de médicament
VVP/VVC	Perfuseur ou diffuseur	Perfusion de certaines spécialités pharmaceutiques
VVP/VVC	Eau Pour Préparation Injectable ou Sérum Physiologique (NaCl à 0,9 %) de différent volume dont 50 ml.	En remplacement du flacon de solvant défectueux
VVP	Aiguilles 25G / 23G	Si plusieurs ponctions sont nécessaires et usage pédiatrique
VVP	Aiguilles sous cutanées	Pour plusieurs ponctions sous cutanées
VVC	Aiguille de Huber	Injection dans une chambre implantable
VVC	Valve bidirectionnelle à pression positive	Injection sur VVC de type Picc Line
VVP/VVC	Pansement adhésif de fixation et pansement transparent semi perméable	Fixation et maintien d'une compression
	Bandes compressives type tensoband/elastomousse	Pour compression après injection
VVP/VVC	Anesthésique de type Lidocaïne crème, pommade ou patch	Anesthésiant local avant la ponction
VVP/VVC	Carton à déchets DASRI et un collecteur d'aiguilles	Elimination des DASRI

Tableau n° 16 : Principaux dispositifs médicaux, médicaments et matériels nécessaires à la réalisation de la ponction veineuse VVP ou VVC

14.3 Kinésithérapie

La rééducation peut s'appliquer à toute la population des patients atteints de déficits rares de la coagulation. En fonction de l'état du patient, le rôle principal du kinésithérapeute, en plus de l'amélioration du contrôle moteur global, est de maintenir ou d'améliorer la mobilité et de gérer les déformations existantes. Il peut exercer au sein de l'équipe pluridisciplinaire du CRC-MHC ou en libéral. Les kinésithérapeutes de ville sont en général peu informés sur ces maladies rares et parfois réticents à intervenir. Il est indispensable d'informer et de former ces praticiens et de leur proposer une collaboration étroite avec l'équipe spécialisée du CRH, CRC-MHC, CTH.

Les objectifs du kinésithérapeute sont :

- Aider le patient à rester actif et à maintenir un poids de forme permettant de diminuer les pressions articulaires,
- Détecter les premiers signes de lésion articulaire, dans le but de prévenir d'autres dysfonctionnements musculo-squelettiques,

- Veiller à ce que les patients choisissent des formes d'activité physique et de sport adapté. Pour être efficace, la rééducation doit être adaptée au cas par cas en fonction de l'état clinique, radiologique et des risques de récurrences hémorragiques,
- Préserver le fonctionnel en maintenant l'amplitude des mouvements,
- Maintenir l'articulation saine, en évitant les déformations,
- Récupérer des amplitudes articulaires suite à un accident hémorragique,
- Réduire la douleur,
- Augmenter la force musculaire pour minimiser les saignements,
- Améliorer l'équilibre et la proprioception qui aident à éviter les chutes,

14.4 Complications des traitements

Tout type de complication doit faire l'objet d'une déclaration d'effets secondaires auprès du centre de pharmacovigilance.

14.4.1 Apparition d'inhibiteurs

Chez tous les patients présentant un déficit rare de la coagulation pris en charge par un traitement substitutif, peut survenir l'apparition d'un inhibiteur. Bien qu'exceptionnelle cette dernière peut engendrer des complications. Leurs survenues et leurs prises en charges sont variables en fonction du type de déficit et sont présentées dans chaque chapitre correspondant.

14.4.2 Allergie

Des manifestations allergiques peuvent survenir avec tous types de médicaments et les PFC. Ces dernières doivent être prises en charge en interrompant l'administration du traitement et en mettant en œuvre un traitement médical standard des réactions allergiques.

14.4.3 Complications infectieuses

Le risque de transmission d'agents infectieux varie en fonction du type de traitement utilisé. Il est considéré comme minime pour les médicaments dérivés du plasma du fait de la mise en œuvre de techniques d'élimination et d'inactivation virale dans les procédés de fabrication. Pour les PFC de type produits sanguins labiles les risques de contamination infectieuse sont minimisés par l'utilisation de différentes procédures telles que la quarantaine. Pour le PFC de type médicament dérivé du sang ces risques sont minimisés par l'utilisation de techniques d'inactivation virale de type solvant détergent. La balance bénéfice/risque devra être prise en compte afin de privilégier l'option thérapeutique présentant le risque infectieux le plus faible possible.

14.4.4 Manifestations thrombotiques

Tous les traitements des déficits rares de la coagulation peuvent engendrer un risque thrombotique théorique particulièrement lorsqu'ils sont employés à des posologies importantes. Les spécificités thrombotiques liées à chaque déficit sont présentées dans les chapitres ad hoc.

15. Situations cliniques particulières

15.1 Chirurgie

Toute chirurgie peut être envisagée chez le patient porteur d'un déficit, même sévère, en facteur de la coagulation.

Certaines règles sont néanmoins à respecter :

- Définir le risque hémorragique propre au patient à partir de ses antécédents, en particulier chirurgicaux et de la sévérité de son déficit,
- Définir le risque hémorragique propre à la chirurgie (mineure/majeure). Des critères avaient été définis par Solimeno et al (Tableau n° 17)³²⁶.

Niveau du risque hémorragique	Chirurgie générale	Chirurgie orthopédique	Autres
Majeur	- Procédures « ...-ectomie » - Procédures « ...-otomie » - Résection de pseudotumeurs hémophiliques	- Ostéotomie/arthrodèse - Remplacement articulaire/arthroplastie - Synovectomie (γ compris arthroscopique) - Réduction de fracture - Amputation - Arthroscopie	- Extraction dentaire d'au moins 3 dents - Extraction de dent de sagesse - Polypectomies/ mucosectomie et biopsies associées à une endoscopie digestive
Mineur	- Pose/retrait de voie veineuse centrale	- Synoviorthèses chimiques/isotopiques	- Extraction dentaire de moins de 3 dents et hors dents de sagesse - Cataracte (insertion ou résection) - Exérèse de lésion cutanée

* D'après Solimeno et al. 2017³²⁶

Tableau n° 17 : Classification du risque hémorragique des chirurgies chez les patients hémophilie*

- En cas de nécessité d'un traitement substitutif, s'assurer :
 - De la mise à disposition des traitements auprès de la pharmacie,
 - De la possibilité du suivi du traitement par dosage en urgence du facteur de coagulation concerné par le laboratoire.
- Discuter l'intérêt d'une prophylaxie anti-thrombotique post-opératoire

Déficit en Fibrinogène :

- **En cas de chirurgie mineure ou de symptomatologie hémorragique modérée** : discuter l'utilisation de l'acide tranexamique seul,
- **En cas de chirurgie majeure ou de symptomatologie hémorragique sévère** : discuter l'utilisation de fibrinogène (50-100 mg/kg) le premier jour pour atteindre un taux de fibrinogène à 1,5 g/l puis adapter les posologies pour maintenir un taux de fibrinogène à 1,0-1,5 g/L jusqu'à cicatrisation.

Déficit en FII :

- **En cas de chirurgie mineure ou de symptomatologie hémorragique modérée** : discuter l'utilisation de l'acide tranexamique seul,
- **En cas de chirurgie majeure ou de symptomatologie hémorragique sévère** : discuter l'utilisation de CCP (environ 20-40 UI/kg) toutes les 24 à 48 heures pour atteindre un taux de FII de 20-40 % au départ puis pour maintenir un taux de FII > 20 % jusqu'à cicatrisation. L'utilisation de PFC (environ 20 ml/kg) peut être une alternative si le CCP est indisponible.

Déficit en FV :

- **En cas de chirurgie mineure ou de symptomatologie hémorragique modérée** : discuter l'utilisation de l'acide tranexamique seul,
- **En cas de chirurgie majeure ou de symptomatologie hémorragique sévère** : discuter l'utilisation de PFC à la posologie de 10–20 ml/kg éventuellement toutes les 12 heures si nécessaires pour

maintenir un taux de FV entre 15 et 25 % jusqu'à cicatrisation. En cas d'inefficacité clinique, l'utilisation de concentrés plaquettaires peut être discutée.

Déficit en FVII :

La symptomatologie hémorragique est variable chez ces patients, même pour des valeurs de FVII <10 %. L'interrogatoire et les antécédents chirurgicaux sont donc primordiaux pour décider d'un traitement par rFVIIa (NovoSeven®). Son utilisation pour des valeurs de FVII > 20 % doit rester exceptionnelle.

- **En cas de chirurgie mineure ou de symptomatologie hémorragique modérée** : discuter l'utilisation de l'acide tranexamique seul,
- **En cas de chirurgie majeure ou de symptomatologie hémorragique sévère** : discuter l'utilisation de rFVIIa (Novoseven®) à la posologie de 15-30 µg/kg à répéter éventuellement toutes les 4 à 6 heures si nécessaire.

Déficit en FX :

- **En cas de chirurgie mineure ou de symptomatologie hémorragique modérée** : discuter l'utilisation de l'acide tranexamique seul,
- **En cas de chirurgie majeure ou de symptomatologie hémorragique sévère** : discuter l'utilisation de CCP à la posologie de 20-30 UI/kg de FX (jusqu'à 60 UI/kg en préopératoire en cas de risques hémorragiques majeurs) toutes les 24 heures si nécessaires pour maintenir un taux de FX >20 %. L'utilisation de PFC (15-25 ml/kg) peut être une alternative en cas d'indisponibilité du CCP. La spécialité pharmaceutique de FX (Coagadex®) n'est pas, à ce jour, encore disponible en France sous la forme d'une AMM. Cette dernière n'est accessible que par le biais d'une ATU d'importation.

Déficit en FXI :

Sauf symptomatologie clinique particulièrement hémorragique à l'interrogatoire ou comorbidité aggravant les risques hémorragiques, seuls les patients avec un taux de FXI inférieur à 15 % doivent faire discuter un traitement à visée hémostatique.

- **En cas de chirurgie mineure ou de symptomatologie hémorragique modérée** : discuter l'utilisation de l'acide tranexamique seul,
- **En cas de chirurgie majeure ou de symptomatologie hémorragique sévère** : discuter l'utilisation d'HEMOLEVEN® (10-15 UI/kg) pour maintenir un taux de FXI supérieur à 20-30 %. En cas d'utilisation d'HEMOLEVEN®, l'association à l'acide tranexamique est à éviter. L'utilisation de PFC (15-25 ml/kg), éventuellement associé à l'acide tranexamique est une alternative en cas d'indisponibilité de l'HEMOLEVEN®.

Déficit en FXIII :

- **En cas de chirurgie mineure ou de symptomatologie hémorragique modérée** : discuter l'utilisation de l'acide tranexamique seul,
- **En cas de chirurgie majeure ou de symptomatologie hémorragique sévère** : discuter l'utilisation de concentrés de FXIII (FIBROGAMMIN®) à la posologie de 20-40 UI/kg en préopératoire pour maintenir un taux de FXIII supérieur à 20 % jusqu'à cicatrisation.

Déficit combine en FV et FVIII :

- **En cas de chirurgie mineure ou de symptomatologie hémorragique modérée** : discuter l'utilisation de l'acide tranexamique seul
- **En cas de chirurgie majeure ou de symptomatologie hémorragique sévère** : discuter l'utilisation en pré-opératoire de PFC (15-25 ml/kg) pour maintenir un taux de FV supérieur à 15 % jusqu'à cicatrisation. Pour corriger le déficit en FVIII, l'utilisation de concentrés de FVIII (20-40 UI/kg) ou de desmopressine (0,3 µg/kg) peut-être nécessaire en préopératoire. Des taux de FVIII > 50% sont nécessaires jusqu'à cicatrisation.

Déficit combinée en facteurs Vitamine K-dépendants :

- **En cas de chirurgie mineure ou de symptomatologie hémorragique modérée** : discuter l'utilisation de l'acide tranexamique seul

- **En cas de chirurgie majeure ou de symptomatologie hémorragique sévère** : discuter l'utilisation de CCP (environ 20-40 UI/kg de FIX associé à de la vitamine K1 20 mg en préopératoire. L'utilisation de PFC (environ 20 ml/kg) peut être une alternative si le CCP est indisponible.

Déficit combine en FVII et FX :

- **En cas de chirurgie mineure ou de symptomatologie hémorragique modérée** : discuter l'utilisation de l'acide tranexamique seul,
- **En cas de chirurgie majeure ou de symptomatologie hémorragique sévère** : discuter l'utilisation de CCP (environ 20-40 UI/kg) pour maintenir un taux de FX supérieur à 20 %.

15.2 Obstétrique

Utilisation de l'acide tranexamique durant la grossesse :

Durant le 1^{er} trimestre son utilisation est déconseillée et ne peut se justifier que si l'abstention thérapeutique est préjudiciable à la patiente. Au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre et lors de l'accouchement son utilisation peut être envisagée (<https://lecrat.fr>).

Déficit en Fibrinogène :

En cas de fibrinogène inférieur à 0,5 g/l ou de symptomatologie hémorragique sévère, discuter prophylaxie pendant la grossesse pour obtenir un taux de fibrinogène supérieur à 1 g/L pendant le premier trimestre et 2 g/L durant les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres. Pour l'accouchement, un traitement par concentré de fibrinogène spécifique pour obtenir un taux de fibrinogène supérieur à 2,0 g/L pendant au moins 3 jours.

Pour les dysfibrinogénémies, évaluer le risque thrombotique surajouté et discuter un traitement antithrombotique adapté.

Déficit en FII :

Discuter l'utilisation de CCP (20–40 UI/kg) dès le début du travail ou en préopératoire avant la césarienne pour obtenir un taux de FII entre 20 et 40 %. La suite du traitement reposera sur des injections supplémentaires de CCP pour maintenir un taux de FII > 20% pendant au moins 3 jours.

Déficit en FV :

Discuter l'utilisation de PFC (15–25 ml/kg) dès le début du travail ou en préopératoire avant la césarienne pour obtenir un taux de FV >25%. La suite du traitement peut reposer sur l'utilisation de PFC (10 ml/kg) toutes les 12 heures pendant au moins 3 jours.

Déficit en FVII :

Pour les femmes avec des taux en FVII < 20 % avec symptomatologie hémorragique, surtout en cas de césarienne, discuter l'utilisation de NOVOSEVEN® (15–30 µg/kg) toutes les 4 à 6 h pendant au moins 3 jours. Dans les autres cas, n'utiliser le NOVOSEVEN (15-30 µg/kg) qu'en cas de complications hémorragiques.

Déficit en FX :

Discuter l'utilisation de CCP (20–40 UI/kg) dès le début du travail ou en préopératoire avant la césarienne pour obtenir un taux de FX >20 % pendant au moins 3 jours.

Déficit en FXI :

Chez les femmes avec un taux de FXI < 15 % en fin de grossesse et sans antécédents hémorragiques malgré des antécédents de gestes vulnérants, utiliser systématiquement l'acide tranexamique et n'utiliser les injections d'HEMOLEVEN® (10-15 UI/kg) qu'en cas de saignement anormal.

Chez les femmes avec un taux de FXI > 15 % en fin de grossesse, n'utiliser l'acide tranexamique et l'HEMOLEVEN® qu'en cas de saignement anormal.

Déficit en FXIII :

Durant la grossesse, il est recommandé d'instaurer une prophylaxie avec des concentrés de FXIII (FIBROGAMMIN®) pour maintenir un taux de FXIII >10-20 % pendant environ les 2 premiers trimestres puis FXIII supérieur à 30 % durant le reste de la grossesse. Pour l'accouchement, l'utilisation d'une injection supplémentaire de FIBROGAMMIN (10–40 UI/kg - en pratique le plus souvent FIBROGAMMIN 1 250 UI) est effectuée dès le début du travail ou en préopératoire avant la césarienne.

Déficit combine en FV et FVIII :

Pour les femmes avec un taux de FV inférieur 20 % en fin de grossesse, discuter l'utilisation de PFC (15–25 ml/kg) dès le début du travail ou en préopératoire avant la césarienne pour obtenir un taux de FV supérieur 25 %. La suite du traitement peut reposer sur l'utilisation de PFC (10 ml/kg) pour maintenir un taux de FV supérieur 20 % pendant au moins 3 jours. Discuter l'utilisation de concentrés de FVIII pour maintenir un taux de FVIII supérieur 50 % pendant au moins 5 jours.

Déficit combinée en facteurs Vitamine K-dépendants :

La prise en charge est similaire à celle des situations chirurgicales, en pratique : discuter l'utilisation de CCP (environ 20-40 UI/kg de FIX associé à de la vitamine K1 20 mg).

Déficit combiné en FVII et FX :

La prise en charge est similaire à celle des situations chirurgicales, en pratique : discuter l'utilisation de CCP (environ 20-40 UI/kg).

15.3 Anesthésie

15.3.1 Evaluation du risque hémorragique

Le risque hémorragique à évaluer est triple incluant : le risque hémorragique du patient, le risque hémorragique de la chirurgie, le risque hémorragique de la technique d'anesthésie envisagée.

Chez les patients avec déficit constitutionnel en facteur de la coagulation, la sévérité de la symptomatologie hémorragique varie considérablement selon le facteur de coagulation impliqué et les facteurs individuels liés au patient. De plus, ces déficits, particulièrement rares, sont très peu et mal étudiés, et il est très difficile de proposer des recommandations basées sur des preuves cliniques issues de la littérature.

Evidemment, l'anamnèse personnelle et familiale, ainsi que le statut médical actuel du patient (hépatopathies...) restent essentiels comme le recommande toujours la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation⁵. Chez la majorité des patients connus précédemment comme porteurs d'un déficit en facteur de la coagulation, ces éléments cliniques seront majeurs pour décider de la mise en place d'un traitement à visée hémostatique préventive³²⁷. En effet, pour les patients adultes n'ayant aucun antécédent hémorragique, en particulier lors d'intervention chirurgicale, la SFAR recommande de ne faire aucun bilan d'hémostase pré-opératoire^{6,327}.

Il est admis que la majorité des déficits sévères en facteur de coagulation sont symptomatiques même si le seuil de sécurité hémostatique précis pour chaque facteur est encore aujourd'hui discuté. Ainsi, de principe, il est préférable de considérer qu'un déficit sévère pourrait être associé à un risque hémorragique augmenté même en l'absence d'antécédent personnel de saignement anormal.

En 2004, à partir d'une expérience personnelle et de l'évaluation de la symptomatologie clinique issue de 3 registres de patients d'origine italienne, iranienne et nord-américaine, Mannucci et al proposait des seuils hémostatiques pour chaque facteur de la coagulation (Tableau 18)³²⁸. En 2012, Peyvandi et al, à partir de l'analyse de la symptomatologie clinique de patients inclus dans un registre européen proposait 2 seuils hémostatiques en fonction du facteur de coagulation concerné : un seuil pour lequel le patient serait

indemne de tout symptôme hémorragique et un seuil qui protégerait de toute symptomatologie sévère (hématome, hémarthrose, saignement intracrânien ou gastro-intestinal d'apparition spontanée et saignement du cordon ombilical). Cette étude est la seule à ce jour à avoir étudié l'ensemble de ces déficits. Cependant, elle comporte un énorme biais puisque les antécédents hémorragiques n'ont été rapportés que sur l'interrogatoire des patients présentant majoritairement une symptomatologie hémorragique personnelle ou familiale.

Dans ce PNDS, pour chaque déficit en facteur de la coagulation, nous avons défini le taux de Facteur « de sécurité » assurant une hémostase satisfaisante et protégeant de toute symptomatologie hémorragique sévère.

Déficit	Seuil hémostatique			
	Mannucci et al. 2004	Peyvandi et al. 2012		PNDS « autres déficits » 2021
		Seuil pour « rester asymptomatique »	Seuil pour « éviter une symptomatologie sévère »	
Fibrinogène	0,5 g/L	1 g/L	« Détectable »	1,5 g/L
Facteur II	20-30 %	-	-	30 %*
Facteur V	15-20 %	12 %	15 %	20 %
Facteur VII	15-20 %	25 %	8 %	20 %
Facteur X	15-20 %	56 %	10 %	20 %
Facteur XI	15-20 %	26 %	25 %	15-30 %**
Facteur XIII	2-5 %	31 %	15 %	20 %
Facteur V+VIII	15-20 %	43 %	8 %	FV : 20 % et FVIII : 50 %***

* Pour ce qui concerne le déficit en Facteur II, il n'y a à ce jour aucune donnée dans la littérature. Un taux > 30% assure très probablement une hémostase normale permettant la pratique d'une anesthésie loco-régionale.

** Chez de rares patients avec déficit en FXI jusqu'à 30%, des saignements anormaux peuvent survenir. L'anamnèse personnelle et familiale est donc ici déterminante.

*** Le taux de FVIII > 50% est celui recommandé dans le PNDS « Hémophilie »³²⁹.

Tableau n° 18 : Seuil hémostatique proposé par Mannucci et al³²⁸ et Peyvandi et al⁷¹.

Cas particulier de la prise en charge de l'analgésie péridurale chez une femme connue comme porteuse d'un déficit en facteur de la coagulation avant accouchement :

Chez une femme porteuse d'un déficit constitutionnel en facteur de coagulation, même mineur, et étant donné les variations physiologiques de l'hémostase qui surviennent durant la grossesse (cf. page 12), il est indispensable d'effectuer un dosage du facteur concerné au dernier trimestre de la grossesse. La conduite à tenir sera adaptée en fonction de ce dernier résultat et de la symptomatologie de la patiente.

Si ces seuils hémostatiques sont atteints, soit spontanément, soit par un traitement substitutif adapté, l'hémostase est assurée quel que soit le type d'anesthésie.

12.3.2 Anesthésie générale

Le risque hémorragique de l'anesthésie générale est globalement faible. En effet, en l'absence de critère ou d'antécédent d'intubation difficile le risque de traumatisme muqueux est négligeable. Les difficultés d'intubation sont anticipées pour choisir les techniques les moins traumatiques³³⁰. En particulier l'intubation naso-trachéale, avec ou sans fibroscopie, s'associe à une risque hémorragique muqueux important, nécessitant que les seuils hémostatiques soient atteints. En cas de saignement muqueux, l'application topique ou en bain de bouche d'acide tranexamique est une option. En cas d'intubation

difficile, a risque hémorragique, une concertation multidisciplinaire est indispensable pour discuter du traitement à visée hémostatique le plus adapté.

15.3.3 Anesthésie loco-régionale

Les procédures d'anesthésie loco-régionale incluent les procédures rachidiennes ou neuraxiales et les blocs nerveux périphériques. Le risque hémorragique est variable selon le geste.

15.3.3.1 Les procédures rachidiennes, ou neuraxiales

Elles incluent les rachianesthésies, *les péridurales avec ou sans cathéter et les péri-rachianesthésies combinées*. L'hématome péri-médullaire en est une complication très rare mais potentiellement catastrophique. Le risque est plus grand lors de péridurales, en particulier avec cathéter, que lors de rachianesthésies⁶. Ces procédures sont classiquement contre-indiquées en cas de traitement anticoagulant, de traitement antiplaquettaire autre que l'aspirine, de thrombopénie de moins de 50 G/L pour la rachianesthésie et de moins de 80 G/L pour la péridurale, et plus largement en cas de trouble de l'hémostase^{331,332}. Cependant, la définition d'un trouble de l'hémostase est ici trop floue car il n'est pas précisé s'il s'agit d'un trouble biologique ou clinique. Les normes biologiques étant toujours largement supérieures (habituellement > 50%) aux seuils de sécurité hémostatique, nous considérons que seuls les seuils du tableau... qui correspondent aux risques hémorragiques réels doivent être pris en compte.

Ainsi, nous considérons que l'anesthésie loco-régionale neuraxiale :

- Chez un patient présentant un déficit en facteur de la coagulation inférieur au seuil hémostatique de sécurité (Tableau 18),
 - est contre-indiquée en l'absence de traitement substitutif. Cependant, elle peut être discutée chez un(e) adulte avec symptomatologie hémorragique nulle ou faible et ayant déjà eu des chirurgies à risque hémorragique sans complication hémorragique. Le rapport bénéfice/risque doit alors être évalué au cas par cas,
 - n'est plus contre-indiquée si le traitement substitutif administré pour le geste chirurgical, permet de ramener le taux de facteur déficitaire au-dessus des seuils hémostatiques de sécurité (Tableau 18)³³³.
- Chez un patient présentant un déficit en facteur de la coagulation supérieur au seuil hémostatique de sécurité (Tableau 18), elle est autorisée à la condition d'une symptomatologie hémorragique nulle ou faible et d'antécédent de chirurgie non hémorragique.

Dans tous les cas, en cas de risque hémorragique surajouté au déficit constitutionnel en facteur de la coagulation, tel qu'un traitement antithrombotique, une thrombopénie, une hépatopathie, une insuffisance rénale sévère, etc..., il est préférable de contre-indiquer l'anesthésie neuraxiale³³⁴.

Dans tous les cas, **il est proposé de préférer si possible la rachianesthésie en ponction unique à la péridurale**. La mise en place d'un cathéter péridural expose à une gestion complexe de la coagulation : le retrait du cathéter expose au même risque hémorragique que la pose et suit donc les mêmes règles que la pose.

15.3.3.2 Les blocs nerveux périphériques

Le risque hémorragique des blocs périphériques peut être variable en fonction de la possibilité ou non de contrôler la zone du saignement. Ces blocs sont classiquement réalisables chez des patients traités par anticoagulants ou antiplaquettaires si le rapport bénéfice/risque est favorable et justifié. Le plus souvent, le geste chirurgical justifie par lui-même la présence ou non d'un traitement à visée hémostatique. Par conséquent, ils peuvent être autorisés :

- Chez un patient présentant un déficit en facteur de la coagulation supérieur au seuil de sécurité hémostatique, en l'absence d'antécédent hémorragique,

- Chez un patient présentant un déficit en facteur de la coagulation inférieur au seuil de sécurité hémostatique après correction du déficit (> seuil de sécurité) par traitement substitutif. La correction d'un déficit dans le seul but de réaliser une anesthésie loco-régionale doit être argumentée si le traitement n'est pas nécessaire à la réalisation de la chirurgie.

De façon générale, surtout chez les patients à risque hémorragique, il est recommandé que le geste soit effectué sous échoguidage par un opérateur expérimenté

Enfin, certaines chirurgies peuvent ne nécessiter qu'une **anesthésie par topique local** telles que les chirurgies de cataracte ; ce mode d'anesthésie, par gouttes ou gel, est alors à privilégier en première intention chez tous les patients suivant les recommandations de la HAS et a fortiori chez ceux avec déficit en facteur de la coagulation³³⁵.

L'anesthésie péri-bulbaire est contre-indiquée chez un patient présentant un déficit en facteur de la coagulation inférieur au seuil hémostatique de sécurité en l'absence de traitement substitutif.

La surveillance post-opératoire d'un patient présentant un déficit en facteur de la coagulation inclut la recherche d'une complication hémorragique et de ses conséquences. Sa durée est à envisager au cas par cas en fonction du type de déficit, des antécédents du patient et du contexte chirurgical. La sortie ne sera autorisée qu'après avoir vérifié la récupération complète de la sensibilité et de la motricité.

16. Education thérapeutique et adaptation/aménagement du mode de vie

16.1 Rôle de l'association de patients

L'Association française des hémophiles (AFH) propose une série d'accompagnement pour faire face au quotidien de la vie avec une maladie hémorragique rare. Que l'on soit parent, enfant, adolescent ou adulte, on peut à tout moment rechercher d'être accompagné par des personnes qui sont également touchées par la maladie. Rencontrer, échanger, apprendre ensemble constituent des aides concrètes à des besoins exprimés à certains moments de la vie.

L'AFH propose des démarches innovantes d'accompagnement fondées sur la participation active des bénéficiaires leur permettant de renforcer leur autonomie, leurs capacités d'agir et de participer à l'élaboration de leur propre parcours de santé.

Ainsi, l'AFH organise, en collaboration avec des professionnels de santé, des ateliers d'accompagnement en direction des enfants (colonie d'été), des adolescents (séjours ado), des parents d'enfants nouvellement diagnostiqués (week-end), des seniors (journées d'informations). Elle organise des sessions d'informations participatives sur la recherche, les nouveaux traitements et sur des problématiques spécifiques comme les arthropathies ou l'activité physique. Tous les 2 ans, elle organise un congrès national portant sur l'ensemble des problématiques de la vie avec l'hémophilie et des déficits rares. En outre, des journées d'information sont organisées sur tout le territoire national par le réseau des comités régionaux de l'AFH.

Un accompagnement social est organisé par le siège national tout au long de l'année. Un réseau de patients et parents ressources peut également être mobilisé pour répondre à des demandes spécifiques. Pour plus d'information : emilie.cotta@afh.asso.fr - Tél. : 01.45.67.77.67 et info@afh.asso.fr site internet : <http://www.afh.asso.fr> .

16.2 Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) intervient dans un contexte particulier qui sollicite la personne atteinte de maladie chronique sur au moins 2 modes : savoir gérer sa maladie (s'auto traiter, s'auto surveiller, faire face aux urgences et accidents aigus...) et savoir vivre avec la maladie (s'arranger avec, dans de nouveaux rapports à soi et aux autres). Ainsi tout patient atteint de maladie chronique devrait être

invité à participer activement à la définition d'un accord sur les propositions de compétences qu'il pourrait acquérir au cours d'un programme personnalisé. Dans une perspective d'application pratique, pour être à la fois compréhensible et réaliste pour le patient, et opérationnelle pour les soignants éducateurs, on peut distinguer des compétences d'auto soins et des compétences d'adaptation à la maladie. On considère qu'une compétence recouvre l'ensemble des acquisitions cognitives, gestuelles, psycho affectives qui permettent à une personne d'exercer une activité caractérisée comme complexe. Elle englobe des savoirs, savoir-faire et savoir être qui, lorsqu'ils sont mis en œuvre de façon simultanée et performante, amènent à distinguer l'expert du novice.

L'équipe d'ETP est interdisciplinaire, formée et est composée des intervenants suivants notamment un médecin spécialiste de l'hémophilie, un(e) infirmier(e), un(e) kinésithérapeute, un(e) psychologue, un(e) psychomotricien(ne), un(e) pharmacien(ne), un(e) spécialiste de l'activité physique adaptée, et un(e) PPR. Les séances d'ETP peuvent être individuelles mais de préférences collectives. Elles peuvent avoir lieu à l'hôpital mais de manière plus adaptée dans un lieu neutre. Ces séances sont toutes organisées dans le cadre d'un programme d'ETP validé par les ARS tous les 4 ans.

16.3 Les activités physiques et sportives

Il est important de différencier l'activité physique et l'activité sportive. Le sport est une activité physique, mais la réciproque n'est pas vraie. Selon l'OMS, l'activité physique se définit par tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques, entraînant une dépense d'énergie supérieure à celle du repos. L'activité sportive, quant à elle, peut se définir comme toutes formes d'activités physiques et sportives qui, à travers une participation organisée ou non, ont pour objectif l'expression ou l'amélioration de la condition physique et psychique, le développement des relations sociales ou l'obtention de résultats en compétition de tous niveaux.

Du fait de la rareté des déficits rares il sera important d'adapter l'activité physique et sportive aux spécificités cliniques du déficit et d'envisager au cas par cas.

17. Annexes

Annexe 1 : Recherche documentaire et sélection des articles

Sources consultées	Bases de données : NCBI Sites Internet : WFH, Orphanet, FranceCoag, Theriaque, The3P, Association française des hémophiles, MHEMO
Période de recherche	Jusqu'à mars 2021
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	Rare Bleeding disorders, Coagulation Factor Deficiency, guideline, diagnosis, bleeding score, Coagulation Factor Deficiency diagnosis, molecular diagnosis, laboratory testing, Coagulation Factor Deficiency prophylaxis, guidelines, quality of life, bleeding score, Coagulation Factor Deficiency, desmopressin, DDAVP, tranexamic acid, treatment, novoseven, Coagulation Factor Deficiency management, guideline, pediatric specificity, child, children, Menorrhagia, bleeding disorders,

	Coagulation Factor Deficiency women, pregnancy, guidelines, post-partum, hemorraghe, epidural neuraxial analgesia
--	---

Annexe 2 : Coordonnées du Centre de Référence (CRH), des Centres de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC), des Centres de Traitement Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CT-MHC)

Nom de l'établissement de santé	Coordonnées
Site Coordonnateur du CRH	
HOSPICES CIVILS DE LYON	Unité d'Hémostase Clinique/CRC-MHC – Hôpital Louis Pradel 59 boulevard Pinel 69677 BRON CEDEX
Sites Constitutifs du CRH	
CHU DE NANTES	CRC-MHC - CHU Hôtel-Dieu 1 Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES Cedex 1
APHP	CRC-MHC - Hôpital Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 94270 LE KREMLIN BICETRE
Centres de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC)	
CHU D'AMIENS	Hôpital SUD - Hall 1 Route de ROUEN 80054 AMIENS CEDEX 1
CHU DE BESANCON	Hôpital Jean Minjot - Consultation d'Hémostase 3 Boulevard Fleming 25030 BESANCON CEDEX
CHU DE BORDEAUX	Hôpital Pellegrin Place Amélie Raba Léon 33076 BORDEAUX
CHU DE BREST	Hôpital Morvan – Centre de l'Hémophilie 29609 BREST CEDEX
CHU DE CAEN	Hématologie Biologique - Hôpital de la Côte de Nacre Avenue de la Côte de Nacre 14033 CAEN CEDEX 9
CH DE METROPOLE SAVOIE	CH Métropole Savoie site de Chambéry Place Lucien Biset - BP 31125 73011 CHAMBERY CEDEX
CHU DE CLERMONT FERRAND	CHU Estaing Service d'Hématologie 1 place Lucie Aubrac 63003 CLERMONT-FERRAND CEDEX 1
CHU DE DIJON	CHU Dijon Bourgogne – Hôpital François Mitterrand 14 rue Paul Gaffarel - BP 77908 21079 DIJON CEDEX
CH LE CHESNAY	CH de Versailles – Hôpital Mignot 177 rue de Versailles 78157 LE CHESNAY
CHU DE LILLE	Institut Cœur Poumons Boulevard du Pr Leclercq 59037 LILLE CEDEX
CHU DE LIMOGES	Hôpital de la Mère et de l'Enfant Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique - CHU de Limoges 8 avenue Dominique Larrey 87043 LIMOGES CEDEX

Nom de l'établissement de santé	Coordonnées
Centres de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC)	
AP-HM	Hôpital La Timone - Service Hématologie Oncologie Pédiatrique 264 rue Saint Pierre 13385 MARSEILLE CEDEX 09
CHU DE MONTPELLIER	Département d'Hématologie Biologique Pôle Biopathologie Hôpital Saint-Eloi 80 avenue Augustin Fliche 34295 MONTPELLIER CEDEX 5
CHU DE NANCY	CHRU Nancy – Brabois - Service d'Hématologie Biologique - bâtiment recherche Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LES-NANCY
AP-HP	CHU Paris Centre - Hôpital Cochin – Service d'Hématologie Biologique 27 rue du Faubourg Saint-Jacques 75679 PARIS CEDEX 14
AP-HP	Centre de Traitement des Hémophiles F. Josso - Hôpital Necker Enfants Malades 147 rue de Sèvres 75015 PARIS
CHU DE POITIERS	CHU Poitiers - Hôpital Jean Bernard - Cité Hospitalière de la Milétrie UBM 2ème étage Rue de la Milétrie - BP 577 86021 POITIERS CEDEX
CHU DE REIMS	Laboratoire d'Hématologie Hôpital Robert Debré Avenue du Général Koenig 51092 REIMS CEDEX
CHU DE RENNES	Centre Régional de Traitement des Maladies Hémorragiques - CHRU Pontchaillou 2 rue Henri Le Guilloux 35000 RENNES
CHU DE ROUEN	Service d'Hématologie Biologique – IBC - CHU Charles Nicolle 1 rue de Germont 76031 ROUEN
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG	Laboratoire d'Hématologie Hôpitaux Universitaire de Strasbourg Avenue Molière 67098 STRASBOURG
CHU DE TOULOUSE	Hôpital Purpan CRH-URM – 3ème étage Place Baylac 31059 TOULOUSE
CHU DE TOURS	CRC-MHC – Service d'Hématologie Hôpital Trousseau 37044 TOURS CEDEX 1
Centres de Traitement Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CT-MHC)	
CHU ANGERS	CHU ANGERS 4 rue Larrey 49933 ANGERS CEDEX 9

Annexe 3 : Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Marc TROSSAERT (Nantes), le Dr Valérie CHAMOUARD (Lyon) avec l'aide de Marie-Catherine GUIMARAES (Lyon) sous la direction du Pr Claude NEGRIER (Coordonnateur du Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation).

Comité de pilotage

Rédacteurs

Dr Christine BIRON-ANDREANI, Médecin Biologiste, Montpellier
Dr Alessandro CASINI, Médecin, Genève
Dr Valérie CHAMOUARD, Pharmacien Hospitalier, Lyon
Pr Yesim DARGAUD, Médecin Biologiste, Lyon
Dr Philippe DE MAZANCOURT, Médecin Biologiste, Paris
Dr Emmanuelle DE RAUCOURT, Médecin Biologiste, Paris
Dr Nicolas DRILLAUD, Médecin Biologiste, Nantes
Dr Birgit FROTSCHER, Médecin Biologiste, Nancy
Dr Muriel GIANILY-BLAIZOT, Médecin Biologiste, Montpellier
Dr Benoît GUILLET, Médecin Biologiste, Rennes
Pr Sylvie ODENT, Généticienne, Rennes
Dr Aurélien LEBRETON, Médecin Biologiste, Clermont-Ferrand
Dr Sandrine MEUNIER, Pédiatre, Lyon
Dr Valérie ROUSSEL-ROBERT, Hématologue, Paris
Dr Lucia RUGERI, Médecin, Lyon
Dr Catherine TERNISIEN, Médecin Biologiste, Nantes
Dr Marc TROSSAËRT, Médecin Biologiste, Nantes

Relecteurs

Dr Claire BERGER, Pédiatre, Saint-Etienne
Dr Fanny BONHOMME, Anesthésiste, Hôpitaux Universitaires, Genève
Dr Géraldine BOUREILLE, Médecin EFS, Nantes
Dr Christophe CANEVET, Anesthésiste-Réanimateur, Lille
Pr Yesim DARGAUD, Médecin Biologiste, Lyon
Dr Marc FOUASSIER, Hématologue, Nantes
Nicolas GIRAUD, AFH, Paris
Pr Anne GODIER, Anesthésiste-Réanimateur, Paris
Dr Audrey HOCHARD, Pédiatre, Lille
Dr Michel HANSS, Médecin Biologiste, Lyon
Dr Annie HARROCHE, Pédiatre, Paris
Dr Yohann JOURDY, Biologiste, Lyon
Dr Cécile LANGLOIS, Anesthésiste, Nantes
Dr Sandra LE QUELLEC, Médecin Biologiste, Lyon
Dr Anne LIENHART, Médecin Biologiste, Lyon
Pr Claude NEGRIER, Hématologue, Lyon
Dr Caroline OUDOT, Pédiatre, Limoges
Dr Florence QUELIN, Biologiste, Paris
Dr Brigitte PAN-PETESCH, Médecin Biologiste, Brest
Dr Alain RAMASSAMY, Médecin interniste, Poitiers
Dr Pascale RICHARD, Médecin EFS, Paris
Dr Catherine TERNISIEN, Médecin Biologiste, Nantes

Pr Christine VINCIGUERRA, Pharmacien Biologiste, Lyon
 Dr Fabienne VOLOT, Médecin Biologiste, Dijon
 Dr Bénédicte WIBAUT, Médecin Biologiste, Lille

Groupe restreint de relecteurs

Dr Christine BIRON-ANDREANI, Médecin Biologiste, Montpellier
 Dr Sabine CASTET, Médecin, Bordeaux
 Dr Emmanuelle DE RAUCOURT, Médecin Biologiste, Paris
 Dr Dominique DESPREZ, Médecin Biologiste, Lille
 Dr Benjamin GILLET, Médecin Biologiste, Paris
 Dr Sandrine MEUNIER, Pédiatre, Lyon
 Dr Valérie ROUSSEL-ROBERT, Hématologue, Paris
 Dr Catherine TERNISIEN, Médecin Biologiste, Nantes
 Dr Bénédicte WIBAUT, Médecin Biologiste, Lille

Modalités de concertation

23 conférences téléphoniques ont eu lieu entre les coordonnateurs et le groupe restreint de relecteurs afin de dresser un état des lieux de la production des textes par les rédacteurs et des commentaires apportés par les relecteurs :

- Avril 2020 : 22, 15
- Mai 2020 : 15
- Juin 2020 : 11, 19
- Septembre 2020 : 01, 11, 22
- Octobre 2020 : 02, 09, 16, 26
- Novembre 2020 : 06, 13, 27
- Décembre 2020 : 11
- Janvier 2021 : 08, 15
- Février 2021 : 23, 26
- Mars 2021 : 26
- Avril 2021 : 20, 27

Réunions présentielles/virtuelles :

Date	Lieu	Participants	
27/09/2019	Montpellier	Dr Marc TROSSAERT Dr Valérie CHAMOULARD	Elaboration de la méthodologie de travail HAS
22/01/2020	Lyon	Dr Marc TROSSAERT Dr Valérie CHAMOULARD Marie-Catherine GUIMARAES	Rédaction et relecture du document
16/10/2020		Groupe restreint de relecteurs	Relecture du document final
15/01/2021		Groupe restreint de relecteurs	Relecture du document final
19/02/2021	Lyon	Dr Marc TROSSAERT Dr Valérie CHAMOULARD Marie-Catherine GUIMARAES	Rédaction et relecture du document
28/06/2021	Lyon	Dr Marc TROSSAERT Dr Valérie CHAMOULARD Marie-Catherine GUIMARAES	Relecture document final

Déclaration publique d'intérêt (DPI)

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une DPI. Ces déclarations sont en ligne et consultable sur le site internet de la filière MHEMO (<https://mhemmo.fr/>), et sur le site gouvernemental (<https://dpi.sante.gouv.fr/>)

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêt, conformément au guide HAS « guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » HAS (HAS 2012).

Références Bibliographiques

1. Physiologie de l'hémostase. *MHEMO* <https://mhemmo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/>.
2. Gruel, Y., Harroche, A., Hochart, A. & Vayne, C. Hémostase du nouveau-né. *Revue Francophone d'Hémostase et Thrombose* **2**, 45–57 (2020).
3. Andrew, M. *et al.* Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* **70**, 165–172 (1987).
4. Nowak-Göttl, U. *et al.* Developmental hemostasis: A lifespan from neonates and pregnancy to the young and elderly adult in a European white population. *Blood Cells Mol Dis* **67**, 2–13 (2017).
5. Molliex, S., Pierre, S., Bléry, C., Marret, E. & Beloeil, H. [Routine preinterventional tests]. *Ann Fr Anesth Reanim* **31**, 752–763 (2012).
6. Bonhomme, F. *et al.* Pre-interventional haemostatic assessment: Guidelines from the French Society of Anaesthesia and Intensive Care. *Eur J Anaesthesiol* **30**, 142–162 (2013).
7. Palla, R., Peyvandi, F. & Shapiro, A. D. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood* **125**, 2052–2061 (2015).
8. Casini, A., de Moerloose, P. & Neerman-Arbez, M. Clinical Features and Management of Congenital Fibrinogen Deficiencies. *Semin. Thromb. Hemost.* **42**, 366–374 (2016).
9. Casini, A. *et al.* Diagnosis and classification of congenital fibrinogen disorders: communication from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* **16**, 1887–1890 (2018).
10. Stanciakova, L., Kubisz, P., Dobrotova, M. & Stasko, J. Congenital afibrinogenemia: from etiopathogenesis to challenging clinical management. *Expert Rev Hematol* **9**, 639–648 (2016).
11. Paraboschi, E. M., Duga, S. & Asselta, R. Fibrinogen as a Pleiotropic Protein Causing Human Diseases: The Mutational Burden of A α , B β , and γ Chains. *Int J Mol Sci* **18**, (2017).
12. Casini, A. *et al.* Mutational Epidemiology of Congenital Fibrinogen Disorders. *Thromb. Haemost.* **118**, 1867–1874 (2018).
13. Mosesson, M. W. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost* **3**, 1894–1904 (2005).

14. Hanss, M. & Biot, F. A database for human fibrinogen variants. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **936**, 89–90 (2001).
15. Blombäck, M., Blombäck, B., Mammen, E. F. & Prasad, A. S. Fibrinogen Detroit--a molecular defect in the N-terminal disulphide knot of human fibrinogen? *Nature* **218**, 134–137 (1968).
16. Asselta, R. *et al.* Clinical and molecular characterisation of 21 patients affected by quantitative fibrinogen deficiency. *Thromb. Haemost.* **113**, 567–576 (2015).
17. Vu, D. & Neerman-Arbez, M. Molecular mechanisms accounting for fibrinogen deficiency: from large deletions to intracellular retention of misfolded proteins. *J. Thromb. Haemost.* **5 Suppl 1**, 125–131 (2007).
18. Smith, N. *et al.* Identification and characterization of novel mutations implicated in congenital fibrinogen disorders. *Res Pract Thromb Haemost* **2**, 800–811 (2018).
19. Casini, A., Neerman-Arbez, M., Ariëns, R. A. & de Moerloose, P. Dysfibrinogenemia: from molecular anomalies to clinical manifestations and management. *J. Thromb. Haemost.* **13**, 909–919 (2015).
20. Casini, A. *et al.* Genetics, diagnosis and clinical features of congenital hypodysfibrinogenemia: a systematic literature review and report of a novel mutation. *J. Thromb. Haemost.* **15**, 876–888 (2017).
21. Neerman-Arbez, M. & Casini, A. Clinical Consequences and Molecular Bases of Low Fibrinogen Levels. *Int J Mol Sci* **19**, (2018).
22. Callea, F. *et al.* Fibrinogen Gamma Chain Mutations Provoke Fibrinogen and Apolipoprotein B Plasma Deficiency and Liver Storage. *Int J Mol Sci* **18**, (2017).
23. Stangou, A. J. *et al.* Hereditary fibrinogen A α -chain amyloidosis: phenotypic characterization of a systemic disease and the role of liver transplantation. *Blood* **115**, 2998–3007 (2010).
24. Lak, M., Keihani, M., Elahi, F., Peyvandi, F. & Mannucci, P. M. Bleeding and thrombosis in 55 patients with inherited afibrinogenaemia. *Br. J. Haematol.* **107**, 204–206 (1999).
25. Peyvandi, F. Epidemiology and treatment of congenital fibrinogen deficiency. *Thromb. Res.* **130 Suppl 2**, S7-11 (2012).
26. Hanss, M. M. L. *et al.* Two novel fibrinogen variants found in patients with pulmonary embolism and their families. *J. Thromb. Haemost.* **1**, 1251–1257 (2003).

27. Menegatti, M. & Peyvandi, F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. *Blood* **133**, 415–424 (2019).
28. Casini, A. *et al.* Clinical phenotype, fibrinogen supplementation and health-related quality of life in patients with afibrinogenemia. *Blood* (2021) doi:10.1182/blood.2020009472.
29. Lebreton, A. *et al.* Successful pregnancy under fibrinogen substitution in a woman with congenital afibrinogenaemia complicated by a postpartum venous thrombosis. *Haemophilia* **21**, e108-110 (2015).
30. Peyvandi, F., Haertel, S., Knaub, S. & Mannucci, P. M. Incidence of bleeding symptoms in 100 patients with inherited afibrinogenemia or hypofibrinogenemia. *J. Thromb. Haemost.* **4**, 1634–1637 (2006).
31. Polack, B., Pouzol, P., de Mazancourt, P., Gay, V. & Hanss, M. Is primary prophylaxis required in afibrinogenemia? *Transfusion* **50**, 1401–1403 (2010).
32. Nagler, M. *et al.* Thromboembolism in patients with congenital afibrinogenaemia. Long-term observational data and systematic review. *Thromb. Haemost.* **116**, 722–732 (2016).
33. Chevalier, Y. *et al.* Successive bleeding and thrombotic complications in a patient with afibrinogenemia: a case report. *Thromb. Res.* **128**, 296–298 (2011).
34. Akcakus, M., Patiroglu, T., Keskin, M., Koklu, E. & Gozukucuk, A. Nonketotic Hyperosmolar Coma Associated With Splenic Rupture in Congenital Afibrinogenemia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **26**, 668–671 (2004).
35. van Meegeren, M. E. R., de Rooy, J. W. J., Schreuder, H. W. B. & Brons, P. P. T. Bone cysts in patients with afibrinogenaemia: a literature review and two new cases. *Haemophilia* **20**, 244–248 (2014).
36. Hanss, M., Ffrench, P., Vinciguerra, C., Bertrand, M.-A. & Mazancourt, P. Four cases of hypofibrinogenemia associated with four novel mutations. *J. Thromb. Haemost.* **3**, 2347–2349 (2005).
37. Peyvandi, F. *et al.* Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J. Thromb. Haemost.* **10**, 615–621 (2012).

38. Asselta, R. *et al.* Hepatic fibrinogen storage disease: identification of two novel mutations (p.Asp316Asn, fibrinogen Pisa and p.Gly366Ser, fibrinogen Beograd) impacting on the fibrinogen γ -module. *J. Thromb. Haemost.* **13**, 1459–1467 (2015).
39. Casini, A. *et al.* Hypofibrinogenemia and liver disease: a new case of Aguadilla fibrinogen and review of the literature. *Haemophilia* **21**, 820–827 (2015).
40. Casini, A. *et al.* Natural history of patients with congenital dysfibrinogenemia. *Blood* **125**, 553–561 (2015).
41. Haverkate, F. & Samama, M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb. Haemost.* **73**, 151–161 (1995).
42. Collet, J. P. *et al.* Dusart syndrome: a new concept of the relationship between fibrin clot architecture and fibrin clot degradability: hypofibrinolysis related to an abnormal clot structure. *Blood* **82**, 2462–2469 (1993).
43. Vorjohann, S. *et al.* Hypodysfibrinogenaemia due to production of mutant fibrinogen alpha-chains lacking fibrinopeptide A and polymerisation knob 'A'. *Thromb. Haemost.* **104**, 990–997 (2010).
44. Valiton, V., Hugon-Rodin, J., Fontana, P., Neerman-Arbez, M. & Casini, A. Obstetrical and postpartum complications in women with hereditary fibrinogen disorders: A systematic literature review. *Haemophilia* **25**, 747–754 (2019).
45. Castaman, G., Ruggeri, M. & Rodeghiero, F. Congenital afibrinogenemia: successful prevention of recurrent hemoperitoneum during ovulation by oral contraceptive. *Am. J. Hematol.* **49**, 363–364 (1995).
46. Lebreton, A. & Casini, A. Diagnosis of congenital fibrinogen disorders. *Ann. Biol. Clin. (Paris)* **74**, 405–412 (2016).
47. Mackie, I. J., Kitchen, S., Machin, S. J., Lowe, G. D. O. & Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on fibrinogen assays. *Br. J. Haematol.* **121**, 396–404 (2003).
48. Besser, M. W. & MacDonald, S. G. Acquired hypofibrinogenemia: current perspectives. *J Blood Med* **7**, 217–225 (2016).

49. Martini, F. *et al.* Interference of Monoclonal Gammopathy with Fibrinogen Assay Producing Spurious Dysfibrinogenemia. *TH Open* **3**, e64–e66 (2019).
50. Négrier, C. *et al.* Post-authorization safety study of Clottafact® , a triply secured fibrinogen concentrate in congenital afibrinogenemia. A prospective observational study. *Vox Sang.* **111**, 383–390 (2016).
51. Casini, A. & de Moerloose, P. Fibrinogen concentrates in hereditary fibrinogen disorders: Past, present and future. *Haemophilia* **26**, 25–32 (2020).
52. Mumford, A. D. *et al.* Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br. J. Haematol.* **167**, 304–326 (2014).
53. Djambas Khayat, C. *et al.* Clinical pharmacology, efficacy and safety study of a triple-secured fibrinogen concentrate in adults and adolescent patients with congenital fibrinogen deficiency. *J. Thromb. Haemost.* **17**, 635–644 (2019).
54. Bellon, A. *et al.* Population pharmacokinetics of a triple-secured fibrinogen concentrate administered to afibrinogenemic patients: Observed age- and body weight-related differences and consequences for dose adjustment in children. *Br J Clin Pharmacol* **86**, 329–337 (2020).
55. Lissitchkov, T. *et al.* Efficacy and safety of a new human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency: an interim analysis of a Phase III trial. *Transfusion* **58**, 413–422 (2018).
56. Huq, F. Y. & Kadir, R. A. Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* **17 Suppl 1**, 20–30 (2011).
57. Snir, A., Brenner, B., Paz, B., Ohel, G. & Lanir, N. The role of fibrin matrices and tissue factor in early-term trophoblast proliferation and spreading. *Thromb. Res.* **132**, 477–483 (2013).
58. Karimi, M. *et al.* Successful delivery in an patient with afibrinogenemia after three abortions: A case report and review of the literature. *Haemophilia* **24**, e63–e66 (2018).

59. Oda, T. *et al.* Three successful deliveries involving a woman with congenital afibrinogenaemia - conventional fibrinogen concentrate infusion vs. 'as required' fibrinogen concentrate infusion based on changes in fibrinogen clearance. *Haemophilia* **22**, e478-481 (2016).
60. Casini, A. & de Moerloose, P. Can the phenotype of inherited fibrinogen disorders be predicted? *Haemophilia* **22**, 667–675 (2016).
61. Kadir, R., Chi, C. & Bolton-Maggs, P. Pregnancy and rare bleeding disorders. *Haemophilia* **15**, 990–1005 (2009).
62. Ness, P. M., Budzynski, A. Z., Olexa, S. A. & Rodvien, R. Congenital hypofibrinogenemia and recurrent placental abruption. *Obstet Gynecol* **61**, 519–523 (1983).
63. Miesbach, W., Galanakis, D. & Scharer, I. Treatment of patients with dysfibrinogenemia and a history of abortions during pregnancy. *Blood Coagul. Fibrinolysis* **20**, 366–370 (2009).
64. Shapiro, A. The use of prophylaxis in the treatment of rare bleeding disorders. *Thromb. Res.* (2019) doi:10.1016/j.thromres.2019.07.014.
65. Casini, A., de Moerloose, P. & Congenital Fibrinogen Disorders Group. Management of congenital quantitative fibrinogen disorders: a Delphi consensus. *Haemophilia* **22**, 898–905 (2016).
66. Rea, C. & Hunt, B. J. Novel management of anticoagulant resistant thrombotic hypodysfibrinogenaemia. *Thromb. Res.* **130**, 785–787 (2012).
67. Costa-Filho, R., Hochleitner, G., Wendt, M., Teruya, A. & Spahn, D. R. Over 50 Years of Fibrinogen Concentrate. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* **22**, 109–114 (2016).
68. Bornikova, L., Peyvandi, F., Allen, G., Bernstein, J. & Manco-Johnson, M. J. Fibrinogen replacement therapy for congenital fibrinogen deficiency. *J. Thromb. Haemost.* **9**, 1687–1704 (2011).
69. Korte, W., Poon, M.-C., Iorio, A. & Makris, M. Thrombosis in Inherited Fibrinogen Disorders. *Transfus Med Hemother* **44**, 70–76 (2017).
70. Le Quellec, S. *et al.* Combined life-threatening thromboses and hemorrhages in a patient with afibrinogenemia and antithrombin deficiency. *Thromb J* **16**, 6 (2018).

71. Peyvandi, F. *et al.* Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J. Thromb. Haemost.* **10**, 615–621 (2012).
72. Peyvandi, F., Menegatti, M. & Palla, R. Rare bleeding disorders: worldwide efforts for classification, diagnosis, and management. *Semin. Thromb. Hemost.* **39**, 579–584 (2013).
73. Roberts, H. R., Hoffman, M. & Monroe, D. M. A cell-based model of thrombin generation. *Semin. Thromb. Hemost.* **32 Suppl 1**, 32–38 (2006).
74. Lancellotti, S., Basso, M. & De Cristofaro, R. Congenital prothrombin deficiency: an update. *Semin. Thromb. Hemost.* **39**, 596–606 (2013).
75. Mullins, E. S. *et al.* Genetic elimination of prothrombin in adult mice is not compatible with survival and results in spontaneous hemorrhagic events in both heart and brain. *Blood* **113**, 696–704 (2009).
76. Acharya, S. S., Coughlin, A., Dimichele, D. M. & North American Rare Bleeding Disorder Study Group. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J. Thromb. Haemost.* **2**, 248–256 (2004).
77. Strijks, E., Poort, S. R., Renier, W. O., Gabreëls, F. J. & Bertina, R. M. Hereditary prothrombin deficiency presenting as intracranial haematoma in infancy. *Neuropediatrics* **30**, 320–324 (1999).
78. Girolami, A. *et al.* Congenital deficiencies and abnormalities of prothrombin. *Blood Coagul. Fibrinolysis* **9**, 557–569 (1998).
79. Jain, S. & Acharya, S. S. Management of rare coagulation disorders in 2018. *Transfus. Apher. Sci.* **57**, 705–712 (2018).
80. Naz, A. *et al.* Autosomal recessive inherited bleeding disorders in Pakistan: a cross-sectional study from selected regions. *Orphanet J Rare Dis* **12**, 66 (2017).
81. Catanzarite, V. A., Novotny, W. F., Cousins, L. M. & Schneider, J. M. Pregnancies in a patient with congenital absence of prothrombin activity: case report. *Am J Perinatol* **14**, 135–138 (1997).
82. Duckers, C., Simioni, P., Rosing, J. & Castoldi, E. Advances in understanding the bleeding diathesis in factor V deficiency. *British Journal of Haematology* **146**, 17–26 (2009).

83. Monagle, P. *et al.* Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb. Haemost.* **95**, 362–372 (2006).
84. Stirling, Y., Woolf, L., North, W. R., Seghatchian, M. J. & Meade, T. W. Haemostasis in normal pregnancy. *Thrombosis and Haemostasis* **52**, 176–182 (1984).
85. Human Genome Mutation Database.
86. Murray, J. M. *et al.* Factor V New Brunswick: Ala221-to-Val substitution results in reduced cofactor activity. *Blood* **86**, 1820–1827 (1995).
87. Naderi, M. *et al.* Rare bleeding disorders: a narrative review of epidemiology, molecular and clinical presentations, diagnosis and treatment. *Journal of Pediatrics Review* **2**, 31–46 (2014).
88. Duckers, C. *et al.* Low plasma levels of tissue factor pathway inhibitor in patients with congenital factor V deficiency. *Blood* **112**, 3615–3623 (2008).
89. Mansouritorghabeh, H., Manavifar, L., Mobalegh, A. & Shirdel, A. Haemorrhagic manifestations and prevalence of factor V deficiency in north-eastern Iran. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia* **16**, 376–380 (2010).
90. Lak, M., Sharifian, R., Peyvandi, F. & Mannucci, P. M. Symptoms of inherited factor V deficiency in 35 Iranian patients. *Br J Haematol* **103**, 1067–1069 (1998).
91. Dorgalaleh, A. *et al.* Diagnosis, clinical manifestations and management of rare bleeding disorders in Iran. *Hematology* **22**, 224–230 (2017).
92. Park, Y. H., Lim, J. H., Yi, H. G., Lee, M. H. & Kim, C. S. Factor V Deficiency in Korean Patients: Clinical and Laboratory Features, Treatment, and Outcome. *J Korean Med Sci* **31**, 208–213 (2016).
93. Ellestad, S. C. *et al.* Severe factor V deficiency presenting with intracranial haemorrhage during gestation. *Haemophilia* **13**, 432–434 (2007).
94. Tabibian, S. *et al.* A Comprehensive Overview of Coagulation Factor V and Congenital Factor V Deficiency. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* **45**, 523–543 (2019).
95. Tabibian, S., Dorgalaleh, A. & Camire, R. *Congenital Factor V deficiency. Congenital Bleeding Disorders.* (2018).

96. Peyvandi, F. *et al.* Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *J. Thromb. Haemost.* **10**, 1938–1943 (2012).
97. Vincent, L. M. *et al.* Coagulation factor V(A2440G) causes east Texas bleeding disorder via TFPI α . *J Clin Invest* **123**, 3777–3787 (2013).
98. Salooja, N., Martin, P., Khair, K., Liesner, R. & Hann, I. Severe factor V deficiency and neonatal intracranial haemorrhage: a case report. *Haemophilia* **6**, 44–46 (2000).
99. Huang, J. N. & Koerper, M. A. Factor V deficiency: a concise review. *Haemophilia* **14**, 1164–1169 (2008).
100. Borel-Derlon, A., Salaoui, M., Le Querrec, A., Hugel, B. & Vos, H. Severe congenital factor V deficiency: successful treatment with recombinant factor FVII in two brothers. *Blood* **100**, 3876 (2002).
101. Ardillon, L. *et al.* Management of bleeding in severe factor V deficiency with a factor V inhibitor. *Vox Sang* **107**, 97–99 (2014).
102. González-Boullosa, R. *et al.* The use of activated recombinant coagulation factor VII during haemarthroses and synovectomy in a patient with congenital severe factor V deficiency. *Haemophilia* **11**, 167–170 (2005).
103. Kaya, Z. Recombinant FVIIa therapy for heavy menstrual bleeding in patients with severe FV deficiency. *Haemophilia* **24**, e269–e270 (2018).
104. Asselta, R. & Peyvandi, F. Factor V deficiency. *Semin Thromb Hemost* **35**, 382–389 (2009).
105. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. TRANSFUSION DE PLASMA THÉRAPEUTIQUE : PRODUITS, INDICATIONS - ACTUALISATION 2012 - RECOMMANDATIONS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/12irp07_reco_transfusion_de_plasma.pdf (2012).
106. Perry, D. J. Factor VII Deficiency. *Br. J. Haematol.* **118**, 689–700 (2002).
107. Mariani, G. & Bernardi, F. Factor VII Deficiency. *Semin. Thromb. Hemost.* **35**, 400–406 (2009).
108. O'Hara, P. J. *et al.* Nucleotide sequence of the gene coding for human factor VII, a vitamin K-dependent protein participating in blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* **84**, 5158–5162 (1987).

109. Giansily-Blaizot, M. *et al.* The EAHAD blood coagulation factor VII variant database. *Human Mutation* (2020) doi:10.1002/humu.24025.
110. Pavlova, A. *et al.* Congenital combined deficiency of coagulation factors VII and X--different genetic mechanisms. *Haemophilia* **21**, 386–391 (2015).
111. Bernardi, F. *et al.* Factor VII gene polymorphisms contribute about one third of the factor VII level variation in plasma. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **16**, 72–76 (1996).
112. Quintavalle, G. *et al.* F7 gene variants modulate protein levels in a large cohort of patients with factor VII deficiency. Results from a genotype-phenotype study. *Thromb. Haemost.* **117**, 1455–1464 (2017).
113. Farah, R. *et al.* Life-threatening bleeding in factor VII deficiency: the role of prenatal diagnosis and primary prophylaxis. *Br. J. Haematol.* **168**, 452–455 (2015).
114. McVey, J. H. *et al.* Exclusion of the first EGF domain of factor VII by a splice site mutation causes lethal factor VII deficiency. *Blood* **92**, 920–926 (1998).
115. Tabibian, S., Shams, M., Naderi, M. & Dorgalaleh, A. Prenatal diagnosis in rare bleeding disorders-An unresolved issue? *Int J Lab Hematol* **40**, 241–250 (2018).
116. Mariani, G. *et al.* Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thromb. Haemost.* **93**, 481–487 (2005).
117. Napolitano, M., Siragusa, S. & Mariani, G. Factor VII Deficiency: Clinical Phenotype, Genotype and Therapy. *J Clin Med* **6**, (2017).
118. Napolitano, M. *et al.* Women with congenital factor VII deficiency: clinical phenotype and treatment options from two international studies. *Haemophilia* **22**, 752–759 (2016).
119. Yorke, A. J. & Mant, M. J. Factor VII deficiency and surgery. Is preoperative replacement therapy necessary? *JAMA* **238**, 424–425 (1977).
120. Benlakhal, F., Mura, T., Schved, J.-F., Giansily-Blaizot, M. & French Study Group of Factor VII Deficiency. A retrospective analysis of 157 surgical procedures performed without replacement therapy in 83 unrelated factor VII-deficient patients. *J. Thromb. Haemost.* **9**, 1149–1156 (2011).

121. Di Minno, M. N. D., Dolce, A., Mariani, G. & STER Study Group. Bleeding symptoms at disease presentation and prediction of ensuing bleeding in inherited FVII deficiency. *Thromb. Haemost.* **109**, 1051–1059 (2013).
122. Marty, S. *et al.* The paradoxical association between inherited factor VII deficiency and venous thrombosis. *Haemophilia* **14**, 564–570 (2008).
123. Pollak, E. S. *et al.* Asymptomatic factor VII deficiency in African Americans. *Am. J. Clin. Pathol.* **126**, 128–132 (2006).
124. Sevenet, P.-O., Kaczor, D. A. & Depasse, F. Factor VII Deficiency: From Basics to Clinical Laboratory Diagnosis and Patient Management. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* **23**, 703–710 (2017).
125. Triplett, D. A., Brandt, J. T., Batard, M. A., Dixon, J. L. & Fair, D. S. Hereditary factor VII deficiency: heterogeneity defined by combined functional and immunochemical analysis. *Blood* **66**, 1284–1287 (1985).
126. Giansily-Blaizot, M. *et al.* Analysis of biological phenotypes from 42 patients with inherited factor VII deficiency: can biological tests predict the bleeding risk? *Haematologica* **89**, 704–709 (2004).
127. Biron, C., Bengler, C., Gris, J. C. & Schved, J. F. Acquired isolated factor VII deficiency during sepsis. *Haemostasis* **27**, 51–56 (1997).
128. Mulliez, S. M. N. & Devreese, K. M. J. Isolated acquired factor VII deficiency: review of the literature. *Acta Clin Belg* **71**, 63–70 (2016).
129. Mariani, G. *et al.* Replacement therapy for bleeding episodes in factor VII deficiency. A prospective evaluation. *Thromb. Haemost.* **109**, 238–247 (2013).
130. Mariani, G. *et al.* Recombinant, activated factor VII for surgery in factor VII deficiency: a prospective evaluation - the surgical STER. *Br. J. Haematol.* **152**, 340–346 (2011).
131. Mariani, G. *et al.* Invasive procedures and minor surgery in factor VII deficiency. *Haemophilia* **18**, e63-65 (2012).
132. Napolitano, M. *et al.* Prophylaxis in congenital factor VII deficiency: indications, efficacy and safety. Results from the Seven Treatment Evaluation Registry (STER). *Haematologica* **98**, 538–544 (2013).

133. Mariani, G., Testa, M. G., Di Paolantonio, T., Molskov Bech, R. & Hedner, U. Use of recombinant, activated factor VII in the treatment of congenital factor VII deficiencies. *Vox Sang.* **77**, 131–136 (1999).
134. Robinson, K. S. An overview of inherited factor VII deficiency. *Transfus. Apher. Sci.* **58**, 569–571 (2019).
135. Kulkarni, A., Lee, C. A., Griffeon, A. & Kadir, R. A. Disorders of menstruation and their effect on the quality of life in women with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia* **12**, 248–252 (2006).
136. Pfrepper, C. *et al.* Prophylactic treatment of hereditary severe factor VII deficiency in pregnancy. *Blood Coagul. Fibrinolysis* **28**, 490–492 (2017).
137. Management of Inherited Bleeding Disorders in Pregnancy (Green-top Guideline No. 71). *Royal College of Obstetricians & Gynaecologists* <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg71/>.
138. Baumann Kreuziger, L. M., Morton, C. T. & Reding, M. T. Is prophylaxis required for delivery in women with factor VII deficiency? *Haemophilia* **19**, 827–832 (2013).
139. Jenabali Jahromi, B. & Karimi, M. Long-term follow-up of prophylaxis with recombinant activated factor VII in patients with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia* **17**, 713–715 (2011).
140. Siboni, S. M., Biguzzi, E., Mistretta, C., Garagiola, I. & Peyvandi, F. Long-term prophylaxis in severe factor VII deficiency. *Haemophilia* **21**, 812–819 (2015).
141. Napolitano, M. *et al.* Replacement therapy in inherited factor VII deficiency: occurrence of adverse events and relation with surgery. *Haemophilia* **21**, e513-517 (2015).
142. Batorova, A. *et al.* Inhibitors to factor VII in congenital factor VII deficiency. *Haemophilia* **20**, e188-191 (2014).
143. Mitsiakos, G. *et al.* Haemostatic profile of healthy premature small for gestational age neonates. *Thromb. Res.* **126**, 103–106 (2010).
144. Uprichard, J. & Perry, D. J. Factor X deficiency. *Blood Rev.* **16**, 97–110 (2002).
145. Menegatti, M. & Peyvandi, F. Factor X deficiency. *Semin. Thromb. Hemost.* **35**, 407–415 (2009).

146. Lee, C. A., Berntorp, E., Keith Hoots, W. & Perry, D. J. Textbook of Hemophilia, 2nd Edition | Wiley. *Wiley.com* <https://www.wiley.com/en-fr/Textbook+of+Hemophilia%2C+2nd+Edition-p-9781444347708>.
147. Brown, D. L. & Kouides, P. A. Diagnosis and treatment of inherited factor X deficiency. *Haemophilia* **14**, 1176–1182 (2008).
148. *Congenital Bleeding Disorders : Diagnosis and Management*. (Springer International Publishing, 2018). doi:10.1007/978-3-319-76723-9.
149. Food and Drug Administration. Summary basis for regulatory action. COAGADEX. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/coagadex> (2019).
150. Committee for medicinal products for human use. Coagadex. *European Medicines Agency*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/coagadex>
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/coagadex> (2018).
151. Roberts, H. R., Lechler, E., Webster, W. P. & Penick, G. D. SURVIVAL OF TRANSFUSED FACTOR X IN PATIENTS WITH STUART DISEASE. *Thromb Diath Haemorrh* **13**, 305–313 (1965).
152. Knight, R. D., Barr, C. F. & Alving, B. M. Replacement therapy for congenital Factor X deficiency. *Transfusion* **25**, 78–80 (1985).
153. Todd, T. *et al*. Severe factor X deficiency due to a homozygous mutation (Cys364Arg) that disrupts a disulphide bond in the catalytic domain. *Haemophilia* **12**, 621–624 (2006).
154. Perry, D. J. Factor X and its deficiency states. *Haemophilia* **3**, 159–172 (1997).
155. Girolami, A., Molaro, G., Lazzarin, M., Scarpa, R. & Brunetti, A. A ‘new’ congenital haemorrhagic condition due to the presence of an abnormal factor X (factor X Friuli): study of a large kindred. *Br. J. Haematol.* **19**, 179–192 (1970).
156. Lin, W., Zhou, J., Wang, T. & Zhang, P. Surgical treatment for a paraplegic patient induced by congenital factor X deficiency. *Int J Clin Exp Med* **8**, 13403–13407 (2015).
157. McMahon, C., Smith, J., Goonan, C., Byrne, M. & Smith, O. P. The role of primary prophylactic factor replacement therapy in children with severe factor X deficiency. *Br. J. Haematol.* **119**, 789–791 (2002).

158. de Sousa, C., Clark, T. & Bradshaw, A. Antenatally diagnosed subdural haemorrhage in congenital factor X deficiency. *Arch. Dis. Child.* **63**, 1168–1170 (1988).
159. Machin, S. J., Winter, M. R., Davies, S. C. & Mackie, I. J. Factor X deficiency in the neonatal period. *Arch. Dis. Child.* **55**, 406–408 (1980).
160. el Kalla, S. & Menon, N. S. Neonatal congenital Factor X deficiency. *Pediatr Hematol Oncol* **8**, 347–354 (1991).
161. Menon, N. S. Factor x deficiency: an unusual cause of spontaneous intracranial bleeding. *Indian Pediatr* **37**, 1390 (2000).
162. Kouides, P. A. & Kulzer, L. Prophylactic treatment of severe factor X deficiency with prothrombin complex concentrate. *Haemophilia* **7**, 220–223 (2001).
163. Sandler, E. & Gross, S. Prevention of recurrent intracranial hemorrhage in a factor X-deficient infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol* **14**, 163–165 (1992).
164. Ramdas, J., Ode, D. & Warriar, R. P. Factor X deficiency: an unusual cause for spontaneous intracranial bleeding. *Indian Pediatr* **37**, 656–659 (2000).
165. Kumar, M. & Mehta, P. Congenital coagulopathies and pregnancy: report of four pregnancies in a factor X-deficient woman. *Am. J. Hematol.* **46**, 241–244 (1994).
166. Liesner, R., Akanezi, C., Norton, M. & Payne, J. Prophylactic treatment of bleeding episodes in children <12 years with moderate to severe hereditary factor X deficiency (FXD): Efficacy and safety of a high-purity plasma-derived factor X (pdFX) concentrate. *Haemophilia* **24**, 941–949 (2018).
167. Austin, S. K. *et al.* Pharmacokinetics of a high-purity plasma-derived factor X concentrate in subjects with moderate or severe hereditary factor X deficiency. *Haemophilia* **22**, 426–432 (2016).
168. Austin, S. K., Kavakli, K., Norton, M., Peyvandi, F. & Shapiro, A. Efficacy, safety and pharmacokinetics of a new high-purity factor X concentrate in subjects with hereditary factor X deficiency. *Haemophilia* **22**, 419–425 (2016).
169. Gailani, D., Zivelin, A., Sinha, D. & Walsh, P. N. Do platelets synthesize factor XI? *J. Thromb. Haemost.* **2**, 1709–1712 (2004).

170. Bouma, B. N. & Meijers, J. C. Role of blood coagulation factor XI in downregulation of fibrinolysis. *Curr. Opin. Hematol.* **7**, 266–272 (2000).
171. Mohammed, B. M. *et al.* An update on factor XI structure and function. *Thromb. Res.* **161**, 94–105 (2018).
172. Zivelin, A. *et al.* Factor XI deficiency in French Basques is caused predominantly by an ancestral Cys38Arg mutation in the factor XI gene. *Blood* **99**, 2448–2454 (2002).
173. Bolton-Maggs, P. H., Patterson, D. A., Wensley, R. T. & Tuddenham, E. G. Definition of the bleeding tendency in factor XI-deficient kindreds--a clinical and laboratory study. *Thromb. Haemost.* **73**, 194–202 (1995).
174. Salomon, O. & Seligsohn, U. New observations on factor XI deficiency. *Haemophilia* **10 Suppl 4**, 184–187 (2004).
175. Duga, S. & Salomon, O. Congenital factor XI deficiency: an update. *Semin. Thromb. Hemost.* **39**, 621–631 (2013).
176. Salomon, O., Steinberg, D. M. & Seligshon, U. Variable bleeding manifestations characterize different types of surgery in patients with severe factor XI deficiency enabling parsimonious use of replacement therapy. *Haemophilia* **12**, 490–493 (2006).
177. Salomon, O., Steinberg, D. M., Tamarin, I., Zivelin, A. & Seligsohn, U. Plasma replacement therapy during labor is not mandatory for women with severe factor XI deficiency. *Blood Coagul. Fibrinolysis* **16**, 37–41 (2005).
178. Wiewel-Verschueren, S., Arendz, I. J., M Knol, H. & Meijer, K. Gynaecological and obstetrical bleeding in women with factor XI deficiency - a systematic review. *Haemophilia* **22**, 188–195 (2016).
179. Santoro, C. *et al.* Bleeding phenotype and correlation with factor XI (FXI) activity in congenital FXI deficiency: results of a retrospective study from a single centre. *Haemophilia* **21**, 496–501 (2015).
180. Seligsohn, U. Factor XI deficiency in humans. *J. Thromb. Haemost.* **7 Suppl 1**, 84–87 (2009).
181. Bolton-Maggs, P. H., Young Wan-Yin, B., McCraw, A. H., Slack, J. & Kernoff, P. B. Inheritance and bleeding in factor XI deficiency. *Br. J. Haematol.* **69**, 521–528 (1988).

182. Peyvandi, F., Lak, M. & Mannucci, P. M. Factor XI deficiency in Iranians: its clinical manifestations in comparison with those of classic hemophilia. *Haematologica* **87**, 512–514 (2002).
183. Rugeri, L. *et al.* Thrombin generation in patients with factor XI deficiency and clinical bleeding risk. *Haemophilia* **16**, 771–777 (2010).
184. Vazzana, N. *et al.* Acquired Factor XI Inhibitor Presenting as Spontaneous Bilateral Subdural Hematoma in an Elderly Patient. *Case Reports in Hematology* vol. 2014 e626831 <https://www.hindawi.com/journals/crnhem/2014/626831/> (2014).
185. Aledort, L. M., Goudemand, J. & Hemoleven Study Group. United States' factor XI-deficiency patients need a safer treatment. *Am. J. Hematol.* **80**, 301–302 (2005).
186. Bolton-Maggs, P., Goudemand, J., Hermans, C., Makris, M. & de Moerloose, P. FXI concentrate use and risk of thrombosis. *Haemophilia* **20**, e349-351 (2014).
187. Kenet, G. *et al.* Lower doses of rFVIIa therapy are safe and effective for surgical interventions in patients with severe FXI deficiency and inhibitors. *Haemophilia* **15**, 1065–1073 (2009).
188. Gerber, G. F., Klute, K. A., Chapin, J., Bussel, J. & DeSancho, M. T. Peri- and Postpartum Management of Patients With Factor XI Deficiency. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* **25**, 1076029619880262 (2019).
189. de Raucourt, E. *et al.* Abstracts MED-MP-028 (147) A French national survey to evaluate neuraxial anesthesia management in pregnant women with FXI deficiency. *Haemophilia* **26**, 75 (2020).
190. Bauduer, F. *et al.* Factor XI replacement for inherited factor XI deficiency in routine clinical practice: results of the HEMOLEVEN prospective 3-year postmarketing study. *Haemophilia* **21**, 481–489 (2015).
191. Salomon, O. *et al.* Prevalence, causes, and characterization of factor XI inhibitors in patients with inherited factor XI deficiency. *Blood* **101**, 4783–4788 (2003).
192. Weidmann, H. *et al.* The plasma contact system, a protease cascade at the nexus of inflammation, coagulation and immunity. *BBA - Molecular Cell Research* **1864**, 2118–27 (2017).
193. Amiral, J. & Seghatchian, J. The contact system at the crossroads of various key patho- physiological functions: Update on present understanding, laboratory exploration and future perspectives. *Transfus. Apher. Sci.* **58**, 216–222 (2019).

194. Yarovaya, G., Blokhina, T. & Neshkova, E. Contact system. New concepts on activation mechanisms and bioregulatory functions. *Biochemistry* **67**, 16–29 (2001).
195. Long, A. T., Kenne, E., Jung, R., Fuchs, T. A. & Renné, T. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity. *J. Thromb. Haemost.* **14**, 427–437 (2016).
196. Lämmle, B. *et al.* Thromboembolism and bleeding tendency in congenital factor XII deficiency--a study on 74 subjects from 14 Swiss families. *Thrombosis and Haemostasis* **65**, 117–121 (1991).
197. Antonio, G., Elisabetta, C., Silvia, F. & Claudia, S. Critical Analysis of the Patients with Congenital Prekallikrein Deficiency and a Purported Bleeding Tendency. *Journal of Molecular Genetics and Medicine* **2**, (2018).
198. Fukushima, N. *et al.* A novel frameshift mutation in exon 4 causing a deficiency of high-molecular-weight kininogen in a patient with splenic infarction. *Intern. Med.* **53**, 253–257 (2014).
199. Davidson, S. J., Burman, J. F., Rutherford, L. C., Keogh, B. F. & Yacoub, M. H. High molecular weight kininogen deficiency: a patient who underwent cardiac surgery. *Thrombosis and haemostasis* **2**, 195–7 (2001).
200. Jeong, D., Goo, J.-Y., Kim, H. K., Chong, S. Y. & Kang, M. S. The First Korean Case of High-Molecular-Weight Kininogen Deficiency, With a Novel Variant, c.488delG, in the KNG1 Gene. *Ann Lab Med* **40**, 264–266 (2020).
201. Lefrère, J. J. *et al.* A new case of high-molecular-weight kininogen inherited deficiency. *Am. J. Hematol.* **22**, 415–419 (1986).
202. Girolami, A., Candeo, N., De Marinis, G. B., Bonamigo, E. & Girolami, B. Comparative incidence of thrombosis in reported cases of deficiencies of factors of the contact phase of blood coagulation. *J. Thromb. Thrombolysis* **31**, 57–63 (2011).
203. Asmis, L. M., Sulzer, I., Furlan, M. & Lämmle, B. Prekallikrein deficiency: the characteristic normalization of the severely prolonged aPTT following increased preincubation time is due to autoactivation of factor XII. *Thromb. Res.* **105**, 463–470 (2002).
204. Ivaskevicius, V. *et al.* International registry on factor XIII deficiency: a basis formed mostly on European data. *Thromb. Haemost.* **97**, 914–921 (2007).

205. Muszbek, L., Bagoly, Z., Cairo, A. & Peyvandi, F. Novel aspects of factor XIII deficiency. *Curr. Opin. Hematol.* **18**, 366–372 (2011).
206. Kohler, H. P. *et al.* Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J. Thromb. Haemost.* **9**, 1404–1406 (2011).
207. Karimi, M., Bereczky, Z., Cohan, N. & Muszbek, L. Factor XIII Deficiency. *Semin. Thromb. Hemost.* **35**, 426–438 (2009).
208. Asahina, T., Kobayashi, T., Okada, Y., Goto, J. & Terao, T. Maternal blood coagulation factor XIII is associated with the development of cytotrophoblastic shell. *Placenta* **21**, 388–393 (2000).
209. Hsieh, L. & Nugent, D. Factor XIII deficiency. *Haemophilia* **14**, 1190–1200 (2008).
210. Muszbek, L., Bagoly, Z., Bereczky, Z. & Katona, E. The involvement of blood coagulation factor XIII in fibrinolysis and thrombosis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* **6**, 190–205 (2008).
211. Ichinose, A., Asahina, T. & Kobayashi, T. Congenital blood coagulation factor XIII deficiency and perinatal management. *Curr Drug Targets* **6**, 541–549 (2005).
212. Biswas, A., Ivaskevicius, V., Thomas, A. & Oldenburg, J. Coagulation factor XIII deficiency. Diagnosis, prevalence and management of inherited and acquired forms. *Hamostaseologie* **34**, 160–166 (2014).
213. Bottenus, R. E., Ichinose, A. & Davie, E. W. Nucleotide sequence of the gene for the b subunit of human factor XIII. *Biochemistry* **29**, 11195–11209 (1990).
214. Webb, G. C., Coggan, M., Ichinose, A. & Board, P. G. Localization of the coagulation factor XIII B subunit gene (F13B) to chromosome bands 1q31-32.1 and restriction fragment length polymorphism at the locus. *Hum. Genet.* **81**, 157–160 (1989).
215. Board, P. G., Webb, G. C., McKee, J. & Ichinose, A. Localization of the coagulation factor XIII A subunit gene (F13A) to chromosome bands 6p24----p25. *Cytogenet. Cell Genet.* **48**, 25–27 (1988).
216. Bouttefroy, S. *et al.* Congenital factor XIII deficiency: comprehensive overview of the FranceCoag cohort. *Br. J. Haematol.* **188**, 317–320 (2020).
217. Naderi, M. *et al.* A retrospective study on clinical manifestations of neonates with FXIII-A deficiency. *Blood Cells Mol. Dis.* **77**, 78–81 (2019).

218. Peyvandi, F. *et al.* Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J. Thromb. Haemost.* **10**, 615–621 (2012).
219. Sharief, L. T. *et al.* Changes in factor XIII level during pregnancy. *Haemophilia* **20**, e144-148 (2014).
220. Sharief, L. a. T. & Kadir, R. A. Congenital factor XIII deficiency in women: a systematic review of literature. *Haemophilia* **19**, e349-357 (2013).
221. Caron, C. *et al.* Agreement between factor XIII activity and antigen assays in measurement of factor XIII: A French multicenter study of 147 human plasma samples. *International Journal of Laboratory Hematology* **39**, 279–285 (2017).
222. Dargaud, Y. *et al.* An unusual clinical presentation of factor XIII deficiency and issues relating to the monitoring of factor XIII replacement therapy. *Blood Coagul. Fibrinolysis* **19**, 447–452 (2008).
223. Bouttefroy, S., Meunier, S., Jousset, E. & Rugeri, L. Benefits of thromboelastometry for monitoring replacement therapy in patients with severe inherited factor XIII deficiency: 3 illustrative cases. *Haemophilia* **25**, e336–e338 (2019).
224. Ichinose, A., Osaki, T., Souri, M. & Japanese Collaborative Research Group (JCRG) on AH13 (supported by the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare). Clinical features of 32 new Japanese cases with autoimmune haemorrhage due to anti-factor XIII antibodies. *Haemophilia* **21**, 653–658 (2015).
225. Ichinose, A. & Japanese Collaborative Research Group on AH13. Autoimmune acquired factor XIII deficiency due to anti-factor XIII/13 antibodies: A summary of 93 patients. *Blood Rev* **31**, 37–45 (2017).
226. Muszbek, L. & Katona, É. Diagnosis and Management of Congenital and Acquired FXIII Deficiencies. *Semin Thromb Hemost* **42**, 429–439 (2016).
227. Mumford, A. D. *et al.* Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br. J. Haematol.* **167**, 304–326 (2014).

228. Inbal, A. *et al.* Recombinant factor XIII: a safe and novel treatment for congenital factor XIII deficiency. *Blood* **119**, 5111–5117 (2012).
229. Menegatti, M. & Peyvandi, F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. *Blood* **133**, 415–424 (2019).
230. Palla, R., Peyvandi, F. & Shapiro, A. D. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood* **125**, 2052–2061 (2015).
231. Dorgalaleh, A. *et al.* Factor XIII deficiency in Iran: a comprehensive review of the literature. *Semin. Thromb. Hemost.* **41**, 323–329 (2015).
232. Rugeri, L. *et al.* Gynecological and obstetric outcome in the French cohort of women with factor XIII deficiency. *Thrombosis Research* (2020).
233. Menegatti, M. *et al.* Minimal factor XIII activity level to prevent major spontaneous bleeds. *J. Thromb. Haemost.* **15**, 1728–1736 (2017).
234. Ashley, C. *et al.* Efficacy and safety of prophylactic treatment with plasma-derived factor XIII concentrate (human) in patients with congenital factor XIII deficiency. *Haemophilia* **21**, 102–108 (2015).
235. Peyvandi, F. & Menegatti, M. Treatment of rare factor deficiencies in 2016. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2016**, 663–669 (2016).
236. Muszbek, L., Péntzes, K. & Katona, É. Auto- and alloantibodies against factor XIII: laboratory diagnosis and clinical consequences. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **16**, 822–832 (2018).
237. Oeri, J., Matter, M., Isenschmid, H., Hauser, F. & Koller, F. [Congenital factor V deficiency (parahemophilia) with true hemophilia in two brothers]. *Bibl Paediatr* **58**, 575–588 (1954).
238. Peyvandi, F., Tuddenham, E. G., Akhtari, A. M., Lak, M. & Mannucci, P. M. Bleeding symptoms in 27 Iranian patients with the combined deficiency of factor V and factor VIII. *Br J Haematol* **100**, 773–776 (1998).
239. Mansouritorgabeh, H., Rezaieyazdi, Z., Pourfathollah, A. A., Rezai, J. & Esameili, H. Haemorrhagic symptoms in patients with combined factors V and VIII deficiency in north-eastern Iran. *Haemophilia* **10**, 271–275 (2004).

240. World Federation of Haemophilia. Report on the Annual Global Survey 2018. (2019).
241. Szecsi, P. B. *et al.* Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost* **103**, 718–727 (2010).
242. Versteeg, H. H., Heemskerk, J. W. M., Levi, M. & Reitsma, P. H. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev* **93**, 327–358 (2013).
243. van Doorn, P. *et al.* Factor V Has Anticoagulant Activity in Plasma in the Presence of TFPI α : Difference between FV1 and FV2. *Thrombosis and Haemostasis* **118**, 1194–1202 (2018).
244. Duckers, C. *et al.* Residual platelet factor V ensures thrombin generation in patients with severe congenital factor V deficiency and mild bleeding symptoms. *Blood* **115**, 879–886 (2010).
245. Nichols, W. C. *et al.* Mutations in the ER-Golgi intermediate compartment protein ERGIC-53 cause combined deficiency of coagulation factors V and VIII. *Cell* **93**, 61–70 (1998).
246. Zheng, C. & Zhang, B. Combined deficiency of coagulation factors V and VIII: an update. *Semin Thromb Hemost* **39**, 613–620 (2013).
247. Yagi, H. *et al.* Improved secretion of glycoproteins using an N-glycan-restricted passport sequence tag recognized by cargo receptor. *Nat Commun* **11**, 1368 (2020).
248. Shetty, S. *et al.* Combined factor V and VIII deficiency in Indian population. *Haemophilia* **6**, 504–507 (2000).
249. Vijapurkar, M., Mota, L., Shetty, S. & Ghosh, K. Menorrhagia and reproductive health in rare bleeding disorders: a study from the Indian subcontinent. *Haemophilia* **15**, 199–202 (2009).
250. Viswabandya, A. *et al.* Clinical manifestations of combined factor V and VIII deficiency: a series of 37 cases from a single center in India. *Am J Hematol* **85**, 538–539 (2010).
251. Mansouritorghabeh, H., Banihashem, A., Modaresi, A. & Manavifar, L. Circumcision in males with bleeding disorders. *Mediterr J Hematol Infect Dis* **5**, e2013004 (2013).
252. Shao, Y., Wu, W., Xu, G., Wang, X. & Ding, Q. Low factor V level ameliorates bleeding diathesis in patients with combined deficiency of factor V and factor VIII. *Blood* **134**, 1745–1754 (2019).
253. Zhang, B. *et al.* Genotype-phenotype correlation in combined deficiency of factor V and factor VIII. *Blood* **111**, 5592–600 (2008).

254. Spreafico, M. & Peyvandi, F. Combined Factor V and Factor VIII Deficiency. *Semin Thromb Hemost* **35**, 390–399 (2009).
255. Ogawa, Y. *et al.* [Congenital factor V and factor VIII deficiency discovered in an elderly patient with abnormal bleeding after trauma]. *Rinsho Ketsueki* **59**, 383–388 (2018).
256. Suzuki, S. *et al.* Combined deficiency of factors V and VIII by chance coinheritance of parahaemophilia and haemophilia A, but not by mutations of either LMAN1 or MCFD2, in a Japanese family. *Haemophilia* **24**, e13–e16 (2018).
257. Guglielmone, H., Minoldo, S. & Jarchum, G. Response to the DDAVP test in a patient with combined deficiency of factor V and factor VIII. *Haemophilia* **15**, 838–839 (2009).
258. Mansouritorghabeh, H. & Shirdel, A. Desmopressin acetate as a haemostatic elevator in individuals with combined deficiency of factors V and VIII: a clinical trial. *J Thromb Haemost* **14**, 336–339 (2016).
259. Fogarty, H. *et al.* Management of combined factor V and factor VIII deficiency in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* **39**, 271–272 (2019).
260. Oukkache, B., El Graoui, O. & Zafad, S. Combined factor V and VIII deficiency and pregnancy. *Int J Hematol* **96**, 786–788 (2012).
261. Bauduer, F., Guichandut, J. P. & Ducout, L. Successful use of fresh frozen plasma and desmopressin for transurethral prostatectomy in a French Basque with combined factors V +VIII deficiency. *J Thromb Haemost* **2**, 675 (2004).
262. Lechner, D., Eichinger, S., Wanivenhaus, A. & Kyrle, P. A. Peri-interventional control of haemostasis in a patient with combined coagulation factor V- and factor VIII-deficiency and anaphylaxis to fresh frozen plasma - a rare indication for recombinant factor VIIa. *Haemophilia* **16**, 704–705 (2010).
263. Di Marzio, I. *et al.* Successful use of recombinant FVIIa in combined factor V and FVIII deficiency with surgical bleeding resistant to substitutive treatment. A case report. *Haemophilia* **17**, 160–161 (2011).
264. Bulato, C. *et al.* 'In vitro' correction of the severe factor V deficiency-related coagulopathy by a novel plasma-derived factor V concentrate. *Haemophilia* **24**, 648–656 (2018).
265. Seligsohn, U., Zivelin, A. & Zwang, E. Combined factor V and factor VIII deficiency among non-Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* **307**, 1191–1195 (1982).

266. Wang, J. D. Comorbidities of cardiovascular disease and cancer in hemophilia patients. *Thromb J* **14**, 34 (2016).
267. Patel, A. J., Liu, H.-H., Lager, R. A., Malkovska, V. & Zhang, B. Successful percutaneous coronary intervention in a patient with combined deficiency of FV and FVIII due to novel compound heterozygous mutations in LMAN1. *Haemophilia* **19**, 607–610 (2013).
268. Stafford, D. W. The vitamin K cycle. *J. Thromb. Haemost.* **3**, 1873–1878 (2005).
269. Chin, K.-Y. The Relationship between Vitamin K and Osteoarthritis: A Review of Current Evidence. *Nutrients* **12**, (2020).
270. Napolitano, M., Mariani, G. & Lapecorella, M. Hereditary combined deficiency of the vitamin K-dependent clotting factors. *Orphanet J Rare Dis* **5**, 21 (2010).
271. Soute, B. A. *et al.* Congenital deficiency of all vitamin K-dependent blood coagulation factors due to a defective vitamin K-dependent carboxylase in Devon Rex cats. *Thromb. Haemost.* **68**, 521–525 (1992).
272. Oldenburg, J. *et al.* Congenital deficiency of vitamin K dependent coagulation factors in two families presents as a genetic defect of the vitamin K-epoxide-reductase-complex. *Thromb. Haemost.* **84**, 937–941 (2000).
273. Wu, S. M. *et al.* Genomic sequence and transcription start site for the human gamma-glutamyl carboxylase. *Blood* **89**, 4058–4062 (1997).
274. Li, T. *et al.* Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature* **427**, 541–544 (2004).
275. De Vilder, E., Debacker, J. & Vanakker, O. GGCX-Associated Phenotypes: An Overview in Search of Genotype-Phenotype Correlations. *International journal of molecular sciences* **18**, (2017).
276. McMillan, C. W. & Roberts, H. R. Congenital combined deficiency of coagulation factors II, VII, IX and X. Report of a case. *N. Engl. J. Med.* **274**, 1313–1315 (1966).
277. Brenner, B. *et al.* Hereditary deficiency of all vitamin K-dependent procoagulants and anticoagulants. *Br. J. Haematol.* **75**, 537–542 (1990).
278. Boneh, A. & Bar-Ziv, J. Hereditary deficiency of vitamin K-dependent coagulation factors with skeletal abnormalities. *Am. J. Med. Genet.* **65**, 241–243 (1996).

279. Bhattacharyya, J. *et al.* Congenital vitamin K-dependent coagulation factor deficiency: a case report. *Blood Coagul. Fibrinolysis* **16**, 525–527 (2005).
280. Tie, J.-K. *et al.* Characterization of vitamin K-dependent carboxylase mutations that cause bleeding and non bleeding disorders. *Blood* **127**, 1847–1855 (2016).
281. Pauli, R. M., Lian, J. B., Mosher, D. F. & Suttie, J. W. Association of congenital deficiency of multiple vitamin K-dependent coagulation factors and the phenotype of the warfarin embryopathy: clues to the mechanism of teratogenicity of coumarin derivatives. *Am. J. Hum. Genet.* **41**, 566–583 (1987).
282. Watzka, M. *et al.* Bleeding and non-bleeding phenotypes in patients with GGCX gene mutations. *Thromb. Res.* **134**, 856–865 (2014).
283. Vanakker, O. M. *et al.* Pseudoxanthoma elasticum-like phenotype with cutis laxa and multiple coagulation factor deficiency represents a separate genetic entity. *J. Invest. Dermatol.* **127**, 581–587 (2007).
284. Chung, K. *et al.* Congenital deficiency of blood clotting factors II, VII, IX, and X. *Blood* **53**, 776–87 (1979).
285. Darghouth, D. *et al.* Compound heterozygosity of novel missense mutations in the gamma-glutamyl-carboxylase gene causes hereditary combined vitamin K-dependent coagulation factor deficiency. *Blood* **108**, 1925–1931 (2006).
286. Weston, B. W. & Monahan, P. E. Familial deficiency of vitamin K-dependent clotting factors. *Haemophilia* **14**, 1209–1213 (2008).
287. Dasi, M. A. *et al.* Uniparental disomy causes deficiencies of vitamin K-dependent proteins. *J. Thromb. Haemost.* **14**, 2410–2418 (2016).
288. Lapecorella, M. *et al.* Effective hemostasis during minor surgery in a case of hereditary combined deficiency of vitamin K-dependent clotting factors. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* **16**, 221–223 (2010).
289. Ott, R. & Pfeiffer, R. A. Evidence that activities of coagulation factors VII and X are linked to chromosome 13 (q34). *Hum. Hered.* **34**, 123–126 (1984).
290. Gilgenkrantz, S. *et al.* Structural genes of coagulation factors VII and X located on 13q34. *Ann. Genet.* **29**, 32–35 (1986).

291. Brooks, B. P. *et al.* Factor VII deficiency and developmental abnormalities in a patient with partial monosomy of 13q and trisomy of 16p: case report and review of the literature. *BMC Med. Genet.* **7**, 2 (2006).
292. Pfeiffer, R. A., Ott, R., Gilgenkrantz, S. & Alexandre, P. Deficiency of coagulation factors VII and X associated with deletion of a chromosome 13 (q34). Evidence from two cases with 46,XY,t(13;Y)(q11;q34). *Hum. Genet.* **62**, 358–360 (1982).
293. Scambler, P. J. & Williamson, R. The structural gene for human coagulation factor X is located on chromosome 13q34. *Cytogenet. Cell Genet.* **39**, 231–233 (1985).
294. Hewson, M. P. & Carter, J. M. Severe congenital Factor VII deficiency associated with the 13q deletion syndrome. *Am. J. Hematol.* **71**, 232–233 (2002).
295. Huang, C. *et al.* Congenital heart defect and mental retardation in a patient with a 13q33.1-34 deletion. *Gene* **498**, 308–310 (2012).
296. Hutchins, K., Rajpurkar, M., Stockton, D. W. & Callaghan, M. U. Factor VII and factor X deficiency in a child with a chromosome 13q duplication and deletion. *Haemophilia* (2017) doi:10.1111/hae.13065.
297. Mannucci, P. M., Duga, S. & Peyvandi, F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* **104**, 1243–1252 (2004).
298. Favier, R., Aoki, N. & de Moerloose, P. Congenital alpha(2)-plasmin inhibitor deficiencies: a review. *Br. J. Haematol.* **114**, 4–10 (2001).
299. Carpenter, S. L. & Mathew, P. Alpha2-antiplasmin and its deficiency: fibrinolysis out of balance. *Haemophilia* **14**, 1250–1254 (2008).
300. Hans, M. Anomalies constitutionnelles de la fibrinolyse et syndromes hémorragiques. *Revue francophone de laboratoires* **433**, 39–45 (2012).
301. Lebrazi, J., Samama, M. & Bachmann, F. Système du plasminogène et de son exploration. *Encyclopédie médico-chirurgicale* (2003).
302. Abdul, S., Leebeek, F. W. G., Rijken, D. C. & Uitte de Willige, S. Natural heterogeneity of α 2-antiplasmin: functional and clinical consequences. *Blood* **127**, 538–545 (2016).

303. Aoki, N. Discovery of alpha2-plasmin inhibitor and its congenital deficiency. *J. Thromb. Haemost.* **3**, 623–631 (2005).
304. Koie, K., Kamiya, T., Ogata, K. & Takamatsu, J. Alpha2-plasmin-inhibitor deficiency (Miyasato disease). *Lancet* **2**, 1334–1336 (1978).
305. Yoshioka, A. *et al.* Congenital deficiency of alpha 2-plasmin inhibitor in three sisters. *Haemostasis* **11**, 176–184 (1982).
306. Kluft, C. *et al.* alpha 2-Antiplasmin Enschede: dysfunctional alpha 2-antiplasmin molecule associated with an autosomal recessive hemorrhagic disorder. *J. Clin. Invest.* **80**, 1391–1400 (1987).
307. Takahashi, Y. *et al.* Intramedullary multiple hematomas in siblings with congenital alpha-2-plasmin inhibitor deficiency: orthopedic surgery with protection by tranexamic acid. *Haemostasis* **21**, 321–327 (1991).
308. Saes, J. L., Schols, S. E. M., van Heerde, W. L. & Nijziel, M. R. Hemorrhagic disorders of fibrinolysis: a clinical review. *J. Thromb. Haemost.* (2018) doi:10.1111/jth.14160.
309. Flanders, M. M., Phansalkar, A. R., Crist, R. A., Roberts, W. L. & Rodgers, G. M. Pediatric reference intervals for uncommon bleeding and thrombotic disorders. *J. Pediatr.* **149**, 275–277 (2006).
310. Jain, S. & Acharya, S. S. Inherited disorders of the fibrinolytic pathway. *Transfus. Apher. Sci.* **58**, 572–577 (2019).
311. Miyauchi, Y. *et al.* Operative treatment of intramedullary hematoma associated with congenital deficiency of alpha 2-plasmin inhibitor, A report of three cases. *J Bone Joint Surg Am* **78**, 1409–1414 (1996).
312. Heiman, M., Gupta, S., Khan, S. S., Vaughan, D. E. & Shapiro, A. D. Complete Plasminogen Activator Inhibitor 1 Deficiency. in *GeneReviews*® (eds. Adam, M. P. *et al.*) (University of Washington, Seattle, 1993).
313. Mehta, R. & Shapiro, D. Plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency. *Haemophilia* **14**, 1255–60 (2008).

314. Fay, W. P., Parker, A. C., Condrey, L. R. & Shapiro, A. D. Human plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) deficiency: characterization of a large kindred with a null mutation in the PAI-1 gene. *Blood* **90**, 204–208 (1997).
315. Fay, W. P., Shapiro, A. D., Shih, J. L., Schleef, R. R. & Ginsburg, D. Brief report: complete deficiency of plasminogen-activator inhibitor type 1 due to a frame-shift mutation. *N. Engl. J. Med.* **327**, 1729–1733 (1992).
316. Cohen, W. & Alessi, M. PAI-1 antigénique. *Encyclopédie médico-chirurgicale* vol. 7 1–3 (2012).
317. Morimoto, Y. *et al.* Haemostatic management of intraoral bleeding in patients with congenital deficiency of alpha2-plasmin inhibitor or plasminogen activator inhibitor-1. *Haemophilia* **10**, 669–674 (2004).
318. Esmon, C. T. Thrombomodulin as a model of molecular mechanisms that modulate protease specificity and function at the vessel surface. *FASEB J.* **9**, 946–955 (1995).
319. Esmon, C. T. & Owen, W. G. Identification of an endothelial cell cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **78**, 2249–2252 (1981).
320. Karmochkine, M. & Boffa, M. C. [Thrombomodulin: physiology and clinical applications (excluding systemic diseases)]. *Rev Med Interne* **18**, 119–125 (1997).
321. Dargaud, Y. *et al.* Characterization of an autosomal dominant bleeding disorder caused by a thrombomodulin mutation. *Blood* **125**, 1497–1501 (2015).
322. Langdown, J., Luddington, R., Huntington, J. A. & Baglin, T. P. A hereditary bleeding disorder resulting from a premature stop codon in thrombomodulin (p.Cys537Stop). *Blood* **124**, 1951–6 (2014).
323. Jourdy, Y. *et al.* Why patients with THBD c.1611C>A (p.Cys537X) nonsense mutation have high levels of soluble thrombomodulin? *PLoS ONE* **12**, e0188213 (2017).
324. Cushing, M. M., Asmis, L., Calabria, C., Rand, J. H. & Haas, T. Efficacy of solvent/detergent plasma after storage at 2-8 °C for 5 days in comparison to other plasma products to improve factor V levels in factor V deficient plasma. *Transfus Apher Sci* **55**, 114–119 (2016).

325. Jilma-Stohlawetz, P. *et al.* Recovery, safety, and tolerability of a solvent/detergent-treated and prion-safeguarded transfusion plasma in a randomized, crossover, clinical trial in healthy volunteers. *Transfusion* **53**, 1906–1917 (2013).
326. Solimeno, L. P., Escobar, M. A., Krassova, S. & Seremetis, S. Major and Minor Classifications for Surgery in People With Hemophilia: A Literature Review. *Clin Appl Thromb Hemost* **24**, 549–559 (2018).
327. Bonhomme, F., Schved, J.-F., Giansily-Blaizot, M., Samama, C.-M. & de Moerloose, P. [Rare bleeding disorders and invasive procedures]. *Ann Fr Anesth Reanim* **32**, 198–205 (2013).
328. Mannucci, P. M., Duga, S. & Peyvandi, F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* **104**, 1243–52 (2004).
329. Haute Autorité de Santé. PNDS Hémophilie. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds_hemophilie_argumentaire_10.10.19.pdf (2019).
330. Jaber, S. *et al.* 51e congrès de la Sfar. Gestion et risques de l'intubation en réanimation. http://jpmiss2.free.fr/Divers/SFAR%202009/dossier/2009/med_B978-2-8101-0173-3.c0048.html.
331. Haute Autorité de Santé. RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE - Transfusion de Plaquettes. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandations_-_transfusion_de_plaquettes.pdf (2015).
332. SFAR. Les blocs périmédullaires chez l'adulte. *Ann Fr Anesth Reanim* **26**, 720–752 (2007).
333. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition - Srivastava - 2020 - Haemophilia - Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14046>.
334. Société française d'anesthésie et de réanimation. RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE - Les blocs périmédullaires chez l'adulte. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 720–752 (2007).
335. Chirurgie de la cataracte : l'anesthésie locale avec ou sans sédation indiquée en 1ère intention. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/p_3188081/fr/chirurgie-de-la-cataracte-l-anesthesie-locale-avec-ou-sans-sedation-indiquee-en-1ere-intention.
