



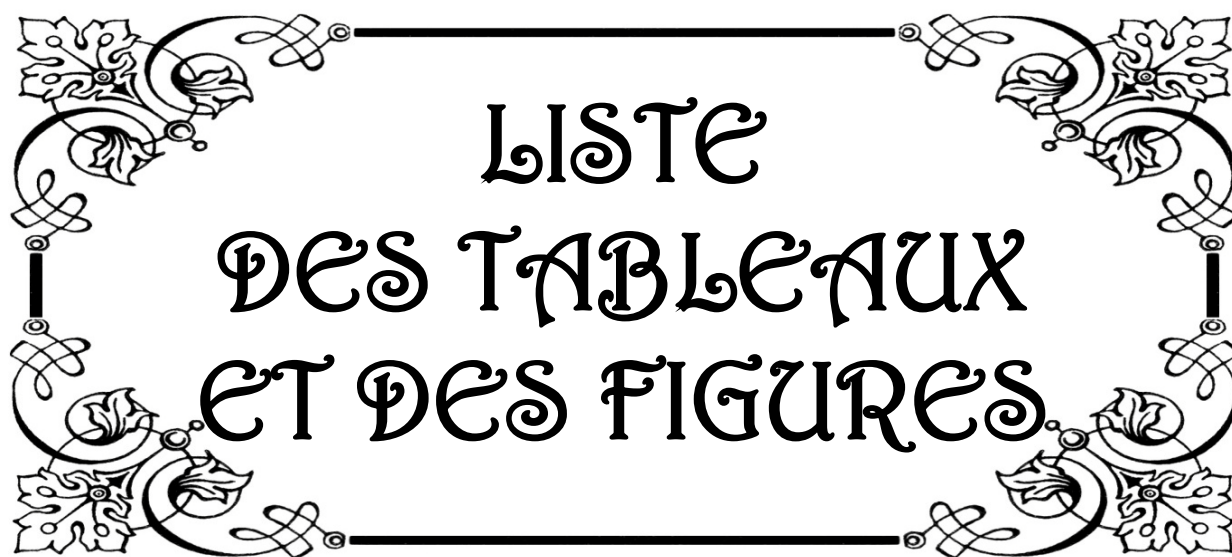
ABREVIATIONS

## Liste des abréviations

aa	:	Acide aminé
ACC	:	Anticoagulants circulants
AG	:	Appareil de Golgi
APC	:	Activated protein C
Arg	:	Arginine
ARNm	:	Acide ribonucléique messenger, ARN messenger
AT	:	Antithrombine
AVK	:	Anti vitamine K
CD	:	Cytosolic domain
CIVD	:	Coagulation intra vasculaire disséminée
COP I	:	Coatomère Protéine complex-I
COP II	:	Coatomère Protéine complex-II
CRD	:	Carbohydrate Recognition Domain
Da	:	Dalton
DDAVP	:	La 8-Déamino-D-Arginine Vasopressine
DF5F8	:	Déficit combiné en facteurs V et en facteur VIII
ERGIC-53	:	Endoplasmic Reticulum Golgi Intermediate Compartment
FI	:	Facteur I=Fibrinogène
FII	:	Facteur II=Prothrombine
FIII	:	Facteur III=Facteur tissulaire
FV	:	Facteur V=Proaccéléline
FVII	:	Facteur VII=Proconvertine

FVIII	:	Facteur VIII=Anti hémophilique A
FIX	:	Facteur IX= Anti hémophilique B
FX	:	Facteur X= Stuart
FXI	:	Facteur XI=Rosenthal
FXII	:	Facteur XII=Hageman
FXIII	:	Facteur stabilisant de fibrine
FIIa	:	Facteur II activé
FXa	:	Facteur X activé
FDP	:	Fibrin and fibrinogen degradation products
FvW	:	Facteur von Willebrand
FvW, Ag	:	Activité antigénique du facteur de von Willebrand
FvW, CoR	:	Activité cofacteur de la ristocétine du facteur von Willebrand
Kb	:	Kilo base
KDa	:	Kilo dalton
LMAN1	:	Lectin Mannose binding1
MCFD2	:	Multiple Coagulation Factor Deficiency2
Met	:	Méthionine
NFS	:	Numération formule sanguine
PC	:	Protéine C
PFC	:	Plasma frais congelé
PHCL	:	Plasma humain citraté lyophilisé
PS	:	Protéine S
RE	:	Réticulum Endoplasmique
SD	:	Stalk domain
SS	:	Séquence signal

TCA : Temps de céphaline avec activateur  
TF : Tissue factor  
TFPI : Tissue factor pathway inhibitor  
TM : Transmembran Domain  
TP : Taux de prothrombine  
TPA : Tissue plasminogen activator  
TQ : Temps de Quick  
TS : Temps de saignement.



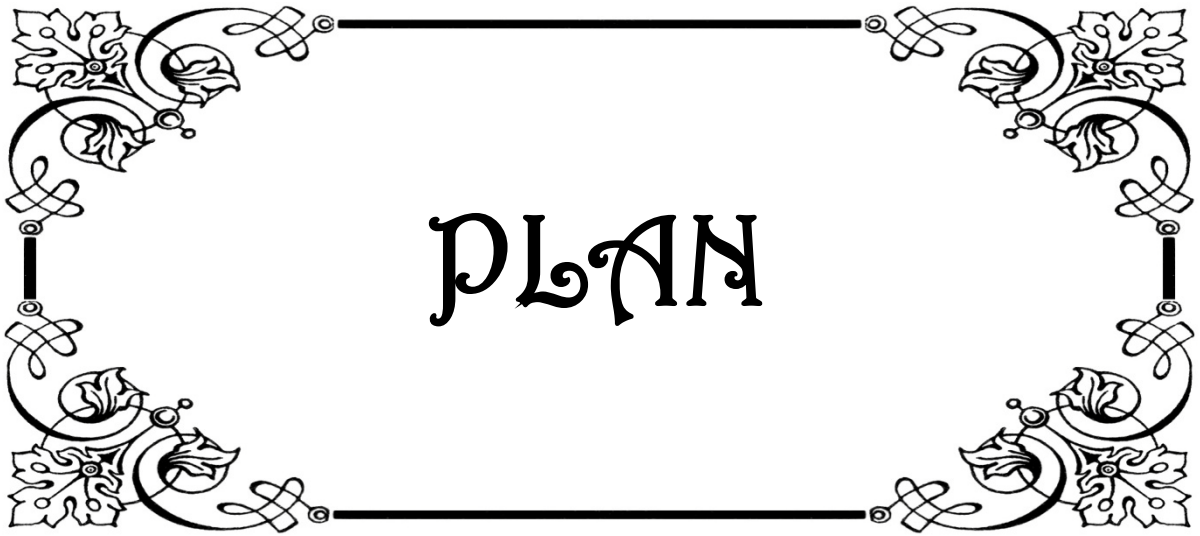
LISTE  
DES TABLEAUX  
ET DES FIGURES.

# Liste des Tableaux

- Tableau I** : Les réactifs utilisés et leurs rôles dans le dosage des deux facteurs V et VIII de la coagulation
- Tableau II** : Les bilans d'hémostase chez notre cas Index (cas°1)
- Tableau III** : Bilan d'hémostase chez les cas N°2,3 et 4
- Tableau IV** : Dosage de l'activité antigène et l'activité cofacteur de la ristocétine du facteur vonWillebrand chez les deux premiers patients (cas Index+cas N°2)
- Tableau V** : Numération formule sanguine(NFS) des 2 premiers patient
- Tableau VI** : Dosage du facteur V et VIII le cas Index (cas N°1) à plusieurs reprises
- Tableau VII** : Dosage du facteur V, VIII chez les cas N°2,3et 4
- Tableau VIII** : Les manifestations hémorragiques provoquées chez les 4 patients
- Tableau IX** : Les manifestations hémorragiques spontanées chez les 4 patients
- Tableau X** : Comparaison des manifestations cliniques chez nos patients avec d'autres séries de la littérature
- Tableau XI** : Comparaison des bilans biologiques de nos patients et d'autres grandes séries de la littérature
- Tableau XII** : Domaines constituant la structure de la protéine LMAN1. de l'extrémité N terminale (domaine signal) à l'extrémité C terminale (Cytosolic domain)
- Tableau XIII** : Les mutations décrites dans le gène de MCFD2 chez des patients avec DF5F8 avec leurs origines, sexe et les taux plasmatiques des FV ET FVIII 85
- Tableau XIV** : Les mutations décrites dans le gène de LMAN1 chez des patients avec DF5F8 avec leurs origines, sexe et les taux plasmatiques des FV ET FVIII
- Tableau XV** : Les saignements extériorisés et non extériorisés les plus fréquents
- Tableau XVI** ; Principe du traitement avec le taux des F V et VIII à atteindre

## Liste des figures

- Figure 1** : Structure schématique des facteurs VIII et V
- Figure 2** : Le facteur VIII, du gène (A) avec ses 26 exons à la protéine (B) avec ses trois domaines (A, B, C)
- Figure 3** : Le facteur V du gène (A') avec ses 25 exons à la protéine (B') avec ses trois domaines (A, B, C)
- Figure 4** : La cascade de la coagulation
- Figure 5** : Transport du facteur V et VIII Du réticulum endoplasmique à l'appareil de Golgi, facilité par le complexe LMAN1-MCFD2 dépendant du calcium
- Figure 6** : Les différentes régions des chromosomes 2 et 18
- Figure 7** : LMAN1 et MCFD2 : du gène à la protéine.
- Figure 8** : Arbre décisionnel devant un allongement du TCA.

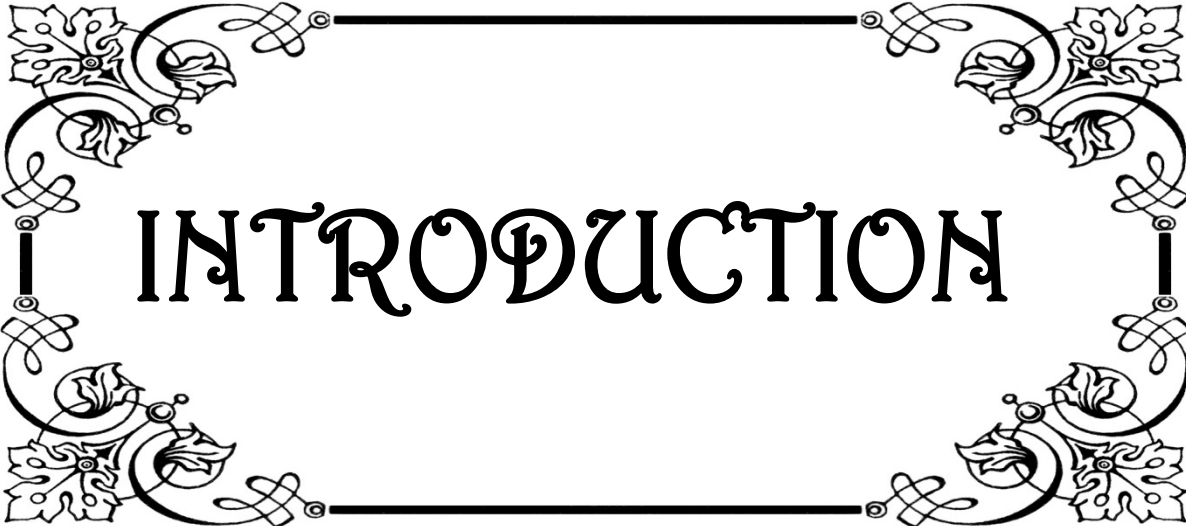


PLAN



<b>INTRODUCTION</b>	<b>01</b>
<b>I. Définition</b>	<b>02</b>
<b>II. Généralités</b>	<b>02</b>
<b>III. Objectifs de l'étude</b>	<b>03</b>
<b>PATIENTS ET METHODES</b>	<b>04</b>
<b>I. Patients</b>	<b>05</b>
1. Critères d'inclusion	<b>05</b>
2. Critères d'exclusion	<b>05</b>
<b>II. Méthodes</b>	<b>05</b>
1. Temps de Quick	<b>05</b>
1.1. Intérêt clinique	<b>05</b>
1.2. Principe du Test	<b>06</b>
1.3. Valeurs usuelles	<b>06</b>
2. Temps de céphaline+activateur(TCA)	<b>06</b>
2.1. Intérêt clinique	<b>06</b>
2.2. Principe du Test	<b>07</b>
2.3. Valeurs usuelles	<b>07</b>
3. Fibrinogène	<b>07</b>
3.1. Intérêt clinique	<b>07</b>
3.2. Principe du Test	<b>07</b>
3.3. Valeurs usuelles	<b>07</b>
4. Méthode de dosage du facteur V	<b>08</b>
5. Méthode de dosage du facteur VIII	<b>08</b>
6. Facteur von Willebrand	<b>08</b>
6.1. Intérêt Clinique	<b>08</b>
6.2. Principe du Test	<b>08</b>
6.3. Valeurs usuelles	<b>08</b>
7. Préparation des réactifs	<b>09</b>
<b>OBSERVATIONS</b>	<b>11</b>
<b>I. Observations des malades</b>	<b>12</b>
<b>II. Extension de l'enquête familiale</b>	<b>15</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>16</b>
<b>I. Tableaux récapitulatifs des résultats</b>	<b>17</b>
<b>II. L'arbre généalogique</b>	<b>21</b>

<b>DISCUSSION</b>	<b>22</b>
<b>I. Épidémiologie</b>	<b>23</b>
<b>II. Clinique</b>	<b>23</b>
<b>III. Biologie</b>	<b>25</b>
<b>IV. Génétique</b>	<b>28</b>
<b>V. Traitement</b>	<b>30</b>
<b>RAPPELS</b>	<b>32</b>
<b>I. Rappel physiologique sur les deux facteurs V et VIII</b>	<b>33</b>
1. Lieu de synthèse des facteurs VIII et V	33
2. La structure des facteurs V et VIII	33
3. Gènes des facteurs V et VIII	36
4. Activation des facteurs V et VIII	37
5. Inactivation des facteurs V et VIII	38
<b>II. Rappel sur le déficit combiné en facteurs V et VIII</b>	<b>40</b>
1. Historique	40
1.1. Les hypothèses physiopathologiques du déficit combiné	40
1.2. La découverte des protéines impliquées dans le déficit combiné en FV et FVIII	41
2. Physiopathologie du déficit combine en FV et FVIII	43
2.1. Transmission génétique	43
2.2. Défaut de transport	43
2.3. Aspect moléculaire du déficit combiné en facteurs V et VIII	44
3. Épidémiologie du DF5F8	58
4. Les Manifestations cliniques	58
4.1. Hémorragies spontanées ou provoquées par un traumatisme minime	59
4.2. Hémorragies provoquées par un acte chirurgical	59
5. Diagnostic biologique	59
6. Traitement et prise en charge	62
6.1. Traitement du déficit combiné en facteur V et VIII	62
6.2. Prise en charge des cas particuliers : la femme avec ménorragie, la femme enceinte et du nouveau né	64
<b>CONCLUSION</b>	<b>67</b>
<b>RESUMES</b>	<b>70</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>74</b>



# INTRODUCTION

## I. Définition :

Le déficit combiné en facteur V et VIII de la coagulation (DF5F8) est un trouble héréditaire de la coagulation, autosomique, récessif et rare. (1)

Il est caractérisé par la baisse concomitante des taux plasmatiques des deux facteurs V et VIII dont la synthèse est codée par deux gènes différents. (1, 2)

## II. Généralités :

Le déficit combiné facteur V et VIII de la coagulation se traduit cliniquement par des troubles hémorragiques à vie. (1)

La sévérité de ces hémorragies est en règle inversement corrélée à l'importance des déficits. (1,2)

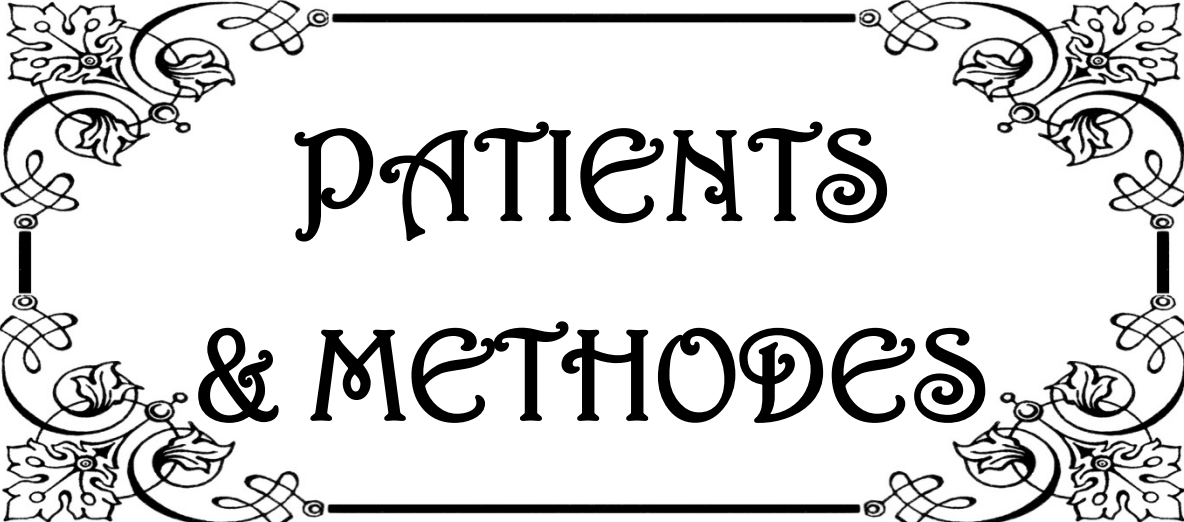
Les complications hémorragiques sont légères ou modérées, mais elles nécessitent la compensation du double déficit en FV et FVIII, sous la forme de plasma frais congelé(PFC) pour le FV et de desmopressine ou encore de FVIII concentré pour l'autre facteur. (2)

Ce déficit combiné est extrêmement rare dans la population générale, mais une augmentation de sa fréquence est observée dans les régions de forte consanguinité. (2)

La plupart des patients sont originaires de la région méditerranéenne, y compris la Tunisie, l'Italie et la Turquie. D'autres cas ont été signalés en Inde, Japon, l'Amérique du nord et en Europe. (2, 4, 38, 45,53)

### III. Objectifs de l'étude

- ✓ Faire connaitre cette maladie rare, en rapportant des données très récentes de la littérature.
- ✓ Rapporter quatre cas marocains de déficit combiné en FV et FVIII chez une même famille, diagnostiqué au service d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.
- ✓ Sensibiliser les praticiens et les étudiants sur l'intérêt du dosage des deux facteurs de coagulation en cas de bilan d'hémostase anormal.



PATIENTS  
& METHODES

## I. Patients :

L'étude a été faite sur un échantillon de 18 personnes de la même famille

La découverte de cette anomalie a été faite chez une femme suite à une exploration d'un allongement du Temps de Céphaline activé (TCA) avec des manifestations hémorragiques.

### 1. Critères d'inclusion :

Tous les patients qui présentaient des manifestations hémorragiques avec un bilan d'hémostase anormal.

### 2. Critères d'exclusion :

Les patients qui présentaient un bilan d'hémostase normal sans manifestations hémorragiques.

## II. Méthodes

### 1. Le temps de Quick :

#### 1.1. Intérêt clinique :

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

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

## **Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII à propos de 4 cas avec revue de la littérature**

---

Un allongement du temps de Quick s'observe dans les situations cliniques suivantes : (3)

- Déficits congénitaux en facteurs du complexe prothrombinique
- Insuffisance hépatique
- Administration d'anti vitamines K(AVK)
- Maladie hémorragique du nouveau-né
- Fibrinolyse
- Coagulation intra vasculaire disséminée(CIVD).

### **1.2. Principe du Test :**

Le principe du temps de Quick consiste à comparer, en présence de thromboplastine calcique, le temps de la coagulation du plasma à étudier à celui d'un témoin normal servant de référence. (3)

### **1.3. Valeurs usuelles :**

Le taux de prothrombine est normalement supérieur a 70%, les taux supérieurs a 100% n'ont pas de signification pathologique. (3)

## **2. Le temps de céphaline+activateur(TCA) :**

### **2.1. Intérêt clinique :**

Le temps de céphaline activateur permet d'étudier globalement l'activité des facteurs de la coagulation de la voie endogène (facteurs XII, XI, IX, VIII, X), de la voie commune (V, II) ainsi que le fibrinogène. (3)

On peut observer un allongement du TCA dans : (3)

- Les déficits congénitaux en facteurs VIII, IX, XI, XII



## Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII à propos de 4 cas avec revue de la littérature

---

- Les anomalies acquises tels que les affections hépatiques, les coagulopathies de consommation
- Lors d'un traitement par les anticoagulants (héparine).

### **2.2. Principe du Test :**

C'est le temps de recalcification plasmatique en présence de céphaline (substitut plaquettaire) et d'activateur (silice ou acide éllagique).

On explore la voie intrinsèque de la coagulation (facteurs XII, XI, IX, VIII, X) et de la voie commune (V, VIII) à l'exception des plaquettes. (3)

### **2.3. Valeurs usuelles :**

On considère, comme normaux, les temps de céphaline plus activateur ne s'écartant de temps témoin du laboratoire que par 8 secondes au maximum. (3)

## **3. Fibrinogène :**

### **3.1. Intérêt clinique :**

La mesure du fibrinogène peut être demandée en cas de saignement anormal ou prolongé, de TP ou TCA anormal. (3)

### **3.2. Principe du Test :**

En présence d'un excès de thrombine, le temps de coagulation d'un plasma, dilué dans des proportions adéquates, est directement en fonction du taux de fibrinogène plasmatique. (3)

### **3.3. Valeurs usuelles :**

Le taux plasmatique du fibrinogène chez l'adulte est généralement compris entre 2 et 4 g/l (200-400 mg/dl). (3)

#### **4. Méthode de dosage du facteur V :**

Le dosage consiste à mesurer, en présence de Néoplastine, le temps de la coagulation d'un système où tous les facteurs sont présents, constants et en excès à l'exception du facteur V, apporté successivement par les plasmas dilués du témoin et des malades. (36)

#### **5. Méthode de dosage du facteur VIII :**

Le dosage consiste à mesurer, en présence de Céphaline et d'activateur, le temps de la coagulation d'un système où tous les facteurs sont présents, constants et en excès à l'exception du facteur VIII, apporté successivement par les plasmas dilués du témoin et des malades. (36)

#### **6. Facteur von Willebrand :**

##### **6.1. Intérêt clinique :**

Les tests portant sur le facteur de von Willebrand(FvW) sont prescrits qu'après les tests de dépistage initiaux pour un trouble de la coagulation (tels que le temps du saignement, le TP ou le TCA). (46)

##### **6.2. Principe du Test :**

Dosage de l'antigène du FvW (vW, Ag) : la méthode de référence est l'ÉLISA. Il doit toujours être couplé à un test fonctionnel. (46)

Dosage de l'activité « cofacteur de la ristocétine » du FvW (vW, CoR) : il mesure la capacité du FvW à se lier aux plaquettes en présence de la ristocétine. (46)

##### **6.3. Valeurs usuelles :**

On admet généralement que les taux d'activité plasmatique normaux du FvW varient de 50 à 200%. (46)

## Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII à propos de 4 cas avec revue de la littérature

---

Ces valeurs sont données à titre indicatif, car on sait que différents facteurs influencent le taux du FvW comme les groupes sanguins, la race et l'âge. (46)

Les tests de la coagulation étaient réalisés dans les conditions du respect des étapes de la phase pré-analytique analytique et post analytique.

Les tests globaux de l'hémostase (TQ, TCA), le dosage des facteurs V et VIII et du fibrinogène étaient réalisés après avoir vérifié la validité de la calibration et avoir passé les contrôles de la qualité de chaque test.

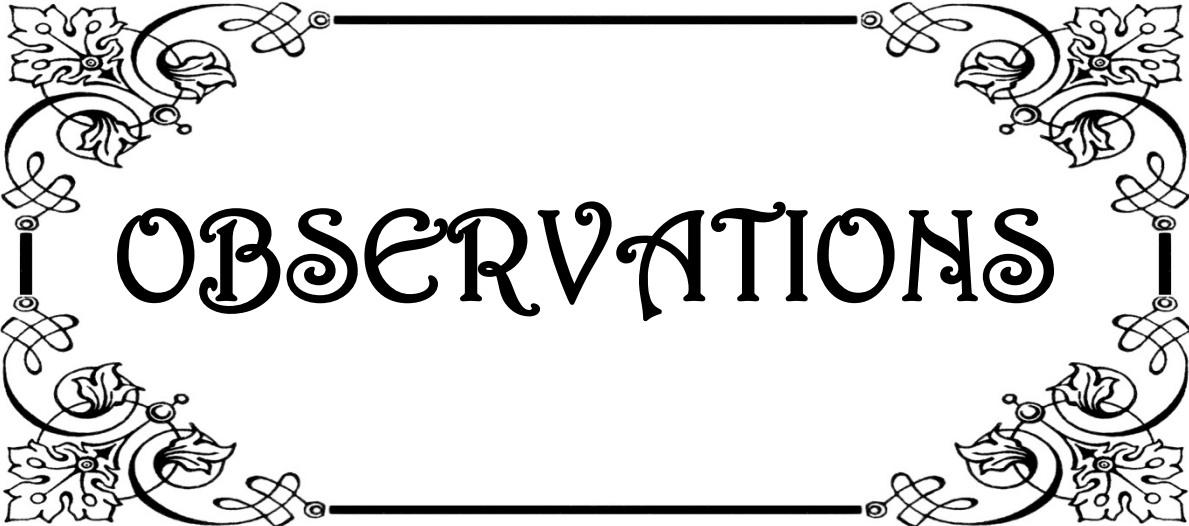
### **7. Préparation des réactifs : (voir tableau I ci-dessous)**

Chaque flacon est reconstitué par 1 ml d'eau distillée, on laisse la solution se stabiliser 20 minutes à température ambiante 22°C puis on agite doucement le flacon par simple rotation avant emploi.

L'échantillon est prélevé sur solution de citrate trisodique à 0,109 mole puis centrifugé 15 minutes à 2500g.

**Tableau I : Les réactifs utilisés et leurs rôles dans le dosage des deux facteurs V et VIII de la  
coagulation**

Réactifs	Composition et rôle
Plasma humain citraté lyophilisé(PHCL) dépourvu de facteur VIII par immuno-adsorption spécifique	Utilisé pour le dosage du FVIII
Plasma humain citraté lyophilisé PHCL, dépourvu de facteur V par immuno-adsorption spécifique.	Utilisé pour le dosage du FV.
CaCl <sub>2</sub> Solution de chlorure de calcium à 0,025	Catalyseur
STA –Owner–Koller	Tampon pour la dilution
Céphaline (équivalent du Facteur plaquettaire FP3) avec un activateur de la voie endogène (silice, kaolin, acide éllagique...)	Faire le TCA
Thromboplastine calcique	Qui joue le rôle de facteur tissulaire de la coagulation
COAG CONTROL Normal : PHCL normal COAG CONTROL Pathologique : PHCL anormal	Utilisés pour le contrôle de qualité.



# OBSERVATIONS

## I. Observations des malades

### ❖ Cas N° 1: Cas index

Il s'agit d'une femme âgée de 45 ans issue de parents de consanguinité deuxième degré veuve et sans enfants.

Elle nous a été adressée pour exploration d'un allongement du Temps de Céphaline avec activateur(TCA) et du Temps de Quick(TQ) demandés dans le cadre d'un bilan préopératoire associé à des manifestations hémorragiques.

Notre patiente est la cinquième d'une fratrie de 8 personnes : Cinq hommes dont deux présentaient aussi des saignements, un est décédé par une hémorragie intracrânienne suite à un accident de la voie publique, un sans antécédents hémorragiques et un injoignable (résident à l'étranger).

Deux femmes dont l'une présentait des saignements spontanés et l'autre sans antécédents hémorragiques.

La patiente présentait des saignements abondants après extractions dentaires ayant motivé une fois une hospitalisation pour transfusion sanguine.

Elle présentait depuis l'enfance des gingivorragies, des taches ecchymotiques après des traumatismes minimes et une ménorragie sans notion d'hémarthrose.

Chez notre patiente, les bilans réalisés de manière répétitive ont mis en évidence un allongement simultané du TQ et du TCA, le taux de fibrinogène et le temps de saignement (selon la méthode d'Ivy) étaient normaux. (Tableau II)

L'activité antigénique du facteur Von Willebrand (FvW, Ag) et l'activité cofacteur à la ristocétine (FvW, CoR) étaient normales. (Tableau IV)

## **Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII à propos de 4 cas avec revue de la littérature**

---

Le dosage des facteurs de la coagulation a mis en évidence un déficit profond en facteur V et en facteur VIII. (Tableau VI)

Les taux des autres facteurs de la coagulation étaient normaux.

Le taux des plaquettes, d'hémoglobine et des globules blancs étaient sans particularités.

Ces résultats ont été confirmés sur des contrôles réguliers ce qui a permis de conclure à un déficit combiné en FV et FVIII.

La présence des hémorragies dans la fratrie nous a poussé à faire les bilans chez toute la fratrie à la recherche des cas similaires.

### **❖ Cas N°2:**

Il s'agit d'un homme âgé de 59 ans marié père de 5 enfants : 2 garçons âgés respectivement de (23 et 14 ans) et 3 filles : âgées respectivement de (31, 28 et 26 ans).

Le patient présentait des épistaxis répétées depuis l'âge de 15 ans.

Il a présenté aussi un saignement lors d'une extraction dentaire qui a nécessité une hospitalisation pour transfusion, et un hématome de la cuisse droite après un traumatisme ayant nécessité un drainage chirurgical il y a deux ans.

Le patient rapportait la notion des gingivorragies répétés sans autres manifestations notamment pas d'hémarthrose ni hémorragie lors de la circoncision.

Le bilan réalisé a mis en évidence un allongement de TQ et TCA. (Tableau III).

Le taux de fibrinogène et le temps de saignement (selon la méthode d'Ivy) étaient normaux.

## Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII à propos de 4 cas avec revue de la littérature

---

L'activité antigénique du facteur Von Willebrand (FvW, Ag) et l'activité cofacteur à la ristocétine (FvW, CoR) étaient normales. (Tableau IV)

Le dosage des facteurs de la coagulation a mis en évidence un déficit combiné en facteur V et en facteur VIII, Les autres facteurs de la coagulation étaient normaux. (Tableau VII)

Le taux des plaquettes, d'hémoglobine et des globules blancs étaient normaux.

### ❖ Cas N°3 :

Il s'agit d'un homme âgé de 64 ans marié, père de 2 garçons âgés respectivement de 35 et de 24 et de 4 filles âgées respectivement de 39, 23, 20 et 16 ans

Le patient a présenté des saignements après extraction dentaire ce qui a nécessité une transfusion sanguine il y a 5 ans.

Il rapportait aussi la présence d'une épistaxis spontanée répétée depuis l'enfance et des gingivorragies.

Le bilan d'hémostase a montré un TP et un TCA allongés avec un temps de saignement normal. (Tableau III)

Les taux des facteurs V et VIII ont été diminués (Tableau VII).

Le taux de fibrinogène était normal.

*Rapport-gratuit.com*   
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

### ❖ Cas N°4 :

Il s'agit d'une femme âgée de 57 ans mariée mère de 2 filles et 2 garçons.

Elle a comme antécédents des hémorragies de délivrance dans les 4 accouchements qui ont nécessité des transfusions sanguines.



## **Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII à propos de 4 cas avec revue de la littérature**

---

La patiente présentait des saignements lors des extractions dentaires, des saignements prolongés post-traumatiques, et des gingivorragies spontanés.

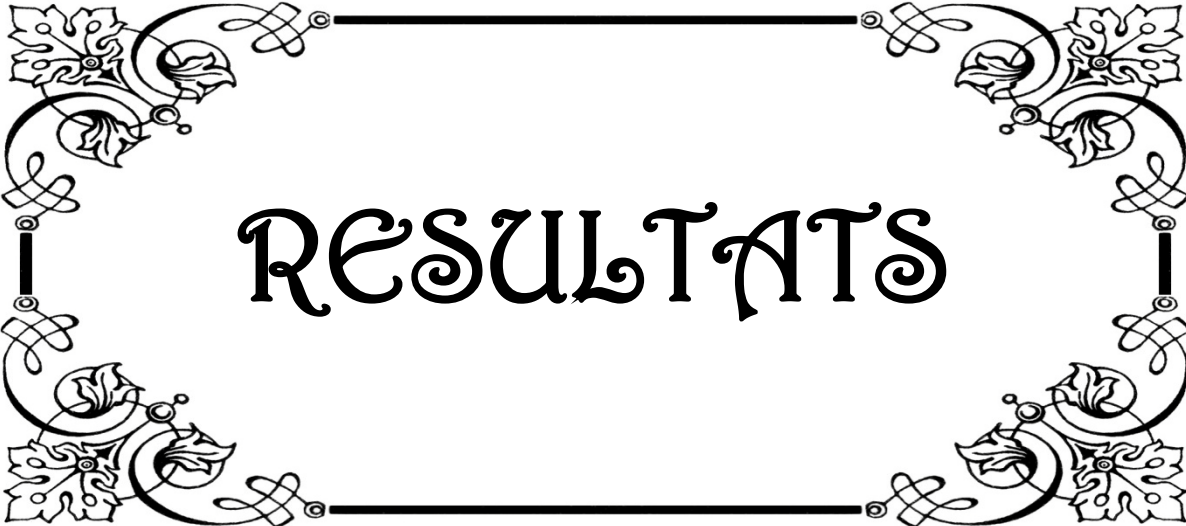
Le bilan réalisé a montré un allongement du TQ et de TCA, un taux de fibrinogène et un temps de saignement normaux. (Tableau III) et un déficit combiné des deux facteurs V et VIII. (Tableau VII)

## **II. Extension de l'enquête familiale**

Après la découverte du premier cas, et vu la transmission héréditaire du déficit combiné en facteur V et VIII (DF5F8), nous avons décidé d'élargir nos investigations à toute la fratrie ainsi qu'à leur descendance avec un total de 18 personnes :

4 cas de malades

Et 14 cas dont les bilans (TQ, TCA et les taux des facteurs V et VIII) étaient normaux.



# RESULTATS

## I. Tableaux récapitulatifs des résultats :

Tous les bilans réalisés chez nos patients ont montré un allongement simultané du TQ et du TCA avec un taux de prothrombine bas, Le taux du fibrinogène et le temps de saignements étaient normaux. (Tableau II et III)

**Tableau II : Les bilans d'hémostase chez notre cas Index (cas°1)**

Analyses	Résultats					Valeurs normales
	Bilans	1	2	3	4	
TP %	42	40	39	49	39	70.....100
TQ (secondes)	21,2	21,7	22,1	18,9	22,8	Témoin 12,9
TCA (secondes)	88,8	95,8	110,6	86,0	101,1	26.....42
Fibrinogène g/l	3,29	3,11	3,57	3,40	3,52	2.....4
TS (minutes)	3 min 30sec	4min	4min 75sec	3min 20sec	4min 66sec	2.....10

**Tableau III : Bilan d'hémostase chez les cas N°2, 3 et 4**

Analyses	Bilans			Valeurs normales
	Patients	2	3	
TP%	45	45	47	70.....100
TQ (secondes)	18,30	20,2	19,4	Témoin 12,9
TCA (secondes)	85,6	86	78,7	26.....42
Fibrinogène g/l	2,83	3,29	2,35	2.....4
TS (minutes)	3min 72sec	4min 89sec	2min 80sec	2.....10

**Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII  
à propos de 4 cas avec revue de la littérature**

---

L'activité antigène et l'activité cofacteur de la ristocétine du facteur von Willebrand chez les deux premiers cas étaient normales, ce qui nous a permis d'écarter la présence d'anomalie du facteur de von Willebrand et ne pas étendre cette recherche aux autres cas. (Tableau VI).

**Tableau VI : Dosage de l'activité antigène et l'activité cofacteur de la ristocétine du facteur von Willebrand chez les deux premiers patients (cas Index+cas N°2)**

Analyses	Résultats		Valeurs normales
	Patient1 (cas Index)	Patient2	
F vW, Ag	78%	83%	50-160
F vW, CoR	75%	70%	50-150%

La NFS, réalisée à distance des hémorragies chez les deux premiers patients était sans anomalies. (Tableau V)

**Tableau V: Numération formule sanguine(NFS) des 2 premiers patient**

Analyses	Résultats		Valeurs normales
Patients	1	2	
Plaquettes	273.10 <sup>3</sup>	306.10 <sup>3</sup>	150---400
Globules blancs	8.54 10 <sup>3</sup>	7.32 .10 <sup>3</sup>	4.00---10.00
Hémoglobine	13.6	12.7	12.0—16.0

Le dosage des facteurs de la coagulation chez les patients a objectivé un déficit combiné en facteur V et en facteur VIII, les autres facteurs étaient normaux.

**Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII  
à propos de 4 cas avec revue de la littérature**

**Tableau VI : Dosage du facteur V et VIII le cas Index (cas N°1) à plusieurs reprises**

Analyses	Bilans					Valeurs normales
	1	2	3	4	5	
Facteur V%	15	9	15	11	11	70....120
Facteur VIII%	14	12	13	13	16	60.....150

**Tableau VII: Dosage du facteur V, VIII chez les cas N°2,3et 4**

Analyses	Résultats			Valeurs normales
Patients	2	3	4	
Facteur V%	13	13	16	70....120
Facteur VIII%	16	14	18	60.....150

**Tableau VIII : Les manifestations hémorragiques provoquées chez les 4 patients**

Les manifestations hémorragiques Provoquées	Patients				Résultat
	1	2	3	4	
Extraction dentaire	✓	✓	✓	✓	4/4
Circoncision	♀	0	0	♀	0/2
Post opératoire	✓	✓	Jamais opéré	Jamais opérée	2/2
Délivrance	0	♂	♂	✓	1/2
Blessure	0	0	0	✓	1/4

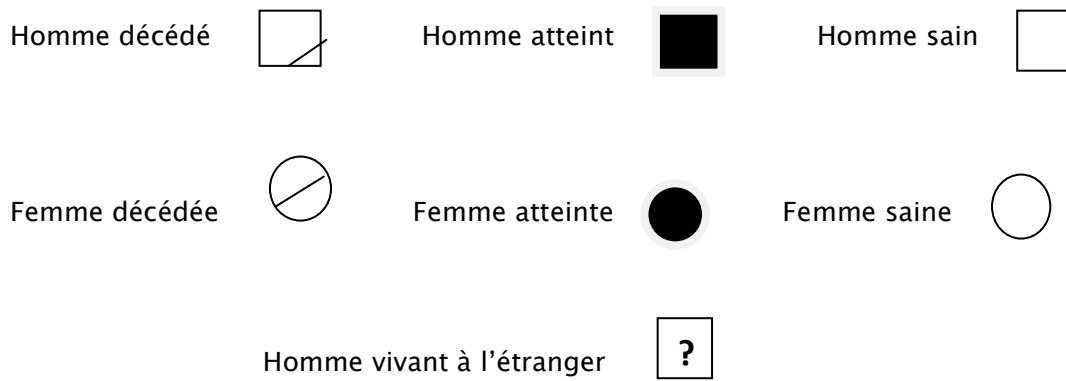
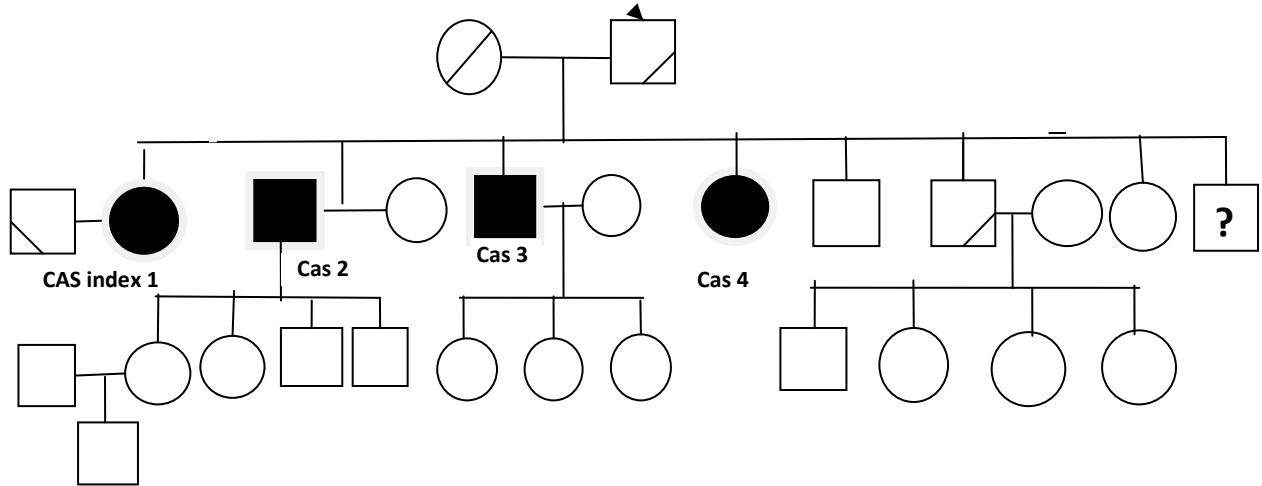
Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII  
à propos de 4 cas avec revue de la littérature

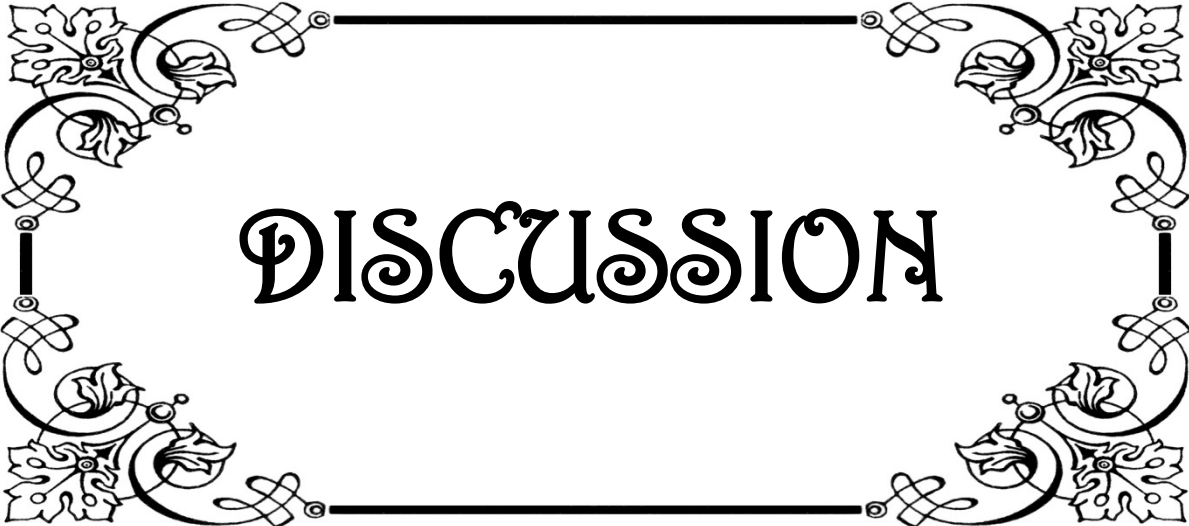
---

**Tableau IX : Les manifestations hémorragiques spontanées chez les 4 patients**

Les manifestations hémorragiques spontanées	Patients				Résultats
	1	2	3	4	
Épistaxis	0	✓	✓	0	2/4
Gingivorragies	✓	✓	✓	✓	4/4
Ecchymoses	✓	0	0	✓	2/4
Hématurie	0	0	0	0	0
Hémarthroses	0	0	0	0	0
Ménorragies	0	♂	♂	✓	1/2
Gastro-intestinale	0	0	0	0	0

## II. L'arbre généalogique :





# DISCUSSION



## I. Épidémiologie :

Le déficit combiné en facteurs V et VIII est une maladie rare dont la prévalence est estimée entre 1/100 000 et 1/1 000 000 selon les régions. (31, 47, 48)

La prévalence est plus importante dans les populations à forte consanguinité comme celle des juifs sépharades du Moyen -Orient et les populations autour du bassin méditerranéen , Iran, Italie avec une partie en Amérique du Nord , Amérique du Sud, au Japon et en Inde. (2, 47, 48,49)

Au Maroc la prévalence de cette pathologie est toujours inconnue sauf les cas rapportés : le premier une fille de la région de khemissat (34) et le deuxième une jeune femme de Guelmim. (36)

Nos patients sont originaires de Kelaa des sraghna (au centre du Maroc). L'enquête anamnestique a permis de repérer un lien de consanguinité de deuxième degré chez leurs parents.

Le déficit combiné en facteurs V et VIII affecte les hommes comme les femmes (sexe ratio=1) (2,50)

Dans notre étude deux femmes et deux hommes sont atteints.

## II. Clinique :

Sur le plan clinique le déficit combiné en facteurs V et VIII (DF5F8) se manifeste par un syndrome hémorragique d'intensité variable : un saignement sévère chez les homozygotes et modéré à léger chez les hétérozygotes. (51)

## Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII à propos de 4 cas avec revue de la littérature

---

La gravité dépend aussi des taux de ces deux facteurs, la combinaison des déficits en facteur V et en facteur VIII ne semble pas causer d'avantage de saignement que si seulement un des deux facteurs est en cause. (52)

Les symptômes communs de saignement spontané comprennent des épistaxis, des saignements de gencive, des ecchymoses et la ménorragie. (36, 50, 51)

Moins fréquemment rapportés sont les hémarthroses, les saignements gastro-intestinaux, l'hématurie et les hémorragies intracrâniens. (36,53)

Chez les mâles, les saignements lors de la circoncision sont fréquemment signalés dans les régions où elle est pratiquée. (72)

Chez les femmes, la ménorragie est présente chez la majorité des patientes dans toutes les études signalées. (36, 50,53)

Il semble y avoir certaines différences dans la prévalence des types de symptômes de saignement spontané entre les différentes régions sans explication claire. (73)

Les manifestations hémorragiques provoquées sont souvent présentées par des saignements excessifs pendant et après les traumatismes, la chirurgie et la délivrance. (73)

Nos patients présentaient des hémorragies spontanées dominées par les épistaxis et les gingivorragies conformément à la littérature (Tableau VIII), et des saignements provoqués surtout après les extractions dentaires et les interventions chirurgicales. (Tableau IX)

**Tableau X: Comparaison des manifestations cliniques chez nos patients avec d'autres séries de la littérature.2, 36, 45, 50, 51,53**

	Selig- sohn Et Al  (n=14)	Shetty Et Al  (n=9)	Pey- vandi Et Al  (n=27)	Mansouri- torgabeh Et Al  (n=19)	Auro Viswabandya  (n=37)	Nassabi A  (n=1)	Mae B.Hultin and M. Elaine Eyster  (n=1)	Notre série  (n=4)
<b>Epistaxis</b>	57%	-	77%	48%	19%	+	-	2/4
<b>Gingivorragies</b>	64%	44%	-	-	49%	+	-	4/4
<b>Ménorragies</b>	100%	75%	58%	40%	66%	+	+	1/2
<b>Saignement prolongé après blessure/ chirurgie/ extraction dentaire</b>	85%	77%	77%	73%	62%	+	+	4/4
<b>Hémarthrose</b>	0%	0%	25%	36%	13%	-	-	0%

### III. Biologie

Dans toutes les études, les bilans des patients déficitaires (DF5F8) présentaient un allongement simultané du temps de Quick et du TCA, et un taux plasmatique bas des deux facteurs V et VIII habituellement entre 5 et 30% de la normale. (73)

La NFS, le fibrinogène, le temps de saignement et le facteur de von Willebrand étaient sans particularité. (73)

## Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII à propos de 4 cas avec revue de la littérature

---

Le déficit en FV (Parahémophilie) associée à la maladie de von Willebrand de type 1 peut également se présenter comme une diminution des taux de FV et de FVIII, en raison de l'effet indirect du facteur de von Willebrand sur la stabilité du FVIII. (73)

Bien que la coïncidence fortuite de la Parahémophilie et L'Hémophilie A est une possibilité, elle est extrêmement peu probable en raison de la faible prévalence dans la population générale (1/1 000 000 pour la parahémophilie et 1/5 000 chez les hommes pour Hémophilie A). (73)

La confirmation ultime du DF5F8 provient de l'identification de mutations LMAN1 (lectin mannose binding 1) et MCFD2 (Multiple Coagulation Factor Deficiency 2). (73)

Cependant, aucun test génétique de routine n'est actuellement disponible pour le DF5F8. (71)

L'analyse de mutation est effectuée sur une base de recherche dans plusieurs centres médicaux.

Heureusement, la prise en charge clinique du DF5F8 ne repose pas sur le diagnostic moléculaire.

Notre première patiente (cas N°1) présentait un syndrome hémorragique modéré (épistaxis, gingivorragies...) avec un bilan d'hémostase standard objectivant un allongement simultané du TQ et du TCA. (Tableau II)

L'activité antigénique du facteur de von Willebrand (FvW, Ag) ainsi que son activité cofacteur à la ristocétine (FvW, CoR) et la numération plaquettaire étaient également normales ce qui a écarté une anomalie d'hémostase primaire type maladie de von Willebrand. (Tableau IV)

## Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII à propos de 4 cas avec revue de la littérature

---

Le dosage des facteurs TCA dépendants (FVIII, FXI, FXI, FXII) a objectivé un déficit en facteur anti hémophilique A (FVIII) à 13% (Normalement entre 60 et 150) alors que les autres facteurs étaient normaux (Voir Tableau VI).

Le dosage du facteur V a objectivé un déficit à 11% (normalement entre 70 et 120) Ce qui a permis de poser le diagnostic de déficit combiné en facteurs V et VIII (DF5F8) confirmé a plusieurs reprises. (Tableau VI)

La patiente nous a rapporté la présence du syndrome hémorragique dans la fratrie et vu la transmission héréditaire de cette anomalie nous avons fait des bilans d'hémostase ainsi que le dosage des facteurs de la coagulation chez ses frères et sœurs qui ont objectivé le déficit combiné en facteur V et VIII chez les autres trois cas déjà cités. (Tableau VII)

La normalité de l'activité antigénique et l'activité cofacteur à la ristocétine du facteur de von Willebrand et la numération formule sanguine chez les deux premiers cas a éliminé la présence d'une maladie de Willebrand chez les autres cas. (Tableau IV)

Nous avons élargi l'enquête familiale vers la descendance vu la transmission autosomique récessive de la maladie mais les bilans chez les enfants étaient sans anomalies.

**Tableau XI : Comparaison des bilans biologiques de nos patients et d'autres grandes séries de la littérature. 2, 36, 50, 51,53**

	Selig- sohn Et Al  (n=14)	Shetty Et Al  (n=9)	Pey- vandi Et Al  (n=27)	Mansour- itorgabeh Et Al  (n=19)	Auro Viswabandya  (n=37)	Nassa- bi A  (n=1)	Mae B.Hultin and M. Elaine Eyster  (n=1)	Notre série  (n=4)
<b>Allongement TP-TCA</b>	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>FV C (%) (mean and range)</b>	17	6.6 (3-9)	11 (2-21)	9.28 (4-15)	12.5 (5-31%)	4%	10%	13,25 (11- 16)
<b>FVIII C (%) (mean and range)</b>	19	1.6 (1- 3.8)	13 (2-22)	12.63 (5-30)	8.8 (1-27%)	5%	17%	15.25 (13- 18)

#### IV. Génétique :

Les mutations LMAN1 (lectin mannose binding 1) et MCFD2 (Multiple Coagulation Factor Deficiency 2) représentent presque tous les cas du (DF5F8). (25, 75)

Au moins 100 mutations LMAN1 et 45 mutations MCFD2 ont été Rapportés. (83)

La plupart des mutations sont l'insertion / délétion, le non-sens et les mutations du site d'épissage qui abolissent complètement la fonction protéique. (25)

## Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII à propos de 4 cas avec revue de la littérature

---

Les mutations dans les régions régulatrices des gènes ont également été rapportées, y compris une délétion du promoteur dans LMAN1. (79)

Certaines mutations sont exclusivement associées à certains milieux génétiques, Suggérant un effet fondateur. (79)

L'effet fondateur est un diagnostic potentiel de maladies génétiques, en particulier dans les pays où la prévalence de la maladie est élevée avec un bas niveau socio-économique.

Par exemple, la mutation M1T (c.2T>C), qui supprime l'initiation, se trouve exclusivement dans les familles d'origine italienne. (79)

De même, deux mutations dans LMAN1 (c.89-90insG et c.1149 + 2T> G) se trouvent que chez les patients déficitaires d'origine juif. (79) (voir Tableau XIII)

L'analyse mutationnelle directe pour identifier le défaut sous-jacent du DF5F8 se fait à l'aide de l'ADN des patients, par analyse de séquence directe de toutes les régions codantes, des jonctions intron-exon et 5' et 3' des régions UTR des gènes LMAN1 et MCFD2.

Toute mutation identifiée doit être confirmée par un séquençage répétitif et par digestion enzymatique de restriction et doit être vérifiée dans au moins 200 allèles d'une population témoin de la même zone géographique que le patient pour discriminer entre les mutations et les polymorphismes. (79)

Environ 70% des mutations trouvées se trouvent dans LMAN1, l'analyse moléculaire devrait commencer par ce gène, suivi par le séquençage de la MCFD2, des exceptions existent comme la population Indienne où les mutations les plus fréquentes sont celles du gène MCFD2. (82)

L'étude génétique chez nos patients n'a pas été faite vu le coût élevé et la durée longue pour la mise en évidence des mutations responsables du déficit combiné en facteurs V et VIII chez eux.

## **V. Traitement :**

Dans le DF5F8, le traitement des épisodes hémorragiques dépend de la gravité du saignement (léger, modéré ou grave) et les taux plasmatiques des facteurs V et VIII. (2)

Les épisodes hémorragiques modérés sont traités à la demande et ne nécessitent aucune prophylaxie préalable sauf dans les hématomes et les hémarthroses récidivantes ou sévères. (2)

Le traitement isolé du déficit en facteur VIII risque de ne pas suffire pour arrêter un syndrome hémorragique. Il est donc nécessaire d'utiliser le plasma frais congelé (PFC) afin d'augmenter le niveau du FV. (53)

La compensation du FV se fait seulement à l'aide du plasma frais congelé, il a été efficace dans le contrôle des saignements au cours de l'extraction dentaire, la circoncision et la préparation au travail chez les femmes enceintes. (80)

Pour le FVIII un grand nombre de produits sont disponibles y compris la PFC ou le FVIIIa recombinant, l'administration de ce dernier en plus à la substitution par le facteur VII est plus efficace pour prévenir les saignements dans la gestion péri-chirurgicale des patients atteints de DF5F8 selon une étude. (54) et aide à prévenir la surcharge en fluide qui peut être dû au plasma frais congelé.

La desmopressine (DDAVP), un dérivé synthétique de l'hormone antidiurétique arginine vasopressine, peut augmenter Le taux de FVIII chez un patient déficitaire. (15)



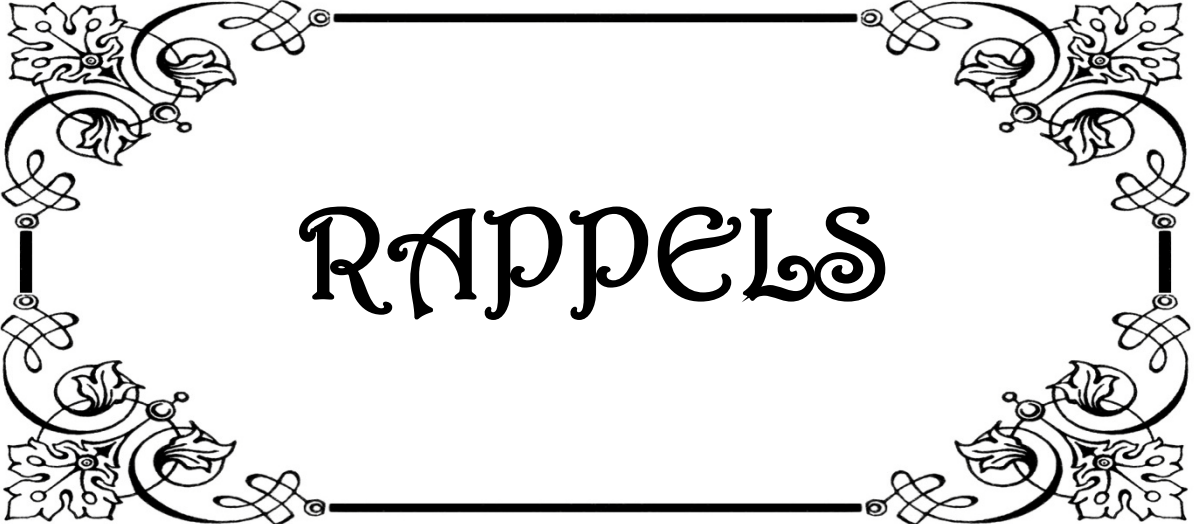
**Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII  
à propos de 4 cas avec revue de la littérature**

---

Chez les patients avec un déficit léger, la DDAVP pourrait être utilisé au lieu de concentré de FVIII pour prévenir les saignements dans l'extraction dentaire, le travail, ou d'autres petites chirurgies. (81)

Dans les hémorragies non contrôlés par la PFC, la transfusion des culots plaquettaires peut être envisagée malgré que cette modalité de traitement n'a jamais été prouvée efficace dans la littérature. (53)

Nos patients ont été adressés au service d'hématologie clinique pour suivi mais aucune prophylaxie n'a été proposée vue la tolérance clinique (un saignement modéré voir léger).



# RAPPELS

## **I. Rappel physiologique sur le facteur V et VIII :**

Le facteur V (pro accélélerine) et le facteur VIII (Anti hémophilique A) sont deux glycoprotéines dont le rôle dans la cascade de coagulation est essentiel.

### **1. Lieu de synthèse des facteurs V et VIII :**

La source principale du facteur VIII est représentée par le foie. Cependant l'augmentation du taux de facteur VIII dans les insuffisances hépatocellulaire, suppose d'autres sources. (4, 5,74)

En effet l'ARN m du facteur VIII a été retrouvé au niveau de cellules rénales, spléniques et des lymphocytes. (4, 5,74)

Dans le plasma, le facteur VIII, stabilisé par le facteur von Willebrand, il n est jamais libre dans la circulation, il est soit lié au facteur de von Willebrand (forme inactive) ou activé par la thrombine, le facteur Xa ou IXa. (4, 5,74)

Le facteur V plasmatique est synthétisé dans l'hépatocyte alors que le FV plaquettaire a deux sources, une partie provient des mégacaryocytes et une serait absorbée du plasma par endocytose et une partie stockée dans les plaquettes.

Contrairement au facteur VIII, le facteur V plasmatique n'est pas lié à des protéines plasmatiques. (6, 7,8)

### **2. Les structures des facteurs V et VIII :**

Ces deux protéines ont une structure très voisine (9, 10,11) : Le facteur V (FV) et le facteur VIII (FVIII) sont synthétisés sous forme de polypeptide à chaîne unique, respectivement de 2196 et de 2332 acides aminés (aa).

## Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII à propos de 4 cas avec revue de la littérature

---

Concernant le facteur VIII, dès qu'il est synthétisé il est clivé en une chaîne d'hétéro dimère.

Le domaine A de ces deux protéines, présente une homologie de 40%, et présente une homologie de 30% avec le domaine A de la céruloplasmine (transporteur de cuivre), suggérant un rôle dans la liaison métal-ion. (9)

Il est constitué de la répétition de trois séquences similaires :

A1 (1-303), A2 (317-656) et A3 (1546-1877) 6 pour le facteur V.

A1 (1-336), A2 (373-710) et A3 (1690-2019) 12 pour le facteur VIII.

Le domaine C de ces deux protéines, présente une homologie de 40 à 46%. (54, 59, 60,61)

Il est constitué par la répétition de deux séquences ;

Pour le facteur V : C1 (1878-2036) et C2 (2037-2196). (6)

Pour le facteur VIII : C1 (2020-2172) et C2 (2173-2332). (12)

Ce domaine comporte des sites de fixation aux phospholipides au niveau C terminal (11,12) , en plus d'un site de fixation au facteur de von Willebrand par l'extrémité N terminale pour le facteur VIII, mais, il ne se fixe qu'à l'un des deux, selon son état d'activation.(13)

Les domaines B, abondamment glycosylés, présentent une homologie de 15%. Ils renferment les sites de glycosylation (19 et 25 sites de glycosylation pour les facteurs VIII et V respectivement) et les sites de clivage par la thrombine. (4, 14,62)

Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII  
à propos de 4 cas avec revue de la littérature

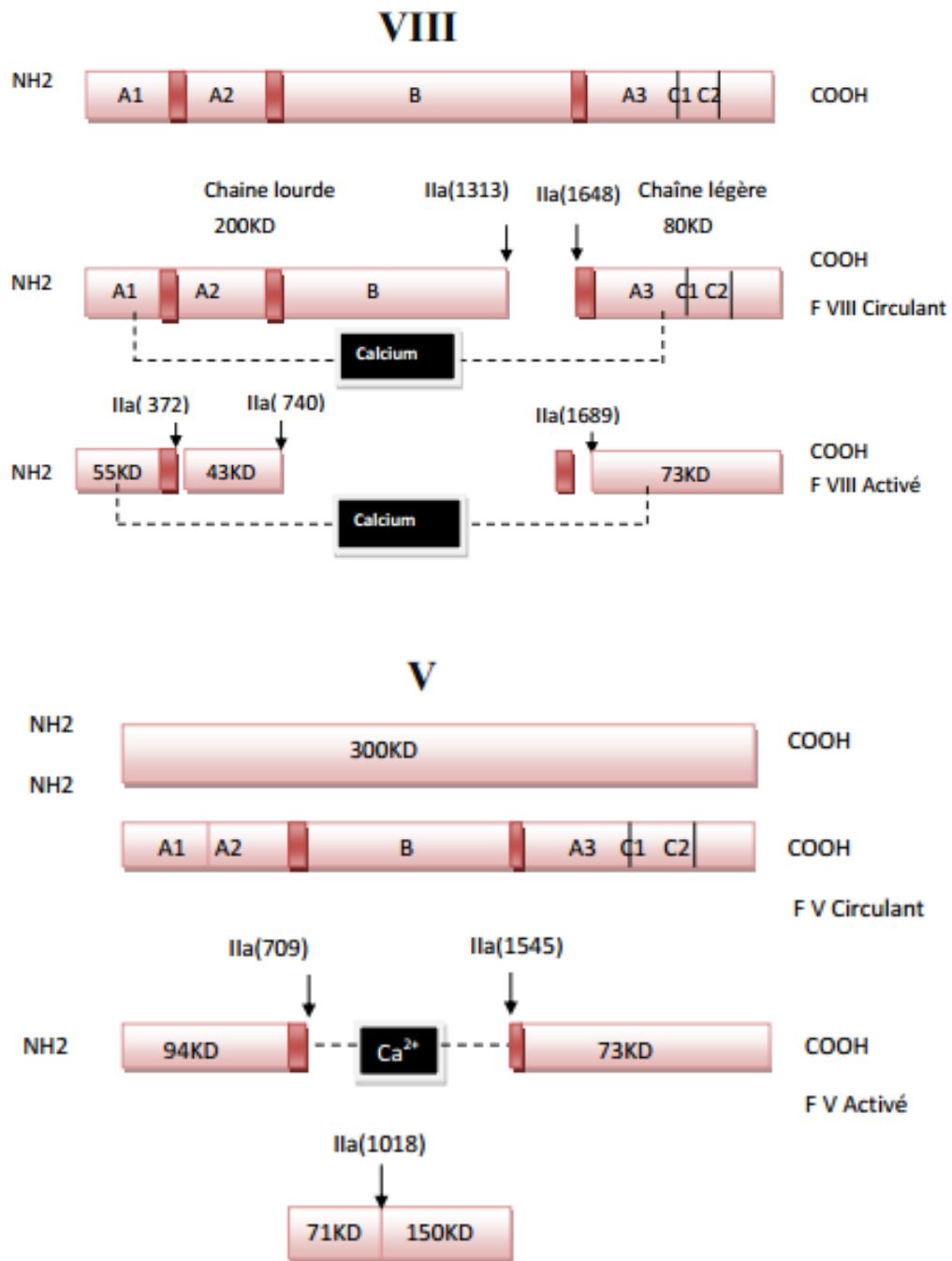


Figure 1 : Structure schématique des facteurs VIII et V (6,11)

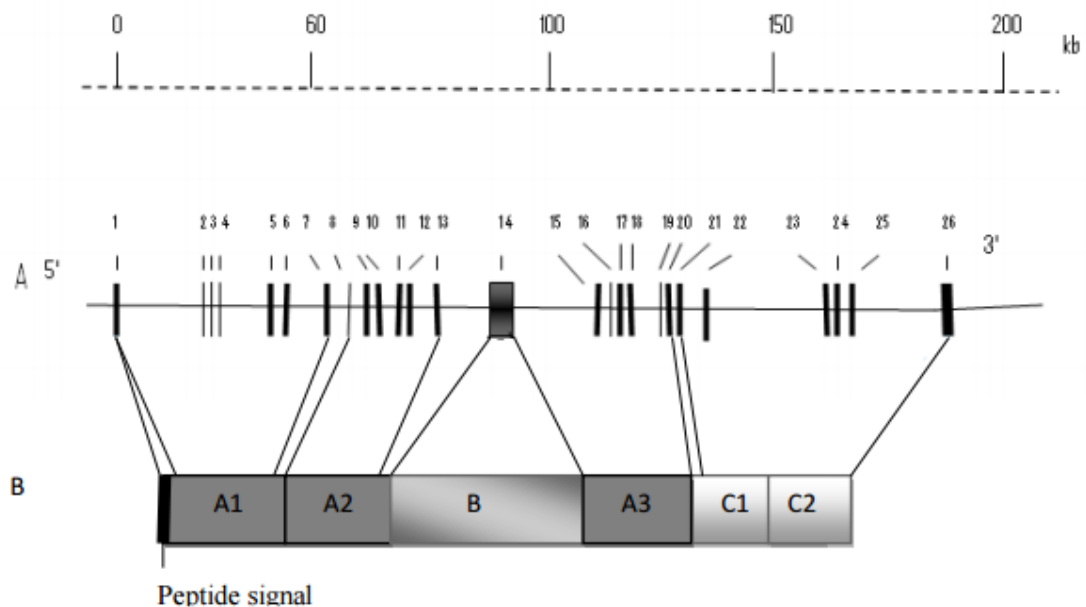
### 3. Gènes des facteurs V et VIII:

Le gène du FV a approximativement une taille de 80 kilo bases (kb), localisé sur le bras long du **chromosome 1 (1q23)** composé de 24 introns et 25 exons. (14,15)

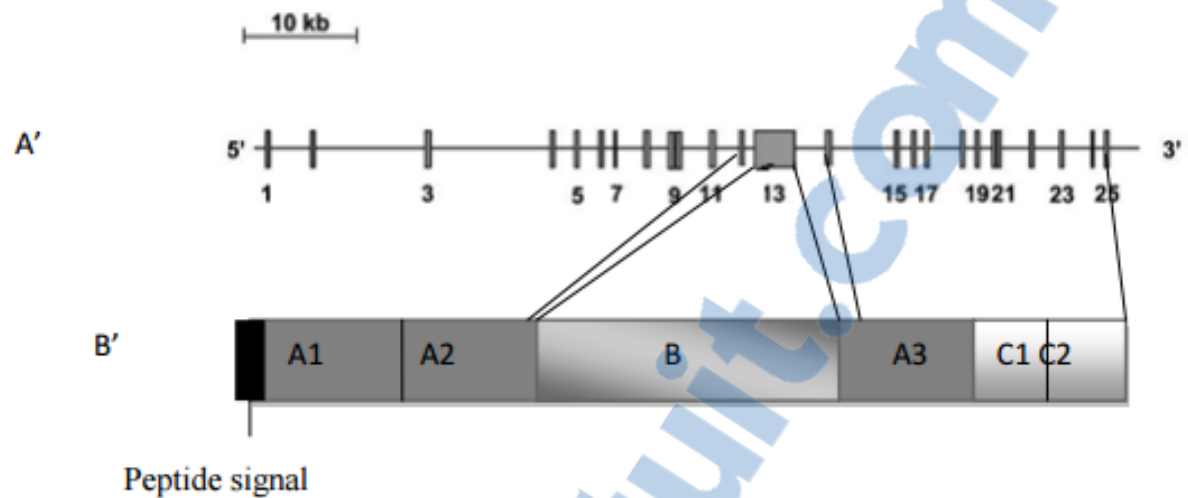
Ce gène est transcrit en ARN messager (ARN m) de 6,8 kb qui est traduit en un précurseur, le pro peptide de 330 KD, contenant 2224 aa. (14)

Celui du FVIII est un long gène s'étendant sur 186 (kb), situé sur l'extrémité terminale du **bras long du chromosome X (Xq28)** comportant 25 introns et 26 exons. (63, 64)

Les 26 exons codent un ARN m de 9 kb qui est lui même traduit en une protéine de 280 KD, composée de 2351 aa.



**Figure 2 : Le facteur VIII, du gène (A) avec ses 26 exons à la protéine (B) avec ses trois domaines (A, B, C) (65)**



**Figure 3 : Le facteur V du gène (A') avec ses 25 exons à la protéine (B')  
avec ses trois domaines (A, B, C) (65)**

#### **4. Activation des facteurs V et VIII:**

Ces deux facteurs circulent sous forme inactive, monomérique pour le FV et hétérodimérique pour le FVIII.

Leur activation est produite essentiellement par la thrombine et accessoirement par le facteur Xa. (1)

Pour le facteur V : le clivage se fait à trois niveaux (Arg709, Arg1018, Arg1545), éliminant deux polypeptides centraux composant le domaine B, et qui sont fortement glycosylés, de 150 et 71 KD (710-1018 aa et 1019-1545 aa respectivement). (6)

Suggérant qu'effectivement le domaine B n'a aucun rôle dans la coagulation.

La thrombine agit d'abord sur l'arginine 709, et puis sur l'arginine 1018 et 1545 produisant un hétérodimère qui constitue le FV activé ou l'accélélerine, formé d'une chaîne lourde

## **Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII à propos de 4 cas avec revue de la littérature**

---

de 94 KD (A1, A2 :1-713 aa), associée à une chaîne légère de 71 ou de 74 KD (A3-C1-C2 :1537-2183 aa) par des liaisons non covalentes calcium dépendantes. (6, 11)

Cette différence de poids moléculaire de la chaîne légère est due à la présence de deux formes (iso formes) ; FV 1=74 KD, FV 2=71 KD ; résultant de la différence de la glycosylation au niveau du domaine C2. (66)

Ces deux formes diffèrent par leurs fonctions (6,14):

- Liaison aux phospholipides : FV1 se lie moins bien aux phospholipides anioniques que FV2.
- Substrat de la protéine C activée : V1 est moins efficace que V2.

Pour le facteur VIII : la thrombine agit d'abord sur la chaîne lourde, au niveau de l'arginine 740 et 372 pour produire deux polypeptides de 43K D (A2) et de 50 KD (globalement A1), et au niveau de la chaîne légère en arginine 1689 pour donner un monomère de 73 KD (A3, C1, C2). (65,67)

Le clivage au niveau de ces sites entraîne une élimination du domaine B avec réalisation d'une liaison entre A1 et A3 par ion de calcium. (13)

### **5. Inactivation des facteurs V et VIII :**

Ces deux protéines subissent l'action protéolytique de la protéine C, activée elle-même par la thrombine en présence de la thrombomoduline (cofacteur vasculaire).

Le clivage du FV se fait au niveau de la chaîne lourde, au niveau de l'arginine 506, l'arginine 306 et l'arginine 679 suivant cet ordre, mais ce dernier clivage en arginine 679 est le plus lent et n'apparaît pas important pour l'inactivation du FV, produisant ainsi le dégagement spontané du domaine A2, et la perte complète de l'activité du FV. (6,14)



Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII  
à propos de 4 cas avec revue de la littérature

Le clivage du FVIII se fait au niveau de la chaîne lourde, au niveau des domaines A1 et A2 en arginine 336 produisant une forme inactive constituée du domaine A1 (1-336) de 45 KD associé à la chaîne légère (A3-C1-C2) de 67 KD. (12)

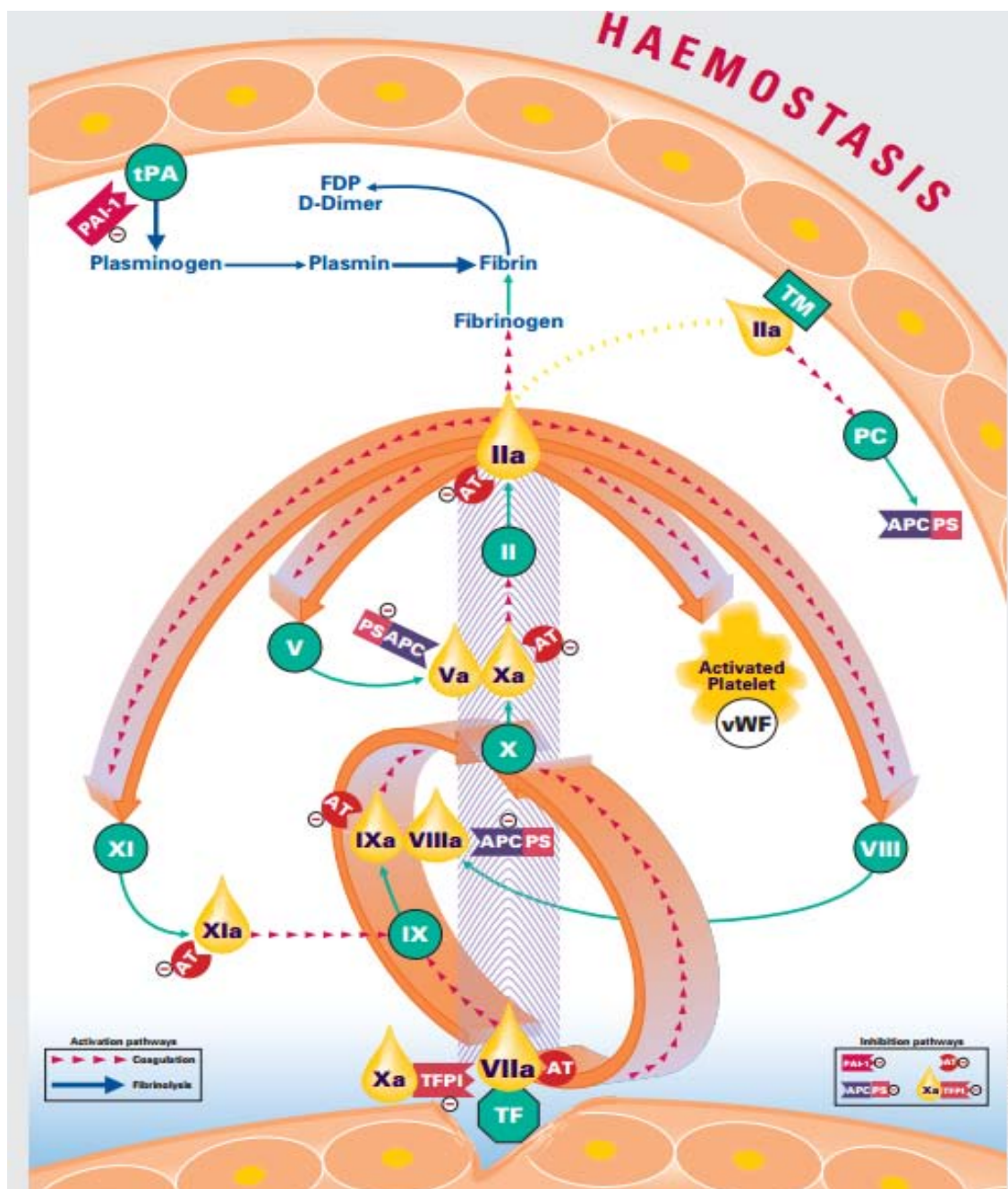


Figure 4: La cascade de la coagulation. (67) (voir la liste des abréviations)

## II. Rappel sur le déficit combiné en facteurs V et VIII :

### 1. Historique :

En 1954 : ce déficit combiné en FV et VIII a été décrit pour la première fois chez une famille par Oeri et Al.

En 1958 : ce déficit a été décrit chez quatre membres de trois familles, suggérant que cette anomalie n'étant pas liée à la coïncidence de deux déficits héréditaires génétiquement distincts (hémophilie et parahémophilie). (16)

En 1972 : Smit Sibinga et Al arrivent à conclure qu'il s'agit d'une maladie autosomique récessive, avec une expression variable chez les hétérozygotes, et ceci après de longues études sur de nombreuses famille. (16)

#### 1.1. Les hypothèses physiopathologiques du déficit combiné :

Les gènes sont de localisation distincte, l'un sur le chromosome X et l'autre sur le chromosome 1.

Les chercheurs se sont tournés vers la génétique moléculaire pour expliquer cette énigme.

##### a. L'hypothèse du précurseur commun des FV et VIII:

Dans les années 1967, vu la grande homologie entre les FV et FVIII, une équipe pose l'hypothèse d'un problème au niveau de la synthèse d'un précurseur commun des FV et VIII de la coagulation.

Cette hypothèse a été testée plus tard, mais vite écartée. (17)

**Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII  
à propos de 4 cas avec revue de la littérature**

---

***b. L'hypothèse d'un déficit en inhibiteur de la protéine C :***

Dans les années 1980 : Marlar et Griffin posent l'hypothèse d'un déficit en inhibiteur de la protéine C, impliquant une augmentation de la protéine C et donc une inactivation des FV et VIII.

Par la suite, il a été montré que cette hypothèse était liée à des artefacts de laboratoire vue l'instabilité de la protéine C vis-à-vis de la congélation répétée et la fusion, alors qu'aucun déficit en inhibiteur de la protéine C n'a été détecté. (17)

***c. L'hypothèse d'une augmentation de la clairance et de l'épuration des deux facteurs V et VIII activés :***

Évoquée par Seligsohn et Al, mais rapidement abandonnée. La demi vie du facteur V et VIII injectés à des patients présentant un tel déficit n'était pas modifiée, laissant penser que les mécanismes d'épuration de ces facteurs étaient normaux chez ces patients. (2, 17)

L'hypothèse d'une anomalie d'une étape commune de synthèse ou de sécrétion de ces facteurs a été donc privilégiée. (4)

**1.2. La découverte des protéines impliquées dans le déficit combiné FV et FVIII :**

***a. La découverte de la première protéine du DF5F8 :***

Après de longues études, une équipe de l'université de Michigan, avait localisé, en 1997, le locus responsable de ce déficit combiné sur le bras long du chromosome 18, entre les marqueurs D18S849 et D18S64. (2)

La découverte de ce locus, a permis d'exclure l'intervention de toute protéine de l'hémostase, puisque aucune d'entre elle n'a le gène au niveau de ce chromosome, suggérant qu'il s'agit plutôt d'une anomalie au niveau d'une voie commune de la biosynthèse des FV et VIII. (2)

En effet, cette même équipe a pu identifier le gène responsable par clonage positionnel.

En **1998**, Nicholas et Al ont décrit deux mutations fondatrices distinctes qui conduisent à l'absence totale du produit du gène en question.

Ce gène code pour une protéine cytoplasmique, identifiée depuis **1987**, comme un marqueur du compartiment intermédiaire entre le Réticulum Endoplasmique et l'Appareil de Golgi, appelée **ERGIC53** : Endoplasmique Réticulum Golgi Intermédiaire Compartiment actuellement appelée **LMAN1** pour lectin mannose binding 1. (17,18)

L'hypothèse selon laquelle cette protéine, LMAN1, jouait le rôle d'une protéine chaperonne pour le transport des glycoprotéines sécrétées au niveau des compartiments intracellulaires avait alors été proposé. (16)

A partir de **1999**, de nouvelles mutations commençaient à apparaître, toujours au niveau de cette protéine.<sup>16</sup> En revanche, chez approximativement 30% des familles souffrant de ce déficit, aucune anomalie n'a été détectée dans le gène LMAN1, suggérant que cette protéine n'est pas la seule impliquée dans ce déficit combiné. (17)

***b. La découverte de la deuxième protéine impliquée dans le DF5F8:***

En **2003** : Zhang et Al ont découvert un deuxième gène, localisé sur le bras court du chromosome 2 et codant pour une protéine appelée **MCFD2** pour Multiple Coagulation Factor Deficiency 2, responsable de ce déficit combiné chez les familles sans mutation sur LMAN1. (16)

De nombreuses mutations au niveau de ce gène ont été découvertes. (17)

Il persiste toujours des cas de ce déficit combiné qui ne sont pas liés au désordre de ces deux gènes LMAN1 et MCFD2 suggérant fortement un troisième locus impliqué dans ce déficit.

## 2. Physiopathologie du déficit combine FV et FVIII :

### 2.1. Transmission génétique :

Le déficit combine FV F VIII est un trouble autosomique récessif, il atteint tant les filles que les garçons.

Les sujets atteints sont soit homozygotes pour une mutation donnée soit double hétérozygotes. (19, 20,21)

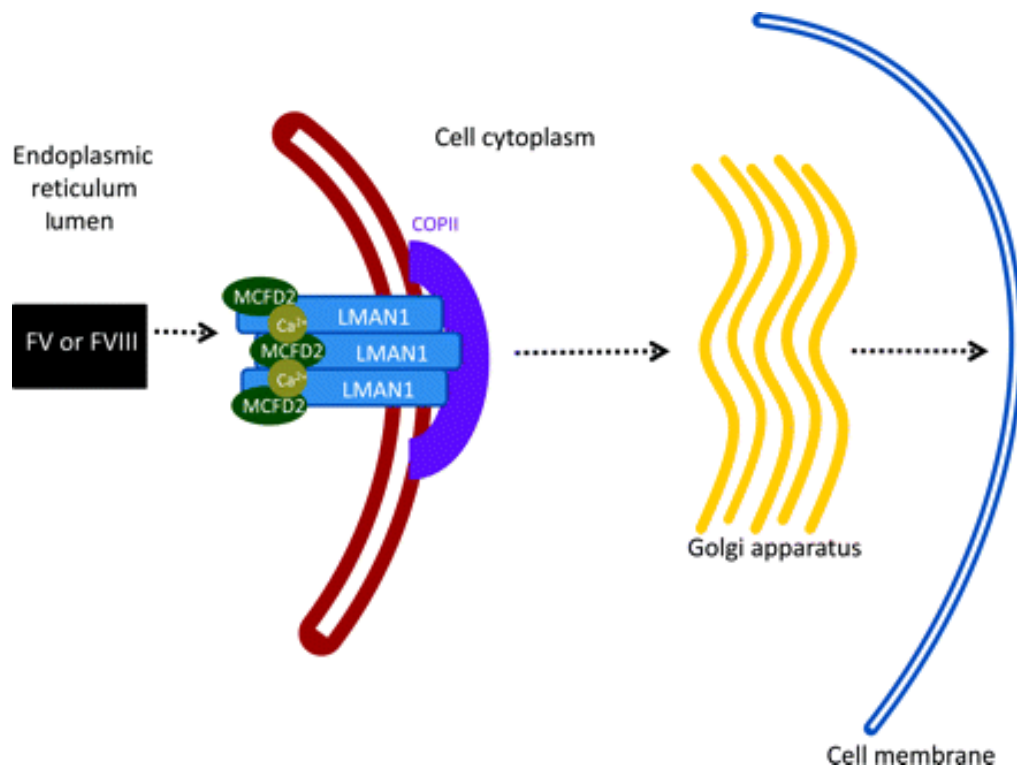
D'après des études familiales établies, il a été montré récemment que ce déficit est lié à une seule anomalie génétique responsable du double déficit, il s'agit d'une anomalie de production au niveau d'une étape commune de sécrétion de ces deux facteurs. (20, 21)

### 2.2. Défaut de transport :

Cette anomalie peut être soit liée à la présence d'une protéine anormale **ERGIC53/LMAN1**, et qui est indispensable au transport de ces deux protéines du Réticulum Endoplasmique vers l'Appareil de Golgi, ou à son absence.

**ERGIC53/LMAN1**, en cas de son absence, l'autre protéine **MCFD2** montre également un taux très faible, suggérant une interaction forte entre ces deux protéines. (19, 22)

Dans ce cas, il n'y aura plus possibilité de transporter les deux facteurs de coagulations V et VIII, et donc une diminution de leur taux par diminution de leur sécrétion, et par conséquent la coagulation du sang sera très diminuée, ce qui va entraîner des manifestations hémorragiques.



**Figure 5: Transport du facteur V et VIII Du réticulum endoplasmique à l'appareil de Golgi, facilité par le complexe LMAN1–MCFD2 dépendant du calcium.(52)**

(COPII): Coatomère Protéine II

### **2.3. Aspect moléculaire du déficit combiné en FV et FVIII**

#### **a. Gènes de LMAN1 et de MCFD2**

Le locus responsable de ce déficit combiné avait été localisé en 1997 sur le bras long du chromosome 18 (18q21), et code pour une protéine appelée ERGIC-53 ou LMAN1. (23, 24)

En 2003, un deuxième gène a été isolé chez des patients sans mutation du gène LMAN1, il est situé sur le bras court du chromosome 2 (2p21). Ce gène code pour une protéine nommée Multiple Coagulation Factor Deficiency 2 (MCFD2). (23, 25)

Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII  
à propos de 4 cas avec revue de la littérature

---

*b. Structure des protéines LMAN1 et MCFD2 :*

*b1. LMAN1:*

Est une protéine transmembranaire non glycosylée, décrite comme une lectine spécifique des résidus mannoses, appartenant à une nouvelle classe de lectines intracellulaires dont la structure est proche de celle des lectines des légumineuses, composée de 499 à 510 aa avec un poids moléculaire de 53 KD . (26)

LMAN1 se présente sous forme d'un hexamère comportant plusieurs régions importantes pour sa fonction :

**Tableau XII: domaines constituant la structure de la protéine LMAN1.de l'extrémité N terminale (domaine signal) à l'extrémité C terminale (Cytosolic domain)**

Domaine	Rôle et composition
CD	Cytosolic domain, très conservé et contient un motif (kkff) (507lys lys phe phe510)
SS	Séquence signal de 33aa
TMD	Transmembran Domain contient 18aa et contribuant a la rétention dans le Réticulum endoplasmique
STALK	Contient de nombreux résidus cystéine, surtout C466et C475 Permettant la polymérisation de LMAN1 en homodimère et homo-hexamère
CRD	Carbohydrate Recognition Domain ; qui sert à la reconnaissance et à la fixation des groupements mannoses des glycoprotéines au niveau luminal

*b2. MCFD2:*

Est une protéine luminale soluble non glycosylée de 145 aa, et d'un poids moléculaire de 16 KD. (25,30)

MCFD2 possède :

- ❖ Un peptide signal dans son extrémité N terminal.
- ❖ Deux domaines EF hands, dans son extrémité C terminal, contenant un site potentiel de fixation protéine-protéine calcium dépendante, supposant une association possible, dans un complexe, avec LMANT1.



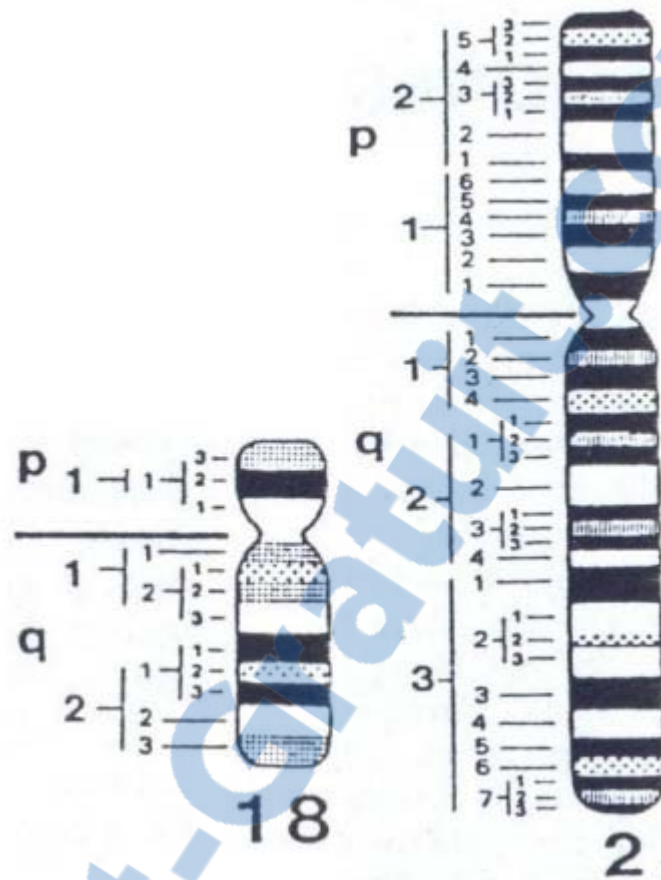


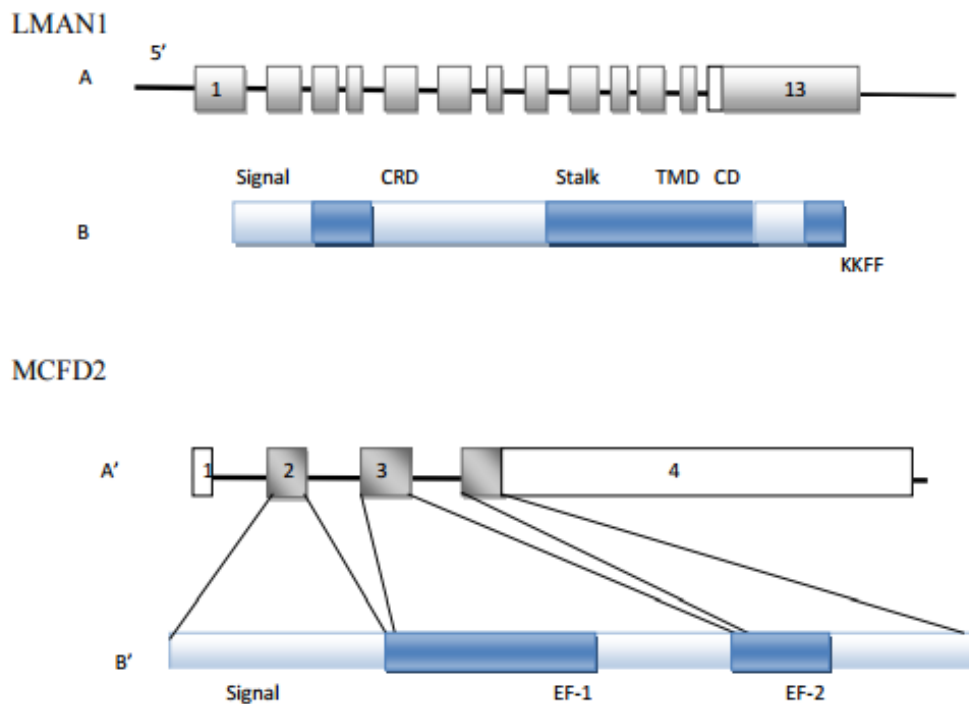
Figure 6: Les différentes régions des chromosomes 2 et 18 (68)

Le gène de LMAN1 est situé sur la région 21.3 du bras long du chromosome 18.

Le gène de MCFD2 est situé sur la région 21 du bras court du chromosome 2.

Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII  
à propos de 4 cas avec revue de la littérature

---



**Figure 7 : LMAN1 et MCFD2 : du gène à la protéine. (68)**

A, A' : Les gènes respectivement de LMAN1 et de MCFD2 avec leurs 13 et 4 exons.  
B, B' : les protéines respectivement de LMAN1 et de MCFD2.

*c. Le rôle de LMAN1 et de MCFD2 :*

Étant donné leur localisation intracellulaire, dans le compartiment intermédiaire de Golgi, le complexe LMAN1-MCFD2 mannose et calcium dépendant semble jouer un rôle dans le transport des glycoprotéines (FV, FVIII) sécrétées au niveau des compartiments intracellulaires. (4, 22)

LMAN1 serait indispensable à l'échange du complexe Coatomère Protéine II (COPII) pour Coatomère Protéine I (COPI) au moment où se fait le choix entre un transport antégrade (réticulum endoplasmique vers golgi) et rétrograde (Golgi vers réticulum endoplasmique). (4, 22)

## Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII à propos de 4 cas avec revue de la littérature

---

MCFD2 n'est pas indispensable à la sortie et au recyclage des hexamères de LMAN1, mais plutôt, MCFD2 servirait de cofacteur pour la recapture des glycoprotéines correctement conformées et glycosylées (31), et pourrait être impliqué dans le phénomène de relargage de ces glycoprotéines dans l'Appareil de Golgi.

### *d. Les mutations de LMAN1 et de MCFD2 :*

Les anomalies responsables du déficit combiné en facteur V et VIII peuvent toucher n'importe quelle partie du gène.

On note l'identification de 100 mutations du gène LMAN1 et 46 du gène MCFD2. (83)

Ces mutations peuvent être classées en 5 catégories :

- Mutations non sens
- Délétions et insertions : induisant un décalage du cadre de lecture(DCL).
- Une mutation sur le premier codon Met notée pour LMAN1.
- Anomalie d'épissage.
- Mutations faux sens.

Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII  
à propos de 4 cas avec revue de la littérature

**Tableau XIII : Les mutations décrites dans le gène de MCFD2 chez des patients avec DF5F8 avec leurs origines, sexe et les taux plasmatiques des FV ET FVIII (83)**

Numéro	Origine	Sexe	FV	FVIII	Mutation
1	Italie (c)	M	2,3	6,3	c.1495G >A
2	Italie	M	7,5	6	c.1495G >A
3	Italie	F	10	10	c.1495G >A
4	Italie	F	11	23	c.1495G >A
5	Serbie	F	7	7	c.1495G >A
6	USA	M	4	12	c.1495G >A
7	USA	M	8	14	c.1495G >A
8	Suisse	M	7	10	c.1495G >A
9	Suisse	M	8	9	c.1495G >A
10	Inde	M	5	1,2	c.1495G >A
11	Inde	F	6,6	4	c.1495G >A
12	Iran	F	5	10	c.3091G>A
13	Turquie (c)	M	7,5	10	c.3091G>A
14	Turquie(c)	M	7	7	c.3091G>A
15	Turquie(c)	F	10	8	c.3091G>A
16	Turquie(c)	F	9,5	9	c.249delT
17	Turquie(c)	M	9,5	9	c.249delT

**Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII  
à propos de 4 cas avec revue de la littérature**

18	Turquie(c)	M	9,5	9	c.249delT
19	Kosovo	F	4,5	1,5	c.407T>C
20	Venezuela	M	9,4	9	c.407T>C
21	Venezuela	F	4,3	7,4	c.407T>C
22	Venezuela	F	6,2	8,2	c.407T>C
23	Venezuela	M	9	7	c.387C>G
24	Iran (c)	M	7	7	Inconnu
25	Iran (c)	M	10	6	c.-6-1G>A
26	Iran (c)	F	10	13,5	c.-6-1G>A
27	Iran (c)	F	10	6	c.-6-1G>A
28	Iran (c)	F	10	21	c.-6-1G>A
29	Italie	M	DA	DA	c.103delC
30	Italie	M	10	11	c.103delC
31	Afrique du sud	F	11	22	c.263-270del8nt
32	Inde (c)	F	12,6	13,7	c.365A>C
33	Inde (c)	M	22,4	27,1	c.1495G>A
34	Inde (c)	F	14,1	12,3	c.1495G>A
35	Inde (c)	M	13,5	10,7	c.1495G>A
36	Inde (c)	F	5,6	7,8	c.1495G>A
37	Inde (c)	F	5,6	7,8	c.1495G>A

**Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII  
à propos de 4 cas avec revue de la littérature**

38	Inde (c)	M	18,9	7,2	c.211-244del
39	Inde (c)	F	16,2	16,7	c.211-244del
40	Amérique du sud	F	11 ,5	12	c.[431C>G ]+[del8.5kb]
41	Grèce	F	7	5	c.266A>C
42	Afro-Caribéen	F	4	9	c.374-375insGA
43	Saudi Arabie	F	8	6	c.241G>T
44	Saudi Arabie	F	13	12	c.241G>T
45	Italie	F	11	9	c.1495G>A
46	Italie	M	16	11	c.1495G>A

(c) : Consanguinité

DA : Documents absents

Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII  
à propos de 4 cas avec revue de la littérature

**Tableau XIV: Les mutations décrites dans le gène de LMAN1 chez des patients avec DF5F8 avec leurs origines, sexe et les taux plasmatiques des FV ET FVIII (83)**

Numéro	Origine	Sexe	FV	FVIII	Mutation
1	Japon	M	12	18	c.604C>T
2	Japon	F	13	12	c.422delC
3	Italie	F	4,6	9,5	c.2T>C
4	Italie	M	8	16	c.2T>C
5	Italie	M	1,7	22	c.2T>C
6	Italie	F	15	15	c.2T>C
7	Italie	M	13	15	c.2T>C
8	Venezuela	F	4	8	c.720-735del16bp
9	Venezuela	F	16	6,6	c.720-735del16bp
10	Venezuela	F	7	10	c.720-735del16bp
11	Venezuela	F	40	20	c.720-735del16bp
12	Venezuela	M	17	10	c.720-735del16bp
13	France	F	25	10	c.904A>T
14	France	F	5	20	c.904A>T
15	Arménie	DA	DA	DA	c.1519delA
16	USA	DA	DA	DA	c.1109-1121delTC
17	Italie	M	26	23	c.2T>C
18	Italie	F	13	20	c.2T>C
19	Iran (c)	M	8	5,5	c.912-913insA

**Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII  
à propos de 4 cas avec revue de la littérature**

20	Iran (c)	F	7	14	c.912-913insA
21	Iran (c)	F	11	9	c.912-913insA
22	Iran (c)	F	7,5	7	c.912-913insA
23	Iran (c)	F	20	16	[c.912-913insA]+ [89-90insG]
24	Iran (c)	M	10,5	11	c.11492T>G
25	Iran (c)	F	12	12,5	c.822-1GA
26	Iran (c)	M	12	14	c.822-1GA
27	Iran (c)	M	5	6	c.1214-1218delAAATG
28	Iran (c)	M	18	8	c.822-1G>A
29	Iran (c)	F	12	15	c.23delG
30	Iran (c)	M	19	16	c.23delG
31	Iran (c)	M	18	17	c.89-90insG
32	Iran (c)	M	2,5	2,2	c.822-1GA
33	Iran (c)	M	9	13,5	c.604CT
34	Iran (c)	M	5	7,5	c.604C>T
35	Iran (c)	F	34	14,5	c.604C>T
36	Iran (c)	M	10	8	c.604C>T
37	Pakistan (c)	F	10	15	c.904A>T
38	Pakistan (c)	F	14	14	c.1366C>T
39	Pakistan (c)	M	14	14	c.1366C>T
40	Pakistan (c)	M	8	6	c.904A>T



**Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII  
à propos de 4 cas avec revue de la littérature**

41	Pakistan (c)	F	11	7,7	c.904A>T
42	Italie	M	8	24	Exon4 skipping†
43	Italie	F	17	26	c.2T>C
44	Italie	M	9	10	c.2T>C
45	Italie	F	DA	DA	c.2T>C
46	Pakistan	M	18	18	c.904A>T
47	Pakistan	M	18	18	c.904A>T
48	Chine	M	7	9	c.1366C>T
49	Pakistan (c)	F	6	3	c.904A>T
50	Pakistan (c)	M	14	18	c.904A>T
51	Italie	M	9	27	c.6391G>T
52	Italie	F	6	23	c.6391G>T
53	Italie	F	8	25	c.6391GT
54	Italie	M	14	27	c. 1208-1209insT
55	Chine	M	7	9	c.1366C>T
56	Algérie	M	DA	DA	c.31delG
57	Autriche	M	15	12	c.780delT
58	Autriche	F	24	13	c.780delT
59	Iraq	F	14	25	c.961G>T
60	Pologne (c)	M	16	23	c.839delA
61	Belgique	DA	11	35	c.8221G>A

**Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII  
à propos de 4 cas avec revue de la littérature**

62	USA	F	23	24	c.82233-34insGGTT*†
63	Argentine	F	18	23	c1423TC†
64	Japon	DA	12	12	c.604C>T
65	Thaïlande	F	10	12,5	c. [1366C>T] + [823-1G>C]
66	Inde (c)	F	9,5	16,1	c.813-822 + 62del72
67	Lebanon	F	13,7	8	c. [1138C>T] + [1270delG]
68	Inde	F	7	2,2	c.340G>T
69	Italie	M	8,7	13,7	c.2T>C
70	Tunisien Juif (c)	M	5,7	13,7	c.11492T>G
71	Tunisien Juif (c)	F	11,7	23,7	c.11492T>G
72	Tunisien Juif (c)	M	23	22	c.11492T>G
73	Tunisien Juif (c)	F	9	24	c.11492T>G
74	Tunisien Juif (c)	M	14,5	9,5	c.11492T>G
75	Tunisien Juif (c)	F	14,3	17,2	c.11492T>G
76	Tunisien Juif (c)	M	20	32	c.11492T>G
77	Iraqi Juif (c)	F	23	10	c.89-90insG
78	Iraqi Juif (c)	F	23	13	c.89-90insG
79	Iraqi Juif(c)	F	14	13	c.89-90insG
80	Iraqi Juif(c)	F	28	46	c.89-90insG
81	Iraqi Juif (c)	M	24	24,5	c.89-90insG
82	Iranien Juif (c)	F	13,7	19,3	c.89-90insG

**Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII  
à propos de 4 cas avec revue de la littérature**

83	Iranien Juif (c)	M	23	22	c.89-90insG
84	Iranien Juif	F	8,3	21,7	c.89-90insG
85	Iraqi Juif (c)	M	11	19	c.89-90insG
86	Iraqi Juif(c)	F	15	14	c.89-90insG
87	Égyptien Juif (c)	F	12,8	15,6	c.89-90insG
88	Égyptien Juif (c)	M	10,4	25,25	c.89-90insG
89	Chine	M	12,4	8,4	c. [949C>T] + [1366C>T]
90	Chine	F	13,5	11,5	c. [949C>T] + [1366C>T]
91	Turquie(c)	M	35	15	c.795delC
92	Turquie (c)	M	25	20	c.795delC
93	Iraq	F	12	18	c.1356delC
94	Iraq	M	11	16	c.1356delC
95	Tunisien Juif (c)	M	11	22	c.11492T>G
96	Iranien Juif (c)	F	13	16	c.89-90insG
97	Iranien Juif	M	8	5	c.89-90insG
98	Italie	F	12	12	c.2T>C
99	Italie	M	12	12	c.2T>C
100	Italie	M	15	29	Inconnu

(c) : Consanguinité

DA : Documents absents

### 3. Épidémiologie du DF5F8

Le déficit combine (DF5F8) est exceptionnel, en tout cas bien plus rare que l'afibrinogénémie ou d'autres carences en FII, FV, FVIII, FX ou FXIII.

Sa prévalence est estimée à 1 pour 1 000 000 31 au sein de la population générale. Elle est cependant plus élevée dans les régions où les mariages consanguins se pratiquent encore (31), comme celle des juifs Séfarades du moyen orient, population très étudiée depuis de nombreuses années. (24, 47,49)

Les patients sont aussi originaires de la région méditerranéenne y compris la Tunisie, l'Italie et la Turquie .D'autres cas ont été signalés en Inde, Japon, l'Iran, l'Amérique du nord et en Europe. (24, 33)

Au Maroc, pas de donnée statistiques sur la prévalence de cette anomalie, à part les cas rapportés au niveau des CHU : le premier cas rapporté au service d'Hématologie Biologique de CHU-Rabat en 2008, il s'agit d'une fille de 13 ans, originaire de Khemissat. (34)

Le deuxième cas est une femme de 22 ans rapporté au service d'Hématologie Biologique Avicenne Marrakech en 2010. (36)

Le sexe ratio du déficit combiné facteur V et facteur VIII égale à 1, il affecte les hommes comme les femmes. (2,50)

### 4. Manifestations cliniques

Il s'agit d'un syndrome hémorragique variable, dans la sévérité dépend surtout du taux du facteur VIII.

La symptomatologie est similaire à celle d'une hémophilie mineure. Mais, en général, cette symptomatologie hémorragique est assez modeste, voir inexistante et généralement liée à

**Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII  
à propos de 4 cas avec revue de la littérature**

---

un traumatisme ou une chirurgie, puisque les niveaux circulants des facteurs V et VIII semblent suffisant pour maîtriser les saignements spontanés qui sont par ailleurs très rares. (2)

Chez les homozygotes, les hémorragies les plus fréquentes qu'on puisse noter sont:

**4.1. Hémorragies spontanées ou provoquées par un traumatisme minime :**

**Tableau XV: Les saignements extériorisés et non extériorisés les plus fréquents (1, 21, 26,37)**

Hémorragies Extériorisées	Hémorragies non extériorisées
Des ecchymoses	Hématomes
Saignement après coupure	Hémarthroses
Épistaxis	
Ménorragies	
Gingivorragies	

**4.2. Hémorragies provoquées par un acte chirurgical :**

Ce type d'hémorragie est commun à tous les individus atteints de ce déficit combiné, avec principalement : (1, 21,37)

- ✓ Des saignements après extraction dentaire.
- ✓ Des saignements après intervention chirurgicale.
- ✓ Des hémorragies du post partum.

**5. Diagnostic biologique :**

Le déficit combine facteur V et VIII est significativement sous diagnostiqué, en raison de ses manifestations hémorragiques souvent bénignes, ou diagnostiquées à tort comme un déficit en facteur unique (V ou VIII). (19, 38,39)

## Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII à propos de 4 cas avec revue de la littérature

---

L'activité anticoagulante des facteurs V et VIII est mesurée à l'aide du temps de Quick (TQ) et du temps de céphaline activée (TCA).

Chez les homozygotes, les examens biologiques du déficit combiné mettent en évidence :

- ✓ Un allongement du TQ qui dépasse 2,5 fois la normale
- ✓ Un allongement du TCA avec un Ratio entre 1,2 et 2,5 corrigé par addition du plasma normal (indice de Rosner  $\leq 12\%$  en faveur d'un déficit en facteurs de la coagulation). (20, 40)

### Indice de Rosner :

$$IR(\%) = 100 * [TCA (\text{malade} + \text{témoin}) - TCA (\text{témoin})] / TCA (\text{malade})$$

- ✓ Un temps de saignement (selon la méthode d'Ivy incision 3 points) et la numération plaquettaire sont normaux. (2, 20)

Le dosage des facteurs de coagulation montre :

- ✓ Une activité fonctionnelle plasmatique du facteur V varie de 1 à 33%.
- ✓ Une activité fonctionnelle plasmatique du facteur VIII varie de 1 à 31%.
- ✓ Une activité fonctionnelle des autres facteurs étant normale. (20)

Le diagnostic moléculaire est indispensable pour identifier le désordre précis sur les gènes LMAN1 et MCFD2

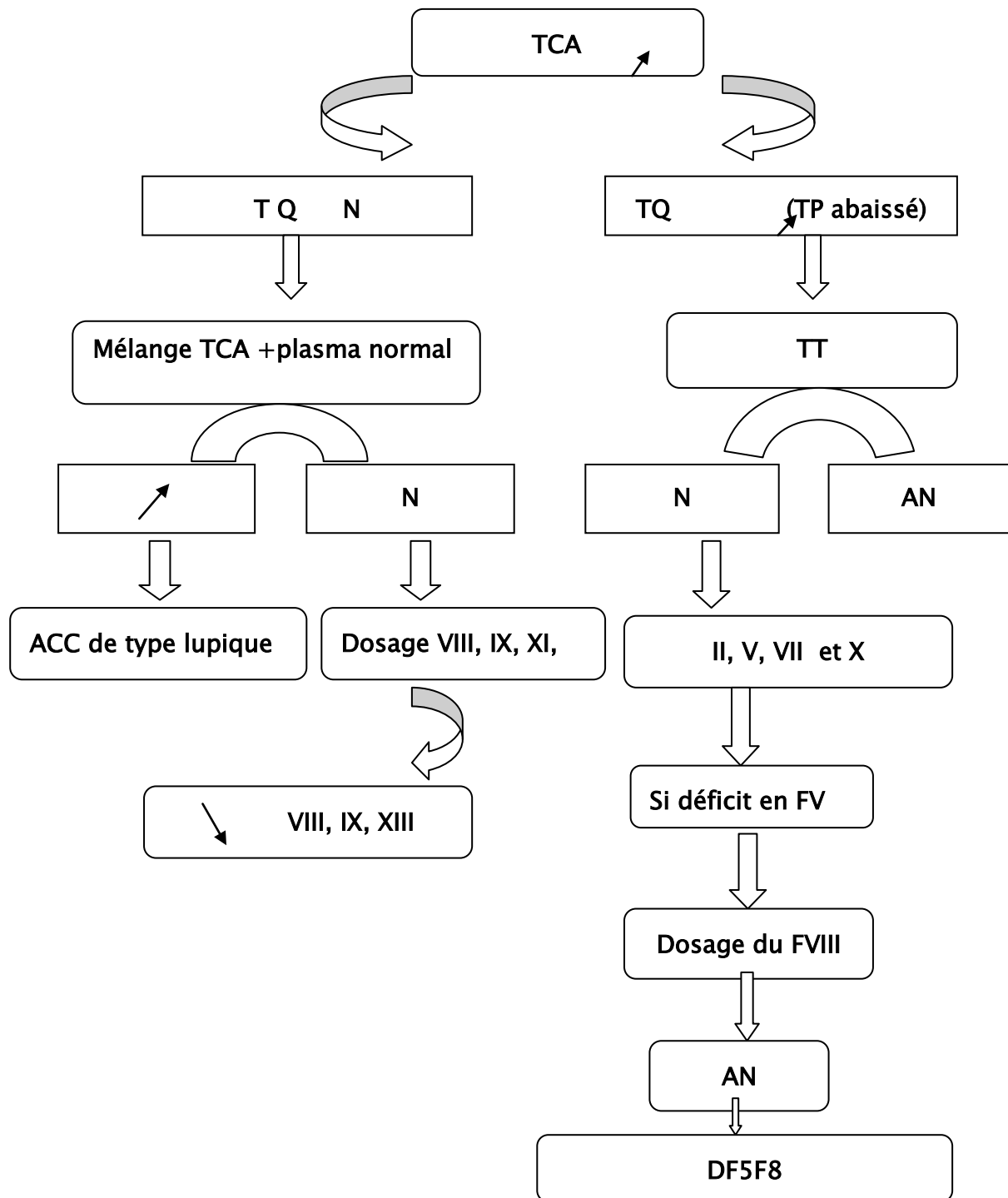


Figure 8: Arbre décisionnel devant un allongement du TCA. (69)

## 6. Traitement et prise en charge

### 6.1. Traitement du déficit combiné en facteur V et VIII

Le traitement de ce déficit combiné dépend de la nature de saignement et du niveau plasmatique des facteurs V et VIII. (21, 37)

Les traitements existant pour maîtriser le saignement :

- Le plasma frais congelé.
- La desmopressine.
- Le concentré de facteur VIII : Plasmatique et Recombinant.

#### *a. Le plasma frais congelé(PFC) :*

Le plasma normal qui renferme les facteurs V et VIII reste la seule source du FV en absence du FV recombinant ou du concentré de FV, dont l'adjonction corrige les anomalies observées. (41)

#### *b. La desmopressine :*

La 8- Déamino -D - Arginine Vasopressine ou la DDAVP C'est un analogue structural de la vasopressine, dérivé de l'adrénaline, qui se différencie de cette hormone naturelle par :

- Une diminution de l'activité pressive.
- Une augmentation de l'activité antidiurétique.
- Ses effets sur le facteur VIII.

Cette desmopressine induit la libération du facteur de von Willebrand hors de ses sites de stockage endothélial, et par conséquent l'augmentation de sa concentration, la concentration du FVIII, et celle de l'activateur tissulaire du plasminogène.



## Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII à propos de 4 cas avec revue de la littérature

---

Du fait de son effet antidiurétique, il peut exister un risque D'hyponatrémie, en cas d'injection répétée ou chez le petit enfant, dans ces circonstances, il faut imposer une restriction hydrique et une surveillance de la natrémie. (42, 43)

Mais il n'est efficace que s'il existe une synthèse même minime du facteur VIII et du facteur de von Willebrand, ainsi il ne peut être utilisé quand cas du déficit léger en facteur VIII.

### *c. Le concentré de facteur VIII :*

Ce type de concentré ne renferme que le facteur VIII, et n'est envisagé que si l'efficacité du DDAVP, sur le taux de facteur VIII, parait insuffisante. (43)

### *d. Schéma thérapeutique : (37)*

- Traitement des épisodes hémorragiques spontanés : Concernant ce cas l'adjonction du plasma normal semble pouvoir corriger ces saignements, sinon il peut être associé au concentré de facteur VIII.
- Traitement des épisodes hémorragiques mineurs provoqués par un traumatisme: Dans ce cas le taux de facteur VIII doit être augmenté au moins à 30 U/dl.
- Traitement des épisodes hémorragiques sévères provoqués par un traumatisme où le taux de facteur VIII doit être augmenté au moins à 50 U/dl.

Dans ces deux derniers cas, le traitement de choix, reste le concentré de facteur VIII recombinant en association avec le plasma frais congelé pour achever un taux en facteur V au dessus de 25 U/dl.

Pour la prévention des risques hémorragiques de la chirurgie : Le traitement consiste en une association de la DDAVP, pour maintenir le taux du facteur VIII au dessus de 50 U/dl, avec du plasma frais congelé viro-inactivé pour achever un niveau minimal du facteur V qui est de 25 U/dl.

Ces deux produits doivent être administrés toutes les 12 h jusqu'à la cicatrisation.

**Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII  
à propos de 4 cas avec revue de la littérature**

---

L'association avec le concentré de facteur VIII peut être envisagée, si l'efficacité de la DDAVP semble insuffisante sur le facteur VIII. (44)

**Tableau XVI : Principe du traitement avec le taux des F V et VIII à atteindre(37)**

	Traitement	FV	FVIII
Période hémorragique mineur	PFC+FVIII recombinant	≥25U/dl	≥30U/dl
Période hémorragique sévère		≥25U/dl	≥50U/dl
Acte chirurgical mineur	Si FVIII≥5U/dl : PFC+DDAVP	≥25U/dl	≥50U/dl
Acte chirurgical profond	Si FVIII≤5U/dl : PFC+concentré de FVIII	≈70U/dl	≈100U/dl

**6.2. Prise en charge des cas particuliers : la femme avec ménorragie, la femme enceinte et du nouveau né:**

**a. traitement de la ménorragie :**

La ménorragie est un des saignements les plus fréquents chez les femmes avec un DF5F8.

La fatigue associée à l'anémie ferriprive secondaire à une ménorragie conduit à une diminution de la qualité de vie de ces femmes. (70)

Les options thérapeutiques pour le contrôle de la ménorragie comprennent, en plus du traitement substitutif des deux facteurs de la coagulation, des traitements médicaux comme les anti fibrinolytiques (acide tranexamique), la DDAVP en sous cutané, les contraceptifs oraux, les dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel, et les traitements chirurgicaux (comme l'ablation de l'endomètre et l'hystérectomie). (70,71)

*b. La femme enceinte*

La prise en charge des patientes atteintes du déficit combiné en FV et VIII en contexte obstétrical, nécessite la collaboration de plusieurs unités ; l'obstétricien, le centre d'hémophilie, et l'hématologue.

Le contrôle du niveau plasmatique des FV et VIII, doit se faire dans le 3ème trimestre de la grossesse. (37)

Ce contexte obstétrical constitue un cas particulier, pour ces femmes enceintes et atteintes de ce déficit combiné, puisque le taux de FVIII augmente physiologiquement pendant la grossesse. Contrairement au FV qui peut augmenter ou diminuer. (37)

Tout saignement possible est donc susceptible d'être dépendant du niveau du FV pendant la grossesse ou après l'accouchement. (2, 37,71)

L'accouchement aura lieu sous plasma normal viro-inactivé (comme source de FV), pour maintenir un taux de FV supérieur à 15 U/dl, alors que le FVIII est maintenu au dessus de 50 U/dl durant cette période.

En cas d'un accouchement par césarienne, la section peut être exécutée, mais par prudence, l'administration du FV doit continuer jusqu'à la cicatrisation, chez les femmes ayant un taux inférieur à 15 U/dl en FV. (71)

L'anesthésie par voie péridurale, n'est permise que si les taux du FV et VIII sont, successivement supérieurs à 15 U/dl et 50 U/dl. (2, 71)

Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII  
à propos de 4 cas avec revue de la littérature

---

c. Le nouveau né :

Chez les couples qui ont déjà au moins un enfant atteint, le diagnostique prénatal est possible en utilisant le sang du cordon ou du sang périphérique. (37)

Dans ce cas, les bébés affectés par ce déficit combiné en facteur V et VIII, doivent recevoir par voie orale plutôt que la voie intramusculaire de la vitamine K, et par voie sous cutanée les vaccinations de l'enfance. (37)



# CONCLUSION

*L*e déficit combiné en facteur V et en facteur VIII est une maladie héréditaire rare.

*L*e Maroc fait partie du bassin Méditerranéen concerné par ce déficit, d'où la nécessité de suspecter cette anomalie chez tous les patients présentant un syndrome hémorragique, un allongement simultané du TQ et du TCA avec ou sans antécédents familiaux de consanguinité.

*N*éanmoins cette maladie reste très peu diagnostiquée, soit par l'absence des signes cliniques graves induisant une absence de consultation médicale, ou un diagnostic d'hémophilie A mineure dont le TQ est légèrement allongé par excès chez les sujets masculins atteints de ce déficit.

*P*our cette raison un dosage du FV doit être réalisé pour tout déficit modéré en FVIII à fin de chercher le déficit combiné.

*L*a découverte de plusieurs cas de ce déficit combiné au Maroc nécessite la présence d'un registre national pour collecter les données concernant les patients atteints ainsi qu'un centre spécialisé dans la prise en charge des déficits combinés en facteurs de la coagulation.

*L*'étude des gènes impliqués dans le déficit combiné (LMAN1 et MCFD2) permet de mieux comprendre les mécanismes de l'identification, du transport et de la libération des protéines par ces gènes qui restent toujours mal compris.

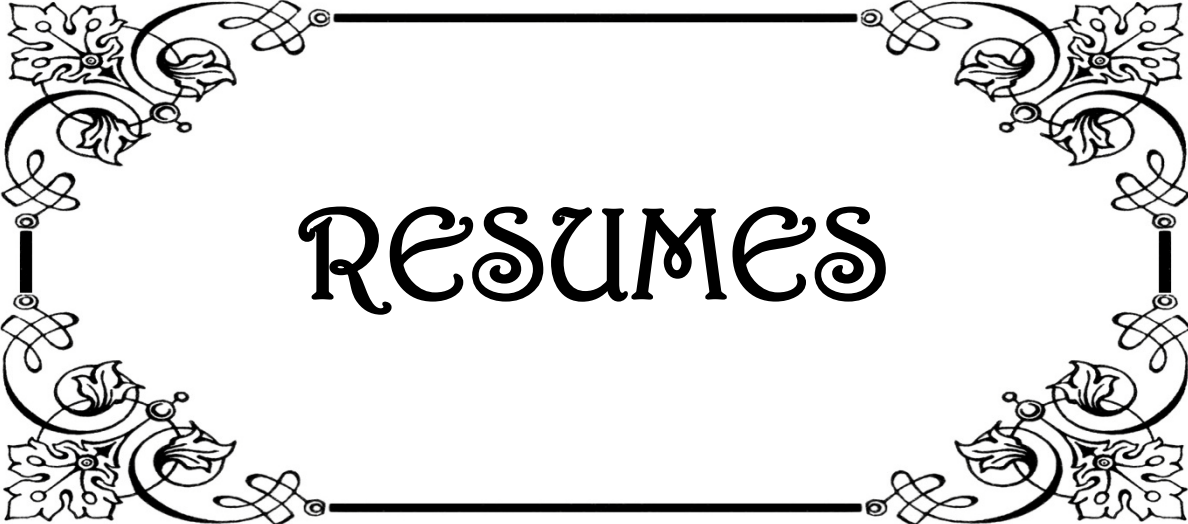
*D*e plus on note toujours la méconnaissance actuelle de la cause du déficit combiné chez certaines familles déficitaires sans aucune anomalie dans les gènes de ces deux protéines (LMAN1 et MCFD2).

*C*e mécanisme de sécrétion des facteurs V et VIII de la coagulation reste donc incomplet. La poursuite de l'étude de ces familles permettra dans les années qui viennent d'élucider la totalité de ce phénomène.

**Déficit combine en facteurs de la coagulation V et VIII  
à propos de 4 cas avec revue de la littérature**

---

*E*n même temps ces études ont permis d'ouvrir des nouvelles voies de recherche concernant les médicaments anti thrombotiques par blocage partiel de la synthèse des facteurs V et VIII par inhibition de LMAN1 et/ou MCFD2 particulièrement chez les sujets présentant un risque thrombotique associé au facteur V Leiden résistant à l'inactivation de la protéine C, ou présentant des niveaux élevés de facteur VIII induit par une hypersécrétion. (4,22)



# RESUMES



## Résumé

Le déficit combiné en facteur V et en facteur VIII (DF5F8) est décrit depuis 1954 comme une maladie rare congénitale responsable des syndromes hémorragiques d'intensité variable généralement modérés.

Ce déficit est de transmission autosomique récessive causé par des mutations dans des gènes codant pour deux protéines LMAN1 et MCFD2, qui sont impliquées dans le passage des FV et FVIII entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi avant leur sécrétion.

Notre travail a pour but de faire connaître cette pathologie rarement diagnostiquée, en rapportant des données récentes de la littérature et sensibiliser les praticiens pour chercher la présence d'un DF5F8 devant un allongement simultané du temps de céphaline avec activateur(TCA) et du temps de Quick (TQ).

Nos patients présentaient un syndrome hémorragique modéré dominé par les épistaxis, les gingivorragies, les saignements après extraction dentaire, les saignements après un geste chirurgical ou blessure et la ménorragie chez les femmes.

Les bilans ont montré un allongement de TCA et du TQ avec un déficit en FV et FVIII entre 11% et 18%, les taux des autres facteurs étaient normaux, le reste des bilans était sans particularité.

Le diagnostic du DF5F8 a été retenu après plusieurs contrôles.

La découverte de ces 4 cas nous a poussé à élargir l'investigation vers le reste de la fratrie et la descendance mais les bilans qu'on a effectué chez eux étaient sans anomalies.

## Abstract

The combined deficiency of factor V and factor VIII (F5F8D) has been described since 1954 as a rare congenital disorder, responsible of variable intensity hemorrhagic syndromes oftenly moderate.

It is an autosomal recessive bleeding caused by mutations in genes encoding two proteins LMAN1 and MCFD2, involved in the passage of FV and FVIII between the endoplasmic reticulum and the Golgi apparatus before their secretion.

Our work's aims are to make known this rarely diagnosed pathology, by providing the recent data from the literature and to sensitize the practitioners to seek the presence of a F5F8D in front of a simultaneous prolongation of the activated partial thromboplastin time (APTT) and the prothrombin time (PT)

Our patients have moderate hemorrhagic syndrome dominated by epistaxis, gingivorrhagia, bleeding after dental extraction, surgery or injury, and menorrhagia.

The results revealed prolonged activated partial thromboplastin time and prothrombin time. Plasma levels of FV and FVIII were between 11% and 18%, the other factors were normal.

The F5F8D diagnosis was retained after several checks.

The discovery of these 4 cases prompted us to extend the investigation toward the rest of the siblings and the offspring but the results were normal.

## ملخص

يعتبر النقص المتزامن لعاملَي الدم الخامس و الثامن منذ 1954 كخلل وراثي نادر مسؤول عن حالات نزيف متفاوتة الخطورة غالبا متوسطة.

يتعلق الأمر بمرض وراثي متنحي ناتج عن طفرات على مستوى مورثتين ترمزان لاثنتين من البروتينات مسؤولين عن مرور العاملين الخامس و الثامن بين الشبكة الاندوبلازمية وجهاز غولجي قبل الإفراز.

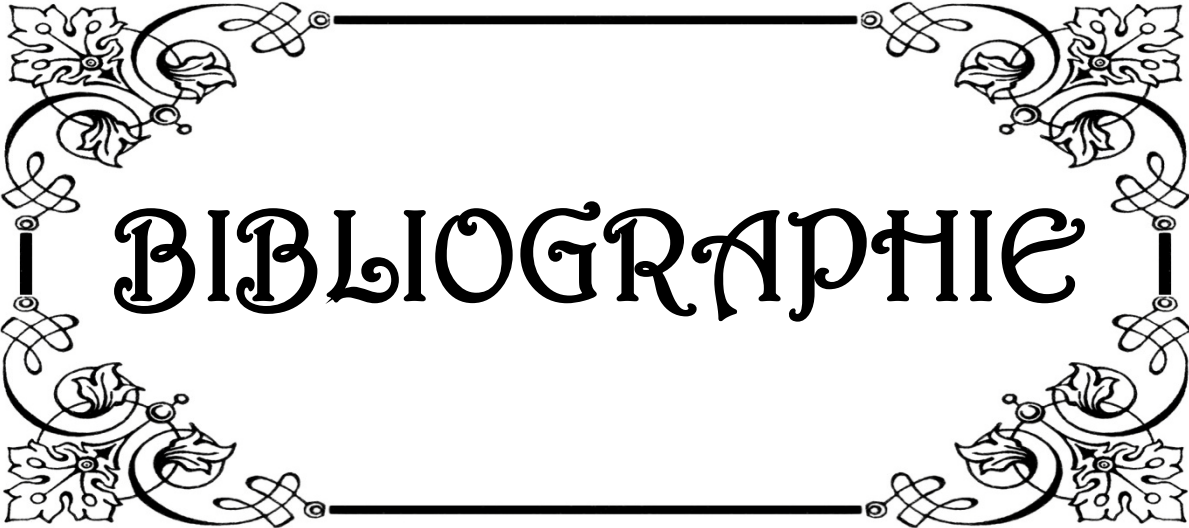
عملنا يهدف إلى التعريف بهذا المرض النادر التشخيص، من خلال استعراض أحدث الدراسات وتحسيس العاملين بالمجال الطبي للبحث عن هذا المرض أمام التمدد المتزامن في وقت كويك ووقت سيفالين منشطة.

في دراستنا، المرضى عانوا من حالات نزيف تتجلى في حالات رعاف، نزيف اللثة، نزيف مطول بعد خلع الأسنان، بعد العمليات الجراحية والصدمات إضافة إلى غزارة الطمث عند النساء.

تحاليل الدم أبرزت تمدد في وقت كويك والسيفالين منشطة مع نقص عميق في العاملين الخامس و الثامن بين 11% و 18%، باقي العوامل و التحاليل كانت طبيعية.

وقد تم تشخيص النقص المتزامن بعد عدة فحوصات.

العثور على الأربع حالات من نفس العائلة دفعنا للبحث عن حالات أخرى عند الإخوة والأبناء و لكن التحاليل عندهم كانت طبيعية.



# BIBLIOGRAPHIE

**1. Guillin M. C.**

Problems of haemostasis and coagulation. Diagnostic orientation.

*Rev Prat. 2007 Feb, pages:35-327.*

**2. M.Spreafico and F.Peyvandi.**

Combined FV and FVIII deficiency.

*Haemophilia, Vol 14,2008 pages :1201-1208.*

**3. Brochure hémostase.**

Diagnostica STAGO.

*France édition avril 1999-pages 1,2,3,4,20,21,32,33,40.*

**4. C.Vinciguerra,B.Durand,L.Rugeri.**

Déficit combiné en facteurs V et VIII de la coagulation : ou quand la génétique nous explique les déficits combinés de facteurs de la coagulation.

*Immuno-analyse et biologie spécialisée, Vol.22,2007, pages :1-72.*

**5. L.Pellegrina,C.Emile.**

Variations physiologiques et pathologiques du facteur VIII (le facteur VIII dans tous ses états).

*BIOTRIBUNE MAG-trimestriel, Vol.38,2011-pages:65-66.*

**6. Kenneth G.Mann and Michael Kalafatis.**

Factor V:a combination of Dr Jekyll and Mr.Hyde.

*BLOOD,Vol.101,2003 pages :20-30.*

**7. Stefano Duga, Rosanna Asselta, Maria Luisa Tenchini.**

Molecules in focus :Coagulation factor V.

*The international Journal of Biochemistry and Cell Biology, Vol.36,2004,page:36.*

**8. By Debra D.Pittman, Kimberly A.Marquette, and Randal J.Kaufman.**

Role of the B Domain for factor VL11 and Factor V expression and function.

*Blood, Vol84,1994- pages:62-63.*

**9. Steven W. Pipe, Jill A. Morris, Jay shah, and Randal J. Kaufman.**

Différentiel Interaction of Coagulation Factor VIII and V with Protein Chaperone Calnexin and Calreticulin.

*The journal of biological chemistry Vol.273, N°14, 1998,pages: 44-8537.*

**10. Micheline Moussalli, Steven W. Pipe, Hans-Peter Haurii, William C.Nichols, David Ginsburg and Randal J. Kaufman.**

Mannose-dependent Endoplasmic Reticulum(ER)-Golgi Intermediate Compartment-53-mediated ER to Golgi Trafficking of Coagulation Factors V and VIII.

*The journal of biological chemistry Vol.274,N° 46, 1999- pages:100-101.*

**11. Debra D. Pittman, Kimberly A. Marquette, and Randal J. Kaufman.**

Role of the B Domain for Factor VII1 and Factor V Expression and Function.

*Blood, Vol.84,N° 12.1994- pages:45-46.*

**12. Peter J. Lenting, Jan A. van Mourik, and Koen Mertens.**

The Life Cycle of Coagulation Factor VIII in View of Its Structure and Function.

*Blood .1998, Vol.92,N° 11,pages: 96-3983.*

**13. Timothy Myles, Thomas H. Yun, and Lawrence L. K. Leung.**

Structural requirements for the activation of human factor VIII by thrombin.

*Blood, 2002 Vol.100,N° 8- pages:56-57.*

**14. Kenneth Segers, Bjorn Dahlback, Gerry A. F. Nicolaes.**

Coagulation factor V and thrombophilia: Background and mechanisms.

*Journal of Thrombosis and Haemostasis Vol.98,2007,pages:42-530.*

**15. Eva Ajzner, Istvan Balogh, Terez Szabo, Aniko Marosi, Gizella Haramura, and Laszlo Muszbek.**

Severe coagulation factor V deficiency caused by 2 novel frame shift mutations.

*Blood,2002 Vol.99,N° 2,pages: 67-358.*

**16. Zhang B ,McGee B, Yamaoka JS, Guglielmone H, Downes KA, Minoldo S, Jarchum G, Peyvandi F, de Bosch NB, Ruiz-Saez A, Chatelain B, Olpinski M, Bockenstedt P, Sperl W, Kaufman RJ, Nichols WC, Tuddenham EG, Ginsburg D.**

Factor V and Factor VIII, combined deficiency of ; F8F5D.

*Blood. 2006-page:7-1903.*

**17. U. Seligsohn and D. Ginsburg.**

Deciphering the mystery of combined factor V and factor VIII deficiency.

*International Society of Thrombosis and Haemostasis, Vol.4,2006.*

**18. Chantal Arar, Valérie Carpentier, Jean- Pierre Le Caerl, Michel Monsigny, Alain Legrand, and Annie- Claude Roche.**

Ergic- 53, a membrane protein of the Endoplasmic Reticulum-Golgi Intermediate Compartment, Is Identical to MR60, an Intracellular Mannose-specific Lectin of Myelomonocytic Cells.

*Biochemistry and Molecular Biology, Vol.270;N°8;1995- pages:22,25-26.*

**19. Roberta Russo, Maria Rosaria Esposito, and Achille Iolascon.**

Inherited hematological disorders due to defects in coat protein(COP)II complex,

*American Journal of Hematology, 2012. pages: 135-140.*

**20. H.Elmahmoudi, E.Wigren, A.Laatiri, A.ELGAAIED, E.GOUIDER and Y Lindqvist.**

Analysis of newly detected mutations in the MCFD2 gene giving rise to combined deficiency of coagulation factors V and VIII.

*Haemophilia, Vol. 17, 2011 - pages: 1206-1208.*

**21. Elena M.Faioni, Gessica Fontana, Giovanni Carpani, Enza d'Auria, Giuseppe Banderali, Gianaleandro Moronib, Marco Catteneo.**

Review of clinical, biochemical and genetic aspects of combined factor V and factor VIII.

*deficiency, and report of a new affected family. Thrombosis Research, Vol. 112, 2003.*

**22. Bin Zhang, Randal J. Kaufman, and David Ginsburg.**

LMAN1 and MCFD2 Form a Cargo Receptor complex and interact with coagulation factor VIII in the Early Secretory Pathway.

*The journal of biological chemistry, Vol. 280, No27, 2005.*



23. Dipika Mohanty, Kanjaksha Ghosh, Shrimati Shetty, Marta Spreafico, Isabella Garagiola, and Flora Peyvandi.

Mutations in the MCFD2 Gene and a Novel Mutation in the LMAN1 Gene in Indian Families with Combined Deficiency of Factor V and VIII.

*American Journal of Hematology* 2005. pages: 262–266.

24. William C. Nichols, Valeri H. Terry, Matthew A. Wheatley, Angela Yang, Ariella Zivelin, Nicola Ciavarella, Caterina Stefanile, Tadashi Matsushita, Hidehiko Saito, Norma B. de Bosch, Arlette Ruiz-Saez, Argimiro Torres, Arthur R. Thompson, Donald I. Feinstein, Gilbert C. White, Claude Negrier, Christine Vinciguerra, Melih Aktan, Randal J. Kaufman, David Ginsburg, and Uri Seligsohn.

ERGIC-53 Gene Structure and Mutation Analysis in 19 Combined Factors V and VIII Deficiency Families.

*Blood*, Vol. 93, No. 7, 1999.

25. Bin Zhang, Beth McGee, Jennifer S. Yamaoka, Hugo Guglielmone, Katharine A. Downes, Salvador Minoldo, Gustavo Jarchum, Flora Peyvandi, Norma B. de Bosch, Arlette Ruiz-Saez, Bernard Chatelain, Marian Olpinski, Paula Bockenstedt, Wolfgang Sperl, Randal J. Kaufman, William C. Nichols, Edward G. D. Tuddenham, and David Ginsbur.

Combined deficiency of factor V and factor VIII is due to mutations in either LMAN1 or MCFD2 *BLOOD*, 2006 Vol. 107, N°5, pages: 1903–1907.

26. Roula A. Farah, Philippe de Moorloose, Isabelle Bouchardy, Michael A. Morris, Wadad Barakat, Alain E. Sayad, Marguerite Neerman-Arbez.

Combined factor V – factor VIII deficiency (F8F5D): Compound heterozygosity for two novel truncating mutations in LMAN1 in a consanguineous patient.

*Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006, page: 95.

**27. Hans-Peter Hauri, Felix Kappeler, Helena Andersson and Christian Appenzeller.**

ERGIC-53 and traffic in the secretory pathway.

*Journal of Cell Science 2000, pages: 113, 587-596.*

**28. Oliver Nufer, Felix Kappeler, Svend Gulbrandsen and Hans-Peter Hauri.**

ER export of ERGIC-53 is controlled by cooperation of targeting determinants in all three of its domains.

*Journal of Cell Science; 2003, page: 116.*

**29. Miyoko Higuchi, Haig H. Kazazian, Jr, Laura Kasch, Tina C. Warren, Matthew J. McGinniss, John A. Phillips III, Carol Kasper, Robert JanKo, and Stylianos E. Antonarakis.**

Molecular characterization of severe hemophilia A suggests that about half the mutations are not within the coding regions and splice junction of the factor VIII gene.

*Genetic Vol. 88, 1991.*

**30. Beat Nyfeler, Yukiko Kamiya, Françoise Boehlen, Kazuo Yamamoto, Koichi Kato Philippe de Moerloose, Hans-Peter Hauri and Marguerite Neerman-Arbez**

Deletion of three residues from the C-terminus of MCFD2 affects binding to ERGIC-53 and causes combined factor V and factor VIII deficiency.

*Blood First Edition Paper, prepublished online October 30, 2007, pages; 1299-1301.*

**31. Pier Mannucci, Stefano Duga, and Flora Peyvandi.**

Recessively inherited coagulation disorders.

*Blood, 2004 Vol. 104, N° 5.*

**32. C. Vinciguerra, B. Durand and L. Rugeri.**

Déficit combiné en facteurs V et VIII de la coagulation : ou quand la génétique nous explique les déficits combinés de facteurs de la coagulation.

*Immuno-analyse & Biologie Spécialisée Vol .22, 2007,pages :48-53.*

**33. William C. Nichols and David Ginsburg.**

Protein Biosynthesis'99 From the ER to the Golgi: Insights from the study of combined Factor V and VIII Deficiency.

*American journal of human genetic, Vol46, 1999.*

**34. F.El kostali.**

Le premier cas Marocain du déficit combiné en facteur V et VIII de la coagulation.

*Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie, Faculté de médecine et de pharmacie Rabat, 2008.*

**35. Bouchra Oukkache, Omar El Graoui, Saadia Zafad.**

Combined factor V and VIII deficiency and pregnancy.

*The Japanese Society of Hematology, Vol.96, 2012.*

**36. A.Nassabi.**

Déficit combiné en facteur V et en facteur VIII de la coagulation : à propos d'un cas et revue de la littérature.

*Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie Rabat 2013.*

37. P.H.B.Bolton–Maggs, D.J.Perry, E.A.Chalmers, L.A.Parapia, J.T Wilde, M.D.Williams, P, W, Collins, S.Kitchen, G.Dollan and A.D.Mumford.

The rare coagulation disorder– review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctor’s Organisation.

*Haemophilia, Vol. 10, 2004.*

38. Didem Torun, MS, Erkan Yilmaz, PhD, Avni Atay, MD, Emin Ku’rekci, MD, and Nejat Akar, MD.

Two new mutations at ERGIC–53 Gene in a Turkish Family.

*Clinical and applied Thrombosis/Hemostasis, Vol. 17, 2011.*

39. Bin Zhang.

Recent developments in the understanding of the combined deficiency of FV and FVIII.

*Br J Haematol, Vol. 145, No. 16, 2009.*

40. Femke van Herrewegen & Joost C.M Meijers & Marjolein Peters & C.Heleen van Ommen.

The bleeding child part II : Disorders of secondary hemostasis and fibrinolysis.

*European journal of pediatrics, Vol. 171, 2012, pages: 207–214.*

41. D.Lechner, S.Eichinger, A.Wanivenhaus–and P.A.Kyrle.

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, Vol. 16, 2010.*

42. U.Seligsohn and D.Ginsburg.

Deciphering the mystery of combined factor V and factor VIII deficiency.

*International Society on Thrombosis and Haemostasis, Vol. 4, 2006.*

**43. E.Pape,J.Béné,A.L.Buchdahl,S.Gautier,P.Y.HATRON, M;Lambert.**

Desmopressin related myocardial infraction in a patient with Wegener's granulomatosis :a case report and review of the literature.

*Journal des maladies vasculaires,2012,pages :43-46.*

**44. Hans-Peter Hauri, Christian Appenzeller, Fransiska Kuhn, Oliver Nufer.**

Lectins and trafic in the secretory pathway.

*FEBS Letters 476,2000,pages:32-37.*

**45. H.Mansouritorgabeh,Z.Rezaieyazdi,A.A.Pourfathollah J.Rezai and H.Esamaili.**

Haemorrhagic symptoms in patients with combined factors V and VIII deficiency in north-eastern Iran.

*Haemophilia. 2004;pages :271-275.*

**46. Fressinaud E, Meyer D.**

La maladie de Willebrand : du diagnostic au traitement.

*Rev Prat 2005;pages :2209-2218.*

**47. William C. Nichols, Uri Seligsohn, Ariella Zivelin, Valeri Terry Colette E. Hertel,Matthew A.Wheatley, Micheline J.Moussalli, Hans-Peter Hauri, Nicola Ciavarella, Randal J. Kaufman, and David Ginsburg.**

Mutations in the ER-Golgi Intermediate Compartment Protein ERGIC-53 Cause Combined Deficiency of Coagulation Factors V and VIII.

*Cell, Vol. 93,1998.*

**48. N.Sirachainan, B.Zhang, A.Chuansumrit, S.Pire, W.Saankuls and D.Ginsburg**

Combined factor V and factor VIII deficiency in a Thai patient: a case report of genotype and phenotype.

*Haemophilia 2005,page:240.*

**49. Joseph D. Schrag, Daniela O. Procopio, Miroslaw Cygler, David Y.Thomas and John J.M.Bergeron.**

Lectin control of protein folding and sorting in the secretory pathway.

*Biochemical Science 2003 Vol.28 N° 1, pages :49–57.*

**50. By Mae B. Hultin and M. Elaine Eyster.**

Combined Factor V–VIII Deficiency: A Case Report With Studies of Factor V and VIII Activation by Thrombin.

*From www.bloodjournal.org by guest on January 31, 2017.*

**51. Uri Seligsohn, M.D,Ariela Zivelin ,M.Sc.,and Ety Zwang.**

Combined factor V and factor VIII deficiency among non–ashkenazi jews.

*Medical intelligence–Seligsohn et Al. Vol 307 No 19.*

**52. Francesca Khani, and Mikhail Roshal.**

A 24 year old man with previously diagnosed Hemophilia.

*Clinical Chemistry,Vol.58,No7,2012.*

**53. M.M.Samama,I.Elalamy,J.Conard,A.Achkar,M.H.Horellou.**

Abrégés Hémorragies et Thromboses : Du diagnostic au traitement.

*Hématologie,Vol.7,No.4,2001.*

**54. Peyvandi F, Duga S, Akhavan S, Mannucci PM.**

Rare coagulation deficiencies.

*Haemophilia* 2002,pages:21–308.

**55. Auro Viswabandya,Shoma Baidya,Sukesh C.Nair,Kavitha M.Lakshmi,Vikram Mathews,Biju George,Mammen chandy and Alok Srivastava.**

Clinical manifestations of combined factor V and VIII deficiency :A series of 37 cases from a single center in India.

*American Journal of Hematology, Vol85,2010,pages:538–539.*

**56. Di Marzio I, Iuliani O, Malizia R, 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. 201,pages:160–161.*

**57. Cengiz Demir,MS,Erkan Yilmaz,PhD,Avni Atay,MD,Emin Ku’rrekci,MD and Nejat Akar,MD.**

Two new mutations at ERGIC–53 Gene in a Turkish family.

*Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis,Vol.17,2011.*

**58. Betty W.Shen ,Paul Clint Spiegel,Chong–Hwan Chang Jae Wook Huh,Jung–Sik Lee,Jeanman Kim,Young–Ho Kim,and Barry L.Stoddard.**

The tertiary structure and domain organization of coagulation factor VIII.Blood, Vol.111, No.3, 2008.

**59. Bruno O.Villoutrix,Gerry A.F.Nicolaes,Martine Aiach.**

Intro à la bio–informatique structurale : application à deux cofacteurs de la coagulation, le facteur V et le facteur VIII.

*Hématologie,Vol.7,No.4,2001.*

**60. Jean luc Pellequer, Andrew J. Gale, John H. Griffin, Elizabeth D. Getzoff.**

Hematology Models of the C Domains of Blood Coagulation Factors V and VIII :A proposed Membrane Binding Mode for FV and FVIII C2 Domains.

*Blood Cells, Molecules and Diseases, Vol.24, 1998.*

**61. Gary E. Gilbert, Valerie A. Novakovic, Randal J. Kaufman, Hongzhi Miao and Steven W. Pipe.**

Conservative mutations in the C2 domains of factor VIII and factor V alter phospholipid binding and cofactor activity.

*The American Society of Hematology, 2012.*

**62. Hongzhi Z. Miao, Nongunch Sirachainan, Lisa Palmer, Phillip Kucab, Michael A. Cunningham, Randal J. Kaufman, and Steven W. Pipe.**

Bioengineering of coagulation factor VIII for improved secretion.

*Blood, Vol.86, No, 8, 1995.*

**63. Miyoko Higuchi, Haig H. Kazazian, Jr, Laura Kasch, Tina C. Warren, Matthew J. McGinniss, John A. Phillips III, Carol Kasper, Robert JanKo, and Stylianos E. Antonarakis.**

Molecular characterization of severe hemophilia A suggests that about half the mutations are not within the coding regions and splice junction of the factor VIII gene.

*Genetic; Vol.88, 1991.*

**64. Kevin R. Viel, Deepa K. Machiah, Diane M. Warren, Manana Khachidze, Alfonso Buil, Karl Fernstrom, Juan C. Suoto A.**

sequence variation scan of the coagulation factor VIII (FVIII) structural gene and associations with plasma FVIII activity levels.

*Blood, Vol.109, N°9, 2007, pages: 3713–3724.*



**65. Girodone, Gazengel C et Goossens M.**

Aspects moléculaires des hémophilies.

*Encyc Med Chir (Paris-France), Hématologie, 1995, page :8.*

**66. Richard van Wijk, Karel Nieuwenhuis, Marijke van den Berg, Eric G. Huizinga, Brenda B. van der Meijden, Rob J. Kraaijenhagen and Wouter W. van Solinge.**

Five novel mutations in the gene for human blood coagulation factor V associated with type 1 factor V deficiency.

*Blood, Vol.98, N°2.2001, pages:358-367.*

**67. Micheline Moussalli, Steven W. Pipe, Hans-Peter Haurii, William C. Nichols, David Ginsburg and Randal J. Kaufman.**

Mannose-dependent Endoplasmic Reticulum(ER)-Golgi Intermediate Compartment-53-mediated ER to Golgi Trafficking of Coagulation Factors V and VIII.

*The journal of biological chemistry Vol. 274, N 46, 1999.*

**68. Ginsburg D, Nichols WC, Zivelin A, Kaufman RJ, Seligsohn U.**

Combined factors V and VIII deficiency-the solution.

*Haemophilia. 1998. page4.*

**69. Diagnostica Stago.**

*Alinéa communication 04/2013.*

**70. M.Vijapurkar, L.Mota, S.Shetty and K.Ghoshi.**

Menorrhagia and reproductive health in rare bleeding disorders :a study from the Indian subcontinent.

*Haemophilia, Vol. 15, 2009, pages:199-202.*

**71. Marta Spreafico, Ph.D and Flora Peyvandi, M.D. Ph.D.**

Combined factor V and factor VIII Deficiency.

*Seminars in Thrombosis and Hemostasis, Vol.35, No.4, 2009.*

**72. Mansouritorghabeh H, Banihashem A, Modaresi A, Manavifar L.**

Circumcision in males with bleeding disorders.

*Mediterr J Hematol Infect Dis 2013, page:5.*

**73. Chunlei Zheng, PhD and Bin Zhang, PhD.**

Combined Deficiency of Coagulation Factors V and VIII: An Update.

*Semin Thromb Hemost. 2013 September, pages:613-620.*

**74. El Khorassani M., Benkirane Agoumi N.**

Le facteur VIII coagulant.

*Médecine du Maghreb 1996 n°55, pages :11-12.*

**75. Zhang B, Spreafico M, Zheng C, et al.**

Genotype-phenotype correlation in combined deficiency of factor V and factor VIII. *Blood.*

*2008; pages:5592-5600.*

**76. Patel AJ, Liu H-H, Lager RA, 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 LMANN1.

*Haemophilia. 2013; pages:607-610.*

**77. Abdallah HE, Gouider E, Amor MB, Jlizi A, Meddeb B, Elgaaied A.**

Molecular analysis in two Tunisian families with combined factor V and factor VIII deficiency.  
*Haemophilia*. 2010, pages:801-804.

**78. Zhu M, Das V, Zheng C, Majumdar S, Zhang B.**

A synonymous mutation in LMAN1 creates an ectopic splice donor site and causes combined deficiency of FV and FVIII.  
*J Thromb Haemost*. 2012, pages:2407-2409.

**79. Nyfeler B, Kamiya Y, Boehlen F, et al.**

Deletion of 3 residues from the C-terminus of MCFD2 affects binding to ERGIC-53 and causes combined factor V and factor VIII deficiency.  
*Blood*. 2008, pages:1299-1301.

**80. Mansouritorghabeh H, Rezaieyazdi Z, Bagheri M.**

Successful use of factor VIII concentrate and fresh frozen plasma for four dental extractions in an individual with combined factor V and VIII deficiency.  
*Transfus Med Hemother*. 2009, pages:138-139.

**81. Guglielmone H, Minoldo S, Jarchum G.**

Response to the DDAVP test in a patient with combined deficiency of factor V and factor VIII.  
*Haemophilia*. 2009, pages:838-839.

**82. Jayandharan G, Spreafico M, Viswabandya A, Chandy M, Srivastava A, Peyvandi F.**

Mutations in the MCFD2 gene are predominant among patients with hereditary combined FV and FVIII deficiency (F5F8D) in India.  
*Haemophilia* 2007, pages:319- 413.

83. Bin Zhang, Marta Spreafico, Chunlei Zheng, Angela Yang, Petra Platzer, Michael U. Callaghan, Zekai Avci, Namik Ozbek, Johnny Mahlangu, Tabitha Haw, Randal J. Kaufman, Kandice Marchant, Edward G. D. Tuddenham, Uri Seligsohn, Flora Peyvandi, and David Ginsburg.

Genotype–phenotype correlation in combined deficiency of factor V and factor VIII.

*Blood journal, Vol 111, N12, 2011.*

## قسم الطبيب

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بأذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، مسخرة كل رعايتي الطبية للقريب والبعيد،  
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أتأبر على طلب العلم المسخر لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أختاً لكل زميل

في المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانياتي ،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد.

أطروحة رقم 059

سنة 2017

## النقص المترامن لعاملي تخثر الدم الخامس والثامن دراسة لـ 4 حالات مع استعراض الأدبيات

### الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2017/05/02

من طرف

الآنسة أسماء التائق

المزداة في 28 نونبر 1991 بقلعة السراغنة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

النقص المترامن - العامل الخامس - العامل الثامن - 53 ERGIC - MCFD2 - LMANT1

### اللجنة

الرئيس	م. شكور	السيد
	أستاذ في طب أمراض الدم	
المشرف	م. أيت عامر	السيد
	أستاذ مبرز في طب أمراض الدم البيولوجية	
الحكام	خ. حواش	السيد
	أستاذ مبرز في طب أمراض الدم البيولوجية	
	م. إ. التازي	السيد
	أستاذ مبرز في طب أمراض الدم السريرية	