

SOMMAIRE

	PAGES
INTRODUCTION	1- 0 -
PREMIERE PARTIE : CONSIDERATIONS THEORIQUES	2
1. Hémostase primaire.....	3
1.1. Facteurs impliqués dans l'interaction plaquettes- vaisseaux	3
1.1.1. Le vaisseau	3
1.1.1.1. L'endothélium	3
1.1.1.2. Les cellules endothéliales.....	4
1.1.1.3. Le sous endothélium	4
1.1.2. Les plaquettes sanguines	4
1.2. Les mécanismes de l'hémostase primaire	5
1.2.1. Le Temps vasculaire	5
1.2.2. Le temps plaquettaire	5
1.2.2.1. Adhésion des plaquettes	5
1.2.2.2. Activation des plaquettes	5
1.2.2.3. Agrégation plaquettaire.....	6
1.3. Méthodes d'exploration	7
1.3.1. Temps de saignement.....	7
1.3.2. Exploration vasculaire.....	7
1.3.3. Explorations plaquettaires	7
2. Hémostase secondaire ou coagulation	7
2.1. Les facteurs impliqués dans la coagulation.....	8
2.1.1. Le facteur tissulaire	8
2.1.2. Les protéines plasmatiques « procoagulantes »	9
2.1.2.1. Le fibrinogène	9
2.1.2.2. Les facteurs à activité enzymatique	11
2.1.2.3. Le facteur XIII ou facteur stabilisant de la fibrine.....	11
2.1.3. Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation	11
2.2. Etapes de la coagulation	12
2.2.1. La formation de la thrombine	12
2.2.1.1. Déclenchement de la coagulation.....	13

2.2.1.2. Activation du FX.....	13
2.2.1.3. Activation du facteur II	13
2.2.2. La formation de la fibrine	14
2.3. Régulation de la coagulation	15
2.4. Méthodes d'exploration	16
2.4.1. Tests standards	16
2.4.1.1. Temps de Céphaline avec activateur (TCA)	17
2.4.1.2. Temps de Quick (TQ)	17
2.4.1.3. Temps de Thrombine (TT).....	17
2.4.1.4. Dosage chronométrique du fibrinogène	17
2.4.2. Dosages spécifiques	17
2.4.3. Méthodes de biologie moléculaire	17
2.4.4. Devenir du caillot de fibrine	18

DEUXIEME PARTIE : PRESENTATION DU CAS CLINICO -BIOLOGIQUE..... 19

1. Objectif	19
2. Lieu d'étude	19
3. Moyens d'exploration de l'hémostase	19
3.1. Bilan standard.....	19
3.1.1. Temps de saignement	19
3.1.1.1. Technique de Duke	20
3.1.1.2. Technique d'Ivy- incision	20
3.1.1.3. Technique d'Ivy-3 points	20
3.1.1.4. Temps d'occlusion PFA (<i>Platelet Function Analyzer</i>)	20
3.1.2. Numération plaquettaire.....	20
3.1.3. Bilan de coagulation.....	22
a. Principe des méthodes utilisées	22
b. Temps de céphaline avec activateur (TCA)	26
c. Temps de Quick (TQ).....	26
d. Temps de thrombine (TT)	27
e. Dosage chronométrique du fibrinogène	27
3.2. Dosages spécifiques	28

3.2.1. Dosage des facteurs.....	28
3.2.2. Recherche des D- Dimères.....	28
4. Examen clinico- biologique du patient	28
4.1. Anamnèse.....	28
4.2. Examen clinique.....	29
4.3. Examen biologique.....	29
4.3.1. Résultats de la numération plaquettaire	29
4.3.2. Résultats du TS et du bilan de base de l'hémostase secondaire.....	30
4.3.3. Résultats des dosages spécifiques	30
TROISIEME PARTIE : COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS	32
SUGGESTIONS	40
CONCLUSION.....	43
BIBLIOGRAPHIE	

LISTE DES TABLEAUX

	PAGES
TABLEAU 1. Caractéristiques du fibrinogène.....	10
TABLEAU 2. Tests de coagulation standard	16

LISTE DES FIGURES

	PAGES
FIGURE 1 . Fonction hémostatique	2
FIGURE 2 . Hémostase primaire	6
FIGURE 3 . Hémostase secondaire ou coagulation	8
FIGURE 4 . Voies intrinsèque et extrinsèque de la coagulation.....	14
FIGURE 5 . Formation de la fibrine	15
FIGURE 6 . Régulation de la coagulation	16
FIGURE 7 . Tubes à EDTA	21
FIGURE 8 . Analyseur automatique multiparamétrique ABX PENTRA 80.....	21
FIGURE 9 . Tubes citratés	22
FIGURE 10. Automate d'hémostase CoaLAB 2000 C	23
FIGURE 11. Carroussel de mesure du CoaLAB 2000 C	24
FIGURE 12. Traitement des données par le système informatique.....	24
FIGURE 13. Micropipette à volume réglable	25

LISTE DES SIGLES ET DES ABREVIATIONS

<	Inférieur
fl	Fentolitre
g	Gramme
G	Giga
l	Litre
µl	Microlitre
ml	Millilitre
ng	Nanogramme
%	Pourcent
pg	Picogramme
AA	Acide aminé
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADP	Adénosine Diphosphate
ADPase	Adénosine diphosphatase
APTT	<i>Activated partial prothrombin time</i>
ARN	Acide ribonucléique
ATP	Adénosine triphosphate
AT III	Antithrombine III
AVK	Antivitamine K
Ca ⁺⁺	Ion Calcium
CIVD	Coagulation Intra- Vasculaire Disséminée
C ₁ INH	Inhibiteur de la C1 estérase
EDTA	Ethylène Diamine Tétra Acétique
Fg	Fibrinogène
FT	Facteur tissulaire
Fp4	Facteur 4 plaquettaire
GP	Glycoprotéine
HC II	Second facteur de l'héparine
KHPM	Kininogène de Haut Poids Moléculaire

PAI-1	Inhibiteur de l'activateur du plasminogène
PC	Protéine C
PCa	Protéine C activée
PDF	Produits de Dégradation du Fibrine
PK	Prékallicréine
PL	Phospholipide
PLQ	Plaquettes
PS	Protéine S
Sec	Seconde
TCA	Temps de Céphaline avec Activateur
TFPI	<i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i>
tPA	Activateur tissulaire du plasminogène
TP	Taux de Prothrombine
TQ	Temps de Quick
TS	Temps de saignement
TT	Temps de thrombine
TXA2	Thromboxane A2

INTRODUCTION

Les pathologies hémorragiques chez l'enfant sont prédominées par les pathologies constitutionnelles. Si l'hémophilie constitue la pathologie hémorragique constitutionnelle la plus fréquente, d'autres facteurs de coagulation peuvent aussi manquer. C'est le cas de l'afibrinogénémie congénitale, une dyscrasie sanguine exceptionnelle, due à un défaut de fibrinogène dans le plasma.

Il s'agit d'un cas très rare dont l'intérêt médical réside dans la gravité potentielle de l'hémorragie surtout chez l'enfant.

L'objectif de cette étude est de rapporter et de commenter le cas d'un enfant malgache atteint d'afibrinogénémie congénitale, un cas clinique réel, constituant le sixième cas rapporté à Madagascar.

Les descriptions clinique et biologique de ce cas seront ainsi présentées dans la deuxième partie de ce travail puis commentées et discutées dans la troisième partie, tandis que la première partie sera consacrée à quelques notions théoriques sur l'hémostase.

PREMIERE PARTIE

PREMIERE PARTIE

CONSIDERATIONS THEORIQUES

Théoriquement, l'hématologie comporte la cytologie hématologique, l'immunohématologie et l'hémostase. L'hémostase étudie l'ensemble des phénomènes qui concourent à l'arrêt du saignement, leur exploration et les pathologies en rapport.

La fonction hémostatique normale assure le maintien de la masse sanguine (par oblitération spontanée des brèches vasculaires), le maintien du sang à l'état liquide, condition nécessaire à la circulation (figure1).

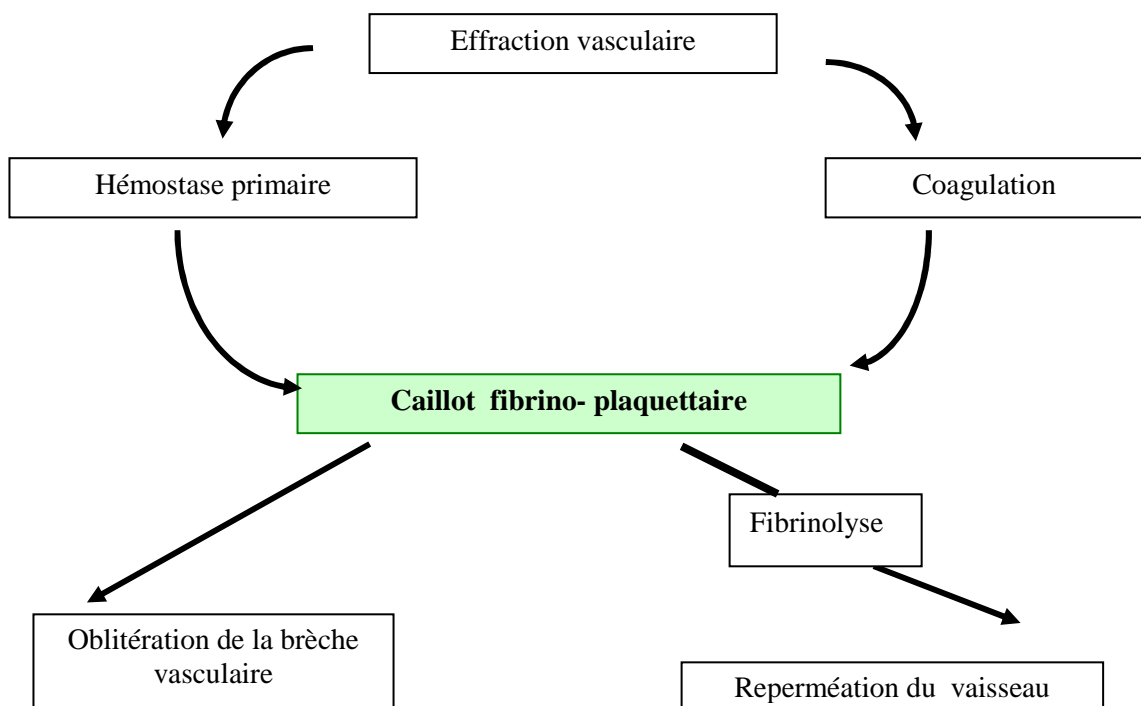


Figure 1. Fonction hémostatique (1)

L'hémostase physiologique peut être considérée comme une suite de phénomènes dont :

- l'évènement déclenchant est l'apparition d'une solution de continuité dans l'endothélium vasculaire,
- les réactions intermédiaires font intervenir les composants de la paroi vasculaire, les plaquettes sanguines, les protéines plasmatiques de la coagulation et l'ion calcium,
- l'aboutissement est la constitution du caillot fibrino-plaquettaire, lequel sera lysé par la suite pour reperméabiliser le vaisseau.

Le processus d'hémostase est en réalité continu et en équilibre permanent, les divers mécanismes s'imbriquent les uns les autres (1).

1. Hémostase primaire

L'hémostase primaire regroupe l'ensemble des phénomènes survenant à la suite d'une lésion vasculaire et aboutit à la formation du **clou plaquettaire stable**. Cette hémostase primaire fait intervenir les plaquettes et le vaisseau sanguin. Le clou plaquettaire suffit au niveau des vaisseaux de petit calibre à assurer l'arrêt du saignement après une effraction vasculaire (2), (3).

L'activation des protéines de la coagulation vise ensuite à former le caillot définitif au niveau des vaisseaux de gros calibre.

1.1. Facteurs impliqués dans l'interaction plaquettes- vaisseaux

1.1.1. Le vaisseau

1.1.1.1. L'endothélium

L'endothélium est le lieu de synthèse et d'expression des différentes protéines intervenant dans la coagulation comme le facteur de von Willebrand (vWf), l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI -1). Lors d'une lésion, il exprime à sa surface le facteur tissulaire qui va initier l'activation en cascade des protéines de la coagulation (2), (4).

1.1.1.2. Les cellules endothéliales

Les cellules endothéliales peuvent se lier aux facteurs de coagulation pour induire la génération de thrombine, enzyme essentielle transformant une protéine insoluble en protéine soluble qui est la fibrine, produit final du processus de coagulation.

1.1.1.3. Le sous endothélium

Thrombogène, il est formé d'un ensemble de macromolécules (collagène de type III, microfibrilles, fibronectine).

1.1.2. Les plaquettes sanguines

Les plaquettes constituent le troisième type de cellules sanguines après les hématies et les leucocytes et elles jouent un rôle essentiel dans l'hémostase primaire. Elles y interviennent à la fois par les propriétés de leur membrane et par le contenu de leurs organelles intracytoplasmiques (1), (2). Leur durée de vie est d'environ une semaine.

La membrane plaquettaire est constituée d'une double couche phospholipidique stabilisée par des molécules de cholestérol dans lesquels sont incluses des glycoprotéines (GP). Certaines de ces GP sont responsables de réactions plaquettaires spécifiques comme le GPIIb- IIIa qui va fixer le fibrinogène et le calcium et le GP Ib/IX récepteur du vWf au cours de l'adhésion des plaquettes (2), (4).

Les plaquettes contiennent :

- **des granules denses** contenant de l'ADP, de l'ATP, de la sérotonine et du calcium,
- **des granules α** qui sont des organelles de stockage de certaines protéines comme le fibrinogène , facteur V, vWf, facteur plaquettaire 4 (fp4),
- **du facteur von Willebrand (vWf)**, synthétisé par les cellules endothéliales et par les mégacaryocytes. Il est impliqué dans l'adhésion plaquettaire et circule dans le plasma sous forme d'un complexe non covalent avec le cofacteur VIII dont il stabilise l'activité.

1.2. Les mécanismes de l'hémostase primaire

L'hémostase primaire comprend deux temps successifs : le temps vasculaire et le temps plaquettaire.

1.2.1. Le temps vasculaire

Une vasoconstriction cellulaire réflexe survient après lésion des vaisseaux. Ceci permet de baisser le débit sanguin, jugulant temporairement l'hémorragie mais également de diriger les plaquettes au niveau de la lésion.

1.2.2. Le temps plaquettaire (figure 2)

1.2.2.1. Adhésion des plaquettes aux structures sous- endothéliales

Les plaquettes n'adhèrent pas à l'endothélium sain. C'est seulement après la mise à nu de ce dernier, lors d'une lésion, que l'adhésion va se produire. Les cellules endothéliales libèrent du vWF qui se colle au sous endothélium auquel vont adhérer les plaquettes, par l'intermédiaire des glycoprotéines (GP) membranaires. Il se forme une mono couche de plaquettes sur la lésion afin d'obstruer celle-ci : les plaquettes adhérentes sont activées en quelques secondes (10 – 20 sec) (4).

1.2.2.2. Activation des plaquettes

Cette phase comporte surtout des modifications morphologiques :

- expression au niveau de la membrane plasmique de la GP IIb /IIIa,
- sécrétion ou release du contenu des organelles intracytoplasmiques,
- transformation des phospholipides membranaires qui donnent naissance dans la plaquette, à une substance proagrégante, le thromboxane A2 (TXA2),
- réarrangement des phospholipides, supports des réactions enzymatiques de la coagulation proprement dite.

Ainsi, il y a formation d'une monocouche de plaquettes qui vont adhérer au sous endothélium. Après cette phase d'activation, il y aura une production de « seconde vague » d'agrégation des plaquettes.

1.2.2.3. Agrégation plaquettaire

C'est un processus actif qui nécessite du calcium, du fibrinogène et de l'énergie. Elle se fait en réponse à un certain nombre de stimuli : l'ADP, les dérivés de l'acide arachidonique et la thrombine.

Dans une première phase, l'agrégation est réversible : les GP IIb et IIIa, majoritairement présentes sur la membrane plaquettaire (50 000 sites /PLT), interagissent entre elles en présence de Ca ionisé pour former un complexe IIb/IIIa actif qui se lie au fibrinogène plasmatique. Ce dernier forme alors des ponts entre les nombreuses plaquettes présentes formant un caillot « réversible ». Il peut se détacher de son récepteur et les plaquettes redeviennent circulantes.

Puis dans une deuxième phase, les contenus des granules α libérés amplifient le phénomène d'agrégation et consolident les liens entre les plaquettes. Ainsi est formé le **clou plaquettaire**.

La membrane plaquettaire se modifie, permettant aux protéines de la coagulation de s'activer (notamment les Va et Xa). Il se crée un début de génération de thrombine. Les traces de fibrine apparaissent et un caillot « irréversible » se forme.

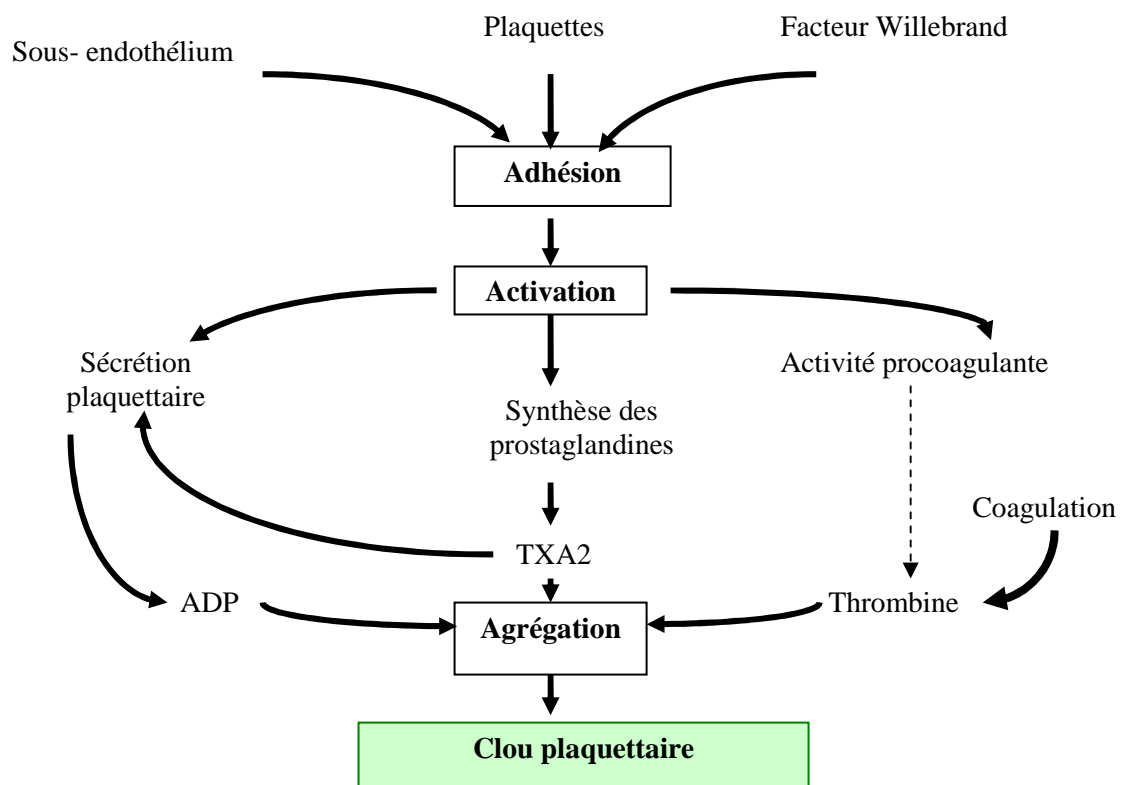


Figure 2. Hémostase primaire (4)

1.3. Méthodes d'exploration

Déoulant de sa physiologie, l'hémostase primaire nécessite des vaisseaux intègres et des plaquettes en quantité et en qualité normale.

1.3.1. Temps de saignement

Le temps de saignement explore l'hémostase primaire dans sa globalité.

1.3.2. Exploration vasculaire

Cette exploration recherche surtout une fragilité capillaire.

1.3.3. Explorations plaquettaires (1), (3)

a. Exploration quantitative : numération plaquettaire dans le cadre d'un hémogramme. Le taux normal des plaquettes est de 150 à 450 Giga /l.

b. Exploration qualitative par l'étude des fonctions plaquettaires :

- test d'adhésion plaquettaire,
- agrégation plaquettaire *in vitro*,
- dosage du facteur von Willebrand,
- dosage des divers constituants plaquettaires,
- étude des glycoprotéines membranaires (étude biochimique ou par cytométrie de flux).

2. Hémostase secondaire ou coagulation

Le thrombus blanc formé au cours de l'hémostase primaire ne permet qu'une hémostase imparfaite, il doit être consolidé par la **fibrine** pour être solide : c'est le rôle de l'hémostase secondaire ou coagulation plasmatique.

La coagulation a pour expression le passage du sang de l'état liquide à l'état de gel, par transformation d'une protéine soluble, le **fibrinogène** en une protéine insoluble la fibrine, qui s'organise en réseau pour former l'armature du caillot (4), (5). L'enzyme responsable de cette transformation est la thrombine (FIIa), qui provient d'un précurseur inactif, la prothrombine (FII) aux termes d'une suite de réactions enzymatiques faisant

intervenir un facteur déclenchant, des facteurs de coagulation plasmatiques d'origine hépatique et plaquettaire, des ions calcium et des phospholipides.

Le caractère limité, non extensif, de la formation de la thrombine est le résultat d'une stricte régulation de sa génération par les anti-coagulants physiologiques (figure 3).

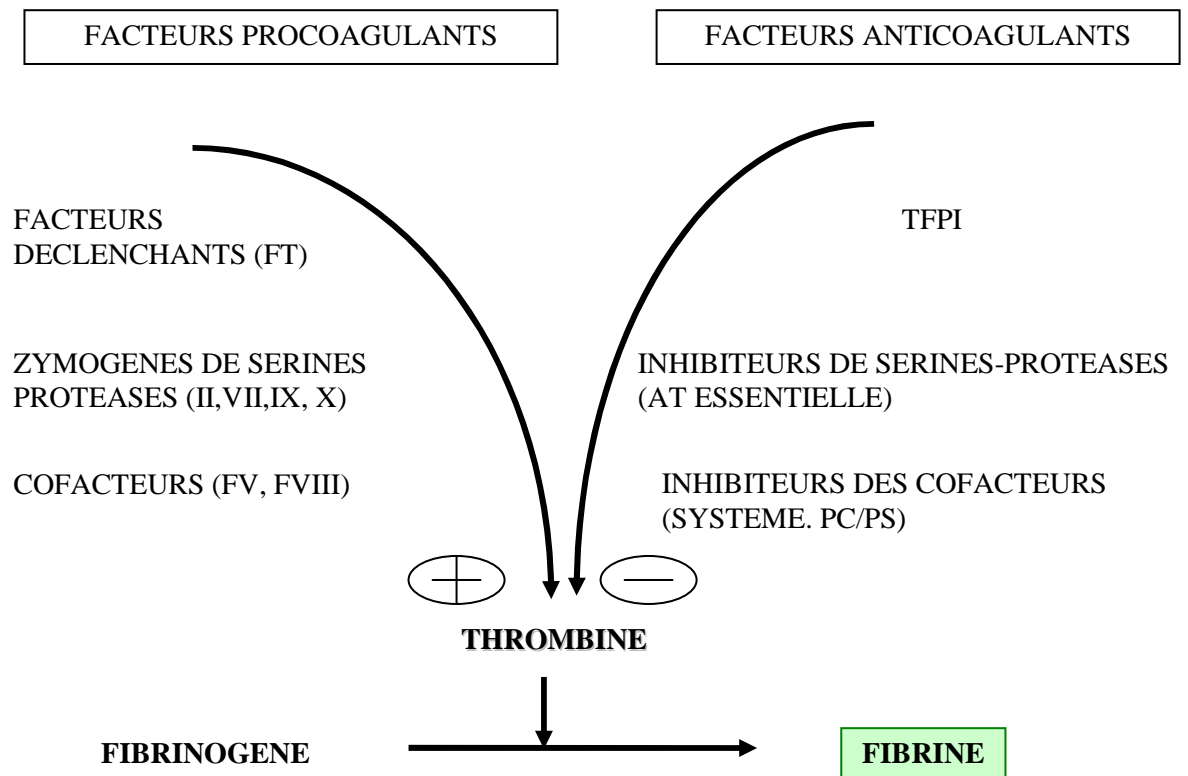


Figure 3. Hémostase secondaire ou coagulation (4)

2.1. Les facteurs impliqués dans la coagulation

2.1.1. Le facteur tissulaire

C'est une glycoprotéine membranaire dont la libération lors d'une lésion vasculaire ou dans certaines circonstances pathologiques est à l'origine de l'activation de la coagulation.

2.1.2. Les protéines plasmatiques « procoagulantes »

Elles sont définies par un nom et un numéro en chiffre romain. Le suffixe "a" indique que le facteur est sous forme activé.

Elles sont au nombre de dix, désignées par un chiffre romain, auxquelles il convient d'ajouter deux autres protéines la prékallicréine (PK) et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) (4). La plupart sont synthétisées par le foie et certaines d'entre elles nécessitent la présence de vitamine K pour parachever leur synthèse. Sur le plan fonctionnel, elles peuvent être réparties en 3 groupes :

- ☞ un substrat, le fibrinogène ;
- ☞ des facteurs à activité enzymatique ;
- ☞ et des cofacteurs des réactions enzymatiques.

2.1.2.1. Le fibrinogène (tableau 1)

Le fibrinogène ou facteur I de la coagulation est un substrat sur qui va agir la thrombine (IIa), enzyme clé de la coagulation, le transformant en monomère de fibrine. C'est l'association de nombreux monomères de fibrine qui va conduire à la constitution d'un réseau de fibrine enserrant le clou plaquettaire appelé ainsi caillot fibrino-plaquettaire (1), (3), (6).

• Gène

Le fibrinogène est synthétisé par les hépatocytes, indépendamment de la vitamine K. Bien qu'en principe non synthétisé par les mégacaryocytes, on le trouve également dans les plaquettes. Il est composé de trois chaînes polypeptidiques (α, β, γ) groupées 2 à 2, identiques, dénommées: A α , b β , γ . Chacune des trois chaînes est codée par un gène distinct ***FGA***, ***FGB*** et ***FGG***, situés sur le chromosome 4 (q28–q31), dans une petite région de 50 kilobases. Le *FGA* possède 5 exons, le *FGB* 8 exons et le *FGG* comporte 10 exons. Les 3 chaînes sont synthétisées, glycosylées et assemblées dans l'hépatocyte avant d'être secrétées dans la circulation (7), (8), (9).

- **Concentration plasmatique**

La concentration plasmatique du fibrinogène est de **2 à 4g/l**, c'est le facteur le plus abondant dans le plasma. Les plaquettes contiennent aussi un pool de fibrinogène dans leur granule α . Sa demi- vie est de 3 à 4 jours (4), (6), (7).

- **Structure**

Le fibrinogène est une dimère de trois paires de polypeptides. La molécule entière contient 2964 acides aminés (AA) : 610 AA pour la chaîne α , 461 AA pour la chaîne β et 411 AA pour la chaîne γ (4), (7), (8), (9). Au niveau des chaînes alpha et bêta, une petite peptide (appelée fibrinopeptide) prévient la formation spontanée de polymère de fibrinogène avec lui même.

Tableau 1. Caractéristiques du fibrinogène

Génétique	Trois gènes (FGA, FGB, FGG) sur le chromosome 4
Glycoprotéine	3 chaînes (Aa, Bb, g), poids moléculaire total 340Kd)
Synthèse	Foie
Demi-vie plasmatique	3- 4 jours
Concentration plasmatique	2- 4 g/l

- **Fonctions**

Le fibrinogène, transformé en fibrine par la thrombine, a une importance fondamentale puisqu'il constitue la base des caillots sanguins. De plus, de par sa fixation aux glycoprotéines GPIIb-IIIa plaquettaire, il permet aux plaquettes de s'agréger entre elles. Outre son rôle dans l'hémostase, le fibrinogène sert de matrice pour la prolifération et l'organisation des cellules dans des sites lésés ou dans lesquels un état inflammatoire est présent (protéine inflammatoire) (10).

2.1.2.2. Les facteurs à activité enzymatique

- **Les facteurs II, VII, IX, X**

Ils sont appelés facteurs vitamines K dépendants car leur synthèse hépatique nécessite la présence de cette vitamine. En effet, celle-ci est le cofacteur d'une enzyme, la carboxylase hépatique, responsable de la transformation des précurseurs inactifs en protéines matures. Les 4 protéines vitamines K dépendantes circulent dans le plasma sous forme inactive (1), (4).

- **Facteurs XI, XII, PK** appelés aussi facteurs contacts.

- **Les cofacteurs:**

- **Les facteurs V et VIII**

Ils acquièrent leur rôle de cofacteurs (Va, VIIIa) après protéolyse par la thrombine.

- **Le KHPM**

Pour acquérir son rôle de cofacteur, il doit se fixer à une surface électronégative, sous endothélium *in vivo*, verre ou kaolin ou acide ellagique *in vitro* (4).

2.1.2.3. Le facteur XIII ou facteur stabilisant de la fibrine

Il agit sur les polymères de fibrine pour y apporter des liaisons covalentes fortes afin de les renforcer et de les stabiliser.

2.1.3. Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation

- **L'antithrombine (AT III)**

C'est le principal inhibiteur physiologique de la coagulation. Elle inhibe la thrombine, le FX activé et les autres facteurs de la coagulation.

- **L' α_2 macroglobuline**

Son activité inhibitrice peut s'exercer vis-à-vis de nombreuses protéines parmi lesquelles la thrombine et la kallicréine.

- **Le système protéine C/ protéine S**

C'est le système inhibiteur des cofacteurs (FVa et FVIIIa). Le système protéine C est nommé ainsi car il fait intervenir plusieurs molécules : protéine C, protéine S, thrombomoduline, facteur du complément : la C4b BP, des inhibiteurs et des récepteurs membranaires.

- **L'inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI)**

Cet inhibiteur est sécrété par les cellules endothéliales et inhibe la formation du complexe facteur tissulaire- facteur VII.

- **Les plaquettes**

Leur activation entraîne un remaniement de leurs phospholipides membranaires qui fournissent une surface catalytique sur laquelle vont se fixer les protéines de la coagulation. Les plaquettes permettent ainsi une interaction rapide des protéines entre elles.

2.2. Etapes de la coagulation (figure 4)

Généralement, il y a trois étapes dans l'hémostase secondaire :

- la **génération de prothrombinase**, complexe enzymatique qui va transformer le facteur II ou prothrombine en thrombine,
- la **thrombinoformation** ou la formation de la thrombine,
- la **fibrinoformation** ou la transformation du fibrinogène en fibrine par la thrombine.

Lors d'une lésion de l'endothélium vasculaire, il existe un équilibre entre les mécanismes procoagulants et anticoagulants (inhibiteurs physiologiques) qui a pour conséquence, la production rapide d'un caillot de fibrine, juste de taille suffisante et juste à l'endroit nécessaire.

2.2.1. La formation de la thrombine (thrombinoformation)

Elle est l'aboutissement d'une cascade de réactions enzymatiques entre les facteurs à activité enzymatique, dont l'interaction est facilitée par l'adsorption des protéines sur une surface, le plus souvent phospholipidique (plaquettes), par l'intermédiaire des ions calcium et la présence de cofacteurs.

2.2.1.1. Déclenchement de la coagulation

In vitro, le déclenchement de la coagulation peut se faire selon deux voies : l'une dite « extrinsèque » par leur facteur tissulaire, l'autre dite « intrinsèque » par le contact du sang avec une surface chargée négativement. *In vivo*, c'est le démasquage du facteur tissulaire (FT), à l'occasion d'une rupture de continuité dans l'endothélium vasculaire qui est l'événement déclenchant primordial.

En effet, celui-ci en se complexant au facteur VII, va permettre à ce dernier d'acquérir la pleine expression de son activité protéolytique (FVIIa), le FT se comporte comme un cofacteur. Ce complexe FVIIa - FT est de plus capable d'activer en retour le FVII.

2.2.1.2. Activation du FX

Lorsque la concentration du FT est importante, le complexe FVIIa- FT est capable d'activer directement le FX par protéolyse limitée. Mais lorsque la concentration du FT est moindre, le substrat préférentiel du complexe FVIIa-FT est le facteur IX. Le facteur IXa, en présence de facteur VIIIa (FVIII préalablement activé par la thrombine), de phospholipides et de calcium forme le complexe tenase qui active à son tour le facteur X. L'activation du facteur IX peut également se faire par l'intermédiaire du FXIa (FXI activé par les premières traces de thrombine ou par les facteurs contact (FXII, PK, KHPM)).

2.2.1.3. Activation du facteur II

Le facteur Xa forme un complexe avec le facteur Va (FV préalablement activé par les premières traces de thrombine), les phospholipides et le calcium : c'est le complexe prothrombinase. Celui-ci active le FII ou prothrombine en détachant un petit peptide et donne naissance à la thrombine.

L'ensemble des réactions qui concourent à la génération rapide de thrombine, se fait *in vivo* au niveau des surfaces phospholipidiques fournies par la membrane des plaquettes activées.

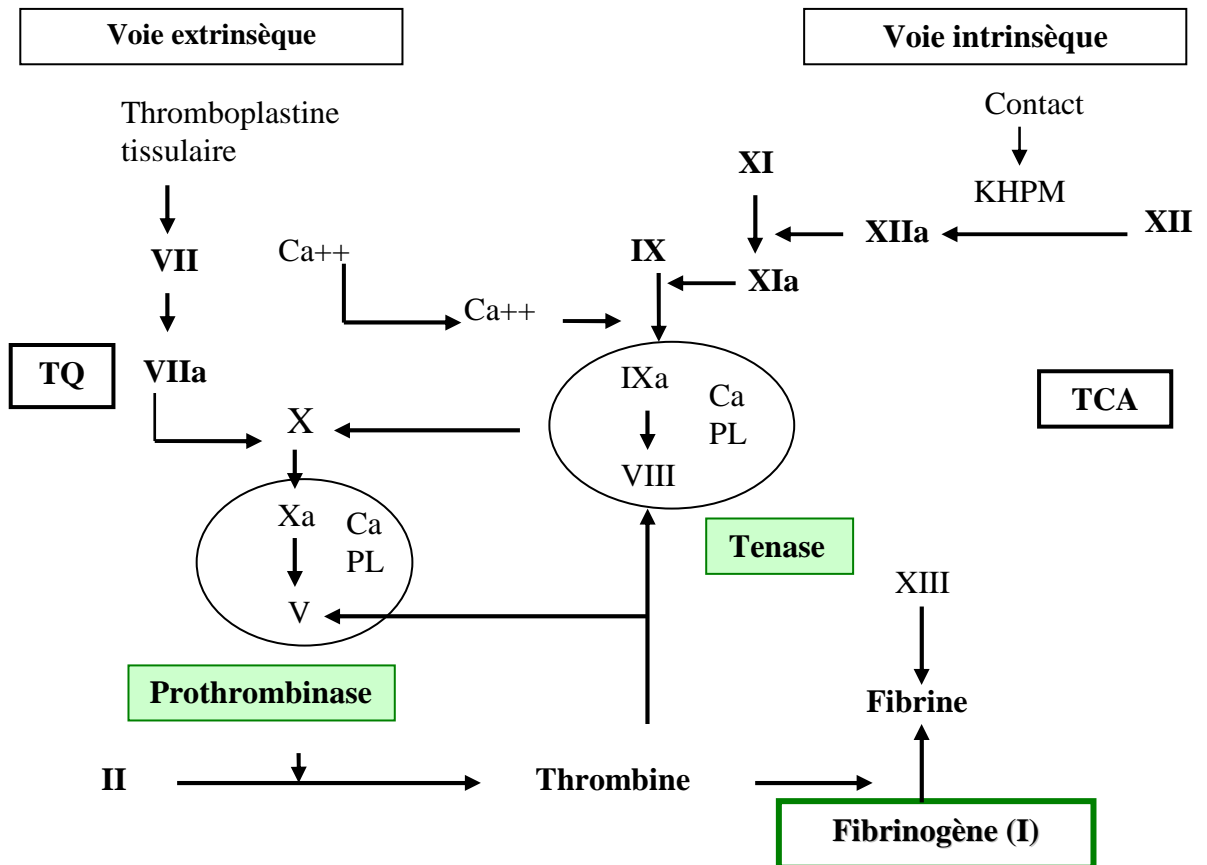


Figure 4. Voies intrinsèque et extrinsèque de la coagulation (4)

Ces deux voies convergent vers une étape finale commune qui est la conversion du fibrinogène en fibrine, la protéine principale du caillot sanguin.

2.2.2. La formation de la fibrine (fibrinoformation) (1), (4)

Elle se fait en trois étapes (figure 5):

- **action protéolytique de la thrombine sur le fibrinogène**, la thrombine détache des extrémités N- terminales des chaînes $A\alpha$ et $B\beta$ de la molécule de fibrinogène et porte le nom de monomère de fibrine,
- **polymérisation des monomères de fibrine** entre eux grâce à l'établissement de liaisons hydrogènes entre les chaînes α et β d'un monomère et les chaînes β et γ du monomère voisin (fibrine soluble),

- **stabilisation de la fibrine**, par l'établissement de liaisons covalentes entre les monomères par le facteur XIIIa (préalablement activé par la thrombine).

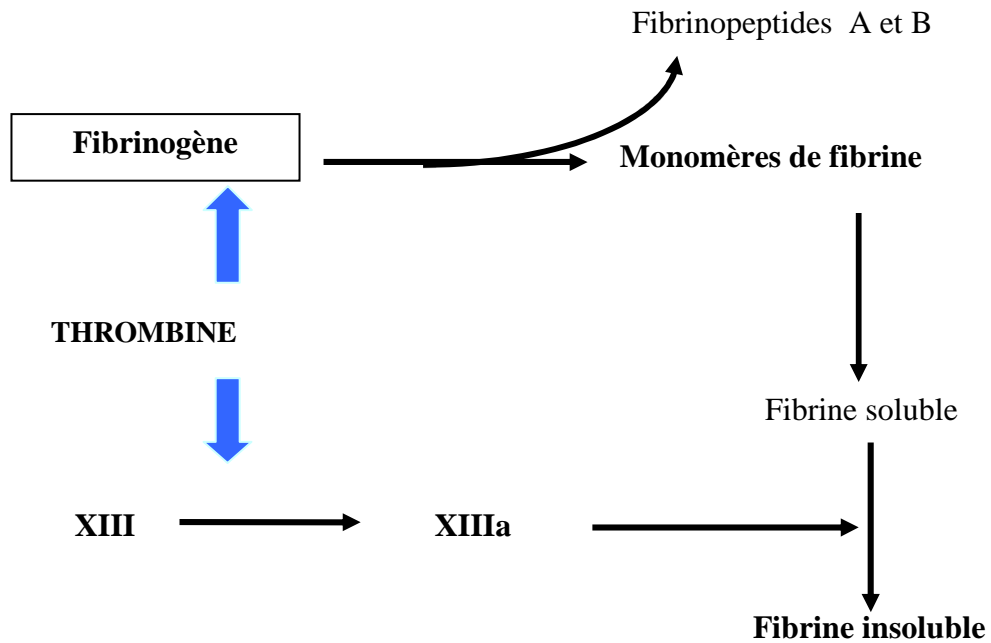


Figure 5. Formation de la fibrine (4)

2.3. Régulation de la coagulation (1), (2), (3), (4)

Elle se fait par la régulation de la génération de thrombine. Différents mécanismes interviennent par l'action d'inhibiteurs différents (figure 6) :

- l'**antithrombine III**
- le **second cofacteur de l'héparine (HC II)**
- l' **$\alpha 1$ antitrypsine**, l'**inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH)**,
- l' **$\alpha 2$ -macroglobuline**
- le **système Protéine C/ protéine S/ thrombomoduline**,
- le **TFPI** (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*).

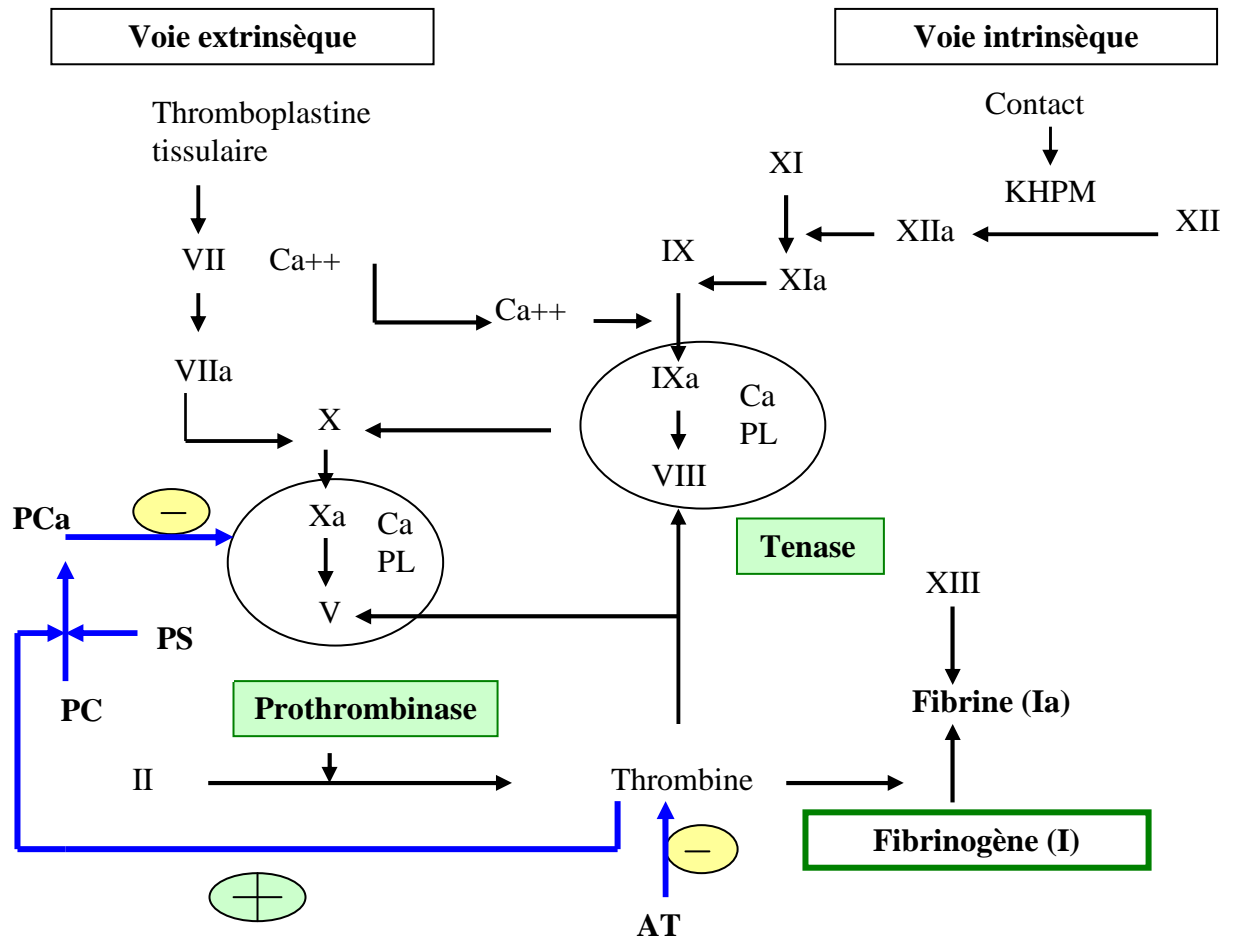


Figure 6. Régulation de la coagulation (4)

2.4. Méthodes d'exploration

2.4.1. Tests standards

Tableau 2. Tests de coagulation standard (4)

TESTS	FACTEURS DE COAGULATION EXPLORÉS
TCA (Temps de Céphaline avec Activateur)	XII, XI, KHPM, PK, X, IX, VIII, V, II, Fibrinogène
TQ (Temps de Quick)	X, VII, V, II, Fibrinogène
TT (Temps de Thrombine)	Fibrinogène

2.4.1.1. Temps de Céphaline avec Activateur (TCA)

Le TCA explore la voie intrinsèque de la coagulation, ainsi que les facteurs de la voie commune : facteur X, V, II et le fibrinogène (facteur I) .

2.4.1.2. Temps de Quick (TQ)

Le TQ explore la voie extrinsèque ou la voie du facteur tissulaire de la coagulation.

2.4.1.3. Temps de Thrombine (TT)

Le TT explore la fibrinoformation. Les résultats sont rendus en seconde par rapport au témoin.

2.4.1.4. Dosage chronométrique du fibrinogène

Il s'agit d'une mesure du fibrinogène fonctionnel : en présence de thrombine calcique à forte concentration, le temps de coagulation à 37°C d'un plasma dilué est proportionnel au taux de fibrinogène.

2.4.2. Dosages spécifiques

Les dosages spécifiques de chacun des facteurs de la coagulation sont basés sur le pouvoir que possède le plasma à tester de corriger le temps de coagulation d'un plasma dépourvu électivement du facteur de coagulation que l'on souhaite mesurer (11). Les tests sont basés sur le principe du TQ ou du TCA, selon le facteur de coagulation à doser.

2.4.3. Les méthodes de biologie moléculaire

Ces méthodes identifient les anomalies génétiques responsables des pathologies constitutionnelles de la coagulation.

2.4.4. Devenir du caillot de fibrine

Le caillot de fibrine devrait être dissout après réfection de la brèche vasculaire, afin de reperméabiliser le vaisseau. La fibrinolyse constitue le processus physiologique qui assure normalement cette dissolution. La dégradation de la fibrine se fait par digestion progressive par une enzyme, la plasmine, donnant naissance à des produits de dégradation (PDF) de plus en plus petits, dont les produits ultimes sont les D- Dimères. Leur concentration dans le plasma est un reflet de la formation de fibrine et de sa lyse.

La partie suivante sera consacrée à la présentation du sixième cas d'afibrinogénémie congénitale retrouvé à Madagascar.

DEUXIEME PARTIE

DEUXIEME PARTIE

PRESENTATION DU CAS CLINICO BIOLOGIQUE

1. Objectif

L'objectif de cette étude est de rapporter et de commenter le cas d'un enfant malgache atteint d'afibrinogénémie congénitale.

Le matériel utilisé pour atteindre cet objectif a été constitué par l'observation du cas d'un nourrisson référé d'Amparafaravola au mois de juillet 2006, à l'UPFR hématologie HJRA.

2. Lieu d'étude

L'Unité Paraclinique de Formation et de Recherche en hématologie au Centre Hospitalier Universitaire, Joseph Ravoahangy Andriananavalona (CHU/JRA) d'Antananarivo participe aux investigations paracliniques des maladies en collaboration avec les autres unités biologiques. Elle reçoit et traite les demandes d'analyses hématologiques provenant de nombreuses formations cliniques publiques et privées :

- les différents services des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) d'Antananarivo et de ses environs,
- les différents services de formations cliniques privées,
- les cabinets médicaux privés,
- les cas référés des autres provinces de Madagascar.

3. Les moyens d'exploration de l'hémostase

3.1. Bilan standard

3.1.1. Temps de saignement (TS)

Le TS a été réalisé par la méthode de Duke et par la méthode d'IVY.

Il s'agit du temps écoulé entre une plaie capillaire, par incision de la peau, et l'arrêt du saignement. Ce test se fait *in vivo*. Plusieurs techniques sont employées pour

déterminer le TS chez un patient, mais la méthode de référence est la méthode d'IVY (3), (4).

3.1.1.1. **Technique de Duke**

Cette technique consiste, dans un premier temps, en une incision horizontale au niveau du lobe de l'oreille à l'aide d'un vaccinostyle. Dans un deuxième temps, avec un papier buvard, on recueille le sang toutes les 30 secondes jusqu'à l'arrêt du saignement. Les valeurs normales sont comprises entre 2 et 5mn.

3.1.1.2. **Technique d'Ivy- incision**

Cette technique est celle de référence.

Après désinfection de la face antérieure de l'avant- bras, on pratique une incision horizontale de 1cm de long sur 1mm de profondeur (sur la face antérieure de l'avant-bras, dans une zone de peau ne présentant ni vaisseau apparent ni poil), après avoir posé sur le bras un brassard à tension que l'on gonfle à une pression de 40mm de Hg. Les valeurs normales obtenues par ce test sont inférieures à 10minutes.

3.1.1.3. **Technique d'Ivy-3 points**

Même principe que la précédente mais l'incision est remplacée par 3 points au vaccinostyle.

3.1.1.4. **Temps d'occlusion PFA (*Platelet Function Analyzer*)**

Ce test, réalisé sur sang total, constitue l'équivalent du temps de saignement *in vitro*. Il est toutefois limité par un taux de plaquettes trop bas.

Un allongement du temps de saignement signifie soit un problème vasculaire soit un problème plaquettaire.

3.1.2. **Numération plaquettaire**

Le prélèvement de sang veineux est réalisé sur un malade à jeun. Le tube contient un anticoagulant, l'EDTA (figure 7). L'analyse est réalisée dans les trois heures qui suivent le prélèvement.

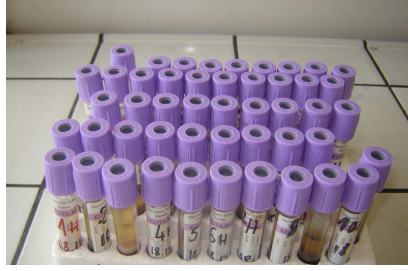


Figure 7. Tubes à EDTA

La numération plaquettaire a été réalisée avec un analyseur automatique multiparamétrique ABX PENTRA 80 (figure 8) de la firme ABX Horiba Diagnostics.

Cet appareil fonctionne sur tubes fermés et comporte une unité centrale, un analyseur et un diluteur. Il analyse 26 paramètres dont le nombre d'érythrocytes, le taux d'hémoglobine, le taux d'hématocrite, le volume moyen globulaire, la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine, l'indice de distribution des érythrocytes, le nombre des leucocytes, le pourcentage et la valeur absolue des différentes catégories de lymphocytes, le nombre des plaquettes, le volume moyen plaquettaire, la thrombocrite et l'indice de distribution des plaquettes.



Figure 8. Analyseur automatique multiparamétrique ABX PENTRA 80

Le principe du comptage repose sur la variation d'impédance. La validité des mesures est garantie par le passage régulier de contrôle de la numération – formule

sanguine : ABX Diff control *Low*, *Normal* et *High*. Tout résultat hors norme fait rejeter la série d'analyse et nécessite un calibrage de l'appareil.

Le comptage automatique est complété par un examen au microscope du frottis sanguin coloré au May Grunwald Giemsa. Cet examen permet d'apprécier la morphologie des cellules sanguines et de détecter des anomalies comme une fausse thrombopénie due à l'agrégation plaquettaire avec l'anticoagulant EDTA.

3.1.3. Bilan de coagulation

Il existe un préalable indispensable à la réalisation des différents tests d'exploration, qui est celui d'un prélèvement réalisé dans de bonnes conditions. Il doit être fait par ponction veineuse franche au pli du coude avec un garrot peu serré et une aiguille de ponction assez grosse si possible, les premiers millilitres sont rejetés ou utilisés pour d'autres examens de façon à éliminer les thromboplastines tissulaires, surtout si le prélèvement est laborieux.

Le sang est prélevé sur tube citraté (figure 9) en respectant la proportion de un volume d'anticoagulant et neuf volumes de sang. Le tube est ensuite centrifugé à 2000 tours pendant 15 minutes. Les tests d'hémostase secondaire seront réalisés sur le plasma obtenu par centrifugation et devraient être effectués rapidement, dans les deux heures suivant le prélèvement (12), (13), (14).



Figure 9. Tubes citratés

a. Principe des méthodes utilisées

On peut distinguer trois types d'examens de la coagulation. Les examens dits « **chronométriques** », les plus souvent utilisés, consistent à mesurer le temps de coagulation du sang, *in vitro*, après addition d'inducteurs. Ces tests peuvent mesurer l'ensemble d'une étape de la coagulation, ou être spécifiques d'un facteur de la coagulation donné. La vitesse de formation du caillot peut être mesurée visuellement ou à l'aide d'un appareil utilisant un lecteur optique.

Les tests **colorimétriques** sont le plus souvent appliqués au dosage spécifique des inhibiteurs de la coagulation ou à celui de l'héparine.

A côté de ces dosages fonctionnels, chronométriques ou colorimétriques, les **dosages immunologiques** sont réservés au diagnostic différentiel entre une anomalie quantitative et anomalie qualitative d'une protéine de la coagulation.

Les tests *in vitro*, pour explorer l'hémostase secondaire ou coagulation plasmatique ont été réalisés sur l'automate d'hémostase CoaLAB 2000 C de la firme Helena Bioscience (figure 10). Cet appareil est un analyseur automatique pour les tests de coagulation. Il permet la réalisation simultanée des tests chronométriques ou colorimétriques en accès aléatoire ou en série à partir des tubes primaires ouverts. Bien que l'appareil fonctionne sur tube primaire, il arrive parfois des cas où l'échantillon de trop faible quantité soit transféré sur un godet.

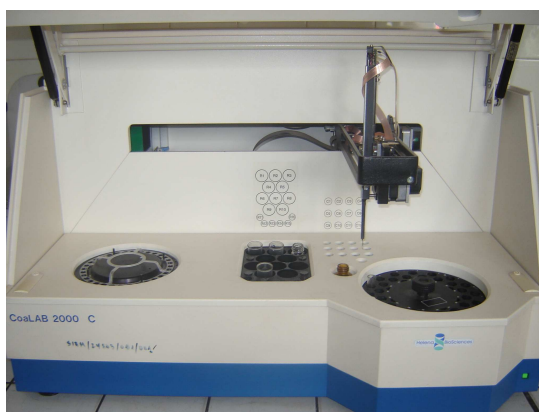


Figure 10. Automate d'hémostase CoaLAB 2000 C

Le principe de mesure repose sur une détection photooptique. Le module de mesure est composé d'un carrousel de mesure (figure 11) et d'un photomètre. Un rayon lumineux d'une longueur d'onde de 405 nanomètres traverse la cuvette et est transmis au photodétecteur. Dès que le réactif déclenchant est ajouté au plasma, la lecture démarre.

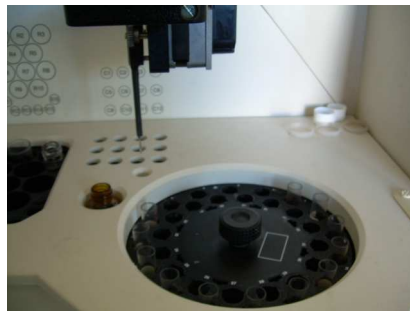


Figure 11. Carrousel de mesure du CoaLAB 2000 C

Chaque changement d'émission de lumière est détecté et converti en un signal électrique par le photodétecteur. Quand le dosage est terminé, les données sont reportées (figure 12).



Figure 12. Traitement des données par le système informatique

La validité des mesures est garantie par le passage avant chaque série d'analyse de témoins normal et pathologique. Les résultats anormaux sont automatiquement recontrôlés par une deuxième mesure.

Les tests réalisés ont été : le temps de Quick, le temps de céphaline avec activateur (TCA) ou *Activated Partial Thromboplastin Time* (aPTT), le temps de thrombine, le dosage du taux de fibrinogène, le dosage des autres facteurs de coagulation utilisant des plasmas déficients.

Toutefois, certains aspects plasmatiques entravent la lecture par le photooptique. C'est ainsi que dans les cas d'un plasma fortement ictérique ou d'un plasma hémolysé ou encore d'un plasma lipémique, l'appareil ne retrouve aucune intersection des courbes. Dans ces cas, le laboratoire utilise une procédure dégradée en ayant recours à la technique manuelle.

Pour la réalisation du test manuel, les instruments suivants sont nécessaires :

- un bain-marie thermostaté,
- des tubes à hémolyse,
- une micropipette à volume réglable (figure 13)
- un chronomètre,
- un crochet.



Figure 13. Micropipette à volume réglable

Le bain-marie est branché à 37°C.

Selon les recommandations des fournisseurs de réactifs, le volume de plasma requis est mélangé au volume de réactif nécessaire. Le chronomètre est déclenché juste au moment de la distribution de plasma ou de réactif. Le crochet servira à repérer le passage du plasma liquide qui contient encore du fibrinogène soluble en plasma solide renfermant la fibrine insoluble.

b. Temps de céphaline avec activateur (TCA) ou *Activated Partial Thromboplastin Time* (aPTT)

C'est le temps de coagulation à 37°C d'un plasma citraté déplaquetté en présence d'un équivalent de phospholipides plaquettaires (céphaline), de Ca⁺⁺ et d'un activateur de la phase contact solide (kaolin, silice) ou liquide (acide ellagique).

Le bain-marie est chauffé à 37°C, 100µl de plasma citraté déplaquetté après centrifugation mélangés avec 100µl de réactif aPTT sont incubés pendant 3mn. Au bout de 3 minutes, 100 µl de calcium sont ajoutés par la suite. En même temps, le chronomètre est déclenché et la formation de caillot de fibrine notée. Une fois le caillot formé, le chronomètre est arrêté et le temps correspondant marqué.

Le résultat est exprimé en secondes par rapport à un témoin normal connu qui se situe en moyenne entre **26 et 40 sec**. Le TCA du patient ne doit excéder 10 secondes celui du témoin.

c. Temps de Quick (TQ)

C'est le temps de coagulation à 37°C d'un plasma citraté déplaquetté en présence de d'équivalent de facteur tissulaire et de calcium.

Comme pour le TCA, le TQ a été aussi dosé par l'automate CoaLAB 2000 C. Toute valeur anormale à l'automate fait compléter ce test par un dosage manuel pour une confrontation des résultats. La thromboplastine qui est l'équivalent de facteurs tissulaires *in vivo* constitue le réactif pour la réalisation du temps de Quick avec ajout de calcium.

Le bain-marie est chauffé à 37°C, 100µl de plasma citraté déplaquetté après centrifugation sont incubés pendant 2mn, 200 µl de thromboplastine sont ajoutés par la suite, en même temps, le chronomètre est déclenché et la formation de caillot de fibrine

notée. Une fois le caillot formé, le chronomètre est arrêté et le temps correspondant marqué.

Le TQ est exprimé en seconde (normalement de 10 à 15 secondes suivant la thromboplastine) et converti en pourcentage d'activité (appelé improprement taux de prothrombine ou TP) par rapport à un plasma témoin dont différentes dilutions ont permis de tracer une droite d'étalonnage (droite de Thivolle). Normalement, le TP se situe entre **70** et **100%**.

L'expression des résultats en INR (*International Normalized Ratio*) correspond au rapport entre le temps du malade et le temps du témoin, rapport élevé à la puissance de l'ISI ou indice de sensibilité internationale. Cette valeur est propre à la thromboplastine utilisée et obtenue par rapport avec une thromboplastine de référence. Elle est réservée à la surveillance d'un traitement par les anti- vitamines K (AVK).

d. Temps de thrombine (TT)

C'est la mesure du temps de coagulation d'un plasma à 37°C en présence d'une dilution appropriée de thrombine.

Le bain-marie est chauffé à 37°C. 100µl de plasma citraté déplaqueté après centrifugation sont incubés pendant 2mn, 100 µl de thrombine sont ajoutés par la suite, en même temps, le chronomètre est déclenché et la formation de caillot de fibrine notée. Une fois le caillot formé, le chronomètre est arrêté et le temps correspondant marqué. La valeur normale du TT se situe autour de **20 secondes** (malade < témoin+ 6secondes).

e. Dosage chronométrique du fibrinogène

En présence de thrombine calcique à forte concentration, le temps de coagulation à 37°C d'un plasma dilué est proportionnel au taux de fibrinogène.

Le bain-marie est chauffé à 37°C. Le plasma est d'abord dilué au dixième. 100µl du plasma dilué sont incubés pendant 4mn, 100 µl de thrombine sont ajoutés par la suite, en même temps, le chronomètre est déclenché et la formation de caillot de fibrine notée. Une fois le caillot formé, le chronomètre est arrêté et le temps correspondant marqué. Le temps obtenu est ensuite reporté sur la courbe établie auparavant afin

d'avoir le taux de fibrinogène correspondant. La valeur normale du fibrinogène est de **2 – 4g/l**.

3.2. Dosages spécifiques

Ces dosages comprennent le dosage des facteurs anti-hémophiliques, le dosage des facteurs de la voie commune de la coagulation c'est à dire le facteur X, V, II, et le dosage du facteur VII ainsi que la recherche des D- Dimères.

3.2.1. Dosage des facteurs

Les dosages des facteurs ont été faits par l'automate CoaLAB 2000 C et par le dosage manuel.

3.2.2. Recherche des D- Dimères

La recherche des D- dimères a été réalisée par le dosage semi- quantitatif au latex. Le test se réalise dans le plasma. Normalement, cette recherche est négative ($<0,5\mu\text{g/ml}$).

4. Examen clinico- biologique du patient

4.1. Anamnèse

Il s'agit d'un nourrisson, âgé de 18 mois, de sexe masculin, deuxième de sa fratrie.

Il a été d'abord hospitalisé à Ambatondrazaka pour des hématomes au niveau du cuir chevelu suite à un traumatisme crânien minime et un hématome au niveau du point d'injection à l'occasion d'une injection intra – musculaire. Les médecins l'ayant pris en charge ont suspecté une hémophilie, du fait de la présence de ces signes hémorragiques. Cette situation a motivé une consultation hématologique à l'UPFR en hématologie HJRA Antananarivo.

A l'interrogatoire, les parents ont rapporté que l'enfant a déjà eu un antécédent hémorragique lors de la chute du cordon ombilical, ayant nécessité une transfusion sanguine. L'enfant était né à terme, d'un mariage non consanguin. Il n'a pas encore été vacciné ni circoncis.

Les parents étaient apparemment sains et l'enfant a une sœur sans antécédent hémorragique notable. Aucune notion de saignement n'a été retenue chez les autres membres de la famille.

4.2. Examen clinique

A la première consultation, au mois de juillet 2006, l'enfant était conscient et présentait un saignement sans tendance à s'arrêter au niveau du point de prélèvement veineux. Le reste de l'examen clinique était normal. Le tableau clinique faisait évoquer en premier lieu un trouble de l'hémostase.

4.3. Examen biologique

Devant ce tableau, le bilan d'hémostase standard a été réalisé, d'une part, exploration de l'hémostase primaire par la réalisation du temps de saignement et de la numération des plaquettes, et d'autre part, exploration globale de la coagulation par le temps de Quick, le temps de céphaline avec activateur et le dosage du fibrinogène.

4.3.1. Résultats de la numération plaquettaire

Globules Rouges	6 T/l
Hématocrite	46,2 %
Hémoglobine	16,3 g/dl
VGM	77 fl
TGMH	27,1 pg
CCMH	352 g/l
Globules Blancs	11,2 G/L
Polynucléaires neutrophiles	38 % (4,2 G/l)
Polynucléaires éosinophiles	8 % (0,8 G/l)
Polynucléaires basophiles	1 % (0,1 G/l)
Monocytes	5 % (0,5 G/l)
Lymphocytes	48 % (5,3 G/l)
Plaquettes	250 G/l

Le nombre d'hématies, le taux d'hémoglobine et d'hématocrite étaient relativement augmentés. Mais le taux de leucocytes et le taux de plaquettes étaient normaux.

4.3.2. Résultats du temps de saignement et du bilan de base de l'hémostase secondaire

Il n'y pas eu d'arrêt spontané du saignement lors de la réalisation du temps de saignement par la méthode de Duke et par la méthode d'Ivy. Dans les deux cas, le saignement n'avait aucune tendance à s'arrêter. Une hémostase mécanique par compression prolongée au niveau de la plaie a dû être effectuée. Le sang total sans anticoagulant laissé à température ambiante n'a jamais coagulé.

Le CoaLab 2000 C n'a pas donné de valeurs interprétables, lors de la mesure du TCA, du TQ et du TT, il n'y pas eu d'intersection et le plasma a été incoagulable au test manuel.

Le fibrinogène (Facteur I) a été indosable à l'automate, également, il y a eu absence d'intersection du courbe d'étalonnage. Contrôlé en méthode manuelle par addition de thrombine, le plasma de l'enfant ne coagulait pas.

Le bilan de base de l'hémostase a été alors perturbé et des dosages spécifiques ont été nécessaires pour apporter le diagnostic.

4.3.3. Résultats des dosages spécifiques

Le dosage spécifique des facteurs de coagulation s'est avéré normal :

a. Facteurs anti- hémophiliques:

Facteur VIII : malade 75,66% / témoin 90%

Facteur IX : malade 100% /témoin 100%

b. Facteurs de la voie commune de la coagulation

Facteur V : malade 88,44%/ témoin 90%

Facteur II : malade 78,75%/ témoin 95%

Facteur X : malade 85%/ témoin 90%

Facteur VII : malade 80%/ témoin 95%

c. Facteur VII : malade 80%/ témoin 95%

d. Recherche des D- dimères : négative (<500ng/ml).

Le dosage du fibrinogène chez les parents a été aussi réalisé et a donné des valeurs à la limite inférieure de la normale.

Un contrôle du bilan biologique sur un deuxième prélèvement, réalisée quelques jours après la première consultation a donné des résultats identiques à celui de ce premier examen.

Après analyse de tous ces résultats, le diagnostic retenu était celui d'une afibrinogénémie congénitale et l'enfant a été dirigé en Service de Pédiatrie au CHU Joseph Raseta Befelatàna Antananarivo.

TROISIEME PARTIE

TROISIEME PARTIE

COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Tout déséquilibre entre les mécanismes pro- coagulants et anti- coagulants de la coagulation peut- être à l'origine des pathologies de l'hémostase secondaire.

Les pathologies hémorragiques peuvent être le résultat d'une défaillance en facteurs de la coagulation ou au contraire, d'une aberration des actions des inhibiteurs physiologiques.

A l'inverse, une aberration des phénomènes procoagulants ou une défaillance des anti-coagulants physiologiques donnent des pathologies thrombotiques.

En ce qui concerne les pathologies hémorragiques, trois grands mécanismes sont retrouvés à leur origine.

- a. Les anomalies de synthèse des protéines de la coagulation par diminution ou déficit de la synthèse qualitative ou quantitative, le plus souvent d'origine constitutionnelle. Ces anomalies, à de rares exceptions près touchent une protéine de la coagulation (exemple : hémophilie due à un déficit en facteur VIII ou en facteur IX, afibrinogénémie congénitale due à un déficit en facteur I ou fibrinogène). D'origine acquise, elles touchent habituellement plusieurs protéines, c'est le cas dans l'insuffisance hépato- cellulaire au cours de laquelle il y a une diminution des facteurs synthétisés par le foie, dans les hypovitaminoses K avec diminution des facteurs vitamines K dépendants.
- b. La destruction ou la perte exagérée des protéines de la coagulation (CIVD).
- c. Soit une présence d'inhibiteurs acquis de la coagulation, dirigés spécifiquement contre un facteur.

Du point de vue épidémiologique

L'afibrinogénémie congénitale est une pathologie de la coagulation due à l'absence de fibrinogène dans le plasma et réalise la forme extrême du déficit en ce facteur.

Elle est la plus fréquente des désordres congénitaux de fibrinogène après l'hypofibrinogénémie (6), définie par une diminution moins sévère de la concentration

de fibrinogène (entre 0,2 g/l et 0,8 g/l) et la dysfibrinogénémie, au cours de laquelle le taux de fibrinogène est normal (2-4g/l) mais celui-ci ne fonctionne pas de façon adéquate (12).

La première description de cette maladie a été réalisée par **Fritz Rabe et Eugène Salomon** en 1920 (4), (6), (10), (12). On doit à ces deux médecins d'origine allemande la découverte de la maladie. Depuis cette première description, d'autres cas ont été recensés un peu partout dans le monde.

C'est une maladie congénitale très rare (15), (16), (17) et semble atteindre toutes les races (17), (18) et tous les pays sans prédominance nette décelable (4), (19) avec un sexe ratio 1/1. En 1999, environ 150 familles ont été décrites comme porteurs de cette maladie dans le monde (19), sa fréquence est de 1-2 cas par million (20), (21).

A Madagascar, le premier cas fut rapporté par **Pierchon et Voelckel** en 1967 chez un enfant de sexe masculin, âgé de un an, nés de parents non consanguins (17). Depuis, quatre autres cas ont été décrits (15), (16), (17), (18) et le dernier cas a été publié en 1999 (16). Notre cas en constitue donc le sixième.

L'âge du diagnostic est variable. Les problèmes hémorragiques dominent la vie de l'afibrinogénémique, et ceux-ci commencent dès l'enfance. En effet, à la période néonatale, une hémorragie ombilicale de gravité variable peut être révélatrice de la maladie dans 50% des cas (15), (20), (21), alors que dans les hémophilies, un début à cette période n'a été trouvé que chez 4% des hémophiles (21). Dans les cinq cas malgaches déjà décrits, tous les patients présentaient une hémorragie ombilicale ne cédant que sous transfusion sanguine à la période néonatale. Loin de cette période, l'afibrinogénémie se caractérise par une tendance à des hémorragies muqueuses, en particulier digestives (20), (21) et les hémarthroses sont exceptionnelles (21). Mais des hémorragies sous cutanées ou sous muqueuses ne sont pas rares, siégeant le plus souvent au niveau de la région céphalique (cuir chevelu) avec un caractère provoqué (traumatisme, injection...). Le patient dernièrement décrit en 1999 par **XG. Tovone et Al**, âgé de 41 ans a présenté un hématome intra- cérébral qui lui a engagé le pronostic vital (16).

La maladie est compatible avec la vie et évolue sur un mode latent. Bien que les tests de formation du caillot de fibrine soient infiniment allongés, ce déficit de la coagulation est étonnement moins sévère que dans l'hémophilie A ou B avec des poussées plus rares (20), (22). Les décès attribués à l'afibrinogénémie sont associés aux complications hémorragiques post opératoires ou cérébro- méningées (16), (19), (20), (23).

Notre patient

Du point de vue diagnostique

Pour le patient présenté dans cette étude, un épisode hémorragique a été rapporté à la chute du cordon ombilical ayant nécessité des transfusions sanguines, mais non étiqueté, car aucune exploration de l'hémostase n'a pu être faite à ce moment. Le diagnostic de la maladie n'a été fait qu'à l'âge de 18 mois, par la constatation des syndromes hémorragiques itératifs lors des traumatismes souvent minimes, ayant provoqué des hémorragies ou hématomes sous cutanés et sous muqueux importants.

L'afibrinogénémie congénitale est une affection facilement diagnostiquée et le diagnostic est établi par la biologie (18), (20), (21), (24). En l'absence de fibrinogène, les temps de coagulation (TP, TCA, ...) sont indéfiniment prolongés. Le bilan de la crase sanguine met alors en évidence un sang incoagulable, un temps de céphaline activé (TCA) très allongé et un taux de prothrombine (TP) très bas.

La confirmation du diagnostic de laboratoire repose sur la mesure du fibrinogène montrant son absence (**fibrinogène indosable**), alors que les autres facteurs de la coagulation sont normaux.

Le fibrinogène est indispensable pour la formation de fibrine dans la voie commune de la coagulation. Même si tous les facteurs intervenants dans la coagulation sont présents, la fibrine ne pourrait se former sans fibrinogène.

L'absence des produits de dégradation de la fibrine (PDF) écarte l'hypothèse d'une coagulation intravasculaire disséminée. En effet, certaines situations pathologiques peuvent activer les facteurs de coagulation et aboutir à la formation de micro- caillots disséminés dans tout l'organisme. C'est le cas d'épisodes infectieux,

bactériens, au cours desquels une substance procoagulante est sécrétée par les bactéries. Cette situation peut-être également retrouvée dans certains cancers avec libération par les cellules anormales de substances initiant de façon pathologique l'activation des protéines de la coagulation. La destruction des caillots formés libèrent des produits de dégradation de la fibrine formée positivant la recherche des D- dimères.

Le test évaluant la fonction plaquettaire (temps de saignement) est en général altéré, ce qui est logique, vu le rôle important du fibrinogène dans l'hémostase primaire. Chez ce patient, le nombre des plaquettes a été retrouvé normal. C'est également le cas pour les autres patients antérieurement rapportés (15), (16), (17), (18). Le syndrome hémorragique présenté n'est donc lié à un déficit plaquettaire. Le nombre des plaquettes est normal mais ce sont les molécules de fibrinogène devant créer un pont entre les plaquettes qui font défaut, le clou plaquettaire ne peut dans ce cas être formé.

Le sang total sans anticoagulant laissé à température ambiante n'a jamais coagulé.

Les critères de diagnostic d'afibrinogénémie ont été alors réunis chez le patient présenté dans cette étude et conformes aux données de la littérature, hormis l'absence de notion de consanguinité laquelle toutefois est fréquente mais non constante (9), (20).

Depuis la dernière thèse de doctorat en médecine rapportant les 2 cas malgaches d'afibrinogénémie en 1984 (15), une des évolutions constatées dans le domaine des bilans d'hémostase est l'automatisation des tests.

Ainsi, avec l'automate d'hémostase, le CoaLab C 2000 de la firme Helena Biosciences, différents paramètres peuvent être mesurés en même temps et plusieurs échantillons traités à la fois ce qui fait gagner du temps. Les réactifs de contrôle de qualité permettent d'assurer la qualité et la fiabilité des résultats.

Enfin, certains tests comme le thromboélastogramme n'ont pas été réalisés (15), les tests de base et les dosages spécifiques ont été suffisants pour poser le diagnostic d'afibrinogénémie congénitale avec les contextes cliniques.

Du point de vue génétique

L'afibrinogénémie se caractérise par un défaut de synthèse du fibrinogène dans le foie. Ceci est dû à une anomalie au niveau des gènes codant pour cette synthèse (23),

(25), (26). Bien que les mutations peuvent se voir sur les 3 gènes du fibrinogène, l'anomalie la plus fréquente est une mutation délétion du gène FGA (27), (28), (29). La transmission de cette maladie congénitale se fait selon un mode autosomique (21), (25), (26), (27) c'est-à-dire que l'anomalie réside sur les chromosomes non sexuels. Le mode de transmission est également récessif, le gène porteur de la maladie doit être transmis par les deux parents pour que la descendance développe l'affection. Les individus des deux sexes peuvent être atteints dans les mêmes proportions, à condition d'avoir hérité de deux allèles mutés des parents et les porteurs d'un seul allèle muté sont asymptomatiques.

Une fréquence élevée de la consanguinité a été rapportée dans 50% des cas (9), (20). Au Liban, le taux de consanguinité est supérieur à 20% dans certaines communautés, ce qui explique les nombreux cas d'afibrinogénémie (21), (27), (30). On dénombre presque le même nombre de cas pour toute la Suisse (27), (31), (32). Dans notre observation, le patient n'est pas issu d'un mariage consanguin, et à l'anamnèse, les parents ne connaissaient pas d'autres cas identiques à leur enfant dans leur entourage proche. Parmi les cinq observations malgaches rapportées jusqu'ici, seuls les 2 cas rapportés par **Dulat Ch. et al** en 1984 (15) ont eu des parents consanguins, cousins au deuxième degré. Par contre, le premier patient décrit afibrinogénémique a eu un oncle hypofibrinogénémique mais qui ne présentait pas d'hémorragies notables et le deuxième patient décrit par **Poli, Andriamampandry et Razanamparany** en 1969 (18), a eu un frère cadet décédé au cinquième jour de vie pour hémorragie ombilicale infreignable et une tante maternelle ayant présenté des hémorragies importantes après extractions dentaires.

L'étude des ascendants directs est souvent décevante car les parents apparaissent généralement sains, on ne les trouve hypofibrinogénémiques (hétérozygotes) que rarement (21). Chez notre patient, les parents ont eu chacun une concentration de fibrinogène dans les limites inférieures de la normale.

Le premier défaut génétique responsable du déficit n'a été décrit en Suisse qu'en 1999 par **Neerman Arbez** et son équipe (7), (9), (27), alors que le premier cas fut déjà

décrit il y a une centaine d'années par **Rabe et Salomon**. Il s'agissait d'une délétion de 11Kb de la majorité du gène FGA (7), (9). L'identification du locus responsable d'une maladie génétique est pourtant capitale afin de permettre un diagnostic différentiel au niveau moléculaire, de proposer un diagnostic prénatal aux familles concernées, d'établir une corrélation, si elle existe, entre génotype et sévérité clinique; de faciliter les choix thérapeutiques et de préparer le terrain pour des thérapies alternatives, en particulier, la thérapie génique (7), (21).

La mutation la plus courante altère le site donneur d'épissage dans l'intron 4 de FGA, qui cause une afibrinogénémie par activation de nombreux sites cryptiques dans l'ARN messager (27), (28), (31).

En 2001, une autre étude a été menée, toujours par l'équipe de **Neerman Arbez**, ils ont étudié les cas d'une famille avec quatre personnes atteintes d'afibrinogénémie congénitale (deux frères et leurs deux cousins germains) (9). La famille était non consanguine et d'origine suisse. Grâce à une collaboration étroite entre hématologue, généticien et la famille, l'étude d'un marqueur génétique polymorphe, situé dans l'intron 3 du gène codant pour le fibrinogène alpha (*FGA*), a permis de mettre en évidence la présence de délétions homozygotes chez les quatre personnes atteintes de la famille. Les parents, porteurs obligatoires, étaient hétérozygotes pour la délétion. Ils ont ainsi constaté que l'afibrinogénémie héréditaire dans cette famille a été une fois causée par une délétion de la majorité du gène *FGA*. Les quatre malades de cette famille partagent trois allèles mutés (deux différents contribués par les deux mères, un même allèle contribué par les deux pères, et ces trois allèles portent une délétion identique de 11 kilobases d'ADN. Seul l'exon 1 de *FGA* est présent dans l'ADN des patients (le reste du gène est délété). Par contre, les deux autres gènes, *FGB* et *FGG*, codant pour les chaînes bêta et gamma sont intacts.

Ces travaux ont ouvert la voie à de nombreuses autres recherches (28), (29), (32), (33). En premier lieu, le mécanisme moléculaire à l'origine de cette délétion du gène *FGA* a pu être déterminé : la délétion est le résultat d'une recombinaison non-homologue entre deux séquences identiques situées l'une au début du gène *FGA*, l'autre onze kilobases, plus loin dans la région intergénique entre *FGA* et *FGB*. Puis, l'analyse

étendue à d'autres patients (une trentaine de patients ont déjà été étudiés principalement d'origine Caucasienne : Suisse, Française et Belge, mais aussi d'autres origines) a permis d'identifier de nombreuses autres mutations pour l'afibrinogénémie.

En tout, ils ont pu identifier quatorze mutations différentes dans le gène *FGA* et trois dans le gène *FGG*, toutes ces mutations causent une déficience de fibrinogène par une production de chaînes polypeptidiques tronquées.

La conclusion la plus inattendue de ces études est que la majorité des cas d'afibrinogénémie (plus de 80%) est due à des mutations dans un seul gène : *FGA* alors qu'on pourrait s'attendre à une égale implication des trois gènes. D'autres groupes ont bien mis en évidence deux mutations dans *FGB* et une mutation dans *FGG* (29) mais chaque mutation n'était retrouvée que chez un seul patient.

Du point de vue thérapeutique

Le traitement logique de cette affection repose sur l'administration du facteur déficient (le fibrinogène), afin de maîtriser les saignements au moment des épisodes hémorragiques, ou les prévenir lors d'une intervention chirurgicale. Ceci fait appel à l'injection de plasma riches en fibrinogène (plasma frais congelé) (10), (21), (22) ou de fibrinogène purifié viroinactivé (concentrés de fibrinogène), (22), (25), (34) obtenu à partir de plasma humain, ou à défaut du sang total. Ces produits peuvent être administrés en perfusion et actuellement, la perfusion de fibrinogène purifié est le plus indiqué (6). Sa demi-vie est de 3- 4 jours. Il est utilisé sous forme de fraction 1 de Cohen, qui contient 90% du fibrinogène et contient 100- 125 mg de fibrinogène /100 ml. Il est administré à la dose de 1g/10 kg de poids et le taux de fibrinogène capable d'assurer l'effet hémostatique est de 0,6-1 g/ml (20). On arrive facilement à obtenir un taux plasmatique de 2g/l en perfusant 500cc d'une solution de fibrinogène. Les saignements des afibrinogénémies congénitales, qu'ils soient traumatiques ou spontanés, réagissent favorablement à ce traitement substitutif.

On préconise l'injection d'un flacon de fibrinogène concentré tous les mois pendant la première année afin d'éviter les complications hémorragiques.

Mais ce concentré de fibrinogène n'est pas encore disponible à Madagascar et son prix de revient est considérable.

La transfusion de plasma frais ou de sang total constitue alors une autre alternative, mais elle nécessite un plus grand volume par rapport au concentré. En effet, le sang total ne représente qu'un faible apport de fibrinogène, variable suivant les donneurs et un litre de sang peut apporter 2 à 4g de fibrinogène, alors qu'un litre de sang contenant 2g de fibrinogène, une fois dilué dans la masse sanguine de l'enfant (selon la volémie) donne une fibrinémie plus faible mais peut suffire quand même pour éviter les accidents hémorragiques (15). Ce sang total trouve également son indication dans les grandes épisodes hémorragiques car outre l'apport de fibrinogène, il peut compenser la perte globulaire. Son efficacité dépend de la précocité et de la quantité apportée (15). L'enfant rapporté dans cette étude a alors bénéficié de sang total avant son évacuation à Antananarivo, c'est ce qui explique la fausse polyglobulie, lors de son hémogramme réalisé au mois de juillet 2006.

Les risques encourus par cet enfant pour sa prise en charge transfusionnelle ne sont pas minimes. Il pourrait développer des anticorps anti-érythrocytaires dirigés contre les antigènes qu'ils ne possèdent pas ou des anticorps antiplaquettaires ou leucocytaires. Le risque d'immunisation demeure toujours le principal danger encouru par le patient par l'apparition secondaire des anticorps dirigés contre les fibrinogène, si le traitement est le concentré de fibrinogène (20), (21). Ces anticorps anti-fibrinogènes entraîneront une intolérance aux transfusions compliquant encore le traitement et par conséquent, un handicap pour la thérapeutique d'où la nécessité d'une surveillance régulière (20), (34).

Le problème de vaccination de cet enfant a été également évoqué. En effet, devant les hémorragies post injectionnelles, les vaccins administrés par voie parentérale n'ont pas été réalisés. D'où les risques infectieux également encourus par l'enfant. Actuellement, beaucoup d'activités de recherche sur les vaccins par voie orale sont entreprises.

On peut envisager d'administrer presque quotidiennement les vaccins à travers l'alimentation, il s'agit de perspective très intéressante en cours de validation.

La circoncision n'a pas encore été pratiquée chez cet enfant du fait du risque hémorragique, c'est dire l'impact psychologique et social d'une telle pathologie qu'il faut aussi prendre en considération.

Les risques infectieux relatifs à la transfusion ne sont pas non plus à négliger.

Le traitement idéal est représenté par la thérapie génique par une correction au niveau même des gènes anormaux ou absents. Ce traitement permettrait une guérison définitive.

SUGGESTIONS

La mise en place des tests d'hémostase dans les différentes régions du pays permettra d'éviter un déplacement trop loin aux patients ayant des problèmes hémorragiques. Bien que la majorité des centres de santé ne soit pas automatisé, la mise au point des tests d'hémostase de base en technique manuelle est réalisable (35). Elle nécessite une formation adéquate des techniciens locaux.

Toute personne qui saigne, et à plus forte raison un enfant, fait toujours peur. Toute hémorragie anormale devrait toujours être explorée. Ainsi, cette pathologie rentrant dans les maladies hémorragiques mérite d'être diffusée pour être mieux connue.

On doit aussi valoriser la place de l'Association pour les maladies hémorragiques constitutionnelles, afibrinogénémie et hémophilie, afin de :

- faciliter les communications entre médecins, malades, familles et partager leurs expériences respectives surtout dans l'éducation thérapeutique et l'aménagement du mode de vie ;
- de pouvoir organiser ou revendiquer ensemble les intérêts, en particulier la facilitation de l'accès aux traitements substitutifs et le remboursement par la caisse de sécurité sociale des frais médicaux imputables à la maladie.

Une carte ou un certificat attestant du diagnostic (carnet de traitement dans le cas échéant) doit être remis au patient ou à sa famille. Celle-ci doit contenir les informations pour le patient et le professionnel de santé de première ligne et a pour objectif de mieux coordonner les soins en situation d'urgence ou lors d'une consultation non programmée.

La prise en charge des patients afibrinogénémiques doit reposer sur une coopération pluridisciplinaire : hématologiste, pédiatre, odontostomatologiste, chirurgien, réanimateur, généticien. Il ne faut pas non plus omettre d'intégrer les économistes de santé qui représentent les décideurs économiques.

Nous avons rapporté ici le sixième cas identifié jusqu'ici à Madagascar mais il peut en exister d'autres non diagnostiqués. C'est ainsi qu'il faut encourager les études épidémiologiques. En effet, si on connaît le nombre exact par un dépistage systématique, les besoins seront mieux estimés.

Enfin, une étude génétique devrait être réalisée pour comprendre la physiopathologie de la maladie car l'isolement de nombreux villages à Madagascar favorise la consanguinité. Pour cela, la mise en place à plus long terme de laboratoire de génétique devrait être envisagée.

CONCLUSION

L'afibrinogénémie congénitale est considérée dans la littérature comme une pathologie constitutionnelle très rare, due à une perturbation de la troisième phase de la coagulation (fibrinoformation) par absence de production de cette protéine plasmatique. Elle peut se révéler à un stade très précoce de la vie. Les problèmes hémorragiques dominent la vie des patients afibrinogénémiques et sont potentiellement graves, surtout chez l'enfant, si la prise en charge est inadéquate. Or, il s'agit d'une maladie facilement diagnostiquée et ce diagnostic se base sur un bilan d'hémostase perturbé avec un taux normal des facteurs et confirmé par l'absence totale du fibrinogène plasmatique.

Nous avons rapporté ici un nouveau cas malgache d'afibrinogénémie congénitale, le sixième, si le premier fut déjà publié il y a 40 ans. Les examens, nécessaires pour établir le diagnostic sont disponibles à Madagascar et par rapport aux données des autres malades retrouvés jusqu'ici, les progrès résident dans l'amélioration des moyens de diagnostic surtout dans l'automatisation des tests, dans l'utilisation des nouveaux réactifs et dans l'abandon des autres tests qui ne sont pas très sensibles.

Si dans les observations malgaches antérieures, les mécanismes moléculaires à l'origine de l'absence de synthèse de fibrinogène ont été encore inconnus, depuis l'année 1999, de nouvelles découvertes sur les anomalies en cause ne cessent de faire leur apparition, et d'après ces études, la majorité des cas d'afibrinogénémie (plus de 80%) est due à des mutations dans un seul gène : *FGA*. Actuellement, il nous manque ces études génétiques, qui pourront apporter des éclaircissements sur les mécanismes moléculaires de nos patients afibrinogénémiques. Dans les pays développés, ces nouvelles découvertes donnent l'espoir ultime d'une guérison de cette affection par thérapie génique et d'une réalisation d'un diagnostic prénatal.

On peut également ressortir le fait que la notion de consanguinité n'a pas été toujours constante dans l'apparition de cette affection.

La supériorité thérapeutique du traitement substitutif par le fibrinogène purifié sur le sang et même sur le plasma doit être aussi mentionnée. Ce traitement, dans des

cas semblables, a fait ses preuves ailleurs, cependant, le prix de revient considérable en limite l'utilisation dans la pratique courante à Madagascar. Ce qui constitue donc un problème dans la prise en charge de nos patients et illustre la faiblesse des moyens des praticiens d'un pays à ressource limitée.

Bien que rare, cette afibrinogénémie congénitale mérite d'être connue des praticiens pour une éducation et un suivi des personnes atteintes de cette maladie et de leurs familles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gouault M, Heilmann. Aide mémoire d'hémostase. Médecine Sciences, Flammarion, 1999.
2. Lévy JP, Varet B et coll. Physiologie de l'hémostase primaire. Hématologie et transfusion. Paris : Masson, 2001 : 297-300.
3. www.bioforma.net. Hémostase et Thrombose. 2000.
4. Arock M, Pieroni L. L'hémostase. Biologiste et Praticien, 1997 ; 109 : 35-39.
5. Handin R, Lind SE et al. Hemostatic system. Blood principles and practice of hematology. Lippincott Williams & Wilkins, 2003 : 959-981.
6. Demers C et coll. La déficience en facteur I (fibrinogène), une maladie héréditaire de la coagulation du sang. Montréal - Québec. Brochure d'information, 2004 ; 54817.
7. Neerman - Arbez M. Les bases moléculaires de l'afibrinogénémie congénitale. Schweiz Med Forum, 2001 ; 15 : 396-398.
8. Asselta R, Spena S, et al. Analysis of Iranian patients allowed the identification of the first truncating mutation in the fibrinogen B b-chain gene causing afibrinogenemia. Haematologica, 2002 ; 87 : 855-859.
9. Neerman-Arbez M. The molecular basis of inherited afibrinogenaemia. J Thromb Haemost, 2001 ; 86 : 154-163.
10. www.revmed.ch/article.php3. Aspects épidémiologiques, moléculaires, diagnostiques et cliniques des afibrinogénémies constitutionnelles. 2001.

11. Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen H. Hematology : Basic Principles and Practice. Philadelphia : Churchill Livingstone, 4th edition, 2004 .
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Coagulation Testing and General Performance of Coagulation Assays. Pennsylvania – USA : NCCLS document, 3th edition, 1998.
13. Van Cott EM, Laposata M. Coagulation. *In*: Jacobs DS et al. The Laboratory Test Handbook. Cleveland : Lexi-Comp, 2001; 5: 327-358.
14. Dieusaert P. Guide pratique des analyses médicales. Paris : Maloine, 2è édition, 2005 :1126- 1134
15. Dulat Ch, Rakotomanga P, Coulanges P, Rakotoarimanana DR, Randrianasolo JBO. Afibrinogénémie congénitale et familiale, découverte récente de deux nouveaux cas à Madagascar. Arch Inst Pasteur Madagascar, 1984 ; 51 : 269-274.
16. Tovone XG, Rasamoelisoa J, Rabesiaka F, Rakotoarimanana DR. L'afibrinogénémie constitutionnelle à propos d'un cas, Afibrinogénémie congénitale compliquée d'hémorragies cérébrales spontanées : à propos d'un cas. Arch Inst Pasteur Madagascar , 1999 ; 65 : 117-119.
17. Pierchon E, Voelckel EJ. Sur un cas d'afibrinogénémie congénitale. Ann Univ Madagascar Méd, 1967 ; 5 : 155-161.
18. Poli F, Andriamampandry M, Razanamparany M. Trouble constitutionnel de la crase sanguine : un cas d'afibrinogénémie. Ann Univ Madagascar Méd, 1970 ; 57 : 12-13.
19. Peyvandi F, Mannucci PM. Rare coagulation disorders. J Thromb Haemost, 1999 ; 82 : 1207.

20. Ouamar H et coll. Afibrinogénémie congénitale à propos de deux nouvelles observations. Médecine de Maghreb, 1998 ; 71.
21. De Moerloose P, Germanos-Haddad M, Kadri A, Neerman- Arbez A. Aspects épidémiologiques, moléculaires, diagnostiques et cliniques des afibrinogénémies constitutionnelles. Revue Médicale Suisse, 2001 ; 579.
22. Leeners JV, Mossakowski J, Kayser S. Case report of congenital afibrinogenemia. Klin Pediatr, 1995 ; 207 : 34-35.
23. Biswas A C et coll. Congenital afibrinogenemia. Annals of Saudi Medicine, 2000 ; 20 : 3-4.
24. Evron S, Anteby S O et al. Congenital afibrinogenemia recurrent early abortion case report pur. J Obstet Gynecol reprod boil, 1985 ; 5 : 307-311.
25. Mondhiry H, Ehmann WC et al. Congenital afibrinogenemia. Am J Hematol, 1994 ; 46 : 343 - 347.
26. Israels S J, Jones G R et al. Inherited Abnormalities of Fibrinogen. eMedecine, 2005.
27. Neerman-Arbez M, Honsberger A, Antonarakis SE, Morris MA. Deletion of the fibrinogen alpha-chain gene (FGA) causes congenital afibrinogenemia. J Clin Invest, 1999 ; 103 : 215-218.
28. Kant J A, Fornace A J Jr et al. Evolution and organization of the fibrinogen locus on chromosome 4 : gene duplication accompanied by transposition and inversion. USA : Proc Natl Acad Sci, 1985 : 2344-2348.

29. Iida H, Ishii E et al. A case of congenital afibrinogenemia: fibrinogen Hakata, a novel nonsense mutation of the fibrinogen γ -chain gene. J Thromb Haemost, 2000 ; 84 : 49-53.
30. Germanos-Haddad M, De Moerloose P, Neerman- Arbez M. Une nouvelle mutation dans FGG responsable d'une afibrinogénémie chez 7 familles libanaises apparentées. Congrès GEHT, livre des résumés automne, 2001 : 71.
31. Duga S, Asselta R, Santagostino E et al. Missense mutations in the human beta fibrinogen gene cause congenital afibrinogenemia by impairing fibrinogen secretion. Blood, 2000 ; 95 : 1336-1341.
32. Vu, Dung. Quality control of fibrinogen secretion in the molecular pathogenesis of congenital afibrinogenemia. Genève : Ill Th Univ, 2006 : 3782.
33. Asselta R, Duga S, Tenchini ML. The molecular basis of quantitative fibrinogen disorders. J Thromb Haemost, 2006 ; 4 : 2115-2129.
34. Reininger AJ, Reininger CB, Spannagl M et al. Effect of fibrinogen substitution in afibrinogenemia on hemorheology and platelet function. J Thromb Haemost, 1995 ; 74 : 853-858.
35. Rakoto Alson AO, Randriamanantenaso TN et coll. Les tests d'hémostase en méthode manuelle. J Med Ther, 2004 ; 8 : 14-15.

VELIRANO

“ Eto anatrehan’ i ZANAHARY, eto anoloan’ ireo mpampianatra ahy, sy ireo mpiara- mianatra tamiko eto amin’ity toeram-pampianarana ity ary eto anoloan’ny sarin’i HIPPOCRATE,

Dia manome toky sy mianiana aho fa hanaja lalandava ny fitsipika hitandrovana ny voninahitra sy ny fahamarinana eto am-panatontosana ny raharaham-pitsaboana.

Hotsaboiko maimaimpoana ireo ory ary tsy hitaky saran’asa mihoatra noho ny rariny aho, tsy hiray tetika maizina na oviana na oviana ary na amin’iza na amin’iza aho mba hahazoana mizara aminy ny karama mety ho azo.

Raha tafiditra an-tranon’ olona aho dia tsy hahita izay zava-miseho ao ny masoko, ka tanako ho ahy samirery ireo tsiambaratelo aboraka amiko ary ny asako tsy avelako hatao fitaovana hanatontosana zavatra mamofady na hanamorana famitan-keloka.

Tsy ekeko ho efitra hanelanelana ny adidiko amin’ny olona tsaboiko ny anton-javatra ara-pinoana, ara-pirenena, ara-pirazanana, ara- pirehana ary ara-tsaranga.

Hajaiko tanteraka ny ain’olombelona na dia vao notorontoronina aza, ary tsy hahazo mampiasa ny fahalalako ho enti-manohitra ny lalàn’ny maha-olona aho na dia vozonana aza.

Manaja sy mankasitraka ireo mpampianatra ahy aho ka hampita amin’ny taranany ny fahaizana noraisiko tamin’izy ireo.

Ho toavin’ny mpiara-belona amiko anie aho raha mahatanteraka ny velirano nataoko.

Ho rakotry ny henatra sy horabirabian’ireo mpitsabo namako kosa aho raha mivadika amin’ izany.”

PERMIS D'IMPRIMER

LU ET APPROUVE

Le Président de Thèse

Signé : Professeur RASAMINDRAKOTROKA Andry

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Signé : Professeur RAJAONARIVELO Paul

Last name and first name : RAHAJAMANANA Vonintsoa Lalaina

Title of the thesis : A new case of congenital afibrinogenemia in Madagascar.

Classification : Biology

Number of references : 35

Number of tables : 02

Number of pages : 44

Number of figures : 13

SUMMARY

Hemorrhage troubles may be the results of the deficiency or lack of coagulation factors. However hemophilia constitutes the most frequent inherited hemorrhage diseases, some coagulation factors can also miss. It's the case of Congenital afibrinogenemia, a very rare inherited coagulation disorder, characterized by virtual absence of plasma fibrinogen. This study aimed to report and comment on one Malagasy case, an eighteen month old male infant, with Congenital afibrinogenemia, the sixth case reported in Madagascar. The first case was already described in 1967. The studied child showed symptoms of bleeding following injury and the same symptoms in the newborn period at the time of the umbilical cord section. Coagulation profile carried out in the Hematological Paraclinic Unit of HJRA University Hospital, led to the diagnosis with a perturbation of all screening tests. The bleeding test was also abnormal but the platelet count was normal. The diagnosis was confirmed by the absence of the fibrinogen and the normal others specific factor's measures. The consumptive coagulopathy hypothesis was excluded by the negativation of fibrinolysis test. The child received transfusion of fresh frozen plasma in the hemorrhagic episodes. Consanguineous notion was not found between the parents but the fibrinogen concentration was in the lower limit for each of them.

Key-words : afibrinogenemia, fibrinogen, hemorrhage, hemostasis, Madagascar

Director of thesis : Professor RASAMINDRAKOTROKA Andry

Assisted by : Doctor RAKOTOVAO Andriamiadana Luc

Correspondance : Lot III M 27 Bis "A" Ouest Ambohijanahary

Nom et prénoms : RAHAJAMANANA Vonintsoa Lalaina

Titre de la thèse : Un nouveau cas d'afibrinogénémie congénitale à Madagascar.

Rubrique : Biologie

Nombre de références : 35

Nombre de tableaux : 02

Nombre de pages : 44

Nombre de figures : 13

RESUME

Les troubles hémorragiques peuvent être la conséquence d'un déficit en facteurs ou en d'autres éléments intervenants dans l'hémostase. Si l'hémophilie constitue la pathologie hémorragique constitutionnelle la plus fréquente, d'autres facteurs de coagulation peuvent aussi manquer. C'est le cas de l'afibrinogénémie congénitale, une dyscrasie sanguine exceptionnelle, due à un défaut de fibrinogène dans le plasma. Cette étude a eu comme objectif de rapporter et de commenter le cas d'un enfant malgache, un nourrisson âgé de 18 mois, atteint d'afibrinogénémie congénitale, constituant le sixième cas rapporté à Madagascar. Le premier cas fut déjà décrit il y a 40 ans. Cet enfant a présenté un tableau clinique de troubles de l'hémostase post-traumatiques et des antécédents périnataux hémorragiques. En juillet 2006, le bilan d'hémostase réalisé à l'UPFR en Hématologie Joseph Ravoahangy Andrianavalona, par la méthode automatique et manuelle, a permis de conduire au diagnostic avec une perturbation des bilans de base de l'hémostase et un temps de saignement très allongé mais un taux plaquettaire normal. Le diagnostic a été confirmé par l'absence de fibrinogène lors de son dosage et la normalité des dosages spécifiques des autres facteurs de la coagulation. L'hypothèse d'une coagulation intravasculaire disséminée a été écartée par la négativité du dosage des PDF et la recherche des D-dimères. L'enfant a bénéficié de plasma frais congelé comme traitement. La notion de consanguinité n'a pas été retrouvée chez les parents mais le dosage de fibrinogène fonctionnel se trouvait à la limite inférieure de la normale pour chacun des parents.

Mots-clés : afibrinogénémie, fibrinogène, hémorragie, hémostase, Madagascar

Directeur de thèse : Professeur RASAMINDRAKOTROKA Andry

Rapporteur de thèse : Docteur RAKOTOVAO Andriamiadana Luc

Adresse de l'auteur : Lot III M 27 Bis « A » Ouest Ambohijanahary