

DEFICIT CONGENITAL EN FACTEUR XIII CHEZ LA FEMME ENCEINTE

CONGENITAL FACTOR XIII DEFICIENCY IN PREGNANT WOMEN

H. GASSARA ^{1,3,*}, M. MEDHAFFAR ^{2,3}, F. KHANFIR ^{1,3}, I. FRIKHA ^{2,3},
M. ELLOUMI ^{2,3} ET K. CHAABANE ^{1,3}

1 : Service de Gynécologie, CHU Hédi Chaker Sfax- Tunisie

2 : Service d'hématologie Clinique CHU Hédi Chaker Sfax-Tunisie

3 : Faculté de Médecine de Sfax -Université de Sfax- Tunisie

*e-mail de l'auteur correspondant : drgassara_h@yahoo.fr

Résumé

Le déficit congénital en facteur XIII de la coagulation est une affection hémorragique héréditaire à transmission autosomique récessive. Elle s'exprime à l'état homozygote ou double hétérozygote par un taux de facteur XIII plasmatique inférieur à 1%, responsable du syndrome hémorragique. Une hémorragie à la chute du cordon ombilicale, quasi constante, est très évocatrice. L'hémorragie cérébro-méningée, plus rare, est souvent fatale. En plus des ménorragies, les femmes en âge de procréation, et en l'absence d'un traitement prophylactique par des concentrés en facteur XIII, sont incapables de mener à terme une grossesse. Ces femmes courent un risque d'avortement précoce dans 68% des cas, d'accouchement prématuré dans 28% des cas et d'hémorragie du post-partum dans 25% des cas.

Mots clés : Facteur XIII ; Déficit ; Femme ; Grossesse.

Abstract

Factor XIII deficiency is an autosomal recessive congenital bleeding disease. Homozygote and double Heterozygote have plasmatic Factor XIII activity less than 1%, responsible of bleeding syndrome. Umbilical bleeding is the most common and evocative symptom. Intracranial hemorrhage is rare and usually fatal. In addition to menorrhagia, pregnant women, without a prophylactic treatment by factor XIII concentrates, have a risk of miscarriage in 68%, a premature delivery in 28% and post-partum hemorrhage in 25% of cases.

Keywords: Factor XIII ; Deficiency ; Women ; Pregnancy.

ملخص

يعتبر العجز الخلقي للعامل الثالث عشر من تجلط الدم هو اضطراب نزيفي وراثي مع تنقل متنحية وراثية. يعبر عنها في حالة متماثلة اللواقح أو مزدوجة متموجة من قبل عامل XIII البلازما مستوى > 1% و المسؤولية عن متلازمة النزفية. يعتبر النزيف حين سقوط الحبل السري، ثابتاً تقريباً و مثير جداً للتشخيص غالباً ما يكون النزيف الدماغى النخاعي، الأكثر ندرة، قاتلاً. وبالإضافة إلى غزارة الطمث، فإن النساء في سن الإنجاب، وفي غياب العلاج الوقائي بمركبات العامل الثالث عشر، غير قادرين على إكمال الحمل. هؤلاء النساء هن معرضات للإجهاض المبكر في 68% من الحالات، الولادة قبل الأوان في 28% من الحالات ونزيف ما بعد الولادة في 25% من الحالات.

الكلمات المفتاحية: العامل الثالث عشر من تجلط الدم ; العجز ; الأنثى ; الحمل.

INTRODUCTION

Le déficit congénital en facteur XIII de la coagulation a été rapporté pour la première fois en 1960 par Duckert et al. En Suisse [1]. Il s'agit d'une affection autosomique récessive rare s'exprimant à l'état homozygote ou double hétérozygote par un taux plasmatique de facteur XIII inférieur à 1UI/dL, responsable d'un syndrome hémorragique précoce dès les premiers jours de la naissance notamment une chute hémorragique du cordon ombilicale très évocatrice [2]. Les saignements intra-crâniens sont moins fréquents mais souvent fatales [2]. En plus du syndrome hémorragique, le déficit en facteur XIII est responsable chez la femme enceinte d'avortements à répétition [3].

PHYSIOPATHOLOGIE

Le facteur XIII plasmatique, appelé encore facteur de stabilisation de la fibrine, est un zymogène composé de deux polypeptides, les sous-unités A et B, associés de façon non covalente pour former un complexe tétramérique A₂B₂ [4]. Sous l'action de la thrombine, du calcium et du fibrinogène, le polypeptide B₂ est libéré faisant apparaître l'enzyme active A'₂ ou XIIIa transformant les monomères de fibrines solubles en polymères de fibrines insolubles; ce qui améliore la stabilité mécanique et biochimique du caillot [5].

Le déficit en facteur XIII empêche la polymérisation des monomères de fibrines. Le caillot devient instable et rapidement dégradable, ce qui est à l'origine d'un syndrome hémorragique [1].

En plus de son rôle dans la coagulation, le facteur XIII joue un rôle dans la cicatrisation des plaies [2] et chez la femme, un rôle dans la nidation de l'ovule fécondé [3].

EPIDEMIOLOGIE

Le déficit congénital en facteur XIII est une affection génétique très rare. C'est le plus rare des déficits en facteurs de la coagulation avec une prévalence estimée à 1 pour 2-3 millions d'habitants [6]. En Tunisie, nous n'avons pas une estimation réelle de la fréquence de cette affection mais nous citons une première série rapportée par Medhaffar et al. [7] colligeant dix cas appartenant à sept familles du sud tunisien puis une deuxième série rapportée par Maaloul et al. [8] colligeant sept cas appartenant à cinq familles du sud tunisien.

ASPECTS CLINIQUES

Syndrome hémorragique :

Le syndrome hémorragique, du déficit en facteur XIII survient souvent à l'état homozygote ou double hétérozygote avec un taux de facteur XIII < 1UI/dL, les hétérozygotes sont asymptomatiques [1]. Il est plus fréquent dans les populations ayant une forte consanguinité [9]. Les patients avec un taux de facteur XIII ≥ 30 UI/dL sont asymptomatiques, ceux avec un taux compris entre 5 et 30 UI/dL peuvent présenter une symptomatologie hémorragique mineure spontanée ou post-traumatique [10]. Toutefois, des hémorragies sévères et précoces à la chute du cordon ont également été rapportées [10].

Le syndrome hémorragique d'expression variable, est souvent d'apparition tardive par rapport à un traumatisme (6 à 48heures). Le saignement du cordon ombilical, noté dans 87 à 100% des cas, est le saignement le plus fréquent et le plus caractéristique de la maladie [6]. Les hémorragies intracrâniennes sont plus rares, rapportés dans 20% à 30% des cas, mais sont associées à une forte mortalité et morbidité [6]. D'autres manifestations hémorragiques peuvent se voir dans 30 à 90% des cas telles que les hématomes sous-cutanés, les hématomes intra-musculaires et les ménorragies chez les femmes en âge de procréation [6]. Les saignements muqueux à type d'épistaxis, gingivorragies, hématuries ou hémorragies digestives sont plus rares [6]. Des formes moins sévères ont également été décrites, révélées par des saignements post-chirurgicaux.

Trouble de la cicatrisation des plaies :

En plus des manifestations hémorragiques, le déficit congénital en facteur XIII est caractérisé par une anomalie de la cicatrisation des plaies traumatiques ou même chirurgicales donnant un aspect de cicatrice chéloïde [11].

Déficit en facteur XIII chez les femmes:

Les ménorragies constituent une des manifestations hémorragiques habituelles du déficit en facteur XIII chez les femmes et sont rapportées dans 30 à 60% des cas [6].

En plus, les femmes enceintes sont incapables de mener à terme une grossesse avec un risque d'avortement dans 66% des cas selon la méta-analyse de Sharief et al. [12], dont 25 % avaient des avortements à répétition. La majorité de ces

avortements survenaient avant 18 semaines d'aménorrhée.

Après 24 semaines d'aménorrhée, un saignement pré-partum a été rapporté dans près de 7 % des cas, même chez les femmes sous traitement prophylactique par des concentrés de facteur XIII [12]. Le risque d'accouchement prématuré par décollement placentaire est plus important de l'ordre de 28 % avec un risque accru de mortalité néonatale par prématurité [12].

L'accouchement se fait normalement par voie basse en dehors d'un saignement en pré-partum ou d'une indication autre à la césarienne [12].

L'hémorragie du post-partum (survenue dans les 24 heures de la délivrance) n'est pas négligeable et est rapportée dans 25% des grossesses dont la moitié ne recevait pas de prophylaxie [12].

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le déficit en facteur XIII devra être suspecté sur l'existence d'une symptomatologie hémorragique évocatrice, qu'il faut obligatoirement chercher à l'interrogatoire notamment dans un contexte de chirurgie, avec absence d'anomalies au bilan standard de l'hémostase [13]. Le dosage du facteur XIII peut se faire par une méthode semi-quantitative qui est le test de dissolution du caillot de fibrine dans une solution d'urée 5M ou d'acide monochloracétique à 1 %. Ça consiste à déterminer la plus grande dilution du plasma pour laquelle le caillot, obtenu par action de la thrombine et du calcium sur du fibrinogène exempt de facteur XIII, reste insoluble. Ce test n'est cependant positif que chez les sujets ayant un taux de F XIII < 1UI/dL [2]. Le diagnostic de ce déficit est confirmé par la mesure de l'activité enzymatique du Facteur XIII (méthode immunologique) [13]. Le dosage enzymatique des sous-unités A et B permettrait aussi de porter le diagnostic et de classer le type du déficit en type I (déficit isolé en sous-unité B), type II (déficit isolé en sous-unité A) ou type III (déficit combiné des deux sous-unités A et B) [14]. Tous les patients suivis à Sfax avaient un déficit isolé en sous-unité A, et ont été classés ainsi en déficit type II [7], déficit le plus fréquent selon la littérature [6].

Le diagnostic peut également être fait par biologie moléculaire. Les gènes des sous-unités A et B sont situés respectivement sur les chromosomes 6 et 1 [15]. Les premières mutations de la sous-unité A ont été rapportées par Board et Kamura en 1992 [16]. A Sfax, et pour les patients du sud tunisien, le travail de Louhichi et al. [17] a permis de mettre en

évidence deux types de mutations : mutation c.869insC et transition c.1226G>A.

TRAITEMENT

Les concentrés en facteur XIII (plasmatiques ou recombinants) constituent le traitement de choix du déficit congénital en facteur XIII [3,12]. En l'absence de ces concentrés, le traitement reposerait sur les Cryoprécipités ou le plasma frais congelé (PFC) [3]. En Tunisie et particulièrement à Sfax, le PFC est le traitement préconisé pour nos patients. Le traitement d'un épisode hémorragique nécessite un apport de 10 à 20 UI/kg de poids voir 30 à 50 UI/kg en cas d'hémorragie cérébro-méningée mettant en jeu le pronostic vital [6].

Compte tenu de la longue demi-vie du facteur XIII in vivo (5 à 10 jours) et du faible taux nécessaire (environ 2 à 15 UI/dL) pour contrôler un saignement [17], un traitement prophylactique mensuel par 10 à 40 UI/kg de poids a été recommandé chez les patients ayant des saignements à répétition ou des saignements graves [6].

Chez la femme enceinte, une prophylaxie est obligatoire pour mener à terme une grossesse et prévenir le risque d'avortement précoce, d'accouchement prématuré et des saignements durant le travail et en post-partum. Il n'y a pas de consensus clair concernant l'apport optimal en concentré de facteur XIII durant la grossesse. Le schéma le plus recommandé est le suivant : une dose de 250UI/semaine jusqu'à la 23^{ème} semaine pour éviter un avortement précoce, puis cette dose est augmentée à 500 UI/semaine. Pour le travail et l'accouchement, une méga-dose de 1000 UI est administrée pour éviter l'hémorragie du post-partum [18,19].

CONCLUSION

Le déficit congénital en facteur XIII de la coagulation est une maladie congénitale rare exposant à un risque hémorragique précoce chez le nouveau né et un risque grave et souvent mortel par hémorragie cérébro-méningée. En plus des ménorragies des filles pubères, les femmes enceintes courent un risque important d'avortements précoces, d'accouchements prématurés par décollement placentaire, et d'hémorragie du post-partum. Un traitement prophylactique par des concentrés en facteur XIII ou, à défaut, par du PFC, dont l'objectif est de maintenir un taux plasmatique en facteur XIII entre

3 et 10%, est nécessaire pour mener à terme une grossesse. Au moment de l'accouchement, de fortes doses sont nécessaires pour prévenir les hémorragies du post-partum. Cette situation alarmante impose une coopération entre les différents intervenants gynécologues, hématologues, anesthésistes et biologistes pour assurer la prise en charge de ces femmes enceintes portant un déficit congénital en facteur XIII.

RÉFÉRENCES

- [1] Duckert F, Jung E, Shmerling D. A hitherto undescribed congenital haemorrhagic diathesis probably due to fibrin stabilizing factor deficiency. *Thromb Diath Haemorrh.* 1960 ; 5: 179-186.
- [2] Denninger MH, Huisse MG. Affections hémorragiques par anomalies congénitales ou acquises de la coagulation (en dehors de l'hémophilie et de la maladie de Willebrand). *Encycl. Med. Chir. Paris, Sang.* 1985 ; 13021: C11.
- [3] Kobayashi T, Terao T, Kojima T, Takamatsu J, Kamiya T, Saito H. Congenital factor XIII deficiency with treatment of factor XIII concentrate and normal vaginal delivery. *Gynecol Obstet Invest.* 1990 ; 29: 235-238.
- [4] Katona E, Haramura G, Karpati I, Fachel J, Muszbek L. A simple, quick one-step ELISA assay for the determination of complex plasma factor XIII. *Thromb Haemost.* 2000 ; 83: 268-273.
- [5] Penzes K, Vezina C, Bereczky Z, et al. Alloantibody developed in a factor XIII A subunit deficient patient during substitution therapy; characterization of the antibody. *Haemophilia.* 2016 ; 22: 268-275.
- [6] Anwar R, Miloszewski KJ. Factor XIII deficiency. *Br J Haematol.* 1999 ; 107: 468-484.
- [7] Medhaffar M, Elloumi M, Guermazi S, Kalle C, Mseddi S, Bellaaj H, et al. Congenital factor XIII deficiency in the south of Tunisia. *Pathol Biol.* 2006 ; 54: 349-352.
- [8] Maaloul. I, Medhaffer. M, Louhichi. N, Krichen I, Alibi S, Kmiha S, et al. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017 ; 28: 485-9.
- [9] Naderi M, Alizadeh S, Kazemi A, Tabibian S, Zaker F, Bamedi T et al. Central nervous system bleeding in pediatric patients with factor XIII deficiency: a study on 23 new cases. *Hematology.* 2015 ; 20: 112-118.
- [10] Menegatti M, Palla, R, Boscarino M, Bucciarelli P, Muszbek L, Katona E, et al. Minimal factor XIII activity level to prevent major spontaneous bleeds. *J Thromb Haemost.* 2017 ; 15: 1728-1736.
- [11] Dupoirieux J, Fitoussi PS, Renard X. Le déficit congénital en facteur stabilisant de la fibrine (Facteur XIII). *Press Med.* 1976 ; 5: 2941-2943.
- [12] Sharief L.A.T, Kadir RA. Congenital factor XIII deficiency in women : a systemic review of littérature. *Haemophilia.* 2013 ; 19: 349-357.
- [13] Bader-Meunier B, Dreyfus M. Exploration des troubles de l'hémostase de l'enfant (en dehors de la période néonatale). *Arch Pediatr.* 1999 ; 6: 1086-1091.
- [14] Izumi T, Hashiguchi T, Castamant G, Tosetto A, Rodeghiero F, Girolami A. Type I factor XIII deficiency is caused by a genetic defect of its b subunit : insertion of triplet AAC in Exon III leads to premature termination in the second Sushi domain. *Blood.* 1996 ; 87: 2769-2774.
- [15] Ichinose A, Souri M, Izumi T, Takahashi N. Molecular and genetic mechanisms of factor XIII A subunit deficiency. *Semin Thromb Haemost.* 2000 ; 26: 5-10.
- [16] Board P, Cogan M, Miloszewski K. identification of a point mutation in factor XIII A subunit deficiency. *Blood.* 2000 ; 80: 937-941.
- [17] Louhichi N, Medhaffar M, Hadjsalem I, Kkaouer-Rebai E, Fendri-Kriaa N, Kanoun H, et al. Congenital factor XIII deficiency caused by two mutations in eight Tunisian families: molecular confirmation of a founder effect. *Ann Hematol.* 2010 ; 89: 499-504.
- [18] Asahina T, Kobayashi T, Takeuchi K, Kanayama N. Congenital blood coagulation factor XIII deficiency and successful deliveries : a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2007 ; 62: 255-260.
- [19] Peyvandi F, Bidlingmaier C, Gargiola I. Management of pregnancy and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Semin Fetal neonatal Med.* 2011 ; 16: 311-317.