

A PROPOS D'UN CAS

Déficit constitutionnel en Facteur X : A propos d'un cas

Constitutional Factor X deficiency: A case report

Hager Zarrouk¹
Hamida Jouini¹
Hajer Blaiti²
Khadija Boussetta³
Mehdi Trifa²
Nour El Houda Toumi¹

¹ Laboratoire Hématologie,
Hôpital d'Enfants Béchir
Hamza de Tunis, Tunisie.

² Service Anesthésie-
Réanimation, Hôpital d'Enfants
Béchir Hamza de Tunis. Tunisie.

³ Service Pédiatrie B, Hôpital d'Enfants
Béchir Hamza de Tunis. Tunisie.

Auteur correspondant :

Dr Hager Zarrouk, AHU

Adresse

Laboratoire d'hématologie
Hôpital d'enfants Bechir Hamza
de Tunis.

Adresse ecourriel

zarroukhager@gmail.com

Résumé

Le déficit constitutionnel en facteur X représente 8% de l'ensemble des troubles rares de la coagulation pouvant se compliquer d'hémorragie intracrânienne. Notre objectif est de souligner l'importance de la prise en charge diagnostique, thérapeutique et prophylactique de ce trouble rare de la coagulation. Nous rapportons le cas d'un nouveau-né, de sexe féminin, admis pour prise en charge d'une hémorragie intracrânienne survenue spontanément à J8 de vie. Le bilan d'hémostase a montré un taux de prothrombine abaissé à 14%, un temps de céphaline avec activateur allongé (62,9 secondes), une concentration en fibrinogène et un temps de thrombine normaux (2,25 g/L, 16 secondes). Le dosage des facteurs de la coagulation de la voie commune a montré un déficit isolé, sévère en facteur X (< 1%). Il s'agit du premier enfant issu d'un mariage consanguin de deuxième degré. Un déficit hétérozygote a été mis en évidence chez le père. Le bilan d'hémostase chez la mère, réalisé à 8 jours post partum, était normal. Ce bilan n'a pas pu être contrôlé à distance de l'accouchement.

A l'âge de 2 mois et 20 jours, le nourrisson a été réhospitalisé pour récurrence de l'hémorragie intracrânienne. Il a été opéré en neurochirurgie pour évacuation des hématomes cérébraux mais il était décédé dans les jours suivants.

Ce cas illustre l'importance de l'étude familiale pour le diagnostic du déficit en facteur X ainsi que la gravité des signes hémorragiques au cours de ce déficit.

Mots-clés : Hémorragies intracrâniennes ; déficit en facteur X ; nourrisson, nouveau-né.

Abstract

Constitutional factor X deficiency accounts for 8% of all rare coagulation disorders and can lead to intracranial hemorrhage. Our aim is to highlight the importance of diagnostic, therapeutic, and prophylactic management of this rare coagulation disorder.

We report the case of a female neonate admitted for the management of spontaneous intracranial hemorrhage at 8 days of age. Hemostasis tests revealed a prothrombin level of 14%, a prolonged partial thromboplastin time (62.9 seconds), normal fibrinogen level and thrombin time (2.25 g/L, 16 seconds). A common pathway coagulation factor assay showed an isolated, severe factor X deficiency (<1%). This was the first child from a second-degree consanguineous marriage. The father was diagnosed with a heterozygous deficiency. The mother's hemostasis test, performed 8 days postpartum, was normal. It was not possible to check her coagulation status remotely after delivery.

At the age of 2 months and 20 days, the infant was re-admitted for recurrence of intracranial hemorrhage. She underwent neurosurgical evacuation of the cerebral hematoma but died a few days later.

This case illustrates the importance of a family history of factor X deficiency, as well as the seriousness of hemorrhagic signs in the course of this deficiency.

Key words : Intracranial Hemorrhages, Factor X Deficiency, Infant, Newborn.

INTRODUCTION

Le déficit constitutionnel en facteur X (FX) représente environ 8% de l'ensemble des troubles rares de la coagulation. Il est dû à une anomalie du gène *F10* localisé au niveau du bras long du chromosome 13, responsable d'une baisse de l'activité coagulante du facteur X (FX :C) (1). Le taux de FX:C est bien corrélé à la sévérité du syndrome hémorragique (2). Ainsi, on distingue trois groupes de déficits : le déficit léger le plus souvent asymptomatique (FX:C > 40 %), le déficit modéré associé à des saignements spontanés mineurs (FX:C 10-40 %) et le déficit sévère associé à des saignements spontanés majeurs (FX:C < 10 %) (3,4). La forme hétérozygote est la plus fréquente, sa prévalence mondiale avoisine 1/500. Au cours de cette forme, le taux du FX :C est supérieur à 30% et elle est généralement asymptomatique ou paucisymptomatique (5). La forme la plus grave de la maladie résulte d'une atteinte homozygote ou hétérozygote composite. Elle est rare et sa prévalence mondiale est estimée à 1 : 1 000 000. Cette fréquence est 8 à 10 fois plus importante dans les régions avec un taux de consanguinité élevé (1). Le déficit homozygote en FX serait associé à une tendance hémorragique plus sévère que les déficits en autres facteurs de coagulation (4). L'hémorragie intracrânienne (HIC) est l'une des complications les plus redoutées de cette maladie. Elle survient chez 9 à 26 % des sujets déficitaires en FX, principalement au cours du premier mois de vie et souvent en l'absence d'un traumatisme antérieur (6). Notre objectif est de souligner l'importance de la prise en charge diagnostique, thérapeutique et prophylactique de ce trouble rare de la coagulation.

Présentation du cas clinique

Nous rapportons le cas d'un nouveau-né, de sexe féminin, admis pour prise en charge d'une HIC spontanée survenant à J8 de vie. Les parents ont consulté aux urgences à la suite d'un épisode de vomissement avec hypotonie et refus de téter. L'échographie transfontanelle a objectivé une HIC. L'hémogramme a révélé une anémie à 5,8 g/dL, normocytaire (volume globulaire moyen = 105 fL), normochrome (concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine = 35%), arégénérative (réticulocytes = 38 000/mm³) sans autres anomalies. Le bilan d'hémostase a montré un taux de prothrombine (TP) abaissé à 14%, un temps de céphaline avec activateur (TCA) allongé à 62,9 secondes (témoin = 33 secondes), une concentration en fibrinogène à 2,25 g/L et un temps de thrombine à 16 secondes (témoin = 16,7 secondes). L'indice de Rosner était à 11%. L'hypothèse d'une hypovitaminose K a été éliminée puisque l'enfant a eu deux doses de vitamine K (à la naissance et à J7 de vie). Le bilan hépatique était normal (aspartate-amino-transférases = 26,4 UI/L, alanine-amino-transférases =

17,9 UI/L, gamma-glutamyl transférase = 73 UI/L, phosphatase alcaline = 114 UI/L). Le dosage des facteurs de la coagulation de la voie commune a montré un déficit isolé et sévère en FX avec un taux inférieur à 1% même après les dilutions aux 1/20, 1/40 et 1/80 (valeurs normales du FX chez le nouveau-né : 46-75%). L'HIC a été jugulée grâce à la transfusion de concentrés de globules rouges (20 mL/Kg) et de trois perfusions de concentrés de complexe prothrombinique (CCP) 40 UI/Kg espacées de 48 heures. Au bout de 12 jours, la patiente a été mise sortante après éducation des parents et avec un rendez-vous pour contrôle dans un mois.

L'enquête familiale n'a pas retrouvé d'antécédents familiaux de syndrome hémorragique. La grossesse a été menée à terme et il n'y a pas eu de saignements à la chute du cordon ombilical. Il s'agit du premier enfant issu d'un mariage consanguin de deuxième degré. Le TP du père était à 64,9%, TCA à 31,5 secondes (témoin = 33 secondes) et FX à 53,8% (VN: 60-140%) en faveur d'une forme hétérozygote. Le bilan d'hémostase chez la mère, 8 jours en post partum, a montré un TP à 69,3%, TCA à 29,5 secondes (témoin = 33 secondes) et FX à 86,5% (VN: 60-140%). Un contrôle du taux de facteur X a été prévu à deux mois du post partum.

À l'âge de 2 mois et 20 jours, le nourrisson a été réhospitalisé à la suite de trois épisodes de vomissements suivis d'un état de mal convulsif dans un contexte d'apryxie traité par une dose de phénytoïne (20 mg/Kg). Le scanner cérébral a objectivé une HIC massive. Le nourrisson a été transfusé avec un concentré de globules rouges, du plasma frais congelé (PFC) et du CCP (70 UI/Kg). Le TP de contrôle était à 67%, et l'hémoglobine à 10,8 g/dL. Elle a été opérée en neurochirurgie pour évacuation des hématomes cérébraux. Elle est décédée dans les jours suivants par choc hémorragique. Après le décès du nourrisson, la mère n'est plus revenue au laboratoire.

DISCUSSION

Le FX activé joue un rôle pivot dans la cascade de la coagulation en intervenant dans les trois voies: intrinsèque, extrinsèque et commune. En effet, il constitue la principale sérine protéase activant la prothrombine en thrombine en présence du facteur V activé, des phospholipides et du calcium. L'activation du FX est considérée comme la première étape de la voie commune aboutissant à la formation de fibrine. Cette activation du FX peut se produire par la voie intrinsèque ou extrinsèque. En cas de déficit en FX, les deux voies seront défectueuses et ne pourront pas aboutir à la génération de thrombine indispensable pour la fibrinoformation (7). En absence d'antécédents familiaux de saignements, la majorité des sujets déficitaires en FX sont diagnostiqués suite à un premier épisode hémorragique (8). Les signes les plus fréquents sont les hémorragies cutané-

muqueuses, les ecchymoses, les hématomes, les épistaxis, les gingivorragies, les ménorragies et les hémarthroses (9). Toutefois, les patients atteints d'un déficit sévère en FX développent des syndromes hémorragiques graves dès le premier mois de vie. Il s'agit typiquement de saignements à la chute du cordon ombilical, de saignements gastro-intestinaux et d'HIC (9). Au cours des troubles de la coagulation, l'HIC survient généralement à la suite d'un traumatisme. Cependant, chez les patients atteints de déficit constitutionnel en FX, l'HIC est spontanée et représente le syndrome hémorragique sévère le plus fréquent (4).

Chez notre patiente, l'HIC était la manifestation inaugurale, survenue spontanément à J8 de vie et ayant récidivé au cours du troisième mois de vie. En effet, dans le cas du déficit en FX, l'HIC peut être le symptôme inaugural de la maladie notamment dans les formes les plus sévères et survient essentiellement pendant la période néonatale (1, 9). Dans certains cas, elle peut se manifester plus tardivement (10) ou plus précocement pendant la vie intra-utérine en entraînant la mort fœtale (11). La récurrence de l'HIC a déjà été rapportée plusieurs fois dans la littérature (12- 14).

La prise en charge diagnostique et thérapeutique d'un déficit sévère en FX notamment chez un nouveau-né est un défi vu la rareté et les particularités de cette anomalie. En effet, la combinaison de la gravité, de la précocité et de la récurrence des symptômes distingue le déficit en FX de la plupart des autres déficits. Ces derniers peuvent être diagnostiqués dans l'enfance suite à des épisodes hémorragiques mineurs ou d'hémorragies post-chirurgicales (15). Une thérapie substitutive rapide et efficace est cruciale au cours de la prise en charge d'une hémorragie sévère secondaire à un déficit en FX. L'objectif du traitement substitutif est de ramener le FX:C à 10-20 %, en l'augmentant idéalement à > 40 % (4). Le retard de traitement ou une substitution inadéquate en FX peut entraîner des retards de développement, des handicaps musculo-squelettiques ou le décès (4). Les produits de substitution sont le concentré de FX dérivé du plasma, le CCP et le PFC (4). Le concentré de FX a fait ses preuves dans la prise en charge thérapeutique et prophylactique des patients âgés de plus de 12 ans mais aussi des nourrissons et des nouveau-nés (16,17). En Tunisie, le concentré en FX n'étant pas disponible, le choix est limité au CCP en première intention et au PFC en seconde intention. Ce dernier est moins efficace en termes de substitution en FX et nécessiterait de transfuser des volumes importants avec un risque d'œdème pulmonaire lésionnel ou de surcharge volumique et d'allergies. En outre, le PFC serait associé au développement d'inhibiteurs au cours des troubles rares de la coagulation (4). Quant au CCP, son inconvénient majeur est le risque thrombotique (1, 4).

Compte tenu du risque de saignements spontanés, précoces, graves et récurrents, le traitement substitutif prophylactique est capital au cours du déficit constitutionnel en FX. Il permettrait de réduire la mortalité en particulier durant la première année de vie (4). Une dose prophylactique de 50-70 UI/Kg de CCP administrée une à deux fois par semaine serait efficace chez les nouveau-nés et les jeunes enfants atteints de déficit sévère en FX avec antécédents d'HIC, d'hémorragie à la chute du cordon ombilical et d'hémarthroses (1). Néanmoins, les modalités du traitement substitutif et prophylactique ne font pas encore l'objet d'un consensus international (8). Les personnes ayant des taux de FX très bas, ou des antécédents hémorragiques sévères dans les premières semaines de vie ou certaines mutations devraient bénéficier d'une prophylaxie (8). En effet, certaines mutations seraient associées à certains phénotypes cliniques telles que les mutations Gly380Arg, IVS7-1G > A et Tyr163delAT fréquentes au cours de l'HIC (9). Vu que les taux de morbidité et de mortalité dus à l'HIC sont élevés (4,7,18), ce syndrome hémorragique grave pourrait justifier le génotypage *F10*. Ce génotypage permettrait d'orienter le conseil génétique et le diagnostic prénatal lors des grossesses ultérieures dès 10-12 semaines d'aménorrhée (19).

Dans les pays où le génotypage *F10* n'est pas disponible, l'étude familiale et le dosage du FX chez les parents sont primordiaux. Face à un déficit sévère en faveur d'une forme homozygote ou hétérozygote composite, il ne faut pas hésiter à reconstruire un taux du FX initialement normal chez la mère. En effet, le taux de FX augmente pendant la grossesse et atteint un premier pic de 163% à la 30^{ème} semaine. Un deuxième pic à 173% est observé 144 heures après l'accouchement. Ce taux rejoint les valeurs normales à partir de la sixième semaine en post-partum (20).

Dans les familles où les deux parents sont déficitaires en FX, la grossesse et l'accouchement doivent être pris en charge de manière à minimiser le risque hémorragique chez la mère et l'enfant. Même si le taux de FX augmente pendant la grossesse, le dosage de FX:C est recommandé avant l'accouchement chez une femme hétérozygote susceptible de présenter un saignement excessif. Un dosage de FX:C devrait être réalisé à partir du sang du cordon à la naissance et doit être contrôlé au-delà de six mois chez l'enfant. A cause de la fréquence de l'HIC chez les nouveau-nés, le scanner cérébral est recommandé même si le patient est sous prophylaxie substitutive (5).

CONCLUSION

Le déficit constitutionnel en FX se distingue des autres troubles rares de la coagulation par la précocité, la gravité et le caractère spontané des manifestations hémorragiques. Ce déficit est particulièrement dangereux pen-

dant les premiers mois de vie. En effet, il peut entraîner des complications graves voire mortelles. Ce cas illustre l'importance de l'exploration étiologique de l'HIC pen-

dant la période néonatale et l'importance de l'étude familiale face au déficit en FX notamment dans les pays ne disposant pas du génotypage *F10*.

REFERENCES

1. Peyvandi F, Auerswald G, Austin SK, Liesner R, Kavakli K, Álvarez Román MT, *et al.* Diagnosis, therapeutic advances, and key recommendations for the management of factor X deficiency. *Blood Reviews* 2021;50:100833. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100833>.
2. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, *et al.* Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2012;10:615–621. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04653.x>.
3. Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PHB, Lee CA, Tripodi A, Srivastava A, *et al.* Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *J Thromb Haemost* 2012;10:1938–1943. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04844.x>.
4. Tarantino MD. Occurrence and management of severe bleeding episodes in patients with hereditary factor X deficiency. *Haemophilia* 2021;27:531–543. <https://doi.org/10.1111/hae.14223>.
5. Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, *et al.* The rare coagulation disorders—review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004;10:593–628. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2004.00944.x>.
6. Mishra P, Naithani R, Dolai T, Mahapatra M, Dixit A, Seth T, *et al.* Intracranial haemorrhage in patients with congenital haemostatic defects. *Haemophilia : The Official Journal of the World Federation of Hemophilia* 2008;14:952–955. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01814.x>.
7. Camire RM. Blood coagulation factor X: molecular biology, inherited disease, and engineered therapeutics. *J Thromb Thrombolysis* 2021;52:383–390. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02456-w>.
8. Rauch R, Girisch M, Wiegand G, Schroeder W, Hofbeck M, Welisch E, *et al.* Factor X deficiency and intracranial bleeding: who is at risk? *Haemophilia* 2011;17:759–63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02591.x>.
9. Herrmann FH, Auerswald G, Ruiz-Saez A, Navarrete M, Pollmann H, Lopaciuk S, *et al.* Factor X deficiency: clinical manifestation of 102 subjects from Europe and Latin America with mutations in the factor 10 gene. *Haemophilia* 2006;12:479–489. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01303.x>.
10. Diesch T, von der Weid NX, Schifferli A, Kühne T. Intracranial Hemorrhage as the First Manifestation of Severe Congenital Factor X Deficiency in a 20-Month-Old Male: Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:1300–1304. <https://doi.org/10.1002/pbc.25966>.
11. Krumb E, Mehta N, Hutchinson C, Jradeh B, Jaslowska E, Gomez K, *et al.* Postmortem diagnosis of severe factor X deficiency in a fetus with intracranial hemorrhage resulting in intrauterine death. *J Thromb Haemost* 2023;21:3501–3507. <https://doi.org/10.1016/j.jth.2023.08.027>.
12. Sandler E, Gross S. Prevention of recurrent intracranial hemorrhage in a factor X-deficient infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992;14:163–165. <https://doi.org/10.1097/00043426-199205000-00012>.
13. Garg M, Ramzan M, Kumawat A, Mittal J, Katewa S, Gupta P. Severe Factor X Deficiency Presenting as Febrile Seizure in an Infant. *J Pediatr Hematol Oncol* 2020;42:e511–2. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001453>.
14. Sumer T, Ahmad M, Sumer NK, Al-Mouzan MI. Severe congenital factor X deficiency with intracranial haemorrhage. *Eur J Pediatr* 1986;145:119–120. <https://doi.org/10.1007/BF00441870>.
15. Peyvandi F, Duga S, Akhavan S, Mannucci PM. Rare coagulation deficiencies. *Haemophilia* 2002;8:308–321. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.2002.00633.x>.
16. Zimowski KL, McGuinn CE, Abajas YL, Schultz CL, Kaicker S, Batsuli G. Use of plasma-derived factor X concentrate in neonates and infants with congenital factor X deficiency. *J Thromb Haemost* 2020;18:2551–2556. <https://doi.org/10.1111/jth.14985>.
17. Brown DL, Kouides PA. Diagnosis and treatment of inherited factor X deficiency. *Haemophilia* 2008;14:1176–1182. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01856.x>.
18. Ermis B, Ors R, Tastekin A, Orhan F. Severe congenital factor X deficiency with intracranial bleeding in two siblings. *Brain Dev* 2004;26:137–138. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(03\)00119-0](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(03)00119-0).
19. Menegatti M, Peyvandi F. Factor X deficiency. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35:407.
20. Condie RG. A serial study of coagulation factors XII, XI and X in plasma in normal pregnancy and in pregnancy complicated by pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1976;83:636–639. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1976.tb00902.x>.