



**HAL**  
open science

## Intérêt du test de génération de thrombine dans le déficit en facteur XI

Fiston Kasonga

► **To cite this version:**

Fiston Kasonga. Intérêt du test de génération de thrombine dans le déficit en facteur XI. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03051849

**HAL Id: dumas-03051849**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03051849v1>**

Submitted on 10 Dec 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE**

ANNEE 2020

N°

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

Diplôme d'Etat

DES de BIOLOGIE MEDICALE

Par

**Fiston KASONGA**

Né le 16 Mars 1991 à Mbuji-Mayi

Présentée et soutenue publiquement le 29 Octobre 2020

**Intérêt du test de génération de thrombine  
dans le déficit en facteur XI**

PRESIDENT DE JURY :

Monsieur le Professeur Éric VERSPYCK

DIRECTEUR DE THESE :

Monsieur le Docteur Paul BILLOIR

MEMBRES DU JURY :

Madame le Docteur Véronique LE CAM DUCHEZ

Madame le Docteur Delphine PROVOST

Madame le Professeur Martine PESTEL-CARON



**ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Agnès LIARD**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b> ( <i>sumombre</i> )	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne

Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Hervé <b>TILLY</b> ( <i>surnombre</i> )	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique

Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie

#### **PAU-PH**

M. Mikaël **DAOUPHARS**

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

Mme Alice <b>MOISAN</b>	Virologie
M. Henri <b>GONDÉ</b>	Pharmacie

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Abdel <b>MOUHAJIR</b>	Parasitologie
M. Maxime <b>GRAND</b>	Bactériologie

#### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT**

Mme Ramla <b>SALHI</b>	Pharmacognosie
------------------------	----------------

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar) Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med) Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med) Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med) Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (med) Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain **FRAINEAU** (med) Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med) Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (med) Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel **LETELLIER** (med) Physiologie

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med) Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET** Sciences du langage, orthophonie

Mme Christine **RONDANINO** (med) Physiologie de la reproduction

Mr Youssan Var **TAN** Immunologie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med) Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner approbation ni improbation.

# REMERCIEMENTS

A Monsieur le **Professeur Eric Verspyck**,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury et d'avoir porté de l'intérêt à ce travail. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A Madame le **Docteur Véronique Le Cam Duchez**,

Je vous remercie d'avoir pris le temps de relire mon travail et de m'avoir accueilli dans votre service. Ce fut des semestres enrichissants tant sur le plan médical que sur le plan humain.

A Monsieur le **Docteur Paul Billoir**,

Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet et de ta réactivité tout au long de ce travail. Merci également de m'avoir fait partager ta passion pour la poésie et ton goût pour la bonne musique (Gunther et bien d'autres).

A Madame le **Docteur Delphine Provost**,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame le **Professeur Martine Pestel-Caron**,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de m'avoir permis d'apprendre les rudiments de la bactériologie dans votre service.

Merci à toute l'équipe du laboratoire d'hématologie. Aux biologistes pour leur approche pédagogique et leur compagnonnage. Merci plus particulièrement au Dr Chamouni qui a été mon « médecin malgré lui » sur ces semestres. Merci aux techniciens, infirmières et secrétaires pour tous ces moments passés ensemble.

A Guillaume ou M. Seugrais, pour son soutien indéfectible et pour son assistance sur ce projet et bien d'autres. Sache que tu es plus qu'un 2<sup>ème</sup> auteur à mes yeux. Je te souhaite de la réussite dans tous tes projets à venir.

A François, FLR ou « Beaux-mollets », pour son sens de la mesure en toute circonstance et pour son empathie inégalable. Merci pour tous ces fous rires partagés lors de tous ces semestres en commun. On a ri des autres mais surtout de nous !

A Marion C. ou « CARRMA », la meilleure d'entre-nous, la 4<sup>ème</sup> roue de ce semestre légendaire de biochimie. Tant de choses à évoquer, mais je dirai juste « Mai Tai ! ». Je sais que tu vas relever haut la main les défis qui se présentent à toi. You rock girl !

A Marion D. et Jennifer pour leur soutien durant tout l'internat et pour toutes ces folles histoires dans lesquelles elles m'ont embarqué contre ma volonté et la leur.

A tous mes co-internes que j'ai côtoyés durant ma formation. Tant de moments mémorables... A défaut de vous avoir appris quoi que ce soit, après de multiples tentatives j'ai dû renoncer, j'espère au moins vous avoir divertis.

A Damien pour tous ces souvenirs, que nous ne sommes pas prêts d'oublier, créés lors de nos différentes expéditions. Entre le limoncello partagé en Toscane, notre escapade express à Malte pré-confinement et bien d'autres on n'a pas chômé !

Enfin à mes parents, mes frères et sœurs, merci pour votre présence à mes côtés. J'ai toujours pu compter sur vos encouragements et vos conseils dans tout ce que j'ai eu à entreprendre dans mes études et en dehors. Je suis privilégié de vous avoir à mes côtés.

# SOMMAIRE

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>9</b>
1.1	Généralités sur l'hémostase	9
1.2	La coagulation	10
1.2.1	Les supports de la coagulation	10
1.2.2	Les voies de la coagulation	12
1.2.3	La régulation de la coagulation	13
1.3	Le facteur XI	14
1.3.1	Description du facteur XI	14
1.3.2	Rôles du facteur XI	15
1.4	Le déficit en facteur XI	15
1.4.1	Historique	15
1.4.2	Epidémiologie	16
1.4.3	Clinique	17
1.4.4	Diagnostic biologique	17
1.4.5	Génétique	18
1.4.6	Traitement	19
1.4.7	Cas particulier de la grossesse	20
1.5	Exploration de la coagulation	21
1.5.1	Les tests de routine	21
1.5.2	Approche globale de la coagulation : le test de génération de thrombine (TGT)	22
1.5.3	Apports du test de génération de thrombine	24
1.6	Objectifs de l'étude	25
<b>2</b>	<b>MATERIEL ET METHODES</b>	<b>26</b>
2.1	La population d'étude	26
2.1.1	Critères d'inclusion	26
2.1.2	Critères d'exclusion	27
2.1.3	Analyses complémentaires	27
2.1.4	Données cliniques	27
2.2	Le test de génération de thrombine	28
2.2.1	Protocole du test de génération de thrombine	28
2.2.2	Limites du test de génération de thrombine	30
2.2.3	Type de tube	31
2.3	Données statistiques	31

<b>3</b>	<b>RESULTATS</b>	<b>32</b>
<b>3.1</b>	<b>Etude descriptive</b>	<b>32</b>
3.1.1	Contexte du dosage du facteur XI	32
3.1.2	Déficit sévère en facteur XI	33
3.1.3	Déficit en facteur XI et évènements hémorragiques	33
3.1.4	Déficit en facteur XI, grossesse et évènements hémorragiques	38
3.1.5	Déficit en facteur XI, grossesse et anesthésie	39
<b>3.2</b>	<b>Etude analytique</b>	<b>41</b>
3.2.1	Etude de corrélation	41
3.2.2	Déficit en facteur XI et évènements hémorragiques	41
3.2.3	Déficit en facteur XI et grossesse	45
<b>4</b>	<b>DISCUSSION</b>	<b>47</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSION</b>	<b>54</b>

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Les différents temps de l'hémostase (1).....	10
<b>Figure 2.</b> Schéma de la cascade de la coagulation (3).....	11
<b>Figure 3.</b> Les différentes phases de la coagulation (4).....	13
<b>Figure 4.</b> Structure du facteur XI (11).....	14
<b>Figure 5.</b> Distribution mondiale des différents déficits rares de la coagulation (15,16) ..	16
<b>Figure 6.</b> Paramètres du test de génération de thrombine .....	23
<b>Figure 7.</b> Les différents profils de coagulation du test de génération de thrombine .....	24
<b>Figure 8.</b> Le Fluoroskan Ascent® : automate du test de génération de thrombine .....	28
<b>Figure 9.</b> Plan de la plaque 96 puits .....	29
<b>Figure 10.</b> Schéma de la méthode dosage du test de génération de thrombine .....	30
<b>Figure 11.</b> Contexte du dosage du facteur XI.....	32
<b>Figure 12.</b> Moment de survenue des évènements hémorragiques .....	34
<b>Figure 13.</b> Répartition des évènements hémorragiques chez les femmes avec au moins une grossesse.....	38
<b>Figure 14.</b> La place de l'anesthésie au cours des grossesses .....	39
<b>Figure 15.</b> Corrélation entre le facteur XI et des paramètres de la coagulation.....	42
<b>Figure 16.</b> Comparaison de quelques paramètres de la coagulation de routine entre le groupe hémorragique et le groupe non-hémorragique .....	43
<b>Figure 17.</b> Comparaison des paramètres du test de génération de thrombine entre le groupe hémorragique et le groupe non-hémorragique .....	44
<b>Figure 18.</b> Comparaison des paramètres de la coagulation (TGT) chez les femmes entre le groupe prélèvement pendant la grossesse (PPG) et le groupe prélèvement en dehors de la grossesse (PHG).....	46

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Les caractéristiques des différents facteurs de la coagulation (2) .....	11
<b>Tableau 2.</b> Les caractéristiques des patients avec un déficit sévère en facteur XI.....	35
<b>Tableau 3.</b> Les caractéristiques des patients avec un déficit en FXI présentant un syndrome hémorragique (1/2) .....	36
<b>Tableau 4.</b> Les caractéristiques des patients avec un déficit en FXI présentant un syndrome hémorragique (2/2) .....	37
<b>Tableau 5.</b> Les caractéristiques des patientes ayant bénéficié d'une anesthésie .....	40
<b>Tableau 6.</b> Comparaison de quelques paramètres de la coagulation de routine entre le groupe hémorragique et le groupe non-hémorragique .....	43
<b>Tableau 7.</b> Comparaison des paramètres du test de génération de thrombine entre le groupe hémorragique et le groupe non-hémorragique .....	44
<b>Tableau 8.</b> Comparaison des paramètres de la coagulation chez les femmes ayant connu au moins une grossesse entre le groupe hémorragie du post-partum (hémorragie de la délivrance) et le groupe non-hémorragique .....	45
<b>Tableau 9.</b> Comparaison des paramètres de la coagulation chez les femmes entre le groupe prélèvement pendant la grossesse (PPG) et le groupe prélèvement en dehors de la grossesse (PHG).....	46
<b>Tableau 10A.</b> Comparaison des conditions de réalisation du test de génération de thrombine des différentes études analysées.....	55
<b>Tableau 11A.</b> Comparaison des résultats du test de génération de thrombine des différentes études analysées.....	56
<b>Tableau 12A.</b> Résultats de l'étude de <i>Gillian et al.</i> (étude n°5).....	57

## LISTE DES ABREVIATIONS

ACC : Anticoagulant circulant

ALR : Anesthésie locorégionale

ANOVA : Analysis of variance (analyse de la variance)

AT : Antithrombine

BG : Bilan au cours de la grossesse

BPO : Bilan préopératoire

BS : Bilan de suivi

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CRC-MHC : Centres de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles

CTI : Corn trypsin inhibitor

EF : Enquête familiale

ETP : Endogenous thrombin potential (potentiel thrombinique endogène)

FXI : Facteur XI

FXIa : Facteur XI activé

FT : Facteur tissulaire

HCM : Hémorragie cutanéomuqueuse

HD : Hémorragie de la délivrance

HPO : Hémorragie post-opératoire.

HPP : Hémorragie du post-partum

KHPM : Kininogène de haut poids moléculaire

LT : Lag time (temps de latence)

PAI : Plasminogen Activator Inhibitor

PC : Protéine C

PFC : Plasma frais congelé

PH : Peak height (hauteur du pic)

PK : Prékallitréine

PL : Phospholipides

PPP : Plasma pauvre en plaquettes

PRP : Plasma riche en plaquettes

PS : Protéine S

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RBD : Rare Bleeding Disorders (déficits rares en facteur de la coagulation)

rFVIIa : Facteur VII activé recombinant

SH : Syndrome hémorragique

SP : Sérine protéase

TAFI : Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor

TCA : Temps de céphaline plus activateur

TGT : Test de génération de thrombine

TFPI : Tissue factor pathway inhibitor

TP : Taux de prothrombine

TTP : Time to peak (temps au pic)

VLT : Velocity (vélocité)

VWF : Facteur von Willebrand

# 1 INTRODUCTION

## 1.1 Généralités sur l'hémostase

L'hémostase a pour objectif, d'un côté, d'éviter la survenue des phénomènes hémorragiques, mais de l'autre côté, de prévenir l'apparition des phénomènes thrombotiques (1).

De façon classique, l'hémostase est divisée en trois temps (figure 1). Le premier temps est celui de l'hémostase primaire. Elle fait notamment intervenir l'endothélium et le sous-endothélium du vaisseau, les plaquettes et des facteurs plasmatiques : le facteur Willebrand et le fibrinogène. L'objectif de cette phase est la formation d'un thrombus « blanc » de nature plaquettaire dont le but est de colmater la brèche vasculaire apparue. L'hémostase primaire est suffisante pour faire face à l'apparition d'une brèche dans les vaisseaux de petit calibre : les capillaires.

Dans le même temps que l'hémostase primaire, la coagulation à proprement parler se met aussi en place. Elle met en jeu les différents facteurs de la coagulation et des éléments tels que les phospholipides, support de la coagulation, ou encore le calcium, cofacteur de la coagulation. Elle a pour finalité la consolidation de ce premier thrombus par la conversion du fibrinogène en fibrine soluble puis en fibrine insoluble. Ce thrombus est dit thrombus « rouge » en raison des globules rouges emprisonnés au sein du réseau de fibrine. Cette conversion du fibrinogène est la résultante d'une cascade de réactions enzymatiques impliquant les facteurs de la coagulation.

Le troisième temps est celui de la fibrinolyse. Cette phase a pour objectif la destruction ou la limitation de l'extension du caillot formé. La plasmine y joue un rôle majeur. Elle sera responsable de la destruction du caillot grâce à son action fibrinolytique. Parmi les inhibiteurs de la fibrinolyse, on compte le PAI (Plasminogen Activator Inhibitor), les antiplasmines ( $\alpha$ 2-antiplasmine,  $\alpha$ 2-macroglobuline...) et le TAFI (thrombin-activable fibrinolysis inhibitor). Ce dernier a pour objectif d'empêcher la fixation du plasminogène (précurseur de la plasmine) sur la fibrine du caillot.

Les 3 temps de l'hémostase:

- L'**hémostase primaire** ferme la brèche vasculaire par un "thrombus blanc" (clou plaquettaire)

- La **coagulation** consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges " thrombus rouge "

- La **fibrinolyse**, permet la destruction des caillots, ou la limitation de leur extension.

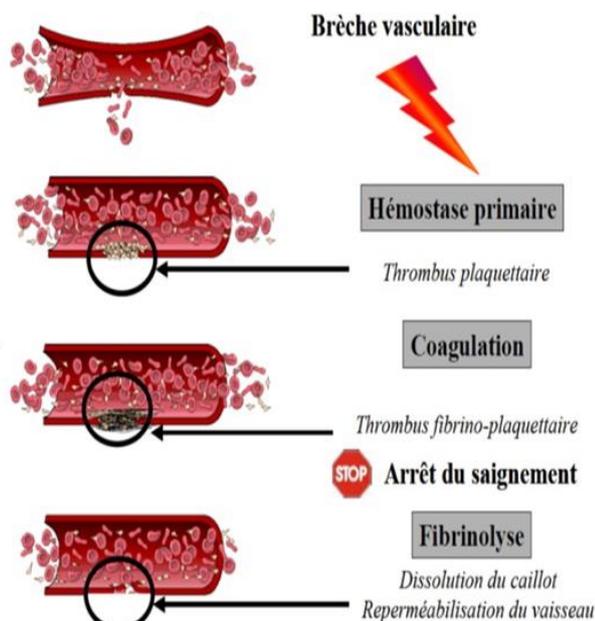


Figure 1. Les différents temps de l'hémostase (1)

## 1.2 La coagulation

### 1.2.1 Les supports de la coagulation

La coagulation, dont le but est la consolidation du thrombus formé initialement, fait donc intervenir différents éléments. Des éléments cellulaires parmi lesquels on compte les cellules endothéliales, les monocytes et les plaquettes. À la suite de l'apparition de la brèche vasculaire, les cellules endothéliales et les monocytes sont stimulées par des cytokines ou des facteurs physico-chimiques. Ces cellules expriment alors à leur surface le facteur tissulaire (FT), élément déclencheur de la coagulation. Les plaquettes, une fois activées, externalisent les phospholipides anioniques membranaires qui serviront de surface de catalyse membranaire aux réactions de coagulation (2).

La coagulation s'appuie également sur des éléments non-cellulaires à savoir les facteurs de coagulation. Il s'agit de protéines synthétisées par le foie, dont certaines caractéristiques sont décrites dans le tableau 1. Ces protéines se présentent sous deux formes. Initialement, elles sont sous une forme de pro-enzymes (inactives) avant d'être transformées en enzyme (activité sérine protéase sauf le FXIII). Si l'on s'intéresse au facteur II, qui joue un rôle primordial dans la coagulation, on peut le rencontrer sous sa forme non active, appelé prothrombine (facteur II) et sous sa forme active portant le nom de thrombine (facteur IIa). La coagulation est donc finalement une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la formation de fibrine insoluble (figure 2) (3).

Tableau 1. Les caractéristiques des différents facteurs de la coagulation (2)

N° Facteur	Nom	Masse moléculaire (kDa)	Demi-vie	Particularité
Facteur I	Fibrinogène	340	4-6 jours	Substrat
Facteur II	Prothrombine*	72	3-4 jours	Activité enzymatique
Facteur V	Proaccélérine	330	12-36 h	Cofacteur
Facteur VII	Proconvertine*	50	4-6 h	Activité enzymatique
Facteur VIII	Anti-hémophilique A	250	10-16 h	Cofacteur
Facteur IX	Anti-hémophilique B*	57	24 h	Activité enzymatique
Facteur X	Stuart*	59	1-2 jours	Activité enzymatique
Facteur XI	Rosenthal	160	2-4 jours	Activité enzymatique
Facteur XII	Hageman	80	2-3 jours	Activité enzymatique
Facteur XIII	Stabilisant fibrine	320	6-12 jours	Activité enzymatique

\* Synthèse vitamine K dépendant

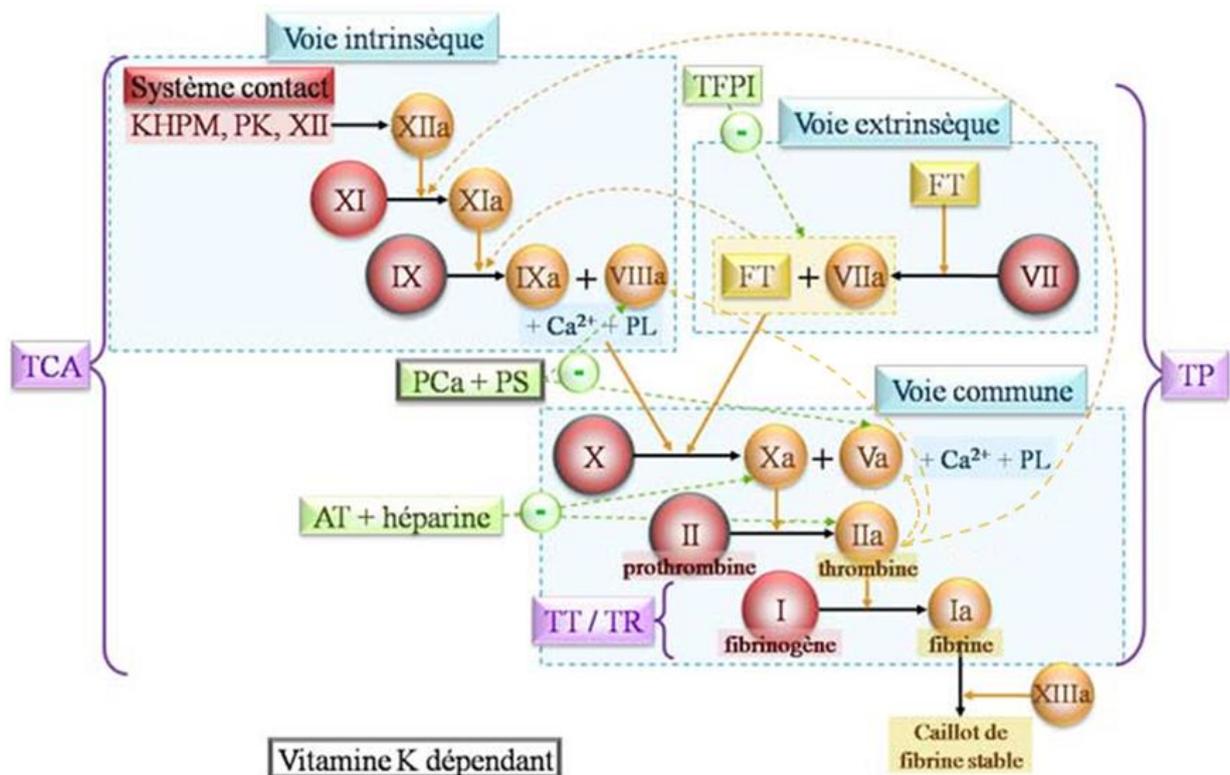


Figure 2. Schéma de la cascade de la coagulation (3)

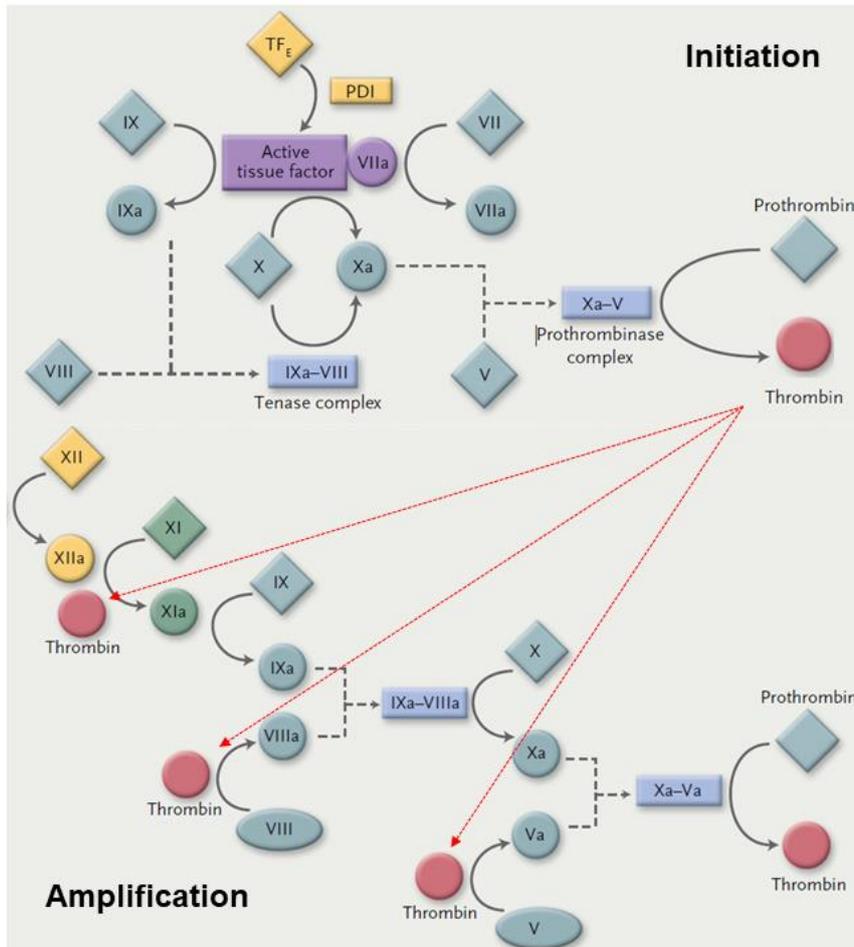
### 1.2.2 Les voies de la coagulation

Lorsque l'on s'intéresse à la coagulation, on y distingue deux voies de façon conventionnelle. Chaque voie fait intervenir des facteurs différents. On met ainsi en évidence une voie dite « intrinsèque » (endogène) et une voie « extrinsèque » (exogène) qui se rejoignent pour former la voie commune (figure 2).

Concernant la voie extrinsèque, nous avons déjà vu qu'à la suite de l'apparition de la brèche vasculaire, les cellules endothéliales et les monocytes expriment à leur surface le facteur tissulaire (FT). De façon concomitante, ce facteur, présent de façon normale au niveau des cellules musculaires lisses et des fibroblastes, présents dans la media, va se retrouver dans la circulation sanguine. Au sein de celle-ci, le FT s'associe au FVII et l'active. En effet, le FT présente une haute affinité pour le FVII, formant ainsi un complexe : FVII activé - FT. Ce complexe pourra ensuite activer de façon préférentielle le FX en FXa et dans une moindre mesure le FIX, appartenant à la voie intrinsèque, en FIXa. C'est la boucle de Josso.

L'activation de la voie intrinsèque débute au sein du système contact composé de 4 facteurs : le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM), la prékallicréine (PK), le facteur XII et le facteur XI. Après l'apparition de la brèche vasculaire, le KHPM circulant s'attache à une surface activatrice (sous endothélium ou plaquettes activées) et permet la fixation du FXII et de la prékallicréine (PK) qui vont s'activer en FXIIa et kallicréine. Le facteur XIIa va à son tour activer le FXI. Le FXIa va permettre l'activation du FIX. Le FIXa va s'associer au FVIIIa en présence de phospholipides et de calcium pour former le complexe « tenase ». Ce complexe sera responsable de l'activation du FX. Dès lors, la voie intrinsèque et la voie extrinsèque se rejoignent pour constituer la voie commune.

Au sein de la voie commune, le FXa se lie au FVa pour former le complexe « prothrombinase » en présence de phospholipides et de calcium. Ce complexe est responsable de l'activation du facteur II, (prothrombine) en facteur IIa (thrombine). Cette première phase de production de thrombine est nommée phase d'initiation de la coagulation. Elle est suivie par la phase d'amplification de la coagulation causée par la boucle de rétrocontrôle positive exercée par la thrombine sur les autres étapes de la coagulation (4). Ainsi, la thrombine pourra participer à l'activation des FV, FVIII et FXI. Il en résulte donc une augmentation de la thrombine produite, générée par la thrombine elle-même (figure 3).



**Figure 3. Les différentes phases de la coagulation (4)**

### 1.2.3 La régulation de la coagulation

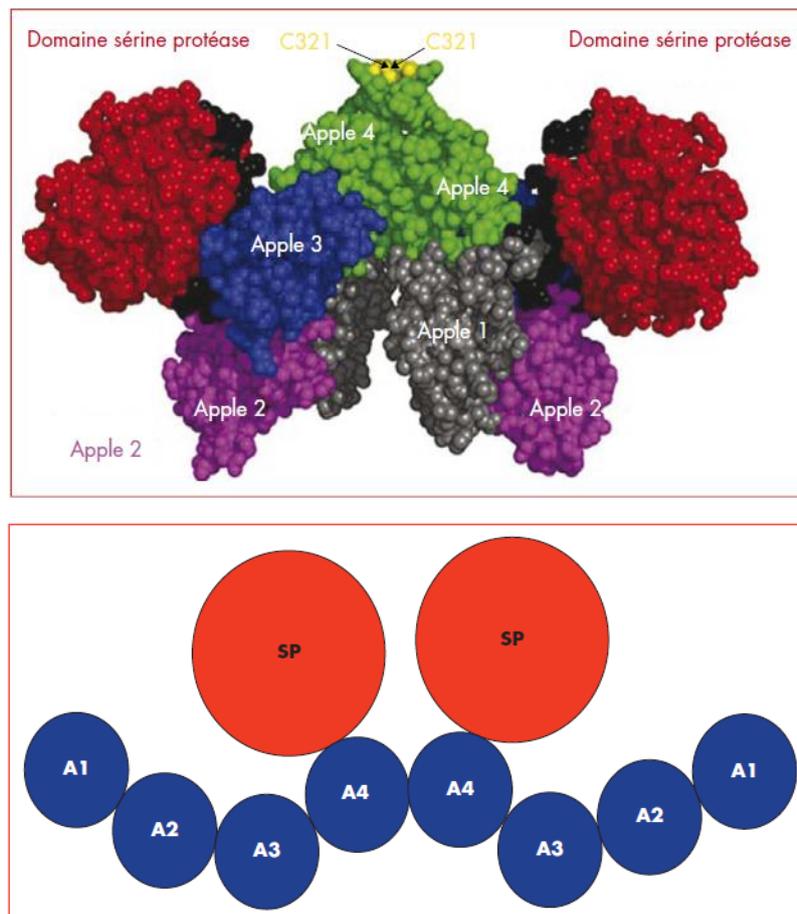
Après le déclenchement de la coagulation, des mécanismes de régulation se mettent en place. On distingue trois systèmes inhibiteurs : l'antithrombine, le système protéine C-protéine S (PC-PS) et le TFPI (tissue factor pathway inhibitor) (figure 2). L'antithrombine (AT) est le principal inhibiteur de la coagulation. Elle inhibe principalement la thrombine mais peut aussi inhiber d'autres facteurs de la coagulation (FXa, FIXa, FXIa, FXIIa). Son action est accélérée par sa liaison à des glycosaminoglycane transmembranaires comme l'héparane sulfate ou à de l'héparine.

Concernant le système protéine C-protéine S, il est stimulé par la thrombine. En effet, une fois produite en excès, la thrombine se fixe à un récepteur la thrombomoduline. La formation de ce complexe permet l'activation de la PC en protéine C activée (PCa). La PCa va ensuite cliver les FVa et FVIIIa pour les inactiver. Son action va être majorée grâce à la présence de son cofacteur, la PS. Enfin, le TFPI, agit en amont de la génération de thrombine ; il inhibe le complexe FVIIa-FT et empêche ainsi l'activation du FX.

## 1.3 Le facteur XI

### 1.3.1 Description du facteur XI

Le facteur XI est une protéine circulant dans le sang sous la forme d'un homodimère constitué de deux sous-unités identiques de 80 kDa reliées par un pont disulfure et des liaisons hydrophobes. Chaque chaîne peptidique comporte dans sa partie N terminale 4 domaines homologues nommés domaine Apple et désignés A1, A2, A3, A4 (figure 4). Ces domaines tiennent un rôle prépondérant dans les interactions du facteur XI avec ses ligands. Le domaine A2 interagit par exemple avec le kininogène de haut poids moléculaire. Le domaine catalytique (SP), quant à lui, est dans la région C-terminale de la molécule. Comme vu précédemment, Le FXI peut être activé par le FXIIa ou la thrombine, mais il peut également être activé par le FXIa lui-même (auto-activation). Son activation fait suite au clivage d'une liaison peptidique (Arg 369-Ile 370) aboutissant à la formation de deux chaînes lourdes contenant les domaines Apple et de deux chaînes légères contenant deux sites actifs (5).



Le gène qui code pour les sous-unités du FXI se trouve sur le chromosome 4 (4q35). Il est constitué de 15 exons 14 introns et mesure 23 kb (6).

Les valeurs usuelles du facteur XI sont comprises entre 60 et 120 % dans la littérature.

### 1.3.2 Rôles du facteur XI

Une fois activé, le facteur XI va pouvoir activer à son tour le FIX et permettre à la cascade de la coagulation de se poursuivre. D'une part, le FXI joue un rôle clé dans la phase d'amplification de la coagulation grâce au rétrocontrôle positif effectué par la thrombine (figures 2 et 3). D'autre part, lorsque l'inhibition de la voie du facteur tissulaire est déclenchée au moyen du TFPI (tissue factor pathway inhibitor), le FXI permet de maintenir la génération de thrombine, via la voie intrinsèque (7). Enfin, le FXI protège le caillot de la fibrinolyse en activant de façon indirecte le TAFI (thrombin-activable fibrinolysis inhibitor). En effet, la quantité de thrombine générée par le système FT-VIIa est insuffisante pour activer le TAFI. Grâce à la boucle de rétrocontrôle au sein de laquelle on retrouve le FXI, l'activation du TAFI est possible (8).

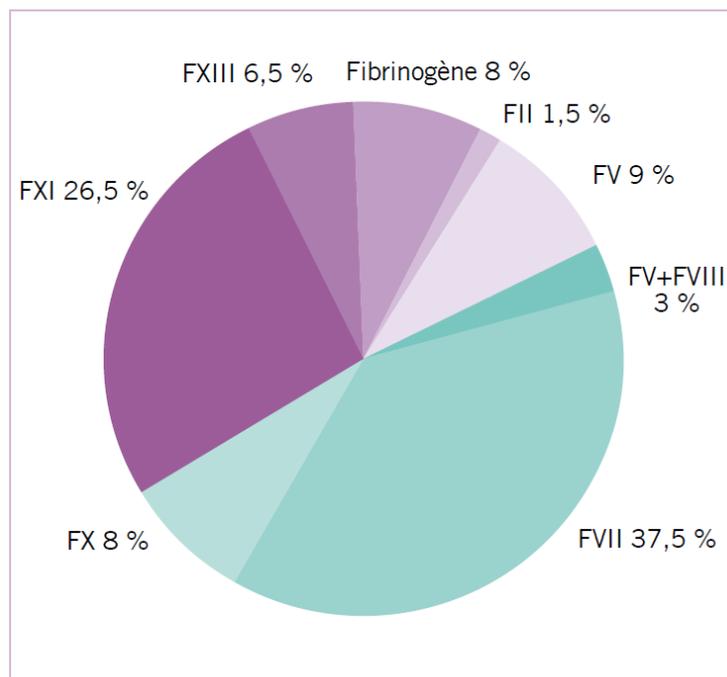
## 1.4 Le déficit en facteur XI

### 1.4.1 Historique

Le déficit en facteur XI a été décrit en 1953 pour la première fois par Robert Rosenthal (Beth Israel Hospital, New York), chez trois patients d'une même famille qui avaient présenté des hémorragies modérées après extraction dentaire (9,10). Le plasma de ces patients avait tendance à coaguler lentement, de la même façon que celui des personnes souffrant d'hémophilie A et d'hémophilie B (déficit en FVIII et FIX respectivement). Ce retard de coagulation était corrigé lors de l'adjonction du plasma de patients hémophiles chez ces patients. Il s'agissait donc d'un déficit qui concernait un nouveau facteur, qui sera dénommé FXI en 1961. En raison de cet historique, les patients souffrants du déficit en facteur XI ont été désigné comme souffrant « d'hémophilie C » ou encore du « syndrome de Rosenthal » (11).

### 1.4.2 Epidémiologie

Le déficit en FXI est une affection héréditaire rare retrouvée à une faible fréquence à travers le monde. Sa prévalence est estimée aux alentours de 1 :1 000 000 (12). Cependant ce déficit est particulièrement présent au sein de la population Juive Ashkénaze et dans une moindre mesure chez les basques (13). La prévalence de ce déficit chez les Juifs Ashkénazes est de l'ordre de 1 :450 (14). Ce déficit appartient à la famille des déficits rares en facteur de la coagulation (RBD : rare bleeding disorders). Cette famille de déficit représente 3 à 5% des déficits héréditaires de la coagulation (15,16). En dehors du déficit en FXI, on compte parmi ceux-ci le déficit en fibrinogène, en facteur II, FV, le déficit combiné en FV+VIII, le déficit en FVII, FX, FXIII et le déficit en facteurs vitamine K dépendants. Parmi tous ces déficits, les déficits en facteur VII et facteur XI ont les prévalences les plus importantes dans le monde (figure 5).



**Figure 5. Distribution mondiale des différents déficits rares de la coagulation (15,16)**

### 1.4.3 Clinique

Le déficit en FXI est considéré comme une pathologie modérée de l'hémostase, même en tenant compte des formes sévères (17). En effet, on ne note pas de symptomatologie hémorragique spontanée en dehors des ménorragies qui de surcroît paraissent difficiles à évaluer. On ne retrouve par exemple ni hémarthrose ni saignement musculaire, contrairement à l'hémophilie, ni hémorragie cérébrale. Les hémorragies constatées chez ces patients surviennent au cours des chirurgies (gestes invasifs) ou des accouchements. L'incidence des hémorragies chez des patientes présentant un déficit sévère est ainsi estimée à environ 20% au cours des accouchements (18,19). Concernant les chirurgies, celles se pratiquant sur des tissus à haute activité fibrinolytique (tractus urogénital, muqueuse digestive, sphère ORL) ont tendance à davantage saigner (20). Ceci s'explique par le rôle du FXI dans l'activation indirecte du TAFI (thrombin-activable fibrinolysis inhibitor) précédemment décrite.

La survenue d'évènements hémorragiques chez les personnes présentant un déficit en FXI est difficile à prédire. On note une variabilité, quant au développement de signes hémorragiques, à la fois interindividuelle et intra-individuelle, au cours des mêmes situations à risque (21). Des patients avec un déficit sévère peuvent ne pas présenter de syndrome hémorragique, même au cours d'interventions chirurgicales, alors que des patients avec un déficit modéré pourront développer des complications hémorragiques en dehors de gestes invasifs (22,23).

### 1.4.4 Diagnostic biologique

Le déficit en facteur XI est généralement mis en évidence dans 3 contextes précis. Ce déficit peut être observé dans le cadre d'un bilan d'hémostase systématique retrouvant un temps de céphaline plus activateur (TCA) allongé de façon isolée. Le TCA est le test permettant de détecter une anomalie de la coagulation au niveau de la voie intrinsèque. Il peut être mis en défaut et rester normal, donc manquer de sensibilité, dans les situations où le déficit en facteur XI est modéré. Le diagnostic du déficit en facteur XI peut aussi être posé lors de l'exploration d'un syndrome hémorragique ou dans le contexte d'une enquête familiale.

Les circonstances de découverte des déficits en FXI ont évolué dans le temps. Avant 1980 plus de 60 % des nouveaux diagnostics de déficit en FXI étaient faits dans le

cadre de l'exploration d'un syndrome hémorragique, contre seulement environ 25 % dans les années 2000 (24). Lorsque le taux de facteur XI est inférieur à 15 % (pour d'autres auteurs < 20%), il s'agit d'un déficit sévère en facteur XI. De telles valeurs s'observent souvent chez des patients présentant des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites. Pour des taux de facteur XI compris entre 15 et 60 %, on parle de déficit modéré.

#### 1.4.5 Génétique

Le déficit en FXI est une affection autosomique récessive, qui peut néanmoins s'exprimer parfois selon un mode dominant. Les anomalies génétiques responsables des déficits sont multiples (mutations faux-sens ou non-sens, délétions, insertions ou anomalies d'épissage) et régulièrement de nouveaux variants sont décrits. Actuellement plus de 200 mutations ont été associées au déficit en FXI. Trois mécanismes sont mis en avant pour expliquer ce déficit : la réduction ou l'absence de synthèse polypeptidique, l'impossibilité de constituer des dimères et la non-excrétion des homodimères normaux (25).

Alors que dans la plupart des populations, diverses mutations sont impliquées dans le déficit en FXI, chez les Juifs Ashkénazes, deux mutations (type II et type III) sont responsables de 95% des déficits (26). La mutation de type II (mutation Glu117Stop) est une mutation non-sens caractérisée par un codon stop dans l'exon 5 et la mutation de type III est une mutation faux-sens située dans l'exon 9 (mutation Phe283Leu). Le taux de facteur XI retrouvé dans le sang varie en fonction de la mutation observée chez le patient. Ainsi, un patient homozygote pour la mutation de type II aura un taux de facteur XI très bas (< 1 %), alors qu'un individu homozygote pour la mutation de type III aura un taux autour 10 % (27).

#### 1.4.6 Traitement

Certaines situations nécessitent la mise en place d'un traitement substitutif pour pallier au déficit en FXI. Il s'agit principalement des chirurgies majeures (système nerveux central, cardio-thoracique, vasculaire, de la tête et du cou et chirurgie majeure abdominale) ou les chirurgies de l'oropharynx et urologique. L'objectif de ce traitement préventif est d'obtenir un taux de FXI de sécurité. La cible à atteindre est de 40 % selon les recommandations de la littérature (17,21). Au cours des autres chirurgies, le traitement substitutif est instauré en cas de complication hémorragique (22).

Le traitement substitutif repose sur l'administration de plasma frais congelé (PFC) ou de concentré en FXI (Hemoleven<sup>®</sup> - LFB). Le PFC apporte l'ensemble des protéines de la coagulation mais à des concentrations faibles. D'importants volumes de PFC peuvent être nécessaires pour atteindre le taux de FXI souhaité. Les complications possibles suite à l'administration de PFC sont les atteintes cardio-pulmonaires (surcharge volémique) et celles des produits sanguins labiles (risque résiduel de transmission d'agents infectieux et manifestations allergiques). L'administration de concentrés de FXI requiert des volumes de soluté moindres et présente un risque infectieux très faible. Cependant ce traitement est caractérisé par une augmentation du risque de thrombose (28). La posologie habituelle est d'environ 15 UI/kg sans jamais dépasser 30 UI/kg qui est la dose pouvant générer un sur-risque de thromboses.

Lors du recours à ces deux thérapeutiques, pour les patients avec un taux très faible de facteur XI (< 1), peuvent apparaître des anticorps dits « inhibiteurs » (21). Ceux-ci traduisent un défaut de tolérance par le système immunitaire du facteur XI administré. Lorsque les anticorps inhibiteurs sont détectés, l'emploi du facteur VII activé recombinant (rFVIIa) est possible. Dans les contextes de saignement des muqueuses (chirurgie ORL notamment), une alternative thérapeutique est envisageable. Elle consiste à administrer un agent antifibrinolytique, l'acide tranexamique (Exacyl<sup>®</sup>). Il ne corrige pas le déficit en FXI mais permet la stabilisation du caillot de fibrine. Il est utilisé en préventif ou curatif.

#### 1.4.7 Cas particulier de la grossesse

La grossesse est marquée par un état d'hypercoagulabilité dû à une augmentation progressive de nombreux facteurs de coagulation. Les facteurs concernés sont les Facteurs VII, FVIII, FX, FXII, le fibrinogène et le facteur von Willebrand (VWF) (29). Cette élévation semble particulièrement marquée pour le FVIII et le VWF, au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre. La majorité des études menées sur le FXI estime que celui-ci n'est pas impacté par la grossesse et reste proche des valeurs mesurées avant la grossesse (30,31). Le déficit en FXI n'est pas associé à une augmentation des fausses couches au 1<sup>er</sup> trimestre. En effet des études, menées chez des patientes présentant un déficit en FXI, retrouvent un pourcentage de fausses-couches à 13 et 11 % alors que celui-ci est à 12 % dans la population générale (31–33). Le déficit en FXI est par contre associé à une majoration des saignements dans les contextes de fausse-couche et d'interruption de grossesse (34).

La prise en charge de ces patientes représente un défi pour le corps médical. En effet, ces patientes sont à risque hémorragique à cause du déficit en FXI mais peuvent aussi développer des évènements thromboemboliques en raison de l'hypercoagulabilité inhérente à la grossesse et de l'éventuel recours aux traitements substitutifs si nécessaire. La mise en place d'un traitement substitutif prophylactique ne fait pas consensus dans la littérature. Cependant, semble émerger l'idée selon laquelle il faille réserver ce traitement à des situations très précises suite à une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Dans ces contextes, les éléments dont il faut tenir compte sont le taux de FXI, les antécédents hémorragiques et la probabilité de saignement du geste envisagé (35,36).

La réalisation d'une anesthésie locorégionale (ALR) demeure une question épineuse chez ces patientes. Lors de la réalisation de ce geste, un hématome responsable d'une compression médullaire peut se former dans de rares cas : 5 cas pour 1 million dans la population obstétricale générale (37). Bien qu'on retrouve dans la littérature de nombreux cas d'administration d'anesthésiant sans complication, dans le contexte d'un déficit en FXI, la prudence reste de mise (36). La décision du recours à une anesthésie locorégionale doit être prise au cas par cas en tenant compte des éléments mentionnés auparavant. Au CHU de Rouen, on considère qu'un taux de facteur XI > 50 % permet de réaliser l'anesthésie locorégionale alors que pour un taux compris entre 40 et 50 %, une décision collégiale doit être prise. On peut enfin noter que la mise en place d'un traitement substitutif en vue de réaliser l'anesthésie n'est pas conseillée, le risque encouru étant supérieur au bénéfice présumé (35).

## 1.5 Exploration de la coagulation

### 1.5.1 Les tests de routine

L'exploration de la coagulation est faite, en première intention, au moyen de tests de routine. La voie extrinsèque est appréciée par le temps de Quick exprimé en taux de prothrombine (TP) alors que la voie intrinsèque est évaluée par le temps de céphaline plus activateur (TCA) (figure 2). Ces tests chronométriques permettent de mesurer un temps de coagulation qui s'arrête au moment où les premiers filaments de fibrine sont formés (38).

Le dosage du facteur XI qui appartient à la voie intrinsèque est réalisé selon le même principe, il s'agit de la mesure du TCA dans lequel le plasma du patient est dilué dans du déficient en facteur XI. Ainsi le TCA mesuré ne dépend que du taux de facteur XI du patient. Le temps de coagulation obtenu est ensuite reporté sur une courbe d'étalonnage afin d'exprimer le résultat du dosage du FXI en pourcentage ou UI/dL (39).

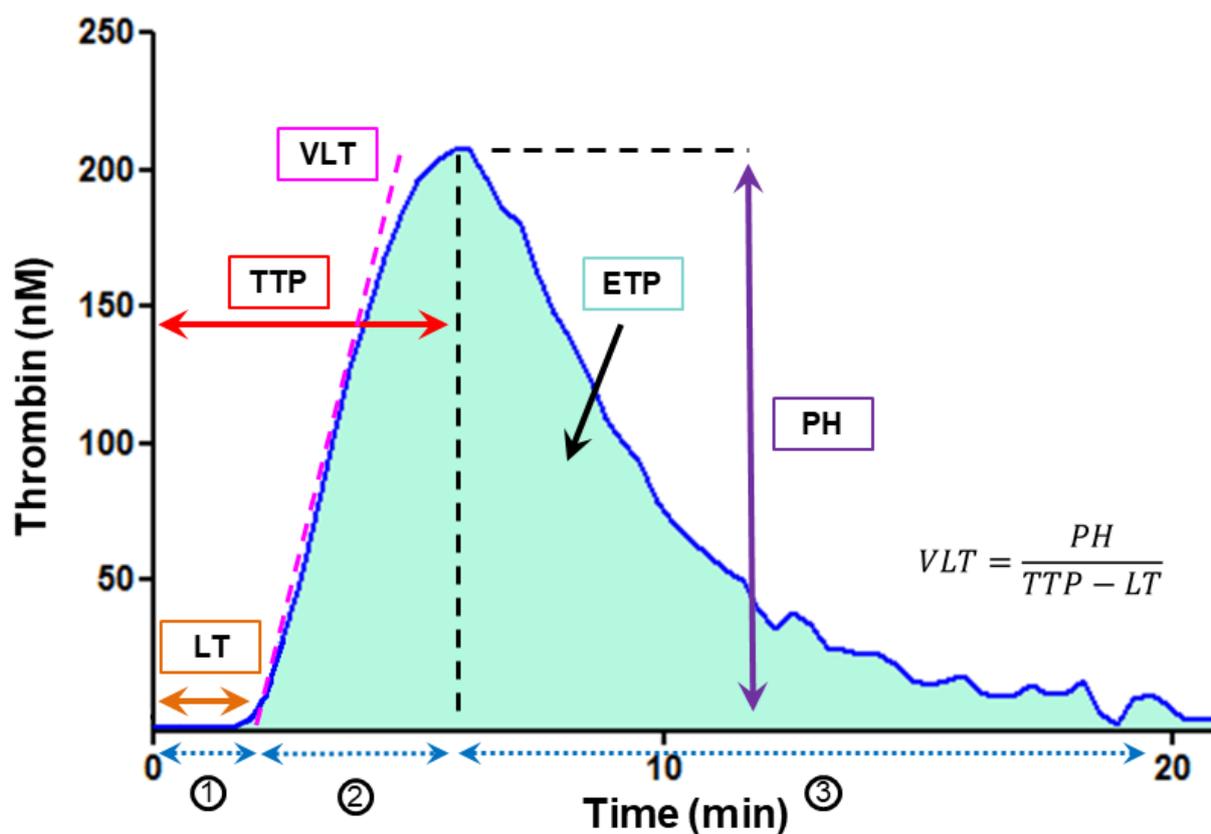
Ces tests ont pour particularité de ne refléter que la phase d'initiation de la coagulation. Cependant, durant cette phase, seule une petite quantité de thrombine est produite (5%). Ils n'intègrent notamment ni la phase d'amplification de la coagulation, qui représente 95 % de la production de la thrombine, ni l'impact des systèmes de régulation de la coagulation (40). La coagulation étant un système multifactoriel, la détection d'un déficit isolé par les tests de routine chez un patient, ne permet pas de déduire systématiquement l'impact de ce déficit sur la coagulation dans sa globalité et sur le phénotype hémorragique du patient (41). Ceci semble expliquer l'absence de corrélation entre le taux de FXI et l'apparition d'un syndrome hémorragique constatée dans plusieurs études (20,42,43).

### 1.5.2 Approche globale de la coagulation : le test de génération de thrombine (TGT)

Pour s'approcher davantage du déroulement de la coagulation in vivo, le recours à un test plus global est indispensable. Aborder la coagulation de façon plus globale est possible grâce à un examen : le test de génération de thrombine (TGT) également dénommé thrombinographie. Ce test consiste à activer la coagulation et à mesurer la concentration de thrombine produite au cours du temps (41).

Le TGT est caractérisé par plusieurs phases, ce qui permet de l'appréhender via différents paramètres (figure 6). Quand on étudie la courbe, on constate un certain délai avant l'augmentation de la thrombine, ce qui correspond à la phase d'initiation de la coagulation. Ensuite, on note une période durant laquelle la thrombine augmente de façon explosive, il s'agit de la phase d'amplification. Enfin, on observe une décroissance de la thrombine, ce qui équivaut à l'inactivation de la coagulation. Le TGT est analysé au moyen de 5 paramètres :

- Le temps de latence (Lag time : LT), exprimé en minutes. Il s'agit de la durée comprise entre le déclenchement de la réaction et le début de la formation du caillot.
- Le temps au pic (Time to peak : TTP), exprimé en minutes. Il correspond à la durée comprise entre le déclenchement de la réaction et le point de concentration maximale de thrombine.
- La hauteur du pic (Peak height : PH), exprimé en nM. C'est la concentration maximale de thrombine observée.
- Aire sous la courbe (Endogenous thrombin potential : ETP), exprimée en nM.min. Elle représente la quantité totale de thrombine générée.
- Vitesse ou index de propagation (Velocity : VLT), exprimée en nM/min. Elle représente la cinétique de formation de la thrombine.



LT: Lag time (min) ; TTP: Time to Peak (min) ; PH: Peak Height (nM) ;  
 ETP: Endogenous thrombin potentiel (nM.min) ; VLT: Velocity (nM/min)  
 ① Phase d'initiation ; ② Phase d'amplification ; ③ Phase d'inactivation

Figure 6. Paramètres du test de génération de thrombine

### 1.5.3 Apports du test de génération de thrombine

Le test de génération de thrombine est un examen qui date de plus d'un demi-siècle. Il a été utilisé pour étudier les anomalies de la coagulation en particulier chez les patients hémophiles avant d'être supplanté par les tests de routine dits « tests en un temps » (44). La raison de cette évolution réside dans les difficultés de mise en œuvre et de standardisation, bien moindres pour ces tests en comparaison au TGT. Actuellement, le TGT peut être utilisé de façon ponctuelle dans divers contextes pour détecter des profils hypercoagulables ou au contraire hypocoagulables (figure 7).

Tout d'abord, dans l'exploration d'un bilan de thrombophilie pour mettre en évidence un état d'hypercoagulabilité. Dans ce cas on constate une augmentation de la quantité de thrombine générée (ETP) (45). On peut y recourir également dans les contextes de déficit isolé en facteur de la coagulation dans le but de détecter un risque de syndrome hémorragique. Le test est alors marqué par d'une diminution de l'ETP (46,47). Par ailleurs, on peut pratiquer ce test pour vérifier l'efficacité d'un traitement substitutif. C'est notamment le cas des patients hémophiles A présentant des anticorps inhibiteurs traités par du facteur VII activé recombinant (rFVIIa) (48,49).

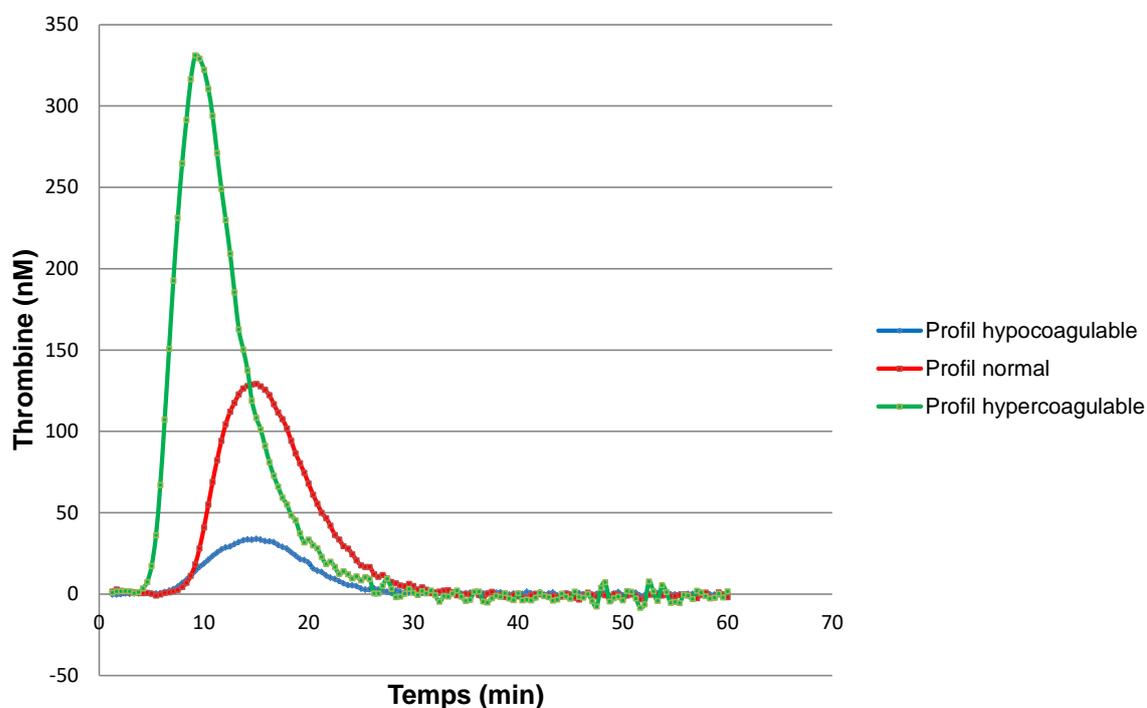


Figure 7. Les différents profils de coagulation du test de génération de thrombine

## 1.6 Objectifs de l'étude

Evaluer le risque de survenue d'évènements hémorragiques à partir du taux en facteur XI n'est pas possible. En effet des études ont montré qu'on ne pouvait établir de corrélation entre le taux de FXI et l'apparition d'un syndrome hémorragique. Dans certains contextes tels que l'intervention chirurgicale ou l'accouchement, des traitements substitutifs (PFC ou FXI concentrés) peuvent être instaurés à titre prophylactique ou curatif. Cependant ces traitements ne sont pas dépourvus d'effets indésirables tels que les thromboses. Il semble donc opportun d'estimer le risque d'apparition d'un syndrome hémorragique chez ces individus, pour limiter l'administration d'un traitement prophylactique aux personnes réellement concernées.

Le dosage du FXI ne permet d'évaluer son influence que sur la phase d'initiation de la coagulation. Pour évaluer le risque d'évènements hémorragiques chez ces patients, le recours à un examen ayant une approche plus globale de la coagulation paraît judicieux. Cette approche est possible grâce au test de génération de thrombine (TGT). Ce test mesure plusieurs paramètres qui permettent d'explorer la coagulation avec une approche plus complète.

L'objectif principal de notre travail est donc de déterminer si certains paramètres du test de génération thrombine parviennent à détecter, parmi les patients porteurs d'un déficit en FXI, ceux susceptibles de présenter un syndrome hémorragique. Les objectifs secondaires sont de deux ordres. Le premier est d'effectuer une étude descriptive de notre population et de comparer ses caractéristiques aux données de la littérature. Le second objectif est de discuter de l'apport de ce test pour le contexte de grossesse chez des patientes présentant un déficit en facteur XI pouvant avoir recours à une anesthésie locorégionale.

## 2 Matériel et Méthodes

### 2.1 La population d'étude

#### 2.1.1 Critères d'inclusion

Nous avons mené une étude rétrospective, avec une première partie descriptive et une seconde partie analytique, chez les patients ayant eu un diagnostic de déficit en facteur XI au CHU de Rouen entre le 30 mai 2011 et le 11 août 2020.

Nous avons inclus dans ce travail les patients pour lesquels le taux de FXI était inférieur à 50 %. Ce choix a été fait pour étudier une population avec un déficit en facteur XI avéré. Les patients avec un taux entre 50 et 70% sont asymptomatiques. Les prélèvements utilisés sont des prélèvements conservés dans la collection des tubes du laboratoire d'hématologie, dans un congélateur à -80°C. Ces tubes étaient conservés dans le but d'effectuer des analyses complémentaires si nécessaire. Les prélèvements inclus dans notre étude ont été réalisés sur une période s'étalant sur 9 ans en raison de la rareté de ce déficit.

Nous avons donc inclus dans notre étude 76 patients. Certains patients, étant suivi au CHU de Rouen, ont été prélevés à plusieurs reprises durant la période d'intérêt. On compte ainsi 110 échantillons analysés pour nos 76 patients. Cela représente en détail 54 patients, 15 patients, 4 patients, 1 patient et 2 patients pour lesquels nous avons recueilli respectivement 1 échantillon, 2 échantillons, 3 échantillons, 4 échantillons et 5 échantillons. Tous ces échantillons ont été analysés. Pour la majorité des patients ayant bénéficié de plusieurs prélèvements, nous avons retrouvés des résultats comparables et la question du choix de l'échantillon à inclure dans l'étude ne posait pas de problème. Par contre, pour ceux pour lesquels nous avons constaté des résultats divergents, l'échantillon donnant le résultat basal du patient a été conservé. Le principe était de garder le prélèvement qui avait été réalisé en dehors de tout contexte particulier (traitement substitutif, pathologie aiguë...).

Nous avons également composé un groupe contrôle constitué de 25 sujets sans antécédent notable. Ils n'ont pas décrit dans leurs antécédents ni évènement hémorragique ni évènement thrombotique, en particulier.

### 2.1.2 Critères d'exclusion

Tout d'abord, n'ont pu être inclus dans l'étude les patients pour lesquels aucun tube d'hémostase n'a été retrouvé dans la collection. En effet, pour certains patients tous les tubes ont été utilisés pour réaliser les différentes analyses. Nous avons, ensuite, exclu de notre étude les patients qui ont présenté un déficit en FXI dans un contexte de coagulopathie acquise.

### 2.1.3 Analyses complémentaires

Pour tous les patients, les résultats d'autres paramètres d'hémostase ont été recueillis lorsqu'ils avaient été mesurés : présence d'un anticorps anti-FXI, présence d'une mutation du gène du FXI, TCA, TP, le fibrinogène, FVIII, FIX, FXII, FII, FV, FVII, FX, présence d'un ACC (anticoagulant circulant), numération plaquettaire, temps d'occlusion (PFA), dosage du facteur de Willebrand (antigène et activité), test d'agrégation plaquettaire et enfin produits de dégradation de la fibrine (PDF) et/ou complexes solubles (CS). Ces résultats ont été extraits à partir du logiciel de notre laboratoire (Biocare®)

### 2.1.4 Données cliniques

Nous avons, en parallèle, recueilli les données cliniques des patients. Nous nous sommes intéressés au contexte dans lequel ce bilan avait été prescrit : bilan systématique (grossesse, préopératoire, bilan de suivi), présence d'un syndrome hémorragique ou enquête familiale. Nous avons aussi distingué les patients qui n'avaient jamais manifesté de syndrome hémorragique de ceux pour lesquels nous retrouvons un évènement hémorragique. Enfin pour les grossesses, nous avons classé les patientes en 3 groupes : celles sans antécédent hémorragique, celles avec des évènements hémorragiques en dehors de la grossesse et celles qui ont manifesté des hémorragies au cours de la grossesse. Ces données ont été récupérées à partir du logiciel de gestion des dossiers cliniques du patient du CHU de Rouen (CDP2®).

## 2.2 Le test de génération de thrombine

### 2.2.1 Protocole du test de génération de thrombine

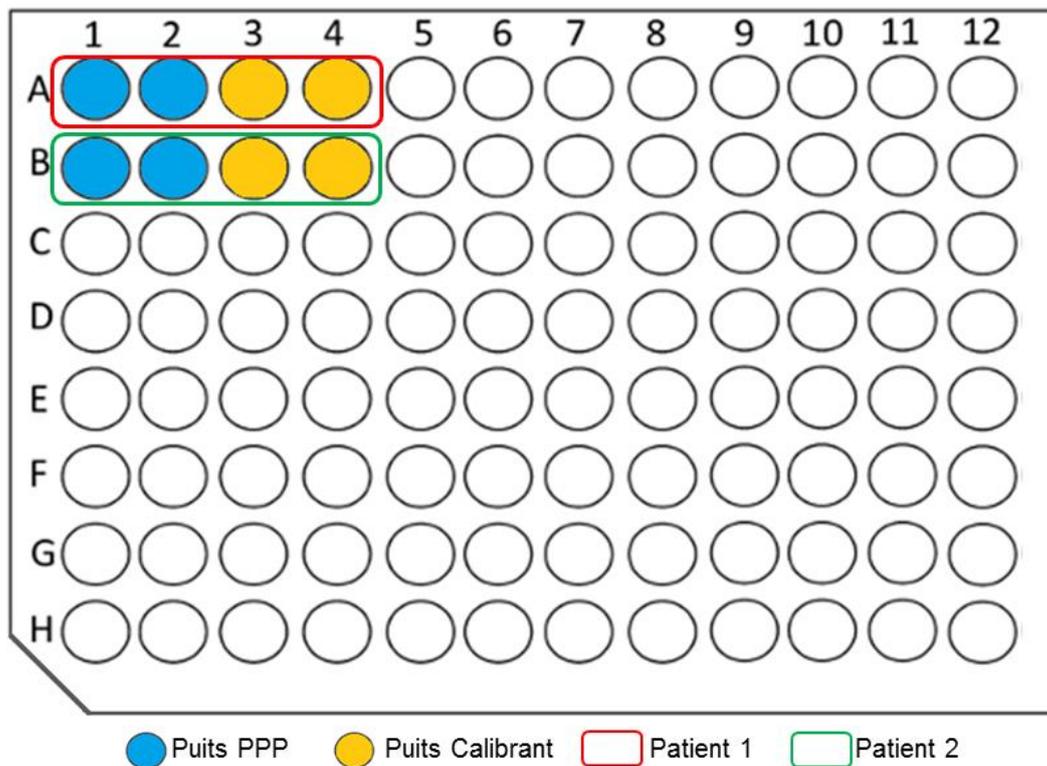
Le test de génération de thrombine est un test qui permet d'évaluer la coagulation de façon globale. Le but de ce test est de déclencher la coagulation *ex vivo* par un activateur et de mesurer la concentration de thrombine produite au cours du temps. La quantité de thrombine générée est mesurée par une méthode fluorimétrique.

Le test a été réalisé grâce à un automate le Fluoroskan Ascent® (Thermoscientific Labsystems, Helsinki, Finland) (figure 8) et les calculs effectués au moyen du logiciel Thrombinoscope™ software (Thrombinoscope BV, Maastricht, The Netherlands). Pour réaliser cet examen, nous avons utilisé plusieurs réactifs : un mélange de facteur tissulaire (FT) et de phospholipides (PL) à des concentrations respectives de 1 pM et 4 µM (PPP reagent, Diagnostica Stago, Asnieres, France), un calibrant (Thrombin calibrator, Diagnostica Stago, Asnieres, France) ainsi qu'un substrat fluorogénique, le FLUCAkit™ (FLUCAkit™, Diagnostica Stago, Asnières, France). Pour ce dernier, il s'agissait d'un substrat de la thrombine associé à du chlorure de calcium qui permettait de déclencher la cascade de coagulation.

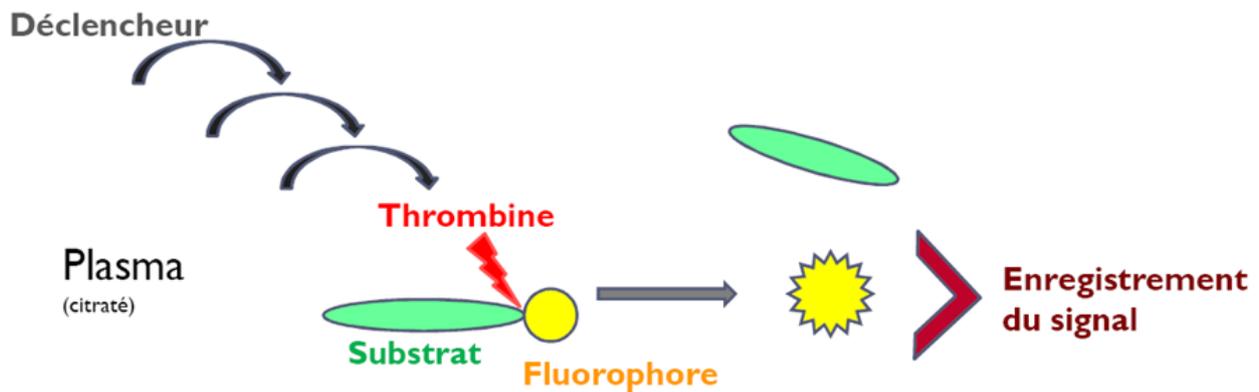


Figure 8. Le Fluoroskan Ascent® : automate du test de génération de thrombine

L'analyse est réalisée dans des plaques 96 puits (figure 9) Pour chaque échantillon, nous avons utilisé 4 puits. Nous avons d'abord placé 20  $\mu$ L de réactif : plasma pauvre en plaquettes (PPP reagent : mélange de FT et PL) dans les deux premiers puits, suivi de 20 $\mu$ L de calibrant dans les deux autres. Nous avons ensuite déposé 80  $\mu$ L de plasma du patient dans les 4 puits. Une fois la plaque préparée, celle-ci est placée dans l'automate réalisant l'analyse. Après une période d'incubation, l'automate distribue le mélange de substrat fluorogénique pour déclencher la coagulation. Une fois la thrombine produite, elle va libérer le fluorochrome attaché au substrat. Le fluorochrome va alors émettre un signal qui sera détecté par l'automate (figure 10). L'intensité du signal enregistrée nous permet donc de mesurer la quantité de thrombine générée.



**Figure 9. Plan de la plaque 96 puits**



**Figure 10. Schéma de la méthode dosage du test de génération de thrombine**

### 2.2.2 Limites du test de génération de thrombine

Le plasma du patient est donc mis en contact soit avec du PPP reagent soit avec le calibrant. L'utilisation du calibrant permet de faire face aux interférences rencontrées lors des dosages par fluorimétrie (41). En effet, avec cette méthode de dosage, la fluorescence mesurée ne dépend pas uniquement de la concentration de thrombine formée. Plusieurs éléments peuvent faire varier la fluorescence enregistrée. Le premier élément est la déplétion du substrat. Le substrat va progressivement diminuer suite à sa consommation par la thrombine. Pour une même quantité de thrombine générée, plus la quantité de substrat sera faible, plus la fluorescence mesurée sera basse. Le deuxième élément est « l'effet filtre interne ». Le signal mesuré n'est pas linéairement dépendant de la concentration en produit fluorescent, car les molécules fluorescentes peuvent absorber une partie des rayonnements émis. Le troisième élément est la couleur du plasma dans des situations d'hémolyse ou d'ictère. Le plasma peut alors aussi absorber une partie de la fluorescence.

Le calibrant est composé d'une quantité connue de thrombine complexée à de l'alpha-2-macroglobuline. Le TGT mesure donc la fluorescence émise à la suite de l'action de la thrombine endogène d'une part (puits PPP) et de la thrombine exogène (puits calibrant) d'autre part. En raison de ce complexe, le calibrant peut convertir le substrat fluorogénique mais n'agit pas sur les substrats naturels de la coagulation. Le calibrant va donc servir de référence pour mesurer la fluorescence émise au fur et à mesure, à partir d'une quantité de thrombine établie, en nous affranchissant des systèmes de régulation de la coagulation. Le calibrant permet ainsi grâce au traitement de ses données, de calculer la vitesse et la concentration de thrombine formée par le patient tout en

s'affranchissant des limites citées auparavant. Nous pouvons également noter que pour chaque échantillon, la génération de thrombine a été mesurée dans deux puits différents et pour le PPP et pour le calibrant (figure 9). Ceci afin de vérifier que les courbes obtenues pour chaque condition étaient comparables.

### 2.2.3 Type de tube

Cette analyse a été réalisée à partir du plasma des patients. Les prélèvements ont été effectués sur des tubes en plastique (Venosafe<sup>®</sup> Plastic tube, Terumo, Japon) contenant 0.109M de citrate trisodique (1/10). Le citrate de sodium a pour objectif d'empêcher la coagulation de débiter grâce à son rôle de chélateur calcique.

## 2.3 Données statistiques

Les analyses statistiques et les graphiques ont été effectués grâce au logiciel GraphPad Prism v8 (GraphPad, San Diego, CA). Les résultats quantitatifs ont été exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type. Lorsque les effectifs étaient insuffisants, des tests non paramétriques ont été utilisés. Le test de corrélation de Spearman a été réalisé pour étudier l'association entre deux variables quantitatives. Le test de Mann-Whitney a été employé pour comparer les valeurs de 2 groupes indépendants. L'ANOVA (analysis of variance) a été effectuée pour comparer les moyennes de 3 groupes indépendants. Le test a été considéré comme statistiquement significatif pour une p-value ( $P$ )  $< 0.05$ . Les symboles \*, \*\*, \*\*\*, \*\*\*\* correspondaient respectivement à des seuils de significativité de  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0.0001$ .

### 3 Résultats

#### 3.1 Etude descriptive

##### 3.1.1 Contexte du dosage du facteur XI

Nous avons inclus dans notre étude 76 patients dont les prélèvements ont été réalisés au CHU de Rouen entre le 30 mai 2011 et le 11 août 2020. Ces patients avaient au moment de leur inclusion entre 2 ans et 84 ans, pour une moyenne d'âge de 34,1 ans ( $\pm 22,5$ ). Cette population comptait 47 sujets de sexe féminin et 29 de sexe masculin. La plupart des dosages du facteur XI ont été réalisés suite à la découverte d'un TCA allongé lors d'un bilan d'hémostase systématique : 11 au cours d'une grossesse, 24 en préopératoire et 18 dans le cadre du suivi des patients (figure 11). Ces 53 bilans représentaient respectivement 14, 32 et 24 % de l'ensemble des prélèvements inclus dans notre étude, soit 70% de tous les bilans. Pour 12 patients (16 %) le dosage du facteur XI avait été effectué dans un contexte de syndrome hémorragique alors que pour les 11 derniers (14 %) nous étions dans le cadre d'une enquête familiale.

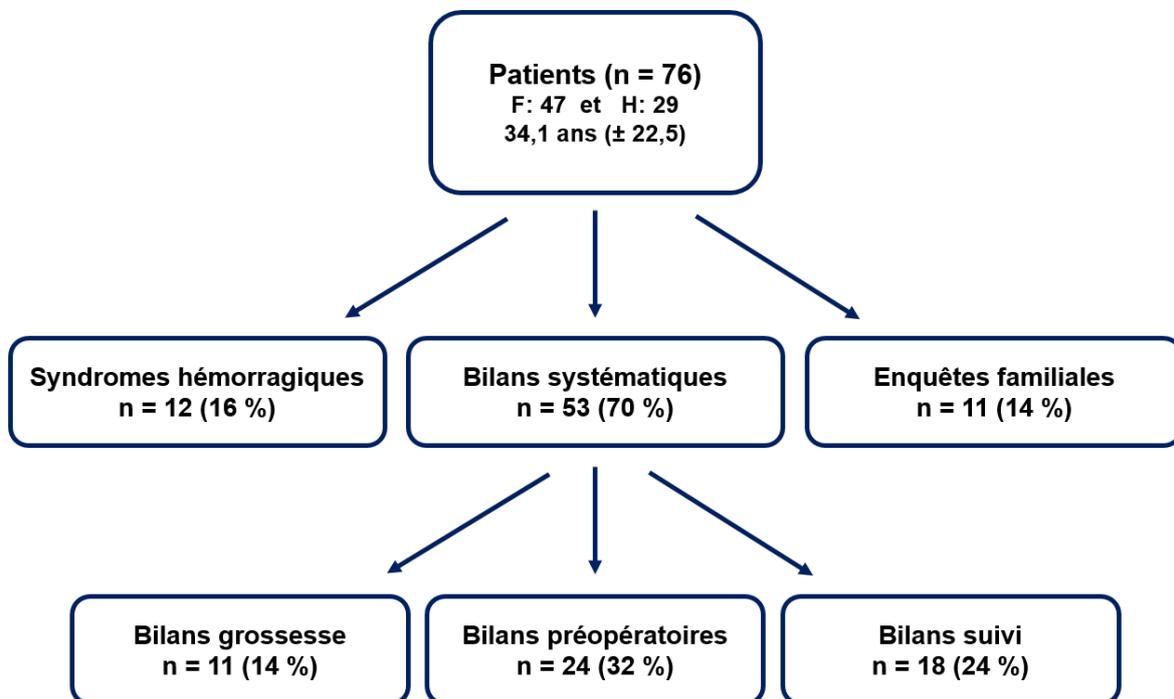


Figure 11. Contexte du dosage du facteur XI

### 3.1.2 Déficit sévère en facteur XI

Parmi les 76 patients étudiés, 8 souffraient d'un déficit sévère en FXI, défini par un taux de FXI < 15 % (tableau 2). Ce groupe comptait 5 femmes et 3 hommes. Six de ces patients avaient un facteur XI  $\leq$  1%. Il était à 2 et 11% pour les 2 autres. Sur les 8 patients, nous avons retrouvé un résultat d'analyse génétique pour 7 d'entre eux. Six portaient une mutation homozygote et 1 portait deux mutations hétérozygotes. Parmi ces patients, nous avons 3 membres d'une même famille, la mère âgée de 35 ans (patient A) et ses 2 enfants (patient B et patient C). Concernant le contexte de prescription des bilans, 3 ont été effectués dans le cadre du suivi des patients, 2 devant un syndrome hémorragique, 2 dans une situation d'enquête familiale et le dernier dans le cadre d'un bilan préopératoire avec un antécédent de syndrome hémorragique (patient E).

### 3.1.3 Déficit en facteur XI et évènements hémorragiques

Parmi les 76 patients inclus, nous avons dénombré 19 patients (12 femmes et 7 hommes) avec des évènements hémorragiques (tableaux 3 et 4). Cette population avait une moyenne d'âge de 32,6 ans ( $\pm$  20,3). Nous avons retrouvé pour tous ces patients un TCA allongé. La moyenne du ratio du TCA était de 1,40 ( $\pm$  0,30) pour des valeurs normales comprises entre 0,85 et 1,15. La moyenne du facteur XI était de 34 % ( $\pm$  16) pour une valeur de référence > 70 %.

Dans les caractéristiques cliniques de ces patients on retrouve 13 patients avec une symptomatologie hémorragique au moment du prélèvement, 4 patients avec des antécédents d'évènement hémorragique. Deux patients (patient 1 et patient 2) ont présenté des évènements hémorragiques postérieurs au prélèvement (figure 12). Parmi les 8 patients avec un déficit sévère, 3 seulement décrivaient une symptomatologie hémorragique (patient 5, patient 7 et patient 16).

Le tableau hémorragique variait d'un patient à l'autre. Pour certains nous retrouvions 1 type de saignement alors que pour d'autres nous avons affaire à un syndrome hémorragique regroupant plusieurs types de saignement. De façon globale, parmi les hémorragies décrites, on compte 4 hémorragies de la délivrance, 4 hémorragies post-opératoires (1 hystérectomie, 1 otoplastie, 2 adénoïdectomies), 7 épistaxis, 3 ménorragies, 2 hématomes, 2 hémorragies de section et 1 hémorragie cérébrale. Les

patientes ayant un antécédent d'hémorragie de la délivrance ont été mises en évidence en gras dans les tableaux 3 et 4 (patient 1, patient 2, patient 5, patient 8).

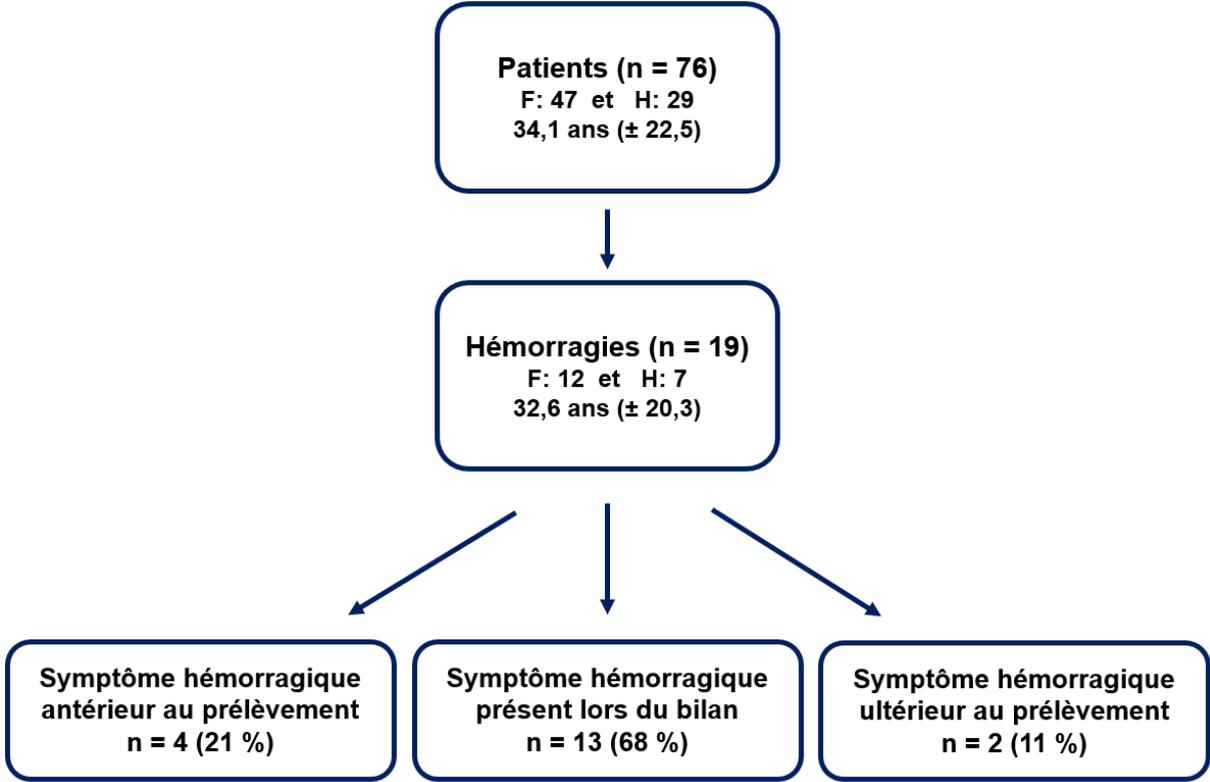


Figure 12. Moment de survenue des évènements hémorragiques

**Tableau 2. Les caractéristiques des patients avec un déficit sévère en facteur XI**

Caractéristiques	Patient A	Patient B	Patient C	Patient D	Patient E	Patient F	Patient G	Patient H
Âge (ans)	35	9	7	76	58	73	14	45
Sexe	F	M	F	F	F	M	M	F
TCA (ratio)	1.89	2.17	2.80	2.46	2.21	1.60	1.86	2.07
TP (%)	100	100	76	100	100	100	90	88
Facteur XI (%)	1	1	1	1	1	11	2	1
Plaquettes (G/L)	201	258	297	334	231	186	245	330
Fibrinogène (g/L)	3,13	3,45	2,66	4,03	3,58	6,07	3,27	1,73
ETP (nM.min)	252,37	225,14	233,91	316,38	377,22	998,22	847,35	521,46
Contexte	BS	EF	EF	BS	BPO (SH)*	BS	SH	SH
Hémorragie	Non	Non	Non	Non	HD*	Non	HCM	HCM
Type déficit	Homozygote	Homozygote	Homozygote	Homozygote	Homozygote	-	Hétérozygote composite	Homozygote

Contexte : BPO : Bilan préopératoire, BS : Bilan de suivi, EF : Enquête familiale, SH : Syndrome hémorragique.

Hémorragie : HCM : Hémorragie cutanéomuqueuse, HD : Hémorragie de la délivrance, HPO : Hémorragie post-opératoire.

\* : évènement précédent le bilan (antécédent)

**Tableau 3. Les caractéristiques des patients avec un déficit en FXI présentant un syndrome hémorragique (1/2)**

Patients	Sexe	Age (ans)	Facteur XI (%)	TCA (Ratio)	TQ (%)	Type de déficit	Contexte	Type hémorragie
<u>Patient 1</u>	F	20	46	1,35	66	-	BG	Hémorragie de la délivrance (HD)**
<u>Patient 2</u>	F	26	29	1,25	81	-	BG	Hémorragie de la délivrance (HD)**
Patient 3	F	30	26	1,14	89	Hétérozygote	BG (SH)	Epistaxis, gingivorragies
Patient 4	F	71	44	1,1	100	-	BPO	HPO (adénoïdectomie)*
<u>Patient 5</u>	F	58	1	2,21	100	Homozygote	BPO	HD* et HPO (hystérectomie)*
Patient 6	M	46	39	1,32	100	-	EF	HPO (otoplastie)*
Patient 7	F	45	1	2,07	88	Homozygote	SH	Hémorragie cutanéomuqueuse (HCM)*
<u>Patient 8</u>	F	35	46	1,33	100	Hétérozygote	SH	HD*, Epistaxis, hématomes
Patient 9	F	15	47	1,42	80	-	SH	Epistaxis, ménorragies, hématomes
Patient 10	F	66	40	1,32	93	-	SH	Epistaxis*, ménorragies, Hémorragies de section
Patient 11	F	13	40	1,43	83	-	SH	HPO (adénoïdectomie)*
Patient 12	F	16	27	1,39	75	-	SH	Ménorragies
Patient 13	F	13	38	1,3	81	-	SH	HCM (ecchymoses)
Patient 14	M	21	50	1,26	88	Hétérozygote	SH	Hémorragie de section
Patient 15	M	50	42	1,45	100	-	SH	Epistaxis
Patient 16	M	14	2	1,86	90	Hétérozygote composite	SH	Epistaxis
Patient 17	M	16	45	1,25	89	-	SH	Hématuries macroscopiques
Patient 18	M	7	40	1,44	94	-	SH	Epistaxis
Patient 19	M	57	48	1,19	98	-	BPO (SH)	Hématome sous dural (HSD)

Contexte : BG : Bilan au cours de la grossesse, BPO : Bilan préopératoire, BS : Bilan de suivi, EF : Enquête familiale, SH : Syndrome hémorragique

Hémorragie : HCM : Hémorragie cutanéomuqueuse, HD : Hémorragie de la délivrance, HPO : Hémorragie post-opératoire,

\* : évènement précédent le bilan (antécédent) ; \*\* : évènement postérieur au bilan

**Tableau 4. Les caractéristiques des patients avec un déficit en FXI présentant un syndrome hémorragique (2/2)**

Patients	Plaquettes (G/L)	Fibrinogène (g/L)	Facteur VIII (%)	Facteur IX (%)	Facteur XII (%)	ETP (nM.min)	LT (min)	PH (nM)	TTP (min)
<b><u>Patient 1</u></b>	<b>173</b>	<b>3,06</b>	<b>55</b>	-	-	<b>5,21</b>	<b>1028,16</b>	<b>80,33</b>	<b>12,29</b>
<b><u>Patient 2</u></b>	<b>374</b>	<b>6,84</b>	-	-	-	<b>8,15</b>	<b>1497,08</b>	<b>153,87</b>	<b>13,37</b>
Patient 3	192	4,62	149	113	110	5,65	1213,77	123,63	11,49
Patient 4	261	3	-	-	-	7,08	572,9	60,08	12,08
<b><u>Patient 5</u></b>	<b>231</b>	<b>3,58</b>	-	-	-	<b>7,71</b>	<b>377,22</b>	<b>28,46</b>	<b>15,62</b>
Patient 6	225	2,61	110	119	93	9,37	1194,45	139,32	14,37
Patient 7	330	1,73	-	-	-	4,58	521,46	49,11	11,25
<b><u>Patient 8</u></b>	<b>249</b>	<b>3,7</b>	<b>129</b>	-	-	<b>6,04</b>	<b>818,43</b>	<b>83,13</b>	<b>11,25</b>
Patient 9	334	3,47	125	-	-	10,42	716,78	64,44	15,83
Patient 10	267	3,82	109	111	72	14,79	308,88	33,64	20
Patient 11	198	2,36	91	-	83	12,71	487,73	50,09	18,33
Patient 12	-	2,47	-	-	71	7,92	224,99	17,76	15,21
Patient 13	194	4,17	101	106	98	10,24	673,15	60,92	16,29
Patient 14	165	2,17	84	-	-	6,87	285,54	22,94	13,75
Patient 15	345	3	102	107	44	8,96	502,93	40,08	17,08
Patient 16	245	3,27	123	121	55	8,12	847,35	97,99	13,12
Patient 17	164	2,64	97	85	96	7,31	939,84	171,57	10,44
Patient 18	244	3,34	120	49	46	7,29	346,93	30,86	13,12
Patient 19	333	2,74	87	124	67	1166	6,46	129	11,67

TGT: LT: Lag time, ETP: Endogenous thrombin potential, PH: Peak height, TTP: Time to peak

### 3.1.4 Déficit en facteur XI, grossesse et évènements hémorragiques

Parmi les 47 femmes incluses dans notre étude, nous avons retrouvé la notion d'au moins une grossesse pour 24 d'entre-elles (figure 13). Pour les 23 autres, la donnée « antécédent de grossesse » était manquante dans leur dossier. Douze d'entre-elles avaient entre 7 ans et 17 ans, 11 avaient 18 ans et plus. Parmi les 24 femmes ayant eu au moins une grossesse, 11 étaient enceinte au moment du prélèvement, 7 avaient un antécédent d'évènement hémorragique : 3 évènements hémorragiques sans rapport avec la grossesse (1 hémorragie post-opératoire et 2 hémorragies cutanéomuqueuses) et 4 hémorragies de la délivrance.

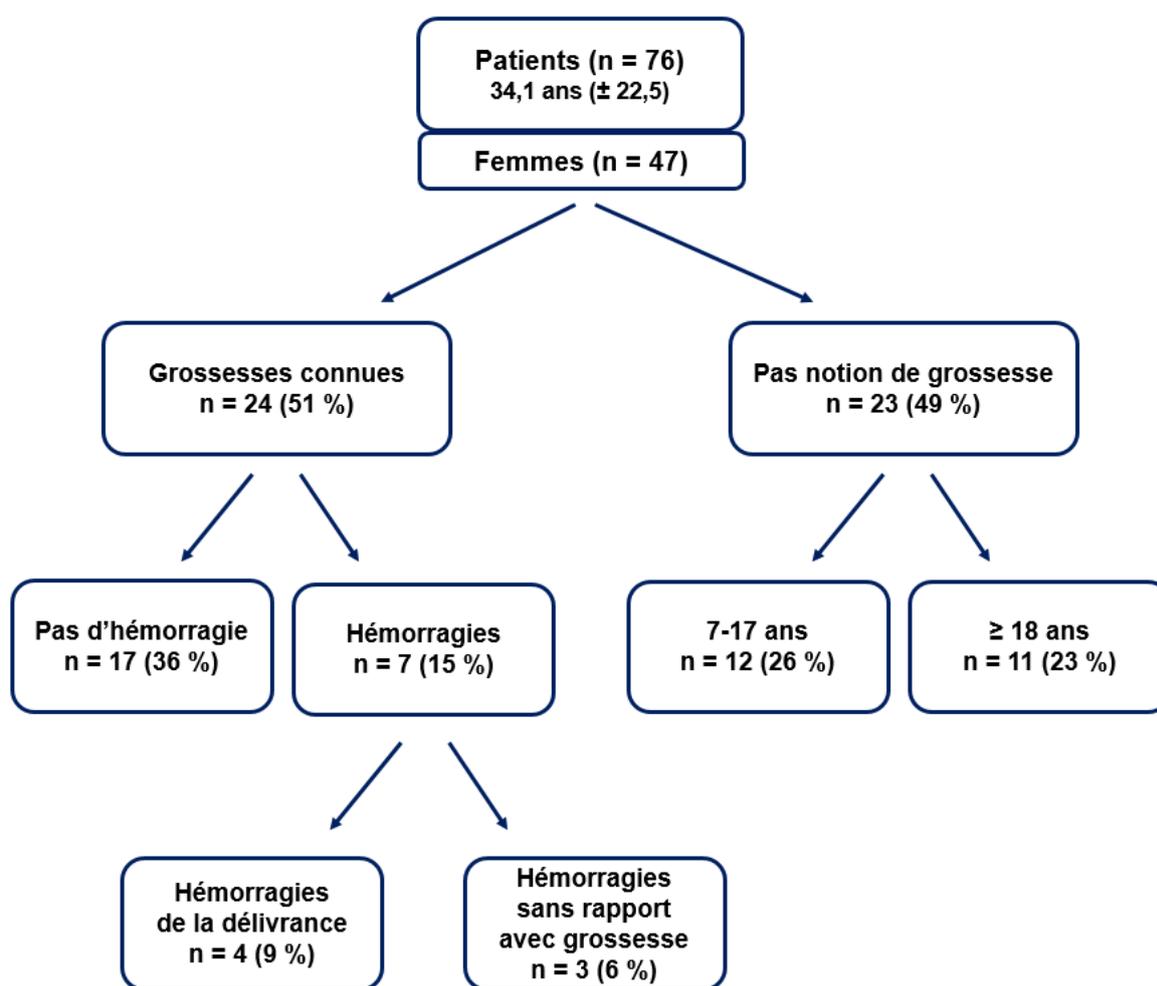


Figure 13. Répartition des évènements hémorragiques chez les femmes avec au moins une grossesse

### 3.1.5 Déficit en facteur XI, grossesse et anesthésie

Parmi les 24 femmes pour lesquelles au moins une grossesse avait été rapportée, nous sommes intéressés au recours à l'anesthésie (figure 14, tableau 5). Sur ces 24 femmes, 9 n'en n'ont pas bénéficié, 10 ont eu recours à une anesthésie, alors que pour 5 d'entre elles, cette donnée était manquante. Concernant les 10 femmes ayant bénéficié d'une anesthésie, pour 3 d'entre-elles il s'agissait d'une anesthésie locorégionale alors que pour les 7 dernières, il s'agissait d'une anesthésie générale. Aucune complication rattachée à l'anesthésie n'a été signalée pour les différentes patientes.

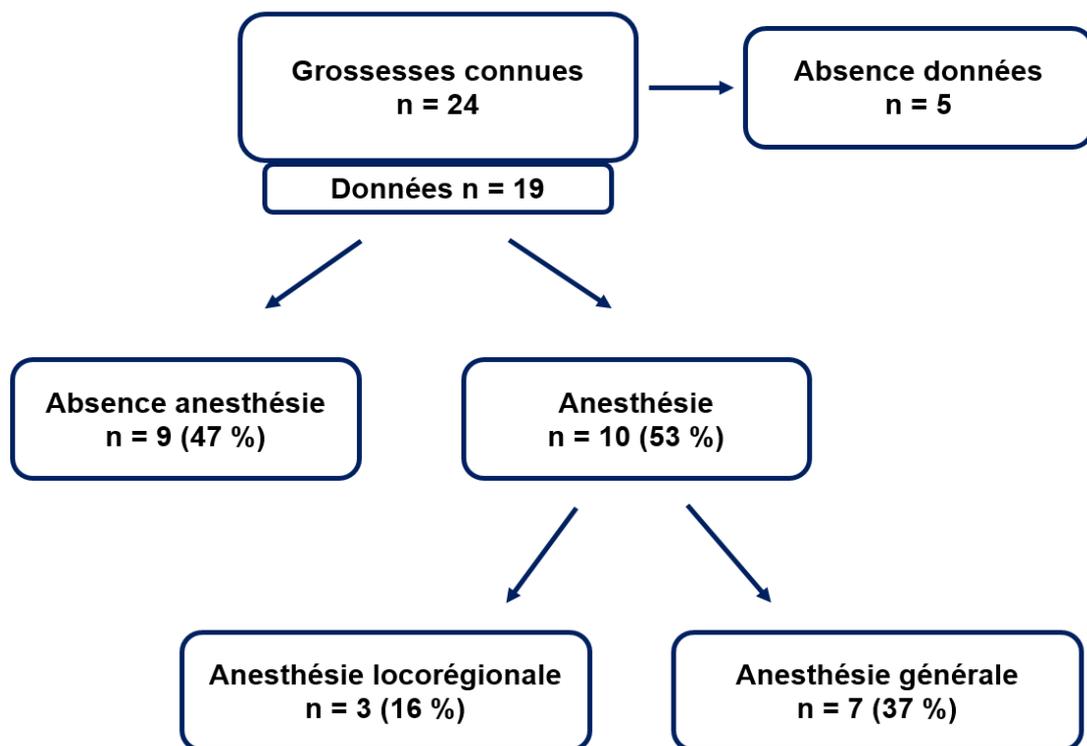


Figure 14. La place de l'anesthésie au cours des grossesses

**Tableau 5. Les caractéristiques des patientes ayant bénéficié d'une anesthésie**

	Patiente A	Patiente B	Patiente C	Patiente D	Patiente E	Patiente F	Patiente G	Patiente H	Patiente I	Patiente H
<b>Anesthésie</b>	ALR	ALR	ALR	AG	AG	AG	AG	AG	AG	AG
<b>Accouchement</b>	VBS	VBS	VBS	Césarienne	Césarienne	Césarienne	Césarienne	Césarienne	Césarienne	Césarienne
<b>Particularité(s)</b>	-	Mutation Leiden FV	Willebrand modéré	RCF lent	-	-	RCF lent et Hemoleven	Utérus bicatriciel	Utérus bicatriciel	TD et macrosomie
<b>Hémorragie</b>	-	-	HD	-	-	-	-	-	-	HD
<b>Âge (ans)</b>	20	33	20	32	39	31	35	39	30	26
<b>Facteur XI (%)</b>	40	29	46	17	30	30	1	33	44	29
<b>TCA (ratio)</b>	1,3	1,36	1,35	1,37	1,27	1,21	1,89	1,17	1,21	1,25
<b>TP (%)</b>	100	100	66	95	85	100	100	88	72	81
<b>Plaquettes (G/L)</b>	456	173	173	464	246		201		283	374
<b>Fibrinogène (g/L)</b>	2,94	4,03	3,06	2,71	3,93	3,53	3,13		4,95	6,84
<b>ETP (nM min)</b>	1063,1	1072,23	1028,16	1101,31	1050,55	464,63	252,37	2528,51	1525,94	1497,08
<b>LT (min)</b>	6,27	8,12	5,21	5,23	6,04	6,87	7,73	5,42	5,62	8,15
<b>PH (nM)</b>	153,28	130,65	80,33	142,09	100,35	36	19,75	330,35	279,34	153,87
<b>TTP (min)</b>	10,86	12,71	12,29	10,65	11,25	13,96	15,66	9,58	8,75	13,37
<b>VLT (nM/min)</b>	33,39	28,5	11,34	26,46	19,31	5,08	2,5	79,28	89,95	29,59

**Prélèvement au cours de la grossesse**

AG : Anesthésie générale ; ALR : anesthésie locorégionale ; HD : Hémorragie de la délivrance ; RCF : Rythme cardiaque foetal ; TD : Terme dépassé ; VBS: Voie basse spontanée

## 3.2 Etude analytique

### 3.2.1 Etude de corrélation

Dans un premier temps, nous avons étudié les corrélations entre le facteur XI, les paramètres du TGT et le TCA (figure 15).

Nous avons ainsi retrouvé une liaison significative du taux de facteur XI avec le TCA et le temps au pic (TTP) (TCA :  $r = -0.4879$ ,  $P < 0.0001$  ; TTP :  $r = -0.2779$ ,  $P = 0.0151$ ).

Pour les autres paramètres du TGT, il n'a pas été détecté de liaison significative avec le taux de facteur XI (ETP :  $r = 0.1772$ ,  $P = 0.1257$ ; LT :  $r = -0.2169$ ,  $P = 0.0598$ ; PH :  $r = 0.2185$ ,  $P = 0.0579$ ; VLT :  $r = 0.2106$ ,  $P = 0.0679$ ).

### 3.2.2 Déficit en facteur XI et évènements hémorragiques

Nous avons comparé les deux populations principales de notre étude : le groupe hémorragique ( $n = 19$ ) et le groupe non-hémorragique ( $n = 57$ ).

Nous n'avons retrouvé aucune différence significative (ns) entre ces deux groupes concernant le TCA, le TP, le FXI et le nombre des plaquettes de ces deux populations (figure 16, tableau 6).

Nous avons, dans un second temps, comparé les résultats du TGT (ETP, LT, PH, TTP, VLT) de ces 2 groupes entre eux ; puis nous les avons comparés aux résultats de notre population contrôle ( $n = 25$ ). La comparaison de ces 3 groupes a pu être réalisée au moyen d'une analyse de la variance (ANOVA) grâce à laquelle les groupes ont été évalués deux à deux (figure 17, tableau 7). Il n'a été observé aucune différence significative entre les 3 groupes pour le temps de latence (LT) et le temps au pic (TTP). Pour les 3 autres paramètres, l'aire sous la courbe (ETP), la hauteur du pic (PH) et la vélocité, une différence significative a été mise en évidence entre le groupe contrôle et les 2 autres groupes. En revanche, il n'a été retrouvé aucune différence significative entre le groupe hémorragique et le groupe non hémorragique concernant les 5 paramètres du TGT.

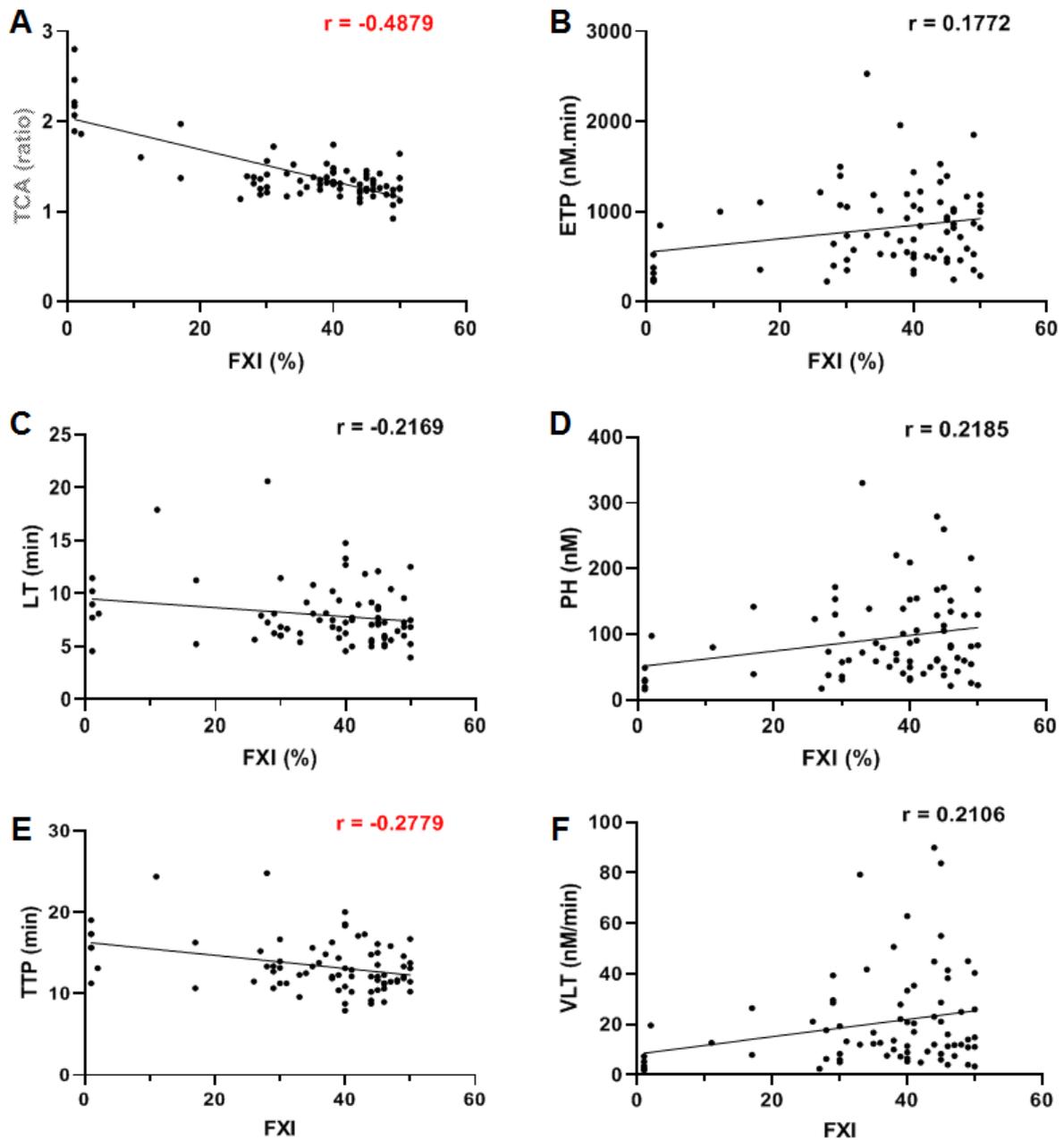


Figure 15. Corrélation entre le facteur XI et des paramètres de la coagulation

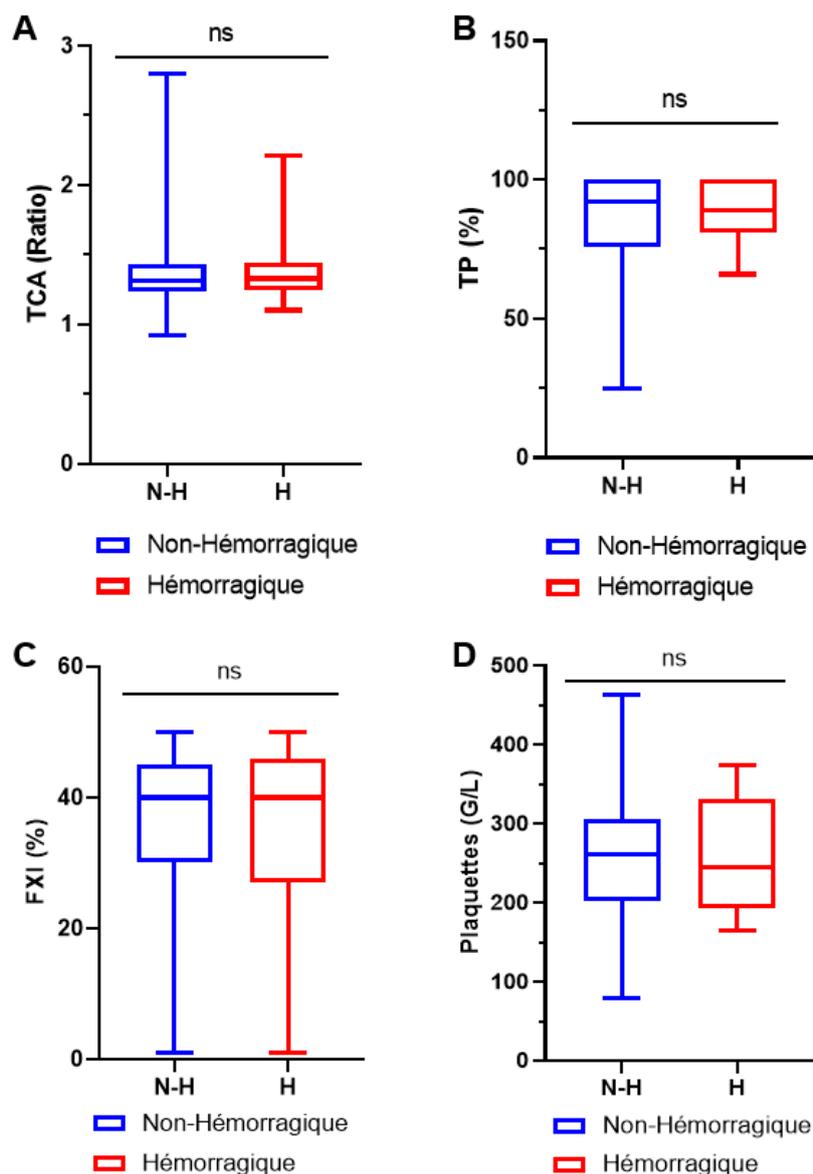


Figure 16. Comparaison de quelques paramètres de la coagulation de routine entre le groupe hémorragique et le groupe non-hémorragique

Tableau 6. Comparaison de quelques paramètres de la coagulation de routine entre le groupe hémorragique et le groupe non-hémorragique

	Non-hémorragique (n=57)	Hémorragique (n=19)	<i>P</i> hémorragique vs non-hémorragique
TCA (ratio)	1.40 ± 0.32	1.43 ± 0.30	ns (0.57)
TP (%)	86 ± 16	89 ± 10	ns (0.80)
FXI (%)	36 ± 13	34 ± 16	ns (0.83)
Plaquettes (G/L)	256 ± 91	251 ± 67	ns (0.76)

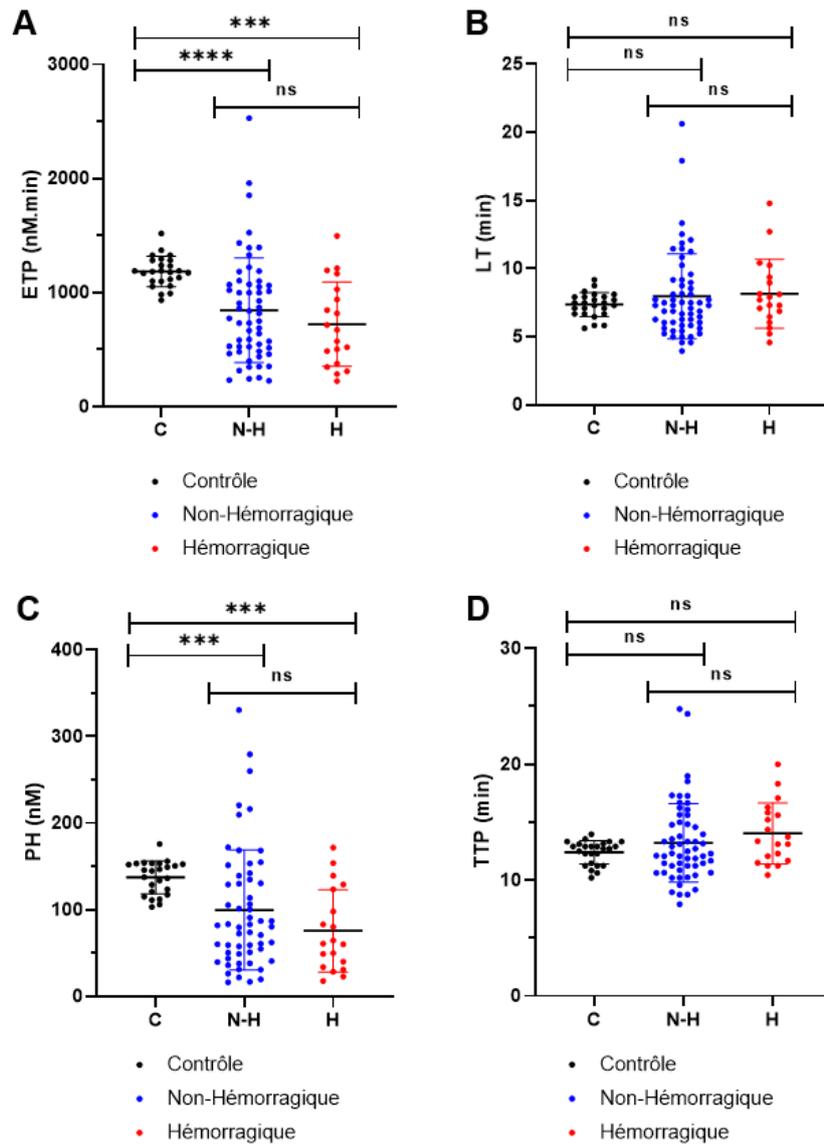


Figure 17. Comparaison des paramètres du test de génération de thrombine entre le groupe hémorragique et le groupe non-hémorragique

Tableau 7. Comparaison des paramètres du test de génération de thrombine entre le groupe hémorragique et le groupe non-hémorragique

	Contrôle (n=25)	Non- hémorragique (n=57)	Hémorragique (n=19)	<i>P</i> non- hémorragique vs contrôle	<i>P</i> hémorragique vs contrôle	<i>P</i> hémorragique vs non- hémorragique
ETP (nM.min)	1185 ± 132	844 ± 460	722 ± 370	****	***	ns
LT (min)	7.4 ± 0.9	8.0 ± 3.1	8.2 ± 2.5	ns	ns	ns
PH (nM)	137.4 ± 19.1	99.5 ± 69.2	75.6 ± 47.4	***	***	ns
TTP (min)	12.4 ± 1.0	13.2 ± 3.4	14.0 ± 2.6	ns	ns	ns
VLT (nM/min)	27.7 ± 5.7	22.4 ± 20.3	14.8 ± 12.9	**	***	ns

### 3.2.3 Déficit en facteur XI et grossesse

Nous avons d'abord étudié la survenue d'évènements hémorragiques chez les femmes ayant connu au moins une grossesse (n=24). Nous avons exclu de cette analyse les 3 femmes avec des évènements hémorragiques en dehors de la grossesse. Nous avons donc comparé les paramètres de la coagulation des femmes ayant un antécédent d'hémorragie du post-partum (hémorragique du PP) (n=4) à ceux des femmes ayant eu des grossesses non compliquées (n=17) et à ceux du groupe contrôle (n=25) (tableau 8).

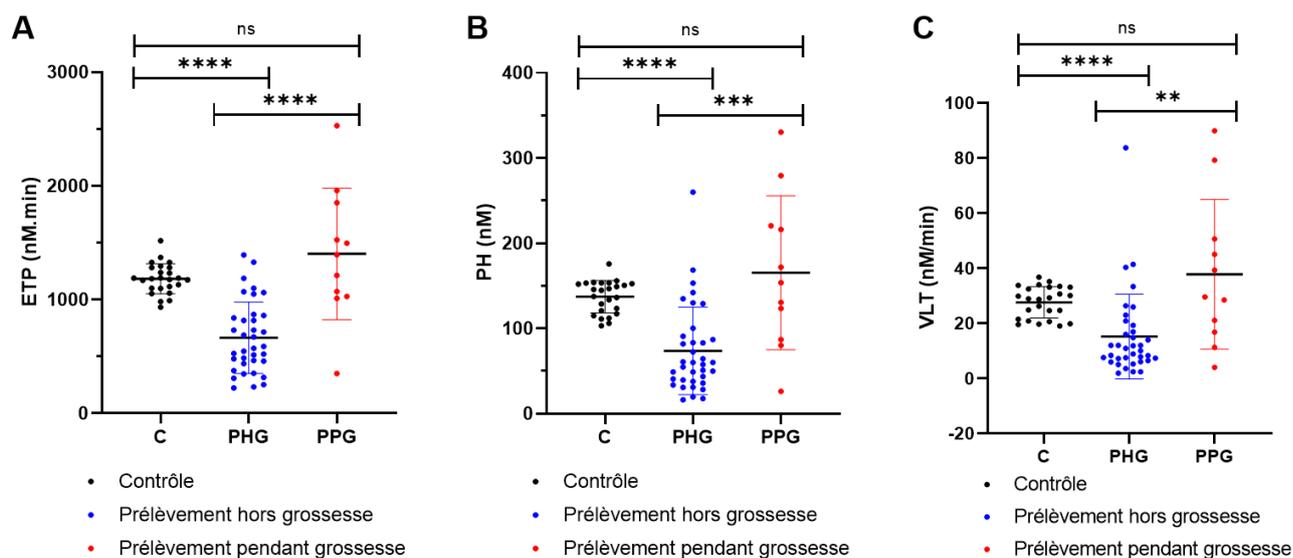
Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 3 groupes quel que soit le paramètre de la coagulation étudié.

**Tableau 8. Comparaison des paramètres de la coagulation chez les femmes ayant connu au moins une grossesse entre le groupe hémorragie du post-partum (hémorragie de la délivrance) et le groupe non-hémorragique**

	Contrôle (n=25)	Non- hémorragique (n=17)	Hémorragique en PP (n=4)	<i>P</i> non- hémorragique vs contrôle	<i>P</i> hémorragique en PP vs contrôle	<i>P</i> hémorragique en PP vs non- hémorragique
TCA (ratio)	-	1.34 ± 0.35	1.53 ± 0.45	-	-	ns (0.17)
TP (%)	-	87 ± 16	87 ± 16	-	-	ns (0.84)
FXI (%)	-	32 ± 14	30 ± 21	-	-	ns (>0.99)
Plaquettes (G/L)	-	275 ± 106	257 ± 85	-	-	ns (0.79)
ETP (nM.min)	1185 ± 132	1087 ± 641	930 ± 465	ns	ns	ns
LT (min)	7.4 ± 0.9	7.5 ± 1.8	6.8 ± 1.4	ns	ns	ns
PH (nM)	137.4 ± 19.1	131.8 ± 91.7	86.4 ± 51.5	ns	ns	ns
TTP (min)	12.4 ± 1.0	12.6 ± 2.5	13.1 ± 1.9	ns	ns	ns
VLT (nM/min)	27.7 ± 5.7	30.4 ± 25.6	15.1 ± 10.9	ns	ns	ns

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'état de la coagulation au cours de la grossesse. Nous avons donc comparé les paramètres de la coagulation, chez les femmes, entre le groupe « prélèvement pendant la grossesse » (PPG, n=11), le groupe « prélèvement en dehors de la grossesse » (PHG, n=36) et le groupe contrôle (n=25) (figure 18, tableau 9).

Nous avons ainsi constaté des différences significatives entre le groupe PPG et le groupe PHG pour 3 paramètres du TGT (ETP, PH et VLT) et pour le TCA.



**Figure 18. Comparaison des paramètres de la coagulation (TGT) chez les femmes entre le groupe prélèvement pendant la grossesse (PPG) et le groupe prélèvement en dehors de la grossesse (PHG)**

**Tableau 9. Comparaison des paramètres de la coagulation chez les femmes entre le groupe prélèvement pendant la grossesse (PPG) et le groupe prélèvement en dehors de la grossesse (PHG)**

	Contrôle (n=25)	PHG (n=36)	PPG (n=11)	<i>P</i> PHG vs contrôle	<i>P</i> PPG vs contrôle	<i>P</i> PPG vs PHG
TCA (ratio)	-	1.47 ± 0.39	1.20 ± 0.12	-	-	**
TP (%)	-	889 ± 13	83 ± 13	-	-	ns (0.12)
FXI (%)	-	34 ± 16	37 ± 9	-	-	ns (0.73)
Plaquettes (G/L)	-	264 ± 84	249 ± 69	-	-	ns (0.60)
ETP (nM.min)	1185 ± 132	665 ± 314	1403 ± 578	****	ns	****
LT (min)	7.4 ± 0.9	8.1 ± 2.5	6.7 ± 1.2	ns	ns	ns
PH (nM)	137.4 ± 19.1	73.6 ± 51.3	165.5 ± 90.4	****	ns	***
TTP (min)	12.4 ± 1.0	13.7 ± 2.6	11.8 ± 1.5	ns	ns	ns
VLT (nM/min)	27.7 ± 5.7	15.2 ± 14.4	37.8 ± 27.1	****	ns	**

## 4 Discussion

Notre étude s'est donc intéressée aux patients porteurs d'un déficit en facteur XI. Dans un premier temps, nous avons voulu étudier les caractéristiques de notre population et la comparer aux données de la littérature. Nous avons rapporté que le dosage du facteur XI était réalisé dans 3 contextes : dans le cadre d'un bilan systématique retrouvant un TCA allongé (grossesse, bilan préopératoire, bilan de suivi), en présence d'un syndrome hémorragique et dans le contexte d'une enquête familiale. La majorité des déficits en facteur XI (70 %) de notre étude ont été mis en évidence lors d'un bilan systématique alors que pour une minorité (16 %) le diagnostic a été posé devant un syndrome hémorragique. Ces données sont comparables à ce qui est décrit dans la littérature. En effet, alors qu'avant 1980, le syndrome hémorragique représentait plus de 60 % des situations du diagnostic du déficit en facteur XI, ce chiffre est tombé à 25 % dans les années 2000 (24). Cette évolution s'explique, sans doute, par un plus grand nombre de bilans réalisés à titre systématique grâce à la mise en place de techniques de routine.

A propos des explorations de la coagulation, nous pouvons noter que parmi les 76 patients de notre étude, 6 avaient un TCA normal. Ceci permet d'estimer la sensibilité du TCA à 92 % dans les contextes de déficit en facteur XI. Ces patients possédaient un TCA qui allait de 0.92 à 1.15 et la moyenne de leur facteur XI était de 44 % ( $\pm 9$ ) pour des valeurs allant de 26 à 50 %. Le dosage du facteur XI a été réalisé chez ces patients alors que le TCA était normal pour diverses raisons. Pour certains, il s'agissait d'une enquête familiale, pour d'autres, nous étions dans le cadre du suivi avec des TCA antérieurs allongés et pour quelques-uns, nous étions dans un contexte de grossesse marquée par une hypercoagulabilité pouvant raccourcir le TCA. Dans la littérature, une étude menée sur 140 patients présentant un déficit en facteur XI, trouvait une sensibilité du TCA à 78 et 88 % pour les deux réactifs testés (SynthASil™ et SynthAFax™) (50). La variation des résultats rendus d'un laboratoire à un autre peut s'expliquer, en partie, par l'emploi de réactifs dotés de sensibilités différentes.

Nous avons comptabilisé dans notre travail 8 patients avec un déficit sévère ( $FXI \leq 15$  %), soit 11 % de toute notre population. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de données concernant la représentation des déficits sévères au sein des déficits en facteur XI. Les seules données que nous avons obtenues sur les déficits sévères venaient d'un travail mené par certains Centres de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC). Il s'agissait d'une étude non-

interventionnelle, multicentrique, menée entre 2006 et 2009 pour laquelle 44 déficits constitutionnels avaient été inclus. Seuls les patients traités pour leur déficit étaient inclus, ce qui représentait un biais majeur. Leur population comptait ainsi 66 % de déficits sévères. Bien qu'il n'y ait pas de corrélation stricte entre le taux de facteur XI et la survenue d'évènements hémorragiques, les patients avec un déficit sévère ont tendance, de façon générale, à davantage saigner que ceux avec un déficit modéré (17). De ce fait, ils ont davantage recours à une prise en charge thérapeutique que les déficits modérés. L'existence de ce biais nous amène à penser que le pourcentage de déficits sévères en FXI est certainement plus proche de notre valeur. Pour corroborer cela, l'étude des CRC-MHC faisait état de 70,5 % des patients avec des antécédents hémorragiques et notre travail retrouvait que 3 des 8 déficits sévères avaient un antécédent hémorragique ; ceci alors que sur nos 76 patients nous ne comptons que 19 saignements (25 %). Nous pouvons également noter que pour les 7 déficits sévères pour lesquels nous avons des données concernant la génétique, il a été retrouvé 6 patients homozygotes et 1 patient hétérozygote composite comme cela est décrit dans ces contextes (11).

Concernant les évènements hémorragiques, nous ne retrouvons pas d'association entre le taux de facteur XI et la survenue d'évènements hémorragiques, comme cela est bien décrit dans la littérature (20,42,43). Nous avons déjà établi qu'au sein des déficits sévères certains saignaient et d'autres pas (tableau 2). Ce qui est vrai pour les déficits sévères l'est autant pour l'ensemble de notre population. Quand on s'intéresse aux patients ayant présenté des manifestations hémorragiques, ils avaient des taux de facteurs XI allant de 1 à 50 % avec une moyenne de 34 % ( $\pm 16$ ) (tableau 3). L'importance de cet écart-type traduit bien la variabilité du taux du facteur XI au sein de la population hémorragique. Cette grande variabilité du taux de facteur XI est confirmée dans l'étude menée par *Gillian et al.* qui mesure un taux de facteur XI à 27 % ( $\pm 18$ ) pour le groupe hémorragique (51).

La symptomatologie hémorragique de notre population s'inscrit dans la lignée des évènements hémorragiques décrits dans la littérature (20). En effet, la majorité des hémorragies constatées sont survenues dans un contexte chirurgical ou obstétrical et les régions concernées étaient le plus souvent le tractus urogénital ou la sphère ORL (tissus à haute activité fibrinolytique). Nous avons ainsi compté parmi les patients avec des évènements hémorragiques, 7 patients avec des épisodes d'épistaxis, 4 patientes avec un antécédent d'hémorragie de la délivrance. Nous pouvons aussi ajouter que sur les 4

hémorragies post-opératoires relevées, nous avons affaire à 1 hystérectomie, 1 otoplastie et 2 adénoïdectomies.

Ensuite, l'objectif principal de notre étude était de déterminer si le test de génération de thrombine pouvait discriminer les patients à risque hémorragique de ceux qui ne le sont pas. Avant de tirer les conclusions de notre étude analytique ou étiologique il est essentiel de souligner que les analyses du TGT, examen non standardisé, peuvent être effectuées dans différentes conditions. La comparaison de ces résultats semble d'autant plus pertinente lorsque ceux-ci découlent d'examen pratiqués dans les mêmes conditions. Nous allons donc comparer nos résultats (étude n°1) à ceux de 4 études réalisées dans des conditions bien définies (tableau 10A, cf. les annexes). Il s'agit de l'étude de *Gillian et al.* (étude n°2), de l'étude de *Guéguen et al.* (étude n°3), de l'étude de *Rugeri et al.* (étude n°4) et de l'étude de *Zucker et al.* (étude n°5) (51–54). Le premier élément qui peut varier dans les conditions d'analyse est la concentration du facteur tissulaire (FT). Dans ces 4 études et la nôtre la concentration du FT était de 0.5 pM ou 1 pM. Ces concentrations ont été décrites comme optimales pour débiter la coagulation tout en continuant à mesurer l'impact de la voie intrinsèque, et donc du facteur XI, sur celle-ci (55). Le deuxième élément est le recours au plasma pauvre en plaquettes (PPP) ou au plasma riche en plaquettes (PRP). Alors que le PRP évalue principalement l'activation plaquettaire (hémostase primaire), le PPP délivre des résultats dans lesquels l'hémostase primaire joue un rôle moins important. Le dernier élément est l'usage d'un tube « corn trypsin inhibitor » (tube CTI). Le CTI est un inhibiteur du facteur tissulaire et permettrait de mieux prendre en compte l'impact de la voie intrinsèque et notamment du facteur XI sur la coagulation (56).

Pour débiter notre étude analytique, nous avons d'abord essayé de déterminer s'il existait une corrélation entre le taux de facteur XI, les paramètres du TGT et le TCA. Nous avons ainsi retrouvé une liaison significative entre le taux de facteur XI et 2 paramètres, à savoir le TCA et TTP (figure 15). L'association entre le facteur XI et le TCA semble être logique puisque le dosage du facteur XI est réalisé à partir du résultat du TCA en utilisant la même méthode de dosage (39). Lorsque l'on compare nos résultats à ceux obtenus dans les mêmes conditions que les nôtres par *Gillian et al.*, les conclusions divergent (51). En effet dans cette étude, les 4 paramètres du TGT analysés (ETP, LT, PH et TTP) sont corrélés au taux de facteur XI. La corrélation la plus forte est observée pour l'ETP et le PH (ETP :  $r = 0.6176$ ,  $P < 0.0001$ ; PH :  $r = 0.6127$ ,  $P < 0.0001$ ) alors que nous retrouvons qu'une faible corrélation pour le TTP (TTP :  $r = -0.2779$ ,  $P = 0.0151$ ) (figure 15). L'étude des différents paramètres par la corrélation possède certaines limites. En premier lieu, la

corrélation ne permet de souligner qu'une association entre deux paramètres mais n'établit de relation de cause à effet ou d'étiologie. Ensuite, nous savons que la survenue d'évènements hémorragiques n'est pas corrélée au taux de facteur XI. Nous pouvons donc supposer que les paramètres qui suivent l'évolution du facteur XI ne permettraient pas de distinguer le groupe hémorragique du groupe non-hémorragique.

Nous avons ensuite comparé les résultats du TGT de nos 3 groupes, à savoir le groupe contrôle (n = 25), le groupe non-hémorragique (n = 57) et le groupe hémorragique (n = 19) (figure 17, tableau 7). Nous n'avons observé aucune différence significative entre le groupe hémorragique et le groupe non-hémorragique sur les 5 paramètres du TGT. Cependant, le recours au groupe contrôle nous a permis de constater que les 5 paramètres du TGT suivaient la même tendance lorsque l'on observait les résultats de façon séquentielle : d'abord ceux du groupe contrôle puis ceux du groupe non-hémorragique et enfin ceux du groupe hémorragique. Bien que nous n'ayons pas constaté de différences significatives entre le groupe hémorragique et le groupe non-hémorragique, des différences qui suivaient cette tendance paraissaient entre ces deux groupes. D'une part, la quantité de thrombine générée (ETP) et sa concentration maximale (PH) semblaient plus faible dans le groupe hémorragique par rapport au groupe non-hémorragique. D'autre part, le temps nécessaire pour débiter la génération de thrombine (LT) et atteindre sa concentration maximale (TTP) paraissait plus important pour le groupe hémorragique. Nous avons, en revanche, détecté une différence significative entre le groupe contrôle et les deux autres groupes pour 3 paramètres : l'ETP, le PH et la VLT. Cela signifie que le déficit en facteur XI impacte la génération de thrombine pour ces 3 paramètres.

Nous avons par ailleurs comparé nos résultats à ceux des 4 autres études précédemment citées (tableau 11A). Les résultats mentionnés des études 2 et 3 sont ceux obtenus dans les mêmes conditions que les nôtres (PPP et tube sans CTI). Les résultats du temps au pic (TTP) et de la vélocité (VLT) n'ont pas été communiqués dans respectivement 2 et 3 des 4 études analysées. Ces paramètres ne semblent pas être ni les plus importants ni les plus discriminants dans le TGT. En effet, nous n'avons noté qu'une faible différence significative entre le groupe hémorragique et le groupe non-hémorragique pour le TTP dans l'étude 4. Concernant les paramètres donnant la possibilité de distinguer ces 2 groupes de façon significative, la deuxième étude ressort l'ETP ( $P < 0.0001$ ) et le PH dans une moindre mesure ( $P < 0.01$ ) alors que la quatrième étude évoque surtout le LT ( $P < 0.0001$ ) et de façon moins prononcée le PH ( $P < 0.05$ ).

Entre les deux études, celle de *Gillian et al.* (étude n°2) paraît sortir les résultats les plus probants pour plusieurs motifs (tableau 12A). Parmi toutes les études, c'est elle qui compte le plus de sujets et en particulier le plus de patients hémorragiques. De plus, elle a testé diverses conditions expérimentales pour le facteur tissulaire (0.5 et 1 pM), pour les plaquettes (PPP et PRP) et pour le tube (avec et sans CTI). Elle a mis en évidence des différences hautement significatives avec le groupe contrôle pour les deux groupes d'intérêt sur tous les paramètres du TGT mesurés. Elle a employé le meilleur test statistique pour analyser les 3 groupes à savoir l'ANOVA et non le test de Mann-Whitney. La différence significative du LT détectée par *Rugeri et al.* n'a pas été retrouvée par *Gillian et al.* lorsque le TGT était réalisé dans les mêmes conditions (PRP et tube avec CTI). En effet dans ces conditions *Gillian et al.* ont confirmé que l'ETP et le PH étaient les 2 paramètres qui permettaient de distinguer les groupes hémorragiques et non-hémorragiques de façon significative ( $P < 0.0001$  dans les deux cas). En revanche, ces 2 études arrivent à la même conclusion pour le PH. Les deux autres études, de *Guéguen et al.* (étude n°3) et de *Zucker et al.* (étude n°5), n'ont pas retrouvé de différence significative entre les deux populations d'intérêt. Nous pouvons noter que le groupe hémorragique présentait de façon paradoxale un ETP et un PH plus important que le groupe non-hémorragique dans les travaux de *Guéguen et al.* et que les 18 patients de l'étude de *Zucker et al.* souffraient d'un déficit sévère en facteur XI ( $\leq 9\%$ ).

Pour finir, nous nous sommes questionnés sur l'apport du test de génération de thrombine dans les contextes de grossesse chez les femmes présentant un déficit en facteur XI. Nous avons constaté la survenue d'une hémorragie du post-partum (HPP) pour 17 % des grossesses de notre étude (4/24). Ces données sont comparables à celles décrites dans plusieurs travaux. Il est notamment fait mention dans une revue de littérature, d'une incidence de 17 % de ces hémorragies dans la population avec un déficit en facteur XI, alors qu'elle est de 5 à 8 % dans la population obstétricale générale (34,57,58). Nous n'avons constaté aucune différence significative entre le groupe hémorragie du post-partum (n=4) et le groupe non-hémorragique (n=17) (tableau 8). Contrairement aux données du tableau 7, aucune différence significative n'a été mise en exergue, cette fois-ci, entre le groupe contrôle et les deux autres groupes. Nous savons que la grossesse est marquée par un état d'hypercoagulabilité (29). Ce contexte semble expliquer la tendance à la « normalisation » des paramètres du TGT pour ces 2 groupes en regard des résultats des groupes « hémorragique » et « non-hémorragique » de l'ensemble de la population (tableau 7). Cet état d'hypercoagulabilité est tel que la comparaison des résultats chez les femmes entre le groupe « prélèvement pendant la

grossesse » (PPG, n=11) et le groupe « prélèvement en dehors de la grossesse » (PHG, n=36) a mis en évidence des différences significatives (figure 18, tableau 9). Elles concernaient le TCA et 3 paramètres du TGT (ETP, PH et VLT). Le TCA du groupe PPG était beaucoup moins allongé que celui du groupe PHG. La coagulation semblait être même plus importante au sein du groupe PPG par rapport au groupe contrôle comme en témoigne l'augmentation de l'ETP et du PH.

Concernant l'anesthésie, sur les 10 patientes ayant bénéficié d'une anesthésie, 3 ont eu recours à une anesthésie locorégionale (tableau 5). Ces patientes avaient des taux de facteur XI à 29, 40 et 46 %. La patiente avec un taux de facteur XI à 29 % possédait notamment une mutation Leiden du facteur V (patiente B). Elle a donc pu bénéficier d'une ALR malgré son taux de facteur XI bas. Jusqu'à lors, au CHU de Rouen, une ALR est réalisée sans nécessité de réunion de concertation pluridisciplinaire, sauf rares exceptions, pour les patientes avec un taux de facteur XI  $\geq$  50 %. L'état d'hypercoagulabilité pendant la grossesse, confirmé par le TGT, nous pousse à réfléchir sur la possibilité d'abaisser ce seuil. En effet, nous savons que la survenue d'un hématome responsable d'une compression médullaire est phénomène exceptionnel (37). D'autre part, une étude s'intéressant à 10 cas d'hématomes post-anesthésie locorégionale, n'a retrouvé d'anomalies de la coagulation, au sens large que pour 3 des 10 patientes (59). De plus, plusieurs études estiment qu'un taux de facteur XI  $\geq$  40 % serait suffisant pour assurer la réalisation d'une anesthésie locorégionale (34,36).

Nous avons réalisé une étude observationnelle descriptive et étiologique comptabilisant 76 patients dont 19 avec des événements hémorragiques. Cet effectif pouvait paraître limité mais au vu de la littérature, il s'agit d'un des effectifs les plus importants s'intéressant à notre problématique.

Pour distinguer les différents sous-groupes d'étude, nous avons fait appel aux données colligées dans les dossiers cliniques des patients. Comme dans la plupart des études rétrospectives, nous avons essayé de limiter l'impact du biais d'information (ou biais de classement). En effet, certains symptômes hémorragiques comme les ménorragies sont subjectifs, certaines patientes considéreront leurs menstruations comme physiologiques et d'autres comme pathologiques. Au-delà de cet aspect subjectif, des données peuvent manquer de clarté ou tout simplement être absentes ce qui rend le travail de tri des patients parfois complexe. Par ailleurs, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de différence significative entre le groupe hémorragique et le groupe non-hémorragique dans notre population. Nous nous sommes alors questionnés sur l'effet d'un possible biais de confusion dans notre étude. En effet les prélèvements réalisés au cours des grossesses auraient pu empêcher la détection de différence entre les deux groupes mentionnés. L'analyse en tenant compte de ce potentiel biais n'a pas modifié notre conclusion initiale.

L'étude de *Gillian et al.* a en revanche permis de ressortir l'ETP comme le possible marqueur permettant d'identifier le groupe hémorragique dans certaines conditions. Ces résultats étaient obtenus à partir du PRP et avec un tube CTI. Dans ces conditions, ils ont défini un seuil pour l'ETP à 755 nM.min qui permettait d'avoir une sensibilité de 100% et une spécificité de 80% pour détecter le groupe hémorragique. Cependant les tubes CTI sont extrêmement onéreux, ce qui rend pour l'instant difficile l'application de ces conclusions en clinique. Des études supplémentaires semblent nécessaires pour confirmer ces résultats préliminaires. D'autres approches peuvent également être réalisées pour mettre en évidence la population à risque hémorragique au sein des déficits en facteur XI. Cette approche serait basée sur l'étude de la fibrinolyse. Elle repose sur le postulat selon lequel les manifestations hémorragiques de ces patients seraient dues à une baisse de l'inhibition de la fibrinolyse. En effet le facteur XI joue un rôle dans la mise en place du TAFI (thrombin-activable fibrinolysis inhibitor). D'autres pistes peuvent donc être explorées pour identifier la population hémorragique.

## 5 Conclusion

Dans les contextes de déficit en facteur XI, le taux de facteur XI ne permet pas d'identifier les patients à risque hémorragique. Nous avons effectué le test de génération de thrombine (TGT), examen non pratiqué en routine, qui appréhende la coagulation de façon globale, pour essayer d'identifier ces patients. Nous n'avons pas mis en évidence de marqueurs qui permettent d'isoler cette population. Dans la littérature, les conclusions divergent quant à l'intérêt de cet examen chez les patients présentant un déficit en facteur XI.

La pratique d'une anesthésie locorégionale (ALR) est une problématique importante pour les patientes souffrant du déficit en facteur XI. Nous avons constaté au cours des grossesses, chez ces femmes, un état d'hypercoagulabilité important. Une baisse du seuil du taux de facteur XI permettant la réalisation d'une ALR paraît possible. Cependant, des études complémentaires sur cette thématique sont souhaitables pour modifier les pratiques tout en continuant à limiter le risque hémorragique.

## ANNEXES

**Tableau 10A. Comparaison des conditions de réalisation du test de génération de thrombine des différentes études analysées**

Etudes	Année	FT (pM)	Plaquettes	CTI	Contrôle	Non-Hémorragique	Hémorragique	Test
1	2020	1	PPP	non	25	57	19	ANOVA
2	2015	0.5 et 1	PPP et PRP	oui et non	50	50	24	ANOVA
3	2012	0.5 et 1	PPP et PRP	non	-	24	15	Mann-Whitney
4	2010	0.5	PRP	oui	25	15	9	Mann-Whitney
5	2014	1	PPP	oui	9	8	8	ANOVA

**Tableau 11A. Comparaison des résultats du test de génération de thrombine des différentes études analysées**

Etudes	Paramètres	Contrôle	Non-hémorragique	Hémorragique	<i>P</i> non-hémorragique vs contrôle	<i>P</i> hémorragique vs contrôle	<i>P</i> hémorragique vs non-hémorragique
1	ETP (nM.min)	1185 ± 132	844 ± 460	722 ± 370	****	***	ns
2		1407 ± 223	1165 ± 414	706 ± 416	**	****	****
3		-	1065 ± 441	1173 ± 370	-	-	ns
4		-	-	-	ns	ns	ns
5		809 ± 387	789 ± 319	684 ± 394	ns	ns	ns
1	LT (min)	7.4 ± 0.9	8.0 ± 3.1	8.2 ± 2.5	ns	ns	ns
2		9.7 ± 2.5	14.4 ± 7.2	22.8 ± 15.2	****	****	ns
3		-	5.3 ± 1.3	5.3 ± 1.1	-	-	ns
4		9.6 ± 3.1	9.8 ± 1.9	16 ± 3.1	ns	****	****
5		4.2 ± 1.2	5.1 ± 1.7	4.9 ± 1.0	ns	ns	ns
1	PH (nM)	137.4 ± 19	99.5 ± 69.2	75.6 ± 47.4	***	***	ns
2		335 ± 61	217 ± 104	105 ± 84	****	****	**
3		-	107.2 ± 68	125.4 ± 68	-	-	ns
4		78 ± 21	71 ± 23	48 ± 19	ns	**	*
5		86.1 ± 59.7	57.1 ± 26.3	57.6 ± 41.5	ns	ns	ns
1	TTP (min)	12.4 ± 1.0	13.2 ± 3.4	14.0 ± 2.6	ns	ns	ns
2		11.9 ± 2.5	17.4 ± 7.4	2.8 ± 18.1	****	****	ns
3		-	-	-	-	-	-
4		-	-	-	-	-	-
5		9.5 ± 2.4	11.4 ± 2.9	10.8 ± 2.4	ns	ns	ns
1	VLT (nM/min)	27.7 ± 5.7	22.4 ± 20.3	14.8 ± 12.9	**	***	ns
2		-	-	-	-	-	-
3		-	-	-	-	-	-
4		5.4 ± 2.1	5.1 ± 2.7	2.8 ± 1.5	ns	**	*
5		-	-	-	-	-	-

**Tableau 12A. Résultats de l'étude de Gillian et al. (étude n°5)**

	<b>Contrôle (n=50)</b>	<b>Non- hémorragique (n=50)</b>	<b>Hémorragique (n=24)</b>	<b><i>P</i> non- hémorragique vs contrôle</b>	<b><i>P</i> hémorragique vs contrôle</b>	<b><i>P</i> hémorragique vs non- hémorragique</b>
<b>ETP (nM.min)</b>	1407 ± 223	1165 ± 414	706 ± 416	**	****	****
<b>LT (min)</b>	9.7 ± 2.5	14.4 ± 7.2	22.8 ± 15.2	****	****	ns
<b>PH (nM)</b>	335.4 ± 60.7	217 ± 104	105 ± 84.1	****	****	**
<b>TTP (min)</b>	11.9 ± 2.5	17.4 ± 7.4	2.8 ± 18.1	****	****	ns

## BIBLIOGRAPHIE

1. Mondet-Gauthier J. Hémostase [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://docplayer.fr/67735090-Hemostase-julie-mondet-gauthier-assistante-hospitalo-universitaire-laboratoire-d-hematologie-chu-grenoble.html>
2. Schved JF. Physiologie de l'hémostase. In 2007.
3. Physiologie de la coagulation [Internet]. MémoBio. 2007. Disponible sur: [https://www.memobio.fr/html/hema/he\\_st\\_ph.html](https://www.memobio.fr/html/hema/he_st_ph.html)
4. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 28 août 2008;359(9):938-49.
5. Gailani D, Broze GJ. Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. *Science*. 23 août 1991;253(5022):909-12.
6. Asakai R, Davie E, Chung D. Organization of the gene for human factor XI. *Biochemistry*. 1987;26:7224-8.
7. von dem Borne PA, Cox LMP, Bouma BN. Factor XI enhances fibrin generation and inhibits fibrinolysis in a coagulation model initiated by surface-coated tissue factor. *Blood Coagul Fibrinolysis*. juin 2006;17(4):251-7.
8. Bouma BN, Meijers JC. Role of blood coagulation factor XI in downregulation of fibrinolysis. *Curr Opin Hematol*. sept 2000;7(5):266-72.
9. Rosenthal RL, Dreskin OH, Rosenthal N. New hemophilia-like disease caused by deficiency of a third plasma thromboplastin factor. *Proc Soc Exp Biol Med*. janv 1953;82(1):171-4.
10. Rosenthal RL, Dreskin OH, Rosenthal N. Plasma thromboplastin antecedent (PTA) deficiency; clinical, coagulation, therapeutic and hereditary aspects of a new hemophilia-like disease. *Blood*. févr 1955;10(2):120-31.
11. de Raucourt E, Bauduer F, Pan-Petes B, Goudemand J. Déficit en facteur XI. *Hématologie*. 1 juill 2010;16(4):284-92.
12. Mitchell M, Mountford R, Butler R, Alhaq A, Dai L, Savidge G, et al. Spectrum of factor XI (F11) mutations in the UK population--116 index cases and 140 mutations. *Hum Mutat*. août 2006;27(8):829.
13. Bauduer F, Dupreuilh F, Ducout L, Marti B. Factor XI deficiency in the French Basque Country. *Haemophilia*. mai 1999;5(3):187-90.
14. Shpilberg O, Peretz H, Zivelin A, Yatuv R, Chetrit A, Kulka T, et al. One of the two common mutations causing factor XI deficiency in Ashkenazi Jews (type II) is also prevalent in Iraqi Jews, who represent the ancient gene pool of Jews. *Blood*. 15 janv 1995;85(2):429-32.

15. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Mannucci PM. Introduction. Rare bleeding disorders: general aspects of clinical features, diagnosis, and management. *Semin Thromb Hemost.* juin 2009;35(4):349-55.
16. de Raucourt E. Les déficits rares en facteur de la coagulation ou « rare bleeding disorders ». *Horizons Hémato.* juin 2015;5(2).
17. Seligsohn U. Factor XI deficiency in humans. *J Thromb Haemost.* juill 2009;7 Suppl 1:84-7.
18. Salomon O, Steinberg DM, Tamarin I, Zivelin A, Seligsohn U. Plasma replacement therapy during labor is not mandatory for women with severe factor XI deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis.* janv 2005;16(1):37-41.
19. Bolton-Maggs PH, Patterson DA, Wensley RT, Tuddenham EG. Definition of the bleeding tendency in factor XI-deficient kindreds--a clinical and laboratory study. *Thromb Haemost.* févr 1995;73(2):194-202.
20. Salomon O, Steinberg DM, Seligshon U. Variable bleeding manifestations characterize different types of surgery in patients with severe factor XI deficiency enabling parsimonious use of replacement therapy. *Haemophilia.* sept 2006;12(5):490-3.
21. Duga S, Salomon O. Factor XI Deficiency. *Semin Thromb Hemost.* juin 2009;35(4):416-25.
22. Smith SB, Gailani D. Update on the physiology and pathology of factor IX activation by factor XIa. *Expert Rev Hematol.* oct 2008;1(1):87-98.
23. Gomez K, Bolton-Maggs P. Factor XI deficiency. *Haemophilia.* nov 2008;14(6):1183-9.
24. Salomon O, Seligsohn U. New observations on factor XI deficiency. *Haemophilia.* oct 2004;10 Suppl 4:184-7.
25. Kravtsov DV, Monahan PE, Gailani D. A classification system for cross-reactive material-negative factor XI deficiency. *Blood.* 15 juin 2005;105(12):4671-3.
26. Peretz H, Mulai A, Usher S, Zivelin A, Segal A, Weisman Z, et al. The two common mutations causing factor XI deficiency in Jews stem from distinct founders: one of ancient Middle Eastern origin and another of more recent European origin. *Blood.* 1 oct 1997;90(7):2654-9.
27. Asakai R, Chung DW, Davie EW, Seligsohn U. Factor XI deficiency in Ashkenazi Jews in Israel. *N Engl J Med.* 18 juill 1991;325(3):153-8.
28. Bolton-Maggs PH, Colvin BT, Satchi BT, Lee CA, Lucas GS. Thrombogenic potential of factor XI concentrate. *Lancet.* 10 sept 1994;344(8924):748-9.
29. Stirling Y, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost.* 31 oct 1984;52(2):176-82.
30. Clark P. Changes of hemostasis variables during pregnancy. *Semin Vasc Med.* févr 2003;3(1):13-24.

31. Chi C, Kulkarni A, Lee CA, Kadir RA. The obstetric experience of women with factor XI deficiency. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(10):1095-100.
32. Myers B, Pavord S, Kean L, Hill M, Dolan G. Pregnancy outcome in Factor XI deficiency: incidence of miscarriage, antenatal and postnatal haemorrhage in 33 women with Factor XI deficiency. *BJOG.* mai 2007;114(5):643-6.
33. Yan J, Saravelos SH, Ma N, Ma C, Chen Z-J, Li T-C. Consecutive repeat miscarriages are likely to occur in the same gestational period. *Reprod Biomed Online.* juin 2012;24(6):634-8.
34. Davies J, Kadir R. The Management of Factor XI Deficiency in Pregnancy. *Semin Thromb Hemost.* oct 2016;42(7):732-40.
35. Shander A, Friedman T, Palleschi G, Shore-Lesserson L. The Evolving Dilemma of Factor XI in Pregnancy: Suggestions for Management. *Anesth Analg.* 2018;126(6):2032-7.
36. Verghese L, Tingi E, Thachil J, Hay C, Byrd L. Management of parturients with Factor XI deficiency-10year case series and review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* août 2017;215:85-92.
37. Ruppen W, Derry S, McQuay H, Moore RA. Incidence of epidural hematoma, infection, and neurologic injury in obstetric patients with epidural analgesia/anesthesia. *Anesthesiology.* août 2006;105(2):394-9.
38. Hemker HC, Al Dieri R, Béguin S. Thrombin generation assays: accruing clinical relevance. *Curr Opin Hematol.* mai 2004;11(3):170-5.
39. Gaymard A, Nougier C. Diagnostic difficulties of factor XI deficiencies: interferences' assay or real deficit? *Ann Biol Clin (Paris).* 1 juin 2016;74(3):341-7.
40. Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost.* juill 2003;1(7):1504-14.
41. Péters P, Gothot A. Thrombinography: towards a globalization of coagulation tests. *Rev Med Liege.* avr 2009;64(4):199-203.
42. Bolton-Maggs PH, Young Wan-Yin B, McCraw AH, Slack J, Kernoff PB. Inheritance and bleeding in factor XI deficiency. *Br J Haematol.* août 1988;69(4):521-8.
43. Ragni MV, Sinha D, Seaman F, Lewis JH, Spero JA, Walsh PN. Comparison of bleeding tendency, factor XI coagulant activity, and factor XI antigen in 25 factor XI-deficient kindreds. *Blood.* mars 1985;65(3):719-24.
44. Pitney WR, Dacie JV. A simple method of studying the generation of thrombin in recalcified plasma; application in the investigation of haemophilia. *J Clin Pathol.* févr 1953;6(1):9-14.
45. Kyrle PA, Mannhalter C, Béguin S, Stümpflen A, Hirschl M, Weltermann A, et al. Clinical studies and thrombin generation in patients homozygous or heterozygous for the G20210A mutation in the prothrombin gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* août 1998;18(8):1287-91.

46. Siegemund T, Petros S, Siegemund A, Scholz U, Engelmann L. Thrombin generation in severe haemophilia A and B: the endogenous thrombin potential in platelet-rich plasma. *Thromb Haemost.* nov 2003;90(5):781-6.
47. Dargaud Y, Béguin S, Lienhart A, Al Dieri R, Trzeciak C, Bordet JC, et al. Evaluation of thrombin generating capacity in plasma from patients with haemophilia A and B. *Thromb Haemost.* mars 2005;93(3):475-80.
48. Turecek PL, Váradi K, Keil B, Negrier C, Berntorp E, Astermark J, et al. Factor VIII inhibitor-bypassing agents act by inducing thrombin generation and can be monitored by a thrombin generation assay. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33(1):16-22.
49. Tran HTT, Sørensen B, Bjørnsen S, Pripp AH, Tjønnfjord GE, Andre Holme P. Monitoring bypassing agent therapy - a prospective crossover study comparing thromboelastometry and thrombin generation assay. *Haemophilia.* mars 2015;21(2):275-83.
50. Salloum-Asfar S, de la Morena-Barrio ME, Esteban J, Miñano A, Aroca C, Vicente V, et al. Assessment of two contact activation reagents for the diagnosis of congenital factor XI deficiency. *Thromb Res.* 2018;163:64-70.
51. Pike GN, Cumming AM, Hay CRM, Bolton-Maggs PHB, Burthem J. Sample conditions determine the ability of thrombin generation parameters to identify bleeding phenotype in FXI deficiency. *Blood.* 16 juill 2015;126(3):397-405.
52. Guéguen P, Galinat H, Blouch M-T, Bridey F, Duchemin J, Le Gal G, et al. Biological determinants of bleeding in patients with heterozygous factor XI deficiency. *Br J Haematol.* janv 2012;156(2):245-51.
53. Rugeri L, Quélin F, Chatard B, De Mazancourt P, Negrier C, Dargaud Y. Thrombin generation in patients with factor XI deficiency and clinical bleeding risk. *Haemophilia.* 1 sept 2010;16(5):771-7.
54. Zucker M, Seligsohn U, Salomon O, Wolberg AS. Abnormal plasma clot structure and stability distinguish bleeding risk in patients with severe factor XI deficiency. *J Thromb Haemost.* juill 2014;12(7):1121-30.
55. Dargaud Y, Wolberg AS, Gray E, Negrier C, Hemker HC, Subcommittee on Factor VIII, Factor IX, and Rare Coagulation Disorders. Proposal for standardized preanalytical and analytical conditions for measuring thrombin generation in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2017;15(8):1704-7.
56. Hansson KM, Nielsen S, Elg M, Deinum J. The effect of corn trypsin inhibitor and inhibiting antibodies for FXIa and FXIIa on coagulation of plasma and whole blood. *J Thromb Haemost.* oct 2014;12(10):1678-86.
57. Gerber GF, Klute KA, Chapin J, Bussel J, DeSancho MT. Peri- and Postpartum Management of Patients With Factor XI Deficiency. *Clin Appl Thromb Hemost.* déc 2019;25:1076029619880262.
58. El-Refaey H, Rodeck C. Post-partum haemorrhage: definitions, medical and surgical management. A time for change. *Br Med Bull.* 2003;67:205-17.

59. Abramovitz S, Beilin Y. Thrombocytopenia, low molecular weight heparin, and obstetric anesthesia. *Anesthesiol Clin North Am.* mars 2003;21(1):99-109.

# RESUME

**Introduction :** Le déficit en facteur XI est caractérisé par une absence de corrélation entre le taux de facteur XI et la survenue d'évènements hémorragiques. Par ailleurs, son taux est déterminant pour la réalisation d'une anesthésie locorégionale au cours des grossesses. L'objectif principal de notre étude était de déterminer si nous pouvions distinguer la population hémorragique de la population non-hémorragique chez les personnes souffrant du déficit en facteur XI. L'objectif secondaire était de juger de la pertinence d'abaisser le seuil du taux de facteur XI permettant la réalisation de l'anesthésie locorégionale au cours des grossesses.

**Matériel et méthodes :** Nous avons réalisé une étude observationnelle descriptive et analytique chez 76 patients du CHU de Rouen dont les prélèvements ont été effectués entre le 30 mai 2011 et le 11 août 2020. Le test de génération de thrombine, examen qui appréhende la coagulation dans sa globalité, a été effectué pour répondre aux objectifs de l'étude.

**Résultats :** Le test de génération de thrombine n'a pas permis de mettre en évidence de différences significatives entre le groupe hémorragique (n=19) et le groupe non-hémorragique (n=57) par l'analyse de ses 5 paramètres, mais a identifié des tendances au sein de la population hémorragique. Il a en revanche mis en exergue la présence d'un état d'hypercoagulabilité notable au cours des grossesses (n=11) (ETP = 1403 nM.min et PH = 165.5 nM).

**Conclusion :** L'intérêt du test de génération de thrombine dans le déficit en facteur XI est à ce jour mitigé. Les différentes études qui se sont intéressées à l'identification de la population hémorragique ont abouti à des conclusions divergentes. Abaisser le seuil du taux de facteur XI permettant la réalisation d'une anesthésie locorégionale nous semble possible. Des études complémentaires paraissent nécessaires pour répondre à ces problématiques.

**Mots-clés :** Déficit en facteur XI, test de génération de thrombine, hémorragie, grossesse, anesthésie.