

LA DÉFICIENCE EN **FACTEUR XIII**

UNE MALADIE HÉRÉDITAIRE
DE LA COAGULATION
DU SANG

BROCHURE
D'INFORMATION



Société canadienne de l'hémophilie
Arrêtons l'hémorragie



Association canadienne des
infirmières et infirmiers en hémophilie
Canadian Association of
Nurses in Hemophilia Care

Deuxième édition

La présente brochure d'information a été révisée par :

Claudine Amesse

Infirmière-coordonnatrice, Centre d'hémostase
CHU Sainte-Justine
Montréal (Québec)

Sébastien Bédard

Boucherville (Québec)

Dr Georges-Étienne Rivard

Directeur médical, Centre d'hémostase
CHU Sainte-Justine
Montréal (Québec)

Dre Catherine Vézina

Directrice médicale, Service d'hémostase congénitale
Hôpital de Montréal pour enfants
Montréal (Québec)



Association canadienne des
infirmières et infirmiers en hémophilie
Canadian Association of
Nurses in Hemophilia Care

Remerciements

Nous sommes extrêmement reconnaissants envers les personnes suivantes qui ont rédigé ou révisé l'information présentée dans la brochure originale.

Claudine Amesse, infirmière

Louissette Baillargeon, infirmière

Diane Bissonnette, infirmière

Sylvie Lacroix, infirmière

Ginette Lupien, infirmière

Claude Meilleur, infirmière

David Page, Société canadienne de l'hémophilie

Dr Georges-Étienne Rivard

Dre Catherine Vézina

Publication révisée en 2014

Copyright © 2014

Deuxième édition, décembre 2014

Première édition, 2001

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	4
La transmission génétique de la déficience en facteur XIII	5
La cause des saignements dans la déficience en facteur XIII	8
Le diagnostic	9
La fréquence	10
Les symptômes	11
Les saignements associés à la déficience en facteur XIII	12
Le traitement et la prévention des saignements	13
Complication : Le développement d'inhibiteurs	19
Savoir reconnaître les saignements	20
Les premiers soins pour traiter les saignements	24
Questions sur la reproduction	25
Le mode de vie	26
La vaccination	28
L'équipe du centre de traitement des troubles de la coagulation	28
En résumé	29
Références	30
Pour obtenir de plus amples renseignements	32

Introduction

La déficience en facteur XIII est une maladie très rare. Elle est peu connue, même des professionnels de la santé. Les personnes atteintes d'une déficience en facteur XIII et leur entourage disposent de très peu d'information écrite sur cette maladie. Le présent livret vise à décrire celle-ci et son traitement. Nous espérons que les personnes atteintes d'une déficience en facteur XIII comprendront mieux leur maladie et qu'elles pourront ainsi en diminuer les conséquences sur leur vie.

La découverte de la déficience en facteur XIII

En 1948, Laki et Lorand ont confirmé les observations de Robbins faites en 1944 au sujet d'un facteur plasmatique inconnu qui avait pour rôle de former un caillot de fibrine insoluble. Ils l'ont d'abord identifié en utilisant le terme : « FSF » pour *fibrin stabilizing factor*, en français : « facteur stabilisant de la fibrine ». Ce facteur a été nommé de plusieurs façons dont « Laki-Lorand » ou « L-L factor » qu'on peut traduire comme le facteur de Laki Lorand. C'est en 1963 que le Comité international des facteurs de la coagulation du sang a formellement recommandé de l'identifier comme le FXIII pour « facteur XIII ». C'est en 1960, en Suisse, que Duckert et al ont décrit pour la première fois le cas d'un jeune garçon avec un déficit en facteur XIII.

La transmission génétique de la déficience en facteur XIII

La déficience en facteur XIII est une maladie héréditaire de la coagulation du sang. Elle est causée par des gènes anormaux qui se transmettent des parents à l'enfant au moment de la conception.

Chaque cellule du corps contient des structures appelées chromosomes. Un chromosome est une longue chaîne d'une substance chimique qu'on appelle ADN. Cet ADN est organisé approximativement en 30 000 unités : ce sont les gènes. Les gènes déterminent des caractéristiques telles que la couleur des yeux. Dans le cas de la déficience en facteur XIII, les deux copies du gène responsables de la fabrication de la composante active du facteur XIII sont défectueuses.

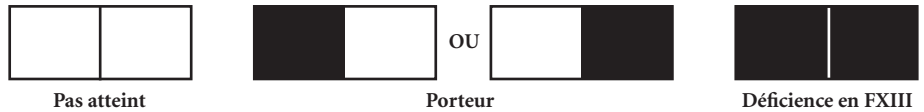
Les gènes défectueux sont situés sur un chromosome qui n'est pas responsable du sexe de l'enfant. Par conséquent, les filles peuvent en être atteintes autant que les garçons. D'autres types de troubles de la coagulation, tels que la déficience en facteur VIII (hémophilie A), où le gène responsable est lié au sexe, touchent au contraire en majorité les garçons.

Un porteur est une personne qui porte un seul gène défectueux sans toutefois être atteint de la maladie. Pour qu'une personne hérite de la déficience en facteur XIII, il faut que l'un de ses parents soit atteint de la déficience en facteur XIII et que l'autre soit porteur, ou encore il faut que ses deux parents soient porteurs. Dans ces cas, le bébé peut recevoir deux gènes défectueux, l'un de sa mère et l'autre de son père.

Donc, la personne recevant le gène défectueux d'un seul de ses parents est porteuse. Son taux de facteur XIII sera plus faible que la normale, soit aux environs de 50 %, et elle sera fort probablement asymptomatique.

Les quatre figures ci-dessous illustrent comment la déficience en facteur XIII peut se transmettre.

LÉGENDE



La **Figure 1** montre ce qui peut se passer quand une personne porteuse du gène défectueux a des enfants avec une autre personne elle aussi porteuse. Il y a une possibilité sur quatre que l'enfant ait une déficience grave en facteur XIII, une possibilité sur deux qu'il soit porteur et une sur quatre qu'il ne soit pas atteint de la maladie.

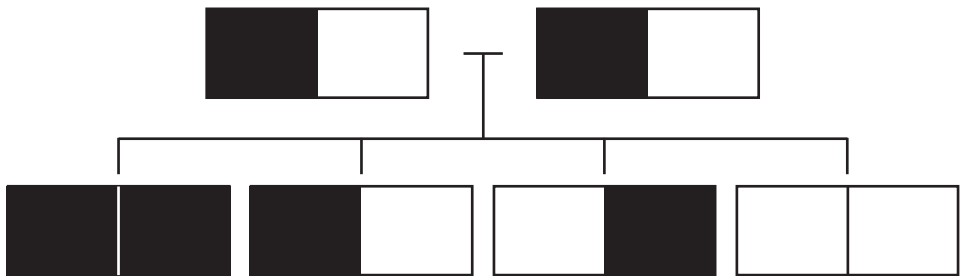


Figure 1

La **Figure 2** montre ce qui peut arriver si une personne atteinte d'une déficience grave en facteur XIII a des enfants avec une personne non porteuse. Tous les enfants seront porteurs, mais aucun d'entre eux ne sera atteint de la maladie.

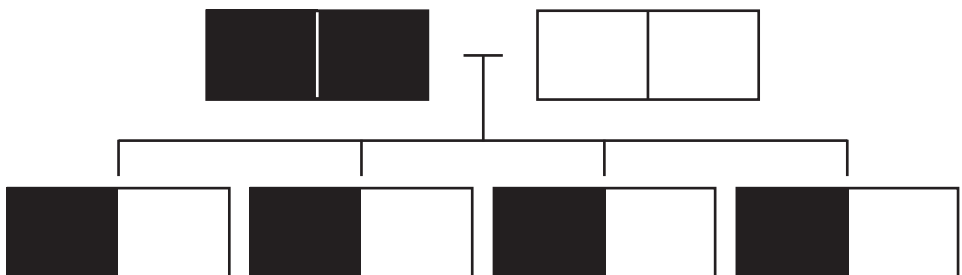


Figure 2

La **Figure 3** montre ce qui peut se produire si une personne atteinte d'une déficience grave en facteur XIII a des enfants avec une personne porteuse. Il y a une possibilité sur deux que l'enfant soit porteur et une possibilité sur deux qu'il soit atteint d'une déficience grave en facteur XIII.

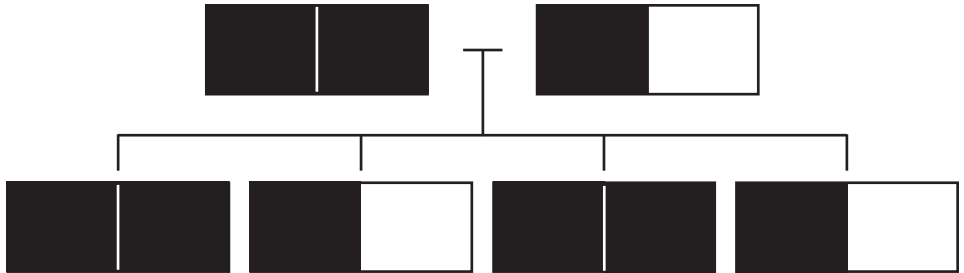


Figure 3

La **Figure 4** montre ce qui peut survenir si une personne porteuse de la déficience en facteur XIII a des enfants avec une personne non porteuse. Il y a une possibilité sur deux que l'enfant soit porteur et une possibilité sur deux qu'il ne soit pas atteint de la maladie.

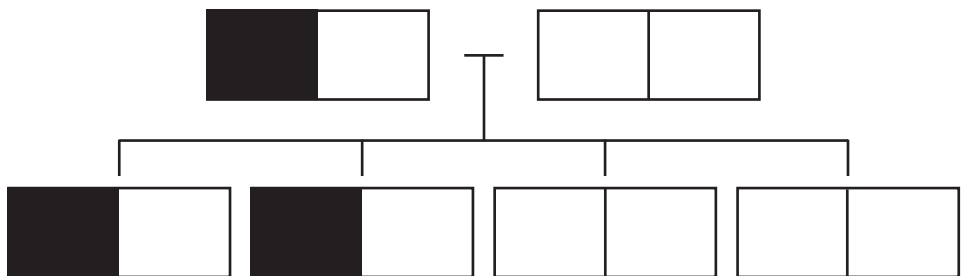


Figure 4

Comme la déficience en facteur XIII est une maladie héréditaire et que le gène défectueux est très rare, il arrive souvent qu'on observe des antécédents de consanguinité (mariage entre parents proches) chez les personnes atteintes.

La cause des saignements dans la déficience en facteur XIII

Le sang est transporté dans tout le corps par un réseau de vaisseaux sanguins. Lorsqu'on se blesse, on peut percer des vaisseaux sanguins, ce qui entraîne un écoulement du sang. Le sang peut s'écouler en surface, comme c'est le cas lorsqu'on se coupe, ou s'écouler à l'intérieur de la peau se manifestant alors par une ecchymose (un « bleu »), de l'enflure ou de la douleur.

La coagulation du sang est un processus complexe qui permet d'arrêter l'écoulement du sang par les vaisseaux endommagés. Aussitôt qu'un vaisseau se brise, les éléments responsables de la coagulation se lient entre eux pour former un bouchon à l'endroit où le vaisseau est brisé. Plusieurs étapes sont nécessaires pour former ce bouchon.

- Les plaquettes, qui sont de très petites cellules, sont les premiers éléments à se rendre où le vaisseau est brisé. Elles se collent les unes aux autres pour se fixer contre la paroi du vaisseau blessé.
- Au moyen de signaux chimiques, les plaquettes qui adhèrent à la paroi appellent à l'aide d'autres plaquettes et des facteurs de la coagulation.
- Les facteurs de la coagulation, qui sont de très petites protéines, se lient pour former un réseau de filaments : la fibrine. Les filaments de fibrine s'entrecroisent et forment une espèce de filet autour des plaquettes pour les empêcher de retourner dans la circulation sanguine.
- Ensuite, le facteur XIII joue un rôle particulier. Il assure la stabilité du filet de fibrine en renforçant chacun des filaments. Sans facteur XIII, les chaînes sont fragiles et finissent par se briser. Lorsque les liens se brisent, le sang recommence à couler.

Le facteur XIII est une protéine formée de deux parties que l'on qualifie de sous-unité. La sous-unité A est produite dans la moelle osseuse et la sous-unité B est produite dans le foie. La sous-unité B joue en quelque sorte le rôle de protecteur de la sous-unité A; une déficience en sous-unité B engendre une durée de vie beaucoup plus

courte de la sous-unité A du facteur XIII. Pour la majorité des gens atteints de déficience en facteur XIII, c'est la sous-unité A qui est problématique; c'est d'ailleurs cette forme de déficience qui est généralement la plus grave entre les deux. Une greffe du foie pourrait permettre de guérir un hémophile souffrant d'une déficience en facteur VIII ou IX (deux types d'hémophilie beaucoup plus courants que la déficience en facteur XIII) parce que les facteurs VIII et IX sont entièrement produits dans le foie. Chez la personne atteinte d'une déficience en sous-unité A du facteur XIII, la greffe du foie ne serait d'aucune utilité. Il faudrait considérer une greffe de moelle osseuse.

Le diagnostic

Lorsqu'une personne a des saignements inhabituels, son médecin de famille demandera souvent des tests sanguins pour vérifier la coagulation de son sang. Ces tests permettent de mesurer le temps que met un caillot pour se former. Dans bien des troubles de la coagulation (par exemple l'hémophilie A ou B), le caillot prendra plus de temps à se former et donc le temps de coagulation sera plus long que la normale.

Toutefois, dans la déficience en facteur XIII, le caillot prend le temps habituel pour se former, donc le temps de coagulation est normal. Les tests usuels pour vérifier la coagulation peuvent donc être trompeurs puisqu'ils ne permettent pas de diagnostiquer une déficience en facteur XIII.

On se souvient que le facteur XIII solidifie les chaînes de fibrine qui forment le caillot. En l'absence de facteur XIII, les chaînes n'étant pas solides, elles se brisent rapidement. Comme le caillot est instable, il se brise et entraîne un écoulement de sang. Cela peut se produire quelques heures ou même quelques jours après une blessure. C'est pourquoi le temps de coagulation chez une personne atteinte d'une déficience en facteur XIII sera normal, même si son problème de coagulation est bien réel.

Pour diagnostiquer la déficience en facteur XIII, les techniciens de laboratoire effectuent d'abord un test *qualitatif* qui ne sert qu'à vérifier la stabilité du caillot. Ce test ne mesure pas la *quantité* de facteur XIII, car une très faible quantité (environ 5 % de la normale) suffit pour assurer la stabilité du caillot dans les test qualitatifs.

Si une déficience en facteur XIII est soupçonnée, un test permettant d'en mesurer la quantité exacte dans le sang est effectué. Le résultat du test quantitatif permet de déterminer la gravité de la déficience en facteur XIII. Les personnes atteintes de cette maladie ont une quantité de facteur XIII équivalent à moins de 2 % de la normale. Il n'y a pas de corrélation directe entre le pourcentage de facteur XIII et la gravité clinique de la tendance hémorragique. Il faut savoir que le dosage quantitatif du facteur XIII à des niveaux inférieurs à 10 % commande l'utilisation de méthodes qui ne sont pas habituellement disponibles dans la majorité des laboratoires cliniques de diagnostic.

Le test quantitatif peut aussi servir à déterminer si une personne est porteuse de la maladie. Chez une personne ni porteuse, ni atteinte, le taux de facteur XIII sera d'environ 100 %. Chez une personne porteuse, le taux de facteur se situera autour de 50 %, alors qu'il sera de moins de 2 % chez une personne atteinte.

La fréquence

La déficience en facteur XIII est une maladie extrêmement rare. Au Canada, elle touche environ une personne sur un million. La maladie touche des personnes de toutes les races et de toutes les origines ethniques.

Les symptômes

Les symptômes les plus fréquents de la déficience en facteur XIII sont :

- un saignement persistant du nombril chez le nouveau-né après la chute du cordon ombilical; ce symptôme est présent dans 80 % des cas;
- des saignements dans les tissus mous (accumulation de sang sous la peau) qui prennent la forme d'ecchymoses (des bleus).

Les symptômes suivants sont moins courants.

Environ 30 % des patients atteints d'une déficience grave en facteur XIII ont les types de saignements suivants :

- saignement du système nerveux central (cerveau ou moelle épinière) à la suite ou non d'une blessure;
- saignement de la bouche;
- saignement intramusculaire (accumulation de sang dans un muscle) qui peut survenir après un exercice violent, même sans trace de blessure;
- saignement qui fait suite à une lacération (coupure);
- Les *hémarthroses* (saignement des articulations, appelées communément jointures) sont très rares. On constate plutôt des saignements péri-articulaires, c'est-à-dire autour des articulations;
- Les saignements causés par une chirurgie ne sont pas excessifs, bien que des saignements tardifs peuvent survenir quelques heures ou quelques jours après une intervention;
- La cicatrisation des plaies se fait plus difficilement chez les personnes atteintes d'une déficience en facteur XIII, puisque cet élément ne joue pas seulement un rôle dans la solidification du caillot, mais aussi dans la cicatrisation et l'état des tissus. Une déficience grave en facteur XIII entrave la formation de tissu cicatriciel.

Les saignements associés à la déficience en facteur XIII

Fréquents

- Saignement ombilical chez le nouveau-né
- Ecchymoses superficielles (bleus)
- Saignement dans les tissus mous
- Saignement du système nerveux central

Moins fréquents

- Saignement des gencives
- Saignement dans les muscles et dans les articulations
- Saignement à la suite de coupures ou d'éraflures
- Saignement à l'abdomen et autour de l'abdomen
- Saignement après une chirurgie

Rares

- Saignement de nez
- Saignement des organes génitaux ou des reins
- Saignement oculaire
- Saignement gastro-intestinal
- Saignement de la rate, des poumons ou des oreilles

Le traitement et la prévention des saignements

Pour maîtriser et prévenir les saignements, il suffit d'augmenter un peu le taux de facteur XIII dans le sang de la personne atteinte.

À cause du risque élevé d'hémorragie intracrânienne (saignement touchant le cerveau), les médecins recommandent un traitement préventif aux personnes atteintes d'une déficience en facteur XIII. Le traitement préventif consiste en injections régulières de facteur XIII, même s'il n'y a aucun signe de saignement. Ce traitement est appelé prophylaxie.

Les produits sanguins utilisés dans le traitement de la déficience en facteur XIII ont beaucoup changé avec les années. Le plasma et le cryoprécipité contiennent du facteur XIII et étaient utilisés par le passé, mais leur emploi n'est plus recommandé de nos jours, et ce, pour les raisons suivantes :

- Il y a un très léger risque de transmission virale. On sait aujourd'hui que le VIH (virus du sida) ainsi que l'hépatite B et l'hépatite C (qui causent une maladie du foie) sont transmissibles par les produits sanguins. Les donneurs de sang sont donc sélectionnés de façon très stricte. On les interroge pour s'assurer qu'ils ne présentent pas un risque élevé d'être infectés par un virus. Leurs dons de sang sont soumis à des tests pour permettre de déceler le VIH et les virus des hépatites B et C. Aujourd'hui, le risque d'infection associé à une transfusion sanguine est extrêmement faible, mais il existe. Un donneur de sang très récemment contaminé par le virus du sida ou de l'hépatite pourrait ne pas encore avoir développé les signes qui permettraient de découvrir l'infection et de rejeter l'échantillon.
- Le plasma et le cryoprécipité peuvent provoquer de graves réactions allergiques, parce qu'ils contiennent un grand nombre de substances différentes en plus du facteur XIII.
- La quantité de facteur XIII varie d'un sac à un autre, même pour des quantités de plasma identiques. Il est donc impossible de savoir précisément combien de facteur XIII est administré au patient.

- La quantité de facteur XIII contenue dans un sac de plasma est minime. Pour que le traitement maîtrise ou prévienne les saignements, il faut donc donner lentement par perfusion un gros volume de plasma sur une période de plusieurs heures pour ne pas surcharger le cœur.

De nos jours, on utilise un concentré de facteur XIII plutôt que du plasma ou du cryoprécipité pour le traitement de la déficience en facteur XIII. Le concentré se présente sous forme de poudre dans un petit flacon. Lorsque vient le temps du traitement, de l'eau stérile est ajoutée au flacon et la poudre est dissoute. Le mélange est injecté dans une veine pendant quelques minutes.

Ce concentré peut provenir du plasma de milliers de donneurs de sang. Il est alors qualifié de « dérivé du plasma » pour le différencier du concentré de facteur XIII « recombinant » c'est-à-dire qui ne provient pas de source humaine ou de mammifère. Depuis 2012, du concentré de facteur XIII recombinant est disponible au Canada. Le principal avantage du facteur XIII recombinant est l'absence théorique de risque de transmission virale. Toutefois, ce produit s'adresse uniquement à ceux qui sont déficients en sous-unités A du facteur XIII car il ne contient pas de sous-unité B. Des tests sanguins doivent donc être effectués avant d'utiliser du facteur XIII recombinant pour identifier quel est le type de sous-unité manquant chez le patient afin de s'assurer de choisir le type de concentré approprié.

Les concentrés de facteur XIII dérivés du plasma et les concentrés de facteur XIII recombinant sont soumis à un processus d'inactivation virale qui consiste à éliminer les virus qui peuvent être présents dans le sang (dans le cas du dérivé du plasma) et pour être tout à fait certain de l'innocuité virale du produit (dans le cas des recombinants). En raison de la plus grande pureté de ces produits, les réactions allergiques sont extrêmement rares.

Les concentrés de facteur XIII se présentent dans des petits flacons sur lesquels le nombre d'unités est inscrit. Il est donc facile de savoir le nombre exact d'unités de facteur XIII qui ont été données au patient.

Le produit est très concentré. La quantité nécessaire pour traiter ou pour prévenir un saignement se dilue dans moins de 20 millilitres d'eau stérile. Il n'y a donc aucun danger de surcharger le coeur et le traitement peut être administré en quelques minutes.

Comme les autres protéines de notre corps, le facteur XIII possède un cycle de vie qui lui est propre. Il naît, vit et meurt selon un programme déterminé. Chez les personnes atteintes de déficience en facteur XIII, le facteur XIII ne se renouvelle pas automatiquement du fait qu'elles ne possèdent pas le gène nécessaire à sa fabrication. Le facteur XIII présent dans les concentrés est similaire à celui qui est produit par le corps et possède, lui aussi, une durée de vie limitée. Le terme utilisé pour désigner la période pendant laquelle le facteur XIII survit dans l'organisme est demi-vie. La demi-vie est la période nécessaire pour que la moitié du facteur XIII administré soit éliminée du sang.

Pour calculer combien de temps il faut attendre entre les doses de facteur XIII, on doit donc tenir compte de la demi-vie du facteur XIII. Celle-ci est de 9,2 jours dans le cas du concentré de facteur XIII dérivé du plasma et de 11,5 jours dans le cas du facteur XIII recombinant. Autrement dit, la moitié du facteur XIII donné au patient aura disparu de 9 à 12 jours après son administration.

Pour prévenir les saignements, le niveau sanguin de facteur XIII ne devrait pas être inférieur à 5 % de la valeur normale.

Comment calculer la dose et la fréquence des injections de facteur XIII de manière à ce qu'il y ait toujours une quantité suffisante de facteur de coagulation dans le sang.

Une unité de facteur XIII injectée au patient par kilo de poids corporel fait augmenter sa concentration sanguine de 1,5 % environ. Prenons, par exemple, une personne qui pèse 50 kilos. Si on lui injecte 20 unités de facteur XIII par kilo (soit $20 \times 50 = 1\ 000$ unités), et sachant qu'une unité/kilo augmente le facteur XIII de 1,5 % dans le sang, alors le taux de facteur XIII augmentera de 30 %, c'est-à-dire $20 \text{ unités} \times 1,5 \%$. À une concentration de 30 % de la normale, cette personne sera bien protégée contre les saignements.

Après une dizaine de jours, son taux sanguin de facteur XIII aura diminué d'environ la moitié (30 % divisé par 2), pour atteindre environ 15 %. Cela s'explique par le fait que la demi-vie du facteur XIII se situe autour de 10 jours et que, par conséquent, la moitié de la quantité de facteur XIII aura disparu. Cette personne continuera de bénéficier de la protection du facteur XIII.

Après 10 autres jours, soit 20 jours après la première dose, le taux de facteur XIII aura encore diminué de moitié (15 % divisé par 2) et s'établira à environ 7,5 %. Le niveau de protection sera encore bon.

Après 10 autres jours (30 jours après le traitement), le taux de facteur XIII sera d'environ 3,5 % (soit 7,5 % divisé par 2). Cette personne aura alors besoin d'une nouvelle injection de concentré pour que son taux sanguin de facteur XIII s'élève à un niveau de sécurité acceptable.

Autrement dit, un traitement aux trois à quatre semaines, à raison de 10 à 20 unités par kilo de poids corporel, soit de 500 à 1 000 unités pour un adulte, est généralement suffisant pour prévenir les saignements anormaux.

Toutefois, avant d'établir un programme définitif de traitement pour une personne donnée, il est recommandé de procéder à un test de demi-vie du facteur XIII. Ce test consiste à injecter du facteur XIII

puis à en mesurer le taux sanguin au moyen de prises de sang échelonnées sur un intervalle de 30 jours. Ce test permettra aux médecins de savoir quelle quantité de facteur XIII est nécessaire pour que le taux sanguin ne descende jamais en dessous de 5 %. Les doses et la fréquence du traitement peuvent ainsi être adaptées selon la vitesse d'élimination du produit pour chaque personne.

Le concentré de facteur XIII dérivé du plasma présentement offert sur le marché se présente en flacons de 250 unités ou de 1 250 unités. Le concentré de facteur XIII recombinant est offert en flacons de 2 500 unités. Idéalement, la dose de facteur XIII prescrite doit être arrondie de façon à permettre d'administrer le contenu d'un flacon au complet. Ces produits coûtent extrêmement cher et il faut éviter de les gaspiller. L'accès à différents formats de concentré de facteur XIII dérivé du plasma représente pour le moment un net avantage économique par rapport au facteur XIII recombinant puisqu'ils donnent la possibilité d'administrer la dose qui convient tout en évitant le gaspillage.

Les personnes qui souffrent d'une déficience grave en facteur XIII devraient apprendre à maîtriser la technique d'auto-injection à domicile. Celle-ci comporte de nombreux avantages :

- Elle procure une grande autonomie.
- Elle évite d'avoir à se rendre dans un centre de soins de santé tous les mois.
- En cas de saignement, la personne aura accès à son traitement rapidement et efficacement, sans avoir à se rendre dans un établissement de santé. D'autre part, la déficience en facteur XIII est une maladie très rare, donc très peu connue, même des professionnels de la santé. À l'urgence, il pourrait arriver qu'on perde de précieuses minutes à étudier le dossier du patient, à tenter de joindre le médecin traitant ou à procéder à des examens médicaux longs et pénibles, retardant ainsi inutilement l'administration du concentré de facteur XIII pendant que se poursuit un saignement pouvant être dangereux.

Dès qu'une personne apprend qu'elle a une déficience grave en facteur XIII, elle devrait recevoir une carte d'identité indiquant la déficience dont elle souffre, le traitement approprié, le nom du centre de traitement des troubles de la coagulation et les coordonnées des professionnels de la santé faisant partie de l'équipe de soins. Lors d'un accident ou d'une chirurgie urgente, cette carte pourrait être très utile au patient et au personnel soignant.

Quant à la personne atteinte de déficience en facteur XIII qui demeure loin de son centre de traitement ou qui ne maîtrise pas l'auto-injection, un résumé de son dossier devrait être envoyé dans un centre de soins d'urgence accessible en tout temps et qui sera généralement l'hôpital le plus près de chez elle, décrivant les mesures à prendre si elle venait à présenter des signes d'hémorragie ou à subir un traumatisme pouvant provoquer un saignement. Une ordonnance permanente devrait être mise à la disposition des infirmières afin qu'elles puissent traiter le patient dès son arrivée à l'hôpital, avant même qu'il ait été examiné par un médecin. En apportant avec lui ses fioles de concentré de facteur XIII et un feuillet expliquant la technique de reconstitution et d'injection du concentré, le patient peut permettre à l'infirmière de l'urgence de lui administrer plus rapidement son traitement. Puisque le concentré de facteur XIII n'est pas disponible dans les hôpitaux et que la technique de reconstitution est particulière au facteur XIII, un délai irraisonnable dans l'administration du traitement peut survenir si le patient n'a pas pris ces précautions.

Complication : Le développement d'inhibiteurs

Le développement d'inhibiteurs au facteur manquant injecté est une complication que l'on voit très rarement apparaître chez les personnes atteintes de déficience en facteur XIII, contrairement à celles atteintes de déficience en facteur VIII chez qui la fréquence est d'environ 30 %.

Les inhibiteurs sont des anticorps qui combattent le facteur administré pour le détruire comme s'il s'agissait d'un virus ou d'une bactérie. Ils ne reconnaissent tout simplement pas cette protéine qui n'est pas produite par le corps et qui n'a jamais été perçue. Le concentré de facteur perd son efficacité puisque les facteurs injectés sont rapidement détruits. Les saignements deviennent aussi fréquents et intenses malgré l'injection de concentré de facteur. Il y a très peu de traitement efficace pour contrôler les saignements. Puisque que 30 % des personnes atteintes d'une déficience en facteur XIII présentent des saignements intracrâniens à risque d'entraîner des séquelles permanentes, et même la mort, le développement d'inhibiteurs est un événement très sérieux qu'il faut tenter de prévenir à tout prix. S'il survient malgré tout, un traitement de désensibilisation au facteur XIII peut être tenté. Ce traitement consiste à administrer des injections fréquentes de fortes doses de facteur XIII pouvant être combinées avec des médicaments qui réduisent l'activité du système immunitaire.

On craint le développement d'inhibiteurs principalement lors des premiers traitements d'injection de facteur et aussi lors d'un changement de type de concentré. C'est pourquoi lorsqu'on initie un traitement régulier d'injection de facteur XIII ou que l'on change de type de concentré, des prélèvements sanguins pour détecter la présence d'inhibiteurs sont effectués fréquemment, c'est-à-dire aux trois mois. Par la suite, ce type d'analyse sera demandé au moment des visites annuelles du patient lorsque le médecin considère que le danger de développement d'inhibiteurs est écarté en majeure partie.

Savoir reconnaître les saignements

Les personnes souffrant d'une déficience en facteur XIII sont considérées comme des hémophiles. Comme les autres hémophiles, elles ont des saignements anormaux à cause d'une déficience en facteurs de la coagulation. Cependant, la nature et la fréquence des saignements ainsi que le traitement de la déficience en facteur XIII diffèrent passablement de celles des autres types d'hémophilie.

- Le saignement ombilical et le saignement intracrânien sont beaucoup plus fréquents chez les personnes atteintes de déficience en facteur XIII que chez les hémophiles A ou B (déficiences en facteur VIII et en facteur IX).
- Les saignements intra-articulaires ou musculaires sont beaucoup moins fréquents chez les personnes atteintes de déficience en facteur XIII que chez celles atteintes de déficience en facteur VIII ou IX.
- Le traitement préventif (prophylaxie) est beaucoup plus efficace chez les personnes atteintes de déficience en facteur XIII en raison de la longue demi-vie de ce facteur. La demi-vie du facteur XIII est de 9 à 12 jours, alors que celle du facteur VIII est d'environ 12 heures et celle du facteur IX, d'environ 18 heures. Résultats : les saignements deviennent pratiquement inexistantes, à partir du moment où les sujets atteints reçoivent du concentré de facteur XIII à des doses et à des intervalles adéquats.

Toutefois, il est fortement recommandé aux personnes souffrant d'une déficience en facteur XIII d'apprendre à reconnaître les signes et les symptômes de certains saignements pouvant menacer leur vie, afin qu'elles puissent réagir adéquatement, et ce, dans un délai raisonnable.

L'information qui suit décrit les principaux types de saignements pouvant survenir chez une personne atteinte d'un trouble de la coagulation.

Les saignements qui affectent la tête, le cou, le thorax (poitrine) ou l'abdomen (estomac) peuvent menacer la vie et requièrent une attention médicale immédiate. Il faut se souvenir que ces saignements peuvent survenir suite à une blessure ou spontanément (sans blessure).

Tête

Les personnes atteintes de déficience en facteur XIII étant reconnues pour être plus susceptibles de souffrir de saignement intracrânien que celles atteintes de d'autres formes d'hémophilie, elles doivent être à l'affût des signes et des symptômes d'un saignement au cerveau et du système nerveux central.

Les signes et les symptômes :

- Mal de tête
- Troubles de la vision
- Nausées et vomissements
- Changements de la personnalité
- Somnolence
- Perte d'équilibre
- Perte de la motricité fine (maladresse)
- Évanouissement
- Convulsions

Si ces symptômes apparaissent, la personne doit d'abord et avant tout voir à s'injecter ou à se faire injecter la dose de facteur XIII prescrite par son médecin traitant et à consulter rapidement par la suite.

Cou

Les signes et les symptômes :

- Douleur au cou ou à la gorge
- Enflure
- Difficulté à avaler
- Difficulté à respirer

Thorax (poitrine)

Les signes et les symptômes :

- Douleur dans la poitrine
- Difficulté à respirer
- Toux, crachats sanglants

Abdomen (ventre)

Les signes et les symptômes :

- Douleur à l'abdomen ou au bas du dos
- Nausées et vomissements
- Présence de sang dans l'urine
- Présence de sang dans les selles ou selles noires

Si l'un ou l'autre de ces symptômes survient, il faut immédiatement consulter un médecin.

Il y a d'autres sortes de saignements qui ne représentent pas nécessairement une menace pour la vie mais pour lesquels un traitement est nécessaire. Ils sont présentés ci-après.

Saignements dans les tissus mous

Les signes et les symptômes :

- Enflure de la région
- Augmentation de la grosseur d'un bleu
- Douleur

Saignements dans les articulations (rares)

Les signes et les symptômes :

- Douleur durant l'utilisation normale de l'articulation ou même au repos, surtout s'il n'y a pas de bleu.
- Gonflement et chaleur, avec ou sans bleu.
- Une articulation qui bouge moins que d'habitude.
- Protection de l'articulation – Par exemple, un enfant qui marche normalement peut se mettre soudainement à boiter à cause d'une hémorragie à la cheville. Ou encore, un enfant droitier n'utilisera que sa main gauche pour saisir des objets, à cause d'un saignement au coude.

Les premiers soins pour traiter les saignements

La présente section explique comment traiter les saignements mineurs ou modérés dans une articulation ou dans les tissus mous.

Repos et élévation sont deux façons utilisées pour diminuer la douleur causée par un saignement.

Par ailleurs, il est important de noter que bien que la glace et la compression aient été pendant longtemps recommandé pour traiter les saignements mineurs ou modérés dans une articulation ou dans les tissus mous, ces méthodes sont maintenant remises en question par plusieurs. Dans le cas d'un saignement, il est donc primordial de communiquer avec votre centre de traitement qui saura vous guider sur la meilleure façon de traiter celui-ci.

Repos – Il faut laisser reposer le membre inférieur en utilisant des béquilles ou un fauteuil roulant. Il faut essayer de marcher le moins possible. On repose un bras en utilisant une attelle ou en le mettant en écharpe.

Élévation – Surélever le membre atteint au-dessus du niveau du cœur afin de faire diminuer l'enflure. Ce geste améliorera aussi la circulation sanguine.

Si la glace est recommandée :

Glace – Utiliser un bloc réfrigérant (ice pack) ou un sac de légumes congelés enveloppé dans une serviette humide pour ne pas appliquer la glace directement sur la peau. Appliquer la glace pendant 15 minutes à la fois, toutes les deux heures.

Si la compression est recommandée :

Compression – Envelopper la zone atteinte d'un bandage élastique appliqué en croisé et surveiller attentivement toute sensation d'engourdissement, de froid, de vive douleur ou tout changement de couleur des doigts ou des orteils. Ce sont des signes que la circulation du sang a été coupée. Si l'un ou l'autre de ces symptômes survient, retirer le bandage et le refaire moins serré.

Les membres de l'équipe de traitement des troubles de la coagulation vous apporteront leur soutien lors de ces épisodes de saignement.

Un saignement majeur dans un muscle peut causer des dommages permanents au membre touché. Les muscles et les artères peuvent être comprimés par l'accumulation de sang. Si vous pensez souffrir d'un saignement musculaire, communiquez immédiatement avec votre centre de traitement. De plus, si vous utilisez la compression, soyez attentifs aux signes et aux symptômes énumérés ci-dessus au sujet de la compression par un bandage élastique.

Questions sur la reproduction

La majorité des grossesses signalées chez des femmes présentant une déficience grave en facteur XIII se terminent par une fausse couche (avortement spontané), à moins qu'elles aient reçu du concentré de facteur XIII de façon régulière pendant leur grossesse. Chez les femmes porteuses d'une déficience en facteur XIII mais non atteintes de la maladie, certaines études ont constaté un taux de fausses couches plus élevé que dans la population en général.

Les raisons pour lesquelles le facteur XIII est nécessaire à la poursuite de la grossesse sont mal connues. Le placenta normal contient un taux élevé de facteur XIII. On croit que le facteur XIII pourrait être relié à la prévention des saignements dans l'utérus ou dans le placenta, ou à l'adhérence et à la croissance du placenta.

La durée et l'intensité des règles sont comparables à celles des autres femmes. Cette maladie n'affecte donc pas le cycle menstruel, mais plutôt la possibilité de rendre une grossesse à terme.

Chez les hommes, une déficience en facteur XIII est parfois associée à une *oligospermie* (nombre peu élevé de spermatozoïdes) et à une fertilité diminuée.

Le mode de vie

Les recommandations concernant le mode de vie sont sensiblement les mêmes que pour toute personne sans trouble de la coagulation :

- Suivre un programme régulier d'activités physiques, établi selon les goûts de la personne et ses capacités. Utiliser de l'équipement sportif de qualité, adapté au sport pratiqué (casque, protège-coudes, genouillères, chaussures adéquates, etc.).
- S'alimenter de façon équilibrée ; éviter l'embonpoint.
- Dormir suffisamment.
- Consommer de l'alcool avec modération.
- Ne pas fumer.

Le traitement préventif assure une excellente protection aux personnes souffrant d'une déficience en facteur XIII. Voici tout de même quelques recommandations qui s'adressent plus particulièrement aux personnes atteintes de déficience en facteur XIII :

- Il est fortement déconseillé de pratiquer des activités impliquant des traumatismes répétés à la tête comme le soccer, la boxe, les combats où la tête se fait frapper contre le sol.
- Il est fortement déconseillé de pratiquer des activités présentant un risque élevé de traumatisme au système nerveux central (tête et colonne vertébrale) comme le saut en parachute, le « bungee ».
- Il est conseillé de discuter du choix d'activités sportives avec l'équipe médicale du centre de traitement des troubles de la coagulation puisque certains sports présentent des risques plus élevés que d'autres à un traumatisme accidentel du système nerveux central (tête, colonne vertébrale) comme le hockey, le volley-ball, le football, le baseball, tout sport impliquant des balles ou des ballons lancés avec force ou des contacts rudes contre le sol, les parois du terrain de jeux ou les autres joueurs.
- Si vous optez pour l'un de ces types de sport, vous recevrez les recommandations médicales personnalisées sur les traitements à administrer en cas d'accident risquant d'entraîner un saignement.

Vous devrez à ce moment-là prendre les mesures nécessaires pour pouvoir les appliquer. Exemple : Aviser le responsable de l'activité de votre maladie et de l'endroit où se trouve votre concentré de facteur.

- Prendre bien soin de ses dents et consulter régulièrement son dentiste. Si vous devez vous faire enlever une dent, contactez votre centre de traitement. Il est fort possible que la recommandation soit simplement de faire coïncider la dose préventive de facteur XIII avec votre visite chez le dentiste ou, si nécessaire, de vous traiter avant votre rendez-vous. Votre centre de traitement peut vous recommander le nom d'un dentiste qui connaît bien les troubles de la coagulation.
- Si vous devez subir une chirurgie, communiquez avec votre centre de traitement afin de planifier un traitement préventif adéquat. Lors d'une chirurgie urgente, le médecin sur place peut communiquer en tout temps avec un membre de l'équipe du centre de traitement en utilisant les coordonnées inscrites sur la carte d'identité du patient.
- **Ne jamais prendre d'aspirine.** L'aspirine est un médicament qui augmente le risque d'hémorragie. Elle modifie la façon dont les plaquettes se lient pour former un bouchon si un vaisseau sanguin se brise. Consulter toujours l'équipe soignante avant de prendre un nouveau médicament, un supplément à bases d'herbes médicinales ou des vitamines vendues sans ordonnance.
- Porter en tout temps un bracelet ou une chaînette de type MedicAlert, sur lequel est inscrit le type de problème de la coagulation.
- Garder toujours en tête les signes et les symptômes des saignements menaçant la vie, particulièrement les symptômes de saignements intracrâniens qui sont fréquents dans la déficience en facteur XIII.
- Si vous partez en voyage, informez-en votre centre de traitement. Vous devrez obtenir une lettre de votre médecin décrivant le matériel médical que vous devez transporter avec vous (seringues, aiguilles, médicament) afin de traverser les frontières sans problème. Il faudra prévoir un approvisionnement suffisant de concentré de facteur XIII pour la durée du voyage et demander les coordonnées des centres de traitement situés dans la région où vous vous rendez.
- Rester toujours en contact avec son centre de traitement.

La vaccination

Les enfants devraient recevoir leurs vaccins selon le calendrier établi par leur pédiatre ou leur médecin de famille. Toutefois, pour toute personne qui reçoit des concentrés de facteur de la coagulation de source humaine, la vaccination contre l'hépatite A et l'hépatite B doit être instaurée idéalement avant de commencer le traitement.

L'équipe du centre de traitement des troubles de la coagulation

Comme son nom l'indique, l'équipe de traitement complet des troubles de la coagulation est une équipe qui dispense la plupart des services médicaux exigés par l'enfant ou l'adulte atteint d'une maladie héréditaire de la coagulation du sang. Cette équipe est composée de plusieurs professionnels, dont :

- le directeur médical (qui est habituellement un hématologue)
- l'infirmière-coordonnatrice
- le physiothérapeute
- le travailleur social ou le psychologue

L'équipe travaille en étroite collaboration avec d'autres spécialistes, dont un chirurgien orthopédiste, un rhumatologue, un dentiste, un généticien et un psychiatre. Le but de l'équipe interdisciplinaire est de favoriser le bien-être du patient et de sa famille.

En résumé

La déficience en facteur XIII est une maladie héréditaire rare de la coagulation du sang qui touche autant les femmes que les hommes. Chez la personne gravement atteinte, il peut survenir des saignements pouvant menacer la vie, particulièrement les saignements intracrâniens. Il existe des concentrés de facteur XIII permettant de prévenir et de traiter les saignements. Parce que cette maladie est extrêmement rare, il est essentiel que le suivi médical de la personne atteinte soit assuré par une équipe soignante appartenant à un centre spécialisé dans le traitement des troubles de la coagulation.

Références

1. Abbondanzo Susan L, M.D., Gootenberg Joseph E, M.D., Lofts Richard S and McPherson Richard A, M.D. Intracranial Hemorrhage in Congenital Deficiency of Factor XIII. *The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. New York, Raverpress, 1988 vol. 10 (1): 65-68.
2. Amesse C, Lacroix S, Lupien G. La déficience en facteur VII: Une maladie héréditaire de la coagulation.
3. Anwar-R, Miloszewski K J, Markham A F. Identification of a large deletion, spanning exons 4 to 11 of the human Factor XIII gene, in a Factor XIII-deficient family. *Blood*, 1998. Jan. 1, 91(1): 149-53.
4. Blackmann H H, Egbring R, Ferster A, Fondu P., Girardel JM, Kreuz W, Masure R, Miloszewski K J, Stibbe J, Zimmermann R, et al. Pharmacokinetics and tolerability of Factor XIII concentrates prepared from human placenta or plasma; a crossover randomised study. *Thrombosis and Haemostasis*, 74(2); 622-5, 1995 Aug.
5. Board P G, Lesowisky M.D., Miloszewski K.J. Factor XIII: Inherited and Acquired Deficiency. *Blood Reviews* (1993) 7, 229-242.
6. Centeon. Fibrogammin P Factor XIII concentrate, human, pasteurized, German, Centeon Pharma GmbH.
7. Fondation canadienne du foie. L'hépatite A: ce qu'on devrait tous savoir. Toronto 1996.
8. Gootenberg J E. Factor concentrates for the treatment of factor XIII deficiency. *Curr-Opin-Hematol.*, 1998 Nov 5(6): 372-5.
9. Hoffman R, Benz Jr. Edward J, Shattil J, Sanford Furie Bruce, Cohen Harvey J, Siberstein Leslie. *Hematology basic principles and practice*. Churchill Livingstone 1995; 1699-1701.
10. Kobayashi Takao, Terao Toshihiko, Kojima Tetsuhito, Takamatsu Junki, Kanya Tadashi, Saito Hidehiko. Congenital Factor XIII deficiency with treatment of Factor XIII concentrate and normal vaginal delivery. *Gynecology and obstetric Investigation Switzerland*. G. Zador, Sodertälje, 1990; 29:235-238.
11. Kushyap R, Saxen R, Choudhry V P. Rare inherited coagulation disorders in India. *Hematologia*. Budap. 1996; 28(1): 13-9.
12. Daly M, Helena and Haddon M E. Clinical experience with a pasteurized human plasma concentrate in Factor XIII deficiency. F.K. Schattawer Verlagsgesellschaft, *Thrombosis and Haemostasis*. (Stu Hgart) 59 (2) 171-174 (1988).
13. McDonagh Jan, Structure and function of factor XIII. *Fibrinolysis* chap. 18. 289-300.

14. National Hemophilia Foundation, Orientation manual for health care professionals: Factor XIII deficiency (Fibrin stabilizing factor). Thompson A R, Harter L A, Manual of hemostasis and thrombosis. Philadelphia F. A. Davis 1983, p. 111.
15. Régie régionale de la santé et des services sociaux de Montréal-Centre, Direction de la santé publique en collaboration avec les Directions de la santé publique de Laval et de la Montérégie. Quand l'hépatite B est sur votre chemin, renseignements pratiques. Montréal.
16. Société canadienne de l'hémophilie. Les inhibiteurs : guide et carnet de note, Bibliothèque nationale du Canada, ISBN0-920467-25-6; 1-27.
17. Waks D, Arnout J, Demulder A, Ferster A, Fondu P. Inherited Factor XIII Deficiency. *Acta Clinica Belgica*, 44, 1 (1989) 52-56.
18. *Haemophilia* (2008). 14, 1190-1200 L. Hsieh And . Nugent Factor XIII deficiency
19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (2011) 9: 1404-1406 H.P. Kohler,*? A. Ichinose,? R. Seitz, \$R.A. Ariens, L. Muszbek, On Behalf Of The Factor XIII And Fibrinogen SSC Subcommittee Of The iSTH. *Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies.*
20. Anwar, R. and Miloszewski, K.j.A. (1999), FACTOR XIII DEFICIENCY. *British Journal of Haematology*, 107: 468-484. doi: 10.1046/j.1365-2141.1999.01648.x.
21. Facteur Laki-Lorand – Wikipedia http://fr.wikipedia.org/wiki/Facteur_Laki-Lorand (23-05-2012).
22. *Pathologie Biologie* Volume 54, Issue 6, July 2006, 340-352 M. Meddhaffar, M. Ellounmi, C. Kallef, S.Mseddi, H. Bellaaj, F. Makni, T. Souissi. Congenital factor XIII deficiency in the south of Tunisia. www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0369811406000149 (23-05-2012).
23. *Archives en Pédiatrie* Volume 14, Issue 7, July 2007, pages 890-892 R. Diehi, S. Thouvenin, J. Reynaud, K. Jamal-Bey, G. Teyssier, J-L. Stéphan, C. Berger. Factor XIII deficiency in a newborn. www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X07001741.
24. Orphanet Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. Déficit congénital en facteur XIII www.orpha.net/cinsir/OCExp.php?lng=FR&Expert=331.0. (18-05-2012).
25. Fédération mondiale de l'hémophilie, 2009 Traitement pour tous. Qu'entend-on par déficit en facteur de coagulation rare?, Déficit en facteur XIII PP20-24.
26. Inbal A, Oldenburg J, Carcao M, Rosholm A, Tehranchi R, Nugent D. Blood: recombinant factor XIII: a safe novel treatment for congenital factor XIII deficiency. 2012 119: 5111-5117. Prepublished online March 26, 2012;doi:10.1182/blood-2011-10-386045.

Pour obtenir de plus amples renseignements

Vous pouvez obtenir une liste des différents centres de traitement des troubles de la coagulation sur le site web de la Société canadienne de l'hémophilie (www.hemophilia.ca) ou aux coordonnées suivantes :

Société canadienne de l'hémophilie

Téléphone : 514 848-0503

Sans frais : 1 800 668-2686

chs@hemophilia.ca

La présente brochure n'offre que des renseignements généraux sur la déficience en facteur XIII. La Société canadienne de l'hémophilie N'EXERCE PAS la médecine et ne peut recommander un traitement en particulier. Dans tous les cas, le lecteur est invité à consulter son médecin avant de commencer un traitement, quel qu'il soit.



Société canadienne de l'hémophilie
Arrêtons l'hémorragie



Association canadienne des
infirmières et infirmiers en hémophilie
Canadian Association of
Nurses in Hemophilia Care