

Déficit congénital en facteur XIII en 2020 Prévalence, diagnostic clinique et biologique et modalités thérapeutiques

Lucia Rugeri, Unité hémostase clinique, Hospices Civils de Lyon, groupement hospitalier Est, Lyon France

Séverine Bouttefroy, Unité hémostase clinique, Hospices Civils de Lyon, groupement hospitalier Est, Lyon France

Émilie Jousset, Laboratoire d'hémostase, Hospices Civils de Lyon, groupement hospitalier Est, Lyon France

Christophe Nougier, Laboratoire d'hémostase, Hospices Civils de Lyon, groupement hospitalier Est, Lyon France

Sandrine Meunier, Unité hémostase clinique, Hospices Civils de Lyon, groupement hospitalier Est, Lyon France

Tirés à part : L. Rugeri
lucia.rugeri@chu-lyon.fr

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Inherited Factor XIII deficiency: Diagnosis, prevalence and treatment modalities in 2020

Facteur XIII, hémorragie, diagnostic, traitement
Factor XIII (FXIII), bleeding, diagnostic, treatment

Résumé

Le déficit congénital en facteur XIII (FXIII) représente, en France, 6 % des déficits hémorragiques rares. Le FXIII est une protéine ayant, d'une part, pour effet d'augmenter la résistance du caillot, à la toute fin de la cascade de la coagulation, et ayant d'autre part, un rôle dans le maintien de la grossesse. Les formes sévères sont révélées, dans 80 % des cas, par une hémorragie à la chute du cordon ombilical en période néonatale ou (30 % des cas) par une hémorragie intracrânienne (HIC) spontanée. Le déficit en FXIII n'est pas dépisté par les tests standards (taux de prothrombine et temps de céphaline avec activateur) puisqu'il intervient après la formation initiale du caillot. Il est recommandé, pour son diagnostic, d'utiliser une technique de mesure de l'activité fonctionnelle du FXIII puis une technique antigénique pour

Abstract

Congenital factor XIII (FXIII) deficiencies account for 6% of rare bleeding disorders in France. FXIII is a protein that plays two roles: 1) It increases clot strength at the very end of the coagulation cascade; 2) it maintains pregnancy. Some 80% of severe forms are revealed by abnormal bleeding when the umbilical cord separates during the neonatal period, and 30 % by spontaneous intracranial hemorrhage (ICH). FXIII deficiencies cannot be detected using the standard tests – prothrombin time and partial thromboplastin time – since FXIII involvement begins after initial clot formation. A FXIII functional activity assay is recommended for diagnosis, and a FXIII antigen assay for the classification of FXIII deficiency. FXIII-A antigen assays display excellent correlation with functional measures as well as a very low detection threshold

Pour citer cet article : Rugeri L, Bouttefroy S, Jousset E, Nougier C, Meunier S. Déficit congénital en facteur XIII en 2020 Prévalence, diagnostic clinique et biologique et modalités thérapeutiques. *Hématologie* 2020 ; 26(4) : 192-200. doi : 10.1684/hma.2020.1571



déterminer le type de déficit. Des techniques mesurant l'antigène FXIII-A possèdent une excellente corrélation avec la mesure fonctionnelle du FXIII ainsi qu'un seuil de détection très bas (> 4 %). Leur automatisation permet donc le dosage spécifique du FXIII, indiqué devant des signes cliniques évocateurs. En France, le traitement repose sur l'administration de concentrés de FXIII d'origine plasmatisque (Fibrogammin®) dont la demi-vie est de 11 à 14 jours. En cas d'hémorragie aiguë, en particulier intracérébrale, la dose initiale doit être de 20 à 40 UI/kg. D'ailleurs, devant le risque élevé d'HIC, il est recommandé de débiter un traitement prophylactique dès le diagnostic, dont les doses et le rythme doivent être au minimum de 20-40 UI/kg toutes les quatre semaines.

less than 4 %. Their automation therefore enables specific measurement of FXIII, which is indicated when tell-tale clinical signs are observed. In France, the treatment is based on the administration of plasma-derived FXIII concentrates (Fibrogammin®) whose half-life is 11 to 14 days. In cases of acute hemorrhage, in particular intracerebral hemorrhage, the initial dose should be between 20 and 40 IU/kg. Due to the high risk of ICH, the recommendation is to initiate prophylaxis replacement therapy as soon as the diagnosis has been made. The recommended dose and dosing interval are at least 20-40 IU/kg once every 4 weeks.

Les déficits hémorragiques en protéines de la coagulation sont des troubles rares. Le déficit congénital en facteur XIII (FXIII) représente, en France comme dans le monde, 6 % de ces déficits, sa prévalence à l'échelle de la planète étant de l'ordre de 2 par million d'habitants [1, 2]. Cette faible prévalence, l'absence de dépistage par des tests standard et la variabilité analytique des tests spécifiques constituent des obstacles à une standardisation du diagnostic et de sa prise en charge thérapeutique. Les objectifs de cette revue sont de décrire les données récentes sur le rôle physiologique du FXIII, la prévalence des manifestations cliniques, les méthodes biologiques de dépistage, de diagnostic et de suivi thérapeutique, et enfin les modalités de traitement et de prévention des accidents hémorragiques.

Les déficits acquis en FXIII, dont les étiologies sont multiples et mal connues, ne seront pas évoqués dans cette revue. Des déficits acquis, par défaut de synthèse hépatique de la sous-unité FXIII-B (hépatite, insuffisance hépatique aiguë), ont été décrits, ou encore un déficit en FXIII lié à une consommation dans les leucémies, les maladies coliques inflammatoires, le sepsis ou le polytraumatisme. Dans ces cas, les taux de FXIII sont habituellement peu diminués, de l'ordre de 30 à 70 %, et la responsabilité de ce déficit dans les complications hémorragiques reste à démontrer [3].

Structure et fonctions du facteur XIII

Le FXIII, ou facteur stabilisateur de la fibrine, est une protéine intracellulaire et circulante ayant pour effet, d'une part, d'augmenter la résistance du caillot, à la toute fin de la cascade de la coagulation, et d'autre part de jouer un rôle dans l'angiogenèse et le maintien de la grossesse [4-7].

Dans le plasma, le FXIII circule sous la forme d'une proglutaminase (FXIII-A₂B₂) composée de deux sous-unités catalytiques A (FXIII-A₂) et de deux sous-unités non catalytiques B (FXIII-B₂).

- La sous-unité XIII-A, plasmatisque, est synthétisée par le foie, les monocytes et les mégacaryocytes, et porte l'activité catalytique du FXIII (site actif transglutaminase). Elle est présente sous la forme d'un dimère FXIII-A₂ dans les plaquettes et les mégacaryocytes. Sa présence dans le plasma serait issue de la lyse des plaquettes et des cellules monocytaires.
- La sous-unité XIII-B est synthétisée et sécrétée par l'hépatocyte. Elle a un rôle de transport et de stabilisation de la sous-unité XIII-A dans le plasma.

Après activation par la thrombine et le calcium dans le plasma, une séparation des sous-unités FXIII-B permet l'activation du FXIII-A₂, ainsi accessible aux substrats.



FIGURE 1

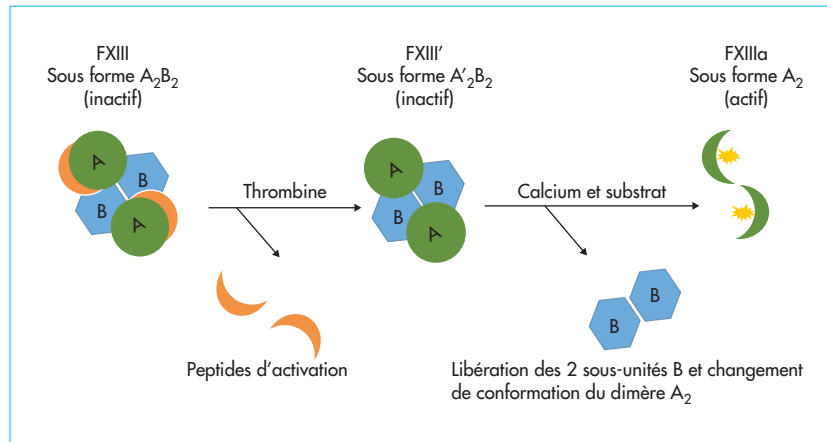


Schéma du mécanisme d'activation du FXIII (d'après Hsieh *et al.* [7]).

Le rôle du facteur XIII est d'augmenter la résistance du caillot par plusieurs mécanismes (*figure 1*) :

- par la formation de liaisons covalentes entre les monomères α et γ de la fibrine,
- par la catalyse de la liaison de l' α 2-antiplasmine à la fibrine, permettant une résistance à la fibrinolyse en favorisant la réparation des tissus lésés,
- par l'amarrage du caillot de fibrine à des protéines du sous-endothélium (fibronectine, vitronectine, collagène) [7].

En dehors du rôle dans la structuration et la formation de la fibrine, le FXIII aurait d'autres fonctions dans la formation de la matrice extracellulaire, dans l'angiogenèse et dans le remodelage tissulaire et la cicatrisation. Il serait impliqué dans des interactions avec les cellules de l'inflammation et le système du complément [7, 8].

Enfin, le FXIII est indispensable dans le maintien de la grossesse. En présence de fibrine et de fibronectine, le FXIII est présent dans la couche de Nitabuch, zone de séparation du placenta lors de la délivrance. Le FXIII participerait au maintien de l'intégrité de cette couche. En revanche, un déficit en FXIII diminuerait le rôle de cette couche dans la tolérance immunitaire et, par ce mécanisme, participerait aux pertes fœtales associées au déficit [9, 10].

Deux gènes codent les deux sous-unités du FXIII. Le gène *F13A1* code la sous-unité FXIII-A ; il est localisé sur le chromosome 6 (p24-25) et est composé de 160 kb, dont 15 exons (14 introns) codant une protéine mature de 731 acides aminés. Le gène *F13B* code la sous-unité FXIII-B ; il est localisé sur le chromosome 1 (q31-32) et est composé de 28 kb, dont 12 exons (11 introns) codant une protéine mature de 641 acides aminés [11-13].

Le déficit congénital en FXIII peut toucher la sous-unité A ou la sous-unité B. L'International Society for Thrombosis and Haemostasis (ISTH) a proposé une classification en fonction du type de déficit : le déficit en sous-unité A peut être quantitatif (type 1) ou qualitatif (type 2). Le déficit en sous-unité B, qui est uniquement quantitatif, a souvent une présentation clinique moins sévère [3, 7]. Les formes sévères de ce déficit autosomal récessif sont plus fréquentes dans les pays à forte consanguinité. La base de données Human Gene Mutation Database Professional (HGMD Professional) a répertorié 203 mutations, dont plus de 90 % sont présentes sur le gène *F13A1* et seulement 20 mutations sur le gène *F13B*. Il s'agit principalement de mutations faux-sens/non-sens sur le gène *F13A1*, et de

petites délétions/insertions ainsi que des mutations du site d'épissage. Seules cinq grandes délétions et une duplication de grande taille impliquant un ou plusieurs exons dans le *F13A1* ont été identifiés [14].

Manifestations cliniques

Le déficit congénital en FXIII peut exposer à deux types de manifestations cliniques :

- des complications hémorragiques pouvant engager le pronostic vital,
- des difficultés pour mener à terme une grossesse, du fait de fausses couches à répétition.

Les formes sévères de déficit en FXIII sont révélées dans 80 % des cas par une hémorragie à la chute du cordon ombilical en période néonatale ou par une hémorragie intracrânienne (HIC) spontanée dans 30 % des cas [2]. Dans les études rapportant des déficits moins sévères, d'autres saignements provoqués et moins sévères sont rapportés. Dans une série publiée de 104 patients présentant un déficit compris entre 5 et 30 % (85 % ayant un taux de FXIII < 5 %, 11 % entre 5-10 % et 4 % un taux entre 10-30 %), il était rapporté 56 % d'hémorragies du cordon ombilical, 34 % de HIC et 40 % d'hémorragies postchirurgicales, mais aussi 57 % de saignements sous-cutanés et 49 % d'hématomes musculaires [1]. À partir du registre international Rare Bleeding Disorders Database (RBDD), il a été rapporté des saignements de type hématomes intramusculaires, des hémarthroses, des HIC et des hémorragies digestives lorsque l'activité plasmatique du FXIII était comprise entre 0 et 10,9 %. Dans ce registre, ces hémorragies sévères (grade III) étaient notées dans 48,5 % des cas [15]. Lorsque les taux étaient en moyenne de 2,6 % (0-23,7 %), des saignements modérés étaient rapportés, de type ecchymoses, gingivorragies, épistaxis et ménométrorragies. Enfin, pour des taux de FXIII en moyenne de 16,8 % (0-37,1 %) seules des complications hémorragiques – soit post-traumatiques, soit à la prise de traitement anticoagulant ou antiagrégant – étaient rapportées [15].

Une autre étude rétrospective a permis de montrer, chez 27 nouveau-nés, que le diagnostic précoce de déficit en FXIII était réalisé, dans 48 % des cas, devant la survenue d'une HIC [17].

L'étude de la cohorte française s'est intéressée aux expressions cliniques des formes sévères. Elle a obtenu des données identiques à celles des études précédentes. Parmi les 33 patients inclus présentant un taux de FXIII < 10 %, 88 % présentaient des manifestations hémorragiques, dont 65 % des hémorragies à la chute de cordon et 31 % d'HIC [18].

Récemment, l'utilisation d'un score clinique tel que l'ISTH-BAT a été proposée par certains auteurs, qui ont montré qu'il existait une très bonne corrélation entre un score élevé et le nombre de d'épisodes hémorragiques sévères [19]. Toutefois, l'intérêt de ce score dans le diagnostic et dans la prise en charge du déficit reste à démontrer.

Enfin, chez les femmes, le déficit congénital en FXIII est associé à une fréquence élevée de pertes fœtales, et une revue récente a montré l'intérêt d'un traitement prophylactique pour permettre le maintien de la grossesse [20]. Dans une série rétrospective française portant sur 11 femmes présentant un déficit sévère en FXIII (taux < 10 %), en l'absence de traitement prophylactique, quatre d'entre elles ont présenté 30 fausses couches, survenues au premier trimestre dans 97 % des cas (une femme ayant présenté 12 fausses couches). Dans cette série, 18 % (2/11) des femmes sous traitement prophylactique décrivaient des ménorragies, alors que 27 % (3/11) n'en rapportaient pas avant la mise sous traitement [21].

Le taux plasmatique de FXIII constitue donc un élément déterminant pour l'évaluation du risque hémorragique, les manifestations hémorragiques graves



étant rapportées pour des déficits sévères. Il existe actuellement des discussions entre les experts, concernant le taux minimal de FXIII nécessaire pour prévenir les saignements spontanés [16, 22, 23]. Dans ces discussions, doivent aussi être prises en compte les méthodes de dosages du FXIII pour le diagnostic et pour le suivi thérapeutique, méthodes qui ont évoluées ces dernières années mais constituent encore un véritable challenge et restent du ressort des laboratoires spécialisés [24].

Diagnostic biologique

Jusque très récemment, les méthodes de dosage du FXIII étaient basées sur des tests peu reproductibles et ayant une mauvaise sensibilité pour la mesure des taux bas.

Pour rappel, le FXIII intervenant après la formation initiale du caillot, son déficit n'est pas dépisté par les tests standard que sont le taux de prothrombine (TP) et le temps de céphaline avec activateur (TCA). Le diagnostic biologique ne sera possible qu'après la réalisation d'un dosage spécifique indiqué devant une anamnèse et des signes cliniques évocateurs. Plusieurs tests biologiques sont disponibles, qui permettent le diagnostic mais aussi le suivi thérapeutique des patients présentant un déficit en FXIII. Parmi les différentes techniques disponibles, il faut distinguer les tests fonctionnels des tests antigéniques. Les recommandations internationales de l'ISTH préconisent en dépistage de première intention des techniques de mesures quantitatives fonctionnelles du FXIII puis les techniques antigéniques pour déterminer les types de déficits [4].

Les tests fonctionnels

Les dosages de l'activité fonctionnelle du FXIII restent la référence, mais le manque de standardisation et leur manque de spécificité font leurs limites. On distingue :

- le test de la solubilité du caillot dans une solution d'urée 5 M ou d'acide monochloracétique à 1 % est un test non standardisé, et qui ne détecte que les déficits inférieurs à 5 %. Il n'est généralement plus pratiqué par les laboratoires français,
- le test par mesure de l'ammoniac relargué est rapide, bien standardisé et automatisable, mais il est peu sensible,
- le test d'incorporation d'amines est sensible, mais non automatisable, long et non standardisable [25],
- la mesure de l'activité du FXIII par méthode chromogénique qui est une technique automatisée, largement répandue dans les laboratoires mais qui manque de sensibilité pour détecter les taux bas de FXIII [1, 26].

Tests antigéniques

Ils sont nécessaires pour typer le déficit.

Des techniques immunologiques mesurant le FXIII-A, le FXIII-B et le complexe FXIII-A₂B₂ sont disponibles. Plus récemment, des techniques quantitatives du dosage antigénique du FXIII-A ont été développées.

- La technique ELISA dosant la sous-unité FXIII-A est la plus largement utilisée et est bien corrélée aux taux de l'activité du FXIII [26].
- Une technique automatisée mesurant l'antigène FXIII-A par des particules de latex a démontré d'une part une excellente corrélation avec la mesure fonctionnelle du FXIII ainsi qu'un seuil de détection < 4 % [1, 27].

La faible incidence du déficit congénital soulève ainsi la question du choix de la technique utilisée par les laboratoires. La nécessité de dépister ce déficit rare dans des situations cliniques pour lesquelles l'hémorragie peut entraîner un risque vital,

doit inciter à disposer d'une technique sensible, standardisée et automatisée. De même, l'amélioration du seuil de détection devrait permettre de faciliter le suivi thérapeutique des patients recevant un traitement prophylactique. Avant de disposer de techniques ayant un seuil de détection bas, pour répondre à cet objectif, notre équipe a montré l'intérêt de l'utilisation de la thromboélastométrie pour l'adaptation des doses de concentrés de FXIII chez des patients présentant un déficit en FXIII sévère. Une normalisation de paramètres tels que l'index de lyse à 60 min (LI60) ou la fermeté maximale du caillot (MCF) a permis d'objectiver une efficacité thérapeutique permettant ainsi un espacement des doses en particulier chez une patiente ayant développé un anticorps anti-FXIII [28, 29]. Enfin, en l'absence de recommandations, l'utilisation d'une technique antigénique et automatisée semble la plus adaptée pour faire le diagnostic rapide d'un déficit et le suivi thérapeutique des patients.

Biologie moléculaire

La recherche de l'anomalie génétique en biologie moléculaire doit être réalisée chez les patients atteints de déficit sévère en FXIII, et peut être proposée chez les parents et la fratrie.

Le dépistage anténatal n'est actuellement pas réalisé, compte tenu de la rareté du déficit, de l'agrément nécessaire pour faire ce dépistage et du risque hémorragique mal connu du geste, de l'existence d'un examen sanguin simple réalisable à la naissance permettant de poser le diagnostic, et d'un traitement prophylactique réduisant de manière importante les symptômes et complications potentielles de la maladie.

Traitements

Il existe différents schémas thérapeutiques pour le traitement curatif ou préventif des déficits sévères en FXIII. La demi-vie du FXIII *in vivo* est de 11 à 14 jours, ce qui permet l'administration de concentrés de FXIII de façon relativement espacée. Deux types de médicaments existent :

- un concentré d'origine plasmatique (pFXIII) : Fibrogammin[®], de CLS-Behring (Marburg, Allemagne),
- un concentré recombinant (rFXIII) : Catridecacog[®] ou Novothirteen[®], de Novonordisk (Healthcare AG, Suisse) non disponible en France.

En cas d'hémorragie aiguë, en particulier intracérébrale, la dose initiale doit être de 20 à 40 UI/kg pour le pFXIII. Le taux de récupération attendu est de 2 UI/dL pour 1 UI/kg injectée. Pour le rFXIII, les doses sont peu différentes, soit 35 UI/kg et le taux de récupération de 1,7 UI/dL pour 1 UI/kg injectée [30-32]. Dans ce contexte d'urgence, en l'absence de disponibilité d'un concentré de FXIII, un traitement par plasma frais congelé doit être administré, à la dose de 20 mL/kg.

Il est actuellement admis qu'un traitement prophylactique systématique doit être proposé chez les patients présentant un déficit sévère. La plupart des recommandations proposent une dose de pFXIII de 20-40 UI/kg ou pour le rFXIII de 35 UI/kg toutes les quatre semaines.

Les modalités du traitement prophylactique ne font pas encore l'objet d'un consensus. Le moment de début de la prophylaxie et son rythme restent discutés, d'une part, et le taux minimal de FXIII définissant le déficit sévère, justifiant d'un traitement prophylactique est d'autre part également débattu. Les schémas thérapeutiques diffèrent selon les recommandations, variant de 10 UI/kg toutes quatre à six semaines à 40 UI/kg toutes les quatre semaines [33-35].

Le registre RBDD propose de traiter après le premier épisode hémorragique les patients dont le taux est < 15 % [36]. L'objectif du traitement étant de maintenir un taux résiduel de FXIII > 30 %. L'United Kingdom Haemophilia Centre Doctors'



Organization (UKHCDO) recommande une prophylaxie au long cours chez les patients ayant une activité plasmatique du FXIII < 10 % et ayant un antécédent personnel ou familial d'hémorragie afin d'obtenir une activité résiduelle entre 10 et 20 % [31]. Les données récentes publiées à partir du registre FranceCoag confirment l'intérêt d'introduire un traitement prophylactique précocement, dès le diagnostic. Dans cette série, parmi 33 patients présentant un déficit en FXIII < 10 %, sept des 15 patients (soit 50 %), ont présenté une HIC après que le diagnostic a été porté [18].

Enfin, des auteurs iraniens ont montré l'efficacité du traitement prophylactique chez des patients présentant un déficit sévère (< 4 %) chez lesquelles des doses de 10 à 26 UI/kg toutes les quatre à six semaines étaient administrées [37]. Ils préconisent un dépistage précoce et une introduction précoce de la prophylaxie [17].

La controverse sur le taux minimal résiduel de FXIII pour prévenir le risque hémorragique et indiquant une prophylaxie, taux qui est compris entre 4 et 15 %, est également la conséquence des difficultés de disposer de méthodes de dosages sensibles et standardisées [16, 22, 23]. Ainsi, seules des études prospectives utilisant des techniques de dosage telles que des méthodes antigéniques et ayant de bonnes qualités analytiques pourront améliorer la définition de ce taux et déterminer le seuil nécessaire pour prévenir le risque d'hémorragie grave.

De même, ce seuil reste également discuté pour la prise en charge thérapeutique pendant la grossesse. L'intérêt d'un traitement prophylactique pour prévenir les fausses couches précoces systématiques chez les femmes présentant un déficit sévère a été bien montré [20], mais, de la même façon, le rythme et le taux de facteur résiduel restent discutés. Dans une revue publiée en 2018, il est proposé de maintenir un taux résiduel > 10-20 % jusqu'à la 22^e semaine de gestation puis de rapprocher les injections toutes les deux à trois semaines pour maintenir un taux > 30 % [30]. D'autres auteurs, proposent une dose de 250 UI/semaine jusqu'à 23 semaines d'aménorrhée, puis 500 UI/semaine jusqu'au terme, enfin une dose de 1 000 UI au moment du travail, avec un objectif de taux résiduel de 12 % durant la grossesse et de 35 % pendant le travail [37].

Une récente série rétrospective française a montré que 13 grossesses chez neuf femmes ont pu être menées, dont 12 à terme, sans complication hémorragique sous prophylaxie. Les doses administrées variaient de 400 à 1 250 UI/semaine et le rythme d'injection variait d'une injection toutes les deux semaines à une injection toutes les quatre semaines. Une augmentation de la dose ou du rythme n'a été rapportée qu'au cours de trois grossesses. Le risque hémorragique de l'accouchement et du post-partum (cinq accouchements par voie basse et six césariennes) était prévenu par l'administration d'un seul bolus de 1 250 UI [21]. Dans cette série, aucune femme n'a bénéficié d'anesthésie péridurale. En l'absence de données publiées, du fait de la rareté du déficit, il n'est pas recommandé d'autoriser la péridurale.

Surveillance des traitements

Un dosage du taux de FXIII résiduel pourra être proposé pour adapter la dose et le rythme des injections lors de la mise en place du traitement prophylactique, tout au long du suivi afin d'adapter le traitement au poids, pendant la grossesse, ou encore en cas d'intervention urgente, pour guider un éventuel traitement supplémentaire.

Comme pour les autres déficits en facteur de coagulation, les complications liées au traitement prophylactique sont les risques potentiels de transmission d'agents infectieux émergents, du fait de la nature plasmatique des concentrés de FXIII, et le développement d'un alloanticorps contre le traitement. Cependant, cette dernière complication est extrêmement rare dans les déficits en FXIII. Parmi les sept cas

décrits dans la littérature, quatre étaient dirigés contre la sous-unité A, apparus chez quatre femmes après deux à 13 mois de substitution. Dans un autre cas, il s'agissait d'un alloanticorps dirigé contre la sous-unité B chez un patient de 73 ans apparu un an après le début de la substitution. Enfin, un cas d'alloanticorps – sans précision sur la sous-unité cible – est apparu après six jours de traitement par transfusion de plasma chez une femme de 22 ans, au cours d'une grossesse. Dans un cas, la disparition de l'alloanticorps a été rapportée sans précision sur les modalités d'une éventuelle tolérance immune. Dans notre série de trois cas de déficits sévères en FXIII, la neutralisation d'un alloanticorps apparu après trois mois de traitement, chez une petite fille de 22 mois, avait été obtenue sur plusieurs années (11 ans) par un traitement d'abord administré deux fois par semaine, puis une fois par semaine, puis progressivement espacé. D'ailleurs, la mise en évidence de l'alloanticorps, reste un challenge, de même que le suivi thérapeutique [38] L'intérêt de cette petite série a été de montrer l'intérêt de la thromboélastométrie pour l'évaluation du taux résiduel de FXIII résiduel nécessaire pour prévenir le risque de récurrence hémorragique, en particulier dans le cas de la présence d'un alloanticorps [29].

Suivi

Comme pour tous les patients présentant un déficit rare en facteurs de coagulation, dès le diagnostic et l'instauration d'un traitement, un suivi par un médecin spécialiste en hémostase devra être mis en place. Ce suivi devra impliquer l'équipe multidisciplinaire du centre de référence hémophilie (CRH), du centre de ressources et de compétences maladies hémorragiques constitutionnelles (CRC-MHC) et du centre de traitement de l'hémophilie (CTH) : médecin, IDE, pharmacien, biologiste, médecin de médecine physique, kinésithérapeute, psychologue, assistante sociale, généticien clinicien, secrétaire selon les besoins, mais aussi les professionnels libéraux : médecin traitant, pédiatre, kinésithérapeute, et infirmier ou infirmière libéral. Les objectifs du suivi des patients seront de surveiller l'efficacité et la tolérance au traitement, de prévenir et de détecter précocement une complication, de poursuivre l'éducation thérapeutique du patient et/ou de la famille, dans le but notamment de promouvoir l'adhésion thérapeutique et l'autonomisation.

Dès le diagnostic, une carte de porteur de déficit est éditée, indiquant le type de déficit, le traitement reçu, les coordonnées du médecin référent et du centre de suivi (numéros d'urgence). Cette carte et le carnet de suivi thérapeutique doivent être régulièrement actualisés. Il est important d'informer les femmes présentant un déficit sévère en FXIII du risque augmenté de fausses couches précoces. En cas de désir de grossesse, une nouvelle consultation permettra d'envisager la mise en place ou l'adaptation du traitement prophylactique afin d'accompagner au mieux ce projet, mais aussi de proposer une prise en charge multidisciplinaire de la grossesse et un suivi dans une maternité de niveau 3.

Conclusion

Le déficit sévère en FXIII constitue encore actuellement un challenge pour son diagnostic et pour son traitement. Malgré sa très faible prévalence, la survenue d'un saignement à la chute du cordon, et/ou une hémorragie intracérébrale doit faire évoquer le diagnostic devant des tests standards de coagulation normaux pour l'âge. Un dosage de FXIII par une technique rapidement disponible, standardisée, sensible et si possible automatisée doit permettre la mise en place d'un traitement spécifique, tels que les concentrés de FXIII. Le diagnostic d'un déficit sévère en FXIII doit également permettre le début d'un traitement prophylactique, qui, dans 100 % des cas, préviendra le risque de complications hémorragiques sévères (HIC) et permettra aux femmes de mener à terme des grossesses.



Références

- [1] Ivaskevicius V, Seitz R, Kohler HP, et al. International registry on factor XIII deficiency: a basis formed mostly on European data. *Thromb Haemost* 2007 ; 97 (6) : 914-21.
- [2] Muszbek L, Bagoly Z, Cairo A, Peyvandi F. Novel aspects of factor XIII deficiency. *Curr Opin Hematol* 2011 ; 18 (5) : 366-72.
- [3] Biswas A, Ivaskevicius V, Thomas A, Oldenburg J. Coagulation factor XIII deficiency. Diagnosis, prevalence and management of inherited and acquired forms. *Hamostaseologie* 2014 ; 34 (2) : 160-6.
- [4] Kohler HP, Ichinose A, Seitz R, Ariens RAS, Muszbek L. Factor XIII and fibrinogen SSC subcommittee of the ISTH. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost* 2011 ; 9 (7) : 1404-6.
- [5] Karimi M, Bereczky Z, Cohan N, Muszbek L. Factor XIII deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009 ; 35 (4) : 426-38.
- [6] Asahina T, Kobayashi T, Okada Y, Goto J, Terao T. Maternal blood coagulation factor XIII is associated with the development of cytotrophoblastic shell. *Placenta* 2000 ; 21 (4) : 388-93.
- [7] Hsieh L, Nugent D. Factor XIII deficiency. *Haemophilia* 2008 ; 14 (6) : 1190-200.
- [8] Schroeder V, Kohler HP. New developments in the area of factor XIII. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2013 ; 11 (2) : 234-44.
- [9] Muszbek L, Bagoly Z, Bereczky Z, Katona E. The involvement of blood coagulation factor XIII in fibrinolysis and thrombolysis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2008 ; 6 (3) : 190-205.
- [10] Ichinose A, Asahina T, Kobayashi T. Congenital blood coagulation factor XIII deficiency and perinatal management. *Curr Drug Targets* 2005 ; 6 (5) : 541-9.
- [11] Bottenus RE, Ichinose A, Davie EW. Nucleotide sequence of the gene for the b subunit of human factor XIII. *Biochemistry* 1990 ; 29 (51) : 11195-209.
- [12] Webb GC, Coggan M, Ichinose A, Board PG. Localization of the coagulation factor XIII B subunit gene (F13B) to chromosome bands 1q31-32.1 and restriction fragment length polymorphism at the locus. *Hum Genet* 1989 ; 81 (2) : 157-60.
- [13] Board PG, Webb GC, McKee J, Ichinose A. Localization of the coagulation factor XIII A subunit gene (F13A) to chromosome bands. *Cytogenet Cell Genet* 1988 ; 48 (1) : 25-7.
- [14] Ma S, Chen C, Liang Q, et al. Phenotype and genotype of FXIII deficiency in two unrelated probands: identification of a novel F13A1 large deletion mediated by complex rearrangement. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2019 ; 14 (1) : 182 <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1144-z>.
- [15] Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European network of rare bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2012 ; 10 (4) : 615-21.
- [16] Menegatti M, Palla R, Boscarino M, et al. Minimal factor XIII activity level to prevent major spontaneous bleeds. *J Thromb Haemost* 2017 ; 15 (9) : 1728-36.
- [17] Naderi M, Cohan N, Shahrmanian I, et al. A retrospective study on clinical manifestations of neonates with FXIII-A deficiency. *Blood Cells Mol Dis* 2019 ; 77 : 78-81.
- [18] Bouttefroy S, Meunier S, Milien V, et al. Congenital factor XIII deficiency: comprehensive overview of the France-Coag cohort. *Br J Haematol* 2020 ; 188 (2) : 317-20.
- [19] Naderi M, Cohan N, Haghpanah S, et al. Correlation of bleeding score with frequency and severity of bleeding symptoms in FXIII deficiency assessing by the ISTH Bleeding Assessment Tool. *Transfus Apher Sci* 2019 ; 58 (4) : 495-7.
- [20] Sharief LAT, Kadir RA. Congenital factor XIII deficiency in women: a systematic review of literature. *Haemophilia* 2013 ; 19 (6) : e349-357.
- [21] Rugeri L, Martinaud C, Beurrier P, et al. Gynecological and obstetric outcome in the French cohort of women with factor XIII deficiency. *Thrombosis Research* 2020 ; 191 : 22-5.
- [22] Dorgalaleh A, Tabibian SH, Safa M, Shams M, Naderi M. Minimal factor XIII activity level to prevent major spontaneous bleeds: comment. *J Thromb Haemost* 2017 ; 15 (11) : 2279-80.
- [23] Menegatti M, Palla R, Bucciarelli P, Peyvandi F. Minimal factor XIII activity level to prevent major spontaneous bleeds: reply. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2017 ; 15 (11) : 2280-2.
- [24] Karimi M, Peyvandi F, Naderi M, Shapiro A. Factor XIII deficiency diagnosis: challenges and tools. *International Journal of Laboratory Hematology* 2018 ; 40 (1) : 3-11.
- [25] Katona É, Péntzes K, Molnár É, Muszbek L. *Measurement of factor XIII activity in plasma Clinical chemistry and laboratory medicine (CCLM)* 2012 ; 50 (7) : 1191-202.
- [26] Hsu P, Zantek ND, Meijer P, et al. Factor XIII Assays and associated problems for laboratory diagnosis of factor XIII deficiency: an analysis of International Proficiency testing results. *Semin Thromb Hemost* 2014 ; 40 (2) : 232-8.
- [27] Caron C, Meley R, Duchez VLC, et al. Agreement between factor XIII activity and antigen assays in measurement of factor XIII: a French multicenter study of 147 human plasma samples. *International Journal of Laboratory Hematology* 2017 ; 39 (3) : 279-85.
- [28] Dargaud Y, de Mazancourt P, Rugeri L, et al. An unusual clinical presentation of factor XIII deficiency and issues relating to the monitoring of factor XIII replacement therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008 ; 19 (5) : 447-52.
- [29] Bouttefroy S, Meunier S, Jousseme E, Rugeri L. Benefits of thromboelastometry for monitoring replacement therapy in patients with severe inherited factor XIII deficiency: 3 illustrative cases. *Haemophilia* 2019 ; 25 (5) : e336-8.
- [30] Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. *Blood* 2019 ; 133 (5) : 415-24.
- [31] Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline. *Br J Haematol* 2014 ; 167 (3) : 304-26.
- [32] Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood* 2015 ; 125 (13) : 2052-61.
- [33] Nugent DJ, Ashley C, García-Talavera J, Lo LC, Mehdi AS, Mangione A. Pharmacokinetics and safety of plasma-derived factor XIII concentrate (human) in patients with congenital factor XIII deficiency. *Haemophilia* 2015 ; 21 (1) : 95-101.
- [34] Dorgalaleh A, Naderi M, Hosseini MS, et al. Factor XIII deficiency in Iran: a comprehensive review of the literature. *Semin Thromb Hemost* 2015 ; 41 (3) : 323-9.
- [35] Ashley C, Chang E, Davis J, Mangione A, Frame V, Nugent DJ. Efficacy and safety of prophylactic treatment with plasma-derived factor XIII concentrate (human) in patients with congenital factor XIII deficiency. *Haemophilia* 2015 ; 21 (1) : 102-8.
- [36] Peyvandi F, Menegatti M. Treatment of rare factor deficiencies in 2016. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016 ; 2016 (1) : 663-9.
- [37] Dorgalaleh A, Rashidpanah J. Blood coagulation factor XIII and factor XIII deficiency. *Blood Reviews* 2016 ; 30 (6) : 461-75.
- [38] Muszbek L, Péntzes K, Katona É. Auto- and alloantibodies against factor XIII: laboratory diagnosis and clinical consequences. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2018 ; 16 (5) : 822-32.