

SUR UN CAS D'AFIBRINOGENÉMIE CONGÉNITALE

par E. PIERCHON et J. VÆLCKEL

Parmi les multiples causes d'hémorragie, l'absence totale de fibrinogène dans le sang est certainement une des plus rares.

Nous avons eu l'occasion d'en observer un cas dont nous relatons ici l'observation.

Le 10 juillet 1966, l'enfant A..., âgé de un an, est admis dans le service de Pédiatrie de l'hôpital Girard et Robic pour « bilan d'un syndrome hémorragique ».

Né le 1^{er} juillet 1965, par césarienne, il avait présenté, au 8^e jour, une hémorragie du cordon. Le sang prélevé au cordon était incoagulable. Un bref bilan avait montré :

- Thrombocytes : 135.000 ;
- Temps de Quick : supérieur à 1'30" ;
- Taux de prothrombine : 0 % ;
- Temps de Howell : incoagulable après 10' de contact au bain-marie à 37°.

Une transfusion sanguine (B Rh +) avait eu raison de l'hémorragie.

En mars 1966, à l'occasion d'une hospitalisation pour « adénite cervicale aiguë », la notion d'une hémorragie antérieure entraîne la demande d'un certain nombre d'examen :

- Numération globulaire : 5.200.000 hématies
12.000 leucocytes
- Formule leucocytaire : PN : 41 %
PE : 3
Mc : 3
Lc : 53
- Plaquettes : 325.000 ;
- Temps de saignement : 6'30" ;
- Temps de coagulation : 9'.

Un incident technique rend impossible le dosage du fibrinogène sanguin et l'étude de la rétraction du caillot.

Aussi un bilan plus complet à un an fut-il conseillé aux parents qui, très compréhensifs, nous amenèrent l'enfant à la date indiquée.

Du sang fut prélevé à la pulpe du doigt et par ponction de la veine jugulaire le 9 juillet 1966.

La persistance du saignement aux points de ponction, 24 heures après le prélèvement, eut pour résultat l'hospitalisation de l'enfant.

Notons, dès à présent, que ce risque hémorragique nous fut toujours présent à l'esprit et nous fit limiter au maximum les examens biologiques.

EXAMEN A L'ENTRÉE

Nourrisson de 9 kg 365, paraissant en excellent état général, apyrétique.

Un examen détaillé ne révèle aucune malformation, ne montre aucune anomalie au niveau des divers appareils, en dehors de petites *nodosités intradermiques*, recouvertes de peau brunâtre, qui siègent au niveau de la région sacrée et de la tubérosité tibiale gauche, et qui seraient apparues un mois auparavant.

Au niveau des points de ponction est noté un saignement modeste mais permanent.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Nous nous limiterons aux examens qui intéressent la coagulation, les autres examens, pratiqués habituellement dans le service, n'ayant rien révélé d'anormal.

1) TESTS GLOBAUX

- Temps de saignement : supérieur à 35 minutes.
- Temps de coagulation en tube à 37° (Lee et White) : sang incoagulable après 5 jours.
- Plaquettes : 250.000 à 375.000/mm³.
- Temps de Quick : supérieur à 3 minutes (taux de prothrombine = 0 %).

2) TESTS ANALYTIQUES

a) Thromboplastinoformation :

- Test de génération de la thromboplastine (T.G.T. prest de Raby et Chassaing) : normal.

b) Prothrombinoformation :

- Dosage de la prothrombine vraie : 100 % ;
- Dosage de la proaccélérine : 100 % ;
- Dosage du complexe proconvertine Stuart : 100 %.

c) Fibrinof ormation et fibrinolyse :

— Temps de thrombine diluée :

	19-7-66	12-8-66
T.T.D.	supér. à 4 min.	supér. à 3 min.
TTD après addition de sulfate de protamine	supér. à 4 min.	
TTD après addition de plasma normal	44 secondes	11 secondes
Temps témoin.....	33 secondes	24 secondes

— Test de lyse des euglobulines (après addition de plasma normal pour permettre la coagulation des euglobulines) : supérieur à 3 heures.

— Dosage du fibrinogène : 12- 8-66 = néant
 18-11-66 = néant
 13- 1-67 = néant

3) *ÉLECTROPHORÈSE DU PLASMA*

	Albu- mine	Globulines				Fibrino- gène
		alpha 1	alpha 2	bé ta	gamma	
Malade ...	52,75 %	6 %	8 %	17,5 %	15,75 %	absence
Témoin ...	44 %	4,5 %	10,5 %	13,5 %	20,5 %	7 %

4) *THROMBOÉLASTOGRAMME*

N'a pu être pratiqué.

EN CONCLUSION

Incoagulabilité totale du sang, sans modification du nombre des plaquettes.

Les tests analytiques permettent de situer la cause de cette incoagulabilité à la 3^e étape de la coagulation et d'en préciser la nature : il s'agit d'une **absence de fibrinogène** dans le sang du malade, mise en évidence par dosage pondéral et par électrophorèse du plasma.

Cette incoagulabilité est améliorée in vitro par addition de plasma de sujet normal et in vivo par administration de fibrinogène, de sang complet (le temps de coagulation redescend à 13 minutes, le taux de prothrombine monte à 20 %, le temps de thrombine n'est pas influencé, demeure supérieur à 4 minutes) ou de plasma (caillot normal, prothrombine 82 %, temps de thrombine 42 secondes).

EVOLUTION

Le saignement au niveau des points de ponction persiste plusieurs jours. S'amenuisant sous pansement compressif, il reprend lors de l'enlèvement des pansements pour, finalement, s'arrêter. Les injections intramusculaires n'entraînent aucun incident.

Le 18 juillet, se produit un épisode fébrile d'origine indéterminée. Anémie sévère et brutale (2 millions) nécessitant une transfusion après dénudation veineuse ; saignement persistant au niveau de l'incision. Il sera arrêté par une perfusion de plasma (alors que le sang avait été sans effet).

Le 18 octobre, consultation pour tuméfaction chaude et douloureuse de la fesse droite qui se résoudra spontanément. La mère signale alors l'existence d'une petite hémorragie à chaque poussée dentaire.

Le 13 novembre, réhospitalisation pour saignement incoercible au niveau d'une petite plaie frontale (choc contre un coin de table d'un enfant qui commence à marcher) ; perfusion par voie jugulaire de deux grammes de fibrinogène ; arrêt de l'hémorragie pendant la perfusion.

Le 18, un prélèvement pour contrôle de la fibrinémie est rendu impossible par une coagulation trop rapide du sang témoignant ainsi de la persistance d'un certain taux de fibrinogène. Le port d'un casque protecteur est conseillé.

Le 12 décembre, hospitalisation pour hématome de la région pariétale droite. Perfusion de fibrinogène.

Le 9 janvier 1967, hospitalisation pour traumatisme de la région occipitale et état stuporeux. L'enfant sort en bonne santé le 18 janvier.

ANTÉCÉDENTS ET ENQUÊTE FAMILIALE

Premier enfant de parents non consanguins.

Le père est en bonne santé.

La mère également. Elle est âgée de 21 ans au moment de la grossesse, laquelle se déroulera normalement. Une sérologie dissociée sera notée pendant cette grossesse (Kline ++, Debains +, VDRL 0). Elle sera normale à un contrôle ultérieur.

Accouchement par césarienne (disproportion foeto-pelvienne) d'un enfant de 3 kg 900 qui sera vacciné par BCG buccal.

Suites de couches normales, en dehors d'une crise de tétanie au troisième jour.

En octobre 1966, la mère fera un avortement spontané et non compliqué.

L'interrogatoire apprend qu'aucun des membres connus de la famille ne présente de tendance aux hémorragies.

Nous avons pu faire doser le fibrinogène sanguin (*) chez les grands-parents, les parents, les oncles et les tantes de notre petit malade.

Dans l'ensemble, la fibrinémie est plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

Mais le fait le plus important est la découverte d'une grande hypophinogénémie (0,18) chez un oncle maternel, lequel n'a jamais présenté d'hémorragie notable.

RAPPEL ET COMMENTAIRES

L'absence de fibrinogène circulant peut être soit acquise, soit congénitale.

Les fibrinopénies acquises sont en rapport :

- soit avec une fibrinolyse, survenant brutalement chez un sujet antérieurement normal, et d'origine chirurgicale ou obstétricale;
- soit avec une insuffisance de fibrinogénoformation, comme celle qui peut apparaître, par exemple, au cours d'une cirrhose du foie.

Les afibrinogénémies congénitales doivent être différenciées des grandes fibrinopénies avec fibrinémie inférieure à 0,50 g pour mille. Ces dernières peuvent ne pas entraîner de trouble de la coagulation, ainsi qu'en témoigne, d'ailleurs, le cas d'un oncle de notre malade qu'une fibrinopénie extrême (0,18) paraît ne pas gêner.

Dans l'afibrinogénémie congénitale vraie, les accidents hémorragiques débutent souvent dès la naissance : lors de la chute du cordon ombilical, hémorragie qui peut entraîner une mort rapide.

Plus tard, peuvent survenir : hémorragies dentaires, épistaxis, hématomes, hémorragies compliquant une blessure ou un geste chirurgical.

La fréquence de ces accidents est très variable. Généralement provoquées, les hémorragies finissent par entraîner la mort une fois sur deux. Certains sujets ne présentent que des hémorragies espacées et modestes, car la formation du thrombus blanc se fait normalement.

Le défaut de synthèse du fibrinogène est à l'origine de la maladie. Elle n'est pas due à une destruction : la demi-vie du fibrinogène marqué injecté à un sujet sain est identique à celle du fibrinogène marqué injecté au sujet afibrinogénémique.

(*) Nous tenons ici à remercier le laboratoire de chimie de l'hôpital Girard et Robic pour sa précieuse collaboration.

Les difficultés de prélèvement ne nous ont pas permis de vérifier la persistance in vivo du fibrinogène injecté. Mais l'effet prolongé des perfusions de plasma ou de fibrinogène nous porte à le croire.

Le fibrinogène est synthétisé par l'ensemble du tissu réticulo-endothélial et notamment dans le foie. Le mécanisme exact n'en est pas encore parfaitement connu. Un déficit enzymatique spécifique est probablement à l'origine de la maladie.

L'affection est vraisemblablement héréditaire ; tare récessive non liée au sexe. Une consanguinité, facteur favorisant, n'a pas été retrouvée dans notre observation.

Pour SHONHOLZER et HENDERSON, afibrinogénémie et fibrinopénie seraient l'expression d'une même tare. L'homozygotisme serait responsable de l'afibrinogénémie vraie. L'hétérozygotisme entraînerait seulement une hypofibrinémie constitutionnelle. A noter que cette dernière est encore plus rare que l'afibrinogénémie totale.

L'apport du laboratoire est indispensable pour affirmer le diagnostic.

✱

Le traitement, purement palliatif, consiste à fournir au malade le fibrinogène qui lui fait défaut.

L'hémostase locale peut parfois suffire : pansement compressif avec tampon de gélatine résorbable ou mieux fibrine. La thrombine est sans effet.

Devant un accident plus sérieux, avant une intervention ou une extraction dentaire, pourront être employés : sang total, plasma ou mieux fraction I de COHN.

Il y a d'ailleurs une discordance entre l'effet thérapeutique des perfusions de fibrinogène, qui persiste 10 à 20 jours et la correction des tests qui dure moins de 3 jours.

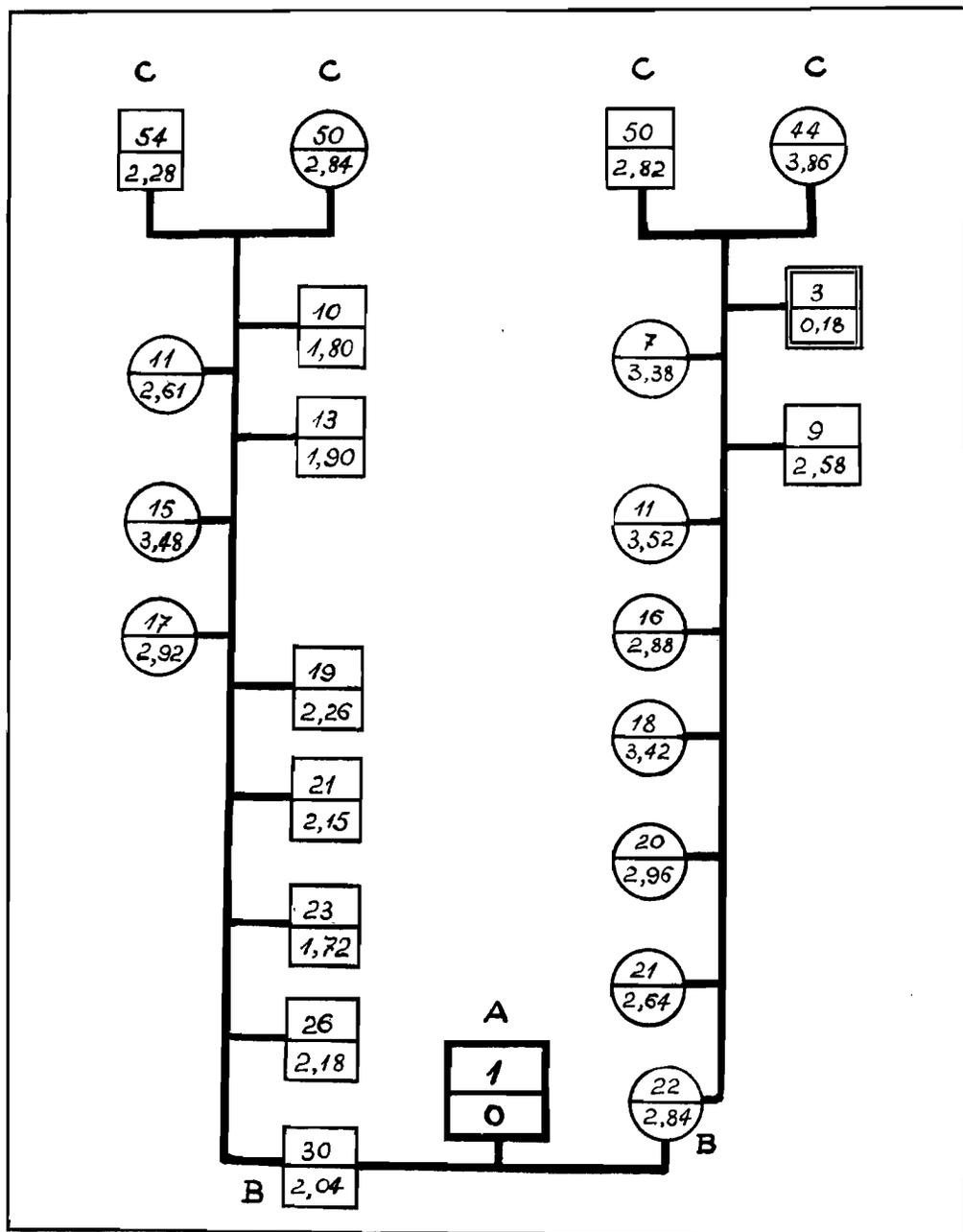
La possibilité d'apparition d'anticorps antifibrinogène chez les polytransfusés doit conduire à n'utiliser les transfusions qu'en cas de nécessité absolue.

Nous avons cru utile de rapporter cette observation pour plusieurs raisons.

D'une part, parce que l'afibrinogénémie est une maladie rare, de diagnostic cependant relativement facile (il suffit d'un laboratoire correctement équipé), justiciable d'un traitement hautement spécifique, quoique palliatif.

D'autre part, parce que nous pensons avoir relaté le premier cas malgache. Le sens profond de la famille nous a permis des dosages qui ont amené la découverte d'une grande hypofibrinémie chez un des oncles de notre malade. Le fibrinogène est un produit extrêmement cher, que l'on ne peut trouver que dans les grandes formations hospitalières de la capitale. Nous avons conseillé aux parents de ne pas s'en écarter.

AGE ET FIBRINÉMIE DES GRANDS PARENTS, ONCLES ET TANTES



Cercle : sexe féminin.
 Carré : sexe masculin.
 A : malade.
 B : parents.

C : grands-parents.
 Numérateur : âge.
 Dénominateur : fibrinémie (gr/l).