



**HAL**  
open science

## **Variants du facteur VII de la coagulation : quelle thromboplastine utiliser pour doser son activité ?**

Muriel Giansily-Blaizot, Pierre Chamouni, Gaelle Tachon, Delphine Buthiau, Nadia El Jeljal-Abakarim, Isabelle Martin-Toutain, Jean-Luc Pellequer

### ► To cite this version:

Muriel Giansily-Blaizot, Pierre Chamouni, Gaelle Tachon, Delphine Buthiau, Nadia El Jeljal-Abakarim, et al.. Variants du facteur VII de la coagulation : quelle thromboplastine utiliser pour doser son activité?. *Hématologie*, 2017, 23, 3, pp.181-187. 10.1684/hma.2017.1268 . hal-01588072

**HAL Id: hal-01588072**

**<https://hal.univ-grenoble-alpes.fr/hal-01588072v1>**

Submitted on 13 Jan 2021

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

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

# Variants du facteur VII de la coagulation : quelle thromboplastine utiliser pour doser son activité ?

## Factor VII variants: which thromboplastin is the most relevant for FVII activity measurement?

Muriel Giansily-Blaizot<sup>1</sup>, Pierre Chamouni<sup>2</sup>, Gaëlle Tachon<sup>3</sup>, Delphine Buthiau<sup>1</sup>, Nadia El Jeljal-Abakarim<sup>4</sup>, Isabelle Martin-Toutain<sup>5</sup>, Jean-Luc Pellequer<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Département d'hématologie biologique, pôle biologie pathologie, CHU de Montpellier, hôpital Saint-Eloi, 80 avenue Augustin-Fliche, Montpellier Cedex 5, France

<sup>2</sup> Service d'hématologie, centre régional de traitement de l'hémophilie, CHU de Rouen, Rouen, France

<sup>3</sup> Département de cancérologie biologique centre hospitalo-universitaire de Poitiers, Poitiers, France

<sup>4</sup> Laboratoire Labomaine, Laborizon, Le Mans, France

<sup>5</sup> Service hématologie biologique, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France

<sup>6</sup> Institut de biologie structurale, université Grenoble Alpes-CNRS-CEA, Grenoble, France

<m-giansily@chu-montpellier.fr>

### Résumé

Le déficit constitutionnel en facteur VII de la coagulation (FVII), caractérisé par une grande hétérogénéité clinique et biologique, a pour particularité de présenter des variants FVII dont le dosage de l'activité (FVII:C) varie selon la thromboplastine utilisée. Il s'agit en particulier des variants p.Arg364Gln et p.Arg139Gln, très fréquents sur le continent africain et dans le sud de l'Europe, mais la liste de ces variants s'allonge avec la caractérisation moléculaire des déficits en FVII. Les hypothèses physiopathologiques reposent sur la différence de la séquence protéique des facteurs tissulaires humains ou de lapin composant les thromboplastines. L'analyse des phénotypes cliniques associés conforte l'option consistant à retenir la valeur obtenue avec une thromboplastine humaine, c'est-à-dire composée du facteur tissulaire physiologique. Il est ainsi recommandé de contrôler toute valeur de FVII:C dans le cadre d'un déficit constitutionnel en FVII afin de ne pas surtraiter ces patients.

■ **Mots clés** : facteur VII (FVII), variant du FVII, thromboplastine, déficit en FVII

### Summary

*Inherited FVII deficiency is characterized by a large clinical and biological heterogeneity. There are FVII variants whose FVII:c levels vary according to the thromboplastin reagent used. Among these, p.Arg364Gln and p.Arg139Gln FVII-variants have a high frequency in Africa and in Southern Europe but the list is growing due to the widely used molecular diagnosis of FVII deficiency. Physiopathological mechanisms underlying these observations rely on the amino-acid sequence variations of tissue factors between species. Clinical phenotype analyses allow us to prefer the usage of FVII:C values obtained with a thromboplastin of human origin which corresponds to the physiological tissue factor. It is recommended to check every FVII:C levels in case of inherited FVII deficiency in order not to over-treat those patients.*

■ **Key words**: factor VII, FVII variant, thromboplastin, FVII deficiency

**L**e déficit constitutionnel en facteur VII de la coagulation (FVII) est le plus fréquent des déficits rares de transmission autosomale récessive (fréquence des formes sévères estimée à 1/300 000 en Europe). Il se caractérise par une très

grande hétérogénéité moléculaire. Celle-ci se traduit par un large spectre mutationnel et des tableaux cliniques très variables. S'ajoutant à l'hétérogénéité « naturelle », il existe une hétérogénéité « artificielle » introduite par l'utilisation dans les

## Hématologie

Tirés à part : M. Giansily-Blaizot

Pour citer cet article : Giansily-Blaizot M, Chamouni P, Tachon G, Buthiau D, El Jeljal-Abakarim N, Martin-Toutain I, Pellequer JL. Variants du facteur VII de la coagulation : quelle thromboplastine utiliser pour doser son activité ? *Hématologie* 2017 ; 23 : 181-187. doi : 10.1684/hma.2017.1268

laboratoires d'analyses médicales de thromboplastines d'origines différentes pour le dosage de l'activité de FVII (FVII:C). Ainsi, pour certains variants FVII, il n'est pas rare d'observer d'importantes variations du taux de FVII:C selon que le dosage a été effectué avec une thromboplastine d'origine humaine ou animale. Nous nous proposons de faire le point sur ces variants FVII, de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents, en rapport avec la liaison au facteur tissulaire (TF), et surtout d'évaluer quelle est la valeur de FVII:C la mieux corrélée au risque hémorragique dans ces cas bien précis.

## Le complexe facteur VII-facteur tissulaire

### Structure du facteur VII

Le FVII est synthétisé par l'hépatocyte sous la forme d'un précurseur de 466 acides aminés dont il existe trois isoformes (*a*, *b* et *c*) issues de différents épissages alternatifs respectant chacune le cadre de lecture. L'isoforme *b* (NM\_019616.3) est la forme la plus abondante au niveau de l'ARN hépatique [1, 2]. Elle est de longueur intermédiaire car elle présente une exclusion de l'exon 2 raccourcissant le propeptide de vingt-deux résidus. Lors des étapes de sécrétion, le peptide signal et le propeptide sont clivés pour générer le FVII mature circulant de 406 acides aminés. Pour l'ensemble de cette revue, nous utiliserons la nomenclature protéique recommandée par la Human Genome Variation Society (HGVS)<sup>1</sup>. Le résidu numéro 1 est la méthionine codée par le codon d'initiation au niveau du peptide signal.

Le FVII mature se compose d'une seule chaîne avec quatre domaines successifs : le domaine Gla (dont le nom dérive de sa richesse en acide glutamique), deux domaines de structure analogue à celle du facteur de croissance épidermique (EGF1, EGF2) et un domaine catalytique. Le domaine Gla (résidus 61-96) comprend les dix résidus acide gamma-carboxy-glutamique essentiels à la liaison aux phospholipides membranaires par l'intermédiaire d'ions calcium. Les domaines EGF1 (résidus 106-146) et EGF2 (résidus 147-188) jouent un rôle important dans la liaison au facteur tissulaire. Le domaine catalytique comprend la triade classique: histidine (résidu 253), acide aspartique (résidu 302) et sérine (résidu 404) [2].

La concentration plasmatique du FVII est de l'ordre de 0,35 à 0,60 mg/L, correspondant aux taux de 70 ou 140 % classiquement utilisés dans les laboratoires d'analyses médicales. Le FVII a ainsi une concentration plasmatique dix fois inférieure à celle des autres facteurs vitamine K-dépendants et une demi-vie extrêmement courte de 4 à 6 h. Le FVII circulant est présent sous au moins trois formes

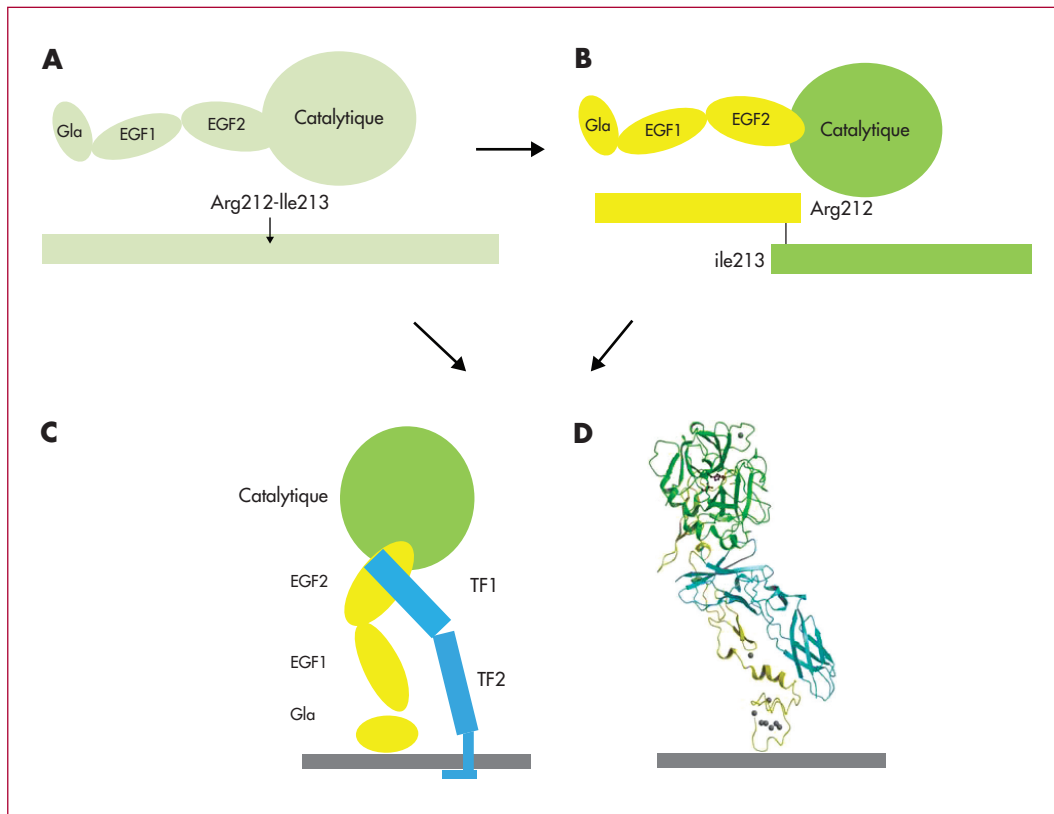
différentes : une forme monocaténaire inactive majoritaire et deux formes bicaténaires : une libre et une liée au facteur tissulaire (TF) (*figure 1*). La forme liée au TF est la forme enzymatique active, la forme libre – souvent qualifiée de *zymogen-like* – étant peu active. À l'état physiologique, 1 % de FVII circule en permanence sous forme bicaténaire libre. Le facteur VII activé (FVIIa) se compose de deux chaînes réunies par un unique pont disulfure. Le passage de la forme zymogène à la forme active résulte du clivage du FVII au niveau de la liaison peptidique Arg212-Ile213 par différentes protéases, dont le FX activé, le FIX activé ou le FVII activé lui-même. Le FVIIa complexé au TF est considéré comme l'initiateur principal de la cascade hémostatique *in vivo*. Au sein de ce complexe, le TF joue le rôle de cofacteur, accroissant considérablement l'activité catalytique du FVIIa. Le processus de coagulation peut être déclenché par la liaison de petites quantités de FVIIa libre circulant au TF ou résulter de l'autoactivation du FVII au sein du complexe FVII-TF. Le complexe FVIIa-TF pourra ensuite activer soit le FIX, soit directement le FX jusqu'à la formation du caillot de fibrine. Cette étape est régulée par l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI).

### Structure du facteur tissulaire et interactions au sein du complexe facteur VIIa-facteur tissulaire

Le facteur tissulaire humain est une glycoprotéine transmembranaire de 47 kDa appartenant à la classe 2 de la superfamille des récepteurs de cytokines. Il se compose de 263 ou 261 acides aminés en fonction du site de clivage du peptide signal et comprend, depuis l'extrémité NH<sub>2</sub> : un grand domaine extracellulaire composé de deux modules, TF1 et TF2, orientés selon un angle de 125°, un court segment transmembranaire et un petit domaine cytoplasmique de vingt acides aminés [3]. Au sein du complexe FVIIa-TF, le FVIIa est littéralement enroulé autour du TF, passant d'une configuration *zymogen-like* à une configuration active. Les sites de contact entre les deux molécules sont très étendus, occupant une surface de 1 800 Å<sup>2</sup> environ. Il existe de fortes interactions entre le domaine Gla du FVII et le domaine TF2 ainsi qu'entre le domaine EGF1 et la région transitionnelle TF1-TF2. Les interactions entre la chaîne lourde du FVIIa et le domaine TF1 sont plus lâches et de type hydrophobe, de même que celles entre les domaines EGF2, catalytiques, et le domaine TF2 [4].

La séquence des étapes successives entre la reconnaissance et la liaison au TF est encore mal connue. L'hypothèse a été avancée que la première étape pourrait être la reconnaissance du TF par le domaine catalytique du FVII, que suivrait une étape de consolidation du complexe par la chaîne légère du FVIIa [5], afin de bien positionner le domaine catalytique par rapport à la membrane cellulaire et de faciliter le clivage du substrat, voire l'autoactivation du FVII [6].

<sup>1</sup> <http://www.hgvs.org/mutnomen/recs.html>



**Figure 1.** Structure des 3 formes connues de FVII.

**A)** Forme inactive circulante (zymogène monocaténaire). **B)** Forme peu active circulante (*zymogen-like* bicaténaire libre). **C)** Forme active complexée au facteur tissulaire (enzymatique bicaténaire, liée). Après activation du FVII, la chaîne légère est colorée en jaune alors que la chaîne lourde est colorée en vert soutenu. Le facteur tissulaire est coloré en bleu. La bicouche phospholipidique des membranes des plaquettes ou cellules endothéliales est symbolisée par une barre grise. La représentation du complexe FVIIa/TF sous forme de rubans et de lignes est construite à partir du fichier pdb 1dan [4].

## Le déficit constitutionnel en facteur VII

### Hétérogénéité du phénotype clinique

Le tableau clinique est extrêmement variable et la sévérité du syndrome hémorragique souvent mal corrélée aux taux d'activité coagulante du FVII (FVII:C) plasmatiques résiduels. Ainsi, il est fort difficile de définir des groupes à risque hémorragique. Généralement, seuls les patients homozygotes ou hétérozygotes composites présentent une symptomatologie hémorragique, les patients hétérozygotes étant le plus souvent asymptomatiques. On distingue classiquement quatre tableaux cliniques, dont deux formes hémorragiques particulièrement sévères :

- une forme engageant le pronostic vital, caractérisée par des hémorragies intracérébrales récurrentes dès les premières semaines de vie et par des taux de FVII:C extrêmement bas (< 1-2 %), ainsi qu'un génotype *F7* bien particulier,

- une forme caractérisée par des hémarthroses récidivantes avec évolution possible vers une arthropathie chronique et un délabrement articulaire.

Bien que très souvent cités dans la littérature, ces deux tableaux restent heureusement rares. Cependant, leur prévalence augmente considérablement en cas de consanguinité. Les formes les plus fréquemment rencontrées sont plus modérées et d'apparition plus tardive au cours de la vie. Elles comprennent des hémorragies cutanéomuqueuses (épistaxis, ménorragies, gingivorragies) et/ou des complications hémorragiques postchirurgicales (50 à 60 % des cas). Enfin, largement sous-estimées, les formes totalement asymptomatiques chez des patients avec un taux d'activité FVII parfois inférieur à 10 %, voire dans certains cas à 1 % [7]. On rapporte même des cas d'actes chirurgicaux sans traitement substitutif n'ayant entraîné aucune manifestation hémorragique [8]. Enfin, certains patients présentent, paradoxalement, des thromboses intéressant les territoires veineux ou artériels

pouvant être associées ou non à des manifestations hémorragiques. Il n'a pas été montré de lien direct entre le déficit en FVII et ces thromboses. En revanche, on observe fréquemment des facteurs de risque prothrombotique associés (syndrome des anticorps antiphospholipides, facteur V Leiden hétérozygote par exemple) [9]. Il est important de retenir qu'un déficit en FVII n'est pas protecteur vis-à-vis du risque de thrombose. Dans ces situations, le dosage du FVII:C doit être le plus fiable possible afin de ne pas supplémenter inutilement en FVIIa ces patients et d'accroître leur risque thrombotique.

### **Hétérogénéité du phénotype biologique et moléculaire**

Le phénotype biologique est également hétérogène avec des déficits de type quantitatif ou, le plus souvent, de type qualitatif. La distinction s'établit à l'aide du dosage de l'antigène FVII (FVII:Ag) :

- la diminution en quantité d'un FVII fonctionnel caractérise un déficit quantitatif (FVII:C et FVII:Ag diminués dans les mêmes proportions),
- la présence en quantité normale d'un FVII présentant une anomalie fonctionnelle caractérise un déficit qualitatif (FVII:C proportionnellement plus réduite que le FVII:Ag).

Se surajoutant à la variation constitutionnelle, il existe une hétérogénéité artificielle qui résulte d'une absence de consensus entre les différents laboratoires sur le choix de la technique et des réactifs à utiliser pour doser le taux de FVII:C. En effet, le dosage peut dépendre du réactif utilisé et de la présence de certains variants FVII – comme nous le détaillons plus loin.

Sur le plan moléculaire, plus de 250 mutations différentes ont été répertoriées dans la littérature et les banques de données<sup>2</sup>. Tous les types de mutations sont représentés : mutations non-sens et faux-sens, mutations des sites d'épissage, délétions, insertions décalant ou non le cadre de lecture et, plus rarement, grands réarrangements géniques. Les mutations faux-sens sont les plus fréquentes. Parmi celles-ci, certains variants FVII sont associés à des différences de dosage du FVII:C selon la thromboplastine utilisée. Ces variants particuliers sont prépondérants dans certaines régions du monde [10]. Par ailleurs, six polymorphismes intragéniques sont aussi connus pour moduler les taux de FVII:C circulant et voient leur effet s'ajouter à celui des mutations précédemment décrites. L'ensemble de cette hétérogénéité génétique accentue la complexité des génotypes *F7* et de leur interprétation.

<sup>2</sup> Base UMD\_F7: [http://www.umd.be/F7/W\\_F7/index.html](http://www.umd.be/F7/W_F7/index.html) et base EAHAD-DB <http://www.factorvii.org>

## **Dosage l'activité coagulante de FVII : principes et variations**

Le dosage du FVII:C est un dosage en un temps, automatisable. Après normalisation des autres facteurs de la coagulation grâce à l'ajout d'un plasma commercial déficient en FVII, le temps de Quick obtenu après déclenchement de la coagulation par une thromboplastine (facteur tissulaire, phospholipides et calcium) est transformé en pourcentage de FVII au moyen d'une droite de calibration. Il existe de nombreuses thromboplastines disponibles, qui diffèrent par l'origine du facteur tissulaire (animale ou humaine) son mode d'obtention (facteur tissulaire recombinant ou obtenu après extraction) et la teneur en phospholipides (origine et concentration). Plusieurs mutations sur le gène *F7* ont déjà été décrites comme associées à des variations des taux de FVII:C en fonction de l'origine animale ou humaine de la thromboplastine (*tableau 1*). Ces mutations entraînent généralement des FVII modifiés sur le plan fonctionnel (FVII:C diminué) mais circulant le plus souvent en quantité normale (FVII:Ag normal) correspondant à des déficits de type qualitatif.

Les plus connues sont la mutation *F7:p.Arg364Gln* codant le FVII<sub>Padua</sub> [11] et la mutation *F7:p.Arg139Gln* [12]. Ces deux mutations sont très fréquentes sur le continent africain et en Europe du Sud. À l'état homozygote, elles sont associées à des taux de FVII:C effondrés (< 10 %) lorsqu'on utilise une thromboplastine d'origine lapine, mais bien supérieurs avec une thromboplastine d'origine humaine, qu'elle soit recombinante ou d'extraction. Plus rare, mais concernant le même codon que le FVII<sub>Padua</sub>, le FVII<sub>Nagoya</sub> (*p.Arg364Trp*) est également associé à des variations du taux de FVII:C selon l'origine de la thromboplastine. Chez un patient homozygote pour le FVII<sub>Nagoya</sub>, le taux de FVII est effondré (< 5 %) avec une thromboplastine de lapin, normal (60 %) avec une thromboplastine bovine et d'une valeur intermédiaire (16 %) avec une thromboplastine humaine recombinante [13]. Décrite plus récemment dans le Haut-Doubs, où elle est particulièrement fréquente, la *p.Arg337His* n'a jamais été rapportée à l'état homozygote, mais au sein de différents génotypes hétérozygotes composites [14]. Dans chacun des cas, sa présence est associée à une majoration de la valeur du taux de FVII:C lorsqu'il est dosé avec une thromboplastine humaine par rapport à une thromboplastine lapine.

Il existe probablement des variants de FVII qui présentent le phénotype inverse avec des taux de FVII:C mesurés en thromboplastine de lapin supérieurs à ceux obtenus en thromboplastine humaine. Cependant, ils ne sont généralement pas dépistés, car si un dosage de FVII:C en thromboplastine de lapin sera contrôlé en thromboplastine humaine, l'inverse n'est pas vrai.

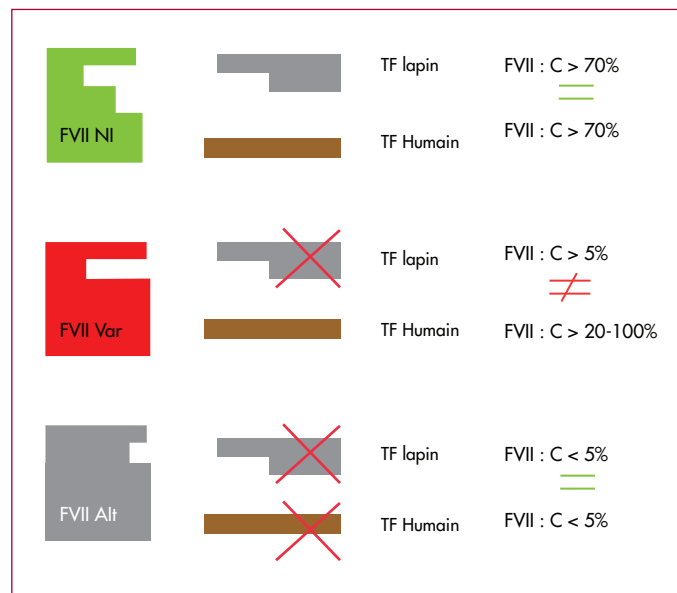
**Tableau 1. Principaux variants FVII associés à une différence du taux de FVII:C selon la thromboplastine utilisée**

Mutation F7	Statut	FVII:C Origine de la thromboplastine			référence
		Lapine	Humaine (recombinante)	Humaine (extraction)	
<b>p.Arg139Gln</b>	Homozygote	6 %	38 %	36 %	[12]
<b>p.Arg337His</b>	Hétérozygote composite	4 %	80 %	-	[14]
<b>p.Arg364Gln</b> (FVII <sub>Padua</sub> )	Homozygote	< 1 %	30 %	-	[11] [15]
<b>p.Arg364Trp</b> (FVII <sub>Nagoya</sub> )	Homozygote	< 5 %	16 %	-	[13]
<b>p.Gly391Asp</b>	Hétérozygote	23 %	85 %	-	[16]

### Mécanismes moléculaires sous-jacents

Les séquences en acides aminés diffèrent entre le TF humain et le TF de lapin. Cependant, ces différences n'affectent pas les résidus critiques pour le déclenchement de la coagulation quand le FVII est normal. Ainsi, les valeurs de FVII:C sont superposables quand on dose un FVII plasmatique qualitativement normal. En cas de mutation faux sens, c'est-à-dire substituant un acide aminé à un autre, le comportement du FVII vis-à-vis du TF va dépendre de la position et de la nature de l'acide aminé touché. Si ce dernier ne modifie pas la reconnaissance par FVII du TF,

mais altère une autre propriété du FVII, telle que la fonction catalytique, le dosage du FVII:C sera également superposable, quelle que soit la thromboplastine utilisée. De même, si cet acide aminé altère totalement la reconnaissance du TF, qu'il soit d'origine animale ou humaine, il n'y aura pas de différence entre les dosages. En revanche, si la substitution d'acide aminé modifie différemment la reconnaissance du TF lapin (qui peut ne plus être reconnu, par exemple) et celle du TF humain (qui pourra, au contraire, être mieux reconnu), le dosage obtenu par une thromboplastine humaine sera supérieur à celui obtenu par une thromboplastine d'origine animale (*figure 2*).



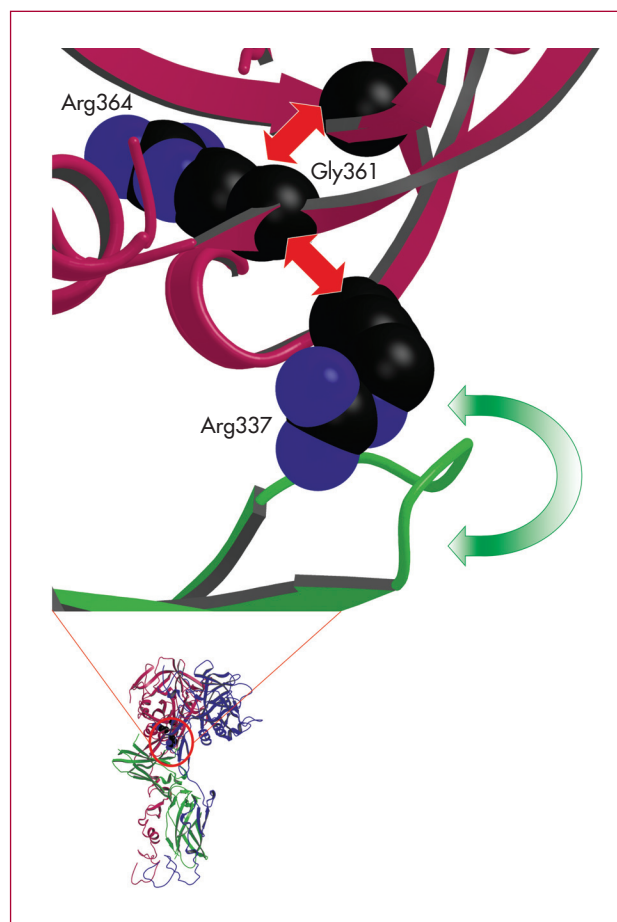
**Figure 2.** Taux de FVII:C attendus selon la reconnaissance du FVII pour le TF. NI : FVII normal, Var : FVII variant reconnaissant différemment le TF lapin et le TF humain, FVII Alt : fonction du FVII altérée soit par absence de reconnaissance du TF quel que soit le TF, soit par abolition d'une autre fonction du FVII : catalytique, reconnaissance des phospholipides membranaires, reconnaissance du substrat, etc.).

C'est ce que l'on observe pour le variant p.Arg337His. En effet, le résidu 337 interagit avec une boucle du TF variable entre les espèces lapine et humaine. L'une des hypothèses avancées pour expliquer la différence de reconnaissance entre les deux TF par le variant FVII est double : d'une part l'effet hydrophobe lié à la présence d'une leucine supplémentaire chez le TF lapin, et d'autre part l'absence chez le TF lapin de glycine, acide aminé apportant de la flexibilité à la boucle [14]. De façon surprenante, les résidus 364 et 391 impliqués dans les variants p.Arg364Gln/p.Arg364Trp et p.Gly391Asp, ne sont pas directement au contact du TF, mais ils sont en contact, direct ou indirect, avec le résidu 337. On peut donc supposer que l'effet de variation sur le TF des résidus 364 et 391 se produit par déstabilisation du résidu 337 qui est important pour l'interaction avec le TF.

L'explication est en revanche plus difficile avec le variant p.Arg139Gln, qui se trouve à l'opposé des variants FVII précédents. Le résidu 139 est le seul résidu du FVII à avoir quatre liaisons hydrogène de forte intensité entre sa chaîne latérale et les résidus du TF. Cependant, tous les résidus TF en contact avec le 139 sont strictement conservés entre les espèces. On ne s'attend donc pas à observer des différences de dosage du FVII:C dans ce cas. L'hypothèse suggérée est que le remplacement du résidu 139 par une glutamine induit une déformation suffisamment large du FVII pour qu'une variation d'affinité entre le FVII et le TF soit détectable (effet longue portée dont la conséquence va au-delà des résidus qui sont en contacts directs avec le résidu FVII 139) [17]. Ces hypothèses sont résumées dans la représentation du complexe ternaire FVIIa:TF:FIX donné dans la *figure 3*.

## Quelle thromboplastine choisir ?

Afin de répondre à cette question, nous nous sommes intéressés aux patients homozygotes pour ces variants. En effet, ceci permet de s'affranchir de la complexité des génotypes hétérozygotes composites, fréquents dans ces déficits autosomiques récessifs. Pour cela, nous avons utilisé la base de données UMD-F7<sup>3</sup>. À la différence des bases de données classiques, pour lesquelles l'item d'intérêt est la mutation, les bases de données de l'outil UMD se focalisent sur le patient, permettant l'analyse de l'éventail des variations cliniques possibles pour un même génotype. Trente-sept homozygotes ont été ainsi recensés pour les génotypes suivants : p.Arg139Gln (n = 8), p.Arg364Trp (n = 4) et p.Arg364Gln (n = 25). Nous n'avons pas de patient homozygote pour les mutations p.Arg337His



**Figure 3.** Interactions entre le TF et les résidus Arg337, Gly361 et Arg364 du FVII. Le complexe ternaire [18] FVIIa : TF (vert) : FIX (violet) est représenté en bas de la figure par un diagramme en ruban. En zoomant sur la région d'intérêt autour du résidu Arg337, on note sa proximité avec les résidus Gly361 et Arg364 qui pourraient avoir une conséquence déstabilisatrice sur une des boucles du TF. Les atomes de carbone sont représentés en noir alors que les atomes d'azote sont représentés en violet.

ni p.Gly391Asp. Sur les huit patients homozygotes p.Arg139Gln, sept sont totalement asymptomatiques et un est paucisymptomatique. Cette mutation est classiquement associée à des taux de FVII:C relativement élevés lorsqu'une thromboplastine d'origine humaine est utilisée. Les deux mutations touchant le résidu Arg364 montrent également une prédominance de patients asymptomatiques :

- pour p.Arg364Trp : trois asymptomatiques et un paucisymptomatique,
- pour p.Arg364Gln : seize asymptomatiques (64 %) et sept paucisymptomatiques (28 %), les deux derniers patients présentent pour l'un des thromboses, et pour l'autre des signes hémorragiques patents.

<sup>3</sup> [http://www.umd.be/F7/W\\_F7/index.html](http://www.umd.be/F7/W_F7/index.html)

Bien que ces variants soient tous associés à des déficits en FVII de type qualitatif (FVII:Ag normal), il faut rappeler que la valeur du FVII:Ag n'est pas prédictive du risque hémorragique et qu'il existe d'authentiques déficits en FVII qualitatifs associés à des tableaux hémorragiques sévères [7].

Bien que les effectifs soient insuffisants pour conclure, il apparaît que les taux de FVII:C obtenus par une thromboplastine humaine supérieurs ou égaux à 30 % sont mieux corrélés avec une absence de signes hémorragiques que les taux de FVII:C effondrés obtenus avec une thromboplastine d'origine lapine. Il semble aussi plus logique d'utiliser le TF humain, dont la séquence en acides aminés reflète celle du TF physiologique pour doser le FVII:C, qu'un facteur tissulaire d'origine animale. Ce sont les raisons pour lesquelles l'utilisation d'une thromboplastine d'origine humaine est recommandée pour l'exploration des déficits constitutionnels en FVII et l'évaluation du risque hémorragique dès que le taux de FVII:C est inférieur à 40 % [19, 20]. Par ailleurs, utiliser par défaut les valeurs sous-estimées obtenues avec une thromboplastine de lapin peut conduire à surtraiter ces patients, majorant le risque thrombotique.

## Conclusion

Il existe des variations du taux de FVII:C selon la thromboplastine utilisée chez certains patients déficitaires en FVII porteurs de variants FVII bien particuliers. Parmi ceux-ci, le p.Arg364Gln et le p.Arg139Gln sont très fréquents sur le continent africain et en Europe du Sud. L'étude moléculaire des déficits constitutionnels en FVII a permis de caractériser de nouveaux variants FVII, plus rares, et il en existe certainement d'autres. La valeur obtenue avec une thromboplastine d'origine humaine est celle à prendre en compte, car elle est la mieux corrélée avec la symptomatologie hémorragique.

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

## Références

- Hagen FS, Gray CL, O'Hara P, et al. Characterization of a cDNA coding for human factor VII. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986 ; 83 : 2412-6.
- O'Hara PJ, Grant FJ, Haldeman BA, et al. Nucleotide sequence of the gene coding for human factor VII, a vitamin K-dependent protein participating in blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987 ; 84 : 5158-62.
- Mackman N, Morrissey JH, Fowler B, Edgington TS. Complete sequence of the human tissue factor gene, a highly regulated cellular receptor that initiates the coagulation protease cascade. *Biochemistry* 1989 ; 28 : 1755-62.
- Banner DW, D'Arcy A, Chene C, et al. The crystal structure of the complex of blood coagulation factor VIIa with soluble tissue factor. *Nature* 1996 ; 380 : 41-6.
- Österlund M, Persson E, Carlsson U, Freskgard PO, Svensson M. Sequential coagulation factor VIIa domain binding to tissue factor. *Biochem Biophys Res Commun* 2005 ; 337 : 1276-82.
- McCallum CD, Hapak RC, Neuenschwander PF, Morrissey JH, Johnson AE. The location of the active site of blood coagulation factor VIIa above the membrane surface and its reorientation upon association with tissue factor. A fluorescence energy transfer study. *J Biol Chem* 1996 ; 271 : 28168-75.
- Mariani G, Herrmann FH, Dolce A, et al. International Factor VII Deficiency Study Group. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thromb Haemost* 2005 ; 93 : 481-7.
- Benlakhel F, Mura T, Schved JF, Giansily-Blaizot M. French Study Group of Factor VII Deficiency. A retrospective analysis of 157 surgical procedures performed without replacement therapy in 83 unrelated factor VII-deficient patients. *J Thromb Haemost* 2011 ; 9 : 1149-56.
- Giansily-Blaizot M, Marty S, Chen SW, Pellequer JL, Schved JF. Is the coexistence of thromboembolic events and Factor VII deficiency fortuitous? *Thromb Res* 2012 ; 130 (Suppl 1) : S47-9.
- Pollak ES, Russell TT, Ptashkin B, Smith-Whitley K, Camire RM, Bauer KA. Asymptomatic factor VII deficiency in African Americans. *Am J Clin Pathol* 2006 ; 126 : 128-32.
- Girolami A, Fabris F, Dal Bo Zanon R, et al. Factor VII Padua: a congenital coagulation disorder due to an abnormal factor VII with a peculiar activation pattern. *J Lab Clin Med* 1978 ; 91 : 387-95.
- Takamiya O, Takeuchi S. Dysfunctional factor VII variant (FVII Tondabayashi) with R79Q: determination of mutated site with monoclonal anti-human factor VII antibody (B101/B1). *Clin Chem* 1998 ; 44 : 1993-5.
- Matsushita T, Kojima T, Emi N, Takahashi I, Saito H. Impaired human tissue factor-mediated activity in blood clotting factor VIIINagoya (Arg304->Trp). Evidence that a region in the catalytic domain of factor VII is important for the association with tissue factor. *J Biol Chem* 1994 ; 269 : 7355-63.
- Mourey G, Tachon G, Pellequer JL, et al. A Haut-Doubs FVII variant depending on species-derived-thromboplastin reagent (F7:p.Arg337His). *Haemophilia* 2014 ; 20 : e347-9.
- O'Brien DP, Gale KM, Anderson JS, et al. Purification and characterization of factor VII 304-Gln: a variant molecule with reduced activity isolated from a clinically unaffected male. *Blood* 1991 ; 78 : 132-40.
- Zheng DQ, Shurafa M, James HL. Factor VII G331D: a variant molecule involving replacement of a residue in the substrate-binding region of the catalytic domain. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996 ; 7 : 93-6.
- Andrews BS. Is the WKS motif the tissue-factor binding site for coagulation factor VII? *Trends Biochem Sci* 1991 ; 16 : 31-6 Review.
- Chen S-wW, Pellequer J-L, Schved J-F, Giansily-Blaizot M. Model of a ternary complex between activated factor VII, tissue factor and factor IX. *Thromb Haemost* 2002 ; 88 : 74-82.
- de Moerloose P, Schved JF, Nugent D. Rare coagulation disorders: fibrinogen, factor VII and factor XIII. *Haemophilia* 2016 ; 22 (Suppl 5) : 61-5.
- Zantek ND, Hsu P, Refaai MA, Ledford-Kraemer M, Meijer P, Van Cott EM. Factor VII assay performance: an analysis of the North American Specialized Coagulation Laboratory Association proficiency testing results. *Int J Lab Hematol* 2013 ; 35 : 314-21.