



Fiche internat– AssHIB  
Hémophilie  
Date de validation : Juin 2019

### Définition, épidémiologie

Les hémophilies constitutionnelles sont des maladies hémorragiques héréditaires à transmission récessive liée au chromosome X.

#### Hémophilie A

Déficit en **facteur VIII (FVIII)**

Touche  $\approx$  1/5000 naissances masculines

80 à 85% des cas d'hémophilies constitutionnelles

#### Hémophilie B

Déficit en **facteur IX (FIX)**

Touche  $\approx$  1/25000 naissances masculines

15 à 20% des cas d'hémophilies constitutionnelles

### Physiopathologie, aspects génétiques

Le **FVIII** est une glycoprotéine (240 kDa) synthétisée au niveau des **capillaires sanguins du foie** (et dans une moindre mesure des reins, du placenta, du pancréas, des muscles et des ganglions). Sa  $\frac{1}{2}$  vie est de l'ordre de 8h-12h.

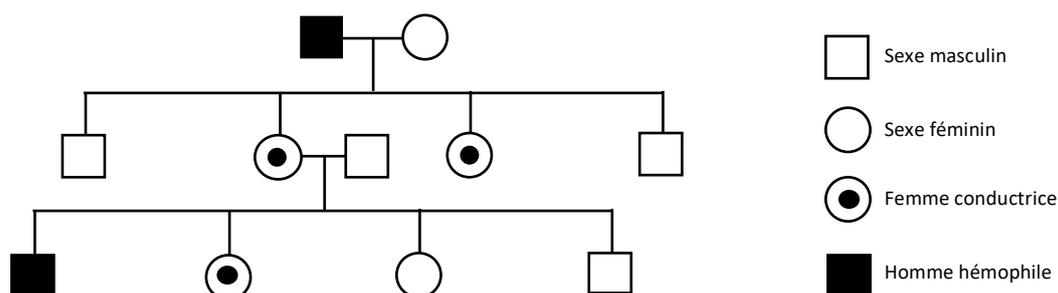
Le FVIII circule dans le plasma **associé au facteur Willebrand (VWF)** qui le protège de la dégradation. Une fois activé par la thrombine, le FVIIIa se détache du VWF pour se lier au FIX.

Le **FIX** est une petite protéine (57 kDa) **vitamine K dépendante** synthétisée par l'hépatocyte. Sa demi-vie est de l'ordre de 24h.

Cette **sérine-protéase** est activée par le complexe FT-FVIIa ou le FXIa et forme un complexe avec son cofacteur (FVIIIa) qui, en présence de phospholipides et de  $Ca^{2+}$ , active le FX.

Le gène du FVIII et celui du FIX sont tous deux situés sur le bras long du chromosome X.

De nombreuses anomalies moléculaires responsables de ces maladies sont décrites ; l'inversion de l'intron 22 est fréquente, responsable de près de 50% des cas d'hémophilie A sévère. Dans 30% des cas d'hémophilie A, il s'agit d'une mutation *de novo* sans histoire hémorragique familiale antérieure. La transmission est récessive, liée au sexe : seuls les garçons sont atteints, les femmes sont conductrices (taux de facteur pouvant être abaissé, exceptionnellement hémophiles dépendant de la lyonisation de l'X).



Exemple d'arbre généalogique d'un patient hémophile

## Clinique

Les manifestations cliniques sont identiques dans les deux types d'hémophilie. La sévérité de la maladie est corrélée à l'importance du déficit en facteur (corrélation moindre pour le FIX).

Contrairement à la maladie de Willebrand, la sévérité du déficit est la même dans une famille.

Selon le taux de facteur, l'hémophilie se divise en trois classes :

### 1) Hémophilie A ou B sévère : Taux de FVIII ou FIX < 1%

Apparition des premiers accidents hémorragiques vers l'âge de 1 an (apprentissage de la marche), souvent spontanés :

- **Hémarthrose d'une grosse articulation** : (genoux > coudes > chevilles > poignets > épaules). La gravité de cette hémorragie vient de son caractère récidivant et séquelleaire pouvant aboutir à la constitution en quelques années d'une arthropathie hémophilique chronique.
- **Hématomes sous cutanés ou intramusculaires**, dont la gravité est variable selon la localisation.
- **Hémorragie extériorisée** : Cutanée après coupure, muqueuse (épistaxis, gingivorragie), viscérale (hématurie).
- **Hémorragie interne** (méningée, cérébrale) plus rares, généralement provoquées par un traumatisme.

### 2) Hémophilie modérée : Taux de FVIII ou FIX compris entre 1 et 5%

Les manifestations sont identiques à celles de l'hémophilie majeure mais sont moins fréquentes. Les hémarthroses sont rares.

### 3) Hémophilie mineure : Taux de FVIII ou FIX compris entre 5 et 40%

Les hémorragies sont uniquement provoquées. La révélation de ce type d'hémophilie peut se faire tardivement, lors d'une hémorragie grave au cours d'une intervention chirurgicale par exemple.

## Diagnostic

### 1) Clinique

Manifestations hémorragiques chez les sujets de sexe masculin. Il faut rechercher des antécédents familiaux (accidents hémorragiques chez les sujets de sexe masculin du côté maternel), et réaliser un arbre généalogique.

### 2) Biologique

#### Bilan d'hémostase

- **Allongement isolé du TCA, corrigé par le mélange avec un plasma témoin** (Rosner < 12%)

TP et fibrinogène et numération plaquettaire normaux. Le dosage du VWF (activité et antigène) ainsi que le temps d'occlusion plaquettaire sur PFA® sont normaux.

- Mise en évidence d'un **déficit isolé en facteur VIII ou IX**. L'importance du déficit définit la sévérité de la maladie.

La **biologie moléculaire** permet d'identifier la mutation à l'origine de la pathologie, de détecter les conductrices et d'envisager un diagnostic prénatal dans les formes sévères.

### 3) Diagnostic différentiel

- Maladie de Willebrand : dosage du vWF : RCo diminué (sauf type 2N), VWF:Ag diminué au normal.

- Hémophilie acquise : présence d'un auto-anticorps anti-facteur (indice de Rosner > 15%). Cette pathologie est rare et survient plus volontiers chez le sujet âgé, dans un contexte tumoral ou dysimmunitaire, mais aussi chez la femme jeune en post-partum

- Anticoagulant circulant de type lupique : indice de Rosner > 15%

- Déficit en facteur XI ou en facteurs de la phase contact (ces derniers n'induisent aucun risque hémorragique).

## Principes du traitement

### 1) Traitement substitutif

Il repose sur la **perfusion de concentré en facteur déficitaire**, d'origine humaine ou recombinante. La fréquence et la posologie des injections dépendent de l'indication (saignement, chirurgie ou prophylaxie), du poids corporel et de la demi-vie du facteur injecté.

#### Hémophilie A

Le traitement repose sur la perfusion IV de concentrés de FVIII humain ou recombinant. En moyenne, 1UI/kg élève le taux circulant de facteur de 2%.

Pour un accident hémorragique mineur, le seuil hémostatique à atteindre est de 30% (50% pour un accident hémorragique majeur).

Le principal effet indésirable est l'**apparition d'un inhibiteur** (allo-anticorps anti-FVIII), qui va neutraliser le médicament. Le risque d'inhibiteur est particulièrement élevé chez l'hémophile A sévère (20 à 30%), au décours des premières injections.

#### Hémophilie B

Le traitement repose sur la perfusion IV de FIX humain ou recombinant. 1 UI/kg élève le taux de facteur circulant de 1%. La posologie dépend du poids du patient, du taux initial en facteur et de la sévérité de l'accident hémorragique.

L'apparition d'un **inhibiteur est un phénomène cinq fois moins fréquent** que dans l'hémophilie A.

En cas d'inhibiteur anti-facteur (VIII ou IX), c'est l'utilisation de **médicaments court-circuitant l'action du facteur** (agents bypassant) qui permettront une hémostase correcte : concentré de complexe prothrombinique activé (Feiba<sup>®</sup>), concentré de FVII activé (Novoseven<sup>®</sup>).

Traçabilité des médicaments administrés.

Le **risque infectieux** est aujourd'hui devenu bien contrôlé, y compris avec les facteurs d'origine humaine, mais nécessite cependant la surveillance des sérologies virales.

### 2) Prévention

L'**éducation du patient** sur sa maladie est primordiale. Il doit être porteur d'une **carte** indiquant le type d'hémophilie, le taux de facteur déficitaire, l'existence d'un éventuel inhibiteur, ...

La pratique des sports violents est contre-indiquée, de même que les injections intramusculaires et les antiagrégants plaquettaires.

Pour les patients les plus autonomes, il est possible de développer l'autotraitement par le patient lui-même ou les parents.