

FACTEUR VIII

DEFINITION

Le facteur VIII est une glycoprotéine synthétisée en quasi-totalité par le foie (synthèse rénale très limitée), présente dans de nombreux tissus (foie, rein, rate, poumons...). Il semble en revanche absent de l'endothélium vasculaire (à l'inverse du facteur Willebrand). Le facteur VIII circule dans le plasma sous forme liée au facteur Willebrand qui le protège d'une dégradation protéolytique rapide. Sa demi-vie plasmatique est ainsi de 10 à 16 heures. La forme libre du facteur VIII est présente à très faible concentration et a une demi-vie très courte (demi-vie de 2 heures pour la forme non liée au facteur Willebrand). Le taux minimal pour assurer une hémostasie normale est de 30 %.

Synonyme : facteur anti-hémophilique A, FVIII, FVIII:C.

ROLE PHYSIOLOGIQUE

Le facteur VIII est un cofacteur enzymatique de la coagulation. Il est activé par le facteur Xa ou la thrombine, en facteur VIIIa qui va se complexer avec le facteur IXa en présence de phospholipides pour activer le facteur X en Xa.

INDICATIONS DU DOSAGE

Il s'agit d'un dosage spécifique pour le diagnostic d'un déficit en facteur VIII (hémophilie A constitutionnelle ou hémophilie A acquise, maladie de Willebrand, exceptionnellement déficit constitutionnel en FV et FVIII), évoqué devant un allongement isolé du temps de céphaline activée et/ou devant la survenue de manifestations hémorragiques. Il permet également le suivi des patients hémophiles traités par substituts de facteur VIII. Le dosage du FVIII peut également être demandé dans le cadre de bilan de thrombophilie (2^{ème} intention).

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Contexte clinique hémorragique (symptomatologie chronique ou d'apparition brutale)? Antécédents familiaux hémorragiques ?

Résultats des tests d'hémostase courants ?

Prenez-vous un traitement anticoagulant ? Traitement anticoagulant en cours affectant le TCA (héparine) : en pratique, les dilutions des plasmas utilisées pour le dosage rendent négligeable l'interférence pour le traitement anticoagulant. Traitement par dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®) ? Ces traitements peuvent diminuer le taux de facteur VIII.

Prenez-vous une contraception orale ? (elle augmente le taux de facteur VIII).

METHODES DE DOSAGE

– Méthode utilisée en pratique courante : dosage chronométrique (mesure de l'activité FVIII:C) : mesure d'un temps de coagulation d'un mélange à volume égal du plasma du malade dilué au 1/10 et du réactif déficient en facteur VIII. Le temps mesuré est exprimé en pourcentage d'activité en se référant à une courbe de calibration établie à partir d'un plasma témoin ayant 100 % d'activité.

NB : la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique peut interférer avec le dosage. Il convient alors de doser le facteur VIII avec des dilutions supérieures du plasma à tester : en cas d'ACC de type lupique, le dosage se normalise avec les dilutions (diminution de l'effet de l'ACC).

– Dosage immunologique (ELISA en général) (FVIII : Ag).
 – Étude du gène en biologie moléculaire (locus Xq28) : recherche de l'anomalie moléculaire responsable.

VALEURS DE REFERENCE

Les résultats sont habituellement exprimés en pourcentages (plus rarement en UI/ml : 1 UI/ml=100%).
 Valeurs de référence : 50 à 150 % (0,50 à 1,50 UI/ml) chez l'adulte et l'enfant.

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

- A la naissance : valeurs comprises entre 50 et 200 %.
- Grossesse : valeurs normales pouvant aller jusqu'à 500 % (augmentation physiologique du FVIII pour parer à l'hémorragie de l'accouchement).
- Groupe sanguin O : valeurs plus basses pouvant aller jusqu'à environ 40 %.
- Exercice physique (augmentation jusqu'à 250 %).

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES : DIMINUTION

■ Déficit constitutionnel en facteur VIII : l'hémophilie A constitutionnelle

Le déficit constitutionnel en facteur VIII ou hémophilie A est une maladie héréditaire de la coagulation, de transmission liée au sexe. Elle touche 1/5000 naissances

de sexe masculin et se caractérise par la survenue de manifestations hémorragiques dites intériorisées, essentiellement musculaires et articulaires (hémarthroses, hématomes sous-cutanés) mais aussi des hématuries et de rares hémorragies du SNC. Les anomalies génétiques sont portées par le gène F8 sur le chromosome X (Xq28). Ces anomalies moléculaires sont de type délétions, mutations ponctuelles, inversions (inversion dans l'intron 22 = 50 % des hémophilies A sévères).

Le déficit biologique est variable, définissant plusieurs types d'hémophilie :

- Hémophilie A sévère : taux de facteur VIII < 1 %.
- Hémophilie A modérée : taux de facteur VIII ≥ 1 % et < 5 %.
- Hémophilie A mineure : taux de facteur VIII ≥ 5 % et ≤ 30 %.

La sévérité des manifestations hémorragiques est directement liée au taux de facteur VIII circulant.

- Hémophilie sévère : premiers accidents dès que l'enfant commence à marcher : ecchymoses multiples, hématomes frontal, fessier, ou après vaccination, hémorragies après plaies de la langue ; accidents fréquents, récidivants, spontanés ou provoqués par une cause minime («hématomes disproportionnés»).
- Hémophilie modérée : accidents hémorragiques débutant plus tardivement, moins fréquents, souvent post-traumatiques.
- Hémophilie mineure : accidents rares et uniquement provoqués (chirurgie avec diagnostic méconnu).

Le diagnostic de déficit constitutionnel n'est porté qu'après avoir contrôlé le déficit sur un second prélèvement effectué à distance et après avoir éliminé les autres causes de déficit (notamment maladie de Willebrand). Une enquête familiale est envisagée.

Les femmes conductrices d'hémophilie A ont en moyenne un taux de facteur VIII normal à 50 %. Mais en fonction du degré d'inactivation du X porteur de l'anomalie, ce taux de FVIII peut être variable (environ 30 % des conductrices étant dans la zone 30-49 %). Les conductrices d'hémophilie A doivent être identifiées pour leur prise en charge en cas de chirurgie (risque hémorragique provoqué en cas de taux de FVIII < 50 %) et en cas de grossesse (risque de transmission à l'enfant avec diagnostic prénatal chez les porteuses d'anomalie moléculaire d'hémophilie A sévère). Ces conductrices doivent accoucher en milieu spécialisé. Le statut de conductrices d'hémophilie A est porté de façon formelle uniquement par biologie moléculaire (recherche de l'anomalie identifiée dans la famille).

A noter que l'hémophilie A est une maladie quasi-exclusivement masculine mais qu'il existe de rares cas de réelle hémophilie A féminine (2X porteurs de l'anomalie ou anomalies cytogénétiques avec perte ou

inactivation du X normal et expression du X malade X/0 ou translocation X/autosome).

■ Maladies de Willebrand (1, 2A, 2B, 2M, 2N, 3)

Dans les maladies de Willebrand de type 1 (déficit quantitatif partiel en facteur Willebrand) et de type 2 (déficit qualitatif en facteur Willebrand), le déficit en facteur VIII dépend du taux de facteur Willebrand antigène (diminution proportionnelle, le facteur VIII étant protégé par le facteur Willebrand).

Le déficit en facteur VIII est plus sévère dans la maladie de Willebrand de type 3 (déficit quantitatif total en facteur Willebrand avec traces de FVIII à environ 5-8 %) et dans la maladie de Willebrand de type 2N (diminution de l'affinité du facteur Willebrand pour le facteur VIII avec un taux de FVIII en moyenne de 12-15 %).

■ Hémophilie A acquise

Il s'agit d'un déficit acquis en FVIII d'apparition brutale sans aucune notion d'antécédent hémorragique personnel ou familial. Ce mécanisme est dû à l'apparition d'autoanticorps anti-FVIII (type IgG, A ou M). L'hémophilie A acquise survient le plus souvent chez le sujet âgé (pic de fréquence avec 15 cas/1 000 000/an après 65 ans) et en *post-partum*, de quelques jours à 6 mois environ après l'accouchement. L'évolution est plus péjorative pour l'hémophilie A acquise du sujet âgé. Le profil immunologique de ces auto-Ac anti-FVIII est différent selon le type d'hémophilie acquise (profil sujet âgé différent du profil *post-partum*).

■ Déficit combiné en FVIII et FV

Il ne s'agit pas d'une anomalie sur le gène du FVIII et sur le gène du FV mais d'une anomalie commune rare due à une mutation sur le gène LMAN-1 du chromosome 18 ou MCFD2 du chromosome 2. Cette anomalie entraîne une diminution du transport du FV et du FVIII (facteurs séquestrés dans la cellule ne pouvant être sécrétés dans la circulation plasmatique). La diminution des taux de FV et VIII est modérée en général dans cette maladie (taux de 5 à 30 % le plus souvent). La symptomatologie est modérée (plutôt cutanéomuqueuse). Ce déficit combiné fait partie des maladies hémorragiques rares (1 cas sur 1 million voire 1 cas sur 100 000 en Iran).

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES : AUGMENTATION

- Augmentation réactionnelle (inflammation, pathologies hépatiques).
- Augmentation primaire chronique : une augmentation du facteur VIII (> 150 %) permanente et indépendante d'un contexte inflammatoire, est associée à une augmentation du risque de thrombose veineuse. Elle est retrouvée chez environ 6 à 8 % des sujets dans la population générale et chez 10 à 15 % des patients ayant fait une thrombose veineuse profonde (TVP).

biomnis - biomnis

Cette augmentation semble héréditaire et est un facteur de risque de TVP et plus particulièrement de récidives. L'anomalie moléculaire n'est pas identifiée à ce jour. Le rôle de cette augmentation du FVIII ainsi que sa prise en charge thérapeutique éventuelle restent encore incertains et il n'y a pas lieu de demander son dosage en 1^{ère} intention dans la recherche de thrombophilie (recommandations du GEHT 2009).

POUR EN SAVOIR PLUS

- Aillaud M.F., *Facteur VIII: anti-hémophilique A*, EMC Hématologie, Elsevier, Paris, 2003.
 - Samama M.M *Hémorragies et thromboses : du diagnostic au traitement*. Collection «Les abrégés», Édition Masson, Paris, 2009.
 - Samama MM, Guinet C, Le Flem L. *Les nouveaux anticoagulants oraux : prise en charge du patient par le biologiste*, Feuilles de biologie, 2012 ;LIII(306) :5-9.
-