

Variations physiologiques et pathologiques du facteur VIII

Le facteur VIII est une glycoprotéine plasmatique, qui joue le rôle essentiel de cofacteur du facteur IX dans la cascade de la coagulation.

Physiologie du facteur VIII

Le facteur VIII (FVIII) est synthétisé essentiellement par le foie (intervention intracellulaire de protéines chaperonnes notamment Bip et LMAN-1). Une fois sécrété dans la circulation plasmatique, il se lie immédiatement à sa protéine de transport, le facteur Willebrand (vWF), qui le protège (demi-vie du FVIII sans vWF : 2 h *versus* demi-vie du FVIII avec vWF : 12 h). Une fois activée par la thrombine, le FVIII se détache du vWF pour se lier au facteur IX et jouer son rôle de cofacteur dans la cascade de la coagulation. Le FVIIIa est ensuite détruit par le système inhibiteur PC/PS.

Principaux déterminants des taux plasmatiques de facteur VIII

Déterminants environnementaux :

- **Physiologiques** : âge, statut hormonal (grossesse), stress, exercice.
- **Pathologiques** : inflammation, pathologies hépatiques, index de masse corporelle élevé, troubles métaboliques.
- **Iatrogènes** : vasopressine, β -bloquants, oestroprogestatifs.

Déterminants génétiques :

- **Sexe** : taux de FVIII plus élevé chez la femme que chez l'homme
- **Ethnie** : taux de FVIII plus élevé chez les afro-antillais que chez les caucasiens.
- **Gène du FVIII** (Xq28) et **gène du facteur Willebrand** (12p13.3).
- **Groupe sanguin** : taux de FVIII plus bas chez les sujets de groupe sanguin O que chez les sujets de groupe sanguin non-O (A, B, AB).
- **Autres** : protéase ADAMTS13, protéines chaperonnes Bip et LMAN1, récepteur LRP...

Diminution physiologique du facteur VIII

Elle concerne principalement les sujets de groupe sanguin O, chez qui l'encombrement stoechiométrique de la molécule

Willebrand est faible et sa dégradation par la protéase ADAMTS13, facilitée et accélérée : la demi-vie du vWF est ainsi raccourcie et les taux plasmatiques de vWF sont plus bas. À l'inverse, pour les autres groupes sanguins, l'environnement stoechiométrique de la molécule Willebrand est important et la dégradation par ADAMTS13 est ralentie : la demi-vie du vWF est ainsi plus longue et les taux plasmatiques, plus élevés. Les taux de FVIII suivent la même logique, en raison de leur corrélation avec les taux de vWF.

Diminution pathologique isolée du facteur VIII

A. Hémophilie A constitutionnelle (cf focus complet sur l'Hémophilie A, à paraître)

L'hémophilie A est une maladie liée à l'X qui touche une naissance masculine sur 5000. C'est une pathologie héréditaire avec, en général, une notion d'histoire hémorragique familiale touchant les garçons du côté maternel. Dans 1 cas sur 3, il s'agit d'une mutation *de novo* sans histoire hémorragique familiale antérieure, mais l'anomalie sera ensuite transmise à la descendance. Dans une même famille, la sévérité du déficit est identique d'un membre à l'autre (contrairement à la maladie de Willebrand). Trois formes sont distinguées :

- **Majeure** : FVIII < 1 % (45 % des cas)
- **Modérée** : FVIII 1 - 5 % (20 %)
- **Mineure** : FVIII 6 - 30 % (35 %)

Bilan biologique

Chez un sujet atteint d'hémophilie A, le TCA est allongé ou très allongé ; le TP et le fibrinogène sont normaux, ainsi que le temps de saignement (TS) et le temps d'occlusion (TO) sur PFA-100®. Le FVIII est diminué isolément (cf 3 formes). Pour le diagnostic différentiel, il convient de faire un arbre généalogique (afin d'identifier si l'anomalie est liée au sexe, sinon, il peut s'agir d'une maladie de Willebrand de type 2N), rechercher d'autres causes de diminution du FVIII (maladie de Willebrand ; déficit combiné en facteurs VIII et V) et surtout effectuer une analyse moléculaire pour identifier l'anomalie, détecter les conductrices et envisager un diagnostic prénatal (dans les formes sévères).

B. Conductrices d'hémophilie A constitutionnelle (cf focus complet sur l'Hémophilie A)

Les taux de FVIII chez la conductrice sont en moyenne de 50 % mais en fonction du degré d'inactivation (lyonnisation) du

chromosome X malade, ils peuvent être plus ou moins importants. A noter qu'il existe de très rares cas de réelle hémophilie féminine avec des taux de FVIII < 30 %.

C. Hémophilie A acquise

Rare (1,48 cas / 1 000 000, jusqu'à 15/1 000 000 après 65 ans), l'hémophilie acquise est d'apparition brutale, chez des sujets sans antécédent hémorragique. Il s'agit d'une urgence thérapeutique. Le taux de FVIII est diminué, en raison de la présence d'un auto-Ac anti-facteur VIII (IgG, M, A). Dans 80 % des cas, la maladie est sévère, grevée d'un taux de décès de 20 %. Elle survient plus volontiers chez le sujet âgé, sur un terrain tumoral ou dans le contexte de maladies dysimmunitaires, mais aussi chez la femme jeune en *post-partum* (hémophilie A acquise secondaire). Elle reste inexpliquée dans 50 % des cas (hémophilie A acquise primaire).

Bilan biologique :

Le TCA est allongé avec un TP et un fibrinogène normaux. Le TS et le TO sont normaux. Le FVIII est très diminué (classiquement de 0 à 10 %), exceptionnellement dans des valeurs subnormales (30-49 %) et ne se normalise pas en poussant les dilutions lors des dosages. Le dépistage d'anticoagulant circulant (ACC) est positif et les tests de confirmation anti-phospholipides, négatifs : il s'agit d'un ACC de type anti-facteur.

D. Maladie de Willebrand de type 2N

Maladie autosomique récessive, elle est caractérisée par une histoire hémorragique différente de l'hémophilie A : absence d'histoire familiale (les parents étant hétérozygotes "porteurs sains") et anomalie touchant indifféremment les 2 sexes.

Le bilan biologique associe un TCA allongé, avec TP, fibrinogène, TS et TO normaux. Les taux de vWF sont normaux avec un taux de FVIII diminué : 5 - 35 % (classiquement dans les 10-15 %, pouvant aller jusqu'à 50 %). Le diagnostic biologique différentiel doit être porté avec une hémophilie modérée ou mineure (rarement sévère). Seule l'étude de la liaison VWF-FVIII permet de trancher : hémophilie A : liaison normale ; 2N : liaison diminuée.

Diminution pathologique du facteur VIII associée à d'autres anomalies

A. Maladie de Willebrand de type 1, 3 et 2 (sauf 2N) (cf carnet du biologiste n°15, à paraître)

Le taux de FVIII dépend des taux de vWF antigène.

B. Déficit combiné en facteurs V et VIII (F5F8D)

Maladie autosomique récessive (1 cas/1 000 000 soit 3 % des syndromes hémorragiques rares en France), elle est due à une mutation unique au niveau du gène codant pour LMAN-1, entraînant une diminution combinée des FVIII et FV. Au plan clinique, ce déficit est assez bien supporté, avec des hémorragies modérées cutanéomuqueuses, rarement des hémarthroses.

Le bilan biologique associe un TP diminué et un TCA allongé ; le fibrinogène est normal ; les taux de FV et FVIII sont classiquement compris entre 5 et 30 %. Le diagnostic formel repose sur l'étude génétique avec recherche des mutations (mutation LMAN-1 avec gène F8 et F5 normaux). Le traitement utilise le DDAVP (↗ FVIII) et/ou le plasma frais congelé (PFC) (↗ FV). Les seuils requis en cas de chirurgie ou accouchement sont : FVIII > 50 % et FV > 15 %.

Orientation en fonction du taux de facteur VIII

(à interpréter en fonction du traitement et du contexte hormonal ou inflammatoire)

A. Facteur VIII < 5 %

- Hémophilie A constitutionnelle sévère ou modérée
- Hémophilie A acquise
- Willebrand type 3

B. Facteur VIII 6 - 30 %

- Hémophilie A mineure
- Maladie de Willebrand 2N
- Maladie de Willebrand 1 ou 2 (3 si FVIII vers 5-8 %)
- Déficit combiné en FV+FVIII

C. Facteur VIII 30 - 50 %

- Hémophilie mineure avec inflammation
- Maladie de Willebrand 2N
- Porteur hétérozygote de l'anomalie 2N
- Maladie de Willebrand 1 ou 2 (3 : non)
- Conductrice de l'hémophilie A

Augmentation physiologique du facteur VIII

Age, grossesse, stress et exercice physique.

Augmentation pathologique réactionnelle du facteur VIII

Il s'agit d'une augmentation secondaire du facteur VIII dans un contexte d'inflammation, d'hépatopathie (cirrhose, insuffisance hépato-cellulaire), diabète, obésité ou dysthyroïdie.

Augmentation primitive isolée du facteur VIII

Plusieurs publications ont montré que l'élévation isolée du FVIII (> 150 %) persistante dans le temps, était un facteur de risque de thrombose. La prévalence de cette augmentation est de 11 % dans la population générale *versus* 25 % dans la population thrombophile. Le risque relatif de faire une thrombose a été évalué à 4,8 chez les sujets ayant un taux de FVIII > 150 % *versus* ceux ayant un taux < 100 % (Koster *et al*, *Lancet* 1995 ;345 :152-5). L'augmentation du taux de FVIII serait un facteur de risque dose-dépendant de maladie thrombo-embolique veineuse et un facteur de risque de récives, voire d'avortements spontanés. Cependant, selon les recommandations récentes du GEHT, le rôle de l'élévation du taux de FVIII comme **facteur de risque de thrombose** reste encore incertain ; sa détermination n'est donc pas recommandée dans un bilan de thrombose de 1^{ère} intention.

Carole Emile, d'après une communication de Laurence Pellegrina, Biomnis Lyon.

