

## Hémophilie A

## Hémophilie A

L'hémophilie A ou déficit constitutionnel en facteur VIII (FVIII) est une maladie liée à l'X. Elle concerne 1 naissance masculine sur 5000, est héréditaire (il existe généralement une histoire hémorragique familiale touchant les garçons du côté maternel) ou due à une mutation *de novo* dans 1/3 des cas.

Trois formes sont distinguées :

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

### Symptômes de l'hémophilie A

L'**hémophilie sévère** est caractérisée par des hémarthroses et des hématomes sous-cutanés fréquents. Les épisodes de saignement surviennent une ou deux fois par semaine ; ils sont souvent d'apparence spontanée.

L'**hémophilie modérée** est associée à des hémorragies résultant habituellement d'un traumatisme léger (épisodes de saignement environ une fois par mois). Les hémorragies spontanées sont rares.

L'**hémophilie mineure** peut passer inaperçue. Des problèmes de coagulation sont observés seulement dans le cas de blessures graves. Il existe néanmoins un risque de saignement prolongé en cas d'intervention chirurgicale ou d'extraction dentaire. Il n'y a pas d'hémorragies spontanées. Les symptômes étant plus insidieux, les patients doivent être éduqués et informés des signes d'alerte.

**Autres symptômes** : hématurie, hémorragies musculaires, hémorragie du SNC.

### Hémophilie A constitutionnelle

#### Hémophilie A sévère :

- **Age moyen de découverte** : 1 an
- **Age moyen de 1<sup>ère</sup> injection de FVIII** : 1 an ½

#### Hémophilie A modérée :

- **Age moyen de découverte** : 2-3 ans
- **Age de 1<sup>ère</sup> injection de FVIII** : 4-7 ans

#### Hémophilie A mineure :

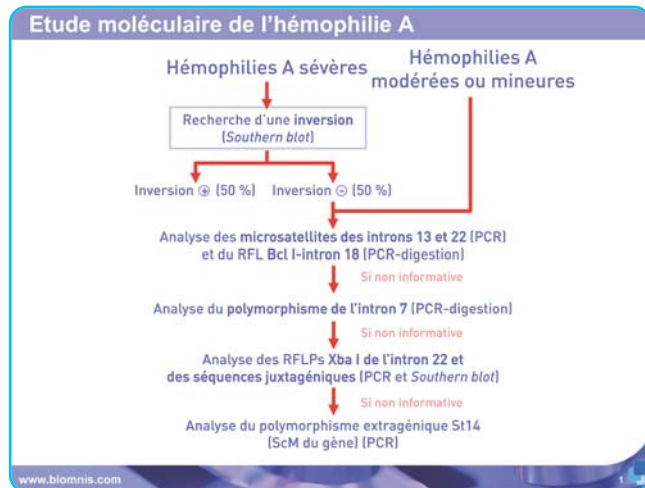
- **Age moyen de découverte** : 7-8 ans
- **Age de 1<sup>ère</sup> injection de FVIII** : 12 ans, mais dans 35 – 40 % des cas : jamais d'apport en FVIII.

### 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. Pour le diagnostic différentiel, il convient de faire un arbre généalogique (lié au sexe ? sinon, il peut s'agir d'une maladie de Willebrand type 2N), rechercher d'autres causes de diminution du facteur VIII (maladie de Willebrand ; déficit combiné en facteurs VIII et V) et surtout effectuer une analyse moléculaire pour confirmer le diagnostic, envisager un diagnostic prénatal et identifier les conductrices. Le type d'anomalie moléculaire permet également de prédire la survenue d'inhibiteurs anti-VIII.

## Principales anomalies moléculaires

- **Délétions (- de 5 % des cas)** : grandes délétions, petites délétions et micro-insertions.
- **Mutations ponctuelles** : mutations non-sens (formes sévères) et mutations faux-sens (formes plus modérées).
- **Inversion** : inversion de l'exon 22 (50 % des cas d'hémophilie A sévère).



## Traitement de l'Hémophilie A : facteurs VIII plasmatiques et recombinants

Traitement - Taux de facteur VIII à atteindre		
Accident hémorragique et acte chirurgical	Taux plasmatique de facteur VIII*	Fréquence des injections et période pendant laquelle le taux plasmatique thérapeutique doit être maintenu
Accident hémorragique mineur : hématome, hémarthrose, épistaxis	15-30 %	Au moins une injection, selon la sévérité de l'hémorragie
Accident hémorragique grave : hémorragie musculaire, traumatisme crânien léger, hémorragie de la cavité buccale	30-50 %	2 à 4 jours ou jusqu'à cicatrisation satisfaisante
Intervention chirurgicale de moyenne importance dont extraction dentaire		
Hémorragie mettant en jeu le pronostic vital : hémorragie gastro-intestinale, abdominale, cérébrale ou thoracique, fracture, traumatisme crânien	50-100 %	Pendant 7 jours, puis poursuite du traitement pendant 4 à 7 jours supplémentaires de manière à maintenir le taux de facteur VIII entre 30 à 50 %
Intervention chirurgicale majeure		

## Principale complication de l'hémophilie A : allo-anticorps anti-VIII (IgG)

Le principal traitement préventif ou curatif de l'hémophilie consiste en des injections de FVIII. Or, au cours du traitement, des inhibiteurs anti-VIII apparaissent dans environ 30 % des cas d'hémophilie A sévère, 15 % des cas d'hémophilie A modérée, 3 % des cas d'hémophilie A mineure. Ces anticorps anti-FVIII inhibent le FVIII exogène et endogène : ainsi, une

hémophilie mineure peut évoluer en hémophilie sévère. Si le taux de l'inhibiteur est < 5 U Bethesda (faible répondeur), il faut augmenter les doses de FVIII injectées ; si le taux est supérieur (fort répondeur), il est possible d'administrer du Novoseven® (FVIIa) ou Feiba®, favorisant l'autre voie de la coagulation.

## Femmes conductrices d'hémophilie A

Les femmes conductrices peuvent transmettre la conductivité à leurs filles et l'hémophilie à leurs garçons. Les conductrices obligatoires sont toutes les filles d'un homme hémophile ; les conductrices possibles (1/2) sont les sœurs d'un hémophile ou filles d'une femme conductrice ; les conductrices probables, les mères d'un hémophile. Toutes les femmes du côté maternel, même de parenté éloignée (cousines, tantes), peuvent être conductrices.

Le taux de FVIII chez la conductrice est en moyenne de 50 – 55 %, mais il varie de 22 à 116 % ; 30 % des conductrices ont un taux de FVIII < 50 % et 2 %, < 30 %. Un taux de FVIII normal n'exclut en rien la possibilité d'être conductrice et le taux de FVIII de la conductrice ne présume pas de la sévérité de l'hémophilie transmise.

Le diagnostic de conductrice est évoqué d'après l'arbre généalogique et le taux de FVIII ; il est confirmé par l'étude moléculaire (à prévoir à la majorité).

Les femmes hémophiles sont rarissimes, mais existent. Il peut s'agir de filles d'une mère conductrice et d'un père hémophile, de femmes chez qui l'inactivation du X normal est majoritaire, ou de femmes ayant une translocation X/autosome ou un syndrome de Turner (X/0).

## Risque hémorragique chez la conductrice

La plupart des conductrices sont asymptomatiques ou ont une tendance aux ecchymoses, ménorragies, ou hémorragies provoquées. Chez ces femmes, le risque hémorragique est limité pendant les règles car le FVIII augmente en fin de cycle, et pendant la grossesse (le FVIII est alors physiologiquement augmenté). Il convient toutefois d'évaluer le taux de FVIII à 32-34 semaines de grossesse (si > 50 %, pas de problème) et le risque hémorragique en post-partum à J5 (car alors le taux de FVIII diminue). Une administration de DDAVP est possible (non contre-indiquée pendant l'allaitement). Attention au risque d'hémorragie notamment cérébrale chez le nouveau-né suite à l'utilisation de forceps ou ventouses.

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

