

Les hémophilies

1 Généralités

➤ Maladies hémorragiques constitutionnelles :

- liée à un **déficit en facteur VIII** pour l'**hémophilie A**
- liée un déficit en **facteur IX** pour l'**hémophilie B**.
- Origine génétique : svt par inversion dans l'**intron 22**

➤ Epidémiologie :

- Maladie hémorragique **la plus fréquente**
- 5000 hémophiles en France
- Incidence = **1/5 000** naissances masculines / Hémophilie A (85%)
- Incidence = 1/ 30 000 naissances masculines / hémophilie B (15%)

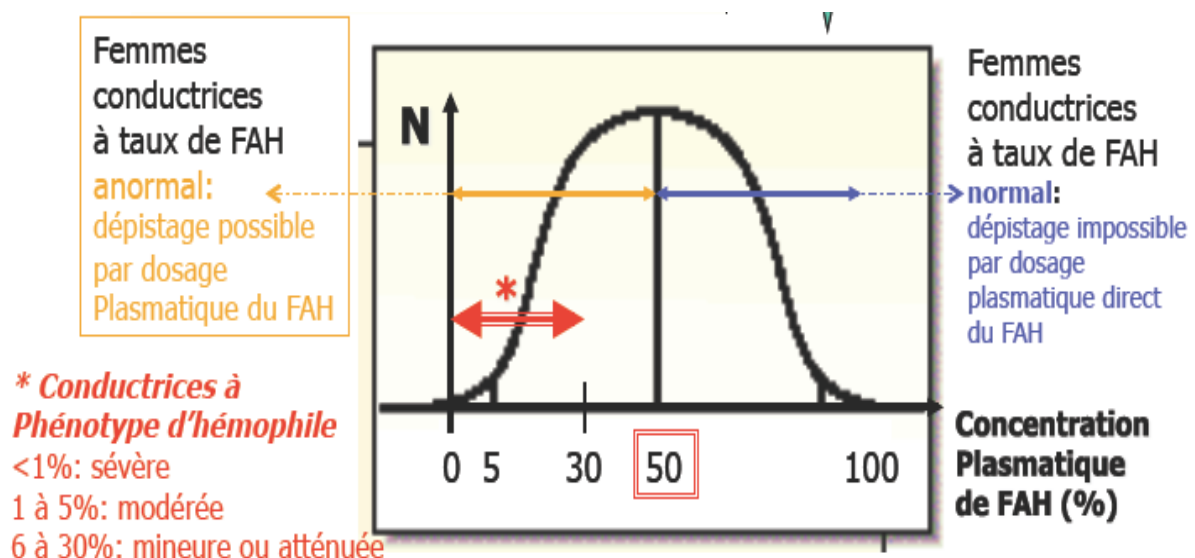
➤ Transmission :

- Récessif **liée à l'X** (atteinte des garçons)
- Homme atteint : **X^hY** → malade = hémophile
- Femme atteinte : **X^hX^h** → non malade = conductrice
- Très rare cas de femme atteinte :
 - **X^hY + X^hX → X^hX^h** (1 chance sur 4)
- Différents cas :
 - **Femme conductrice** : **X^hY + X^hX → X^hX^h, X^hX, X^hY, XY**
 - Homme hémophile : **X^hY + XX → X^hX, X^hX, XY, XY**
- Attention aux associations de malades !
- NB : 25% des hémophile n'ont pas de mère conductrice = **hémophilie de novo**

➤ Degrés d'hémophilies :

- **Hémophilie sévère** : < 1% -----> Pls accidents /semaine
- **Hémophilies modérée** : 1 à 5% -----> 1 à pls accident / mois
- **Hémophilie mineure** : 6 à 30% -----> Accidents si traumatisme ou chirurgie

NB : Les femmes conductrices, en fct de leur degré de lyonisation, peuvent présenter un déficit en facteur



2 Diagnostic positif

2.1 Clinique / interrogatoire

→ Identique pour les 2 hémophilies, mais la gravité des signes va dépendre du degré de l'hémophilie

➤ Hématomes

- Hémorragies musculaires
- Le plus souvent provoqués / muscle, peau
- Dangereux en fct de la profondeur et de la localisation

➤ Hémorragies cutané-muqueuses

- Post traumatiques le plus souvent
- Ecchymoses, épistaxis etc..
- Répétées et retardées

➤ Hémorragies viscérales:

- cérébro-méningées
- gastro-intestinales, ,
- post traumatiques...

➤ Hémarthroses

- Hémorragies intra-articulaire / genoux, coudes, cheville
- **Caractéristiques de l'hémophilie sévère**
- Généralement vers 1 an (à l'âge de la marche)
- Fréquentes, spontanées et récidivantes à la même localisation.
- Leurs répétition entraîne des séquelles ostéo-articulaires voire (sans traitement) une **destruction des articulations** avec douleurs et arthrose.

→ Dans les **hémophilies modérées**, les signes cliniques seront atténués voire inexistants. Les accidents hémorragiques sont tout aussi graves mais ils ne surviendront qu'en cas de traumatisme ou d'acte chirurgical.

→ Hémorragies uniquement provoquée si **hémophilie mineure**

NB : clinique, biologie et évolution identiques au sein d'une même famille (sauf mère)

2.2 Biologique

➤ Bilan l'hémostase primaire :

- Pq normale
- TOP (=PFA100), agrégation plaquettaire normale

➤ Bilan de coagulation :

- Allongement **isolé du TCA**, TQ , TT , Fg normaux
- **TCA (T+M) corrigé** (apport du facteur manquant)
- Déficit en facteur VIII ou IX en fct de la sévérité
NB : si déficit en VIII → Dosage du vWag et wWRco pour le différentiel.
 - **Hémophilie sévère** : FVIII ou FIX < 1%
 - Hémophilie modérée : FVIII ou FIX entre 1 et 5%
 - Hémophilie atténuée : FVIII ou FIX entre 6 et 35%

2.3 Diagnostic différentiel

Possible maltraitance de l'enfant.

Devant une maladie hémorragique sévère type atteinte de la coagulation :

- Déficits homozygotes : XI, VII, X, V, II, fibrinogène, XIII

Devant un allongement du TCa :

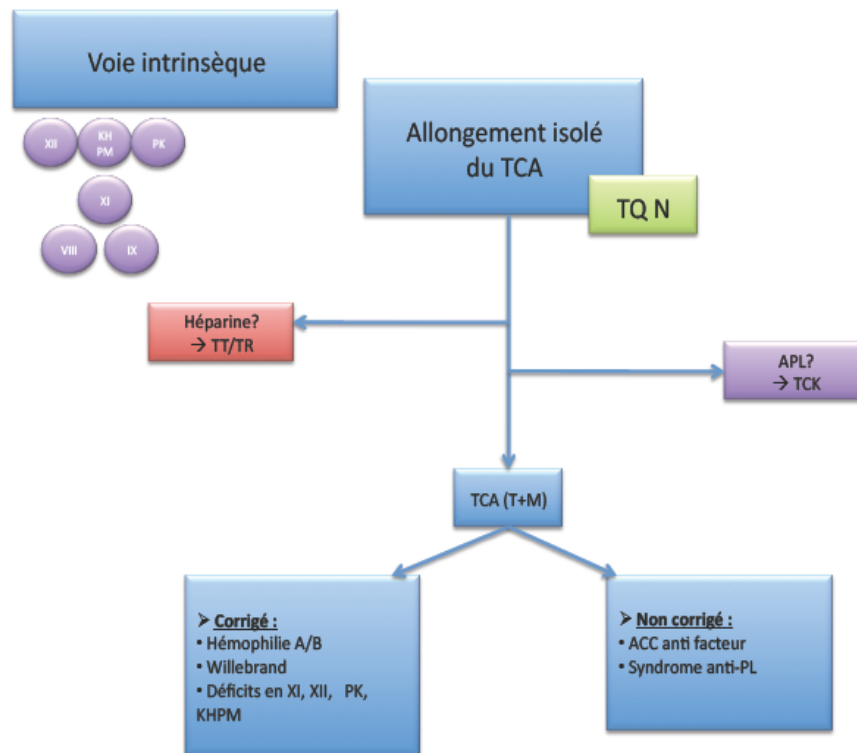
- **Héparine:** allongement TT
- **Asymptomatique :**
KHPM, PK, XII, anticoagulant lupique LA réactionnel post-infectieux des enfants
T+M (LA)
- **Thrombotique :**
LA: T+M non corrigé, correction pas phospholipides
- **Hémorragique, sans déficit en VIII ou en IX:**
Déficit en facteur XI
Plus fréquent dans la population juive; non lié au sexe avec une clinique souvent provoquée, post-chirurgicale.

Devant un déficit isolé en facteur IX:

- **Rares anticoagulants circulants anti-F IX** (auto-Ac)
T+M non corrigé
LED
- **Hypovitaminose K**
Médicaments? Mort aux rats? Ictère cholestatique?
Touche les facteurs VII, IX, X, II
- **Début insuffisance hépato-cellulaire sur le mode hypovitaminose K**
Contexte
- **Insuffisance hépato-cellulaire**
Contexte
Touche les facteurs VII, IX, X, II

Devant un déficit isolé en facteur VIII :

- **Auto-Ac anti-facteur VIII**
T+M, après 2 h. à 37°C: **non corrigé**
Très symptomatique, rare
- **Maladie de Willebrand (vWD) :**
Déficit quantitatif et/ou qualitatif en facteur Willebrand vWF
Il a un rôle dans l'adhésion plaquettaire c'est aussi le transporteur plasmatique du F VIII
Si déficit marqué du vWF: déficit secondaire en F VIII
Mutation: sur le gène du vWF
Transmission non-liée au sexe (H et F)



3 Complications de l'hémophilie

3.1 Orthopédiques

➤ Articulaires :

- **Synovite chronique par hémorragie synoviale**
- **Dégénérescence de l'os sous-chondral** et du cartilage on a des douleurs, déformation, limitation articulaire
- **Pseudotumeurs hémophiliques** : fémur, tibia et nécrose par compression de l'os ou du muscle voisin

➤ Musculaires :

- Amyotrophie
- Adhérences musculaires
- Hématomes profonds avec des localisations dangereuses : plancher buccal avec risque d'asphyxie, cérébro-méningée etc...

3.2 Hématologique

➤ Inhibiteur thérapeutique (ACC, anti-coagulant circulant) :

- Apparition d'**allo-Ac polyclonaux** dirigés contre **les facteurs transfusés**
- Environ 15 à 30% des hémophiles A sévères, 3 à 5% des hémophiles B sévères;

➤ Transfusions érythrocytaires :

- Allo-immunisation anti-érythrocytaire

3.3 Infectieuses

➤ Infections virales :

- Jusqu'en 1985: 1/3 VIH, souvent co-infection HVC
- Vaccination anti HVA, HVB recommandées
- HVC

4 Traitement

→ Nécessite une prise en charge générale :

➤ Multidisciplinaire

- Hématologue, rhumatologue, chirurgien dont orthopédiste, infectiologue, hépatologue, psychologue

➤ Carte d'hémophile

- Centre de suivi, type d'hémophilie, taux FAH, recherche ACC, produit(s) transfusé(s)

➤ Interdictions

- Injections IM et médicaments inhibant l'hémostase

➤ Prévention

- Dentaire, vaccinations, compression digitale 15 + pansement compressif 24 h. après ponction veineuse

➤ Apprentissage de l'auto-perfusion à domicile

4.1 Traitement de l'hémophilie A modérée : le DDAVP =Desmopressine MINIRIN

- Action par libération du **contenu des cellules endothéliales** contenant notamment du vWF .
- Augmentation du FVIII et du vWF *transitoire*, taux maximal obtenu en **30 à 60 min.**, x taux basal **par 3 à 4**, extrêmes 1,5-10: tester le patient; **demi-vie FVIII 5 à 8 h.**
- Toutes les **12 à 24 h. durant 48 à 72 h.**
- IV: **Minirin^R**; **0,3 µg/Kg dans 50 ml de salé, perfusé en 30 min.**
- Intranasale: **Octim^R** spray; **par 24 h.:**
- 1 pulvérisation de 150 µg par narine (1 seule si <50 kg)
- EI : **Rétention hydrique** (Ttt du diabète insipide) → Restriction hydrique du patient

4.2 Traitement substitutif standard des hémophilies sévères sans ACC

→ Ttt substitutif par **perfusion IV** du facteur manquant visant à corriger le trouble de la coagulation .

➤ Ils sont de deux types :

- **Les dérivés plasmatiques :** **d'origine humaine** obtenus par fractionnement du plasma de donneurs, la très faible concentration de FVIII et FIX circulant exige une préparation réalisée avec des milliers de plasma de donneurs. Le FVIII étant très instable il est le plus souvent mélangé avec de l'albumine.
- **Les molécules recombinantes :** obtenues par génie génétique.

4.2.1 Facteur VIII

➤ Facteur VIII plasmatique :

- **FACTANE®**
- HEMOFIL-M, FVIII, plasmatique
- MONOCLATE®

➤ Facteur VIII recombinant :

- 1^{re} génération : RECOMBINATE®
- 2^{eme} génération :
 - **REFACTO** (sans albumine humaine)
 - KOGENATE ou HELIXATE NEXTGEN
 - **RECOMBINATE (2G)**

➔ Pour le Facteur VIII la perfusion d'1 UI/kg augmente le taux circulant de FVIII de 2%, la demie vie du FVIII dans les concentrés étant de 8h, 3 perfusions par jours sont nécessaires.

➔ La dose à injecter est de : poids X augmentation souhaitée (en %) / 2

4.2.2 Facteur IX

➤ Facteur IX plasmatique :

- BETAFAC®
- MONONINE®

➤ Facteur IX recombinant :

- **BENEFIX**, FIX 3^{eme} génération

➔ Pour le facteur IX la perfusion d'1 UI/kg augmente le taux circulant de FIX de 1%, dans les concentrés la demie vie du facteur est de 12h, 2 perfusions par jours sont nécessaires.

➔ La dose à injecter est de : poids X augmentation souhaitée X 0,8

➤ La posologie va être en fonction du but recherché

	Taux de facteur minimum recommandés	
	Hémophilie A FVIII	Hémophilie B FIX
Hémorragie mineure	15 - 30 %	20 - 40 %
Hémorragie grave	30 - 50 %	30 - 60 %
Hémorragie mettant en jeu le pronostic vital	50 - 100 %	80 - 100 %

4.3 Traitement substitutif standard des hémophilies sévères avec ACC

- Rappel : ACC chez environ 15-30% des hémophiles A sévères et seulement 3-5% des hémophiles B = complication du ttt substitutif
- Il faut donc régulièrement **rechercher un inhibiteur** chez les hémophiles substitués. Si la recherche est positive il faut titrer l'inhibiteur en unité Bethesda UB.

➤ Deux traitements sont alors possibles :

- Si le titre est faible < 5UB/ml il faut le saturer en augmentant les doses de FVIII perfusé, ou neutralisation par **γ-globuline polyvalentes**

- Si le titre est trop élevé > 5 UB/ml il faut le court-circuiter en utilisant :
 - **NOVOSEVEN®** : FVII **activé** recombinant chez l'HA et l'HB
 - **FEIBA®** (Factor, Eight, Inhibitor, By-passing, Activity) qui est un mélange de FII, IX, X sous forme **non activé** ainsi que de FVII activé. Que chez l'HA et après échec du NOVOSEVEN chez l'HB.

NB : **!!!! Thrombose !!!**

4.4 Autres ttt / prise en charge de l'hémarthrose

Antalgiques, corticothérapie, anti-fibrinolytiques (quand hémorragies buccales, pour retarder la lyse du caillot), immobilisation lors d'hémarthrose.

4.5 Thérapie génique

Elle va consister à remplacer ou corriger le défaut moléculaire portant sur le gène du FVIII et du FIX. Le vecteur serait un virus sans virulence.

On a deux types de méthodes :

La méthode ex vivo : qui consiste à prélever des cellules du patient et à injecter le gène in vitro puis à replacer les cellules chez le patient. La méthode permet une bonne maîtrise des techniques de transfection.

La méthode in vivo : elle a l'avantage d'éliminer les problèmes dues à la réimplantation.

La thérapie génique s'applique idéalement aux hémophilies car elles ne concernent qu'un seul gène et le simple fait d'augmenter les taux circulants en facteurs d'un pourcent change considérablement la vie du patient en le faisant passer d'une hémophilie sévère à modérée.

5 Dépistage

En dehors des cas de mutation, les enfants naissent le plus souvent d'un homme normal mais d'une femme conductrice. Dans ¾ des cas on va retrouver des antécédents familiaux.

Les conductrices obligatoires : les filles d'hémophile, les sœurs d'hémophiles qui ont un fils hémophile, les mères des deux ou plus de deux enfants hémophiles patents.

Les conductrices possibles : filles d'une conductrice obligatoire ou les sœurs d'un hémophile.

Le diagnostic de certitude se fait l'analyse directe de l'anomalie moléculaire.