

L'hémophilie

Dr Anne Lienhart, Médecin biologiste – Service d'hémostase clinique– CRC-MHC de Lyon – Centre de référence de l'hémophilie – Hôpital Louis-Pradel – Lyon

L'hémophilie A, déficit en FVIII (Facteur 8) de la coagulation, est la plus fréquente et touche 1/10 000 naissances. (1) L'hémophilie B, déficit en FIX (Facteur 9) de la coagulation, est plus rare et touche 1/50 000 naissances. En France (site FranceCoag accédé en mai 2021 : <https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/StatGlobale.action>), 6 512 hommes et 398 femmes sont hémophiles A, 1 493 hommes et 150 femmes sont hémophiles B.

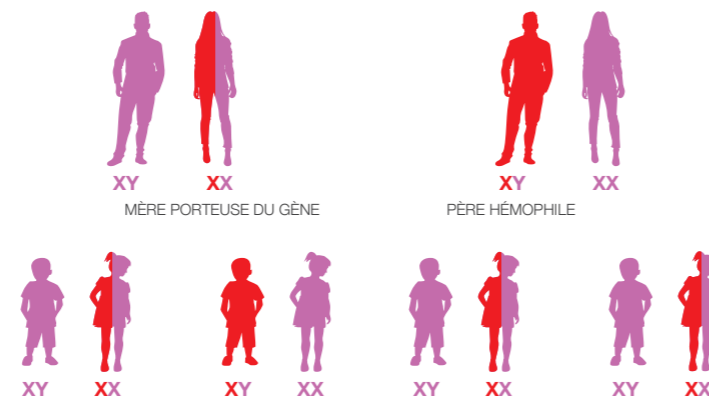
Le nombre de conductrices et de filles et femmes avec hémophilie est sous-évalué. Pour un 1 hémophile, on considère qu'il y a en moyenne 2,77 femmes apparentées conductrices potentielles. Parmi celles-ci, 1,56 sont réellement conductrices car porteuses de la mutation familiale dont un tiers environ présentent des taux de facteur inférieurs à 40% et sont donc atteintes d'hémophilie (le plus souvent mineure). Pour un homme avec hémophilie, il devrait donc y avoir 0,52 filles/femmes avec hémophilie. Le nombre de sujets masculins avec hémophilie en France étant de 8 106, on devrait trouver 4 215 filles/femmes avec hémophilie, ce qui est bien loin des 548 recensées dans FranceCoag.

Pour les 2 hémophilies, on distingue 3 sévérités de la maladie¹ :

- l'hémophilie sévère, pour un taux de FVIII ou IX inférieur à 1 %
- l'hémophilie modérée, pour un taux de FVIII ou IX entre 1 et 5 %
- l'hémophilie mineure, pour un taux de FVIII ou IX entre 5 et 40 %

Le syndrome hémorragique est inversement proportionnel au taux de facteur de coagulation.

L'anomalie génétique se situe sur les gènes du FVIII ou du FIX qui sont localisés sur le chromosome X¹.



En résumé

Une femme porteuse du gène aura 25 % de possibilité d'avoir un fils hémophile ou une fille conductrice à chaque grossesse.

Un homme hémophile aura toutes ses filles conductrices et tous ses garçons sains.

Une conductrice obligatoire est une fille d'hémophile ; ou la mère de 2 hémophiles, ou d'un hémophile et d'une fille conductrice.

Dans 70 % des cas, l'hémophilie est connue dans la famille ; on parle d'hémophilie familiale².

Dans 30 % des cas, il s'agit d'un enfant hémophile dans une famille où il n'y a pas d'hémophilie connue ; on parle d'hémophilie sporadique².

Le diagnostic génétique peut être réalisé chez n'importe quel sujet susceptible d'être porteur d'une hémophilie¹ et à n'importe quel âge de la vie (pour les femmes, l'âge de 18 ans est requis). Le plus tôt paraît le mieux.

Le diagnostic hémorragique de l'hémophilie

La consultation médicale débute par un entretien ; le médecin recherche des symptômes hémorragiques : ecchymoses (bleus), saignements de nez (épistaxis), saignements dans les muscles (hématomes), dans les articulations (hémarthroses), saignements des gencives, abondances et durée des règles, saignements urinaires ou digestifs, saignements après une extraction dentaire, une blessure de la vie courante ou après une chirurgie ou un accouchement^{4,5,6,7,8,10,11}.

Le diagnostic biologique (bilan de coagulation et recherche des taux de facteurs) est réalisé chez tout sujet suspect d'hémophilie ou présentant une symptomatologie hémorragique.

Le résultat du taux de FVIII ou FIX fait le diagnostic. Le résultat est rendu en % ou en UI/dl.

Le taux de FVIII/FIX chez une conductrice d'hémophilie est plus bas que celui de femmes non conductrices (60 % contre 102 % en médiane) (4) pouvant varier de < 1% à la normalité complète. Cela s'explique par un phénomène d'inactivation d'un chromosome X par l'autre. Ce phénomène se produit in utero*. Si le chromosome X normal est plus actif que celui portant l'anomalie de l'hémophilie, le taux de FVIII/IX sera normal. Par contre, si le chromosome X portant l'anomalie de l'hémophilie a inactivé le chromosome sain partiellement ou totalement, le taux de FVIII/IX sera inférieur à 50%, voire sera celui des hommes hémophiles de la famille en cas d'inactivation totale.

Chez une femme, il est très important de faire ce diagnostic rapidement pour identifier un risque hémorragique personnel.

Types de saignements chez les conductrices symptomatiques^{4,5,6,7,8,10,11}

La symptomatologie hémorragique chez les femmes hémophiles est globalement identique à celle des hommes à sévérité comparable.

- **Pour les hémophiles sévères et modérées** : prédominance des hémarthroses et des hématomes, avec risque de complications articulaires avec le développement d'une arthropathie pluri-articulaire précoce en l'absence de traitement.
- **Pour les hémophiles mineures** : hématomes ou hémarthroses post-traumatiques (moins fréquemment que chez les hommes), saignements après extractions dentaires, blessures de la vie courante ou après un acte invasif ou une chirurgie. Les femmes hémophiles mineures peuvent présenter des hémorragies après l'accouchement.

Il est important de noter qu'environ 20 % des femmes conductrices avec un taux normal de facteur VIII/IX peuvent présenter une symptomatologie hémorragique comme les hémophiles mineures. Il n'y a actuellement pas d'explication à ce phénomène.

Évolution de la nomenclature

Les sous-comités de l'ISTH (Société internationale de thrombose et d'hémostase) ont décidé en mai 2021 d'une nouvelle nomenclature.

- Femmes avec hémophilie sévère (FVIII/IX <1%)
- Femmes avec hémophilie modérée (1>FVIII/IX<5%)
- Femmes avec hémophilie mineure (5>FVIII/IX<40%)
- Conductrices d'hémophilie symptomatiques avec un taux de Facteur VIII/IX > 40%
- Conductrices d'hémophilie asymptomatiques avec un taux de Facteur VIII/IX > 40%

Spécificités des traitements^{4,6, 12}

Les traitements spécifiques de l'hémophilie s'utilisent chez la femme de façon curative ou préventive. Une prophylaxie* par FVIII/IX peut être mise en place chez les patientes hémophiles sévères et modérées, pour éviter les accidents articulaires spontanés et empêcher la dégradation des articulations.

Les actes invasifs ou chirurgicaux et les accouchements sont traités de façon préventive par du facteur anti-hémophilique ou de la Desmopressine* chez les hémophiles A mineures. Les traumatismes sont traités à la demande par les mêmes médicaments.

Le traitement des métrorragies* est plus complexe : il peut comporter des traitements spécifiques de l'hémophilie (Facteur VIII/IX) ou de la Desmopressine, des antifibrinolytiques* (acide tranexamique*) et des traitements hormonaux ou locaux (pilule, stérilet). Il faut s'adapter à la réponse aux traitements de chaque patiente.

Si les pertes menstruelles abondantes entraînent une anémie* et/ou un déficit en fer, il faut le traiter de façon spécifique (voir p. 19 article « Reconnaître les règles abondantes »).

Différence entre hémophilies constitutionnelles et l'hémophilie acquise^{13 à 18}

Il ne faut pas confondre l'hémophilie constitutionnelle héréditaire (on est né avec) avec l'hémophilie acquise. Il s'agit de l'apparition d'un déficit en facteur VIII (le plus souvent) chez une femme n'ayant jamais eu de problème de coagulation. Il est dû à la production par l'organisme d'un auto-anticorps dirigé contre son propre FVIII et qui va le neutraliser.

C'est une maladie auto-immune qui peut apparaître chez la femme avant, pendant ou après la grossesse (10 % des cas) ou le plus souvent après 50 ans, la fréquence de la maladie (très rare) augmentant avec l'âge. Dans plus de la moitié des cas, on ne sait pas pourquoi cet anticorps se développe. Dans l'autre petite moitié, il peut

être retrouvé associé à une autre maladie auto-immune, à un cancer...

Les accidents hémorragiques sont différents avec le plus souvent de très grandes ecchymoses cutanées extensives (70 à 80 % des saignements), des hématomes, des hémorragies internes, des saignements urinaires ou digestifs, et exceptionnellement des hémarthroses.

Le traitement des accidents hémorragiques est le même que celui que l'on utilise pour les hémophiles constitutionnels avec anticorps.

Le traitement de l'hémophilie acquise est celui de la maladie ayant contribué à son développement, associé ou non à un traitement immunosuppresseur* •

BIBLIOGRAPHIE

- 1- PNDS hémophilie 2019 : HAS
- 2- Kasper C.K et Lin J.C. "Prevalence of sporadic and familial haemophilia". *Haemophilia* 2007 ; 13: 90-92
- 3- Kasper C.K et Lin J.C. "How many carriers are there". *Haemophilia* 2010 ; 16: 840-842
- 4- Plug I, Mauser-Bunschoten E.P, Bröcker-Vriends A. H. J. T, et al. «Bleeding in carriers of hemophilia». *Blood* 2006 ; 108 (1):52-56
- 5- James P.D, Mahlangu J, Bidlingmaier C et al. «Evaluation of the utility of the ISTH-BAT in haemophilia carriers: a multinational study». *Haemophilia* 2016 ; 22:912-918
- 6- Di Michele M, Gibb C, Lefkowitz JM et al. «Severe and moderate haemophilia A and B in US females». *Haemophilia* 2014; 20: e126-e143
- 7- Raso S, Lambert C, Boban A et al. «Can we compare haemophilia carriers with clotting factor deficiency to male patients with mild haemophilia?» *Haemophilia* 2019 ; 26:117-121
- 8- Siboni S. M, Spreafico M, Calò L et al. «Gynaecological and obstetrical problems in women with different bleeding disorders.» *Haemophilia* 2009; 15: 1291-99.
- 9- Olsson A, Hellgren M, Berntorp E, et al. «Clotting factor level is not a good predictor of bleeding in carriers of haemophilia A and B». *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014 ; 25:471-5.
- 10- Hiroyama A.B, da Silva A.K.C, Rocha J.S et al. «Prevalence of symptoms in hemophilia carriers in comparison with the general population: a systematic review. *hematol transfus cell ther.*» 2019;4 1(4):349-355
- 11- Shahbazi S, Moghaddam-Banaem L, Ekhtesari F et al. «Impact of inherited bleeding disorders on pregnancy and postpartum hemorrhage». *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23:603-7.18.
- 12- Chaudhury A, Sidonio R.Jr, Jain N et al. «Women and girls with haemophilia and bleeding tendencies: Outcomes related to menstruation, pregnancy, surgery and other bleeding episodes from a retrospective chart review». *Haemophilia* 2020;00:1-12
- 13- Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A et al. «Management of bleeding in acquired hemophilia A (AHA): results from the European Acquired Hemophilia (EACH2) Registry». *Blood* 2012; 120: 39-46.
- 14- Collins P, Baudo F, Knoebl P et al. «Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2)». *Blood* 2012;120: 47-55.
- 15- Tengborn L, Knoebl P, Marco P, Baudo F et al. «Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2)».
- 16- Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A et al. «Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry». *BJOG* ; 2012; 119: 1529-37.
- 17- Borg JY, Lévesque H, for the SACHA study group. «Epidemiology and one year outcomes in patients with acquired hemophilia in France». *JThromb Haemost* 2007;5 (Suppl1):O-M-062.
- 18- Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V et al. «Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquise) registry». *Haemophilia* (2013), 1-7