

Imprimé par UNIVERSITE UNIVERSITE PARIS SUD XI le vendredi 26 février 2010

Article archivé, publié initialement dans le traité EMC Hématologie
et remplacé par un autre article plus récent : [cliquez ici pour y accéder](#).



Hématologie
[13-021-B-10]

Hémophilies

Jenny Goudemand : Professeur des Universités, praticien hospitalier
Laboratoire d'hématologie, hôpital Claude-Huriez, centre hospitalier régional universitaire de Lille, place de Verdun, 59037 Lille cedex France

► Résumé

L'hémophilie est une maladie à transmission récessive liée au sexe secondaire à un déficit plus ou moins complet en facteur (F) VIII (FVIII) : hémophilie A ou en facteur IX (FIX) : hémophilie B. Dans sa forme sévère, l'hémophilie se traduit par des hémorragies incoercibles post-traumatiques de type hématomes, hémarthroses, hémorragies des cavités naturelles ou du système nerveux central. L'espérance de vie des hémophiles s'est progressivement accrue avec le développement des thérapeutiques transfusionnelles jusqu'à atteindre des valeurs presque normales. La contamination massive des hémophiles par le virus du sida dans les années 1980-1985 altérait cependant l'évolution de cette courbe. Le clonage des gènes des FVIII et FIX en 1984 et 1982 marquait un tournant décisif. Il devint ainsi possible d'identifier un certain nombre d'anomalies génétiques responsables d'hémophilie parmi lesquelles l'inversion de l'intron 22 du gène du FVIII, retrouvée dans 50 % des cas d'hémophilie A sévère, d'améliorer le diagnostic de la maladie dans certaines situations difficiles, de préparer à l'échelle industrielle des concentrés de FVIII (et bientôt de FIX) par génie génétique et d'aborder la thérapie génique. Actuellement cependant le traitement de l'hémophilie reste basé sur le traitement substitutif. Des progrès considérables ont été accomplis dans la préparation des fractions antihémophiliques, soit par purification à partir du plasma, soit en biologie moléculaire. Aucun concentré cependant n'est actuellement dépourvu de protéine humaine ou animale. La sécurité virale des produits reste donc une préoccupation constante. L'éventualité de la transmission d'agents non conventionnels (prions) ne peut non plus être totalement écartée. La survenue d'un inhibiteur anti-FVIII demeure enfin une complication préoccupante du traitement substitutif. L'hémophilie reste donc une pathologie grave de la coagulation dont la prise en charge thérapeutique ne peut d'aucune façon être banalisée.

© 1997 Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS - Tous droits réservés

[Haut de page - Plan de l'article](#)

► INTRODUCTION

L'hémophilie est une maladie hémorragique constitutionnelle à transmission récessive liée au sexe résultant d'un déficit en FVIII (hémophilie A) ou en FIX (hémophilie B). L'hémophilie B est environ cinq fois moins fréquente que l'hémophilie A.

Il s'agit d'une maladie rare, touchant un nouveau-né sur 5000 de sexe masculin. La maladie est ainsi transmise des femmes (conductrices) aux hommes. Cependant la notion d'antécédents hémorragiques manque totalement dans le tiers des cas lors du diagnostic car l'hémophilie résulte souvent d'une néomutation (formes sporadiques).

L'hémophilie se caractérise cliniquement par des hémorragies multiples qui ont ainsi marqué l'histoire des descendants de la reine Victoria. L'espérance de vie n'atteignait pas alors 20 ans, les handicaps fonctionnels étaient majeurs, empêchant toute insertion sociale ou professionnelle. Le développement des thérapeutiques transfusionnelles à partir des années 1960-1970 bouleversait totalement cette situation et donnait la possibilité aux hémophiles d'atteindre des conditions de vie satisfaisantes. Malheureusement ces traitements ont été responsables de plusieurs milliers de cas de contamination par les virus des hépatites et du sida. Depuis lors, des améliorations constantes ont été apportées aux procédés de fabrication des produits antihémophiliques, incluant la fabrication à l'échelle industrielle de concentrés de FVIII et IX recombinants. Par ailleurs des perspectives se dessinent dans le domaine de la thérapie génique. Il n'en reste pas moins que l'hémophilie demeure une maladie grave, posant des problèmes complexes requérant la participation de multiples intervenants.

[Haut de page - Plan de l'article](#)

► HISTORIQUE

Il y a déjà près de 2000 ans, le Talmud babylonien stipulait que si deux frères étaient décédés de complications hémorragiques

après circoncision, le troisième enfant devait en être dispensé. Cette observation généralement considérée comme se rapportant à l'hémophilie permet d'apprécier tout à la fois la gravité et l'ancienneté de la maladie. La première description circonstanciée date de 1793 mais c'est John Otto qui publie réellement en 1803 à Philadelphie la première revue détaillée de la maladie : *An account of a haemorrhagic disposition existing in certain families*. Le terme même d'hémophilie est introduit en 1823 par Schonlein et son mode de transmission liée au sexe est établi en 1813 par Hay. L'hémophilie devint aussi connue sous le nom de la « maladie des rois » car affectant à la fin du XIX^e siècle les familles royales des cours d'Angleterre, de Prusse, de Russie et d'Espagne. En 1911 Bulloch et Fildes publient une revue monumentale sur le sujet, comportant plus de 1000 références et plus de 200 arbres généalogiques.

L'observation que la coagulation du sang est ralentie dans cette affection date de la fin du XIX^e siècle, documentée par Hayem en 1889 et Wright en 1893. Peu après il est montré que l'allongement du temps de coagulation est corrigé in vitro par l'apport de sang ou de plasma normal. Le facteur plasmatique responsable de cette correction est appelé par Patek et Taylor en 1937 *antihaemophilic globulin* (AHG) ou « facteur antihémophilique ». Par la suite, un défaut de transformation de la prothrombine en thrombine, corrigé par l'apport de « thromboplastine » normale est mis en évidence par Brinkhous et Quick en 1947. Ceci permet de mettre au point les tests de consommation de la prothrombine et de génération de la thromboplastine de Biggs et Douglas, qui seront largement utilisés en pratique clinique. L'hémophilie était donc définie dans les années 1950 comme une maladie hémorragique liée au sexe caractérisée par un défaut de conversion de la prothrombine et un déficit en facteur antihémophilique. Ce dernier se voyait attribué le numéro VIII selon les règles de la nomenclature internationale de l'époque. Cependant Pavlosky faisait en 1947 la constatation, a priori surprenante, que le sang de certains hémophiles corrigeait in vitro le temps de coagulation d'autres patients hémophiles. Un autre facteur antihémophilique était donc identifié. Ce facteur d'abord appelé *plasma thromboplastin component* (PTC) ou *Christmas factor* était finalement identifié sous le nom de facteur IX. Les deux formes d'hémophilies étaient ainsi reconnues, l'une liée au déficit en FVIII (hémophilie A) et l'autre au déficit en FIX (hémophilie B).

L'histoire de l'hémophilie est liée très étroitement à celle de la transfusion. Les premières tentatives de traitement transfusionnel datent du milieu du XIX^e siècle et se poursuivent ensuite, d'abord sous la forme de transfusions de sang total, puis de plasma. Au début des années 1950, les travaux de Cohn aboutissent à la préparation de concentrés de FVIII à partir de la fraction I, développés en France, en Angleterre, en Suède. Le PPSB (prothrombine, proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B), si longtemps utilisé dans le traitement de l'hémophilie B, est préparé en 1959 à Paris par Soulier. Mais c'est en 1964 qu'un bond considérable est fait dans le traitement de l'hémophilie A avec la mise au point par Judith Pool du cryoprécipité, obtenu par congélation-décongélation lente du plasma et contenant une concentration importante de FVIII. Les cryoprécipités utilisés sous forme congelée ou lyophilisée marquent réellement le début du traitement ambulatoire. L'activité spécifique des cryoprécipités était cependant faible (0,1 à 0,3 U/mg) car ils contenaient aussi d'autres protéines cryoprécipitantes, dont le fibrinogène, la fibronectine, le facteur Willebrand, ainsi que des immunoglobulines. Par ailleurs la remise en solution était souvent longue et difficile et les injections plus ou moins bien tolérées. Des procédés d'adsorption sur gel d'alumine, précipitation du fibrinogène et de la fibronectine permettaient de préparer des concentrés dits de « pureté intermédiaire » (activité spécifique [AS] allant de 0,4 à 1) puis de « haute pureté » (AS allant de 1 à 4). Ces concentrés seront largement utilisés en France jusque dans les années 1980. L'introduction de la chromatographie sous toutes ses formes a ensuite permis d'accroître rapidement la pureté de ces concentrés et d'atteindre des AS de l'ordre de 150 à 200 U/mg, améliorant à la fois la tolérance et la commodité d'utilisation (dissolution rapide, volumes injectés faibles). Le clonage des gènes du FVIII et du FIX, respectivement en 1984 et 1982, permettait enfin la préparation de concentrés de FVIII et IX par les techniques de génie génétique.

Haut de page - Plan de l'article

► BASES MOLÉCULAIRES

► Hémophilie A

Facteur VIII

Le (FVIII) circule dans le plasma associé de façon non covalente au facteur von Willebrand (vWF) qui le protège d'une rapide dégradation protéolytique, augmente sa synthèse, le concentre dans les zones dans lesquelles une hémostase est requise. Cette association a longtemps entretenu la confusion entre les deux molécules, jusque dans les années 1970 où elles ont été clairement distinguées. Le FVIII est le cofacteur du FIX dans l'activation du FX ; pour exercer ce rôle et se lier aux phospholipides, il doit se détacher du vWF, ce qui est réalisé lors de la coupure de la chaîne légère par la thrombine ou le facteur Xa.

Le FVIII est composé de 2332 acides aminés (aa), sa masse moléculaire (MM) est de 330 kDa, sa concentration est basse (0,10-, 0,20 mg/L), sa demi-vie est de 10 à 16 heures. Le FVIII comporte six domaines présentant entre eux des zones d'homologie et s'enchaînant de la partie N vers la partie C terminale dans l'ordre A1, A2, B, A3, C1, C2, avec des zones hyperacides situées entre les domaines A1 et A2 d'une part, B et A3 d'autre part (**fig 1**). Le domaine B n'a pas de fonction connue. Des variants totalement dépourvus du domaine B ont une activité FVIII coagulante normale [35]. Dès que le FVIII est synthétisé, il est clivé en une série d'hétérodimères possédant une chaîne légère (80 kDa) faite des domaines A3, C1, C2, et une chaîne lourde (92 kDa et plus) correspondant aux domaines A1, A2 et d'une portion variable du domaine B. Ces deux chaînes sont réunies par des ponts calcium. Le FVIII est lié au vWF par l'extrémité N-terminale de la chaîne légère et aux phospholipides par l'extrémité C-terminale de cette même chaîne. Sous l'action de la thrombine et plus accessoirement du facteur Xa, le FVIII est activé en FVIIIa, qui se présente comme un hétérotrimère composé d'un fragment de 54 kDa (globalement A1), 44 kDa (A2) et 72 kDa (A3, C1, C2) (**fig 1**). Cette molécule est très instable et se dégrade rapidement sous l'action de la protéine C activée et de la dissociation des sous-unités. Elle perd ainsi son activité procoagulante.

Gène du facteur VIII

Le gène du FVIII cloné en 1984 est un long gène (186 kb) situé sur le bras long du chromosome X (Xq28) comportant 26 exons et codant un ARN messager (ARNm) de 9 kb traduit en une protéine de 2351 aa dont est détaché, lors de la sécrétion, un peptide signal de 19 aa.

Les anomalies génétiques responsables d'une hémophilie A sont de trois types [49].

- **Délétions et insertions.** De 3 à 5 % des hémophilies A sont liées à de grandes délétions (de 2 à 210 kb) dont près de 80 variétés ont été décrites et qui, à trois exceptions près, déterminent une hémophilie A sévère (associée au développement d'un inhibiteur dans un tiers des cas) [44]. Les insertions ou duplications sont plus rares : insertion d'une séquence LINE dans l'exon 14, insertion d'une partie de l'intron 22 entre les exons 23 et 25 ou de l'exon 13.
- **Anomalies ponctuelles.** Plus de 170 mutations ponctuelles ont été décrites, correspondant à des mutations non-sens générant habituellement des formes sévères, ou plus souvent encore à des mutations faux-sens, générant des formes modérées ou mineures ou des anomalies d'épissage de l'acide ribonucléique (ARN) dont les conséquences sont variables sur le taux de FVIII selon leur localisation par rapport à la jonction exon-intron. Environ le tiers de cas mutations ponctuelles sont récurrentes, survenant dans des zones spécialement exposées (*hot spot*) correspondant à des dinucléotides CpG avec mutation CG TG ou CG CA susceptibles de faire apparaître un codon stop. Ces zones sont facilement criblées par l'enzyme de restriction Taq 1, qui reconnaît la séquence normale TCGA mais non la séquence mutée TTGA ou TCAA.
- **Inversion.** Malgré tous les efforts entrepris depuis la description du gène du FVIII, l'anomalie génétique demeure inconnue dans près de la moitié des cas d'hémophilie A sévère (alors que la connaissance des mutations causales avait plus vite progressé dans les formes modérées ou mineures) jusqu'à ce que le phénomène d'inversion de l'intron 22 soit identifié en 1993 par Lakich [68] et Naylor [96]. Ce phénomène consiste en la recombinaison intrachromosomique entre deux séquences homologues situées l'une dans l'intron 22 (l'un des plus importants du gène du FVIII, s'étendant sur plus de 32 kb) et l'autre loin en amont du gène du FVIII (350-400 kb), du côté télomérique. Il existe dans cette zone deux copies homologues de celle de l'intron 22, rendant compte de deux types possibles d'inversion (distale ou proximale). La conséquence est la transcription dans un sens des exons 1 à 22 et dans l'autre (dans une zone très éloignée de la précédente) des exons 23 à 26 (fig 2). Environ 85 % résultent d'une recombinaison entre l'intron 22 du gène du FVIII et la copie extragénique distale de la région, 12 % d'une recombinaison avec la copie proximale, 3 % de profils plus complexes. Cette recombinaison ne semble pouvoir se produire que lors d'une méiose masculine, expliquant que la quasi-totalité des mères d'hémophiles exprimant cette anomalie soient effectivement conductrices.

► Hémophilie B

Facteur IX

Le FIX est une sérine-protéase qui appartient, comme les FII, VII, X, la protéine C et la protéine S, à la famille des protéines vitamine K-dépendantes, dont l'activité biologique est conditionnée par la présence de résidus d'acide gamma-carboxyglutamique (GLA). Ces résidus sont indispensables à la liaison de ces protéines aux phospholipides par l'intermédiaire d'ions calcium. Le FIX est une protéine monocaténaire comportant 415 aa, sa MM est de 57 kDa, sa concentration de 3 à 5 mg/L, sa demi-vie d'environ 25 heures. La partie N-terminale comporte 12 résidus GLA, puis s'enchaînent deux domaines EGF (*epidermal growth factor*) d'environ 50 aa analogues au facteur de croissance épidermique (retrouvés également dans la structure des FVII et X) et, enfin, la partie C-terminale, qui contient le site sérine-protéase. Le FIX est activé par le FXIa ou le FVIIa complexé au facteur tissulaire (FVIIa-FI) qui hydrolysent la chaîne en position Arg 145-Ala et Arg 180-Val libérant un peptide d'activation de 35 aa ; le FIXa est ainsi formé de deux chaînes réunies par des ponts disulfures. Le FIXa forme un complexe équimoléculaire avec le FVIIIa en présence de phospholipides et de calcium. Il active le FX aux mêmes sites que le complexe FVIIa-FI

Gène du facteur IX

Le gène du FIX, cloné en 1982 est situé sur le bras long du chromosome X en position Xq27, en un endroit distinct du gène du FVIII, près du site de l'X fragile. Sa longueur est de 33, 5 kb et il comporte huit exons. L'ARNm de 2, 8 kb comporte une portion 3' non traduite de 1,4 kb. Environ 800 anomalies génétiques conduisant à une hémophilie B ont été identifiées [45]. Il peut s'agir :

- soit de *délétions* majeures affectant environ 2 % des hémophiles B, générant habituellement des formes sévères ou qui peuvent être plus limitées (quelques codons ou des portions plus larges des exons), conduisant à la synthèse d'une protéine tronquée et à des formes sévères ;
- soit majoritairement d'*anomalies ponctuelles* à type de délétions d'un seul nucléotide, de mutations non-sens (près de 20 % des mutations), d'anomalies faux-sens (70 % des mutations), d'anomalies d'épissage de l'ARN, conduisant à des molécules tronquées ou des anomalies des modifications post-translacionnelles.
- soit d'*anomalies du promoteur*, en amont du premier exon, donnant généralement un phénotype de type Leyden (cf infra).

Haut de page - Plan de l'article

► EXPRESSION CLINIQUE

L'expression clinique de la maladie est totalement liée à l'importance du déficit. Selon cette importance, on distingue :

- l'hémophilie sévère lorsque le déficit est total (moins de 1 % de FVIII ou IX) ;
- l'hémophilie modérée lorsque les taux de FVIII ou IX sont compris entre 1 et 4 % ;
- l'hémophilie mineure lorsque les taux de FVIII ou IX sont compris entre 5 et 30 %.

Cette distinction est essentielle car la gravité de la maladie est proportionnelle à l'importance du déficit. En outre, certaines complications comme le développement d'un anticoagulant circulant sont plus fréquentes en cas d'hémophilie sévère.

Bien que l'hémophile sévère soit définie stricto sensu par un taux de facteur antihémophilique A ou B inférieur à 1 %, certaines équipes considèrent que l'expression clinique de la maladie chez les sujets ayant de 1 à 1,5 % de FVIII ou FIX est proche de celle de la forme sévère. On peut donc tolérer de considérer que l'hémophilie sévère par son expression clinique concerne les individus ayant moins de 2 % de facteur antihémophilique. L'expression clinique est identique qu'il s'agisse d'une hémophilie A

ou B.

► Hémophilie sévère

Caractéristiques générales des hémorragies

Le tableau hémorragique présente les caractéristiques suivantes :

- *les sites hémorragiques sont habituellement fermés* : hématomes, hémarthroses, hémorragies des tissus profonds ; les hémorragies extériorisées sont rares ;
- *les hémorragies ne sont pas spontanées*, mais secondaires à un traumatisme même minime qui peut de ce fait passer presque totalement inaperçu ; l'effet du traumatisme peut être pendant un temps atténué par la réaction de vasoconstriction, d'où le caractère souvent retardé des hémorragies postopératoires ;
- *le caractère pathologique de l'hémorragie n'est pas lié à son intensité mais à sa durée* ; en l'absence de traitement, l'hémorragie revêt un caractère incoercible qui explique les évolutions fatales de certains traumatismes ;
- *il n'y a pas de troubles de l'hémostase primaire*, donc pas de pétéchies, d'ecchymoses, pas ou peu d'hémorragies des muqueuses, à l'exception d'hématuries, pas de saignement lors de plaies cutanées minimes, à type coupures superficielles ou abrasion cutanée.

Un hémophile sévère présente généralement de 30 à 50 épisodes hémorragiques par an, de toutes gravités confondues, avec fréquemment une recrudescence des symptômes à l'automne, ce qui a pu être rapproché du rythme saisonnier des processus infectieux.

Localisation des hémorragies

Hémarthroses

Les hémorragies intra-articulaires (hémarthroses) existent dans 70 à 90 % des cas d'hémophilie sévère. Elles apparaissent chez l'enfant à l'apprentissage de la marche et se répètent jusqu'à l'âge adulte.

Hémarthroses aiguës

Les hémarthroses touchent de préférence les articulations peu protégées par les masses musculaires (genoux, chevilles, coudes) ou les articulations porteuses (membres inférieurs). Par ordre décroissant de fréquence, les sites concernés sont les suivants : genoux 45 % ; coudes 30 % ; chevilles 15 % ; épaules 4 % ; poignets 3 % ; hanches 2 % ; autres (doigts, mains, pieds) 1 %.

L'hémarthrose débute par une sensation de gêne et de limitation modérée du mouvement. En l'absence de traitement, le tableau se complète en quelques heures par une douleur (en général vive parfois intolérable exacerbée par le mouvement), un gonflement, une chaleur cutanée, une impotence fonctionnelle plus ou moins totale. à l'examen, l'articulation est tuméfiée, liquidienne ; sa mobilisation est réduite avec une attitude antalgique en flessus (genou, hanche, coude). En l'absence de traitement, l'évolution spontanée se fait vers la régression des symptômes en 8 à 10 jours mais la récupération fonctionnelle n'est totale que 3 à 4 semaines plus tard.

Arthropathie hémophilique

Une première hémarthrose prédispose l'articulation atteinte à la répétition in situ de nouveaux épisodes. Si plusieurs hémarthroses surviennent consécutivement en quelques semaines au sein de la même articulation (articulation cible), la récupération devient de moins en moins complète entre deux épisodes. L'empatement articulaire se résorbe mal, la douleur diminue mais l'articulation s'enraidit, des déformations ostéoarticulaires apparaissent, créant l'arthropathie hémophilique. Le processus physiopathologique est le suivant : lors des premières hémarthroses, le sang épanché dans la cavité articulaire se résorbe. Lorsque les épanchements se répètent, la synoviale s'épaissit, s'hyperplasie et s'organise en villosités néovascularisées. La couche bordante se colore en brun sous l'action de l'hémosidérite. Le fer capté par les macrophages et chondrocytes provoque la mort des cellules et le relargage d'enzymes protéolytiques. Des médiateurs chimiques de l'inflammation sont produits par la synoviale (collagénases, cathepsines D, prostaglandines) participant à l'entretien de la synovite, d'abord réversible puis chronique, avec érosions de l'os sous-chondral et formation de kystes sous-chondraux [57]. L'arthropathie hémophilique du genou est fréquente et sévère. Elle se traduit par une hypertrophie articulaire, une amyotrophie du quadriceps, des troubles de la statique. L'arthropathie de la cheville est probablement encore plus fréquente surtout chez l'enfant. Elle induit des attitudes vicieuses (équín, varus, cavus). L'arthropathie du coude provoque une perte progressive des fonctions de flexion et de supination, des douleurs, une ankylose. Les lésions de la hanche et de l'épaule sont plus rares.

Au stade d'arthropathie chronique, les examens radiographiques montrent des lésions importantes à type de remaniement des extrémités osseuses : déminéralisation épiphysaire, irrégularités des surfaces, pincement de l'interligne. Plusieurs classifications ont été proposées pour tenter de mesurer ces lésions : classification d'Arnold ou de Pettersson [110]. Cette dernière est la plus connue et reprise dans les travaux de la World Federation of Haemophilia. Elle tient compte des éléments suivants : ostéoporose 0-1 ; élargissement épiphysaire 0-1 ; irrégularité de la surface sous-chondrale 0-2 ; formation de kystes sous-chondraux 0-2 ; pincement de l'interligne 0-2 ; érosion des berges articulaires 0-1 ; incongruence des surfaces articulaires 0-2 ; déformations, dislocations et/ou angulation 0-2.

Le score maximal est de 13, correspondant donc aux lésions les plus importantes. Cette classification est cependant sujette à des différences d'appréciation non négligeables entre différents observateurs. D'autres moyens d'investigation peuvent aussi être proposés : échographie, scanner et surtout imagerie par résonance magnétique (IRM) qui permet d'étudier l'hypertrophie synoviale jusque-là mal appréciée et de détecter précocement la destruction cartilagineuse [111].

Hématomes

Les hématomes sont une autre des caractéristiques de l'hémophilie. On distingue les hématomes superficiels et profonds.

- Les *hématomes superficiels* restent localisés aux espaces cellulaires sous-cutanés et siègent le plus souvent sur les parois abdominale, thoracique, lombaire ; ils sont souvent multiples, pouvant par leur répétition, surtout chez l'enfant, contribuer à un état de carence martiale et à une anémie chronique ; la simple pression, palpation un peu appuyée peut entraîner de tels hématomes ; ce tableau ne doit pas être confondu avec le syndrome des « enfants battus ».
- Les *hématomes profonds* sont généralement musculaires, post-traumatiques, entraînant des douleurs et un oedème ; leur gravité est fonction de leur importance et de leur localisation. Les muscles fléchisseurs (quadriceps, gastrocnémien, psoas) sont davantage touchés que les muscles extenseurs. Les hématomes très volumineux entraînent une anémie aiguë, un subictère, un oedème important avec risque de nécrose cutanée. Certaines localisations sont particulièrement redoutables.
 - L'hématome du psoas survient après un traumatisme généralement minime et se traduit par des douleurs abdominales, un fessum de la hanche, des cruralgies par atteinte du nerf fémoral ; il existe une masse palpable de la fosse iliaque ; si l'hématome est localisé à droite, ce tableau associé à des vomissements, une fièvre légère, une hyperleucocytose peut évoquer un syndrome appendiculaire qu'il importe évidemment d'éliminer par l'échographie ou le scanner ; la paresthésie du nerf fémoral peut persister des semaines, voire des mois après rétablissement de la mobilité ; un suivi échographique est préférable car ces hématomes peuvent se compliquer par des pseudotumeurs intrapelviennes.
 - Les hématomes compressifs des membres (syndrome de loge) entraînent des compressions vasculaires (tableaux de type phlébique en cas d'hématome du mollet) ou neurologiques avec douleurs, paresthésies, atrophie musculaire en cas de lésion du plexus brachial (creux axillaire), du nerf médian ou cubital (loge antérieure de l'avant-bras), du nerf sciatique (fesse, creux poplité) ; d'autres hématomes par leur localisation au plancher de la bouche ou périlaryngé peuvent entraîner des troubles de la déglutition, une asphyxie. L'hématome sublingual avec constitution d'une masse bleutée sous la langue, peut créer une obstruction respiratoire par extension pharyngée.
 - Les hématomes entraînant des rétractions tendineuses : hématome de la loge antérieure de l'avant-bras suivi d'un syndrome de Volkmann, hématome du mollet déterminant un raccourcissement du tendon d'Achille et une position en équin.
 - L'hématome péri- ou rétro-orbitaire peut se compliquer d'une atteinte du nerf optique et de cécité.

Hémorragies extériorisées des cavités naturelles

Hématuries

Les hématuries sont fréquentes chez l'hémophile. Elles sont spontanées, récidivantes, parfois accompagnées de coliques néphrétiques par migration d'un caillot dans les voies urinaires. Elles peuvent avoir pour origine une infection urinaire, une lithiase rénale, une polyposé vésicale, une tumeur de l'arbre urinaire, une nécrose papillaire, et justifient à ce titre, surtout en cas de répétition, diverses investigations biologiques et radiographiques (dont échographie, urographie, etc.). Cependant très souvent ces bilans restent totalement négatifs et l'évolution montre qu'en général la fonction rénale demeure parfaitement bien préservée.

Hémorragies intrabuccales

Très fréquentes chez le jeune enfant, elles constituent fréquemment une des premières causes de traitement. Il s'agit d'hémorragies du frein de la langue, de morsure de langue. La chute des dents de lait est en général peu hémorragique. L'hémorragie est entretenue par l'activité fibrinolytique de la salive.

Hémorragies digestives

Les hémorragies de type hématomatose, melaena, rectorragie sont fréquentes en général liées à des causes organiques sous-jacentes qui n'ont rien de spécifique, et qui imposent un bilan étiologique systématique à la recherche d'un ulcère, d'hémorroïdes, etc. Certains tableaux occlusifs ou subocclusifs peuvent être liés à des hématomes intramuraux du tube digestif. Les hémorragies rétropéritonéales sont particulièrement graves du fait de la rapidité de l'évolution et de l'extension prise par l'hémorragie.

Hémorragies du système nerveux central

Les hémorragies intracrâniennes sont assez fréquentes (en particulier chez l'enfant) et font généralement suite à un traumatisme évident ou léger. Dans une série de 156 épisodes d'hémorragies intracrâniennes, De Tezanos et al [31] rapportent que 72 % des sujets ont moins de 20 ans et qu'un traumatisme préalable est clairement identifié dans 40 % seulement des cas. Le pronostic demeure extrêmement sévère : les hémorragies intracrâniennes constituaient 25 % des causes de décès des hémophiles avant l'apparition de l'épidémie de sida ; la moitié des sujets qui en ont été atteints présentent des séquelles neurologiques même après traitement prolongé ; les hémorragies intracérébrales ou intracérébelleuses ont un pronostic extrêmement défavorable ; les hématomes extra- ou sous-duraux nécessitent une évacuation chirurgicale rapide mais sont encore grevés d'une mortalité de l'ordre de 40 % ; les hémorragies du canal spinal sont rares mais peuvent entraîner des tableaux de compression médullaire.

Hémorragies post-traumatiques

- *Extractions dentaires* : si l'avulsion des dents de lait n'est habituellement pas hémorragique, il en est tout autrement de l'avulsion des dents définitives qui, non traitée, peut être suivie d'hémorragies parfois gravissimes.
- *Interventions chirurgicales* : toutes les interventions chirurgicales effectuées sans traitement substitutif sont suivies de saignements prolongés, d'hématomes, de troubles de la cicatrisation, d'infections. Le risque dépend du type de l'intervention et de la qualité des sutures. La circoncision est habituellement très hémorragique et peut révéler la maladie. La même remarque peut être faite d'ailleurs pour toutes les interventions chirurgicales pratiquées chez le jeune enfant.
- *Divers* : des gestes d'apparence aussi anodine que les injections intramusculaires peuvent être suivis d'hémorragies ; ce risque existe avec tout geste à visée exploratoire en particulier les ponctions diverses ; les prélèvements veineux ne sont pas (ou peu) hémorragiques à condition qu'une compression soit effectuée un temps suffisant après le prélèvement.

Pseudotumeurs hémophiliques

Chez l'adulte, les pseudotumeurs hémophiliques se constituent primitivement aux dépens d'hématomes musculaires peu ou mal traités et mal résorbés. L'hématome s'entoure d'une coque fibreuse adhérente aux structures environnantes et dont la masse croît progressivement en érodant les structures osseuses sous-périostées situées à proximité. La tumeur contient du sang plus ou moins bien coagulé. Les sites habituellement concernés sont adjacents au squelette proximal : fémur (35 %), pelvis (29 %), tibia (13 %) c'est-à-dire des zones musculaires fréquemment concernées par des hématomes et situées au contact de larges surfaces osseuses. Cliniquement il s'agit d'une tumeur non douloureuse, ferme, adhérente aux plans sous-jacents et dont la croissance est lente. La notion d'antécédents traumatiques n'est pas toujours claire, en particulier pour les pseudotumeurs iliaques qui peuvent faire suite à des hématomes du psoas non diagnostiqués. Les pseudotumeurs iliaques sont palpables au-dessus de la crête iliaque et peuvent totalement éroder l'os iliaque lui-même. La tumeur peut s'ouvrir à la peau, s'infecter. L'apparition d'une douleur peut être secondaire à une fracture. Radiologiquement, on constate des images lacunaires, multiloculées, avec élévation du périoste. Les tumeurs des parties molles sont habituellement calcifiées et ossifiées. L'échographie, le scanner, l'IRM sont indispensables pour apprécier l'extension de la tumeur. Le traitement consiste en l'exérèse de la tumeur car la radiothérapie donne peu de résultats favorables à long terme. La dissection chirurgicale est cependant extrêmement délicate du fait de l'adhérence aux structures osseuses, vasculaires, nerveuses ou viscérales avoisinantes. Il s'agit d'une intervention à haut potentiel hémorragique et qui peut être compliquée de phénomènes infectieux. Ces tumeurs doivent donc être ôtées le plus précocement possible avant que leur volume ne soit trop important [47].

Chez l'enfant, le phénomène est plus rare. La tumeur fait suite à une hémorragie intraosseuse du squelette distal (mains, pieds) post-traumatique. Elle est chaude et tendue. Sa progression est rapide. Le traitement est non chirurgical par immobilisation prolongée et traitement substitutif.

Caractéristiques de la maladie selon l'âge

- *Chez le nouveau-né hémophile*, le risque hémorragique n'est guère supérieur à celui du nouveau-né normal ; des accouchements traumatiques peuvent cependant induire des hématomes du cuir chevelu voire des hémorragies intracrâniennes ; il n'y a pas d'hémorragie du cordon (caractéristique des déficits en FXIII) ; le test de Guthrie, l'injection intramusculaire (IM) de vitamine K peuvent être suivis d'un saignement prolongé.
- *Le jeune enfant de moins de 1 an* présente en général peu d'épisodes hémorragiques sauf traumatismes intercurrents. Les premières hémorragies surviennent lorsque l'enfant commence à ramper puis surtout à l'apprentissage de la marche, qui marque l'apparition des premières hémarthroses et hématomes associés fréquemment à des saignements intrabuccaux. Une étude récente [102] menée chez 49 enfants atteints d'hémophilie sévère, suivis de la naissance à l'âge de 30 mois, a montré une répartition des épisodes hémorragiques comme suit : 86 % ont présenté des hématomes superficiels variés, 75 % des hémorragies intrabuccales, 33 % seulement ont développé des hémarthroses (dont 47 % touchaient les genoux, 36 % les chevilles) survenant en majorité entre 12 et 18 mois, 16 % ont eu un problème hémorragique en période néonatale, 16 % ont présenté des traumatismes crâniens fermés, 8 % ont présenté des hémorragies intracrâniennes survenues à l'âge de 3 à 7 mois, sans d'ailleurs de notion de traumatisme préexistant.
- *L'enfant plus âgé* (de 6 à 7 ans jusqu'à l'adolescence) présente des hémarthroses et hématomes musculaires répétés ; le pronostic articulaire se joue en grande partie à cet âge. Selon la qualité du traitement substitutif, il peut développer plus ou moins précocement une arthropathie hémophilique débutante d'une ou plusieurs articulations (en général la cheville).
- *L'adulte* présente en général moins d'épisodes hémorragiques que l'enfant, ce qui est probablement lié à la meilleure adaptation de l'individu à sa maladie et à sa meilleure connaissance des causes déclenchantes ; l'état articulaire est très variable selon les antécédents thérapeutiques allant de la simple synovite chronique à l'arthropathie évoluée d'une ou plusieurs articulations (genoux, chevilles, coude, hanche).
- *Un cas particulier : l'hémophilie B Leyden*. Il s'agit d'une forme tout à fait particulière d'hémophilie B sévère au cours de laquelle le taux de FIX (FIX : C et FIX) s'élève progressivement de 4 à 5 % par an aboutissant à l'âge adulte à des taux presque normaux de 30 à 60 % [16] ; la tendance hémorragique franche chez l'enfant s'estompe ainsi avec l'âge. Cette hémophilie serait liée à une anomalie du promoteur.

► Hémophilies modérée et mineure

Selon l'importance du déficit, les patients présenteront un tableau hémorragique plus ou moins caractéristique. Les manifestations hémorragiques sont moins graves que celles observées au cours de l'hémophilie sévère. Les hémarthroses sont rares (mais possibles) en cas d'hémophilie modérée et absentes dans l'hémophilie mineure. Les hématomes restent superficiels et font suite à des traumatismes généralement reconnus. En revanche le risque d'hémorragie est bien réel en cas d'intervention chirurgicale ou d'avulsion dentaire. Ce risque est majeur en cas d'amygdalectomie. Lorsque le contexte familial n'est pas connu, ce sont fréquemment ces hémorragies postopératoires qui constituent la circonstance (parfois dramatique en cas d'hémophilie modérée) de diagnostic. Les hémophilies mineures peuvent être diagnostiquées fort tard dans l'existence.

► Mortalité

Dans les années 1830-1960, l'espérance de vie des patients atteints d'hémophilie sévère en Europe du Nord n'était, dans le meilleur des cas, que de 25 ans [69]. à partir de cette date, la mise à disposition des fractions antihémophiliques et leurs améliorations successives augmentent progressivement l'espérance de vie des patients jusqu'à atteindre des valeurs proches de la normale. Dans les années 1990, le risque de mortalité est néanmoins considéré du double de celui de la population normale, diminuant de 8 ans l'espérance de vie [120]. Au début des années 1990, les hémorragies représentent 50 % des causes de décès [119]. La mortalité par cancer est deux fois et demie plus élevée que dans la population non hémophilique [120]. Il s'agit essentiellement de cancers pulmonaires. Diverses hypothèses ont été évoquées, notamment le rôle du traitement substitutif, sans qu'aucune n'ait été démontrée. La mortalité par pathologie cardiovasculaire est, au contraire, de 80 % moins élevée, bien que les facteurs de risque habituels (tabac, lipides, hypertension) soient aussi fréquents [120]. L'hypertension artérielle est même plus fréquente chez les hémophiles, peut-être en rapport avec certaines anomalies rénales plus fréquentes, suggérant qu'il en soit que la concentration diminuée des facteurs VIII ou IX pourrait protéger les hémophiles de ces affections cardiovasculaires [117]. Une étude plus récente des causes de la mortalité des hémophiles aux Etats-Unis montre que dans les années 1987-1989, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) constitue la première cause de la mortalité (55 %) alors que les hémorragies n'en constituent plus que 23 % (42 % dans les années 1979-1981). Dans le même temps, l'âge moyen du décès passe de 57 ans dans les années 1979-1981, à 54 ans en 1983-1985 et 40 ans en 1987-1989

[25]. Une étude faite en Angleterre montre que le sida multiplie par 10 le risque de mortalité chez l'hémophile [28]. Les causes de mortalité recensées dans l'étude américaine en fonction des époques sont présentées dans le **tableau I**.

Haut de page - Plan de l'article

► DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

► Hémophilie

Le bilan standard de coagulation est caractérisé par un allongement isolé du temps de céphaline activé (TCA ou TCK), sans allongement du temps de Quick, du temps de thrombine, du temps de saignement (TS). Le diagnostic du type et de la sévérité de l'hémophilie ne peut être apporté que par le dosage spécifique du FVIII ou du FIX.

Hémophilie A

Le FVIII coagulant (FVIII : C) est dosé habituellement en un temps, sur le principe de la correction du temps de coagulation d'un plasma dépourvu de FVIII sous l'effet de l'apport de FVIII par le plasma du patient. Plus rarement, la méthode en deux temps (génération de la prothrombinase) est utilisée. En général les résultats des deux méthodes sont bien corrélés. Cependant des différences peuvent être observées dans les formes mineures ou modérées d'hémophilie (jusqu'à 40 % des cas) avec en général des taux de FVIII deux à cinq fois plus élevés en un temps qu'en deux temps [34]. La méthode chromogénique peut également être utilisée et donne habituellement des résultats bien corrélés avec la méthode en deux temps. Enfin l'antigène FVIII (FVIII : Ag) peut être dosé en radio-immunologie ou en Elisa avec des taux habituellement proches des taux de FVIII : C. Les patients chez lesquels le dosage antigénique retrouve, même à l'état de traces, la présence du facteur antihémophilique sont dits aussi « CRM+ » (CRM : *cross reacting material*). Le risque de développer un inhibiteur est probablement plus faible chez ces patients que chez les sujets CRM-.

Les principaux diagnostics différentiels de l'hémophilie A sont :

- la maladie de Willebrand de type 1, 2A, 2B, 2M, 3, mais il existe une diminution du vWF : Ag, du vWF : RCo, un allongement du TS ; par ailleurs la transmission est autosomale (habituellement dominante) et le type de la symptomatologie hémorragique n'est pas exactement comparable ;
- le variant Normandie (2N) de la maladie de Willebrand, qui peut être aisément confondu avec une hémophilie A mineure ; dans cette forme en effet la seule anomalie du vWF est une liaison défectueuse au FVIII alors que les interactions plaquettaires et sous-endothéliales sont normales ; ces sujets ont donc comme unique anomalie une diminution isolée du FVIII sans diminution du vWF : Ag, ni du vWF : RCo, ni allongement du TS ; la seule possibilité de diagnostic différentiel est de mesurer l'interaction vWF-FVIII, qui sera normale en cas d'hémophilie mineure et diminuée s'il s'agit d'un vWF 2N ; malheureusement seuls quelques laboratoires spécialisés effectuent cette mesure ; les autres signes sont un mode de transmission autosomal, une demi-vie du FVIII injecté plus courte [93] ;
- un *autoanticorps anti-FVIII* si le déficit en FVIII est associé à la présence d'un anticorps anti-FVIII ; le contexte est cependant très évocateur : sujet âgé, femme en post-partum, antibiothérapie récente, maladie auto-immune associée.

Hémophilie B

Le FIX coagulant (FIX : C) est dosable par une méthode en un ou deux temps selon les mêmes principes que ceux utilisés pour le dosage du FVIII : C. Il est possible d'utiliser aussi une méthode chromogénique. Enfin l'antigène facteur IX (FIX : Ag) est dosable en Elisa.

Sur le plan biologique on distingue d'après le rapport FIX : C/FIX : Ag les hémophiles :

- B- : avec un rapport proche de 1, qui ont donc une diminution proportionnelle du FIX : C et FIX : Ag ;
- B+ : avec un rapport inférieur à 0,5, qui ont donc une diminution plus marquée du FIX : C que du FIX : Ag [7] ; en fait 30 à 50 % des hémophiles B sont de type B+ [106].

Les hémophiles B- regroupent plusieurs possibilités :

- aucune synthèse détectable de FIX, avec un risque accru de développer un inhibiteur et des délétions géniques importantes [43] ;
- synthèse (ou demi-vie) réduite d'une molécule par ailleurs normale ;
- les variants Leyden avec anomalies du gène promoteur.

Les hémophiles B+ sont caractérisés par une synthèse normale ou réduite d'une molécule qualitativement anormale ; environ 5 % des hémophiles B ont moins de 1 % de FIX : C et un taux de FIX : Ag normal, ils sont dits Bm ; plusieurs variants ont été décrits (Deventer, lake Elsinor, Long Beach...) ; parfois la différence entre FIX : C et FIX : Ag est moins marquée avec des formes mineures ou modérées d'hémophilie B (variants Alabama, Chapel Hill...).

Dès lors que les autres facteurs K-vitaminodépendants sont normaux, il n'y a en règle générale pas de diagnostic différentiel en dehors des très rares inhibiteurs acquis du FIX associés à une maladie auto-immune, une maladie de Gaucher, une infection.

► Conductrice d'hémophilie

La reconnaissance du statut de conductrice est importante pour permettre à ces femmes d'évaluer le risque qu'elles courent de mettre au monde un enfant hémophile. En outre certaines conductrices peuvent elles-mêmes présenter des manifestations

hémorragiques selon leur taux de FVIII ou de FIX. Du fait du mode de transmission de l'hémophilie, les filles d'hémophiles sont forcément conductrices alors que les fils sont totalement sains (eux-mêmes et leur descendance). Les filles de conductrices ont un risque sur deux d'être elles-mêmes conductrices. Les fils de conductrices ont un risque sur deux d'être hémophiles. Cependant les antécédents familiaux manquent dans 30 à 40 % des cas d'hémophilie nouvellement diagnostiquée. Cette situation peut correspondre à diverses situations :

- un oubli de l'hémophilie dans la famille en cas de naissance exclusive de filles (cascade de conductrices) ;
- une néomutation s'exprimant dans toutes les cellules de la mère qui est donc conductrice ;
- une néomutation ne s'exprimant que dans les cellules germinales de la mère ou intervenant à un stade postzygotique expliquant que la mère ne soit en réalité pas conductrice.

Dans la famille d'un hémophile il y a donc lieu de distinguer :

- les conductrices obligatoires : filles d'hémophile, mères de deux enfants hémophiles (non jumeaux homozygotes), mères d'un enfant hémophile avec une histoire familiale évocatrice ;
- les conductrices potentielles : soeurs d'hémophile, mère d'un enfant hémophile sans histoire familiale évocatrice.

Diagnostic phénotypique

Conductrice d'hémophilie A

Le taux de FVIII, qui varie chez les sujets normaux de 50 à 200 %, est en théorie, de 50 % chez les conductrices d'hémophilie A. En réalité de grandes variations sont observées selon le degré de lyonisation c'est-à-dire d'inactivation au hasard de l'un des deux chromosomes X dans les cellules somatiques synthétisant le FVIII. La synthèse du vWF étant normale chez l'hémophile, c'est en fait le rapport FVIII/vWF qui est pris en compte. Le dosage du FVIII : Ag apparaît même plus discriminant que celui du FVIII : C. L'interprétation de ce rapport doit tenir compte de l'âge (le FVIII et le vWF sont plus élevés aux âges extrêmes de la vie), du groupe sanguin ABO (les sujets O ont des taux de FVIII et de vWF plus faibles que les sujets des autres groupes) et de la reproductibilité de la méthode. Chaque laboratoire doit ainsi établir ses propres normes. Un rapport FVIII : C/vWF : Ag inférieur à 0,7 retrouvé à plusieurs reprises, en dehors de toute grossesse, est cependant assez évocateur du statut de conductrice. Néanmoins une petite proportion de conductrices (15 à 20 %) restent dans les strictes limites de la normale. Il est donc impossible d'éliminer le statut de conductrice au vu de l'analyse phénotypique.

Conductrice d'hémophilie B

Les conductrices d'hémophilie B ont en théorie un taux de FIX : C de 50 % de la normale mais de grandes variations sont également possibles. En outre le taux de FIX : Ag est normal dans 50 % environ des hémophilies B rendant difficile voire ininterprétable l'analyse du rapport FIX : C/FIX : Ag.

Diagnostic génotypique

Le diagnostic génotypique utilise deux approches :

- une approche directe, par mise en évidence directe du défaut génétique responsable de l'anomalie ;
- une approche indirecte par étude de l'association entre le défaut causal et des marqueurs polymorphes situés à proximité ou au sein du gène ; cette approche est plus lourde car elle impose l'étude de plusieurs membres de la famille ^[49].

Approche directe

Cette approche trouve son application majeure dans la reconnaissance de l'inversion de l'intron 22, retrouvée dans 50 % des cas d'hémophilie A sévère. Cette recherche effectuée en southern blot sur acide désoxyribonucléique (ADN) génomique permet facilement de confirmer ou non le statut de conductrice d'hémophilie A sévère. Dans les autres cas, la recherche de délétions ou de mutations ponctuelles n'est qu'exceptionnellement pratiquée en routine. Il n'y a pas pour l'hémophilie B d'équivalent de l'inversion de l'intron 22 retrouvée dans l'hémophilie A. L'approche directe du diagnostic génotypique de l'hémophilie B doit donc d'abord passer par la recherche de la mutation causale de l'hémophilie dans la famille, en intégrant la possibilité d'une mosaïque germinale ou somatique signifiant qu'une partie seulement des ovules ou des cellules somatiques sont porteuses de la mutation.

Approche indirecte

Elle est mise en oeuvre lorsque l'anomalie causale responsable de l'hémophilie n'est pas identifiée. Elle recherche la liaison entre l'allèle morbide et des marqueurs polymorphes situés à l'intérieur ou à proximité du gène du FVIII ou du FIX. Dans le cas de l'hémophilie A, on étudie ainsi par ordre de priorité décroissante :

- les microsatellites des introns 13 et 22 ;
- les RFLP (polymorphismes de restriction) intragéniques de l'intron 18 (site BclI), les RFLP Xba I situés dans l'intron 22 et des séquences juxtagéniques ;
- le polymorphisme extragénique ST14, situé à 5 centiMorgans du gène du FVIII, signifiant qu'il existe un risque d'erreur de 5 % par recombinaison possible entre ce marqueur et le gène.

Dans le cas de l'hémophilie B, il existe plusieurs polymorphismes intragéniques utilisables situés dans la région 5' : l'intron 1, l'intron 3, l'intron 4, au niveau du codon 148 ou dans la région 3' qui, en combinaison, sont informatifs chez 90 % des femmes caucasiennes ^[76].

Hémophilie féminine

Exceptionnellement, les femmes peuvent être atteintes d'hémophilie, les causes pouvant en être [49] :

- une lyonisation extrême inactivant la majorité des chromosomes porteurs du gène ;
- un syndrome de Turner (X0) ;
- une translocation X-autosome ;
- un couple parental constitué par un homme hémophile et une femme conductrice (du même type d'hémophilie) ;
- une disomie X maternelle : anomalie de disjonction du chromosome X au cours de la méiose aboutissant à la présence chez le zygote de deux chromosomes X maternels.

► Diagnostic prénatal

Toute démarche de diagnostic prénatal doit s'inscrire obligatoirement dans le cadre des consultations de conseil génétique propres à donner aux couples demandeurs toute information relative aux possibilités diagnostiques offertes dans leur situation particulière ainsi qu'aux risques associés.

La pratique du diagnostic prénatal d'hémophilie par ponction de sang foetal au deuxième trimestre de la grossesse a été introduite en Angleterre en 1978 [116]. Il faut veiller à la non-contamination de l'échantillon sanguin par le liquide amniotique, qui peut activer le FVIII : C. Il est d'ailleurs préférable de doser aussi le FVIII : Ag. Le dosage du FIX dans le sang foetal est extrêmement délicat car le taux de FIX du foetus de cet âge est bas. Ce taux doit être comparé à celui des autres facteurs K vitamino-dépendants. L'inconvénient de la méthode est de n'autoriser qu'un diagnostic relativement tardif.

Lorsque la mutation causale (de type inversion de l'intron 22 du gène du FVIII) a été identifiée dans la famille, il est possible de proposer aux couples un diagnostic prénatal précoce par étude de l'ADN recueilli par ponction des villosités trophoblastiques dès la dixième semaine d'aménorrhée.

Lorsque la mutation causale n'a pas été identifiée, la stratégie diffère selon qu'il s'agit d'une hémophilie avec antécédents familiaux ou d'une hémophilie sporadique. Dans le premier cas, si la femme conductrice est informative pour au moins un des marqueurs polymorphiques, un diagnostic prénatal par ADN trophoblastique peut être proposé. Si la femme n'est informative pour aucun des polymorphismes testés et si le foetus est de sexe masculin, la seule solution consiste à effectuer un prélèvement de sang foetal à la 18^e semaine. Dans le deuxième cas, si la femme est informative pour au moins un marqueur, un diagnostic sur ADN trophoblastique peut être tenté à la 11^e semaine. Si le foetus masculin a hérité du même allèle que l'hémophile, il faudra recourir à un prélèvement de sang foetal pour éviter toute erreur liée au fait que la mère ne soit en fait pas conductrice [49].

Haut de page - Plan de l'article

► TRAITEMENT

► Utilisation de la desmopressine

La 8-déamino-D-arginine vasopressine ou dDAVP (Minirin® - laboratoires Ferring) est un composé synthétique dérivé de l'adrénaline qui se différencie de l'hormone naturelle par une diminution de l'activité pressive, une augmentation de l'activité antidiurétique, et, par ses effets sur les taux de FVIII et de vWF. La desmopressine induit en effet la libération du vWF hors de ses sites de stockage endothélial et l'augmentation des concentrations plasmatiques de vWF, de FVIII et de l'activateur tissulaire du plasminogène [89]. La desmopressine n'est efficace que s'il existe une synthèse même minime de FVIII et de vWF, c'est dire qu'elle ne peut être utilisée chez les patients atteints de formes sévères d'hémophilie ou de vWF.

Modes d'administration

Le Minirin® est injecté par voie intraveineuse à la dose de 0,3 µg/kg/L dilué dans 50 à 100 mL de soluté salé isotonique perfusé en 20 à 30 minutes. L'administration peut se faire également par voie sous-cutanée avec une efficacité et une pharmacocinétique identiques à celle de la voie intraveineuse mais, à moins de disposer de la forme concentrée, les volumes à injecter sont importants. Il existe également une forme concentrée de desmopressine à 1,5 mg/mL adaptée à l'administration par pulvérisations endonasales (Octim® Spray) dont les effets sont équivalents à l'injection d'une dose de 0,2 µg/kg [74]. Cette forme d'administration permet d'envisager le traitement à domicile.

Effets biologiques

Administrée chez l'hémophile, la desmopressine multiplie les taux de FVIII de base par un facteur de 3 à 5, mais il existe une grande variabilité individuelle de la réponse. En dessous d'un taux initial de FVIII de 5 %, l'effet de la desmopressine est pratiquement nul. Pour des taux de base compris entre 5 et 10 %, le taux maximal atteint est de l'ordre de 35 %, pour des taux de 11 à 20 %, le taux maximal atteint est d'environ 60 % et proche de 100 % lorsque les taux de FVIII de base sont supérieurs à 20 % [53]. Le pic d'activité est atteint de 30 à 60 minutes après la fin de l'injection, c'est-à-dire un peu plus tardivement que le pic d'activité fibrinolytique. La réponse est reproductible d'un moment à l'autre chez un même individu et d'un individu à l'autre au sein d'une même famille.

Indications

La desmopressine est indiquée pour le traitement des hémophiles A mineurs (ayant des taux de FVIII supérieurs à 5 %), des conductrices d'hémophilie A et des patients atteints de maladie de Willebrand de type 1 dans les situations suivantes :

- manifestations hémorragiques mineures : hématomes, contusions, épistaxis, plaies de la bouche, ménorragies... ;
- interventions chirurgicales mineures ne nécessitant qu'une durée de traitement relativement brève type avulsions dentaires, chirurgie otorhinolaryngologique (ORL), ablation de naevus.

Du fait de la variabilité individuelle dans la réponse au traitement, il est conseillé, en particulier avant intervention chirurgicale, de réaliser systématiquement un test thérapeutique préalable, au moins 8 jours avant la date prévue de l'intervention de façon à mesurer le taux maximal atteint de FVIII et le temps de demi-disparition. Selon les résultats de ce test, les patients seront classés en « bons » ou « mauvais » répondeurs.

Les injections peuvent être répétées toutes les 24 à 36 heures, ou même toutes les 12 heures dans certains cas. Cependant la répétition des injections est associée à une efficacité progressivement décroissante ou même une inefficacité (tachyphylaxie) liée à l'épuisement des stocks libérables de vWF.

En général les taux maximaux de FVIII sont réduits de 30 % dès la deuxième injection, mais l'on peut estimer qu'ils vont rester supérieurs de deux à trois fois au taux de base lors des injections faites les jours suivants [87]. En cas d'administrations répétées, il est donc conseillé de surveiller le taux de FVIII 60 minutes après injection pour contrôler l'efficacité du traitement.

L'administration d'antifibrinolytiques de type acide tranexamique n'est pas systématique mais peut être utile en cas de manifestations hémorragiques endobuccales ou ORL.

Effets secondaires

L'administration de desmopressine entraîne une vasodilatation modérée entraînant un « flush » facial, plus rarement des céphalées, nausées, douleurs abdominales. Exceptionnellement des manifestations thrombotiques ont été rapportées : dix accidents pour 433 000 sujets traités [88] d'où une utilisation prudente chez le sujet âgé, en cas d'hypertension artérielle mal contrôlée, d'antécédents cardiovasculaires. Du fait de l'effet antidiurétique, il peut exister un risque d'hyponatrémie en cas d'injections répétées ou chez le petit enfant [129]. Dans ces circonstances il faut imposer une restriction hydrique et une surveillance de la natrémie. Ces effets secondaires demeurent toutefois extrêmement rares. Considérant par ailleurs l'excellente efficacité du produit, l'absence totale de risques viraux, son faible coût, le traitement par la desmopressine constitue réellement un traitement de première intention chez les sujets n'ayant qu'un déficit mineur en FVIII. Ce n'est qu'en cas d'échec ou de contre-indication patente qu'un traitement substitutif peut être proposé.

► Traitement substitutif

Fractions antihémophiliques

Caractéristiques générales

Des dizaines de produits antihémophiliques existent actuellement dans le monde. La plupart sont extraits du plasma, d'autres sont préparés par génie génétique (produits recombinants). Les produits plasmatiques se différencient entre eux par leur degré de purification et le procédé d'inactivation virale. Il serait d'ailleurs plus exact de parler d'atténuation virale que de viro-inactivation, car aucun de ces procédés ne prétend être efficace vis-à-vis de la totalité des virus existants si tant est même que tous ces virus soient identifiés. Le terme d'inactivation virale doit donc être interprété avec cette réserve.

Modes de purification

Le degré de purification d'un produit peut être apprécié par son activité spécifique (AS) c'est-à-dire la concentration en FVIII/FIX exprimée en unités (U) rapportée à la concentration protéique totale exprimée en milligrammes. Plus le produit est pur, moins il contient de protéines contaminantes et plus son AS est élevée. Pour les concentrés de FVIII, les protéines contaminantes sont ainsi représentées par les autres protéines cryoprécipitantes (fibrinogène, fibronectine...) et immunoglobulines. Le vWF, cofacteur physiologique du FVIII, peut difficilement être considéré comme un « contaminant » [125]. Pour les concentrés de FIX, il s'agit principalement des autres facteurs K vitaminodépendants.

Les premières préparations de FVIII issues de la fraction I de Cohn ou de la cryoprécipitation avaient une AS de l'ordre de 0,2 à 1,5 U/mg. Le développement dans les années 1979-1980 des procédés de chromatographie, d'abord sur gel puis de type à échange d'ions, élevait l'AS de ces produits respectivement à des valeurs de 50 puis de plus de 100 U/mg. L'introduction de la chromatographie d'immunoaffinité (couplant un anticorps monoclonal anti FVIII ou anti-vWF à une colonne d'agarose) permettait d'obtenir des fractions ayant une AS de l'ordre de 2 000 U/mg. à ce niveau de pureté, l'activité FVIII est très instable et doit être préservée par ajout d'autres protéines type albumine. L'AS finale est donc ramenée à des valeurs plus basses (5 à 15 U/mg).

Les concentrés de FVIII sont ainsi classés en concentrés :

- haute pureté (HP), obtenus par chromatographie conventionnelle dont l'AS est supérieure à 50 U/mg ;
- très haute pureté (THP), obtenus par chromatographie d'immunoaffinité avec une AS supérieure à 1 000 U/mg avant adjonction d'albumine ;
- recombinants, obtenus par génie génétique avec une AS de l'ordre de 2 000 à 5 000 U/mg avant adjonction d'albumine.

Les concentrés longtemps utilisés pour traiter les hémophiles B ont été les PPSB, concentrés contenant l'ensemble des facteurs K vitaminodépendants (prothrombine, proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B). L'AS FIX de ces produits était basse (0,7-1,5 U/mg) du fait de la présence de ces autres facteurs. En outre il est apparu que leur usage pouvait être associé à des complications thrombotiques à type de CIVD (coagulation intravasculaire diffuse), ou de thromboses veineuses ou artérielles du fait de l'accumulation des facteurs autres que le FIX dont la demi-vie était supérieure à celle du FIX, et de la présence de formes activées des facteurs de la coagulation.

Modes d'inactivation virale

Divers modes d'inactivation virale ont été développés, applicables essentiellement aux produits plasmatiques ; bien que certains produits recombinants aient également inclus ces méthodes dans le procédé de fabrication. Ces méthodes contribuent grandement à la sécurité virale des produits en plus des conditions de plus en plus sévères de sélection des plasmas de départ.

La plupart des procédés d'inactivation virale développés sont fondés sur les traitements à la chaleur (avec diverses modalités), certains agents chimiques, et des procédés physiques. Ces procédés sont résumés dans le **tableau II**. Certains d'entre eux ont fait preuve de leur inefficacité vis-à-vis d'agents infectieux pathogènes et ont été abandonnés.

Actuellement, la sécurité virale vis-à-vis des virus enveloppés (hépatite B, hépatite C, VIH) est excellente mais la sécurité vis-à-vis des virus non enveloppés (type hépatite A et parvovirus B19) semble beaucoup plus aléatoire. De ce fait, des procédés de double-inactivation virale visant à compléter l'efficacité des méthodes d'inactivation vis-à-vis de ces virus non enveloppés, sont progressivement développés, mais encore faut-il que ces procédés ne dénaturent pas la protéine en la rendant immunogène. Il en a été ainsi avec un concentré de FVIII traité par solvant-détergent (SD) et pasteurisation de 10 heures à 60° C, qui a provoqué l'apparition d'inhibiteurs anti-FVIII chez des hémophiles antérieurement traités [107]. Des procédés d'élimination virale par nanofiltration complétant le traitement SD sont actuellement développés par certaines firmes.

Fractions antihémophiliques disponibles en France

Les principales caractéristiques de ces produits figurent dans le **tableau III**.

Concentrés de FVIII

Concentrés plasmatiques

Le FVIII-LFB est préparé par chromatographie échangeuse d'ions. Son AS est de 150 à 200 U/mg. Le FVIII est stabilisé par son cofacteur physiologique, le facteur Willebrand. L'inactivation virale est assurée par solvant/détergent (TNBP/Tween 80) [19]

L'Hémofil M® (Baxter) est purifié à partir de cryoprécipité par chromatographie d'immunoaffinité avec un anticorps monoclonal anti-FVIII. Le complexe vWF-FVIII élué est ensuite purifié par chromatographie échangeuse d'ions. Le FVIII finalement obtenu (AS supérieure à 2 000 U/mg) est stabilisé par de l'albumine (AS finale : 5-15 U/mg). L'inactivation virale est basée sur un traitement solvant/détergent (TNBP/Triton X100) précédant l'étape d'immunopurification [55]

Le Monoclote P® (Centeon) est purifié à partir de cryoprécipité par chromatographie d'immunoaffinité avec un anticorps monoclonal anti-vWF. Le complexe vWF-FVIII est dissocié par le chlorure de calcium. Après concentration par ultrafiltration et purification par chromatographie sur sépharose, le produit est lyophilisé. Le FVIII finalement obtenu (AS supérieure à 3000 U/mg) est stabilisé par de l'albumine (AS finale : 5-15 U/mg). L'inactivation virale est assurée par pasteurisation 10 heures à 60 °C appliquée avant l'étape d'immunopurification [61]

Concentrés recombinants

Le Recombinate® (Baxter), distribué également par Centeon sous l'appellation Bioclote®, est obtenu après introduction du gène du FVIII et du vWF dans des cellules de la lignée CHO (*chinese hamster ovary cells*). Le vWF joue le rôle de stabilisant du FVIII dans le milieu de culture. Le FVIII est purifié à partir de ce milieu par chromatographie d'immunoaffinité avec un anticorps anti-FVIII (une étape) et chromatographie échangeuse d'ions (deux étapes). Le produit final ne contient pratiquement plus de vWF mais seulement du FVIII et des traces de protéine, de hamster et de souris. L'AS est supérieure à 5 000 U/mg avant que l'albumine humaine pasteurisée ne soit ajoutée. L'AS finale est de 5-15 U/mg.

Le Kogenate® (Bayer), distribué également par Centeon sous l'appellation Helixate®, est obtenu après introduction du gène du FVIII dans des cellules de la lignée BHK (*baby hamster kidney cells*). Ces cellules sont cultivées en présence d'un milieu dépourvu de protéines bovines. Le FVIII est purifié à partir du milieu de culture par chromatographie d'immunoaffinité avec un anticorps anti-FVIII (deux étapes) et chromatographie échangeuse d'ions (deux étapes). Une étape de chauffage de 1 heure à 40°C est incluse dans le processus. Le produit final contient seulement du FVIII et des traces de protéine de hamster et de souris. L'AS est supérieure à 5 000 U/mg avant que l'albumine humaine pasteurisée ne soit ajoutée. L'AS finale est de 5-15 U/mg. Une nouvelle formulation sans albumine est à l'étude.

Un concentré de FVIII recombinant de deuxième génération est actuellement en évaluation clinique chez l'homme (Refacto®, Pharmacia-Upjohn). Il s'agit d'une molécule dépourvue du domaine B, obtenue par délétion de l'exon 14 du gène du FVIII. L'intérêt de la délétion est d'augmenter le rendement des cultures. Le gène ainsi délété a été introduit dans des cellules de la lignée CHO cultivées dans un milieu dépourvu de sérum. Le FVIII est purifié par cinq étapes de chromatographie incluant une chromatographie d'immunoaffinité avec un anticorps anti-FVIII. Une étape d'inactivation virale par solvant/détergent est incorporée au processus de purification. L'AS est très élevée (plus de 10 000 U/mg). On note des traces de protéines de hamster et de souris. Il n'y a pas d'albumine humaine ajoutée dans la formulation finale.

Concentrés de FIX

Concentrés plasmatiques

Soulignons en préambule qu'il n'y a plus aucune raison de traiter les hémophiles B par les PPSB dont l'activité spécifique est beaucoup moins élevée que celle des concentrés de facteur IX et qui comportent en outre un risque thrombogène s'ils sont utilisés à fortes doses. Les hémophiles B doivent être exclusivement traités par des concentrés de FIX purifiés du type de ceux décrits ci-dessous.

Le FIX-LFB est préparé à partir d'une fraction PPSB par chromatographie échangeuse d'ions. Son AS est de 100-150 U/mg. L'inactivation virale est assurée par solvant/détergent (TNBP/Tween 80) [20]. Une deuxième étape d'inactivation virale par nanofiltration au travers de filtres de 15 nm a été développée [21]. Ce concentré est actuellement en évaluation clinique.

Le Mononine® (Centeon) est préparé à partir d'une fraction PPSB après purification par chromatographie d'immunoaffinité avec un anticorps monoclonal anti-FIX. Le FIX est élué par le thiocyanate de sodium qui est lui-même éliminé par ultrafiltration (deux étapes). Le FIX concentré est passé sur un gel d'aminohexyl sépharose pour diminuer la concentration en protéines de souris. Après élution, la solution contenant le FIX est lyophilisée. L'AS est de 180-200 U/mg. La sécurité virale repose sur le traitement au thiocyanate de sodium et l'ultrafiltration [62].

Concentrés recombinants

Un concentré de FIX recombinant mis au point par Genetics Institute est actuellement en évaluation clinique. Le gène du FIX a été introduit dans des cellules de lignée CHO cultivées en l'absence de tout composant protéique. Le FIX est purifié par quatre étapes de chromatographie et soumis à une étape de diafiltration, assurant une rétention virale avant d'être lyophilisé. Il n'y a pas d'albumine humaine entrant dans la composition du produit. Ce concentré termine actuellement son évaluation clinique.

Schémas thérapeutiques

Les modalités du traitement substitutif par fractions antihémophiliques tiennent compte de deux paramètres :

- le taux de « récupération » du produit injecté c'est-à-dire le taux de remise en circulation après injection : quels que soient les produits utilisés, ce taux est de l'ordre de 80-100 % pour le FVIII et de 40-60 % pour le FIX ce qui signifie schématiquement que lorsque l'on injecte 1 U/kg de FVIII, le taux plasmatique de FVIII s'élève de 2 U/dL, alors que si l'on injecte 1 U/kg de FIX, le taux plasmatique de FIX ne s'élève que de 1 U/dL ; la récupération plus faible du FIX par comparaison au FVIII est liée à sa masse moléculaire (MM) plus faible, expliquant une diffusion plus rapide dans le milieu extravasculaire ;
- la « demi-vie » de la molécule qui est de l'ordre de 10-12 heures pour le FVIII et 16-20 heures pour le FIX (des durées plus longues sont citées lorsque les études de pharmacocinétique incluent des points tardifs) [9] ; en cas de traitement intensif, les injections de FVIII sont ainsi répétées toutes les 8 heures et celles de FIX toutes les 12 heures.

Traitement des épisodes hémorragiques constitués

Le principe général est de traiter le plus précocement possible par fractions antihémophiliques les manifestations hémorragiques, dès qu'apparaît une sensation de gêne ou de douleur, avant la constitution des signes physiques. L'éducation des hémophiles et de leur famille est entièrement fondée sur l'apprentissage de la reconnaissance précoce de l'hémorragie. La pratique du traitement à domicile, qui permet de traiter presque immédiatement ces manifestations, a totalement changé le mode de prise en charge de cette affection, en réduisant les journées d'hospitalisation et par là même l'absentéisme à l'école ou au travail. Bien entendu certains épisodes hémorragiques dépassent le cadre du traitement ambulatoire et doivent impérativement être traités en hospitalisation. Les principes thérapeutiques sont résumés dans le **tableau IV**.

Hémarthroses

La précocité du traitement est essentielle. L'articulation doit être mise au repos jusqu'à la disparition des symptômes. Un bandage de maintien souple, une vessie de glace diminuent la douleur et limitent l'épanchement. Si la douleur et l'impotence ne sont pas rapidement améliorées par le traitement substitutif, on peut envisager de ponctionner l'articulation en milieu chirurgical après injection de fractions antihémophiliques. Les hémarthroses de la hanche doivent en principe être systématiquement ponctionnées pour éviter le risque d'ostéonécrose de la tête fémorale.

Hématomes

La plupart des hématomes musculaires sont à traiter selon les mêmes principes que les hémarthroses. En cas d'hématomes rapidement extensifs ou de localisation dangereuse, le traitement doit être plus intensif. Une corticothérapie brève peut réduire les phénomènes inflammatoires. Les hématomes compressifs peuvent requérir une évacuation chirurgicale sous couvert d'un traitement substitutif..

Plaies de la bouche, épistaxis

Non traitées, les plaies endobuccales peuvent entraîner une déglobulisation rapide. Elles constituent fréquemment le motif de premier traitement chez le jeune hémophile. Les lésions superficielles peuvent être améliorées par le froid, l'application de thrombase ou d'antifibrinolytiques administrés en bains de bouche ou sur une compresse. En cas d'épistaxis résistant à la simple compression, il faut éviter l'introduction de mèches ou matériel non résorbable dont le retrait est traumatique. Un traitement substitutif peut s'avérer nécessaire dans ces circonstances.

Hématuries

Une hématurie persistant plus de 48 heures peut nécessiter un traitement substitutif. L'administration d'antifibrinolytiques est strictement contre-indiquée dans cette situation, car l'on court le risque de fixer le caillot dans l'arbre urinaire et de provoquer une crise de colique néphrétique.

Hémorragies intracrâniennes

Ce type d'épisode constitue une urgence absolue. Au moindre doute, l'hémophile doit bénéficier d'un scanner de contrôle et être traité le plus tôt possible par de fortes doses de FVIII ou de FIX durant au moins 3 jours (habituellement 5 à 7 jours). L'administration de corticostéroïdes peut aider à réduire l'œdème cérébral.

Hémorragies digestives

Ces hémorragies nécessitent un traitement immédiat à fortes doses durant 2 à 3 jours. Un bilan étiologique est à entreprendre simultanément.

Prévention des risques hémorragiques de la chirurgie

Les hémophiles peuvent subir toutes les interventions chirurgicales que nécessite leur état, dès lors qu'un lien étroit existe entre le chirurgien, le médecin, le biologiste. Généralement, on s'efforce de corriger totalement le déficit en FVIII/FIX (taux de 80-100 %) au moment de l'intervention, puis de maintenir des taux supérieurs à 60-70 % durant 2 à 3 jours, puis supérieurs à 50 % jusqu'à la cicatrisation [\[114\]](#). Ces principes thérapeutiques sont repris dans le [tableau V](#).

Avulsions dentaires

À moins de protocoles très élaborés d'hémostase locale, il est généralement conseillé d'atteindre des taux de FVIII/FIX de 50-80 % au moment de l'intervention et de le maintenir au-dessus de 30-50 % durant 2 à 3 jours. Les extractions simples (unique, en dehors des dents de sagesse) peuvent être faites en cabinet dentaire mais, dans les autres circonstances, une hospitalisation est préférable. Outre le traitement substitutif, il faut insister sur l'utilité de l'hémostase locale (sutures, colles, gouttière...) et de l'administration systématique d'antifibrinolytiques durant 7 à 10 jours. Les soins dentaires habituels (en dehors du détartrage) peuvent être faits sans traitement substitutif.

Amygdalectomie

Cette intervention est potentiellement très hémorragique puisque l'hémostase repose sur les propriétés des vaisseaux à colmater la brèche spontanément. Des taux de FVIII/FIX de l'ordre de 50-80 % doivent être atteints au moment de l'intervention et maintenus supérieurs à 20-30 % jusqu'au 7-9^e jour du fait du risque d'hémorragie retardée survenant à la chute d'escarres.

Interventions chirurgicales mineures (arthroscopie, gestes simples d'investigation...)

On s'efforce d'atteindre au moment du geste des taux de FVIII de 50-60 % (FIX : 30-40 %) et de maintenir un taux de FVIII/FIX supérieur à 20-30 % durant 2 à 4 jours selon la nature de l'intervention.

Chirurgie viscérale (appendicectomie, cholécystectomie, hernie inguinale...)

Les taux de FVIII doivent être de 80-100 % au moment de l'intervention (FIX : 50-80 %) et maintenus au-delà de 50 % les 3 premiers jours, puis au-delà de 20-30 % les jours suivants jusqu'à l'ablation des fils. Une biopsie hépatique constitue un geste à encadrer durant 5 à 7 jours, avec réalisation quotidienne d'une échographie hépatique en début de traitement. Une biopsie par voie transjugulaire ne nécessite qu'une durée de traitement de l'ordre de 2 jours.

Chirurgie orthopédique (arthrodèse, ostéotomie, arthroplastie...)

Ce type de chirurgie ne doit impérativement être entrepris que par des équipes spécialisées. Les taux à atteindre au moment de l'intervention doivent être supérieurs à 80 %. Ultérieurement ils sont maintenus au-delà de 60-70 % durant 4-5 jours puis au-delà de 40 % durant 2 à 3 semaines. La période de rééducation nécessite généralement l'institution d'un traitement prophylactique.

En cas de fractures, les taux de FVIII/FIX sont à maintenir entre 20 et 50 % durant 3 à 8 jours si un plâtre est posé. Les changements de plâtre sont à effectuer sous couvert d'une nouvelle injection.

Neurochirurgie

Le protocole thérapeutique est proche du précédent en maintenant les taux de FVIII/FIX supérieurs à 60 % la première semaine et à 40 % la deuxième semaine. Les interventions pour hernie discale ne nécessitent qu'une durée de substitution de l'ordre de 8-10 jours.

Traitement en perfusion continue

Les modalités thérapeutiques exposées ci-dessus utilisent le principe de l'administration discontinue de fractions antihémophiliques. Il est certain que dans ces conditions, pour maintenir un taux minimal hémostatique de FVIII/FIX, il est inévitable d'induire des pics d'activité supraoptimale de ces mêmes facteurs. L'administration par perfusion continue permet de maintenir de façon constante un taux de FVIII/FIX suffisant pour assurer l'hémostase en évitant des pics d'activité inutiles. Cette méthode facilite la surveillance biologique (les prélèvements ne sont pas rythmés par les heures d'injection) et réduit la consommation globale de l'ordre de 30 %. En effet, on constate en quelques jours une diminution progressive de la clairance. La posologie peut ainsi être progressivement réduite en conservant les mêmes taux plasmatiques de FVIII [\[92\]](#). Pour pouvoir être injectées en perfusion continue, les fractions antihémophiliques doivent être stables plusieurs heures à température ambiante, ce qui est le cas de la plupart des produits actuellement disponibles.

La perfusion continue est surtout utilisée en chirurgie après une dose de charge. La dose se calcule d'après la clairance et la
$$\text{vitesse d'injection (U/kg/h)} = \frac{\text{clairance (mL/Kg/h)} \times \text{concentration souhaitée (U/mL)}}{\text{concentration souhaitée (U/mL)}}$$
 en utilisant la formule :

En pratique une dose de 3 U/kg/h de FVIII suffit généralement à maintenir un taux de FVIII de l'ordre de 40 % [\[114\]](#).

Traitement prophylactique

Le traitement prophylactique consiste en l'injection régulière de fractions antihémophiliques dans le but de prévenir l'apparition de phénomènes hémorragiques, plutôt que de les traiter après leur apparition. On observe en effet que les hémophiles ayant plus de 1 % de FVIII ou de FIX ne développent que rarement une arthropathie hémophilique sévère. Le maintien en permanence d'un taux de FVIII/FIX supérieur à 1 % devrait donc permettre de prévenir les complications articulaires observées dans l'hémophilie sévère. Ce type de thérapeutique a été largement adopté en Suède. Dès l'âge de 1 à 2 ans, les enfants sont ainsi soumis à un traitement prophylactique à la dose de 25-40 U/kg de FVIII, trois fois par semaine, ou 25-40 U/kg de FIX deux fois par semaine, et ce jusque l'âge d'une vingtaine d'années. Indéniablement ce traitement permet de réduire considérablement la fréquence des hémarthroses et de prévenir l'apparition de l'arthropathie hémophilique [99]. Le traitement comporte cependant des contraintes liées à la fréquence des injections, qui nécessite en pratique l'implantation de cathéters veineux centraux qui peuvent être la source de complications, infectieuses notamment. Par ailleurs, il s'avère difficile dans la pratique de prendre la décision d'interrompre ces traitements car l'hémophile se trouve brutalement replacé dans une situation de risque hémorragique nouvelle pour lui. Le coût de ces traitements, enfin, n'est pas anodin même s'il est compensé dans une certaine mesure par la réduction des taux d'hospitalisation.

Plus généralement, on a recours à une prophylaxie de plus courte durée (quelques semaines ou quelques mois) pour rompre le « cercle vicieux » créé par la répétition in situ d'hémarthroses et éviter l'apparition de dégâts articulaires trop importants. Une prophylaxie temporaire peut être également instituée lors d'efforts physiques ou de situations réclamant une disponibilité totale dans la vie scolaire ou professionnelle (voyages de classe, activités sportives, examens...). Cependant, il y a toujours lieu d'aborder avec le malade le problème du rapport bénéfice/risque résiduel de la thérapeutique.

► Autres traitements

Traitement de l'arthropathie hémophilique

Synoviorthèses

La synoviorthèse consiste en l'injection dans l'articulation de produits radio-isotopiques ou d'acide osmique (préféré chez l'enfant) visant à réduire la synovite chronique qui favorise la répétition des hémarthroses et la destruction articulaire. Ce geste s'effectue sous couvert de l'injection de produits antihémophiliques et peut être suivi de manifestations inflammatoires locales nécessitant une ponction articulaire et l'injection de corticoïdes. La durée d'immobilisation est brève (2 à 3 jours). Les résultats sont d'autant meilleurs que les modifications radiologiques sont minimales.

Chirurgie

Synovectomie : indiquée en cas d'hémarthroses à répétition pour réduire la fréquence des hémorragies parfois réalisée sous arthroscopie ; la synovectomie du coude est associée à la résection de la tête radiale.

Arthrodèse : blocage définitif de l'articulation ; intervention indiquée à visée antalgique dans les arthropathies chroniques douloureuses en particulier de la tibiotarsienne.

Ostéotomie : en cas d'installation de déviations de l'axe des membres ou de flexum ; surtout réalisée pour l'articulation du genou.

Arthroplastie : indiquée en cas d'arthropathie évoluée pour récupérer un gain fonctionnel ; il s'agit surtout de prothèses de genou, de hanche, plus rarement de coude ou d'épaule. Ces interventions (lourdes et nécessitant une rééducation fonctionnelle adaptée) permettent en dernier recours d'améliorer considérablement les conditions de vie des patients.

Rééducation fonctionnelle

Bien souvent le traitement substitutif ne parvient pas totalement à supprimer les séquelles articulaires : raideur, attitude vicieuse, hypotrophie musculaire. Il importe de veiller en permanence à la correction de ces attitudes et à prévenir leur aggravation. La rééducation fonctionnelle fait donc partie intégrante de la prise en charge des hémophiles, et doit faire l'objet d'un suivi régulier la vie durant.

Autres thérapeutiques

Antifibrinolytiques

L'usage des antifibrinolytiques type acide tranexamique (Exacyl®) est vivement conseillé dans certaines situations déjà citées précédemment, en particulier en cas d'hémorragies buccales ou ORL à la dose de 15-20 mg/kg per os, trois à quatre fois par jour. Il n'y a aucun intérêt en revanche à utiliser ces médicaments de façon continue.

Antalgiques

L'aspirine est strictement contre-indiquée et doit être remplacée par le paracétamol. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (type ibuprofène) peuvent être prescrits en cas d'atteinte articulaire chronique dès lors que le traitement substitutif est inefficace. Il est cependant préférable de ne les prescrire que pour une durée limitée en association à des pansements gastriques.

Vaccinations

Toutes les vaccinations peuvent et doivent être réalisées chez l'hémophile en proscrivant la voie intramusculaire et en utilisant exclusivement la voie sous-cutanée en regard d'un plan osseux (cuisse, bras, épaule) permettant d'exercer une compression efficace durant une dizaine de minutes.

Hygiène de vie

Le développement d'une musculature harmonieuse contribue à la protection du système ostéoarticulaire contre les hémarthroses. La pratique d'une activité sportive régulière doit donc être encouragée dès le plus jeune âge. On contre-indiquera fermement les sports de ballons ou ceux sollicitant les articulations par des efforts brefs et violents. La natation, la marche, le vélo sont à encourager en prêtant une attention particulière à l'équipement.

Prise en charge psychologique

La naissance d'un enfant hémophile modifie beaucoup la nature des liens familiaux, non seulement entre l'hémophile et sa mère qui adopte généralement un comportement hyperprotecteur envers son enfant, mais encore entre la mère et son conjoint ou ses autres enfants ou l'hémophile et sa fratrie. Un suivi psychologique est parfois nécessaire pour dénouer des situations de trop grande dépendance. Par ailleurs, la maladie doit être acceptée dans sa « juste mesure », ni exagérée dans ses handicaps, ni à l'inverse niée par le patient ou son entourage.

► Thérapie génique

L'espoir ultime de guérir l'hémophilie passerait par la possibilité d'introduire dans l'organisme du patient le gène normal du FVIII ou du FIX, aboutissant ainsi à la production en quantité suffisante de ces facteurs de la coagulation. Il ne pourrait s'agir, au moins dans un premier temps, que de thérapie génique somatique et non de thérapie génique germinale (affectant la totalité des cellules d'un organisme). C'est dire que ces procédés ne pourraient s'appliquer qu'à un individu donné, sans affecter la transmission de la maladie dans la famille.

Dans ces conditions, l'hémophilie peut être considérée comme une affection bonne candidate aux procédés de thérapie génique [97] : elle est liée à l'anomalie d'un gène précis (FVIII ou FIX) par ailleurs déjà cloné, plusieurs types de cellules sont susceptibles, après transfection ou transduction, de synthétiser FVIII ou FIX, il suffit d'une élévation minime de FVIII ou FIX dans le plasma pour modifier l'expression clinique de la maladie et transformer une forme sévère en forme modérée.

Jusqu'à présent, la plupart des approches de thérapie génique de l'hémophilie ont été faites sur la base du traitement ex vivo consistant à recueillir des cellules cibles, à les transformer par introduction du gène visé puis à les réinjecter au patient. L'approche in vivo, consistant à introduire directement le gène dans l'organisme de façon à ce que celui-ci s'exprime spécifiquement dans les cellules cibles, apparaît plus complexe.

Quel que soit le principe retenu, l'introduction d'un gène étranger dans le génome d'une cellule (transduction) est en général envisagée au moyen de vecteurs viraux : rétrovirus ou adénovirus [105]. Les rétrovirus peuvent intégrer des fragments d'ADN assez longs, insuffisants cependant pour transporter le gène du FVIII (8, 8 kb) ; ils ont une bonne efficacité de transduction de cellules en division ; le gène traduit (transgène) est intégré dans le chromosome, ce qui devrait en garantir la longévité dans la cellule. Les vecteurs adénovirus ne s'intègrent pas au chromosome mais sont capables d'induire la transduction de cellules ne se divisant pas, avec un nombre élevé de copies d'où un taux élevé d'expression. Cependant celle-ci est perdue lors de la division cellulaire, l'exclusion du vecteur, la réponse immunitaire de l'hôte. Les adénovirus peuvent intégrer des fragments allant jusqu'à 6 kb ce qui est encore insuffisant pour le gène du FVIII. On peut également envisager d'utiliser des vecteurs non viraux : complexes lipidiques associés à des polycations synthétiques (polylysine) qui auraient l'avantage d'une plus grande sécurité. Les cellules cibles choisies sont les fibroblastes, hépatocytes, cellules endothéliales, cellules musculaires, kératinocytes, cellules hématopoïétiques. L'un des critères de choix tient à la facilité du recueil. On conçoit qu'il soit ainsi plus facile de recueillir des cellules hématopoïétiques ou des fibroblastes que des hépatocytes.

Il y a encore peu d'études consacrées à l'hémophilie A. Le problème tient à la taille du gène du FVIII, qui dépasse les capacités d'intégration des vecteurs viraux (rétrovirus ou adénovirus). Cependant, il peut être envisagé d'utiliser le gène délété de l'exon 14 (5, 7 kb), puisque la molécule de FVIII dépourvu de son domaine central B est aussi fonctionnelle que la molécule native. Ceci a déjà été tenté avec des fibroblastes humains introduits chez la souris, mais aucune activité FVIII n'était détectable chez l'animal, alors que les cellules en culture étaient capables de synthétiser du FVIII.

Les travaux sont plus avancés dans l'hémophilie B, ce qui tient à la taille plus réduite du transgène. Il était établi dès 1988 que des fibroblastes humains transduits par le gène du FIX introduits chez la souris synthétisaient du FIX humain détecté chez l'animal. Par ailleurs, une équipe chinoise rapportait en 1993 ce qui demeure la seule expérience humaine de thérapie génique appliquée à l'hémophilie B. Des fibroblastes ont été prélevés par biopsie cutanée chez deux patients hémophiles B, transduits par un rétrovirus et réimplantés dans l'espace sous-cutané abdominal. Cette procédure a été suivie d'une expression faible mais temporaire de FIX [79].

La difficulté majeure de ces méthodes tient à la relative brièveté d'expression du facteur de coagulation. Si l'on envisage l'intégration à long terme du vecteur dans l'ADN pour assurer la longévité de l'expression, il faut tenir compte des possibilités de mutagenèse. La non-intégration offre a priori une sécurité plus grande, mais il faut envisager des administrations répétées. L'une des incertitudes concerne également l'immunogénicité de la molécule produite. Même si les espoirs sont grands, il reste donc un certain nombre de paramètres à définir avant de pouvoir envisager l'application de la thérapie génique à la pratique clinique du traitement de l'hémophilie.

Haut de page - Plan de l'article

► COMPLICATIONS DU TRAITEMENT SUBSTITUTIF

► Réactions d'intolérance

Le haut degré de pureté des fractions antihémophiliques utilisées à l'heure actuelle a considérablement réduit la fréquence des réactions de type allergique que l'on observait auparavant avec des produits peu purifiés : rashes cutanés, frissons, fièvre, variations tensionnelles. De la même façon, les hémolyses observées après transfusion massive de fractions contenant des concentrations élevées d'immunoglobulines anti-A et anti-B ont totalement disparu. La caractéristique des produits actuels est

d'être parfaitement bien supporté dans la très grande majorité des cas.

Exceptionnellement, des réactions d'intolérance de type anaphylactique ont été rapportées avec des produits plasmatiques préparés par chromatographie d'immunoaffinité ou avec des produits recombinants, sans que la nature de l'allergène ait été clairement identifié. La survenue de manifestations anaphylactiques après transfusion de concentrés de FIX est évoquée plus bas dans le paragraphe consacré aux inhibiteurs anti-FIX.

► Complications infectieuses

L'utilisation répétée de fractions plasmatiques préparées à partir de pools de plasmas provenant chacun de plusieurs milliers de donneurs (5 000 en moyenne) expose les hémophiles à un risque important de transmission d'agents infectieux viraux. Ce sont ces risques qui ont justifié les progrès considérables accomplis ces dernières années dans la sécurité virale des fractions coagulantes. Même si la plupart des risques viraux sont actuellement bien contrôlés, un certain nombre de problèmes subsistent, parmi lesquels la prise en charge des affections virales déjà transmises par les produits sanguins.

Infection à VIH

Le premier cas de contamination d'un hémophile par le VIH a été rapporté par le Center for Disease Control (CDC) aux Etats-Unis en 1982, mais la majorité des contaminations sont survenues entre 1979 et 1985. Il n'y a pas eu de nouveaux cas rapportés aux Etats-Unis et en Europe depuis 1986, à l'exception de problèmes demeurent ponctuels et exceptionnels survenus avec des produits ayant fait l'objet d'une inactivation virale incomplète (**tableau II**). La prévalence de l'infection VIH estimée aux Etats-Unis en 1988 était de 77 % parmi les hémophiles A sévères, et 42 % parmi les hémophiles B sévères ^[51] avec des chiffres à peu près comparables en Europe. En France à peu près la moitié des hémophiles ont été contaminés ^[3].

L'infection peut rester assez longtemps latente, l'évolution en étant marquée par la diminution progressive des CD4. L'incidence du sida est de l'ordre de 45 % chez des hémophiles suivis pendant 12 ans après leur séroconversion au Royaume-Uni ^[122], et de 32 % en France 7 ans après la séroconversion ^[133]. Cette dernière étude fait apparaître dans la même cohorte 27 % de sujets demeurant à cette date totalement asymptomatiques. Comme pour l'ensemble des malades contaminés par le VIH, les facteurs pronostiques d'évolution vers le sida sont : l'âge (plus l'infection a été contractée tard, plus la maladie évolue rapidement), la présence de l'antigénémie p24, l'infection préalable à Cytomégalovirus (CMV), le type de réponse immunitaire de l'hôte (peut-être en relation avec certains phénotypes HLA [*human leucocyte antigen*]), des taux élevés de CD8 et d'Ig (immunoglobulines) A, le taux de bêta-2 microglobuline ^[71]. L'association à une thrombopénie auto-immune peut aggraver le risque hémorragique chez l'hémophile. On souligne également la particulière fréquence des lymphomes malins non hodgkiniens. Enfin la co-infection fréquente avec le virus de l'hépatite C (VHC) aggrave la pathogénicité de ce dernier ^[40] ce qui résulte sans doute de la répllication plus facile du VHC liée à l'état d'immunodépression induite par le VIH.

De nombreuses études ont été consacrées au rôle exercé par le traitement substitutif et le degré de pureté des fractions coagulantes sur l'évolution de l'infection à VIH ^[6]. On a en particulier souligné chez ces patients l'intérêt d'utiliser des fractions antihémophiliques de haute pureté plutôt que des concentrés de pureté intermédiaire ^[29]. L'effet se marque essentiellement sur les taux de CD4 alors que les conséquences sur l'évolution de la maladie n'apparaissent pas formellement démontrées ^[51]. Il a aussi été montré que le taux de mortalité n'était pas différent entre hémophiles sévères et hémophiles mineurs ou modérés, alors que les premiers sont a priori plus transfusés ^[28]. Néanmoins l'indication de l'utilisation de produits de haute pureté chez les hémophiles contaminés par le VIH a été largement reconnue et n'est plus discutée.

Hépatites

En 1943, Beeson publie dans le Journal de l'Association de médecine américaine (JAMA) sept cas d'ictère survenus 1 à 4 mois après la transfusion de sang total ou de plasma, en soulignant d'emblée l'importance du risque de transmission d'hépatites associé à l'utilisation à grande échelle des dérivés sanguins. Plus tard, en 1972, Kasper et Kignis rapportent le taux élevé d'hépatites associées à la transfusion de dérivés plasmatiques provenant de larges pools de plasmas.

Hépatites B

Plus de 90 % des hémophiles transfusés avant l'introduction des tests de dépistage de l'hépatite B chez les donneurs de sang et des procédés d'inactivation virale des fractions antihémophiliques ont été contaminés par le virus de l'hépatite B (HBV). Environ 5 % d'entre eux sont devenus porteurs chroniques de l'Ag HBs, avec ou sans anticorps anti-HBe et sont donc particulièrement susceptibles d'évoluer vers une insuffisance hépatique chronique. Ce risque est aggravé en cas de co-infection avec le virus delta (hépatite D) qui requiert la présence du HBV pour sa propagation. Malgré le haut degré de sécurité des produits actuels vis-à-vis du HBV, les hémophiles doivent impérativement être vaccinés contre l'hépatite B dès que le diagnostic d'hémophilie est posé, en surveillant régulièrement la sérologie de façon à réaliser les injections de rappel en temps utile, car la durée de la protection pourrait chez eux être plus courte ^[71].

Hépatite C

Comme pour l'hépatite B, on considérait jusqu'au développement des procédés d'inactivation virale que près de 100 % des hémophiles présentaient une hépatite longtemps appelée non A-non B. Le virus de l'hépatite C a été identifié en 1989 et les premiers tests sérologiques, utilisant alors la protéine C100-3 recombinante comme antigène retrouvaient une séropositivité de plus de 90 % chez les hémophiles transfusés avec des produits non inactivés. De 50 à 90 % d'entre eux ont une élévation permanente des transaminases ^[72]. Plus de 90 % ont une PCR (*polymerase chain reaction*) positive et sont donc porteurs d'une infection chronique ^[137]. L'évolution de la maladie est très longue (15 à 30 ans). Le risque de développer une cirrhose varie de 20 à 50 % selon l'intensité des lésions histologiques, mais la réalisation d'une biopsie hépatique pose chez l'hémophile des problèmes spécifiques, et cet élément peut manquer au bilan pronostique. La cirrhose favorise l'apparition de carcinome hépatocellulaire. Le traitement par l'interféron alpha est proposé depuis 1986. Son efficacité est diversement appréciée selon les

modalités thérapeutiques. La réponse serait moins bonne en cas de génotype 1, surtout 1b, et de virémie élevée [23]. En dernier recours, la transplantation hépatique peut être envisagée chez l'hémophile, d'autant que ce geste corrige le taux de FVIII en quelques heures [11].

La contamination des hémophiles par le virus de l'hépatite C a débuté dans les années 1965 lors du début de l'utilisation des concentrés préparés à partir de pools plasmatiques, et s'est poursuivie jusqu'en 1985, date qui marque la généralisation des procédés d'inactivation virale. La plupart des contaminations datent probablement des années 1978-1980, certains de ces malades ayant ensuite été infectés par le virus VIH entre 1979 et 1985, ce qui se traduira par une aggravation de l'évolution de leur hépatite. Il est certain que le problème est lié à l'ampleur du nombre de malades concernés puisque plusieurs milliers d'hémophiles sont actuellement porteurs du virus de l'hépatite C.

Hépatite A

L'hépatite A est rarement transmise par voie transfusionnelle. Cependant, des cas sporadiques d'hépatite A ont été rapportés en 1992 presque simultanément en Italie, Allemagne, Irlande, Belgique chez des patients traités par un concentré de FVIII inactivé par solvant-détergent (Octapharma). D'autres cas ont été depuis observés dans d'autres pays dont l'Afrique du Sud et les Etats-Unis chez des hémophiles traités par d'autres fractions inactivées par la même méthode solvant-détergent. En France, en Norvège, en Écosse il n'a pas été observé de telles transmissions chez les hémophiles traités par des concentrés de FVIII SD de source différente. Néanmoins ceci suggère la possibilité que le virus de l'hépatite A puisse être transmis dans certaines conditions par les fractions plasmatiques. Les hémophiles doivent donc aussi être vaccinés contre l'hépatite A comme le recommande d'ailleurs une circulaire officielle de juillet 1993.

Hépatite G et virus GB

Le virus de l'hépatite G (VHG) et les virus GB (GBV-A, GBV-B, GBV-C) sont des virus proches du virus de l'hépatite C (*Flaviridae*) partageant avec celui-ci et entre eux des homologies de séquence aminoacidiques et nucléotidiques. VHG et GBV-C seraient ainsi deux variants d'un même virus. Il est probable que ces virus puissent être transmis par les produits sanguins. Leur prévalence est de l'ordre de 1,5 % chez les donneurs de sang (Etats-Unis et Europe) et de l'ordre de 15 à 20 % chez les sujets polytransfusés (thalassémiques et hémophiles). La co-infection avec le VHC est fréquente. Il semble cependant qu'ils n'aggravent pas l'évolution de l'hépatite C. S'agissant a priori de virus enveloppés, on peut penser qu'ils sont également sensibles aux procédés d'inactivation virale mis en oeuvre contre ces virus [104].

Parvovirus B19

Il s'agit d'un petit virus non enveloppé induisant généralement des primo-infections peu symptomatiques (fébricule, arthralgies, rash cutané) mais parfois responsable de manifestations cliniques plus apparentes : mégalérythème épidémique ou cinquième maladie (maladie éruptive de l'enfance), anémie érythroblastopénique surtout en cas d'hémolyse chronique sous-jacente ou d'immunodépression, avortement ou anasarque chez la femme enceinte. Le mode habituel de transmission est respiratoire par petites épidémies. La séroprévalence augmente avec l'âge passant de 10 % entre 1 et 5 ans à plus de 60 % après la trentaine. Le B19 peut également être transmis par voie transfusionnelle surtout avec les produits sanguins stables, car la virémie en phase de primo-infection est très élevée (en moyenne 10^{12} virions/mL). Ce virus apparaît par ailleurs très résistant aux procédés habituels de viro-inactivation en particulier solvant-détergent. L'ADN proviral est mis en évidence dans des concentrés de FVIII ou FIX traités par solvant-détergent [73] ou chauffage [147], Ig intraveineuses [123], albumine [123] et même des produits recombinants [37]. Ceci ne signifie cependant pas que tous ces produits comportent un risque infectieux. L'infectiosité de composés à PCR positive pour le B19 apparaît extrêmement difficile à démontrer. Bien que la pathogénicité de l'infection B19 apparaisse faible chez l'hémophile [112], quelques cas d'infections à B19, dont certaines graves, ont été rapportées dans la littérature. Par ailleurs, le cas du B19 illustre le problème général du risque résiduel de contamination virale (en particulier par des virus de petite taille non enveloppés) associé aux produits sanguins.

Agents transmissibles non conventionnels

Les agents transmissibles non conventionnels (ATNC), ou prions, constituent des agents dont les propriétés physicochimiques et biologiques sont très particulières et dont on considère qu'ils sont les vecteurs des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) chez l'homme et l'animal. Chez l'homme, ces affections sont essentiellement représentées par la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), plus rarement par le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker et l'insomnie fatale familiale. Il existe des formes sporadiques (les plus fréquentes), familiales et iatrogènes, malheureusement illustrées par la transmission de la MCJ chez les enfants traités par l'hormone de croissance extractive. L'une des caractéristiques de ces agents est d'être extrêmement résistants à tous les procédés inactivant habituellement les virus conventionnels. Après infection expérimentale des animaux, les ATNC sont d'abord détectables dans la rate puis dans le système nerveux central. L'infectiosité (étudiée par inoculation intracérébrale) est détectable dans le sang à très faible échelle, essentiellement en association avec le *buffy coat* (surnageant leucocytaire). Des travaux récents pourraient cependant avoir identifié aussi une infectiosité du plasma. Tous les essais d'infection expérimentale par voie intraveineuse reproduisant les conditions de la transfusion sanguine ont été jusqu'alors des échecs [33]. Du point de vue épidémiologique, il n'existe pas non plus de lien entre la transfusion sanguine et la MCJ. En l'état actuel des connaissances scientifiques, ce risque reste donc purement théorique. Il n'en fait pas moins l'objet en France de mesures préventives en matière de sélection des donneurs de sang. Sont ainsi exclus définitivement du don du sang :

- les sujets traités par hormone de croissance extractive avant 1989 (instruction JC-MG-92 12 222 de l'Agence française du sang (AFS) du 23 décembre 1992) ;
- les donneurs avec antécédents familiaux de maladies neurodégénératives évocatrices d'encéphalopathie spongiforme transmissible (note JM-CS-93 11 09 de l'AFS du 12 novembre 1993) ;
- les sujets avec antécédents de greffe de cornée ou de dure-mère (note JM-CGS-CH- 95 0214 de l'AFS du 24 mai 1995).

Enfin il est prochainement prévu d'exclure du don les sujets ayant reçu des produits sanguins labiles. Ce principe de prudence amène aussi les autorités de santé à retirer du marché des lots de produits sanguins stables, s'il s'avère a posteriori que l'un des donneurs entre dans les catégories précédemment mentionnées, et ce bien qu'une récente circulaire de la Direction générale de la santé (circulaire DGS/SB 96-504 du 31 juillet 1996) ait rappelé le caractère purement théorique de la

transmission par voie transfusionnelle des ATNC.

► Développement d'un anticoagulant circulant

Le développement d'un inhibiteur anti-FVIII ou anti-FIX demeure l'une des plus sérieuses complications de l'hémophilie dans la mesure où ces inhibiteurs compromettent l'efficacité du traitement substitutif. La présence d'un anticoagulant circulant multiplie par cinq le risque de décès par rapport à un hémophile sans anticorps [120]. Le handicap fonctionnel est également accru chez ces patients dont les hématomes et hémarthroses ne peuvent plus être régulièrement traités. Leur taux d'insertion professionnelle apparaît plus faible par rapport à la moyenne générale des hémophiles [119].

Diagnostic

Inhibiteur anti-FVIII

Caractéristiques

Les anticorps anti-FVIII se développant chez l'hémophile sont presque toujours des IgG, plus rarement des IgM, à chaîne légère kappa. La sous-classe IgG4 est largement prédominante, seule ou associée à d'autres sous-classes, le plus souvent IgG1 [60]. Les IgG4 ne fixant pas le complément, ceci explique l'absence habituelle des complications rénales ou vasculaires observées lors de la formation dans la circulation de complexes immuns fixant le complément. Plus rarement l'anticorps peut être une IgG3. La plupart des anticorps anti FVIII reconnaissent des fragments peptidiques situés dans le domaine A2 de la chaîne lourde du FVIII ou dans le domaine C2 de la chaîne légère [124]. Quelques anticorps reconnaissent des déterminants du domaine C1 ou de la région acide située entre les domaines A1 et A2. Les anticorps dirigés contre la chaîne légère du FVIII agissent en bloquant la liaison du FVIII aux phospholipides ou la liaison FVIII-vWF. Le mode d'action des anticorps dirigés contre la chaîne lourde est moins bien connu.

La plupart des anticorps anti-FVIII ont une cinétique de type 1, caractérisée par une inactivation linéaire, rapide et complète du FVIII. Ceci les différencie des autoanticorps anti-FVIII, qui ont en général une cinétique de type 2 avec une première phase de neutralisation rapide, suivie d'une deuxième phase d'inactivation plus lente, aboutissant à une neutralisation incomplète du FVIII.

Les inhibiteurs anti-FVIII sont habituellement détectés et titrés dans un système incubant à volume égal le plasma du malade (ou ses dilutions) et du facteur VIII. La présence d'un inhibiteur dans ce mélange se traduit par une diminution de l'activité du facteur VIII. Il existe plusieurs expressions possibles du titre de l'inhibiteur selon la source de facteur VIII, la durée de l'incubation, le taux de facteur VIII neutralisé :

- l'« ancienne unité Oxford » utilisait un concentré de FVIII comme source de FVIII, un temps d'incubation de 1 heure, et était définie comme la quantité d'inhibiteur neutralisant 0,75 unité de facteur VIII [8]
- la « nouvelle unité Oxford » prolonge la durée d'incubation à 4 heures et est définie comme la quantité d'inhibiteur neutralisant 0.50 unité de facteur VIII [115]
- l'unité Bethesda a introduit l'usage du plasma normal comme source de facteur VIII, une durée d'incubation de 2 heures, et est définie comme la quantité d'inhibiteur neutralisant 50 % de l'activité facteur VIII contenue dans 1 mL de plasma normal mélangé, volume à volume avec 1 mL du plasma du malade [63] ; cette unité est la plus communément utilisée ; en moyenne les inhibiteurs mesurés en unités Bethesda (UB) donnent des titres qui sont 1,21 fois plus élevés que ceux exprimés en « nouvelle unité Oxford » [4], méthode qui reste encore utilisée par quelques laboratoires.

Selon la réponse à l'injection de concentrés de facteur VIII, les hémophiles avec inhibiteurs sont classés en patients « fort répondeurs » ou « faibles répondeurs ». Schématiquement :

- les patients « forts répondeurs » sont des hémophiles dont le titre de l'inhibiteur s'élève rapidement après apport de facteur VIII, cette élévation débutant 4 à 7 jours après le début de l'exposition et atteignant son maximum 2 à 3 semaines plus tard ; le titre est élevé (en général supérieur à 10 UB, pouvant atteindre plusieurs centaines d'unités) ; en l'absence de nouvelle stimulation ce titre diminue progressivement (en quelques semaines à quelques mois) et peut même devenir indétectable ; ceci ne signifie pas que l'inhibiteur a disparu car une nouvelle exposition au facteur VIII redéclenchera aussitôt une nouvelle et forte augmentation (réponse anamnétique) ; ces anticorps n'ont pratiquement aucune chance de disparaître spontanément ; ce sont eux qui induisent les plus grandes difficultés thérapeutiques.
- les patients « faibles répondeurs » gardent des titres bas (inférieurs à 10, voire 5 UB) faiblement influencés par l'exposition au facteur VIII ; ces anticorps ne gênent que peu ou pas le traitement substitutif par concentrés de facteur VIII ; une partie d'entre eux disparaît même spontanément (inhibiteurs transitoires) ; la classification en hémophile « faible répondeur » peut cependant n'être que provisoire car certains de ces anticorps détectés primitivement à un titre faible peuvent soudainement s'élever de façon importante classant alors le patient dans le groupe des « forts répondeurs ».

Fréquence

L'apparition d'un inhibiteur est presque l'apanage (90 à 97 % des cas) de l'hémophilie sévère. Dans l'estimation de la fréquence de cette complication il y a lieu de distinguer prévalence et incidence.

- La prévalence est le nombre de patients possédant un inhibiteur dans une population totale d'hémophiles exposés au risque, étudiée à un instant donné ; selon les cas, on peut d'ailleurs ne prendre en considération que ceux ayant effectivement un inhibiteur au moment de l'étude, ou considérer aussi ceux ayant un antécédent validé d'inhibiteur (la première estimation écarte par définition les malades décédés ou ceux ayant développé un inhibiteur transitoire) ; dans ces conditions, la prévalence des inhibiteurs anti-FVIII dans l'hémophilie A varie, selon les études, entre 4 et 18 % (tableau VI)
- L'incidence est le nombre de nouveaux cas d'inhibiteurs apparaissant durant une période donnée dans une population d'hémophiles suivis de façon rétrospective ou prospective ; une large fourchette de valeurs allant de 2 à 52 % est citée dans la littérature, variant selon le type d'études (rétrospective ou prospective), les antécédents transfusionnels des patients (antérieurement traités ou non traités), le taux limite de FVIII définissant l'hémophilie sévère (moins de 1, 2, 3,

voire 5 %) la durée de la période d'observation exprimée en « sujet-année » (somme des contributions de chaque patient au recueil des données) ou cumulée en années (6, 10, 25 ans) ou en nombre de jours exposés au produit ; l'incidence des inhibiteurs de type forts-répondeurs (qui sont finalement les plus importants en pratique clinique) a été estimée à 20 % dans une méta-analyse de huit études rétrospectives portant sur 451 hémophiles A sévères traités par des concentrés de pureté intermédiaire [17] ; chez ceux traités par des concentrés de haute pureté ou des produits recombinants, cette incidence varie de 8 à 29 %, (tableau VII) ; la proportion des forts-répondeurs est diversement appréciée sur des effectifs qui restent faibles.

Circonstances d'apparition, facteurs prédisposants

L'apparition d'un inhibiteur est un phénomène précoce dans le cours de l'évolution de la maladie. Comme l'a montré Gill [48], 28 % des patients ayant un inhibiteur l'ont développé avant l'âge de 5 ans, 46 % avant l'âge de 10 ans et 66 % avant l'âge de 20 ans. Le nombre de jours d'exposition au facteur VIII ou JCPA (pour : journées cumulées de présence de l'antigène) apparaît être un élément important. La durée moyenne de traitement précédant l'apparition d'un inhibiteur est de 9 JCPA avec des valeurs identiques observées en cas d'utilisation de concentrés de pureté intermédiaire ou de concentrés recombinants [14]. L'incidence cumulative est de 22 % à 100 JCPA dans une étude rétrospective portant sur des patients traités par des produits de pureté intermédiaire [30] et de l'ordre de 36 % à 25 JCPA dans deux études portant sur des produits recombinants. On peut admettre que la probabilité de développer un inhibiteur après 100 JCPA diminue fortement sans disparaître totalement. Une étude récente montre en effet que 38 % des inhibiteurs nouvellement diagnostiqués en Grande-Bretagne entre 1990 et 1993 concernaient des sujets âgés de plus de 10 ans [26].

Un certain nombre de facteurs prédisposants ont été identifiés.

Facteurs génétiques

La présence d'une large délétion ou d'une mutation faux sens résultant en une anomalie de la chaîne légère du FVIII est associée à un risque accru de développer un inhibiteur [142] ; de la même façon, le remaniement de l'intron 22 observé dans 50 % des cas d'hémophilie A sévère semble aussi associé à un risque particulier. Dans une série récente portant sur 106 patients dont 27 avec inhibiteur, la présence d'un inhibiteur est constatée dans 37,5 % des cas des malades porteurs de la mutation intron 22, contre 16 % chez les sujets non porteurs [140].

La fratrie d'un patient possédant un inhibiteur a deux fois plus de risques de développer un inhibiteur. Cependant, il existe de nombreux exemples de discordance relative à la présence d'un inhibiteur entre frères possédant le même défaut génétique, montrant que d'autres facteurs, contrôlant par exemple la réponse immunitaire, sont importants. Jusqu'à présent les recherches d'associations entre antigènes HLA de classe I ou II et inhibiteur sont restées négatives. Les études restent limitées sur des groupes disparates. D'autres études sont en cours sur des groupes plus homogènes de patients (présence de la mutation intron 22) et il semble que des associations au génotype HLA classe II aient été retrouvées, ceci restant à confirmer.

Enfin les sujets de race noire présentent indéniablement une susceptibilité accrue à développer des inhibiteurs.

Caractéristiques du produit antihémophilique

La démonstration formelle de l'implication d'un concentré de facteur VIII dans le développement d'inhibiteurs a été apportée après l'introduction en Hollande et en Belgique d'un concentré de facteur VIII de pureté intermédiaire ayant subi une étape de pasteurisation (10 heures à 60°C). Ce concentré, introduit dans les deux pays en 1990, induisait en quelques mois une nette augmentation de l'incidence des inhibiteurs chez des patients déjà multitransfusés. Ces inhibiteurs disparaissaient rapidement après arrêt de l'utilisation du produit chez les patients, différent en cela de l'évolution habituellement constatée chez les hémophiles avec inhibiteur. Il était supposé que le processus de pasteurisation avait induit la formation de néoantigènes. Ultérieurement, un autre concentré de FVIII de haute pureté préparé par chromatographie échangeuse d'ions, inactivé par solvant détergent et soumis à une deuxième étape d'inactivation virale par chauffage à 60°C était aussi associé à l'apparition d'inhibiteurs chez des hémophiles antérieurement traités [107]. Ceci souligne la possibilité de modifier le pouvoir antigénique de la molécule de facteur VIII lorsque celle-ci a été soumise à certains procédés physiques ou chimiques introduits à visée d'inactivation virale.

La question de savoir si les concentrés de facteur VIII recombinants sont associés à une augmentation de l'incidence des inhibiteurs demeure extrêmement débattue. Il est vrai que les premiers résultats de suivi prospectif de jeunes enfants jamais antérieurement traités (*previously untreated patients* ou PUP), ne recevant au long cours que le produit faisant l'objet de l'étude, avaient montré une incidence d'inhibiteurs plus élevée avec les concentrés recombinants par rapport aux produits plasmatiques (tableau VII). Ces résultats doivent tenir compte de la périodicité de recherche des inhibiteurs, en général plus rapprochée dans les études portant sur les produits recombinants comparativement à celles effectuées avec les produits plasmatiques. Ceci pourrait expliquer une sous-estimation de l'incidence des inhibiteurs avec ces derniers, d'autant que de nombreux anticorps détectés précocement chez l'enfant sont de titre faible ou transitoires. Inversement les études menées avec les produits recombinants ont inclus des hémophiles sévères définis par un taux de FVIII inférieur ou égal à 2 % et non inférieur à 1 %, ce qui pourrait conduire à sous-estimer la fréquence du phénomène avec ces produits puisque les hémophiles ayant 1 à 2 % ont a priori moins de risque de développer un inhibiteur que ceux ayant moins de 1 %. Au total, il persiste une incertitude quant à l'appréciation réelle des risques d'inhibiteurs associés aux concentrés de FVIII recombinants comparés aux produits plasmatiques, ce qui justifie la poursuite de registres comparatifs prospectifs.

Inhibiteur anti-FIX

La survenue d'un anticorps anti-FIX en cas d'hémophilie B est environ cinq fois moins fréquente que celle d'un anti-FVIII en cas d'hémophilie A. La prévalence est de 1,5 à 2 % (tableau VI) ou 4 % dans les formes sévères. Les raisons de cette différence sont probablement multiples, incluant la taille réduite du FIX (55 kDa), la plus forte proportion de sujets CRM+. Le risque de développer un antifacteur IX est fortement corrélé à l'absence de FIX : Ag (CRM-), la présence de délétions étendues ou de mutations non-sens [44].

Les anticorps anti-FIX sont des IgG à chaînes légères kappa ou lambda, majoritairement de type IgG4, associés ou non à des

IgG [103]. Habituellement donc, les anticorps anti-FIX ne fixent pas le complément. L'identification des épitopes reconnus par les inhibiteurs est moins bien avancée qu'avec les anti-FVIII du fait de leur plus grande rareté. Il semble néanmoins qu'un site privilégié de reconnaissance corresponde au peptide d'activation du FIX, suggérant un effet inhibiteur par blocage de l'activation par le facteur XIa ou VIIa [136]. Il a également été montré chez plusieurs malades la formation de complexes immuns entre l'anticorps et le FIX : Ag résultant selon les cas en une demi-vie du FIX : Ag supérieure [52] ou équivalente [94] à celle du FIX : C, selon la neutralisation ou non du site actif de la molécule par l'anticorps. Un allongement de la demi-vie du FIX : Ag peut ainsi constituer un argument indirect de l'existence d'un anticorps anti-FIX en évoquant la présence de complexes immuns non éliminés par le système réticuloendothélial.

Récemment, il a été mis en évidence la survenue de manifestations anaphylactiques, parfois sévères, après injection de FIX contemporaine de l'apparition d'un inhibiteur anti-FIX. Certaines de ces réactions paraissent être en relation avec la présence d'IgE. Dans d'autres cas, l'anticorps anti-FIX semble capable de fixer le complément [144]. Il a été décrit chez d'autres patients l'apparition d'un syndrome néphrotique plusieurs mois après l'induction d'une tolérance immune par facteur IX. Ces manifestations seraient donc en rapport avec des caractéristiques physicochimiques tout à fait particulières de certains inhibiteurs anti-FIX. Il a été proposé de ce fait d'administrer les premières injections de FIX chez l'enfant hémophile B sévère en hospitalisation (jusqu'aux 10 à 20 premiers JCPA) de façon à pouvoir prendre en charge en urgence ce type de manifestations. Les anticorps anti-FIX sont détectés et titrés selon les mêmes méthodes que les anticorps anti-FVIII. Ils ont toutefois une cinétique d'inactivation plus rapide que celle des anti-FVIII, avec un maximum d'activité atteint en 15 à 30 minutes.

Traitement d'un hémophile avec anticoagulant circulant

Le traitement doit être envisagé selon deux aspects :

- le traitement des accidents hémorragiques aigus ;
- le traitement à long terme, c'est-à-dire l'éradication de l'anticorps.

Traitement des épisodes hémorragiques aigus

Selon les situations, plusieurs solutions sont envisageables.

Augmenter les taux de FVIII ou FIX

La correction du déficit en facteur VIII ou IX par transfusion des concentrés correspondants reste le mode de traitement le plus efficace des hémorragies chez l'hémophile. Il est possible dans certaines situations de saturer l'anticorps en augmentant la dose de FVIII ou de FIX. Selon les cas ceci peut être réalisé de diverses manières.

Par injection de concentrés de FVIII ou FIX standard

Ce traitement peut être mis en oeuvre chez l'hémophile dont l'inhibiteur est de titre faible (moins de 10 UB) en tenant compte de la masse plasmatique, du titre de l'inhibiteur, de la concentration en FVIII ou FIX souhaitée. Le traitement peut être poursuivi par injections discontinues ou en perfusion continue. La limite de la méthode est représentée par le volume à injecter et la rapidité de la réponse anamnétique. Au-delà de 10 UB, surtout en phase anamnétique, il devient quasiment impossible d'obtenir un taux hémostatique de FVIII ou FIX, même en transfusant des quantités importantes de FVIII ou FIX, quel que soit le type de concentré. Ce traitement s'applique donc essentiellement aux hémophiles de type faible répondeur.

Par injection de facteur VIII porcin

Les inhibiteurs anti-FVIII ont une relative spécificité d'espèce. Dans l'hémophilie A, le taux de réactivité croisée des inhibiteurs anti-FVIII humain vis-à-vis du FVIII de porc est d'environ 25 à 30 %, même si des fourchettes beaucoup plus larges allant de 0 à 75 % peuvent être observées. Cette faible réactivité croisée a justifié la préparation de concentrés de FVIII porcin. Les premières préparations élaborées dans les années 1950-1960 étaient souvent mal tolérées. Le concentré de FVIII porcin actuellement disponible (Hyate C, Speywood Laboratories, UK) préparé par chromatographie d'adsorption sur polyélectrolytes est une fraction hautement purifiée [65]. Son activité spécifique est de l'ordre de 140 U/mg. Il contient peu de wvf qui était le principal facteur des thrombopénies observées chez les malades traités avec les premiers concentrés porcins. Le produit est dans l'ensemble bien toléré à quelques exceptions près. Le principal avantage du FVIII porcin est d'induire des taux de FVIII mesurables corrélés à l'efficacité clinique. Les doses varient de 20 à 100 U/kg selon le titre de l'anti-FVIII mesuré vis-à-vis du FVIII porcin ou à défaut selon celui de l'inhibiteur anti-FVIII humain. Cependant, une réponse anamnétique survient dans les 7 à 14 jours avec une élévation simultanée du titre de l'inhibiteur vis-à-vis du facteur VIII humain et porcin, rendant dès lors impossible la poursuite du traitement. Malgré la faible probabilité de transmission d'agents infectieux porcins, l'absence de procédé d'inactivation virale incorporé au procédé de fabrication de ce produit incite cependant à limiter l'indication du facteur VIII de porc au traitement des hémorragies associées à un risque vital.

Epurier ou bloquer l'anticorps

Le but est de diminuer rapidement la concentration en anticorps de façon à rendre momentanément son efficacité au traitement substitutif par concentrés de FVIII ou FIX. Deux procédés sont envisageables.

Epuration extracorporelle

Les techniques de plasmaphérèse ou d'échanges plasmatiques ont été utilisées pour tenter de baisser rapidement le taux des anticorps. Il faut épurer 40 mL de plasma/ kg pour espérer faire baisser de 50 % le titre de l'anticorps. L'échange plasmatique doit être répété tous les jours ou tous les 3 jours, durant 3 à 5 jours, en administrant le FVIII immédiatement après l'échange. Malheureusement, le procédé est peu efficace, surtout chez l'hémophile fort répondeur en période de réponse anamnétique, car les IgG nouvellement synthétisées s'accumulent rapidement. En outre l'état veineux et hémodynamique du patient peut

représenter un facteur limitant.

Le procédé a été amélioré par l'introduction de l'adsorption sur colonne de protéine A. Le plasma traverse une colonne de billes d'agarose couvertes de protéine A (Immunsorba Citem 10, Excorim, Suède) retenant sélectivement les IgG (sauf IgG3) et diminuant de 65 à 95 % le titre de l'anticorps anti-FVIII ou anti-FIX [101]. L'avantage de la méthode est de pouvoir traiter un volume important de plasma en un temps relativement bref. Il s'agit cependant d'une méthode onéreuse, nécessitant une équipe entraînée.

Injection d'immunoglobulines par voie intraveineuse

Le traitement par Ig intraveineuses (Ig IV) à fortes doses a surtout été proposé dans le traitement des autoanticorps anti-FVIII avec deux modes d'action possibles : la présence d'anticorps anti-idiotypes et un effet régulateur sur la synthèse des anticorps. Il a néanmoins été suggéré que les alloanticorps développés chez les hémophiles pouvaient aussi être sensibles à l'effet des anticorps anti-idiotypes contenus dans les Ig normales [121]. Cependant, on constate en règle générale que les Ig IV administrées seules sont peu efficaces sur les anticoagulants circulants développés par les hémophiles [135]. Utilisées en association avec le cyclophosphamide et des doses massives de FVIII ou de FIX, les Ig IV constituent un élément important de certains protocoles de tolérance immune comme le protocole de Malmö [100].

Court-circuiter le FVIII ou FIX

Lorsque le titre de l'anticoagulant circulant est tel qu'il est impossible d'élever de façon suffisante le taux de FVIII ou de FIX dans la circulation, il faut avoir recours à d'autres approches thérapeutiques visant à activer la coagulation par d'autres voies que celle passant par les facteurs anti-hémophiliques VIII et IX (effet *bypass*). Un certain nombre de fractions hémostatiques dites « activées » répondent à ces objectifs.

Complexes prothrombiques activés

Les PPSB sont des fractions plasmatiques contenant les facteurs K vitaminodépendants, préparées initialement à l'intention des hémophiles B. Il avait été très tôt observé que les PPSB pouvaient avoir une certaine efficacité dans le traitement des hémorragies des hémophiles A, sans modifier le taux de FVIII. Ultérieurement Lusher et al rapportaient qu'une seule injection de PPSB à la dose de 75 U/kg était efficace dans 50 % des épisodes hémorragiques mineurs des hémophiles A avec inhibiteur, alors que l'albumine n'était efficace que dans 25 % des cas [83].

Durant leur fabrication, les PPSB, peuvent se trouver, volontairement ou non, activés. Dans les années 1970, deux PPSB activés ont ainsi été mis au point : le Feiba® (Immuno) et l'Autoplex® (Baxter). Il s'agit de PPSB contenant plus ou moins de formes activées de certains facteurs de la coagulation (en particulier facteurs IIa, VIIa, IXa) et des phospholipides. De ce fait d'ailleurs, ces fractions ont un net pouvoir thrombogénique observé in vitro dans des tests classiques comme le test de Wessler (modèle de thrombogénicité chez le lapin avec stase veineuse). Le Feiba® est inactivé par chauffage à la vapeur, l'Autoplex® par chauffage 144 heures à 60°.

L'efficacité de ces fractions activées a été comparée à celle de PPSB classiques dans deux études randomisées. Le Feiba® s'est avéré légèrement plus efficace que le PPSB (64 % contre 52 %) [132] alors qu'aucune différence significative n'était notée entre Autoplex® et PPSB [81]. En réalité, l'évaluation objective de l'action de ces produits reste difficile, d'autant qu'il n'existe aucun critère biologique de leur efficacité. Ceci explique probablement le faible nombre de cas rapportés d'interventions chirurgicales majeures sous couvert d'un traitement par Feiba® ou Autoplex®. Nul doute cependant que les fractions activées n'aient permis de contrôler nombre d'épisodes hémorragiques sévères.

Les doses préconisées sont indépendantes du titre de l'inhibiteur et vont de 25 à 100 U/kg selon la gravité de l'hémorragie (en général 70 U/kg toutes les 6 à 12 heures). Il est recommandé de ne pas dépasser une dose journalière de Feiba® de 200 U/kg. Il n'y a pas de test biologique corrélé à l'efficacité clinique. En cas d'administrations répétées du produit, il est préconisé de rechercher systématiquement des marqueurs biologiques de CIVD (fibrinogène, D Dimères, plaquettes...) car plusieurs cas de CIVD ont été signalés dans ces circonstances. L'usage simultané d'antifibrinolytiques est pour cette raison contre-indiqué. Il existe aussi dans la littérature un certain nombre d'observations d'infarctus du myocarde survenus au décours d'un traitement en général prolongé ou à fortes doses par fractions activées. L'usage de ces produits doit donc être limité en cas d'insuffisance hépatocellulaire ou d'antécédents thrombotiques.

Les fractions activées déterminent dans environ 15 % des cas d'hémophilie A une réponse anamnétique liée à la présence de traces de FVIII : Ag dans les préparations. Des chiffres très variables, allant de 5 à 31 % des cas, sont cependant cités avec le Feiba®. Le risque est accru en cas d'injections répétées [70]. Parfois cependant le titre de l'anticorps diminue si le traitement est poursuivi [98]. Bien évidemment, le Feiba® relance la production d'anticorps anti-FIX s'il est utilisé chez l'hémophile B.

Facteur VII activé (FVIIa)

Le FVIIa complexé au facteur tissulaire (FT) active directement le facteur X indépendamment de la présence des facteurs VIII et IX. Le FT n'étant exprimé qu'au sein de tissus lésés, ceci limite l'hémostase à un phénomène local et minimise les risques d'activation systémique de la coagulation. Les premières observations d'hémophiles avec inhibiteur traités avec succès par le FVIIa datent de 1983 [58]. Il s'agissait primitivement de FVIIa plasmatique. Par la suite, un concentré de FVIIa recombinant était préparé. Actuellement, deux types de concentré de FVIIa sont disponibles en France.

- Acset® est un concentré de FVIIa plasmatique (5 000 U/10 mL) préparé par le LFB ; le FVII est isolé du cryosurnageant par plusieurs étapes de chromatographie au cours desquelles le FVII s'active spontanément ; une étape d'inactivation virale par solvant-détergent (SD) est incorporée au processus ; l'AS (avant addition d'albumine) est de plus de 100 U/mg ; les facteurs II, IX et X ne sont présents qu'à l'état de traces ; il n'y a pas de FVIII : Ag (donc pas de relance anamnétique) ; la demi-vie du FVIIa est de 2 heures à 2 heures 30 ; les doses préconisées vont de deux injections de 150 U/kg à 4 heures d'intervalle jusqu'à 300 U/kg trois à six fois par jour selon l'importance de l'hémorragie et la précocité de la mise en oeuvre du traitement ; l'expérience clinique de ce produit demeure cependant limitée.

- NovoSeven® est un concentré de FVIIa recombinant produit par la firme NovoNordisk ; les cellules BHK dans lesquelles le gène du FVII humain a été introduit produisent le FVII purifié ensuite par plusieurs étapes de chromatographie au cours desquelles la molécule s'active spontanément [139] ; le FVIIa est stabilisé par le chlorure de calcium sans aucun ajout de protéine humaine ; l'AS est de 50 kU/mg ; le produit est très concentré et s'administre sous un faible volume ; le taux de récupération est de 45 % et la demi-vie de 2,5 à 2,8 heures [75] ; la posologie conseillée (quel que soit le titre de l'anticorps anti-FVIII ou anti-FIX) est de 60 à 120 µg (3 à 6 kU) par kg administré en bolus toutes les 2 à 3 heures puis toutes les 4 à 12 heures ; le traitement est surveillé biologiquement par le temps de Quick, qui doit se raccourcir à des valeurs comprises entre 7 et 8 secondes, ce qui correspond à une concentration de FVII : C d'au moins 6 U/mL ; l'efficacité a fait l'objet d'études extensives menées en Europe, aux Etats-Unis, au Japon : le traitement est globalement efficace dans 70 à 90 % des épisodes (accidents mineurs ou sévères) avec un nombre variable d'injections selon les situations ; un certain nombre d'interventions chirurgicales majeures, notamment de la chirurgie orthopédique, ont pu être réalisées ; il n'y a pas de relance anamnétique des inhibiteurs anti-FVIII ou anti-FIX ; le risque de CIVD apparaît particulièrement faible, ce qui autorise de ce fait l'administration simultanée d'un traitement antifibrinolytique ; enfin la sécurité virale, s'agissant d'un produit recombinant dénué de toute protéine humaine est excellente ; l'inconvénient de son utilisation est lié à sa courte durée de vie qui oblige à des injections répétées toutes les 2 à 3 heures ; l'administration pourrait cependant se faire en continu [126].

Eradication de l'anticorps

La meilleure solution thérapeutique pour l'hémophile avec inhibiteur serait de perdre son anticoagulant circulant et de pouvoir à nouveau être traité à long terme de façon conventionnelle par les concentrés de FVIII ou FIX. Diverses solutions thérapeutiques ont été proposées pour obtenir la disparition de l'anticorps.

Traitement immunosuppresseur

L'efficacité du traitement par Ig IV a déjà été discutée plus haut. Les médicaments immunosuppresseurs - corticostéroïdes, cyclophosphamide, azathioprine -, constituent un traitement de choix en cas d'autoanticorps anti-FVII vis-à-vis desquels ils s'avèrent particulièrement efficaces. à l'inverse, ces thérapeutiques sont peu efficaces dans le traitement des inhibiteurs développés chez les hémophiles, du moins lorsqu'elles sont utilisées seules. Leur administration simultanée systématique lors des injections de FVIII ou FIX pourrait sans doute réduire l'ampleur de la réponse anamnétique, mais cette approche reste théorique.

Induction d'un état de tolérance immune

Les premières tentatives d'induction d'un état de tolérance immune (TI) datent de 1970 et sont restées connues sous le nom de protocole de Bonn [12]. Ce protocole comporte deux étapes : dans la première, FVIII (100 U/kg) et Feiba® (40-60 U/kg) sont injectés toutes les 12 heures jusqu'à ce que le titre de l'inhibiteur soit inférieur à 2 UB ; dans la deuxième, le FVIII (150 U/kg) est injecté tous les jours jusqu'à disparition de l'anticorps. Sur une série de 21 malades traités, on constatait la disparition de l'anticorps chez 15 d'entre eux dans des délais variant entre 16,5 et 38 mois. Ce protocole se révélant particulièrement contraignant et onéreux, d'autres protocoles ont été proposés que l'on peut classer, selon la dose (forte, intermédiaire ou faible) en trois groupes.

Traitements de TI à fortes doses

L'un des plus classiques reste le protocole de Malmö [100] : les inhibiteurs de plus de 10 UB sont d'abord épurés sur colonne de protéine A ; puis le cyclophosphamide est administré par voie IV durant 2 jours (12-15 mg/kg) puis oralement (2-3 mg/kg) durant 8 à 10 jours ; le FVIII (ou FIX) est injecté tous les jours (en une ou deux injections) pour maintenir le taux de FVIII ou de FIX à des valeurs de 40-100 % durant 2 à 3 semaines ; des Ig IV sont injectées (0,4g/kg/j) du 4^e au 9^e jour ; après la disparition de l'anticorps, le FVIII ou FIX est apporté en traitement prophylactique deux à trois fois par semaine.

Le succès est obtenu dans 80 % des cas en 1 mois approximativement. Le traitement est applicable aux hémophiles A et B. D'autres protocoles utilisent des versions simplifiées basées sur l'apport quotidien de doses de FVIII ou de FIX de 100 à 300 U/kg.

Traitements de TI à doses intermédiaires

Ces protocoles utilisent des doses de FVIII ou FIX de l'ordre de 50 U/kg tous les jours avec [5] ou sans [39] corticothérapie associée (0,5 mg/kg/j durant 3 semaines). Le taux de succès est de l'ordre de 75 % en 1 à 10 mois.

Traitements de TI à faibles doses

Dans un premier temps, de fortes doses de FVIII sont injectées pour saturer l'anticorps, puis des doses de l'ordre de 25 U/kg sont injectées deux à trois fois par semaine. Le taux de succès est supérieur à 75 % en 1 à 24 mois [143].

L'analyse des données extraites du registre international des TI montre que deux paramètres sont associés aux taux les plus élevés de succès :

- l'utilisation de fortes doses de FVIII (≥ 100 U/kg/j) ;
- un titre faible d'inhibiteur (<10 UB) au début du traitement [91]. Il apparaît donc important de débiter ces traitements le plus tôt possible après la découverte de l'anticorps. Le mécanisme d'instauration d'un état de TI n'est pas vraiment connu.

On dispose d'assez peu de données concernant les résultats de protocoles de tolérance immune entrepris chez les hémophiles B car cette situation est plus rare. Dans le cas particulier des inhibiteurs anti-FIX associés à des réactions anaphylactiques mentionné précédemment, on souligne en règle générale le taux élevé d'échec des protocoles de tolérance immune entrepris

après désensibilisation [\[144\]](#). Dans cette circonstance, il faut privilégier l'usage du facteur VIIa.

Haut de page - Plan de l'article

► CONCLUSION

L'hémophilie reste une pathologie grave de la coagulation. Il y a des espoirs certains d'améliorer au moins la situation des patients atteints de formes sévères par la thérapie génique mais pendant longtemps encore le traitement substitutif s'imposera comme la solution thérapeutique principale, sinon exclusive. Les produits antihémophiliques ont, en particulier depuis la dernière décennie, fait l'objet d'améliorations considérables en termes de commodité d'utilisation et de sécurité. On peut d'ailleurs espérer que ces améliorations concerneront au fil des ans davantage de patients, car à l'échelon de la planète la majorité des hémophiles ne bénéficient pas à l'heure actuelle des progrès de ces technologies très onéreuses. Pour les autres, la vigilance reste de mise et l'usage de ces produits ne peut en aucune façon être banalisé. On ne peut exclure que de nouveaux agents infectieux soient identifiés. La survenue d'inhibiteurs constitue aussi l'une des plus préoccupantes complications de ce traitement. Ces problèmes justifient la poursuite d'études prospectives du type de celles engagées en France par le Suivi thérapeutique national mis en place par l'Agence du médicament avec la participation de l'Inserm pour tenter d'évaluer à long terme les avantages et inconvénients des différents concentrés.

L'hémophile, en particulier celui atteint d'une forme sévère ou modérée, est justiciable sa vie durant d'une surveillance clinique et biologique attentive. Cette surveillance requiert la participation de multiples intervenants médicaux et non médicaux, dont l'action doit être coordonnée par une structure centrale, du type des centres régionaux de traitement de l'hémophilie créés en 1989. Enfin la participation du malade même à son destin reste irremplaçable dans ce type de pathologie.

► Références

- [1] Addiego JE, Gomperts E, Liu SL, Bailey P, Courter SG, Lee ML, et al. Treatment of hemophilia A with a highly purified factor VIII concentrate prepared by anti-FVIII :C immunoaffinity chromatography. *Thromb Haemost* 1992 ; 67 : 19-27
- [2] Addiego JE, Kasper C, Abildgaard C, Hilgartner M, Lusher J, Glader B, et al. Frequency of inhibitor development in haemophiliacs treated with low-purity factor VIII. *Lancet* 1993 ; 2 : 462-464 [\[crossref\]](#)
- [3] Allain JP Prevalence of HTLV-III/LAV antibodies in patients with hemophilia and in their sexual partners in France. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 517-518
- [4] Austen DE, Lechner K, Rizza CR, Rhymes IL A comparison of the Bethesda and new Oxford methods of factor VIII antibody assay. *Thromb Haemost* 1982 ; 47 : 72-75
- [5] Aznar JA, Jorquera JL, Pecro A, Garcia I The importance of corticoids added to continued treatment with factor VIII concentrates in the suppression of inhibitors in hemophiliacs. *Thromb Haemost* 1984 ; 51 : 217-221
- [6] Berntorp E Impact of replacement therapy on the evolution of HIV infection in hemophiliacs. *Thromb Haemost* 1994 ; 71 : 678-683
- [7] Bertina RM. Factor IX variants. In : Bloom AL, Thomas DP eds. Haemostasis and thrombosis. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1987 : 437-441
- [8] Biggs R, Bidwell E A method for the study of antihaemophilic globulin inhibitors with reference to six cases. *Br J Haematol* 1959 ; 5 : 379-395 [\[crossref\]](#)
- [9] Björkman S, Carlsson M The pharmacokinetics of factor VIII and factor IX : methodology, pitfalls and applications. *Haemophilia* 1997 ; 3 : 1-8
- [10] Bloom AL Progress in the clinical management of haemophilia. *Thromb Haemost* 1991 ; 66 : 166-177
- [11] Bontempo FA, Lewis JH, Gorenc TJ, Spero JA, Ragni MV, Scott JP, et al. Liver transplantation in hemophilia A. *Blood* 1987 ; 68 : 1721-1724
- [12] Brackmann HH Induced immune tolerance in factor VIII inhibitor patients. *Prog Clin Biol Res* 1986 ; 150 : 181-195
- [13] Brackmann HH, Egli H Acute hepatitis B infection after treatment with heat inactivated factor VIII concentrate. *Lancet* 1988 ; 1 : 967 [\[crossref\]](#)
- [14] Bray GL, Gomperts ED, Courter S, et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate) - safety, efficacy and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. *Blood* 1994 ; 83 : 2428-2435
- [15] Briët E Factor IX inhibitors in haemophilia B patients : their incidence and prospects for development with high-purity factor IX products. *Blood Coag Fibrinol* 1991 ; 2 : 47-50
- [16] Briët E, Bertina RM, Tilbury NH, Van Veltkamp JJ Haemophilia B Leyden. A sex-linked hereditary disorder that improves after puberty. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 788-790
- [17] Briët E, Rosendaal FR, Kreuz W, et al. High titer inhibitors in severe haemophilia A : a meta analyse based on eight long-term follow up studies concerning inhibitors associated with crude or intermediate purity factor VIII products. *Thromb Haemost* 1994 ; 72 : 162-164
- [18] Brown DC Adverse events reported in association with the use of monoclonal antibody purified factor VIIIc- Monoclote. *Semin Hematol* 1990 ; 27 (suppl 2) : 16-17 [\[crossref\]](#)
- [19] Burnouf T, Burnouf-Radosevich M, Huart JJ, Goudemand M A highly purified factor VIII :C concentrate prepared from cryoprecipitate by ion-exchange chromatography. *Vox Sang* 1991 ; 60 : 8-15
- [20] Burnouf T, Michalski C, Goudemand M, Huart JJ Properties of a highly purified human plasma factor IX :C therapeutic concentrate prepared by conventional chromatography. *Vox Sang* 1989 ; 57 : 225-232
- [21] Burnouf-Radosevich M, Appourchaux P, Huart JJ, Burnouf T Nanofiltration, a new specific virus elimination method applied to high-purity factor IX and factor XI concentrates. *Vox Sang* 1994 ; 67 : 132-138
- [22] Chavin SI, Siegel DM, Rocco TA, Olson JP Acute myocardial infarction during treatment with an activated prothrombin complex concentrate in a patient with factor VIII deficiency and a factor VIII inhibitor. *Am J Med* 1988 ; 85 : 245-249 [\[crossref\]](#)
- [23] Chemello L, Alberti A, Rose K, Simmonds P Hepatitis C serotype and response to interferon therapy. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 143-147 [\[crossref\]](#)
- [24] Choo KH, Gould KG, Rees DG, Brownlee GG Molecular cloning of the gene for human antihaemophilic factor IX. *Nature* 1982 ; 299 : 178-180 [\[crossref\]](#)
- [25] Chrob TL, Holman RC, Strine TW, Clarke MJ, Evatt BL Changes in longevity and causes of death among persons with hemophilia A. *Am J Hematol* 1994 ; 45 : 112-121
- [26] Colvin BT, Hay CR, Hill FG, Preston FE The incidence of factor VIII inhibitor in the United Kingdom, 1990-1993. *Br J Haematol* 1995 ; 89 : 908-910
- [27] Coumeau E, Peynet J, Harzic M, et al. Infection sévère à parvovirus B19 chez un enfant hémophile A immunocompétent. *Arch Pediatr* 1996 ; 3 : 35-39
- [28] Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Dolin PJ, Spooner RJ, Rizza CR Mortality before and after HIV infection in the complete UK population of haemophiliacs. *Nature* 1995 ; 377 : 79-82 [\[crossref\]](#)

- [29] De Biasi R, Rocino A, Miraglia E, Mastrullo L, Quirino AA The impact of very high purity Factor VIII concentrate on the immune system of human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs : a randomised, prospective, two-year comparison with an intermediate purity concentrate. *Blood* 1991 ; 78 : 1919-1922
- [30] De Biasi R, Rocino A, Papa ML, Salerno E, Mastrullo L, De Biasi D Incidence of factor VIII inhibitor development in haemophilia A patients treated with less pure plasma derived concentrates. *Thromb Haemost* 1994 ; 71 : 544-547
- [31] De Tezanos PM, Fernandez J, Bianco Perez Update of 156 episodes of central nervous system bleeding in hemophiliacs. *Haemostasis* 1992 ; 22 : 159-167
- [32] Dietrich SL, Mosley JW, Lusher JM Transmission of human immunodeficiency virus type 1 by dry-heated clotting factor concentrates. *Vox Sang* 1990 ; 59 : 129-135
- [33] Dormont D. Les agents transmissibles non conventionnels (prions). In : Lefrère JJ ed. Les virus transmissibles par le sang. London : John Libbey Eurotext, 1996 : 219-232
- [34] Duncan EM, Doncan BM, Tunbridge LJ, Lloyd JV Familial discrepancy between the one-stage and the two-stage factor VIII methods in a subgroup of patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 1994 ; 87 : 846-848 [\[crossref\]](#)
- [35] Eaton DL, Wood WI, Eaton D, Hass PE, Hollingshead P, Wion K , et al. Construction and characterisation of an active factor VIII variant lacking the central one-third of the molecule. *Biochemistry* 1986 ; 25 : 8343-8347 [\[crossref\]](#)
- [36] Ehrenforth S, Kreuz W, Scharrer I Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992 ; 1 : 594-598 [\[crossref\]](#)
- [37] Eis-Hübinger AM, Sasowski U, Brackmann HH, Kaiser R, Matz B, Schneeweis KE Parvovirus B19 is frequently present in recombinant coagulation factor VIII products. *Thromb Haemost* 1996 ; 76 : 1120
- [38] Evensen SA, Rollag H Solvent/detergent-treated clotting factors and hepatitis A virus seroconversion. *Lancet* 1993 ; 1 : 971-972 [\[crossref\]](#)
- [39] Ewing NP, Sander NL, Deitrich SL, Kasper CK Induction of immune tolerance to factor VIII in haemophiliacs with inhibitors. *JAMA* 1988 ; 259 : 65-68
- [40] Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehmann WC, Quan S, Goedert JJ Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs : effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophilic Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993 ; 6 : 602-610
- [41] Gerritzen A, Schneeweis KE, Brackmann HH Acute hepatitis A in haemophiliacs. *Lancet* 1992 ; 2 : 1231-1232 [\[crossref\]](#)
- [42] Gerritzen A, Scholt B, Kaiser R, Schneeweis KE, Brackmann HH, Oldenburg J Acute hepatitis C in haemophiliacs due to « virus-inactivated » clotting factor concentrates. *Thromb Haemost* 1992 ; 68 : 781
- [43] Giannelli F, Choo KH, Rees DJ, Boyd Y, Rizza CR, Brownlee CG Gene deletions in patients with haemophilia B and anti-factor IX antibodies. *Nature* 1983 ; 303 : 181-182 [\[crossref\]](#)
- [44] Giannelli F, Green PM The molecular basis of haemophilia A and B. *Baillieres Clin Haematol* 1996 ; 9 : 211-228 [\[crossref\]](#)
- [45] Giannelli F, Green PM, Sommer SS , et al. Haemophilia B : database of point mutations and short additions and deletions. *Nucleic Acids Res* 1994 ; 22 : 3534-3546
- [46] Giddings JC, Bloom AL, Kelly MA, Spratt HC Human factor IX inhibitors : immunochemical characteristics and treatment with activated concentrates. *Clin Lab Haematol* 1983 ; 5 : 165-175
- [47] Gilbert MS, Krel I, Hermann G. The hemophilic pseudotumor. In : Hilgartner M, Pochedly C eds. Hemophilia in the child and adult. New York : Raven Press, 1989 : 149-160
- [48] Gill FM The natural history of factor VIII inhibitors in patients with haemophilia A. *Prog Clin Biol Res* 1984 ; 150 : 19-29 [\[crossref\]](#)
- [49] Girodon E, Ghanem N, Goossens M Les bases moléculaires de l'hémophilie A : possibilités actuelles du diagnostic et du conseil génétique. *Hematologie* 1996 ; 2 : 7-15
- [50] Gitschier J, Wood WI, Goralka TM Characterization of the human FVIII gene. *Nature* 1984 ; 312 : 326-330 [\[crossref\]](#)
- [51] Goedert JJ, Kessler CM, Aledort LM, Biggar RJ, Andes WA, Whitr GC , et al. A prospective study of human immunodeficiency virus type 1 infection and the development of AIDS in subjects with hemophilia. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 1141-1148
- [52] Goodnight SH, Britell CW, Wuepper KD, Osterud B Circulating factor IX antigen-inhibitor complexes in haemophilia B following infusion of a factor IX concentrate. *Thromb Haemost* 1979 ; 53 : 93-103
- [53] Goudemand J, Guerois C, Rothschild C, Rafowicz A, Horellou MH. Desmopressine et hémophilie. *Sang Thromb Vaiss* 1995 ; (n°spécial) : 37-42
- [54] Goudemand J, Parquet A, D'Oiron R Hepatitis A in French hemophiliacs. *Vox Sang* 1994 ; 67 (suppl 1) : 9-13
- [55] Griffith M Ultrapure factor VIII produced by anti FVIII :C immunoaffinity chromatography and solvent detergent viral inactivation. Characterization of the method M process and hemofil M anti hemophilic factor (human). *Ann Hematol* 1991 ; 63 : 131-137 [\[crossref\]](#)
- [56] Guerois C, Laurian Y, Rothschild C , et al. Incidence of factor VIII inhibitor development in severe haemophilia A patients treated only with one brand of highly purified plasma derived-concentrate. *Thromb Haemost* 1995 ; 73 : 215-218
- [57] Guyot-Drouot MH, Duquesnoy B Arthropathie hémophilique. In: Encycl Med Chir (Ed.) *Appareil Locomoteur*, 14-280-A10 Paris Elsevier: 1996; 1-5. [\[interref\]](#)
- [58] Hedner U, Kiesel W Use of human factor VIIa in the treatment of two haemophilia A patients with high titer inhibitors. *J Clin Invest* 1983 ; 71 : 1836-1841 [\[crossref\]](#)
- [59] Hilgartner M, Aledort L, Andes A, Gill J Efficacy and safety of vapor-heated anti inhibitor coagulant complex in hemophilia patients. *Transfusion* 1990 ; 30 : 626-630
- [60] Hoyer LW Immunochemical properties of factor VIII and factor IX inhibitors. *Blood Coag Fibrinol* 1991 ; 2 : 11-15
- [61] Hrinda ME, Feldman F, Schreiber AB Preclinical characterization of a new pasteurised monoclonal antibody purified factor VIII : c. *Semin Hematol* 1990 ; 27 (suppl 2) : 19-24
- [62] Hrinda ME, Huang C, Tarr GC, Weeks R, Feldman F, Schreiber AB Preclinical studies of a monoclonal antibody-purified factor IX, Monoline TM. *Semin Hematol* 1991 ; 28 (suppl 6) : 6-14
- [63] Kasper CK, Aledort LM, Counts RB , et al. A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh* 1975 ; 34 : 875-876
- [64] Katz J Prevalence of factor IX inhibitors among patients with haemophilia B : results of a large-scale North American survey. *Haemophilia* 1996 ; 2 : 28-31 [\[crossref\]](#)
- [65] Kernoff PB Porcine factor VIII : preparation and use in treatment of inhibitor patients. *Prog Clin Biol Res* 1984 ; 150 : 207-224
- [66] Kleim JP, Bailly E, Schneeweis KE, Brackmann HH, Hammerstein U, Hanfland P , et al. Acute HIV-1 infection in patients with hemophilia B treated with B-propionolactone-UV-inactivated clotting factor. *Thromb Haemost* 1990 ; 64 : 336-337
- [67] Kurachi K, Davie EW Isolation and characterization of a cDNA coding for human factor IX. *PNAS* 1982 ; 79 : 6461-6464 [\[crossref\]](#)
- [68] Lakich D, Kazazian HH, Antonorakis SE, Gitschier J Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A. *Nat Genet* 1993 ; 5 : 236-241 [\[crossref\]](#)
- [69] Larsson SA Life expectancy in Swedish haemophiliacs, 1831-1980. *Br J Haematol* 1985 ; 59 : 593-602 [\[crossref\]](#)
- [70] Laurian Y, Girma JP, Lambert T, Meyer D, Larrieu MJ Incidence of immune response following 102 infusions of Autoplex in 18 hemophilic patients with antibody to factor VIII. *Blood* 1984 ; 63 : 31-41
- [71] Lee CA Management of patients with HIV and/or hepatitis. *Haemophilia* 1995 ; 1 (suppl 1) : 26-34 [\[crossref\]](#)
- [72] Lee CA Hepatitis C virus and haemophilia : the natural history of HCV in haemophilic patients. *Haemophilia* 1995 ; 1 (suppl 4) : 8-12 [\[crossref\]](#)
- [73] Lefrere JJ, Mariotti M, Thauvin M B19 parvovirus DNA in solvent/detergent-treated anti-haemophilia

- concentrates. *Lancet* 1994 ; 1 : 211-212 [\[crossref\]](#)
- [74] Lethagen S, Harris AS, Sjörin E, Nilsson IM Intranasal and intravenous administration of desmopresin : effects on FVIII/vWF, pharmacokinetics and reproducibility. *Thromb Haemost* 1987 ; 58 : 1033-1036
- [75] Lindley CM, Sawyer WF, Macik BG, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant factor VIIa. *Clin Pharmacol* 1994 ; 55 : 638-648
- [76] Ljung R Prenatal diagnosis of haemophilia. *Baillieres Clin Haematol* 1996 ; 9 : 243-257 [\[crossref\]](#)
- [77] Ljung R, Petrini P, Lindgren AC, Tengborn L, Nilsson IM Factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992 ; 1 : 1550 [\[crossref\]](#)
- [78] Lorenzo JJ, Garcia R, Molina R Factor VIII and IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992 ; 1 : 1550-1551
- [79] Lu DR, Zhou JM, Zheng B, et al. Stage-1 clinical trial of gene therapy for haemophilia B. *Sci China* 1993 ; 36 : 1333-1341
- [80] Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, Schwartz RS the Kogenate Pup study group Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with haemophilia A. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 453-459 [\[crossref\]](#)
- [81] Lusher JM, Blatt PM, Penner JA Autoplex versus Proplex : a controlled double blind study of effectiveness in hemophiliacacute;s with inhibitors to factor VIII. *Blood* 1983 ; 62 : 1135-1138
- [82] Lusher JM, Salzman PM the Monoclote study group Viral safety and inhibitor development associated with factor VIII :c ultrapurified from plasma in haemophiliacs previously unexposed to factor VIII concentrates. *Semin Hematol* 1990 ; 27 : 1-7
- [83] Lusher JM, Shapiro SS, Palascak JE, et al. Efficacy of prothrombin-complex concentrates in hemophiliacs with antibodies to factor VIII. *N Engl J Med* 1980 ; 303 : 421-425
- [84] Lyon DJ, Chapman CS, Martin C, Brown KE, Clewley JP, Flower AJ, et al. Symptomatic parvovirus B19 infection and heat -treated factor IX concentrate. *Lancet* 1989 ; 1 : 1085 [\[crossref\]](#)
- [85] McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, Hoyer LW, Rao AV, Lazerson J The natural history of factor VIII :C inhibitors in patients with haemophilia A : a national cooperative study observation on the initial development of factor VIII :C inhibitors. *Blood* 1988 ; 71 : 344-348
- [86] Mannucci PM Outbreak of hepatitis A among italian patients with haemophilia. *Lancet* 1992 ; 1 : 819 [\[crossref\]](#)
- [87] Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (dDAVP). *Br J Haematol* 1992 ; 82 : 87-93 [\[crossref\]](#)
- [88] Mannucci PM, Lusher JM Desmopressin and thrombosis. *Lancet* 1989 ; 2 : 675-676 [\[crossref\]](#)
- [89] Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, Capitanio A DDAVP, a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand's disease. *Lancet* 1977 ; 1 : 869-872 [\[crossref\]](#)
- [90] Mannucci PM, Zanetti AR, Colombo M, Chistolini A, De Biasi R, Musso R, et al. Antibody to hepatitis C virus after a vapor heated factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* 1990 ; 64 : 232-234
- [91] Mariani G, Ghirardini A, Bellocchio R Immune tolerance in hemophilia. Principle results from the International Registry. *Thromb Haemost* 1994 ; 72 : 155-158 [\[crossref\]](#)
- [92] Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, Horozowski H, Heim M, Varon D Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 1992 ; 82 : 729-734 [\[crossref\]](#)
- [93] Mazurier C Von Willebrand disease masquerading as haemophilia A. *Thromb Haemost* 1992 ; 67 : 391-396
- [94] Miller CH, östarvik KH, Hilgartner MW Characterization of an occult inhibitor haemophilia B patient. *Br J Haematol* 1985 ; 61 : 329-338 [\[crossref\]](#)
- [95] Mizon P, Goudemand J, Jude B, Marey A Myocardial infarction after Feiba therapy in a hemophilia B patient with a factor IX inhibitor. *Ann Hematol* 1992 ; 64 : 309-311 [\[crossref\]](#)
- [96] Naylor J, Brinke A, Hassock S, Green PM, Giannelli F Characteristic mRNA abnormality found in half the patients with severe haemophilia A is due to large DNA inversions. *Hum Mol Genet* 1993 ; 2 : 1773-1778
- [97] Negrier C Le traitement de l'hémophilie : des dérivés du plasma à la thérapie génique. *Hematologie* 1996 ; 2 : 17-27
- [98] Negrier C and the French Feiba Study Group. Multicenter retrospective study on the use of Feiba in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. 2nd International Symposium on Inhibitors to coagulation factors. Chapell Hill, 1993
- [99] Nilsson IM, Bernort E, Löfqvist T, Pettersson H Twenty five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992 ; 232 : 25-32
- [100] Nilsson IM, Bernort E, Zettervall O Induction of immunotolerance in patients with haemophilia and antibodies to factor VIII par combined treatment with intravenous IVIg, cyclophosphamide and factor VIII. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 947-950
- [101] Nilsson IM, Sundqvist SB, Freiburghans C. Extracorporeal protein A-Sepharose and specific affinity chromatography for removal of antibodies. In : Factor VIII inhibitors. New York : AR Liss, 1991 : 225-241
- [102] Onwuzurike N, Warriar I, Lusher J Types of bleeding seen during the first 30 months of life in children with severe haemophilia A and B. *Haemophilia* 1996 ; 2 : 137-140
- [103] östarvik KH, Miller CH IgG subclass identification of inhibitors to factor IX in haemophilia B patients. *Br J Haematol* 1988 ; 68 : 451-454
- [104] Pawlotsky JM, Lefrere JJ, Dhumeaux D, Denis F. Nouveaux virus reliés aux *Flaviridae* : le virus de l'hépatite G et les virus GB. In : Lefrère JJ ed. Les virus transmissibles par le sang. London : John Libbey Eurotext, 1996 : 77-93
- [105] Peake J The role of gene therapy in haemophilia. *Haemophilia* 1995 ; 1 (suppl 1) : 40-43 [\[crossref\]](#)
- [106] Pechet L, Tiarks CY, Stevens J, Sundhinda RR, Lipworth L Relationship of factor IX antigen and coagulant in hemophilia B patients and carriers. *Thromb Haemost* 1978 ; 40 : 465-477
- [107] Peerlinck K, Arnout J, Di Giambattista M, et al. Factor VIII inhibitor in previously treated haemophilia A patients with a double virus-inactivated plasma derived factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* 1997 ; 77 : 80-86
- [108] Peerlinck K, Arnout J, Gilles JG, Saint-Remy JM, Vermynen J A higher than expected incidence of factor VIII inhibitors in multitransfused haemophilia A patients treated with an intermediate purity pasteurized factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* 1993 ; 69 : 115-118
- [109] Peerlinck K, Vermynen J Acute hepatitis A in patients with haemophilia A. *Lancet* 1993 ; 1 : 179 [\[crossref\]](#)
- [110] Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop* 1980 ; 149 : 153-159
- [111] Pettersson H, Gillespy T, Kitchens C Magnetic resonance imaging in hemophilic arthropathy of the knee. *Acta Radiol* 1987 ; 28 : 621-625
- [112] Ragni MV, Koch WC, Jordan JA Parvovirus B19 infection in patients with hemophilia. *Transfusion* 1996 ; 36 : 238-241
- [113] Rasi V, Ikkala E Haemophiliacs with factor VIII inhibitors in Finland : prevalence, incidence and outcome. *Br J Haematol* 1990 ; 76 : 369-371 [\[crossref\]](#)
- [114] Rickard KA Guidelines for therapy and optimal dosages of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in haemophilia. *Haemophilia* 1995 ; 1 (suppl 1) : 8-13 [\[crossref\]](#)
- [115] Rizza CR, Biggs R The treatment of patients who have factor VIII antibodies. *Br J Haematol* 1973 ; 24 : 65-82 [\[crossref\]](#)
- [116] Rodeck CH, Campbell S Sampling pure fetal blood by fetoscopy in second trimester of pregnancy. *Br Med J* 1978 ; 2 : 728-730
- [117] Rosendaal FR, Briët E, Stibbe J, Van Herpen G, Leuven JA, Hofman A, et al. Haemophilia protects against ischemic heart disease : a study of risk factors. *Br J Haematol* 1990 ; 75 : 525-530 [\[crossref\]](#)
- [118] Rosendaal FR, Nieuwenhuis HK, Van Den Berg HM, et al. A sudden increase in factor VIII inhibitor development in multi-transfused haemophilia A patients in the Netherlands. *Blood* 1993 ; 81 : 2180-2186
- [119] Rosendaal FR, Smit C, Briët E Hemophilia treatment in historical perspective : a review of medical and social developments. *Ann*

- Haematol* 1991 ; 62 : 5-15 [\[crossref\]](#)
- [120] Rosendaal FR, Vrekeamp I, Bröcker-Vriends AH Mortality and causes of death in Dutch haemophiliacs. *Br J Haematol* 1989 ; 71 : 71-76 [\[crossref\]](#)
- [121] Rossi F, Sultan Y, Kazatchkine M Auto and allo anti FVIII :c antibodies are recognized by anti-idiotypic antibodies contained in normal immunoglobulins. *Thromb Haemost* 1980 ; 58 : 521
- [122] Sabin C, Phillips A, Elford J, Griffiths P, Janossay G, Lee C The progression of HIV disease in a haemophilic cohort followed for 12 years. *Br J Haematol* 1993 ; 83 : 330-333 [\[crossref\]](#)
- [123] Saldanha J, Minor P Detection of human parvovirus B19 DNA in plasma pools and blood products derived from these pools : implications for efficiency and consistency of removal of B19 DNA during manufacture. *Br J Haematol* 1996 ; 93 : 714-719
- [124] Scandella D, Mattingly M, De Graaf S, Fulcher CA Localization of epitopes for human FVIII inhibitor antibodies by immunoblotting and antibody neutralization. *Blood* 1989 ; 74 : 1618-1626
- [125] Schoppmann A, Weber A, Hondl F, Linnau Y Factor VIII concentrate : what is high purity ? *Thromb Haemost* 1994 ; 72 : 483-484
- [126] Schulman S, Jensen Bech, Varon D, Keller N, Gitel S, Horosowski H , et al. Feasibility of using recombinant factor VIIa in continuous infusion. *Thromb Haemost* 1996 ; 75 : 432-436
- [127] Schulman S, Lindgren AC, Petrini P, Allender T Transmission of hepatitis C with pasteurised factor VIII. *Lancet* 1992 ; 2 : 305-306 [\[crossref\]](#)
- [128] Schwarzhinger I, Pabinger I, Korninger C, Haschke F, Kundi M, Niessner H , et al. Incidence of inhibitors in patients with severe and moderate haemophilia A treated with factor VIII concentrates. *Am J Hematol* 1987 ; 24 : 241-245 [\[crossref\]](#)
- [129] Sheperd LL, Hutchinson RJ, Worden EK, Koopmann CF, Coran A Hyponatremia and seizures after intravenous administration of desmopressin acetate for surgical hemostasis. *J Pediatr* 1989 ; 114 : 470-472
- [130] Shopnick RI, Brettler DB, Bolivar E Hepatitis C virus transmission by monoclonal purified viral attenuated factor VIII concentrate. *Lancet* 1995 ; 346 : 645 [\[crossref\]](#)
- [131] Shopnick RI, Kazemi M, Brettler DB, Buckwalter C, Yang L, Bray G, Gomperts ED Anaphylaxis after treatment with recombinant factor VIII. *Transfusion* 1996 ; 36 : 358-361
- [132] Sjamsoedin EJ, Heijnen L, Mauser-Bunschoten EP , et al. The effect of activated prothrombin complex concentrate (Feiba) on joint and muscle bleeding in patients with haemophilia A and antibodies to factor VIII. A double blind clinical trial. *N Engl J Med* 1981 ; 305 : 712-721
- [133] Stieltjes N, Sultan Y, Rothschild C , et al. Long term survival of HIV-infected patients with haemophilia. *Haemophilia* 1995 ; 1 : 33-36 [\[crossref\]](#)
- [134] Sultan Y the French Haemophilia Study Group Prevalence of inhibitors in a population of 3435 hemophilia A patients in France. *Thromb Haemost* 1992 ; 67 : 600-602
- [135] Sultan Y, Kazatchkine M, Maisonneuve P, Nydegger UE Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (antihemophilic factor) by high dose intravenous immunoglobulins. *Lancet* 1984 ; 2 : 765-768 [\[crossref\]](#)
- [136] Takahashi I, Mizumo S, Kamiya T, Takamatsu J, Saito H Epitope mapping of human factor IX inhibitor antibodies. *Br J Haematol* 1994 ; 88 : 166-173 [\[crossref\]](#)
- [137] Tedder RS, Briggs M, Ring C, Tuke PW, Jones P, Savidge GF , et al. Hepatitis C antibody profile and viraemia prevalence in adults with severe haemophilia. *Br J Haematol* 1991 ; 79 : 512-515 [\[crossref\]](#)
- [138] Temperley IJ, Cotter KP, Walsh TJ, Power J, Hillary IB Clotting factors and hepatitis A. *Lancet* 1992 ; 2 : 1466
- [139] Thim L, Bjoern S, Christensen M Aminoacid sequence and post translational modifications of human FVIIa from plasma and transfected baby hamster kidney cells. *Biochemistry* 1988 ; 27 : 7785-7793 [\[crossref\]](#)
- [140] Tizzano EF, Altisent C, Domenech M, Cornet M, Tusell J, Baiget M Inhibitor development in haemophilia A patients with inversion of the intron 22 of the factor VIII gene. *Thromb Haemost* 1996 ; 76 : 125-126
- [141] Toole JJ, Knopf JL, Wozney JM, Sultzman LA, Buecker JL, Pittman DD , et al. Molecular cloning of a cDNA encoding human antihemophilic factor. *Nature* 1984 ; 313 : 342-347 [\[crossref\]](#)
- [142] Tuddenham EG, Schwaab R, Seehafer J , et al. Haemophilia A : database of nucleotide substitutions, deletions, insertions and rearrangements of the factor VIII gene. *Nucleic Acids Res* 1994 ; 35 : 3511-3533
- [143] Van Leeuwen EF, Mauser-Bunschoten EP, Van Dijken PJ, Kok AJ, Sjamsoedin-Visser EJ, Sixma JJ Disappearance of factor VIII :C antibodies in patients with haemophilia A upon frequent administration of factor VIII in intermediate or low dose. *Br J Haematol* 1986 ; 64 : 291-297
- [144] Warrier J, Ewenstein B, Koerper M , et al. FIX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B. *Haemophilia* 1996 ; 2 : 259-261 [\[crossref\]](#)
- [145] Watson HG, Ludlam CA, Mc Omish F, Dennis R, Hart H, Simmonds P Absence of hepatitis A virus transmission by high-purity solvent detergent treated coagulation factor concentrates in Scottish haemophiliacs. *Br J Haematol* 1995 ; 89 : 214-216 [\[crossref\]](#)
- [146] Yee TT, Cohen BJ, Pasi KJ, Lee CA Transmission of symptomatic parvovirus B19 infection by clotting factor concentrate. *Br J Haematol* 1996 ; 93 : 457-459
- [147] Zakrzewska K, Azzi A, Patou G, Morfini M, Rafanelli D, Pattison JR Human parvovirus B19 in clotting concentrates : B19 DNA detection by the nested polymerase chain reaction. *Br J Haematol* 1992 ; 81 : 407-412 [\[crossref\]](#)

© 1997 Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS - Tous droits réservés

► Fig 1 :

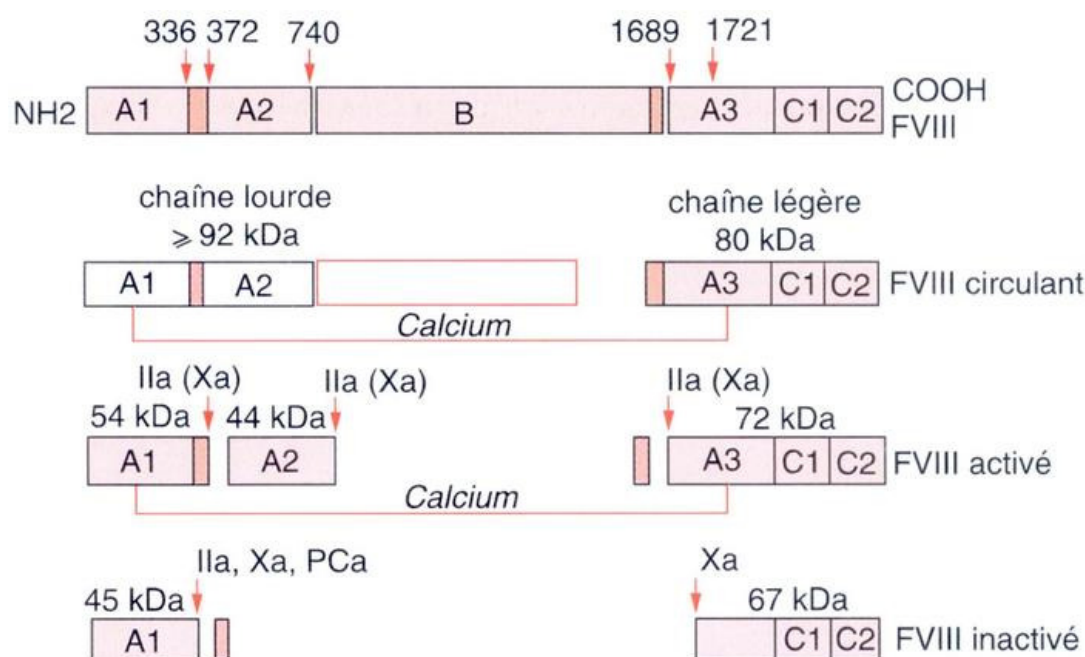


Fig 1 :

Structure schématique du facteur VIII (FVIII). Les flèches indiquent les zones d'activité protéolytique de la thrombine (IIa), du facteur Xa, de la protéine C activée (Pca).

► Fig 2 :



Fig 2 :

Inversion intrachromosomique de l'intron 22 du gène du facteur VIII responsable d'hémophilie A sévère. Les flèches indiquent le sens de transcription. La recombinaison homologique s'effectue entre la copie du gène A localisée dans l'intron 22 du gène de facteur VIII et l'un de ses homologues situés à l'extérieur du gène (reproduit de [97] avec l'autorisation de Négrier C).

Tableaux

Tableau I.

Tableau I. – Causes de la mortalité des hémophiles étudiée aux Etats-Unis de 1979 à 1989.
Les chiffres reportés indiquent le pourcentage des décès par catégories (d'après [25]).

	1979-1981	1983-1985	1987-1989
Hémorragies	42,4	32	23
Infection VIH	0	19,9	55,1
Maladies circulatoires	38,8	40,0	30,8
Infections non VIH	16,0	16,6	16,3
Affections respiratoires	15,2	19,6	15,0
Affections hépatiques	13,2	15,9	13,0
Accident/Empoisonnement	14,8	9,4	11,0
Affections endocriniennes	9,2	9,7	10,1
Affections néoplasiques	10,0	11,2	7,0
Affections du SNC ou mentales	10,4	7,2	7,1

Tableau II.

Tableau II. – Principaux procédés d'inactivation virale utilisés pour traiter les produits antihémophiliques.					
Cas rapportés de transmission virale [ref]					
Procédés d'inactivation virale	VIH	VHB	VHC	VHA	B19
Pasteurisation		Brackmann 1988 [13]	Gerritzen 1992 [42]		
(chauffage en milieu liquide 10 h à 60 °C)			Schulman 1992 [127]		
			Shopnick 1995 [130]		
Chauffage à sec (24-72 h à 60-68 °C)	Dietrich 1990 [32]	Bloom 1991 [10]	Bloom 1991 [10]		
Chauffage à la vapeur en 1 temps (10 h à 60 °C à 1 190 mb)		Bloom 1991 [10]	Mannucci 1990 [90]		
Chauffage à la vapeur en 2 temps (10 h à 60 °C à 1 190 mb et 1 h à 80 °C à 1 120 mb)					
Chauffage à sec (72 h à 80 °C)					Lyon 1989 [84]
Bêtapropiolactone (0,25 % β -propiolactone/irradiation UV-4 \times 20 W)	Kleim 1990 [66]				
Solvant détergent (0,3 TNBP : tri-n-butyl-phosphate + 0,2 % cholate de Na ou 1 % tween)				Mannucci 1992 [86]	Yee 1996 [146]
				Gerritzen 1992 [41]	Coumeau 1996 [27]
				Peerlinck 1993 [109]	
Thiocyanate de Na et ultrafiltration					

Tableau III.

Tableau III. – Concentrés de facteur VIII et de facteur IX disponibles en France en 1997.					
Type	Produit	Origine (Statut donneurs)	Purification	AS produit fini (U/mg)	Autres composants

	Firme	(Souche cellulaire)	(Inactivation virale)	(Stabilisant : concentration)	(/mL)
FVIII	FVIII	Plasma	Chromatographie échange d'ions	100–180	Fibrinogène : 65 □g Fibronectine : 20 □g
	LFB	(Bénévoles)	(SD)	(vWF : 100–200 mg/mL)	IgG : 80 □g TNBP < 4 □g Tween < 10 □g
	Hémofil M □	Plasma	Chromatographie d'immunoaffinité	2–15	vWF < 1 U/115 U FVIII
	(Baxter)	(Bénévoles ou rémunérés)	(anti-FVIII)	(> 2 000 avant albumine)	Fibrinogène : 11–80 ng
			(SD)	(Albumine : 12 mg/mL)	Fibronectine : 18–65 ng TNBP < 5 □g Triton < 5 □g Ig souris < 10 ng/100 U FVIII
	Monoclote P □	Plasma	Chromatographie d'immunoaffinité	5–10	vWF : traces
			(anti-WF)	(3 000 avant albumine)	Fibrinogène : indéetectable
	(Centeon)	(Rémunérés)		(Albumine : 10–12 mg/mL)	Fibronectine : indéetectable
			(Pasteurisation 10 h 60 °C)		Ig souris < 50 ng/100 U FVIII
	Recombinat □	Biotechnologie	Chromatographie échange d'ions	5–15	vWF < 2 ng/U FVIII
	(Baxter)		Chromatographie d'immunoaffinité	(3 000 avant albumine)	protéines murines < 0.1 ng/U FVIII
	=	(Cellules CHO)	(anti-FVIII)		protéines hamster < 1 ng/U FVIII
	Bioclote □			(Albumine : 10 mg/mL)	protéines bovines < 1 ng/U FVIII
	(Centeon)				ADN hamster : traces
	Kogenat □	Biotechnologie	Chromatographie échange d'ions	5–15	vWF : indéetectable
	Bayer		Chromatographie d'immunoaffinité	(3 000 avant albumine)	protéines murines < 0.2 ng/U FVIII
	=	(Cellules BHK)	(anti-FVIII)		protéines hamster < 0.2 ng/U FVIII
	Helixat □			(Albumine : 10 mg/mL)	protéines bovines : traces
	(Centeon)		(chauffage 1 h 40 °C)		ADN hamster : traces
FIX	FIX	Plasma	Chromatographie échange d'ions		Héparine : 5U
			(SD)	100–150	TNBP < 4 □g

	(Bénévoles)	(nanofiltration en développement)	Tween < 40 □g
LFB			
Mononine□	Plasma	Chromatographie d'immunoaffinité	Pas d'héparine
		(anti-FIX)	150-200
(Centeon)	(Rémunérés)	(Thiocyanate de Na et ultrafiltration)	Ig souris : 6 ng

SD : solvant/détergent ; vWF : facteur von Willebrand ; AS : activité spécifique ; TNBP : tri-n-butyl-phosphate ; CHO : chinese hamster ovary-cells ; BHK : baby hamster Kidney cells.

Tableau IV.

Tableau IV. – Principes de traitement des épisodes hémorragiques constitués.

	Doses de FVIII (rythme de perfusion)	Doses de FIX (rythme de perfusion)	Durée de substitution
Hémarthroses	20-30 U/kg (1 à 2 fois/j)	30-40 U/kg (1 à 2 fois/j)	1-2 jours
Hématomes mineurs	20-30 U/kg (1 à 2 fois/j)	30-40 U/kg (1 à 2 fois/j)	1-2 jours
Hématomes extensifs	40-50 U/kg puis 20-30 U/kg (2 à 3 fois/j)	50-60 U/kg puis 30-40 U/kg (1 à 2 fois/j)	2-3 jours
Plaies endobuccales	20-30 U/kg (1 à 2 fois/j)	30-40 U/kg (1 à 2 fois/j)	1-2 jours
Hématuries persistantes	15-20 U/kg (1 à 2 fois/j)	20-25 U/kg (1 à 2 fois/j)	1-2 jours
Hémorragies intracrâniennes	50-60 U/kg (3 fois/j)	60-80 U/kg (2 fois/j)	3-7 jours
Hémorragies digestives	40-50 U/kg (3 fois/j)	50-60 U/kg (2 fois/j)	2-3 jours

FVIII : facteur VIII ; FIX : facteur IX.

Tableau V.

Tableau V. – Chirurgie chez l'hémophile : principes de traitement.

	Peropératoire Taux % à atteindre (dose U/kg)		Postopératoire Taux % à maintenir (dose U/kg)		Durée totale de substitution
	FVIII	FIX	FVIII	FIX	
Avulsions dentaires	70-80 % (30-40 U/KG)	50-60 % (50-60 U/KG)	30-50 % (20-30 U/Kg)	> 30 % (30-40 U/kg)	2-3 jours
Amygdalectomie	70-80 % (30-40 U/kg)	50-60 % (50-60 U/KG)	30-50 % (20-30 U/kg 2 à 3 fois/j)	> 30 % (30-40 U/kg 1 à 2 fois/j)	7-9 jours
Chirurgie mineure	50-60 % (20-30 U/kg)	30-40 % (30-40 U/kg)	20-30 % (20-40 U/kg 1 à 2 fois/j)	20-30 % (20-40 U/kg 1 fois/j ou 2j)	2-4 jours
Chirurgie viscérale	80-100 % (40-50 U/kg)	50-80 % (50-80 U/KG)	20-80 % (20-40 U/kg 2 à 3 fois/j)	20-80 % (20-40 U/kg 1 à 2 fois/j)	6-10 jours

	U/kg)		fois/j)		
Chirurgie orthopédique	90–100 % (50–60 U/kg)	80–100 % (60–100 U/kg)	40–80 % (30–40 U/kg 2 à 3 fois/j)	40–80 % (30–50 U/kg 1 à 2 fois/j)	10–15 jours
Neurochirurgie	90–100 % (50–60 U/kg)	80–100 % (60–100 U/kg)	40–80 % (30–40 U/kg 2 à 3 fois/j)	40–80 % (30–50 U/kg 1 à 2 fois/j)	10–15 jours

Tableau VI.

Tableau VI. – Prévalence des inhibiteurs antifacteur VIII ou antifacteur IX dans l'hémophilie A ou B.

	Prévalence (%)	Nombre total d'hémophiles	Nombre d'hémophiles sévères	Références
Hémophilie A	4	46	27	Ehrenforth 1992 [36]
	6 ou 11 *	410		Rosendaal 1993 [118]
	7	2 870	1 565	Sultan 1992 [134]
	13 ou 14 *	1 522		Gill 1984 [48]
	17	60	60	Rasi 1990 [113]
	18	62	62	Schwarzinger 1987 [128]
Hémophilie B	1,6	3 352		Briet 1991 [15]
	2	565	300	Sultan 1992 [134]
	1,5	1 967	735	Katz 1996 [64]

* Chiffre obtenu en additionnant les patients ayant un inhibiteur au moment de l'étude et ceux ayant un antécédent validé

Tableau VII.

Tableau VII. – Incidence des inhibiteurs antifacteur VIII dans l'hémophilie A.

Incidence globale %	Incidence dans les formes sévères %	Incidence chez les PUPs* %	Nombre total de malades	Nombre d'hémophiles sévères	Nombre de PUPs*	Définition de l'hémophilie sévère (% FVIII)	Proportion de forts répondeurs	Produit antihémophilique	Références
2	3		1 309	919		□ 3 %	15/31 (48 %)	divers	Mac MLillan 1988 [85]
3			410				9/11 (82 %)	divers	Rosendaal 1993 [119]
6	8	5	53	40	43	□ 3 %	2/3 (66 %)	Hemofil M	Addiego 1992 [1]
9	9	9	56	56	56	< 1 %	1/5 (20 %)	FVIII THP SD	Guérois 1995 [56]
15	15		60	60		< 1 %		Divers	Rasi 1990 [113]
16	21		101	77			6/16 (37 %)	Divers	Ljung 1992 [77]
18		16	38	25	19		6/7 (86 %)	Monoclacte	Lusher 1990 [82]
19	19		57	52		< 5 %	10/24 (42 %)	divers	Lorenzo 1992 [78]

20	26		64	48			11/13 (85 %)	divers	De Biasi 1994 [30]
20	29	29	81	49	79	< 2 %	7/16 (43 %)	Kogenate	Lusher 1993 [80]
21	21		62	62		< 5 %	11/13 (85 %)	divers	Schwarzinger 1987 [128]
24		24	71	71	71	<input type="checkbox"/> 2 %	5/17 (29 %)	Recombinate	Bray 1994 [14]
28		28	89	89		< 1 %	20/25 (80 %)	divers	Addiego 1993 [2]
33		52	46	46		< 1 %	12/15 (80 %)	divers	Ehnrenforth 1992 [36]

* previously untreated patients.
SD : solvant /détergent