

PRISE EN CHARGE PERI-OPERATOIRE DE L'HEMOPHILIE B (IX) EN PAYS SOUS-DEVELOPPE

H.Z. RABARIJAONA*, M.J.M. RAKOTORAHALAHY**, J.M. RANDRIAMIARANA***

RESUME

L'hémophilie B est une maladie rare et à haut risque hémorragique en période péri-opératoire. Le maintien pendant cette période du taux du facteur IX dans une fourchette permet d'assurer la sécurité du malade. Le nombre restreint de laboratoires pouvant doser le facteur IX, et l'inexistence de produits concentrés caractérisent les pays sous-développés.

La transfusion en préopératoire et quotidiennement en post-opératoire jusqu'à la cicatrisation de plasma frais congelé est limitée par le risque de surcharge volémique, mais nous a permis d'obtenir une hémostase cliniquement de bonne qualité malgré un taux de facteur IX inférieur aux taux préconisés.

Mots-clés : Hémophilie, protocoles thérapeutiques, pays sous-développés.

SUMMARY

Peri-surgical managing (IX) B haemophilia in developing country

B haemophilia is a rare disease but with high bleeding risk in peri surgical period. Maintaining IX factor level between two margins assures the patient security during this period. Developing countries are characterised by the shortage of concentrated blood products and the limited specific IX factor determination.

Transfusing frozen fresh plasma before surgery and everyday until healing, once a day, allows to have good quality of clinical haemostasis but with a level of IX factor below to recommended ones. This use of fresh plasma transfusion is limited because of the overloaded risk.

Key-words : Haemophilia, therapeutic protocol, developing countries.

INTRODUCTION

L'hémophilie est due à une diminution du taux du facteur de la coagulation, le facteur VIII (hémophilie A) et/ou le facteur IX (hémophilie B) ; elle est particulièrement associée à un risque hémorragique en milieu chirurgical et pendant la période péri-opératoire.

Elle est héréditaire, récessive et n'atteint que les garçons : les gènes responsables sont portés par le chromosome X. Les filles peuvent être conductrices de l'anomalie exceptionnellement dans deux situations précises, elles sont des vraies hémophiles (1) :

- les homozygotes pour la tare : nées de père hémophile et de mère « porteuse »,
- et lors de l'association d'un syndrome de TURNER (X, O) et de l'hémophilie.

Cette maladie est rare ; elle touche un nouveau-né sur 5.000 à 10.000 du sexe masculin (1, 2). Nous nous proposons de relever les problèmes rencontrés par l'anesthésiste-réanimateur en péri-opératoire d'un hémophile dans un pays sous-développé comme Madagascar en l'illustrant par un cas recruté dans le service.

OBSERVATION

C'est une étude rétrospective concernant un garçon de 10 ans (10 kg) hospitalisé pour une douleur spontanée sourde de la fosse iliaque gauche sans irradiation, exacerbée par les mouvements, entraînant un psoitis du membre inférieur gauche. L'examen neurologique ne montre rien de particulier.

Dans les antécédents personnels, on note des épisodes de troubles de l'hémostase :

- saignement hémorragique persistant pendant une semaine après circoncision,
- des gingivorragies et des épistaxis répétés.

*Anesthésiste-Réanimateur, Service de Réanimation polyvalente - urgences CHR Tulear.

**Anesthésiste-Réanimateur, Service de Réanimation polyvalente - urgences CHR Fianarantsoa.

***Professeur titulaire d'Anesthésie-Réanimation à la faculté de Médecine de TANANARIVE, Service Réanimation 1 - CHU-HJRA Tananarive.

Le patient n'a pas reçu de transfusion auparavant.

Les radiographies de l'abdomen du rachis et de la hanche sont normales alors que l'échographie abdominale révèle une image de collection liquidienne dans le PSOAS gauche évocatrice d'un hématome du PSOAS.

La numérotation formule sanguine montre une hyperleucocytose à $7,9 \cdot 10^9 \cdot L^{-1}$ à prédominance neutrophile.

L'exploration de la coagulation donne les résultats suivants :

- le temps de saignement est normal : 120 secondes (temps normal 120-240 secondes),
- le taux de plaquettes à $604 \cdot 10^9 \cdot L^{-1}$,
- le taux de prothrombine est de 100 %,
- le temps de céphaline activé est accéléré à 145 secondes (témoin 34,5 secondes),
- le facteur VIII est à 100 %,
- enfin le facteur IX est inférieur à 5 %,

Sous apport de facteur IX, sous anesthésie générale et sous ventilation assistée, on réalise après une petite lombotomie gauche avec un abord extra-péritonal, une évacuation et un drainage de 200 ml d'hématome.

Nous apportons le facteur IX par :

- la transfusion de plasma frais congelé 3 poches (600 ml) pendant les 2 heures avant l'intervention,
- la transfusion de sang total frais pendant l'intervention : 350 ml,
- et l'apport de 2 poches de plasma frais congelé (400 ml) tous les jours de J0 à J9 jusqu'à l'ablation totale des fils.

Le contrôle à J1 révèle un taux de facteur IX à 16 %. La suite opératoire est simple.

L'échographie abdominale de contrôle à J20 est normale.

DISCUSSIONS

Le temps opératoire est relativement long : 90 mn, ceci est dû à l'utilisation au strict minimum du bistouri électrique.

Le laboratoire ne délivrant les résultats du dosage de facteur IX qu'au bout de 48 heures, la surveillance de l'hémostase est surtout clinique : champ opératoire, drain, plaie opératoire, points de ponction veineuse et couleur des urines (absence d'hématurie).

L'hémostase est cliniquement satisfaisante même si le taux du facteur IX est à 16 % à J1.

Nous essayons de répartir les problèmes en 3 volets :

- le diagnostic de l'hémophilie et le suivi péri-opératoire,
- les précautions à prendre devant une hémophilie,
- et la prévention de l'hémorragie en chirurgie : le traitement substitutif.

Le diagnostic et le suivi péri-opératoire

L'exploration de l'hémostase est demandée devant la découverte de troubles dans les antécédents du futur opéré lors de la visite pré-anesthésique. L'anomalie isolée du temps de céphaline activé, sans allongement du temps de saignement et du taux de prothrombine, oriente déjà vers les hémophilie⁴, mais c'est le dosage du facteur VIII et IX qui confirme le diagnostic (1, 2).

On classe l'hémophilie B selon l'importance du déficit en facteur IX (2) en :

- hémophilie sévère lorsque le déficit est total : moins de 1 % de facteur IX,
- hémophilie modérée lorsque le taux se trouve entre 1 et 4 %,
- hémophilie minime lorsque le taux est compris entre 5 et 30 %.

Nous classons notre patient dans le groupe 1 (sévere) car il y a une concordance entre l'importance du déficit et l'expression clinique de la maladie. Le patient présente dans ses antécédents une hémorragie traînante après circoncision et un hématome du PSOAS non traumatique, spontané qui sont caractéristiques de l'hémophilie sévère (2).

Il n'y a pas eu auparavant de transfusion donc nous n'avons pas demandé la recherche d'anticorps anti-hémophiliques dont la présence rend difficile la prise en charge de l'hémophilie. Le risque d'apparition d'anticorps chez les hémophiles sévères est très élevé après les traitements substitutifs (2, 3).

Le facteur de VON WILLEBRAND est une glycoprotéine plasmatique qui favorise l'adhésion plaquettaire au sous-endothélium vasculaire et transporte le facteur VIII. Son déficit entraîne alors une perturbation de l'hémostase primaire et de la coagulation. Pour différencier la maladie de

VON WILLEBRAND de l'hémophilie A il faut une exploration plus poussée (1, 4) :

- l'association d'un allongement du temps de saignement et du temps de cephaline activé est évocatrice d'une maladie de VON WILLEBRAND,
- mais c'est le dosage spécifique de l'activité de VON WILLEBRAND par le dosage immunologique de l'antigène (vWAg) avec la réduction du co-facteur de la ristocétine (Ro) et du facteur VIII qui confirment le diagnostic de maladie de VON WILLEBRAND.

Le contrôle du facteur IX, au moins quotidiennement le matin avant la transfusion lors du traitement substitutif, est obligatoire (3). Ceci est irréalisable dans le pays comme le nôtre à cause de son coût élevé.

A Madagascar, seul un laboratoire est capable de réaliser le dosage du facteur IX et le délai de livraison des résultats demande 48 heures ce qui rend impossible le suivi de la correction adéquat du taux de facteur manquant. L'anesthésiste est obligé de se baser sur la clinique qui n'est pas toujours fiable.

Les précautions à prendre devant une hémophilie

La prise en charge d'une hémophilie en péri-opératoire est un travail d'équipe multidisciplinaire. Tout geste doit être immédiatement peu traumatisant avec les moindres risques (2, 5) :

- la prise de la température rectale n'est pas souhaitable,
- les ponctions veineuses du tiers inférieur de l'avant bras, face antérieure, sont à éviter en raison du risque d'hématome compressif grave à ce niveau, responsable d'un syndrome de VOLKMANN,
- la compression manuelle des points de ponction veineuse pendant 10 min. suivie d'un pansement compressif est nécessaire, même en cas d'échec de la ponction en raison du risque d'hématome retardé,
- la recherche des voies veineuses centrales, la ponction artérielle et les injections intramusculaires sont à proscrire,
- l'intubation oro-trachéale doit être la plus atraumatique possible pour éviter un éventuel hématome de l'oropharynx responsable de trouble de déglutition et d'asphyxie après extubation,
- l'hémodilution favorisant le risque hémorragique péri-opératoire en diluant les facteurs de la coagulation est à exclure,

- le chirurgien doit limiter au maximum possible l'hémostase par le bistouri électrique qui pourrait ultérieurement être responsable d'hémorragie après chute des escarres.

La prévention de l'hémorragie en chirurgie : le traitement substitutif

Le maintien du facteur déficitaire à une concentration suffisante par apport du facteur IX est encore le seul moyen de prévention de l'hémorragie en période péri-opératoire (2, 3, 6). Dans ce volet, quatre questions doivent obtenir une réponse :

Avec quoi ?

Chez nous, seul le plasma frais congelé est disponible. L'importance du volume à transfuser en limite l'utilisation en raison du risque de surdosage hémodynamique. Actuellement dans les pays riches, on préconise des produits concentrés (tableau I) permettant de contourner ce problème.

Tableau 1 : Traitement substitutif de l'hémophilie B

Hémophilie B	Facteur IX plasmatique	Facteur IX filtré 15 nm
		Facteur IX immunopurifié
	Facteur IX recombinant	Protocoles en cours, pas d'autorisation de mise sur le marché en France

La tendance est de choisir les recombinants qui comportent un risque infectieux minime mais exposeraient à un risque plus élevé d'apparition d'inhibiteur anti-facteur que les produits issus du fractionnement du plasma (7).

Comment ?

Le facteur manquant est à apporter par voie intraveineuse avant et pendant plusieurs jours après l'opération. Le nombre de poches est fonction du type de la chirurgie (1, 2, 3). Selon BOREL-DERLON (3), la meilleure façon de normaliser la concentration en per-opératoire est d'injecter le bolus du facteur déficitaire 30 à 60 minutes avant l'induction anesthésique. A notre avis, vu le volume de plasma frais congelé nécessaire, ce délai est trop court, aussi transfusions-nous le patient pendant les 2 heures précédant l'induction en surveillant l'apparition de signes de surcharge

volémique.

Deux techniques sont préconisées pour l'apport de facteur en post-opératoire : la méthode discontinue et la transfusion continue.

Dans la première, le facteur est apporté régulièrement en fonction de sa demi-vie : toutes les 12 heures pour le facteur IX (2, 3). Cette technique est responsable d'une courbe en dents-de-scie du taux de facteur IX avec des pics élevés inutiles. Dans la crainte de surcharge volémique, nous transfusions le patient seulement une fois par jour.

Dans la deuxième méthode, on apporte de façon continue à la seringue électrique le facteur entraînant une stabilité du taux de traitement. La dose à injecter se calcule en utilisant la formule suivante (2) :

$$\text{Vitesse d'injection} = \frac{\text{clairance}}{\text{ml.kg}^{-1}.\text{H}^{-1}} \times \frac{\text{concentration}}{\text{U.ml}^{-1}} \text{ souhaitée}$$

En classant l'opéré dans le groupe des patients ayant subi une chirurgie viscérale (tableau 2), nous maintenons le traitement substitutif jusqu'à l'ablation totale des fils (pendant 9 jours).

Tableau 2 : Chirurgie chez l'hémophile B (facteur IX) principes de traitement

	PER OPERATOIRE Taux (%) à atteindre (dose U/kg)	POST OPERATOIRE Taux (%) à maintenir (dose U/kg)	Durée Totale de substitution
Avulsion dentaire	50 - 60 % (50-60)	> 30 % (30-40)	2-3 jours
Amygdalectomie	50 - 60 % (50-60)	> 30 % (30-40, 1 à 2 fois/jour)	7-9 jours
Chirurgie "mineure" (arthroscopie, gestes simples d'investigation)	30-40 % (30-40)	20-30 % (20-40, 1 à 2 fois/jour)	2-4 jours
Chirurgie viscérale	50-80 % (50-80)	20-80 % (20-40, 1 à 2 fois/jour)	6-10 jours
Chirurgie orthopédique	80-100 % (60-100)	40-80 % (30-50, 1 à 2 fois/jour)	10-15 jours
Neurochirurgie	80-100 % (60-100)	40-80 % (30-50, 1 à 2 fois/jour)	10-15 jours

A quel dose ?

L'objectif thérapeutique est d'avoir une concentration suffisante du facteur déficitaire permettant de couvrir le risque hémorragique (tableau 2).

Selon GOUDEMANT (2), les taux de facteur IX doivent être ramenés entre 50 - 80 % au moment de l'intervention et entre 20 - 80 % en post-opératoire (pendant 6 à 10 jours). Ces taux peuvent être obtenus :

- en pré-opératoire en injectant 50 à 80 U.kg⁻¹ de facteur IX,
- en post-opératoire 20 à 40 U.kg⁻¹ 1 à 2 fois/jour.

Selon JOSSO (8), le plasma frais congelé peut être proposé mais son handicap majeur, c'est le volume important nécessaire dû à son activité base 0,5 à 1 U.ml⁻¹.

En considérant que le plasma frais congelé apporte 1 U.ml⁻¹, notre patient pesant 10 kg doit recevoir au minimum 500 ml en préopératoire et 200 ml 1 à 2 fois/jour en post-opératoire.

Nous transfusions 600 ml avant l'intervention et 400 ml 1 fois par jour en postopératoire. Ces volumes ne permettent d'avoir à J1 qu'un taux de facteur IX à 16 %. Il faudrait alors administrer davantage de plasma frais congelé si l'on veut que le patient se trouve dans la zone de sécurité. Les produits concentrés (tableau 1) trouvent alors plus qu'ailleurs leurs indications chez nous où le contrôle biologique est impossible en péri-opératoire, période pendant laquelle l'instabilité hémodynamique est fréquente.

Et en cas de patient porteur d'anticorps anti-hémophiliques B ?

Deux cas peuvent se présenter : les patients « faibles répondeurs » à titre d'inhibiteur bas (inférieur à 10 et voire 5 UB) faiblement influencés par l'exposition au facteur IX et les patients « forts répondeurs » dont les titres d'inhibiteur élevés (supérieurs à 10 UB) s'élèvent rapidement après apport de facteur IX.

Dans le premier groupe, la technique de prise en charge est d'exagérer la dose du facteur IX à administrer pour saturer ces anticorps (2, 3).

Dans le deuxième, le but est de diminuer rapidement la concentration en anticorps par une plasmaphérèse ou en passant le plasma du patient sur un filtre d'anticorps, de façon à rendre momentanément l'efficacité du traitement substitutif par les concentrés de facteur IX. Une alternative et proposée, elle consiste à court-circuiter le facteur IX (effet bypass) en utilisant les complexes prothrombiniques activés ou le facteur VII activé dont le maniement est difficile et nécessite des contrôles biologiques rigoureux (2, 3).

Quant à la desmopressine, elle trouve sa place en période péri-opératoire d'une hémophile A en multipliant par 3 à 5 le taux du facteur VHI à condition que l'acte chirurgical ne nécessite pas de traitement hémostatique supérieur à 3 jours et qu'une épreuve thérapeutique préalable ait permis de définir le patient comme bon répondeur (9).

CONCLUSION

L'hémophilie, une maladie de la coagulation rare, est très redoutée en période péri-opératoire pour ses risques hémorragiques. Poser le diagnostic et suivre l'évolution en péri-

opératoire, instituer le traitement substitutif et suivre et faire suivre les précautions liées au terrain à risque hémorragique : tels sont les problèmes rencontrés par l'anesthésiste. La particularité des pays sous-développés, c'est le manque de moyen. Chez nous, ceci se résume à l'utilisation du plasma frais congelé (seul disponible) avec le risque de surcharge volémique et au suivi clinique de la qualité de la coagulation. Or à l'heure actuelle, on préconise l'apport du facteur déficitaire sous forme de produit concentré et de contrôler au moins quotidiennement son taux sérique.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - LEVY G.
Anomalies pré-opératoire de l'hémostase.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris) Anesthésie-Réanimation 36657L10, 1996, 14 p.
- 2 - GOUEMAND. J.
Hémophilies.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris) Hématologie 13021B10, 1997, 18 p.
- 3 - BOREL-DERLON A.
Quelles stratégies thérapeutiques péri-opératoires dans les maladies constitutionnelles de l'hémostase ?
Ann. Fr. Anesth. 1998 : 17 (suppl. 1) : 10s-13s.
- 4 - ROBERT I., HAUDIN.
Anomalies plaquettaires et vasculaires. In : WILSON J.D., BRAUNWALD E., ISSILBAUCHER K.J., PETERSDORF R.G., MARTIN J.B., FAUCI A.S., ROUTH R.K. eds. HARRISON. Principes de médecine interne. Paris : Flammarion 1992 : 1500 - 1505.
- 5 - ALAGILLE D., LABRUNE B., DOMMERGUES J.P. et coll.
Hémophilie de l'enfant. Traitements actuels.
Journées parisiennes de pédiatrie 1987. Flammarion Médecine -sciences ed., Paris, 1987 : 69-99
- 6.- Le traitement de l'hémophilie par le GREHCO.
Groupe de recherche et d'étude de l'hémophilie du centre et de l'ouest. Paris
Flammarion ; 1996
- 7 - CALVEZ T., COSTAGLIOL D.
Risque d'apparition d'inhibiteurs liés à et l'administration de facteur VIII et IX. Revue de la littérature.
Transf. Clin. Biol 1994 : 6 : 427-435.
- 8 - JOSSO F., SULTAN Y.
Anomalies constitutionnelles de la coagulation.
IN : GODEAU P, PIETTE JC HERSON S. eds. Traité de Médecine. Paris : Flammarion - 1987 : 3472-3476.
- 9 - GOUEMAND J. GUEROIS C., ROTHSCCHILD C., RAFOWICS A., HORELLOU M.H.
Desmopressine et hémophilie.
In. DERLON A., de MOERLOOSE P. eds. Desmopressine, de la pharmacologie aux applications cliniques. STV, 1995 : 37-42.