

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -

**UNIVERSITE
SAAD DAHLAB BLIDA
FACULTE DE MEDECINE**



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**Etude des facteurs de risque du développement des
inhibiteurs chez les hémophiles A sévères au CHU de Blida**

Thèse d'exercices

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : Juin 2017

Présenté par :

Mehadjibia Ryma

Mekhzoumi Yasmine Hadjer

Encadré par :

Dr. Haddad. N Maitre assistante en hémobiologie CHU Blida

Devant le jury :

Dr. Larfi. Y. Maitre assistant en hémobiologie HCA

Dr. Mammeri. K. Assistant en pédiatrie CHU Blida

Dr. Benmagherbi. F. Maitre assistant en hématologie CHU Blida

Remerciements

Après avoir rendu grâce à Dieu le Tout Puissant et le Miséricordieux nous tenons à remercier vivement tous ceux qui, de près ou de loin ont participé à la rédaction de ce document. Il s'agit plus particulièrement de :

Docteur, Haddad N. Maître assistante en hématologie pour sa disponibilité, sa rigueur scientifique et son sens d'écoute et d'échange.

Tout le corps médical qui nous a fait bénéficier d'une formation pluridisciplinaire de très haut niveau et très adaptée aux réalités.

Dédicace

Ma chère mère, que nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments pour sa patience illimitée, son encouragement, en témoignage de mon profond amour et respect pour ses grands sacrifices.

Mon mari, qui sans son encouragement et son aide ce travail n'aura jamais vu le jour.

Et à toute ma chère famille et à tous ceux que j'aime.

Mekhzoumi yasmine Hadjer

Dédicace

Je dédie mon mémoire à ma mère vous êtes pour moi une source de vie car sans vos sacrifices, votre tendresse et votre affection je ne pourrais arriver jusqu'au bout.

A mes sœurs, Cherifa et Nour El Houda pour leur encouragement permanent, et leur soutien moral.

A tous qui sont chères proches de mon cœur et à tous ceux qui m'aiment et qui aurait voulu partager ma joie...

Mehadjibia Ryma

Table des matières

Introduction.....	11
Partie théorique	14
Chapitre I : Hémophilie.....	15
I. Généralité.....	15
II. Facteurs antihémophiliques.....	16
II.1. Généétique du facteur VIII et du facteur IX.....	16
II.2. Structure du facteur VIII et du facteur IX	16
II.3. Rôle des facteurs anti hémophiliques dans la coagulation	20
III. Physiopathologie.....	22
III.1. Anomalies moléculaires.....	22
III.2. Conséquences du déficit :	23
IV. Diagnostic	24
IV.1. Les circonstances de découverte.....	24
IV.2. Diagnostic biologique	24
IV.3. Manifestations cliniques	25
V. Traitement	26
V.1. Traitements actuels disponibles.....	26
V.2. Les modalités du traitement.....	26
V.2.1. Traitement à la demande	26
V.2.2. Traitement prophylactique	27
VI. Les complications liées au traitement antihémophilique	28
VI.1. Les complications infectieuses	28
VI.2. Les inhibiteurs	28
Chapitre II : les inhibiteurs.....	29
I. Les inhibiteurs dans l'hémophilie A	29
I.1. Caractéristiques des inhibiteurs	29
I.1.1. Isotypes et sous-classes des anticorps anti-FVIII	29

I.1.2.	Classification des inhibiteurs anti-FVIII	29
I.1.3.	Forts répondeurs et faibles répondeurs	31
I.1.4.	Inhibiteurs transitoires	31
I.2.	La réponse immunitaire anti- FVIII	31
I.3.	Le mécanisme d'action des inhibiteurs	32
I.4.	Les facteurs de risque d'apparition des inhibiteurs.....	34
I.4.1.	Facteurs de risques liés au patient	35
I.4.1.1.	Type d'hémophilie	35
I.4.1.2.	Antécédents familiaux d'inhibiteurs	35
I.4.1.3.	Type d'anomalie du gène du – FVIII.....	35
I.4.1.4.	Les gènes de classes I et II du système Human Leucocyte Antigène (HLA) 36	
I.4.1.5.	Origine ethnique.....	36
I.4.1.6.	Les gènes de la réponse immunitaire	38
I.4.2.	Le produit thérapeutique:.....	38
I.4.3.	Modalités thérapeutiques :.....	39
II.	Les inhibiteurs dans l'hémophilie B	39
III.	Diagnostic des inhibiteurs	39
IV.	Traitement de l'hémophilie avec inhibiteurs	40
IV.1.	Prise en charge des saignements.....	40
IV.1.1.	Produit disponible	40
IV.1.2.	Modalités de traitement en présence d'inhibiteurs	41
IV.2.	Elimination des inhibiteurs	42
IV.2.1.	Plasmaphérèse.....	42
IV.2.2.	Retuximab.....	42
IV.2.3.	Induction de la tolérance immune.....	42
IV.2.3.1.	Hémophilie A	42
IV.2.3.2.	Hémophilie B	44
Partie pratique		45

Patients et méthodes.....	46
I. Patients.....	47
II. Méthodes.....	47
II.1. Méthodes du laboratoire	47
II.1.1. Phase préanalytique.....	48
II.1.2. Temps de céphaline Kaolin (TCK)	48
II.1.3. Epreuve de mélange (indice de Rosner).....	48
II.1.4. Dépistage des Acs anti- facteur VIII.....	49
II.1.5. Titration (méthode de Bethesda)	50
II.2. Méthodes statistiques.....	50
Résultats.....	51
I. Caractéristiques de la population étudiée :	52
I.1. Répartition selon le développement des ACC	52
I.2. Répartition des patients selon les tranches d'âge.....	52
I.3. Répartition des hémophiles A sévères selon le titre d'inhibiteurs	53
I.4. Répartition des hémophiles A sévères selon les antécédents familiaux	54
II. Evaluation des facteurs de risque d'apparition des ACC :.....	55
II.1.1. Age au début du traitement :	55
II.1.2. Les modalités du traitement :	56
II.1.3. Type de produit :	57
Discussion.....	58
I. Age au début du traitement :	59
II. Les modalités du traitement :	59
III. Type du traitement	60
IV. Les biais de notre étude :.....	60
Conclusion	62
Références Bibliographiques	64
Anexe	68

Liste des tableaux

Tableau 1 : Manifestations hémorragiques et intensité du déficit [9]	15
Tableau 2 : Schéma thérapeutique du traitement prophylactique primaire-Recommandations COMETH 2002. [7]	27
Tableau 3 : répartition des hémophiles A sévère selon le développement des ACCs.....	52
Tableau 4 : répartition des hémophiles ACC positifs en faibles et en forts répondeurs.....	53
Tableau 5 : répartition des hémophiles A sévères selon l'âge au début du traitement.....	55
Tableau 6 : répartition des patients selon les modalités du traitement	56
Tableau 7 : répartition des hémophiles A sévères selon le type de produit.....	57
Tableau 8 : caractéristiques des hémophiles A sévère traités au sein du service de pédiatrie CHU Blida.....	68

Liste des figures

Figure 1: Facteur VIII (FVIII) et FVIII activé. Représentation schématique de la structure...	18
Figure 2 : Facteur VIII. Structure et régions impliquées dans les principales interactions moléculaires. [2].....	18
Figure 3 : Gène du facteur IX (FIX), FIX et FIX activé. . [2].....	19
Figure 4 : initiation [4].....	21
Figure 5 : amplification. [4].....	21
Figure 6 : propagation. [4].....	22
Figure 7 : la cinétique des inhibiteurs. [42].....	30
Figure 8: la réponse immunitaire anti- FVIII, (d'après Cayzac et al, 2010).	32
Figure 9 : mécanisme d'action des inhibiteurs. [14]	33
Figure 10: Représentation schématique des épitopes reconnus par les inhibiteurs anti-FVIII. [28].....	34
Figure 11 : facteur de risque d'apparition des inhibiteurs. [2]	34
Figure 12 : Représentation schématique des SNP identifiés au niveau du gène F8. [28]	37
Figure 13: Représentation schématique des six haplotypes F8. [28]	37
Figure 14 : Représentation schématique des deux FVIII thérapeutique Kogenate® et Recombinate®. [28].....	38
Figure 15 : dépistage des Acs anti- facteur VIII.....	50
Figure 16 : répartition des hémophiles A sévères selon le développement des ACCs.....	52
Figure 17 : représentation des hémophiles A sévères en fonction de leur âge	53
Figure 18 : Répartition des hémophiles A sévères en faibles et forts répondeurs.....	54
Figure 19 : répartition des hémophiles A sévères selon les antécédents familiaux.....	54
Figure 20 : pourcentage des patients ACC positifs selon l'âge au début du traitement	55
Figure 21 : pourcentage des patients ACC positifs selon les modalités thérapeutiques.....	56
Figure 22 : pourcentage des patients avec inhibiteurs selon le type du concentré antihémophilique.....	57

Liste des symboles

Acs : anticorps

AlloAcs : alloanticorps

ARNm: Acide Ribonucléique messenger

BHK : Cellules rénales d'hamster nouveau-nés

CANAL: Concerted Action on Neutralizing Antibodies

CCPA :Concentré de Complexe Prothrombinique Activé

CHO :Cellules d'ovaires d'hamster chinois

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

COMETH : Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement des Maladies Hémorragiques constitutionnelles

CPA : Cellules Présentatrices de l'Antigène

CRM: Cross-Reacting Material

EGF: Epidermal Growth Factor

FAH: Facteur Anti-hémophiliques

FIIa : thrombine

FV : Facteur V

FVa : Facteur V activé

FVII : Facteur VII

FVIII : Facteur VIII

FIX : Facteur IX

FX : Facteur X

FT : Facteur Tissulaire

Gla : Gamma-carboxyglutamic acid-rich

HLA : Human Leucocyte Antigène

ITI : Induction de la Tolérance Immune

JCPA : Jours Cummulés en Présence de l'Antigène

Kb : Kilo Base

kDa: kilo Dalton

LRP: Low density Receptor-related Protein

PCa: Proteine C active

PGHS:ProtéoGlycanes d'Héparine Sulfatée

PL : PhosphoLipides

RODIN : Research Of Deteminants of Inhibitor Developement among previously untreated Patients with severe hemophilia

SNP: Single Nucleotide Polymorphisme

SIPPET: Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Tolders

TGF : Transforming Groth Factor

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC: Virus de l'Hépatite C

vWF :von Willebrand Factor

Introduction

L'hémophilie est une maladie hémorragique due à un déficit le plus souvent constitutionnel en l'un des deux facteurs anti-hémophiliques : le facteur VIII (FVIII), facteur anti-hémophilique A, ou le facteur IX (FIX), facteur anti-hémophilique B. Elle est de transmission récessive liée au sexe, touchant un nouveau-né sur 5 000 enfants de sexe masculin. [2]

Les saignements les plus caractéristiques de l'hémophilie sont articulaires, hémarthroses, ou musculaires, hématomes. La récurrence de cette hémorragie entraîne des complications orthopédiques qui conduisent aux handicaps majeurs. [29]

Le traitement repose sur les injections de concentrés de facteur antihémophilique plasmatique ou recombinant. Les modalités thérapeutiques sont le traitement curatif à la demande lors de la survenue d'un épisode hémorragique ou le traitement prophylactique, traitement substitutif préventif par injections répétées de facteur anti-hémophilique. [30]

À l'heure actuelle, l'inactivation virale dans le processus de fabrication des concentrés dérivés de plasma diminue considérablement le risque infectieux ; et il est considéré comme presque nul avec les produits recombinants. [33, 34,35 ,36]

La complication iatrogène majeure de l'hémophilie est le développement d'inhibiteurs dirigés contre le facteur anti-hémophilique, compromettant ainsi l'efficacité du traitement. Cette complication touche principalement l'hémophile A, avec le développement d'inhibiteurs anti-FVIII. [4] .Ces Acs inhibiteurs apparaissent chez 15 à 30 % des hémophiles A sévères, le plus souvent dans les 50 premiers jours d'exposition aux concentrés de FVIII substitutifs (jours cumulés en présence de l'antigène [JCPA]). [30] Les anticorps (Acs) inhibiteurs anti-FIX développés chez l'hémophile B sont plus rares et beaucoup moins étudiés. [4]

Les raisons pour lesquelles ce type de réponse immune apparaît chez certains patients sont mal définies. Cependant, des facteurs de risque influençant le développement d'inhibiteurs ont été bien mis en évidence. Il s'agit de facteurs intrinsèques propres au patient, ou extrinsèques et donc dépendants des modalités de traitement choisies. [30]

Durant ces dernières décennies, le progrès dans la génétique et l'immunologie moléculaire et les efforts multinationaux dans la réalisation des études cliniques nous ont permis de comprendre que les inhibiteurs dans l'hémophilie ne sont pas simplement générés à la suite d'une réponse immunitaire qui reconnaît le facteur anti-hémophilique comme une protéine étrangère. Il y a une interaction entre de nombreux facteurs génétiques et non génétiques lors de la première

administration, ce qui pourrait changer la réponse immunitaire à l'égard d'une telle protéine exogène.

À la lumière de la connaissance croissante de ces mécanismes ainsi que les facteurs de risque, le développement d'inhibiteurs n'est plus considéré comme un événement totalement imprévisible. Donc nous pourrions ainsi définir des stratégies de prévention, en particulier pour les patients ayant un risque élevé. [31]

De nombreuses études ont enquêté sur ces facteurs de risques et dont les résultats étaient différents, et parfois non concluants notamment pour ce qui est de facteurs de risques non génétiques comme la nature du concentré antihémophilique considérée actuellement comme la question la plus controversée vu qu'elle compte parmi les rares facteurs de risques modifiables .

Nous avons mené une étude rétrospective sur 24 hémophiles A sévères suivis au sein du service de pédiatrie du CHU de Blida de juillet 2014 à décembre 2016, afin d'évaluer les facteurs de risques qui pourraient contribuer au développement d'inhibiteurs.

Partie théorique

Chapitre I : Hémophilie

I. Généralité

L'hémophilie est une coagulopathie congénitale liée au chromosome X, due à un déficit en facteur VIII (Hémophilie A) ou en facteur IX (Hémophilie B).

Elle ne touche que les garçons, L'hémophilie féminine est exceptionnelle. La mère qui transmet la maladie est dite conductrice. L'hémophilie A est plus fréquente que l'hémophilie B : elle représente 80 à 85 % des cas.

L'incidence mondiale est estimée à 1/10 000 (Hémophilie A) et 1/ 25 000 (Hémophilie B).

Le risque hémorragique et la gravité des manifestations cliniques sont directement liés à l'intensité du déficit. Les symptômes sont les mêmes dans les deux types d'hémophilies A et B. [9] (Tableau I)

Tableau 1 : Manifestations hémorragiques et intensité du déficit [9]

Gravité (fréquence %)	Activité du Facteur de coagulation en % (UI/ml)	Episodes hémorragiques'
Sévère 50%	<1 % (< 0.01)	Saignements spontanés, principalement au niveau des articulations et des muscles
Modérée 10-20 %	1-5 % (0.01 -0.05)	Saignements spontanés sporadiques. Saignements graves en cas de traumatisme ou d'intervention chirurgicale
Mineure 30-40%	5-40 % (> 0.05)	Saignements graves en cas de traumatisme ou d'intervention chirurgicale

La gravité est liée à la localisation et à l'intensité du saignement. Les localisations graves sont les articulations (hémarthroses), les muscles, les tissus mous, la sphère ORL (bouche, gencives, nez) et le rein.

En Algérie, le nombre d'hémophiles recensés en 2009 est de 1435 patients dont 524 ont moins de 19 ans. 1178 (82%) sont hémophiles A et 239(17%) hémophiles B. Chez 1 % des patients, le type n'est pas précisé. 60% des hémophiles sont sévères, 20% modérés, 11 % mineurs et pour 9% la sévérité n'est pas connue.

La présence d'inhibiteurs a été rapportée chez moins de 2% de la population hémophile totale connue. Cependant, la recherche d'inhibiteurs n'a été effectuée que chez 23% des 1435 patients hémophiles. [9]

II. Facteurs antihémophiliques

II.1.Génétique du facteur VIII et du facteur IX

Le gène du FVIII est situé sur le bras long du chromosome X (Xq28). Il s'agit d'un long gène de 186 kb comportant 26 exons et codant un acide ribonucléique messenger (ARNm) de 9 kb. Parmi ceux-ci, 24 exons font entre 69 et 262 paires de base, alors que l'exon 14 est composé de 3 106 paires de bases et que l'exon 26 en comporte 1 958. Cependant, une grande partie de l'exon 26 est dans l'extrémité 3', non transcrite, ce qui fait de l'exon 14 la plus grande séquence exonique. Ceci est important pour la physiologie et surtout les applications thérapeutiques, en particulier la production de FVIII recombinant : l'exon 14 code le domaine B du FVIII, qui n'intervient pas dans sa fonction. Un gène délété de cette longue chaîne qu'est l'exon 14 pourra donc coder un FVIII fonctionnel.

Le gène codant le FIX est lui aussi situé sur le bras long du chromosome X (Xq29). Il est plus petit que le gène du FVIII puisqu'il comporte 34 kb, avec neuf exons. Il code un ARNm de 2,8 kb. Le second exon code le domaine Gla, le 4e et le 5e les domaines EGF, le 6e le peptide d'activation et les 7e et 8e le domaine catalytique. Il existe une homologie de séquence avec le FVII, le FX et la protéine C qui fait évoquer un ancêtre commun [2].

II.2.Structure du facteur VIII et du facteur IX

Le FVIII est une protéine de 2 332 acides aminés comportant trois domaines homologues A, un domaine B et deux domaines C organisés suivant la séquence A1-A2-B-A3-C1-C2 . Entre ces

domaines ont été identifiées des régions acides : a1 entre A1 et A2, a2 entre A2 et B, et a3 entre B et A3. Une grande partie du domaine B peut être délétée sans perte de l'activité. Avant sa sécrétion, le FVIII est clivé à la jonction B-A3 puis à l'intérieur du domaine B. Ceci génère une chaîne lourde comportant A1, A2, et B et une chaîne légère composée des domaines A3, C1 et C2. L'association entre les chaînes lourdes et légères est médiée par un cation divalent. Immédiatement après sa libération dans la circulation, il forme un complexe non covalent avec le facteur Von Willebrand (vWF) pour lequel il a une très forte affinité. Deux régions de la chaîne légère du FVIII sont impliquées dans la liaison avec le vWF : la région a3, qui précède le domaine A3, et une ou plusieurs régions des domaines C1 et C2. Dans le complexe [vWF-FVIII], le facteur VIII est protégé de l'action catalytique de la protéine C activée, du FIXa et du facteur X activé (FXa), permettant de maintenir un taux de FVIII normal dans le plasma avant son activation. Le taux plasmatique est faible : 0,10 à 0,20 mg/l.

Activation et inactivation du FVIII :

La forme active du FVIII, ou FVIIIa, est formée sur le site où se déroule le processus de coagulation par l'action sur le FVIII de deux enzymes : la thrombine (facteur II activé : FIIa) et le FXa. Ces deux sérines protéases clivent la molécule FVIII au niveau des résidus Arg372 et Arg740 dans la chaîne lourde et Arg1689 dans la chaîne légère. Ceci forme le FVIIIa, hétérotrimère A1, A2, A3-C1-C2 dans lequel l'association entre A1 et A3-C1-C2 reste médiée par un ion divalent. L'inactivation du facteur VIII peut se faire par dégradation protéolytique : clivage du FVIIIa par la protéine C activée (PCa) ou par le FXa. En fait, cette voie n'est pas majoritaire : il se produit aussi une inactivation par dissociation spontanée du domaine A2-a2 du dimère. Le catabolisme du FVIIIa fait intervenir une protéine apparentée aux récepteurs des lipoprotéines de faible densité (low density receptor-related protein : LRP), facilité par des protéoglycanes d'héparine sulfatée. Le FVIII délété du domaine B subirait une inactivation par la PCa deux à trois fois plus rapide que celle du FVIII plasmatique ou recombinant. [2]

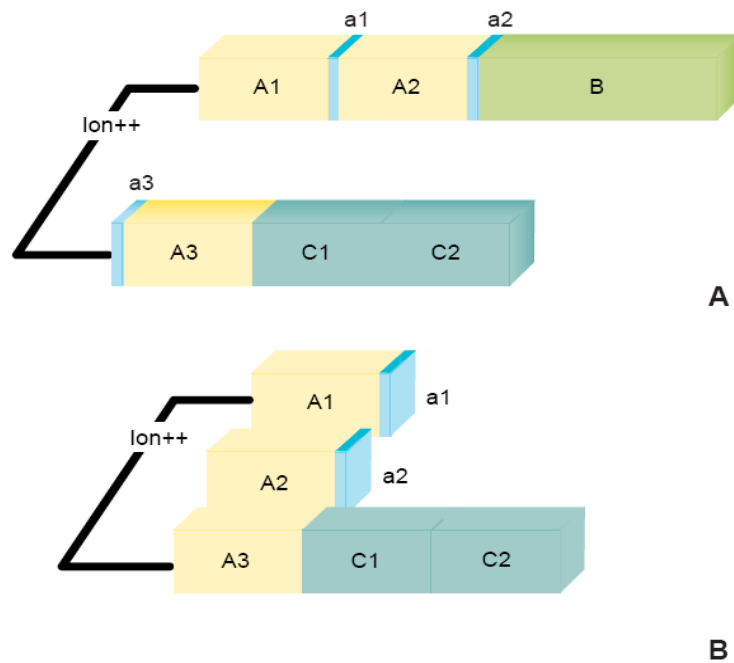


Figure 1: Facteur VIII (FVIII) et FVIII activé. Représentation schématique de la structure.

A. La molécule FVIII comporte une chaîne lourde de 93 kDa, constituée de trois sous-unités : A1, A2 et B, et une chaîne légère de 80 kDa constituée de trois sous-unités : A3, C1 et C2. Entre ces domaines ont été isolées des régions acides. Ces chaînes sont liées par un ion divalent [2].

B. Le FVIII activé est un hétérotrimère, comportant la sous-unité A1 associée à la région acide a1, la sous-unité A2 avec la région acide a2 et les sous-unités A3-C1-C2.[2]

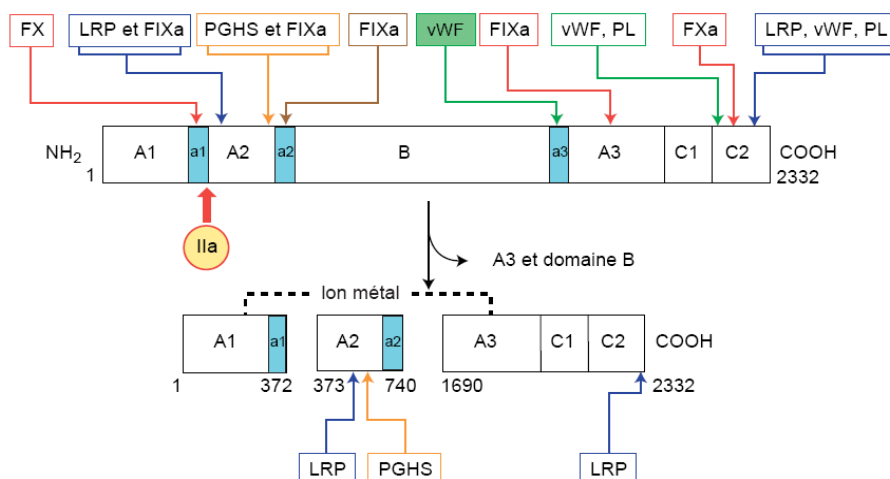


Figure 2 : Facteur VIII. Structure et régions impliquées dans les principales interactions moléculaires. [2]

vWF : facteur Von Willebrand. LRP: *low density receptor related protein*;

PGHS : protéoglycanes d'héparine sulfatée ; PL : phospholipides.

Le FIX est une sérine protéase plasmatique circulante composée de 415 acides aminés. Son poids moléculaire est de 57 kDa. Il comporte certains domaines ou structures caractéristiques : vers la partie N-terminale se trouvent 12 résidus gammacarboxylés (domaine GLA) qui permettent la liaison du FIX aux phospholipides par l'intermédiaire d'ions calcium. Cette propriété est commune à tous les facteurs vitamine K-dépendants : FII, facteur VII (FVII), FIX, FX, protéine C et protéine S. Les deux domaines suivants sont de type *epidermal growth factor* (EGF). Le premier domaine, de type B, contient des résidus impliqués dans la liaison de haute affinité avec le calcium ; le second domaine, de type A, pourrait jouer un rôle dans la liaison du FIX avec les plaquettes et dans l'interaction du FIXa avec son cofacteur, le FVIII. Après les domaines EGF-like se situe un peptide d'activation de 35 acides aminés qui précède le domaine sérine protéase, avec la triade catalytique histidine-aspartate-sérine [2].

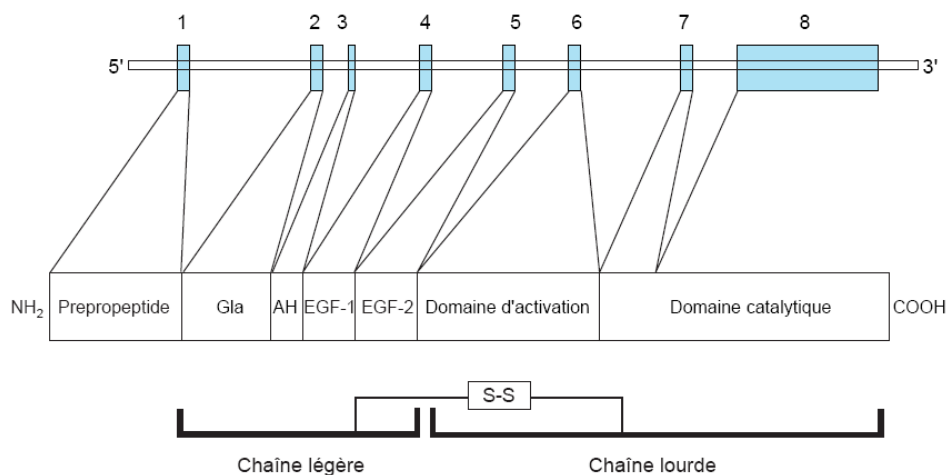


Figure 3 : Gène du facteur IX (FIX), FIX et FIX activé. . [2]

La molécule FIX est monocaténaire Composée de 415 acides aminés. Le peptide signal de 19 acides aminés est excisé lors de la sécrétion. Le second exon code la région riche en résidus gammacarboxylés (Gla), le 3e pour un petit domaine hydrophobe (AH), les 4e et 5e pour les domaines epidermal growth factor (EGF)-like, le 6e pour le domaine d'activation, les 7e et 8e pour le domaine catalytique.

Activation et inactivation du FIX :

Le FIX circule sous forme monocaténaire à un taux plasmatique de 3 à 5 mg/l. L'excision du peptide d'activation génère le FIXa, qui comporte une chaîne légère de 145 acides aminés, liée par un pont disulfure (C132-C289) à une chaîne lourde de 234 acides aminés.

L'inactivation plasmatique du FIXa est due à l'antithrombine, qui forme un complexe stœchiométrique 1 : 1 avec le FIXa. Le mécanisme, bien que plus lent, est identique pour les FXa et FIIa. Il peut être accéléré par la présence d'héparines ou d'héparines sulfates [2].

II.3.Rôle des facteurs anti hémophiliques dans la coagulation

La coagulation plasmatique a pour but de consolider le thrombus plaquettaire formé lors de l'étape d'hémostase primaire. Le schéma classique associant la voie intrinsèque et extrinsèque est à réserver au cheminement diagnostique au laboratoire de biologie médicale. In vivo, ces deux voies sont intimement liées. La thrombine (IIa) est l'enzyme clé de la coagulation permettant la transformation du fibrinogène en fibrine. La polymérisation de la fibrine constitue alors un maillage, base du caillot fibrino-cruorique. La régulation de la génération de thrombine est localisée au site d'une brèche vasculaire. La vision moderne de la coagulation se distingue en 3 phases : initiation, propagation et amplification [45]. Les facteurs antihémophiliques A et B sont indispensables à la phase de propagation. Le point de départ de la coagulation plasmatique est l'exposition du facteur tissulaire (FT). Lors de l'étape d'initiation (**figure 4**), le FT se lie au facteur VII activé (FVIIa). Ce complexe permet l'activation des facteurs X (FX) et FIX en FX activé (FXa) et FIX activé (FIXa) respectivement. L'activation de ces facteurs permet ensuite une génération d'une faible quantité de thrombine à la surface des cellules exprimant le FT. Lors de la seconde étape, les traces de thrombine générées à la surface des cellules exprimant le FT vont permettre d'amplifier les réactions de coagulation (**figure 5**). La thrombine va ainsi activer le FVIII, le facteur XI (FXI), le facteur V (FV) à la surface des plaquettes activées. La thrombine va permettre également la dissociation du complexe FVIII – facteur von Willebrand. À la fin de l'étape d'amplification, les facteurs activés par les traces de thrombine se retrouvent concentrés à la surface des plaquettes activées. La dernière étape est appelée étape de propagation (**figure 6**). À la surface des plaquettes activées, le FXI activé (FXIa) va permettre l'activation du FIX. Le FIXa va ainsi former le complexe ténase avec son cofacteur, le FVIIIa. La présence de FVIIIa permet de catalyser la transformation du FX en FXa par le FIXa d'un facteur 10^5 . La quantité importante de FXa générée par le complexe ténase permet la transformation, en présence de FVa (complexe nommé prothrombinase), d'une quantité importante de prothrombine en thrombine. C'est ce pic de thrombine ou « *thrombin burst* » qui permet une transformation massive du fibrinogène en monomères de fibrine. La polymérisation et la stabilisation de ces monomères de fibrine par le facteur XIII activé (FXIIIa) sont la base du thrombus fibrinocruorique. En l'absence de FVIII ou

FIX, la phase de propagation ne permet pas l'obtention d'un pic de thrombine, ce qui permet de comprendre la physiopathologie du saignement chez l'hémophile sévère.[4]

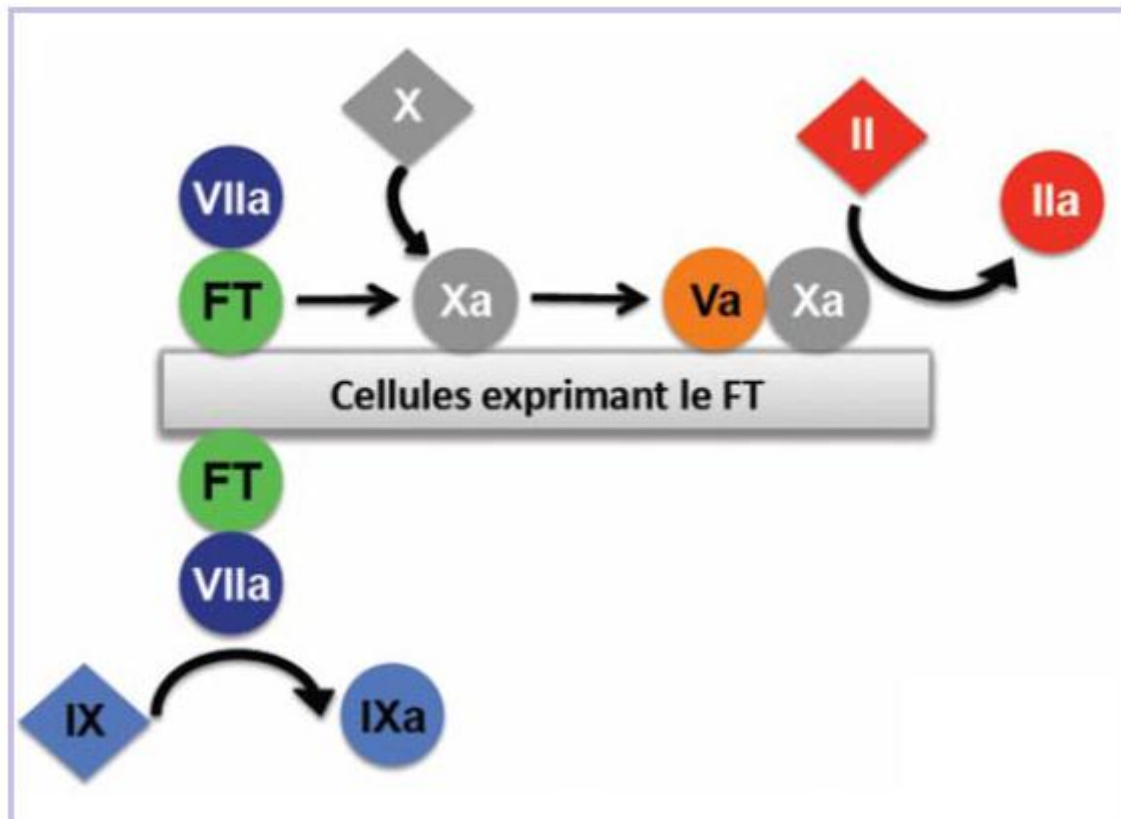


Figure 4 : initiation [4]

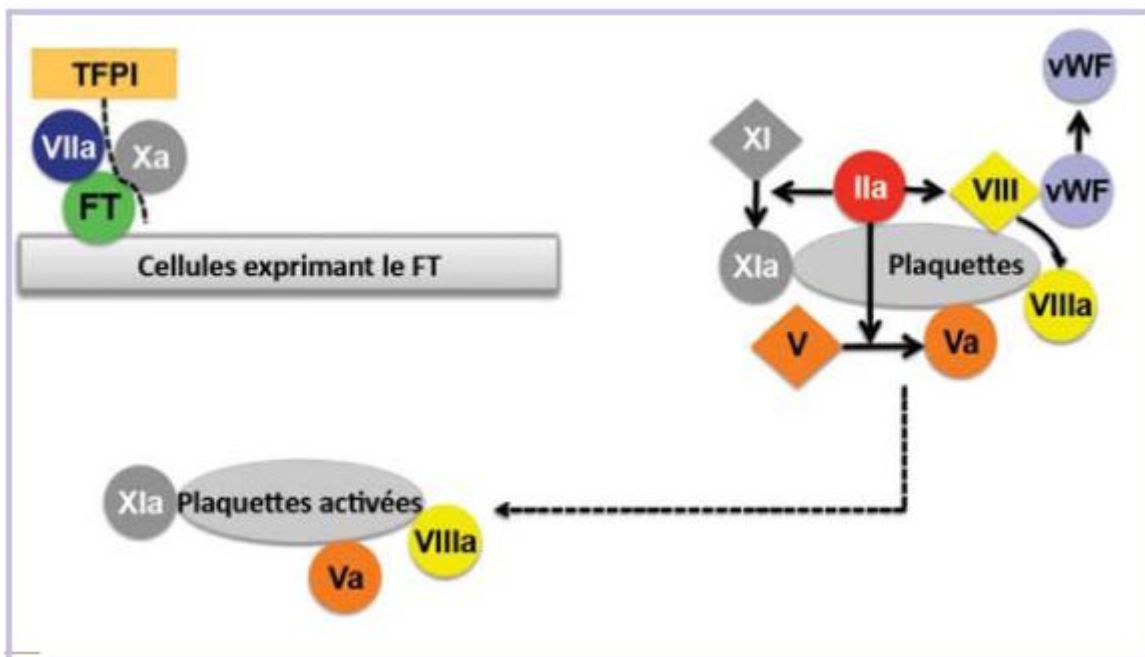


Figure 5 : amplification. [4]

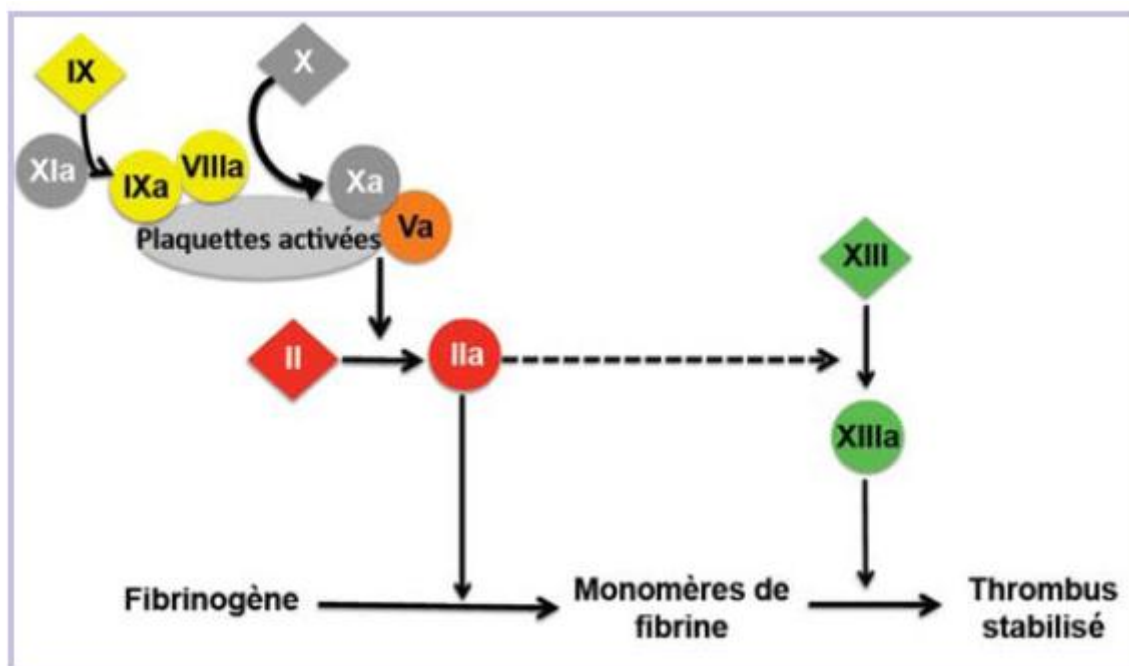


Figure 6 : propagation. [4]

III. Physiopathologie

III.1. Anomalies moléculaires

De nombreuses anomalies dans la séquence nucléotidique ont été décrites à l'origine de déficits congénitaux en FVIII. Ces anomalies génétiques entraînent un déficit plus ou moins sévère en FVIII, qui va de la simple diminution du taux de FVIII par diminution de sécrétion ou présence de FVIII instable jusqu'à l'absence totale de FVIII fonctionnel (absence de FVIII ou FVIII tronqué). La présence ou non d'une molécule de FVIII circulant décelable par son antigénicité permet de différencier les déficits dits cross-reacting material positive (CRM+) et les déficits cross reacting material negative (CRM-).

Inversions

La plus fréquente, puisqu'elle représente près de 50 % des cas de déficit sévère, est une inversion sur l'intron 22 du gène du FVIII aboutissant à une impossibilité de transcription du gène et à un déficit très sévère en FVIII. Une autre forme d'inversion a été décrite, portant sur l'intron 1, liée à une recombinaison avec une zone télomérique. Elle est à l'origine de 3 % à 5 % des déficits sévères en FVIII.

Délétions

Les délétions sont arbitrairement séparées en larges ou partielles. Les délétions larges sont responsables de déficits sévères en FVIII. Les conséquences des délétions de fragments plus petits sont variables. Une délétion, même minime, d'un nombre de nucléotides non multiple de 3 engendre un décalage du cadre de lecture (*mutation frame shift*) à l'origine d'une protéine aberrante, voire de l'apparition d'un codon stop prématuré, responsable d'un déficit très sévère. À l'inverse, la délétion en phase d'un ou de plusieurs codons triplets pourra n'entraîner qu'un déficit partiel. À côté de ces délétions, on relève aussi, parmi les réarrangements importants du gène, de rares insertions ou des duplications.

Mutations ponctuelles

De nombreuses mutations ponctuelles ont été décrites. Un tiers de ces mutations ponctuelles surviennent dans des zones à haut risque de mutations (*hot spot*). Les conséquences des mutations ponctuelles sont variables selon leur localisation. Les mutations non-sens sont habituellement sévères, alors que les mutations faux sens peuvent avoir différents degrés de sévérité mais sont le plus souvent modérées.

Les déficits congénitaux en FIX relèvent dans plus de 95 % des cas de mutations ponctuelles. Les lésions moléculaires du gène FIX sont très nombreuses et hétérogènes. Certaines mutations dans la zone du promoteur induisent un déficit particulier par son profil évolutif : sévère dans l'enfance, ce déficit se corrige partiellement ou totalement à la puberté. La forme typique est la mutation Leyden, responsable de l'hémophilie B du même nom. Elle induit une modification des sites de liaison des facteurs de transcription et une réduction de celle-ci. Après la puberté, le déficit de transcription est corrigé par les androgènes, qui seraient capables de réactiver le promoteur muté [2].

III.2. Conséquences du déficit :

Les deux facteurs anti-hémophiliques FVIII et FIX sont très différents. Le FIX a une activité enzymatique, forte lorsqu'elle est dans sa forme active, il est vitamine k-dépendant et n'a aucune homologie avec le facteur VIII. Le FVIII n'a pas d'activité enzymatique, c'est un cofacteur, non vitamine k-dépendant. Néanmoins, le déficit congénital en l'un de ces deux facteurs crée la même pathologie, hémophilie. Chez le patient atteint hémophilie, l'adhésion plaquettaire se fait

normalement sur le site de la lésion vasculaire, mais la génération de thrombine est retardée ce qui entraîne un ralentissement de la coagulation. En l'absence d'une ténase intrinsèque fonctionnelle, du fait soit d'un déficit de l'enzyme FIXa, soit d'un déficit du cofacteur FVIIIa, il ne peut pas y avoir cette « explosion de la thrombine » nécessaire à la phase de propagation et indispensable pour conférer une structure stable au caillot. L'hémophilie apparaît ainsi essentiellement comme un défaut de la génération de thrombine à la surface des plaquettes, entraînant une perturbation de la cascade des réactions de la coagulation, ainsi cette dernière est inachevée et ne fonctionne pas normalement, le clou plaquettaire demeure instable, et l'hémorragie se poursuit provoquant un saignement prolongé. Les conséquences sont majeures, avec des hémorragies sévères post-traumatiques et parfois des saignements spontanés, notamment au niveau des articulations. ([45], [46])

IV. Diagnostic

IV.1. Les circonstances de découverte

Le diagnostic de l'hémophilie est investigué suite à une manifestation hémorragique, en cas d'antécédents familiaux ou de manière fortuite, lors d'un bilan d'hémostase systématique. Les trois quarts des diagnostics sont portés à la suite d'un saignement ou en présence d'antécédents familiaux chez les patients atteints d'hémophilie sévère ou modérée alors que les diagnostics fortuits sont plus courants chez les patients atteints d'hémophilie mineure.[7]

IV.2. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique de l'hémophilie est réalisé devant un tableau clinique de trouble de la coagulation (troubles hémorragiques fréquents) ou avant toute intervention chirurgicale. Les analyses biologiques réalisées en 1ère intention sont : une Numération Formule Sanguine (NFS) pour le taux de plaquettes et le chiffre d'hémoglobine, un bilan de coagulation standard (le temps de Quick TQ et le temps de céphaline activé TCA).

Le diagnostic biologique d'hémophilie est posé devant :

- un allongement isolé du Taux de Céphaline Activé sans allongement du Temps de Quick, du Temps de Saignement et du Temps de Thrombine
- une diminution isolée du facteur VIII (hémophilie A) ou du facteur IX (hémophilie B) [7].

IV.3. Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de l'hémophilie sont directement liées au degré de l'intensité du déficit en facteurs de coagulation (sévère, modéré ou mineure) et ne dépendent pas du type d'hémophilie (A ou B).

Dans les formes sévères, les manifestations hémorragiques sont souvent spontanées ou secondaires à des traumatismes minimes. Ils surviennent généralement tôt dans la vie, lors de l'apprentissage de la marche.

Contrairement aux formes sévères, les manifestations hémorragiques sont en général provoquées dans les formes d'hémophilie modérées et mineures. Il n'est d'ailleurs pas rare de diagnostiquer des formes mineures à un âge plus avancé, de manière fortuite, à l'occasion d'un bilan sanguin, comme par exemple avant une intervention chirurgicale.

En fonction de leur localisation, on distingue plusieurs types d'hémorragie :

Les hématomes sont des amas de sang collectés, provenant généralement d'une rupture d'un vaisseau sanguin qui déverse son contenu à proximité, le temps que la coagulation se fasse. Les hématomes superficiels (appelés communément bleus) sont généralement bénins tandis que les hématomes musculaires, souvent post-traumatiques, peuvent être à l'origine de complications (risque de déglobulisation, risque de compression nerveuse et risque d'évolution vers la chronicité avec constitution de pseudo tumeur hémophilique). Certains hématomes sont également redoutables par leur localisation (hématome cérébral, hématome compressif du cou avec risque d'asphyxie, hématome rétro-péritonéal) et devant ces manifestations cliniques, la prise en charge thérapeutique ne doit pas être retardée [7].

Les hémarthroses sont des hémorragies intra-articulaires et sont surtout caractéristiques des formes d'hémophilie sévères (observées dans 70 à 90% des cas). Elles apparaissent généralement chez les enfants en bas âge lors de l'apprentissage de la marche et touchent essentiellement les articulations supportant le poids du corps (genoux, coudes, chevilles). Dans l'histoire naturelle de la maladie, la répétition des hémarthroses entraîne des altérations cartilagineuses irréversibles et des atrophies musculaires (consécutives à l'immobilisation), conduisant à des séquelles invalidantes pour la marche. La répétition des hémarthroses au sein de la même articulation se répercute par des lésions cartilagineuses puis osseuses irréversibles. L'arthropathie hémophilique, responsable de douleurs chroniques et de gênes parfois invalidantes, représente le principal enjeu du pronostic fonctionnel dans l'hémophilie sévère. [7]

V. Traitement

Le traitement de l'hémophilie repose aujourd'hui sur la substitution des facteurs de coagulation déficients. L'introduction des concentrés en facteurs de la coagulation dans l'arsenal thérapeutique a radicalement modifié le pronostic de la maladie. Le traitement vise, soit à arrêter le saignement lors d'une complication hémorragique, soit à le prévenir (en particulier le saignement intra articulaire). [7]

V.1. Traitements actuels disponibles

Il existe différents types de traitements substitutifs :

- Facteur VIII (traitement de l'hémophilie A).
- Facteur IX (traitement de l'hémophilie B).

Selon leur origine on distingue :

Facteurs anti-hémophiliques (FAH) plasmatiques : Les FAH plasmatiques sont fabriqués à partir du plasma humain par fractionnement (dons bénévoles de sang total homologue, aphérèse). Le fractionnement consiste à précipiter les protéines par le froid ou par l'éthanol à froid, et à appliquer des techniques de chromatographie afin de séparer et de purifier les protéines désirées.[37]

Facteurs anti-hémophiliques recombinants : Les FAH recombinants sont obtenus en introduisant les gènes du FVIII ou du FIX (vecteur d'ADN ou plasmide) dans des cellules d'origine animales (CHO, BHK). Les cellules souches ainsi obtenues sont ensuite cultivées sur des milieux de fermentation. [37]

V.2. Les modalités du traitement

V.2.1. Traitement à la demande

Le traitement dit « à la demande » correspond au traitement pratiqué ponctuellement à chaque épisode hémorragique. Il s'agit du schéma thérapeutique de choix pour les hémophiles modérés et mineurs à faible tendance hémorragique.[7]

V.2.2. Traitement prophylactique

L'objectif du traitement prophylactique vise à maintenir de manière constante un taux circulant en facteur de coagulation plasmatique satisfaisant afin de prévenir l'apparition de complications hémorragiques et fonctionnelles que la maladie entraîne (arthropathie hémophilique). La prophylaxie est considérée actuellement comme le « gold standard » du traitement des formes d'hémophilies sévères de l'enfant, de l'adolescent et du jeune adulte. Ce schéma thérapeutique a énormément contribué à l'amélioration de la qualité de vie des patients en évitant l'apparition d'handicaps fonctionnels dans l'enfance.

On distingue la prophylaxie primaire de la prophylaxie secondaire. La prophylaxie primaire est initiée avant l'âge de 3 ans, avant la survenue de 2 hémarthroses alors que la prophylaxie secondaire est initiée après l'âge de 3 ans, après au moins 2 hémarthroses.

Le traitement repose sur les injections de FAH de manière régulière et répétée en raison de la demi-vie courte des produits (8-12h pour le FVIII et 18-24h pour le FIX). [7]

Le schéma thérapeutique est formé d'une succession de paliers thérapeutiques définis par une dose et un rythme d'injection. L'évaluation du palier se fait après une période de 3 mois. En cas d'absence d'hémarthrose, le traitement est poursuivi au même palier. En cas d'évènement hémorragique, les doses thérapeutiques sont augmentées au palier supérieur. [7]

Tableau 2 : Schéma thérapeutique du traitement prophylactique primaire-Recommandations COMETH 2002. [7]

	HEMOPHILIE A	HEMOPHILIE B
PALIER 1	50 UI/kg 1 fois par semaine	70 UI/kg 1 fois par semaine
PALIER 2	30UI/kg 2 fois par semaine	Soit 50UI/kg 2 fois par semaine (jours fixes) Soit 50UI/kg toutes les 96h
PALIER 3	Soit 30UI/kg 3 fois par semaine (jours fixes) Soit 30UI/kg toutes les 72h	50UI/kg toutes les 72h
PALIER 4	25 à 30UI/kg toutes les 48h	-

Les recommandations de COMETH préconisent la nécessité de maintenir le traitement prophylactique pendant toute la période de croissance ostéo-articulaire : enfant, adolescent, jeune adulte.

Il est possible d'envisager à l'âge adulte un passage à une prophylaxie à dose plus faible ou même à une thérapie à la demande en fonction du contexte clinique et de l'adhérence du patient au traitement. Cependant les avis divergent à ce sujet et il n'existe actuellement pas de consensus sur la prophylaxie chez l'adulte. [7]

VI. Les complications liées au traitement antihémophilique

VI.1. Les complications infectieuses

Le bénéfice du remplacement thérapeutique a eu un certain prix. Dès la fin des années 1970, les concentrés de facteurs d'origine plasmatique obtenus à partir de large pool de plasmas (>20 000 donneurs) avaient été reconnus comme responsables de la transmission de virus humains tels que le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC).[38,39]

Depuis l'instauration de deux étapes d'inactivation virale obligatoires que doivent subir les concentrés d'origine plasmatique pour leur production, les virus enveloppés précédemment cités ne sont plus transmis, en théorie ; de même que les virus non enveloppés devraient être éliminés par la nano filtration [40]. En revanche les doutes persistent quant à la transmission de nouveaux agents infectieux par les concentrés de facteurs plasmatiques tels que le variant de Creutzfeld-Jacob [41].

VI.2. Les inhibiteurs

Il s'agit d'une complication qui touche 10 à 15% des hémophiles et qui pose surtout des problèmes de prise en charge médicale. Chez ces patients se sont développés des anticorps contre le produit qu'on leur injecte. La conséquence est l'inefficacité du produit injecté et la nécessité de recourir à des produits différents, de maniement plus délicat. [49]

Chapitre II : les inhibiteurs

Chez certains patients hémophiles, le facteur VIII ou IX injecté (qu'il soit plasmatique ou recombinant) est reconnu comme un antigène par le système immunitaire. En d'autres termes, l'organisme identifie ce facteur (FVIII dans l'hémophilie A, FIX dans l'hémophilie B) comme une substance étrangère et se met à produire des anticorps pour le neutraliser. Ces anticorps (en l'occurrence, des allo anticorps d'isotype IgG) sont appelés « inhibiteurs » parce qu'ils inhibent l'activité coagulante du facteur concerné. Ils se fixent au facteur injecté et le neutralisent, rendant ainsi inefficace son action coagulante. L'apparition de tels inhibiteurs constitue donc une importante complication qui met en échec les traitements habituellement utilisés. Les patients deviennent « résistants » aux thérapies conventionnelles de substitution. C'est pourquoi l'apparition d'inhibiteurs reste un défi thérapeutique majeur dans l'hémophilie. [13]

I. Les inhibiteurs dans l'hémophilie A

I.1. Caractéristiques des inhibiteurs

I.1.1. Isotypes et sous-classes des anticorps anti-FVIII

La majorité des anti-FVIII est constituée d'AcS d'isotypes IgG. Les travaux de Gilles et al, étudiant des préparations polyclonales d'anti-FVIII, ont montré que la distribution isotypique des anti-FVIII présente une prédominance pour la sous-classe des IgG4, puis à un moindre degré des IgG1. [14]

Les IgG4 ne fixant pas le complément, ceci explique l'absence habituelle de complications vasculaires et rénales chez les sujets immunisés malgré la formation de complexes immuns. Cette augmentation relative des IgG4 peut être interprétée comme la conséquence d'une exposition répétée à l'antigène immunisant. [15]

I.1.2. Classification des inhibiteurs anti-FVIII

La plupart de ces anticorps anti-FVIII neutralisent l'activité coagulante du F VIII (F VIII :C). D'après la classification de Biggs (1972) on peut distinguer :

-les anticorps de type I caractérisés par une cinétique d'inactivation du F VIII : C linéaire, rapide et complète ;

-les anticorps de type II comportant une première phase d'inactivation rapide suivie d'une deuxième phase plus lente et incomplète. Dans le cas des anticorps de type II une activité FVIII : C résiduelle est fréquemment retrouvée malgré la présence de l'anticorps.

Plusieurs explications ont été avancées pour expliquer cette dernière observation : l'instabilité du complexe F VIII - anti-F VIII, la persistance d'une activité F VIII : C au sein même du complexe immun, la protection de certaines molécules de F VIII par le vWF. [16]

En pratique, les inhibiteurs de type I sont le plus souvent observés chez des hémophiles congénitaux sévères, les inhibiteurs de type II étant observés préférentiellement chez les hémophiles modérés. La réponse thérapeutique au FVIII est meilleure avec les inhibiteurs de type I. La détection des inhibiteurs de type II avec la méthode Bethesda est plus difficile [14].

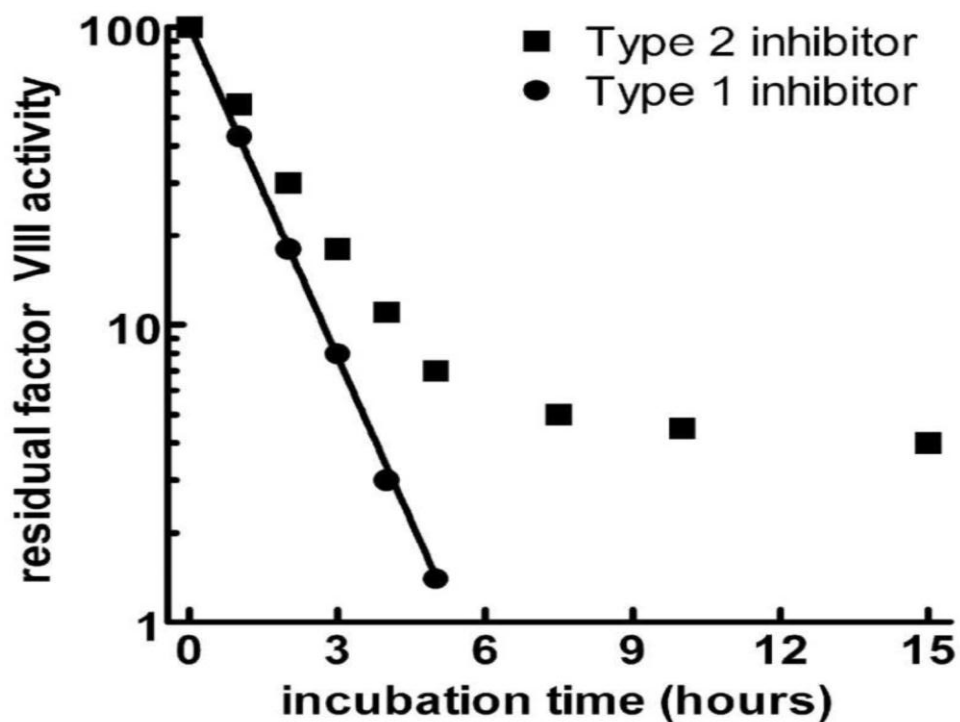


Figure 7 : la cinétique des inhibiteurs. [42]

I.1.3. Forts répondeurs et faibles répondeurs

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 j après le début de l'exposition et atteignant son maximum 2 à 3 semaines plus tard. Le titre est élevé (supérieur ou égal à 5 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 sera suivie aussitôt d'une nouvelle et forte augmentation (réponse anamnestic) ; ces anticorps n'ont pratiquement aucune chance de disparaître spontanément et sont ceux qui induisent les plus grandes difficultés thérapeutiques .

–les patients « faibles répondeurs » gardent des titres bas (inférieurs à 5 UB) faiblement influencés par l'exposition au facteur VIII (pas ou peu de réponse anamnestic); ces anticorps ne gênent que peu ou pas le traitement substitutif par concentrés de facteur VIII ; certains de ces anticorps détectés primitivement à un titre faible peuvent cependant dans certaines situations augmenter de façon importante transformant ainsi le patient de faible répondeur en fort répondeur .[16]

I.1.4. Inhibiteurs transitoires

Certains inhibiteurs sont également dits « transitoires » : il s'agit d'inhibiteurs disparaissant spontanément sans qu'il soit nécessaire de mettre en place des traitements spécifiques, ces inhibiteurs sont en général de titre faible et ne sont détectés que durant une période brève (quelques semaines à quelques mois). [16]

I.2. La réponse immunitaire anti- FVIII

L'apparition d'anticorps inhibiteurs est la conséquence d'une réponse immune impliquant trois types cellulaires : les cellules présentatrices de l'antigène (CPA), les lymphocytes T CD4+ et les lymphocytes B. [2] La synthèse des anticorps nécessite l'action initiale des CPA qui, après endocytose, interagissent avec une cellule T CD4+. Cette interaction comporte la présentation de l'antigène grâce aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, reconnues par le récepteur T CD4+. En même temps surviennent deux interactions essentielles : l'une entre un récepteur B7 de la CPA et un récepteur CD28 du lymphocyte T CD4+, l'autre entre un CD40 de la CPA et le CD40-ligand (CD154) de la cellule CD4+. L'activation T qui en résulte induit une expansion clonale

importante des CD4+ mais aussi une production de cytokines par les cellules T CD4+ : interféron gamma, TNF, IL2 secrétés par la sous-classe Th1, tandis que la sous-classe Th2 sécrète l'IL4 et l'IL10. Ces cytokines et les interactions CD40/CD40-ligand induisent une activation des lymphocytes B, qui synthétisent les anticorps anti-FVIII. Des données récentes suggèrent que le vWF réduit l'endocytose du FVIII par les CPA, ce qui pourrait réduire l'immunogénicité du FVIII. [2]

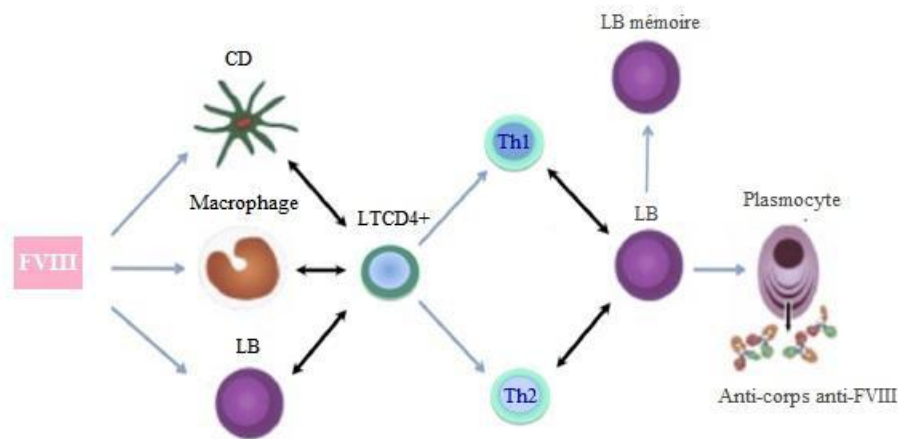


Figure 8: la réponse immunitaire anti- FVIII, (d'après Cayzac et al, 2010).

I.3. Le mécanisme d'action des inhibiteurs

Les inhibiteurs anti-FVIII vont principalement compromettre l'interaction du FVIII avec ses différents partenaires (facteur Von Willebrand, FIX, phospholipides ou FX) selon différents mécanismes. D'une manière générale, les AlloAcs ont une cinétique de type 1 c'est-à-dire qu'ils inhibent complètement, de manière dose-dépendante, l'activité procoagulante du FVIII. L'épitope reconnu par l'Acs et sa localisation interviennent de manière importante dans le mécanisme d'inhibition. Les principaux épitopes reconnus par les inhibiteurs précisément identifiés sont situés au niveau des domaines C2, A2 et/ou a3A3 du FVIII. Les Acs anti-domaine C2 vont essentiellement compromettre la liaison du FVIII au facteur Von Willebrand ainsi qu'aux phospholipides électronégatifs. Les Acs anti-A2 vont compromettre l'interaction avec le FIXa. Certains Acs dirigés contre le domaine A2 vont empêcher l'activation du FVIII par la thrombine. Enfin, les Acs dirigés contre le domaine A3 vont essentiellement compromettre l'interaction avec le

FIXa . Les Acs anti-C2 semblent être les plus fréquemment identifiés parmi les inhibiteurs développés chez l'hémophile A. [16]

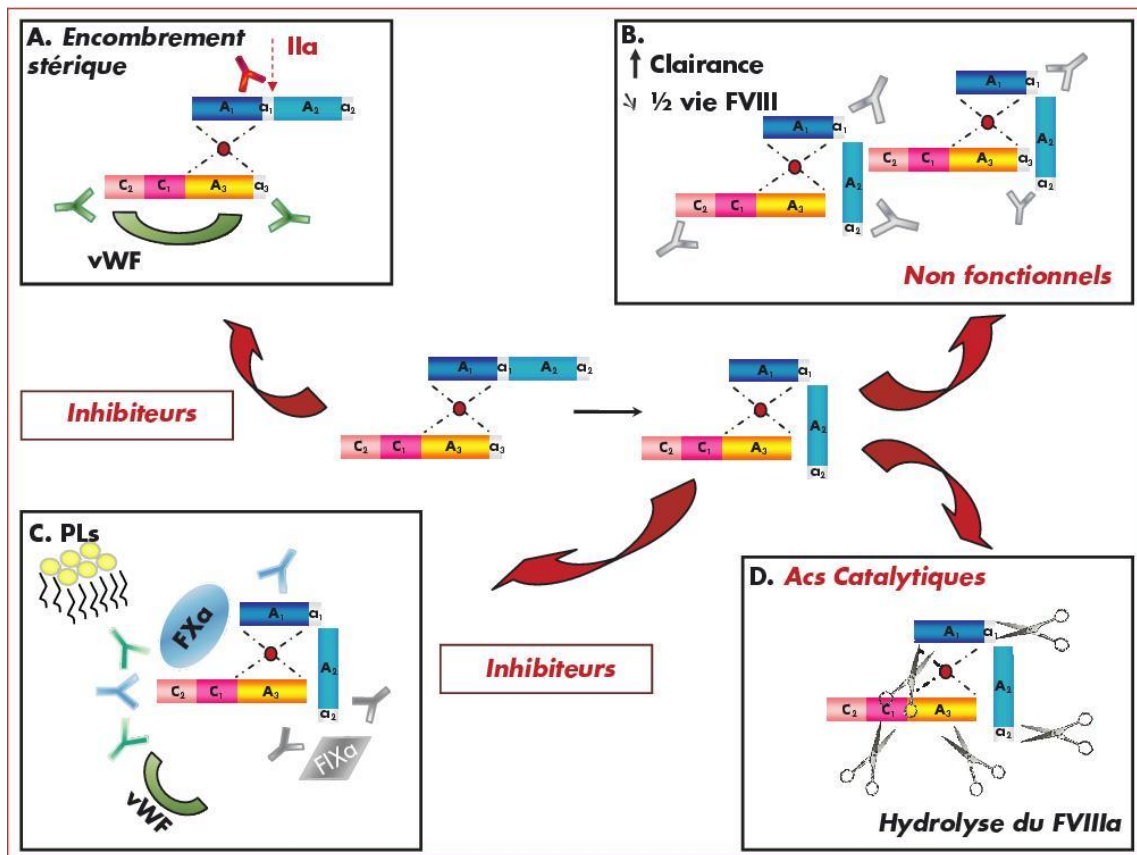


Figure 9 : mécanisme d'action des inhibiteurs. [14]

Une autre catégorie d'Acs anti-FVIII est représentée par les Acs catalytiques. Ces Acs possèdent une activité enzymatique et catalytique directe sur le FVIII. Cette catégorie particulière d'Acs serait présente chez plus de 50 % des hémophiles A avec inhibiteurs. Ces anticorps catalytiques sont aussi décrits dans l'hémophilie acquise et sont capables de catalyser le FVIII mais aussi le FIX. [4]

Des anticorps anti-FVIII non inhibiteurs peuvent être retrouvés chez l'hémophile. Ils peuvent être dirigés contre des épitopes dits « non fonctionnels » des domaines A1 ou C1, voire B. Ils pourraient être responsables d'une augmentation de la clairance du FVIII en formant des complexes immuns phagocytés par le système réticuloendothélial. Un autre mode d'action possible de ces anticorps serait de favoriser l'interaction avec la LRP, protéine apparentée aux récepteurs des

lipoprotéines de faible densité, puisque les domaines A2, A1 et C2 sont les domaines d'interaction avec la LRP. Ceci reste une hypothèse.

À ce jour, la signification et les conséquences cliniques des anticorps non inhibiteurs restent inconnues. [2]

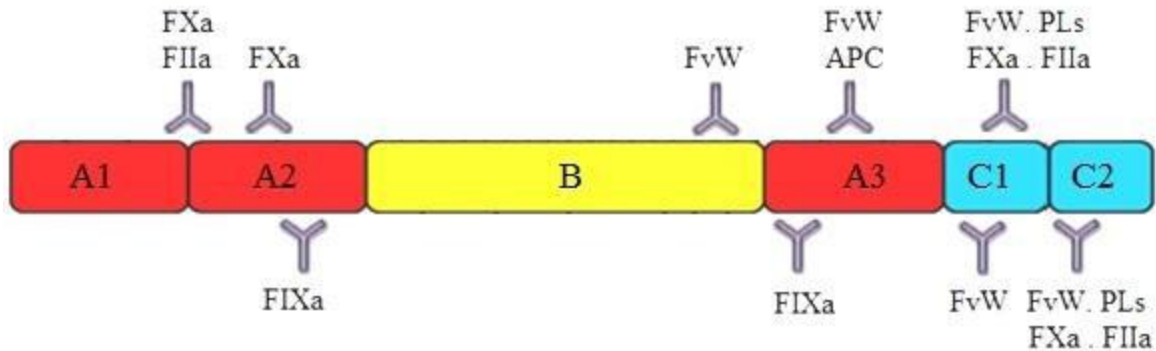


Figure 10: Représentation schématique des épitopes reconnus par les inhibiteurs anti-FVIII. [28]

I.4. Les facteurs de risque d'apparition des inhibiteurs

La survenue d'inhibiteurs est régie par des facteurs de risque propres au patient et d'autres liés à son environnement. Ces facteurs de risque sont surtout connus pour l'hémophilie A bien plus fréquente que l'hémophilie B. [2]

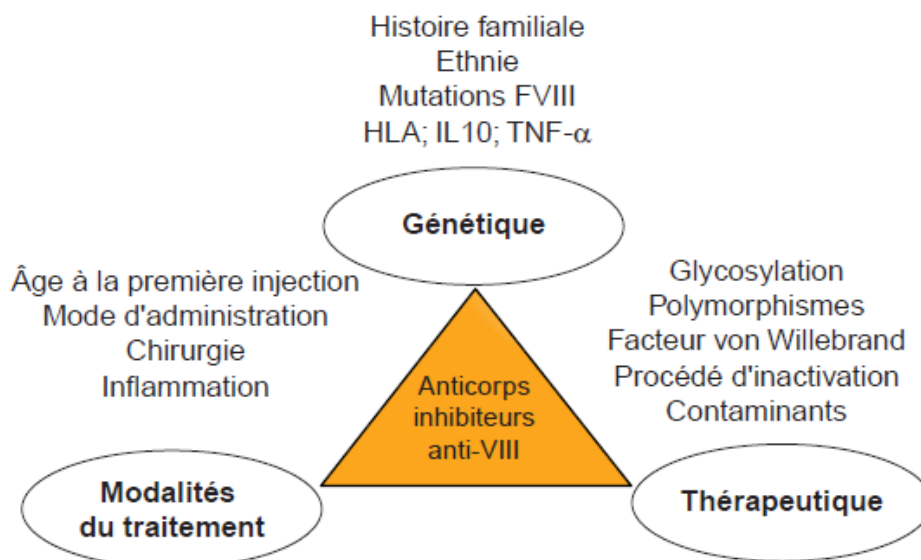


Figure 11 : facteur de risque d'apparition des inhibiteurs. [2]

I.4.1. Facteurs de risques liés au patient

I.4.1.1. Type d'hémophilie

On observe plus fréquemment la présence d'inhibiteurs chez les personnes atteintes d'hémophilie sévère par rapport à ceux atteints d'hémophilie légère ou modérée.

L'incidence cumulative de formation d'un inhibiteur dans le cas de l'hémophilie A sévère est de 20 à 30 % et d'environ 5 à 10 % dans le cas de l'hémophilie modérée ou légère .

Les inhibiteurs sont beaucoup moins fréquents dans le cas de l'hémophilie B, survenant chez moins de 5 % des personnes atteintes. [17]

I.4.1.2. Antécédents familiaux d'inhibiteurs

Il a été constaté très tôt que l'existence d'antécédents familiaux d'inhibiteurs multiplie par 2 le risque de développer un inhibiteur. En outre, le risque est d'autant plus important que la parenté est proche, ceci étant particulièrement net chez les jumeaux monozygotes. [2]

I.4.1.3. Type d'anomalie du gène du – FVIII

Le type d'anomalie affectant le gène du FVIII et entraînant l'hémophilie modifie considérablement le risque d'apparition d'inhibiteur. Globalement ces anomalies se répartissent en deux groupes :

- Celles qui se révèlent fortement délétères et empêchent toute synthèse de la molécule (inversions, délétions étendues, mutations non-sens) sont associées à un risque d'inhibiteur élevé, variant entre 20 et 90% des patients traités, ces derniers pouvant être considérés comme « naïfs » vis-à-vis du FVIII ;

- Celles qui résultent en une synthèse de FVIII, certes anormale mais significative (mutations faux sens ou anomalie d'épissage), pour lesquelles le risque d'inhibiteur est plus faible et estimé à 10% environ des patients traités. [18]

L'inversion de l'intron 22 est la mutation la plus fréquente dans la population des patients atteints d'hémophilie A sévère et, au fil des ans, elle a été considérée comme une mutation à haut risque. Cependant, dans la plupart des cohortes, une fréquence d'inhibiteur de 20% seulement a été signalé, soit 80% des patients ne se développera pas tout inhibiteur. Une raison possible de cela a

été récemment décrite par Paschke et Al qui ont déclaré que les patients avec inversion de l'intron 22 peuvent développer une tolérance malgré l'absence de l'antigène circulant. [17]

Les grandes suppressions qui impliquent de multiples domaines ont la plus forte proportion de la formation d'inhibiteurs de 88%.

Les mutations qui se traduisent par une perte de fonction de FVIII, mais conservent une certaine production FVIII (Les anomalies d'épissage Les mutations ponctuelles faux-sens) ont un risque plus faible de formation d'inhibiteurs (3-10%). [20]

I.4.1.4. Les gènes de classes I et II du système Human Leucocyte Antigène (HLA)

L'haplotype HLA du patient a aussi été proposé comme facteur de risque. Des études cliniques et des études de modélisation suggèrent que certains haplotypes HLA pourraient être associés à un risque élevé d'apparition d'inhibiteurs tandis que d'autres seraient protecteurs [50, 51]. L'implication du système HLA dans la réponse anti-FVIII est confortée par une étude décrivant une mutation dans le domaine C2 du FVIII qui, en diminuant la liaison de certains épitopes au HLA DR, réduit l'immunogénicité du C2 muté chez les souris déficientes en FVIII par rapport au C2 sauvage [52].

I.4.1.5. Origine ethnique

Un élément très intrigant et retrouvé de façon constante est l'influence de l'origine ethnique. La fréquence des inhibiteurs dans les populations noires américaines est le double de celle observée dans les populations caucasiennes. La fréquence est également augmentée, à un moindre degré, dans les populations latino-américaines. La seule explication proposée est la présence de variations génétiques et de polymorphismes du FVIII. [2]

Récemment, Viel et al. ont rapporté que les polymorphismes de type Single Nucléotide Polymorphisme (SNP) identifiés dans le gène F8 sont la cause de cette différence ethnique. Ces polymorphismes, partiellement en relation avec l'origine ethnique, pourrait jouer un rôle dans l'induction des inhibiteurs. Les combinaisons alléliques (haplo types) des quatre SNP identifiés : G1679A (exon10), A2554G (exon14), C3951G (exon14) et A6940G (exon25) (figure 12) du gène F8 codent six protéines sauvages distinctes désignés de H1 à H6 (Figure 13) (Viel et al, 2009). [28]

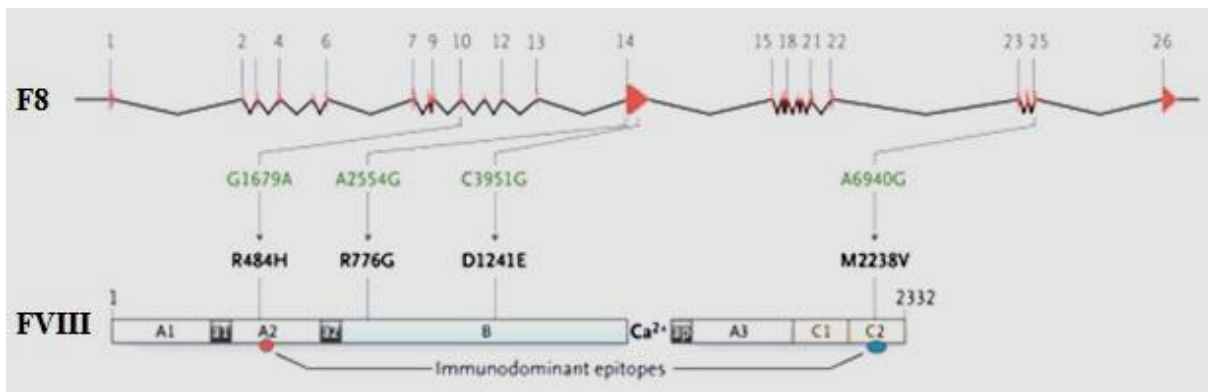


Figure 12 : Représentation schématique des SNP identifiés au niveau du gène F8. [28]

Les haplotypes H1 et H2 sont présents chez toutes les ethnies et correspondent à la séquence du FVIII thérapeutiques recombinants clonés à partir d'ADN de deux donneurs caucasiens (Figure 14). Cependant, les haplotypes H3, H4 et H5 ne sont retrouvés que dans la population d'origine africaine (Figure 13). Viel et al. Suggèrent que la discordance entre l'haplotype codant pour le FVIII administré (H1 ou H2) et celui des patients d'origine africaine (H3, H4 ou H5) pourrait être à l'origine d'une augmentation du risque d'apparition des inhibiteurs chez ces populations. [28]

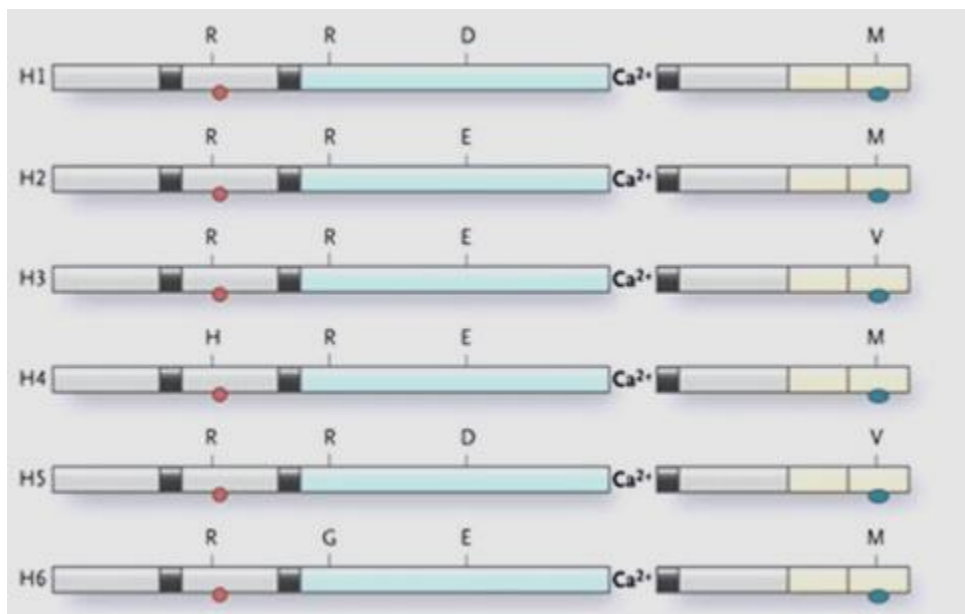


Figure 13: Représentation schématique des six haplotypes F8. [28]

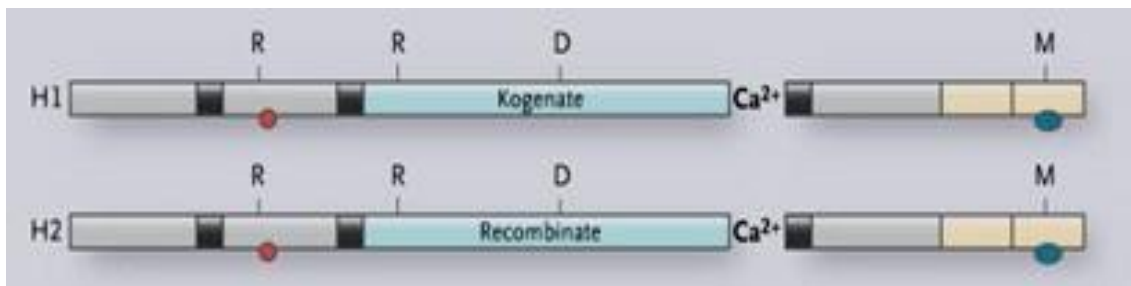


Figure 14 : Représentation schématique des deux FVIII thérapeutique Kogenate® et Recombinate®. [28]

I.4.1.6. Les gènes de la réponse immunitaire

La capacité importante des cytokines, des chimiokines et d'autres molécules régulatrices immunitaires à modifier l'immunogénicité et les résultats cliniques ont été rapportés pour une variété de maladies à médiation immunitaire et, dans certains cas, les interventions thérapeutiques ciblant ces molécules ont considérablement amélioré les soins aux patients. [21]

Jusqu'à présent, ce n'est pas le cas pour l'hémophilie, mais plusieurs gènes candidats polymorphes ont été proposés au cours de la dernière décennie

Le gène polymorphique fréquemment rapporté associé à un risque d'inhibiteur est celui de l'IL-10. Les polymorphismes dans la région promotrice sont associés à des niveaux d'expression modifiés. [21]

Une constatation identique a été faite avec le promoteur du TNF α ; quatre SNP ont été identifiés capables de modifier la transcription du gène de TNF α . par conséquent ; les patients avec hémophilie A sévère possédant la combinaison d'allèles -308AA -827CC -238GG et -670AA ont été retrouvés plus susceptibles de développer un inhibiteur. [5]

D'autre part, un effet protecteur a été détecté chez les patients présentant l'allèle T du polymorphisme CTLA4-318. [22]

I.4.2. Le produit thérapeutique:

L'immunogénicité du FVIII thérapeutique peut jouer un rôle très important en tant que facteur de risque. Les modes de fabrication, de purification, de stabilisation et d'inactivation virale utilisés peuvent modifier l'immunogénicité du produit. Ainsi, parmi les éléments entrant dans la composition des produits, certains sont plus immunogènes que d'autres : les protéines par exemple, telles que l'albumine, sont plus immunogènes que les substances non protéiques comme le sucre.

L'origine plasmatisque ou recombinante du produit peut également représenter un facteur de risque important. [13]

I.4.3. Modalités thérapeutiques :

Les modalités de traitement peuvent également influencer le risque d'apparition d'un inhibiteur : **L'âge à la première exposition** joue un rôle crucial mais cette donnée est à nuancer car elle n'a pas été confirmée lors de plusieurs études.

D'autres facteurs de risque, telle **l'intensité du traitement substitutif, les modalités d'injections** (prophylaxie et traitement à la demande) ou une **vaccination concomitante au traitement par un F AH**, ont été soulevés mais ceci reste à démontrer. ([4],[49])

II. Les inhibiteurs dans l'hémophilie B

Les AlloAcs anti-FIX sont relativement rares. Ils se développent chez 1 à 3 % des hémophiles B (9 à 23 % des hémophiles B sévères).

Une des hypothèses retenues afin d'expliquer la plus faible incidence des anti-FIX, par rapport aux anti-FVIII, est la plus forte proportion de patients ayant un taux circulant de FIX antigène détectable supérieur au taux de FIX activité (patients cross reacting material (CRM) +). Le type de mutation (ponctuelle surtout) est directement responsable de ce phénotype et est donc directement lié au risque de développement d'un AlloAcs anti-FIX. De plus, le FIX semble moins immunogène que le FVIII en raison de sa taille et de ses nombreuses homologies de séquence avec les autres facteurs vitamine K dépendant, conférant probablement une tolérance vis-à-vis de la réponse immunitaire. L'ethnie, le génotype de l'IL-10 ou du TNF alpha, le type de produit ne semblent pas être des facteurs de risque particuliers de développement d'un inhibiteur anti-FIX. L'apparition d'un AlloAcs anti-FIX est souvent liée à une manifestation allergique ou anaphylactoïde sévère. Le mécanisme de cette réaction n'est pas bien connu à l'heure actuelle, témoignant d'une réponse immunitaire particulière. [4]

III. Diagnostic des inhibiteurs

La présence d'un inhibiteur peut être soupçonnée en présence d'une demi-vie et d'une récupération réduites du facteur antihémophilique injecté. [43]

Au laboratoire, le diagnostic biologique d'un Acs anti-FVIII est en général basé sur la mise en évidence de son effet inhibiteur sur les fonctions procoagulantes du FVIII. Le premier test à réaliser

est un temps de céphaline avec activateur (TCA). Ce test sera naturellement allongé chez un hémophile A. L'épreuve du mélange est un test simple, disponible dans tous les laboratoires, permettant de donner une orientation sur l'étiologie de l'allongement du TCA. Pour aider à l'interprétation de ce mélange, l'indice de Rosner sera systématiquement calculé : il correspond au $[(TCA \text{ mélange} - TCA \text{ témoin}) / TCA \text{ patient} \times 100]$, les temps étant exprimés en secondes. Un indice de Rosner inférieur à 12 évoque un déficit en facteur. Un indice de Rosner supérieur à 15 évoque un inhibiteur (anticoagulant lupique, Acs anti-facteur...). Entre 12 et 15, l'indice de Rosner est douteux. Chez un hémophile, une absence de correction doit systématiquement faire évoquer et rechercher un inhibiteur.[4]

Un dosage spécifique de l'inhibiteur est requis pour confirmer qu'il est dirigé contre un facteur de coagulation spécifique. ([47],[48]).

IV. Traitement de l'hémophilie avec inhibiteurs

IV.1. Prise en charge des saignements

La prise en charge des saignements des patients ayant des inhibiteurs doit se faire en collaboration avec un centre de soins hémophiliques expérimenté. [17]

IV.1.1. Produit disponible

Les concentrés de complexe prothrombique (Feiba®, Autoplex®) : Contiennent les facteurs de coagulation II, VII, IX et X sous forme partiellement activée. Ils permettent de « court-circuiter » le besoin en facteur VIII dans la cascade de coagulation. Cependant, ils présentent plusieurs inconvénients. D'abord, leur activation est très limitée dans le temps, ce qui peut rendre nécessaires jusqu'à trois injections par jour. De plus, un risque de coagulation trop importante existe (thrombose). Enfin, la présence de traces de FVIII dans ces complexes est susceptible de relancer la production d'inhibiteurs. [13]

Le facteur VII activé recombinant (NovoSeven®) : il amplifie la coagulation au niveau du site hémorragique. Ce produit a fait ses preuves dans le traitement des accidents hémorragiques modérés et sévères et dans la prévention des saignements en cas de chirurgie. Bien toléré cliniquement et biologiquement, ce produit présente l'avantage de ne contenir ni facteur VIII ni facteur IX (pas de relance des inhibiteurs). De plus, les problèmes éventuels de coagulation excessive sont très rares. Enfin, sa nature recombinante garantit une sécurité virale maximale. Sa courte demi-vie est son principal inconvénient, rendant le traitement contraignant. [13]

On doit prévoir une réponse immunitaire anamnestic chez les personnes atteintes d'hémophilie B et ayant un inhibiteur au facteur IX s'ils sont traités avec des concentrés de complexe prothrombinique, qu'ils soient activés ou non, puisque ces concentrés contiennent tous le facteur IX. D'autre part, le risque de réponse anamnestic chez les patients atteints d'hémophilie A et ayant un inhibiteur traité avec un concentré de complexe prothrombinique (activé) variera en fonction du concentré et de sa teneur en facteur VIII, qui est généralement minime. On estime que le CCPA provoque une réponse anamnestic chez environ 30 % des patients ayant un inhibiteur du facteur VIII. [17]

Le facteur porcin VIII préparé à partir du plasma des cochons s'est avéré efficace pour stopper le saignement chez certains patients. IL présente une forte homologie avec le facteur VIII humain et peut ainsi être efficace pour restaurer le processus de coagulation tout en trompant le système immunitaire, c'est-à-dire en passant inaperçu des inhibiteurs anti- FVIII humain. [13]

IV.1.2. Modalités de traitement en présence d'inhibiteurs

Le choix d'un produit thérapeutique dépend du titre de l'inhibiteur, des données de réaction clinique au produit, et du site et de la nature du saignement. [17]

Si le titre d'inhibiteurs est faible (≤ 5 UB) :

On donne le FVIII à doses élevées adaptées au titre pour saturer l'inhibiteur : on utilise 2 à 3 fois la dose usuelle. En l'absence de réponse clinique, on passe aux agents by passing.

Si le patient a eu une réponse anamnestic dans le passé ou s'il y a un risque de réponse anamnestic, l'utilisation de F.A.H est contre indiquée, quel que soit le titre des inhibiteurs. [9]

Si le titre d'inhibiteurs est élevé (> 5 UB) :

Le F.A.H ne peut pas être utilisé. Le recours aux agents by passing est nécessaire.

FVIIa (NovoSeven®) :

La posologie recommandée est de 90 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ toutes les 2 à 3 heures jusqu'à l'arrêt du saignement ou l'utilisation d'une dose unique de 270 $\mu\text{g}/\text{Kg}$. Une forte dose unique administrée rapidement dans les deux heures est aussi efficace que des doses plus faibles répétées. [9]

PCC (FEIBA) :

La dose recommandée est de 50-100 U/Kg /12 h pendant 2-3 jours sans dépasser 200 U /Kg/j.

En cas d'hémophilie B avec inhibiteurs, Le facteur VII activé recombinant est le seul by passing agent indiqué en cas de manifestations hémorragiques. [9]

IV.2. Elimination des inhibiteurs

Certaines méthodes, toutefois assez lourdes à mettre en œuvre, permettent d'éliminer transitoirement les inhibiteurs. Souvent, elles doivent être associées à un traitement immunosuppresseur (par exemple cortisone) afin de bloquer la synthèse d'anticorps en amont. [13]

IV.2.1. Plasmaphérèse

Consiste à prélever le sang total, à « épurer » le plasma des inhibiteurs et à ré administrer le sang sans inhibiteur au patient. Cette méthode diminue significativement le titre d'inhibiteurs et restaure ainsi temporairement l'efficacité des concentrés de FVIII ou IX. Elle peut par exemple être pratiquée efficacement avant une chirurgie non urgente [13].

IV.2.2. Retuximab

Des études préliminaires indiquent que le Rituximab®, anticorps initialement destiné au traitement des lymphomes, pourrait être efficace pour éliminer les anticorps anti-FVIII, essentiellement dans les cas autoanticorps anti-FVIII retrouvés lors de maladies auto-immunes. [13]

IV.2.3. Induction de la tolérance immune

IV.2.3.1. Hémophilie A

Principe :

La possibilité d'éradiquer un inhibiteur anti-facteur VIII par de fortes doses de facteur VIII injecté de façon régulière a été montrée il y a plus de 30 ans. Les doses massives de facteur antihémophilique induisent une tolérance immune par excès d'antigène. Compte tenu des doses injectées, ce traitement est coûteux et contraignant. L'indication relève de centres spécialisés et ne doit être mise en place qu'après étude des caractéristiques de l'inhibiteur et de son évolution chez le patient. [26]

Dans 80% des cas, une ITI bien conduite permet l'éradication de l'inhibiteur et l'instauration de la prophylaxie thérapeutique recommandée dans l'hémophilie sévère. [27]

Éléments pronostiques :

Plusieurs éléments ont une valeur pronostique pour la réussite de l'ITI :

Titre de l'inhibiteur au moment de l'induction : C'est le facteur prédictif le plus important : si le titre est inférieur à 10 UB, la probabilité de faire disparaître l'inhibiteur après ITI atteint 85 %, contre 43 % au-dessus de ce taux.

Pic de l'inhibiteur avant l'ITI et pic après instauration de l'ITI : Un taux d'inhibiteur dépassant 500 UB, surtout s'il est atteint en cours de traitement, laisse mal augurer d'une efficacité possible.

Délai entre la détection de l'inhibiteur et l'instauration de l'ITI : Il est souhaitable que l'ITI commence le plus tôt possible, mais il serait abusif de traiter par ITI un inhibiteur transitoire, tel qu'il se rencontre lors de l'initiation d'un traitement.

Âge à l'instauration de l'ITI : L'ITI a plus de chances de succès chez un enfant en bas âge. [26]

L'absence de nouvelle injection de FVIII entre la détection de l'inhibiteur et le début de l'ITI : Avant d'entamer l'ITI, les patients forts répondeurs doivent éviter les produits à base de facteur VIII pour permettre la chute des titres d'inhibiteurs et prévenir une augmentation anamnestic persistante. Comme cela est signalé, certains patients peuvent développer une réponse anamnestic à des molécules de facteur VIII inactives présentes également dans le CCPA. [17]

Protocoles

Il est de règle d'utiliser le produit qui a entraîné l'apparition de l'inhibiteur. Cette recommandation consensuelle ne repose toutefois sur aucune base scientifique, comme d'autres recommandations en matière de tolérance immune.

Le schéma thérapeutique classique utilise des doses de 100 UI/kg/j à 300 UI/kg/j. [30]

La posologie optimale (produit ou dose) de l'ITI reste à déterminer. L'essai international comparant l'injection à faible dose dans le bras de 50 UI/kg trois fois par semaine par rapport à 200 UI/kg par jour a été récemment stoppé en raison de préoccupations liées à la sécurité (nombre accru de saignements intercurrents). Les analyses détaillées et l'interprétation des données sont en attente. [17]

L'ITI nécessite la pose d'une chambre implantable, compte tenu des doses injectées, qui correspondent à des volumes importants. Les règles d'asepsie doivent être très strictes, étant donné

la fréquence d'utilisation du dispositif (une ou deux fois par jour pendant plusieurs mois, voire plusieurs années) et des volumes injectés. Le titre de l'inhibiteur doit être évalué tous les mois. [26]

Critères de réussite et traitements relais

Le critère minimum de réussite est la disparition apparente de l'inhibiteur, c'est-à-dire la diminution du taux en dessous du seuil de détection de 0,5 UB. Le critère de succès ultime est l'étude pharmacocinétique : elle consiste à vérifier que la récupération après injection et la demi-vie du facteur sont revenues à la normale ou à des seuils proches de la normale, permettant la reprise d'un traitement aux doses habituelles.

Il est habituel de faire suivre l'ITI d'une prophylaxie, à raison de deux ou trois injections par semaine. [26]

IV.2.3.2. Hémophilie B

L'expérience avec l'ITI pour les patients atteints d'hémophilie B ayant des inhibiteurs est limitée. Les principes thérapeutiques de ces patients sont semblables, mais le taux de réussite est nettement plus faible, notamment chez les personnes dont l'inhibiteur est associé à une diathèse allergique.

Les patients atteints d'hémophilie B ayant des inhibiteurs et des antécédents de réactions allergiques graves au facteur IX peuvent développer un syndrome néphrotique au cours de l'ITI, qui n'est pas toujours réversible à l'arrêt du traitement. D'autres options thérapeutiques, y compris les traitements immunosuppresseurs, s'avéreraient efficaces. [17]

Partie pratique

Patients et méthodes

I. Patients

- Nous avons mené une étude rétrospective incluant 24 patients atteints d'hémophilie A sévère âgés de 2 ans à 24 ans. Ces patients ont été suivis au sein du service de pédiatrie du centre hospitalo-universitaire de Blida unité Hassiba Ben Bouali et adressés au laboratoire d'hémobiologie pour la recherche des ACCs durant une période allant de juillet 2014 à décembre 2016.
- Ont été exclu de l'étude les hémophiles du service d'hématologie par manque de données de surveillance. Ainsi que les hémophiles A modérés et mineurs car leur nombre était insuffisant.
- On considère que la recherche des inhibiteurs est positive lorsque le titre est ≥ 0.6 UB. Les hémophiles avec inhibiteurs sont classés en forts répondeurs (titre d'inhibiteur ≥ 5 UB) et en faibles répondeurs (titre < 5 UB).
- En se basant sur les dossiers médicaux des patients ; nous avons collecté les données suivantes :
 - Nom et prénom du malade, date de naissance, antécédents familiales d'hémophilie.
 - Les caractéristiques de la maladie : degré de sévérité de la maladie (mineure ; modérée ou sévère) ; âge de diagnostic, la date et le résultat de recherche des inhibiteurs.
 - Données liées au traitement : type de concentré antihémophilique (recombinant ou plasmatique), modalités thérapeutiques (à la demande ou prophylactique).

II. Méthodes

II.1.Méthodes du laboratoire

Au laboratoire d'hémobiologie la recherche des ACCs se fait selon le schéma suivant : d'abord on réalise des tests globaux de la coagulation : le TP et le TCK ; ensuite le dépistage par l'épreuve du mélange (l'indice de Rosner). En absence de correction ; on procède au dosage des ACCs par la méthode de Bethesda.

Tous les paramètres cités ci-dessus sont mesurés à l'aide d'un semi-automate.

II.1.1. Phase préanalytique

L'échantillon est représenté par 5 ml de sang total prélevé par ponction veineuse sans garrot, dans un tube en plastique citraté(1 volume de citrate pour 9 volumes de sang), s'en suit une double centrifugation à 2500 g pendant 15 minutes.

La congélation est faite sous faible volume à -80°.

Les échantillons congelés sont incubés au bain marie à 37 C° pendant 10 minutes.

II.1.2. Temps de céphaline Kaolin (TCK)

Principe :

C'est le temps de recalcification plasmatique en présence de céphaline (substitut plaquettaire) et de kaolin, on explore ainsi la voie intrinsèque de la coagulation.

Mode opératoire :

On mesure le TCK à l'aide d'un semi-automate, pour cela nous avons besoin des réactifs suivants : Réactif 1 (R1) : céphaline +kaolin,

Réactif 2 (R2) : CaCl₂.

On mélange 100 µl du plasma citraté du patient avec 100 µl du R1, après 3 minutes d'incubation à 37 C°, on ajoute 100 du R2 préalablement incubé à la même température.

On procède de la même manière pour calculer TCK témoin.

Interprétation :

Le TCK est allongé si TCK malade / TCK témoin > 1.2.

II.1.3. Epreuve de mélange (indice de Rosner)

Principe :

L'épreuve du mélange a pour but de nous orienter vers la présence d'un anticoagulant circulant, elle est réalisée à l'aide du temps de céphaline + Kaolin.

La correction ou la non correction est objectivée par le calcul de l'indice de Rosner de la manière suivante : $IR = [(TCK (malade + témoin) - TCK témoin) / TCK malade] \times 100$

Mode opératoire :

Si les échantillons sont congelés, on procède à une décongélation préalable à 37 C°.

On prépare 3 tubes :

- Tube 1 : mélange témoin + malade
- Tube 2 : malade
- Tube 3 : témoin

Les tubes sont incubés à 37 C° pendant 2 heures.

On mesure le TCK de chaque tube.

Interprétation :

IR < 12 : pas d'ACC

IR entre 12 et 15 : résultats douteux

IR > 15 : présence d'ACC

II.1.4. Dépistage des Acs anti- facteur VIII

Principe :

Le principe consiste à étudier l'activité inhibitrice du plasma d'homophile vis-à-vis d'un plasma normal ayant un taux de FVIII:C normal. La présence d'un inhibiteur anti-VIII entraîne la diminution du FVIII:C dans le mélange par rapport à un contrôle effectué dans les mêmes conditions.

Mode opératoire

-Dans des tubes en plastique on réalise les mélanges suivants :

- ◆ Mélange (malade + plasma normal) :1V du plasma à tester +1V plasma normal.
- ◆ Mélange (tampon + plasma normal) :1V tampon + 1V plasma normal.

-On incube les mélanges à 37 °C pendant 2 heures.

-après incubation on dose le facteur VIII dans tous les mélanges.

- on calcule le facteur VIII résiduel de chaque mélange testé par la formule suivante :

$$\text{Taux facteur VIII résiduel} = \frac{\text{taux du facteur VIII mélange (malade+plasma normal)}}{\text{taux du facteur VIII mélange(tampon+normal)}}$$

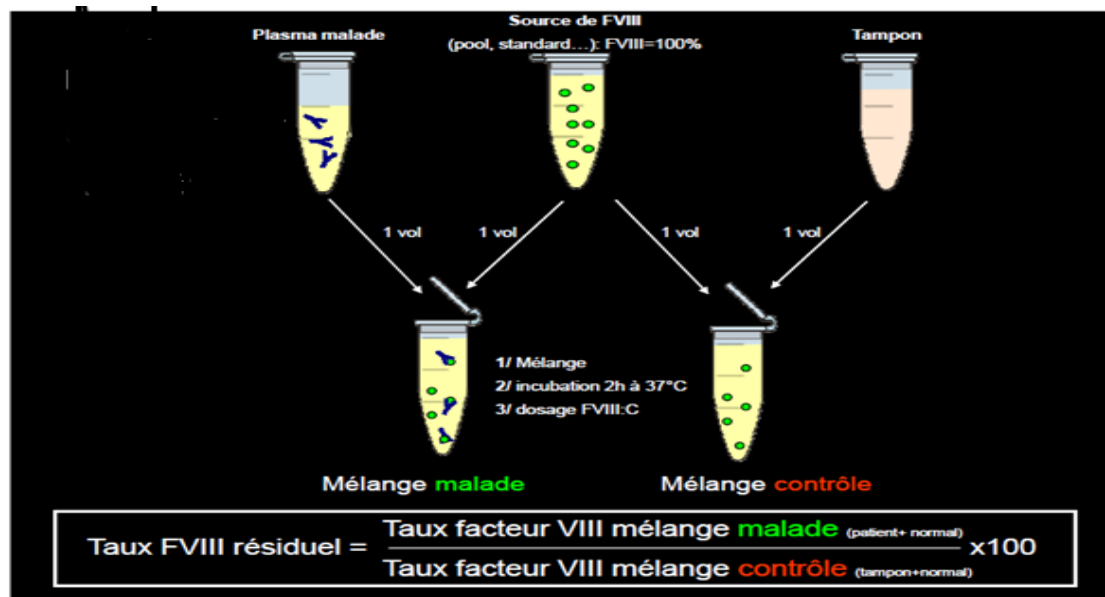


Figure 15 : dépistage des Acs anti- facteur VIII

Interprétaion :

Si le taux de FVIII:Cr est > à 75 % : Pas d'anti-FVIII.

Si le taux de FVIII:Cr est compris entre 50 et 75 % :Anti-FVIII à titre faible.

Si le taux est < à 50 % : Anti-FVIII à titre élevé.

II.1.5. Titrage (méthode de Bethesda)

On refait la même technique en effectuant le mélange du plasma du patient à des dilutions de deux en deux. On choisit la dilution du plasma à tester qui donne le facteur VIII résiduel le plus près de 50 %, en sachant que 50% de facteur VIII résiduel correspond à une unité Bethesda / ml.

Le titre en UB/ml est obtenu en multipliant par l'inverse de la dilution.

Remarque : Le principal diagnostic différentiel d'un inhibiteur anti-FVIII est la présence d'un anticoagulant lupique. En cas de doute, la recherche de cet anticoagulant lupique doit être systématiquement explorée, selon les recommandations internationales.

II.2.Méthodes statistiques

Nous avons utilisé pour effectuer les calculs Open épi, on a comparé les pourcentages à l'aide de test de Khi2 avec un seuil de signification fixé à 5 % (P<0.05).

Résultats

I. Caractéristiques de la population étudiée :

I.1. Répartition selon le développement des ACC

Parmi les 24 hémophiles A sévères, 8 ont développé des ACCs. Ce qui correspond à 33 % de la population.

Tableau 3 : répartition des hémophiles A sévère selon le développement des ACCs

	Effectif (ACC positif)	Pourcentage (ACC positif)
ACC positif	8	33 %
ACC négatif	16	66 %

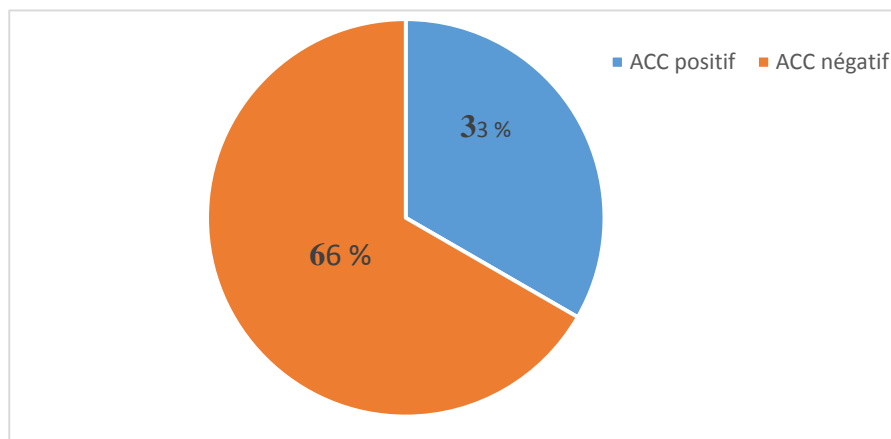


Figure 16 : répartition des hémophiles A sévères selon le développement des ACCs

I.2. Répartition des patients selon les tranches d'âge

Les 24 hémophiles A sévères sont âgés de 2 ans à 22 ans, répartis comme suit :

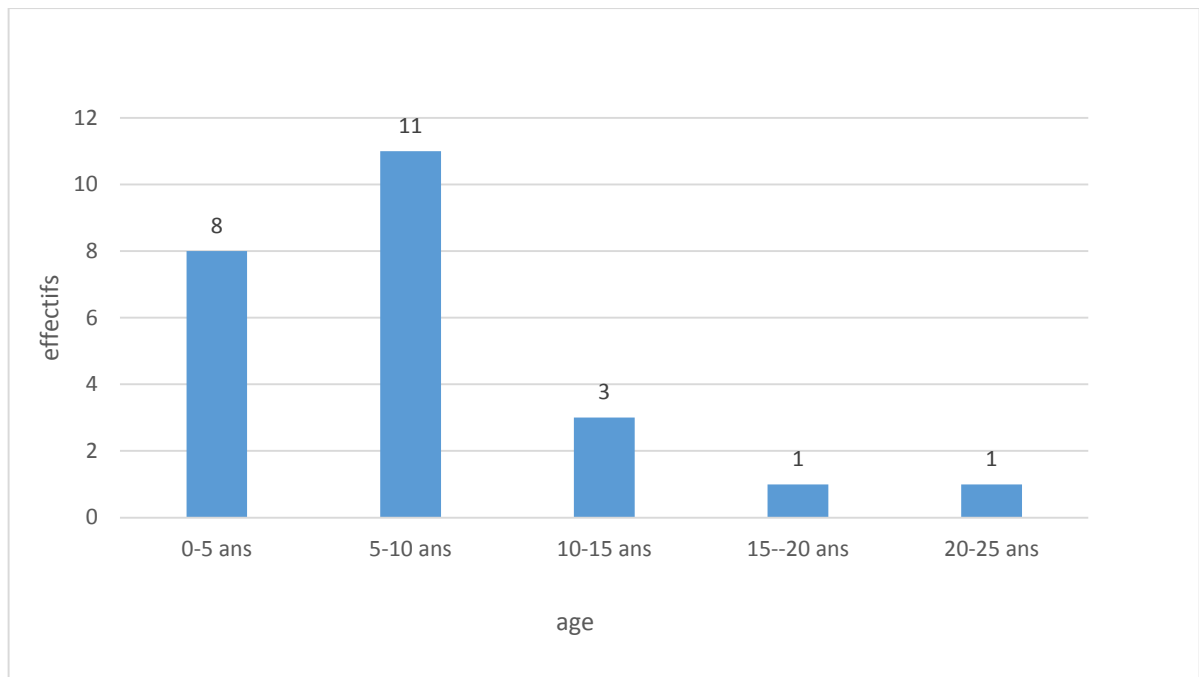


Figure 17 : représentation des hémophiles A sévères en fonction de leur âge

I.3. Répartition des hémophiles A sévères selon le titre d'inhibiteurs

Parmi les 8 hémophiles ACCs positifs, on a trouvé 3 forts répondeurs et 5 faibles répondeurs (tableau 8).

Tableau 4 : répartition des hémophiles ACC positifs en faibles et en forts répondeurs

	Effectif (ACC positif)	Pourcentage (ACC positif)
Forts répondeurs	3	37.5 %
Faibles répondeurs	5	62.5 %

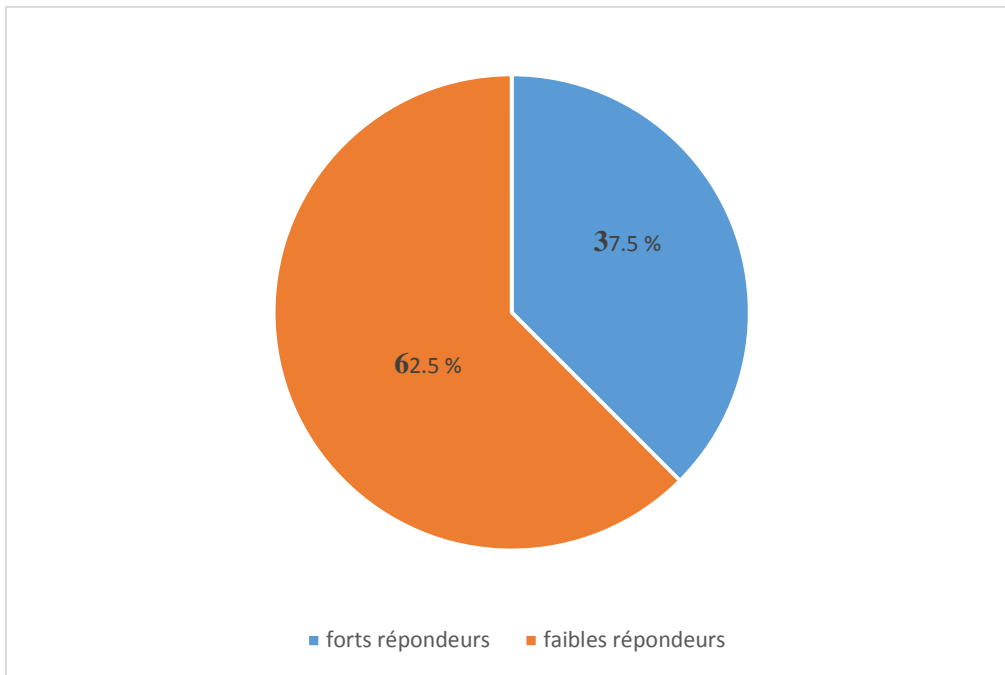


Figure 18 : Répartition des hémophiles A sévères en faibles et forts répondeurs

I.4. Répartition des hémophiles A sévères selon les antécédents familiaux

Parmi la population d'étude, on a trois familles dont chacune comporte 2 frères hémophiles. Dans les 2 premières familles, un seul frère est ACC positif, tandis que la troisième est ACC négatif.

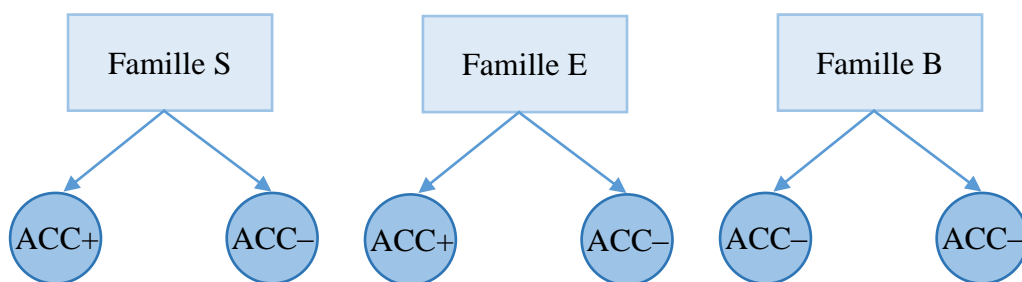


Figure 19 : répartition des hémophiles A sévères selon les antécédents familiaux

II. Evaluation des facteurs de risque d'apparition des ACC :

II.1.1. Age au début du traitement :

Dans un premier temps, nous avons reparti notre population d'étude selon l'âge au début du traitement (qui pourrait être considéré comme âge de diagnostic dans la mesure où ceux-ci seront réalisés simultanément, notamment à la suite des premiers accidents hémorragiques).

13 patients ont reçu le facteur VIII à un âge inférieur ou égal à 6 mois, parmi eux 6 ont développé des inhibiteurs dont 2 forts répondeurs. 11 patients traités après l'âge de six mois, 2 seulement présentaient des inhibiteurs dont 1 fort répondeur.

Tableau 5 : répartition des hémophiles A sévères selon l'âge au début du traitement

Age de première administration	Total	Effectif (ACC positif)	Pourcentage (ACC positif)
≤ 6 mois	13	6	46 %
> 6 mois	11	2	18 %

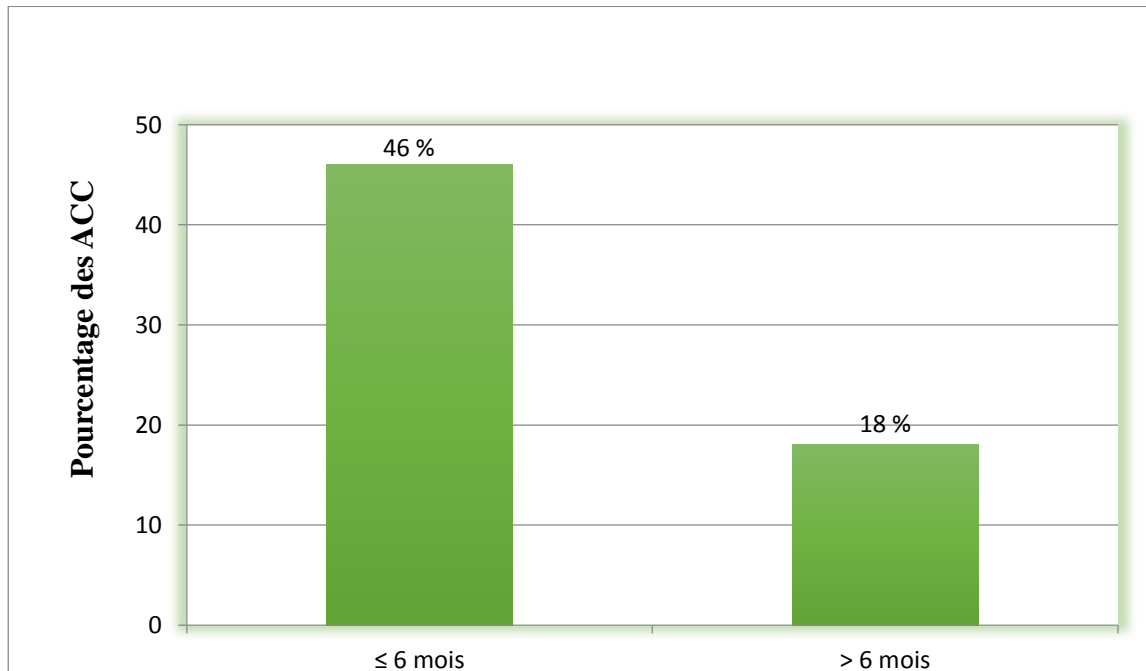


Figure 20 : pourcentage des patients ACC positifs selon l'âge au début du traitement

⇒ Le risque d'inhibiteurs n'est pas associé à l'âge de la première injection ($P = 0.183$).

II.1.2. Les modalités du traitement :

Parmi les 24 hémophiles, 16 ont bénéficié d'un traitement prophylactique, parmi eux 4 ont développé des ACC de faible titre, 8 ont obtenu un traitement à la demande, 4 ont développé des inhibiteurs dont 3 forts répondeurs.

Tableau 6 : répartition des patients selon les modalités du traitement

Modalité de traitement	Total	Effectif (ACC positif)	Pourcentage (ACC positif)
À la demande	8	4	50 %
Prophylaxie	16	4	25 %

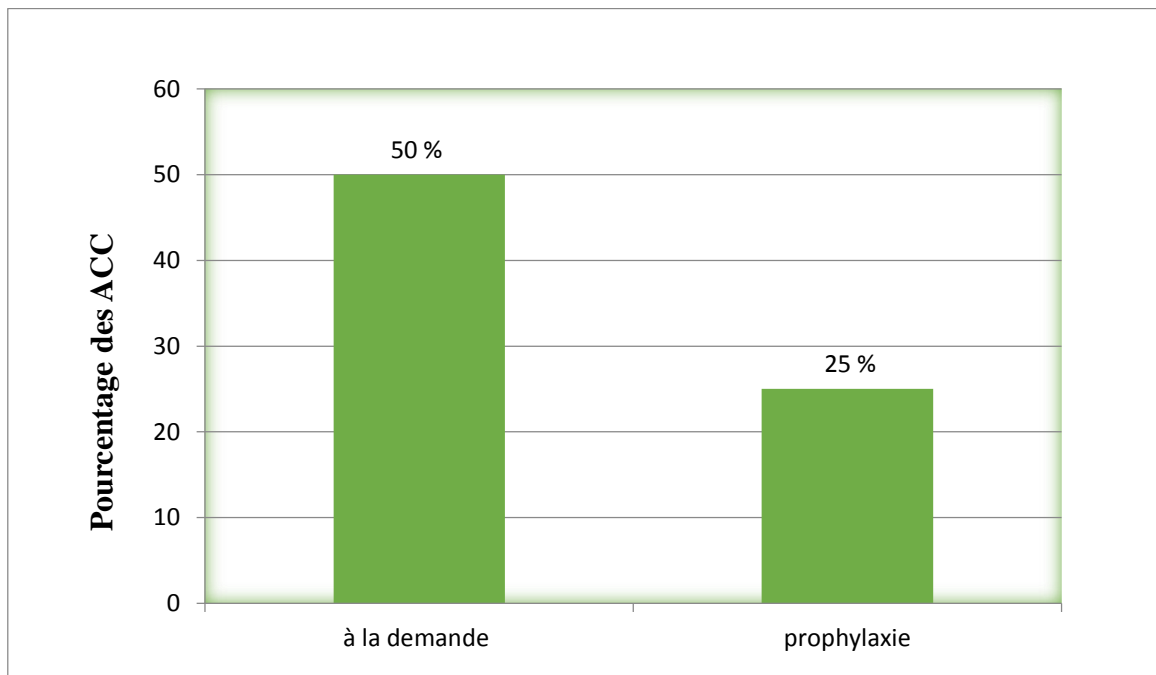


Figure 21 : pourcentage des patients ACC positifs selon les modalités thérapeutiques

⇒ On a pas pu démontrer que la modalité du traitement influence le risque d'inhibiteur, car les résultats obtenus n'ont pas atteint un degré significatif ($P = 0.268$).

II.1.3. Type de produit :

Chez 9 patients traités par les dérivés plasmatiques, 4 cas ont développé des inhibiteurs dont 3 forts répondeurs, 4 cas parmi les 15 patients traités par le FVIII recombinant ont développé des ACC de faible titre.

Tableau 7 : répartition des hémophiles A sévères selon le type de produit

Type de concentré antihémophilique	Total	Effectif (ACC positif)	Pourcentage (ACC positif)
Plasmatique	9	4	44 %
Recombinant	15	4	26 %

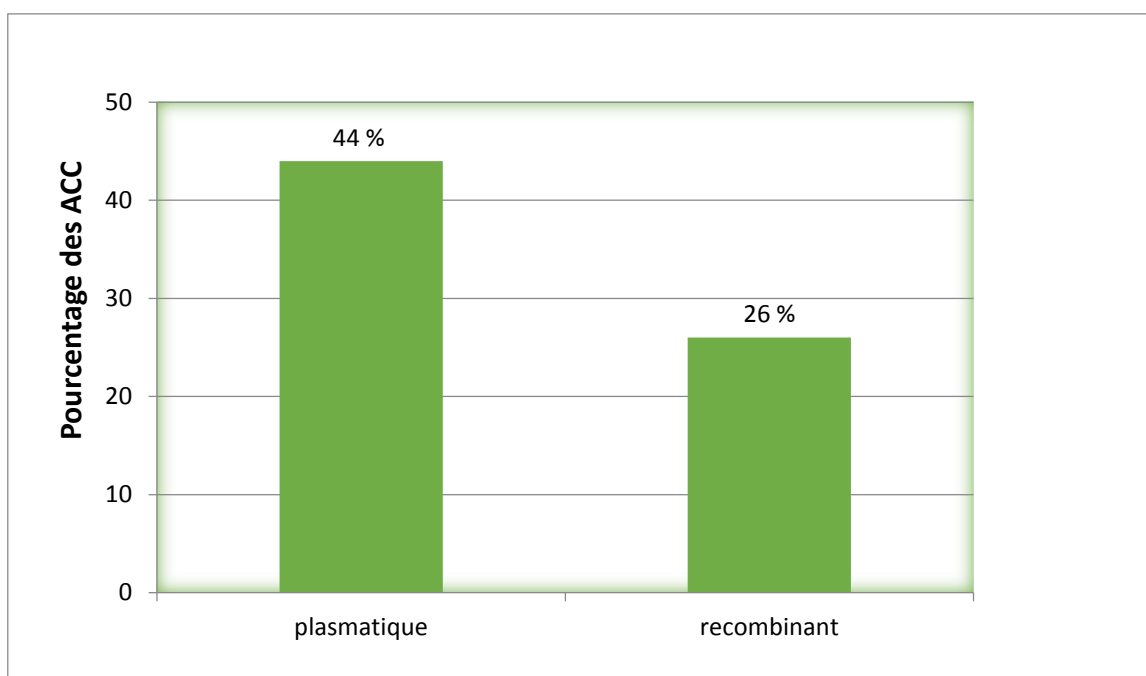


Figure 22 : pourcentage des patients avec inhibiteurs selon le type du concentré antihémophilique.

⇒ Les résultats montrent que le choix du produit n'est pas associé au risque d'inhibiteur (P = 0.41).

Discussion

I. Age au début du traitement :

Notre résultat montre que l'exposition au facteur antihémophilique à un âge précoce n'influence pas le risque d'inhibiteurs.

Deux études de cohortes hollandaise et espagnole [Lorenzo *et al.* 2001 ;Van der Bom *et al.* 2003] ont trouvé des résultats discordants avec une incidence cumulative qui varie en sens inverse avec l'âge au début du traitement , cependant ,les autres facteurs de confusions n'ont pas été ajusté (comme la mutation, l'intensité de traitement ...).

Une étude de cohorte rétrospective importante appelée CANAL (Concerted Action on Neutralizing Antibodies - action concertée sur les anticorps neutralisants), a échouer de confirmer cette corrélation après ajustement des autres facteurs de confusion.

La raison pour laquelle le début précoce de la thérapie augmente le risque d'inhibiteur n'est pas totalement évident, des études suggèrent que le système immunitaire soit encore immature à l'âge néonatale, par conséquent il n'arrive pas à tolérer les molécules exogènes. Un autre raisonnement est possible : on considère l'âge au début de traitement comme un substitut de la gravité de la maladie (mutation qui entraîne l'absence totale de la molécule, traitement intensifs à la première exposition).

On peut tenter de retarder l'exposition aux FVIII en utilisant d'autres alternatives comme le FVII, toutefois cette approche pourrait exposer les nourrissons à des complications majeures étant donné que le FVIII est le moyen le plus efficace pour traiter les hémorragies et la prophylaxie.

II. Les modalités du traitement :

Notre résultat est en désaccord avec une étude italienne cas-témoin (santagostino et al, 2005) portant sur 108 enfants atteints d'hémophilie A exclusivement traités par le FVIII recombinants qui a montré qu' une prophylaxie régulière réduit le risque d'inhibiteur de 60 % par rapport au traitement à la demande.

Dans une étude prospective observationnelle d'une cohorte d'hémophiles A sévère nés entre 2000-2010 appelée RODIN (Research Of Determinants of INhibitor development among previously untreated patients with severe haemophilia), La prophylaxie avait un effet limité sur l'apparition d'un inhibiteur avant 20 JCPA. En revanche, il existe moins d'inhibiteur après 20 JCPA dans le groupe prophylaxie que dans le groupe traité à la demande.

En effet, la prophylaxie améliore la qualité de vie des hémophiles en réduisant les épisodes hémorragiques et les interventions chirurgicales ; elle réduit également le risque d'inhibiteur, l'hypothèse immunologique suggère que l'administration régulière de FVIII à faible dose induit une tolérance immunitaire, cependant si celle-ci soit accompagné de facteurs qui déclenchent des signaux de dangers immunitaires (saignement, chirurgie), il suscite l'apparition d'inhibiteurs. Voilà pourquoi il faut instaurer la prophylaxie en particulier chez les patients à haut risque.

Revenant à notre étude, L'absence d'association entre la prophylaxie et la prévention d'inhibiteur pourrait s'expliquer par le fait que certains patients ont commencé la prophylaxie après la survenue de plusieurs épisodes hémorragiques, bien entendu , la prophylaxie est de plus en plus efficace quand elle est précoce .

III. Type du traitement

Nos résultats sont concordants avec l'étude canal, ou Le risque de développement des inhibiteurs n'était pas nettement plus faible dans les dérivés du plasma par rapport aux produits recombinants du facteur VIII. Cependant, dans un essai clinique randomisé SIPPET (Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Tolders) mené entre 2010 et 2014, incluant 251 hémophiles A sévères, l'incidence cumulative était de 26,8% avec les concentrés plasmatique, et 44,5% avec les produits recombinants. Des chercheurs suggèrent que la raison pour laquelle les produits recombinants induisent plus d'inhibiteurs soit attribué à la présence de f VW et de protéines immunomédélatrices dans les concentrés plasmatiques qui réduisent leur immunogenecité, par conséquent , certains cliniciens recommandent d'utiliser les dérivés plasmatiques dans les 50 premiers jours d'expositions , toutefois les données restent non concluantes et le choix entre les deux produits demeure la question la plus controversée.

IV. Les biais de notre étude :

Parmi les limites et les biais rencontrés au cours de notre étude :

La taille réduite de la population d'étude qui revient à la rareté de cette maladie.

Les sources d'information étaient insuffisantes concernant les jours cumulés d'exposition, et les moyens du laboratoire ne permettaient pas d'identifier la nature de la mutation causale ainsi que le typage HLA, ce qui nous a empêchés d'étudier les autres facteurs de risque.

L'existence de facteurs de confusion interagissant avec le facteur de risque étudié, ce qui rend difficile la mise en évidence d'une association entre les facteurs de risque et le développement d'inhibiteurs.

Nous avons rencontré également un biais de sélection en étudiant l'influence de la nature du concentré antihémophilique sur le développement des inhibiteurs car les patients traités initialement par des produits recombinants ont pu changer le type de produit, et cela va dans le sens inverse. On a rencontré le même problème avec les modalités thérapeutiques : les patients ont commencé la prophylaxie à âge différent, certains d'entre eux sont sous prophylaxie primaire et d'autres sont sous prophylaxie secondaire.

Conclusion

Le développement des inhibiteurs reste la complication iatrogène majeure chez les hémophiles, le traitement fait appel aux agents de contournements et à une induction de tolérance immune. Toutefois ces approches sont lourds et coûteux, et d'efficacité variable.

Le processus de développement de ces inhibiteurs est multifactoriel, incluant des facteurs de risques génétiques, environnementaux, et ceux liés au traitement. De nombreuses études cherchent à mieux comprendre les circonstances favorisant leur apparition afin d'optimiser la prise en charge, notamment chez les patients à haut risque ; et de tenter dans l'avenir de développer des produits de substitution avec une immunogénicité réduite.

Malheureusement, notre étude est peu concluante à cause des biais rencontrés, et elle mérite d'être suivie à l'avenir par des études multicentriques prospectives incluant un grand nombre de patients et qui assurent une comparabilité des groupes et éliminent les sources de biais potentiels.

Références Bibliographiques

1. Maud Teyssandier. Les signaux de danger dans l'initiation de la réponse immunitaire contre le facteur VIII thérapeutique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI .2012,p 10-16.
2. Schved J.-F. Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Hématologie. 2008, p 1-8-10-11-12.
3. Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie 2ème édition. Blackwell Publishing Ltd. 2012.P 74.
4. Aurélien Lebreton. Géraldine Lavigne. Les anticorps anti-FVIII et anti-FIX. Revue francophone des laboratoires. 2012. p 55-56-57-58-59-61-62.
5. Ivan Peyron. Rôle de l'environnement inflammatoire dans l'immunogénicité du facteur VIII thérapeutique chez les patients hémophiles A. Thèse de doctorat de L'Université Paris VI Pierre Et Marie Curie. 2014.
6. Dorian Chauvet. Evaluation de la prise en charge des patients hémophiles et des patients atteints de la maladie de Willebrand dans les services d'urgences pédiatriques et adultes d'Aquitaine : Etat des lieux. Médecine humaine et pathologie. UFR des sciences médicales Université de Bordeaux. 2015. P103.
7. Nathalie CHU. Optimisation de la gestion des facteurs anti-hémophiliques : état des lieux national et mise en place d'un réseau pharmaceutique régional en Midi-Pyrénées. Thèse de doctorat Université Toulouse III Paul Sabatier, 2015, p 14-19 ; 24-34.
8. Johanna VARSI. Prise en charge de l'enfant hémophile. Thèse de doctorat Université Toulouse III Paul Sabatier. 2013.
9. Belhani et autres. Recommandations pour la prise en charge de L'arthropathie hémophilique. Comité Médical D'hémophilie.2009. p 6-7-13-14-15.
10. Jenny Goudemand, Yves Laurian. "L'hémophilie A Hémophilie B " in Encyclopédie Orphanet Grand Public Maladies Rares Info Services. 2006. p 8-9.
11. Commission De La Transparence, Laboratoire Csl Behring Sa, Réseau France Coag. Statistiques nationales. Maladie de Willebrand, Avis 28 mai 2014.
12. Le Quellec Sandra. Le Facteur VIII Porcin recombinant chez Les Patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs. Mémoire de D.E.S. de Biologie Médicale. Université Claude Bernard –Lyon 1. 2014. p 45-46.
13. Srini Kaveri Et Sébastien La Croix - Des Mazes. Les inhibiteurs :états des lieux et prospectives. Science Et Médecine. 2004.p 17-18-19-20.

14. Priscilla Lapalud¹, Jean-François Schved ; Claude Granier ; Sylvie Villard-Saussine ; Géraldine Lavigne-Lissalde. Les anticorps anti-FVIII : caractérisation, mécanismes d'action et méthodes de détection *Hématologie*. vol. 14, n° 6, novembre-décembre 2008- page 455-456.
15. Gilles JGG, Arnout J, Vermylen J, Saint Remy JMR. Anti-facteur VIII, les anticorps de patients hémophiles sont souvent dirigés vers des déterminants non fonctionnels et ne présentent pas de restriction isotypique. *Sang* 1993. 82: 2452-61.
16. Les anticorps anti-facteur VIII chez l'hémophile. Volume 7. numéro 3, Mai - Juin 2001.
17. A .SRIVASTAVA et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Hemophilia* .2013 19,. e1-e47: 21-38-39.
18. Boulevard Anatol France. Saint Denis Cedex. Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients homophiles traité par le facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinant. Agence française de sécurité des produits sanitaires -2006 :13.
19. Edit Bardi et Jan Astermark. (2015). Genetic risk factors for inhibitors in haemophilia A. *European Journal of Haematology* 94 Suppl. 77 (7–10).
20. Char Witmer and Guy Young Factor VIII inhibitors in hemophilia A : rationale and latest evidence *Therapeutic Advances in Hematology* (2013) 4(1) 59–72.
21. Jan Astermark . FVIII inhibitors. Pathogenesis and avoidance .*BLOOD*. 26 MARCH 2015, NUMBER 13 VOLUME 125 : 2045-2051.
22. A. COPPOLA, C. SANTORO, A. TAGLIAFERRI, M. FRANCHINI, G. DI MINNO Understanding inhibitor development in haemophilia A : towards clinical prediction and prevention strategies *Haemophilia* (2010), 16 (Suppl. 1), 13–19.
23. J. Astermark. Prevention and prediction of inhibitor risk *Haemophilia* (2012), 18 (Suppl. 4), p 38–42.
24. Claude Négrier. (2015). Guide pour le diagnostic clinique et biologique de l'hémophilie. P 58-59
25. Aurélie PACULL, Denis Jean DAVID, Sun Hae LEEROBIN, Marie-Christine BENE, Sophie DESPEYROUX, Renée CARDOSO, Christine DEVAUD, Frédérique PAGES. (2011). *Biologie des anomalies de l'hémostase : Recherche des Inhibiteurs des FAH – Rapport d'évaluation : Tome V*, p 22.
26. Schved.-F. Traitement de l'hémophilie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Hématologie*, 13-021-B-20, 2009. p : 8.
27. Référentiel national de bon usage des facteurs VIII. Afssaps agence française de sécurité sanitaire des produits de santé : p 6.

28. ABDI Meriem. Contribution à l'étude moléculaire de l'hémophilie A dans la population Algérienne.2014.p 65-66
29. M.BELHANI évolution des modalités de prise en charge de l'hémophilie en Algérie. Revue algérienne d'hématologie N 2° Mars 2010. page 8
30. Christopher Cayzac¹, Isabelle Diaz², Priscilla Lapalud¹, Jean-Pierre Vendrell Christine Biron Andreani ,Jean-François Schved³,Géraldine Lavigne-Lissalde. Mécanismes cellulaires de la réponse immune anti-FVIII chez les patients hémophiles A, revue d'Hématologie 2010 ; P :372-373.
31. A. COPPOLA, C. SANTORO, A. TAGLIAFERRI, M. FRANCHINI§ and G. DI MINNO, Understanding inhibitor development in haemophilia A: towards clinical prediction and prevention strategies. Haemophilia (2010), 16 (Suppl. 1), page :14
32. <http://www.pednet.nl>. Marijke van den Berg et Rolf Ljung. Investigateurs Principaux decembre 2015.
33. Giangrande PL. Blood products for hemophilia: past, present and future. BioDrugs 2004;18(4):225-34.
34. Mauser-Bunschoten EP, Posthouwer D, Fischer K, van den Berg HM. Safety and efficacy of a plasma-derived monoclonal purified factor VIII concentrate during 10 years of follow-up. Haemophilia 2007 Nov;13(6):697-700.
35. Farrugia A, Manno CS, Evatt BL. Emerging and receding risks of therapeutic regimens for haemophilia. Hemophilia 2004;10(Suppl 4):47-54.
36. Tapper ML. Emerging viral diseases and infectious disease risks. Hemophilia 2006. 12(Supply 1):3-7.
37. Marie Caroline Husson. Facteur antihémophilique : traitement substitutif de l'hémophilie A et B . Dossier du CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).Juin-juillet 2003, XXIV, 3-4
38. Craske J, Dilling N, Stern D. An outbreak of hepatitis associated with intravenous injection of factor-VIII concentrate. Lancet. 1975 Aug 2;2(7927):221-3.
39. Craske J, Kirk P, Cohen B, Vandervelde EM. Commercial factor VIII associated hepatitis, 1974-75, in the United Kingdom: a retrospective survey. J Hyg (Lond). 1978 Jun;80(3):327-36.
40. Burnouf T, Radosevich M. Nanofiltration of plasma-derived biopharmaceutical products. Haemoph Off J World Fed Hemoph. 2003 Jan;9(1):24-37.
41. Zaman S, Hill F, Palmer B, Millar C, Bone A, Molesworth A .The risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease among UK patients with bleeding disorders,known to have received

- potentially contaminated plasma products. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2011 Nov;17(6):931–7
42. Ma, A. D. et al. *Hematology* .2006:432-437
43. Steve Kitchen Angus, McCraw, Marión Echenagucia . le diagnostic de l'hémophilie et des autres troubles de la coagulation . Manuel de laboratoire. 2010. Deuxième édition. P 108-112
44. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald Gunter, et al., Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patient with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood.* 2007;109:4693–7.
45. Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(1):41-8.
46. Hathcock JJ, Nemerson Y. platelet deposition inhibits tissue factor activity: in vitro clot are impermeable to factor Xa. *Blood* 2004; 104: 123-7.
47. Giangrande PL. Blood products for hemophilia: past, present and future. *BioDrugs* 2004;18(4):225-34.
48. 10. Burnouf T, Radosevich M. Nanofiltration of plasma-derived biopharmaceutical products. *Haemophilia* 2003 Jan;9(1):24-37.
49. Goudemand J. Les anticorps anti-facteur VIII chez l'hémophile. *Hématologie.* 9 juill 2001;7(3):170–83.
50. Hay, C.R., *The epidemiology of factor VIII inhibitors.* *Haemophilia*, 2006. **12 Suppl 6:** p. 23-8; discussion 28-9.
51. Oldenburg, J., et al., HLA genotype of patients with severe haemophilia A due to intron 22 inversion with and without inhibitors of factor VIII. *Thromb Haemost*, 1997.**77**(2): p. 238-42.
52. Moise, L., et al., Effect of HLA DR epitope de-immunization of Factor VIII in vitro and in vivo. *Clin Immunol*, 2012. **142**(3): p. 320-31.

Anexe

Tableau 8 : caractéristiques des hémophiles A sévère traités au sein du service de pédiatrie CHU Blida

Non et prénom	Age	Diagnostic	Age de diagnostic	Les ACC	Titre des ACC	Le protocole du traitement	le type du FAH
A. Riadh	2 ans	A sévère	8 mois	négatif		à la demande + prophylaxie	facteur VIII recombinant
A. Ayoub	3 ans	A sévère	néonatale	négatif		à la demande + prophylaxie	facteur VIII recombinant
A. Ayoub	12 ans	A sévère	4 mois	Positif	0.7 UB	à la demande	facteur VIII plasmatique
B. Hatem Adem	2 ans	A sévère	9 mois	Négatif		à la demande + prophylaxie	facteur VIII recombinant
B. A/Raouf	9 ans	A sévère	4 mois	Négatif		à la demande + prophylaxie	facteur VIII recombinant
B. Ilyes	9 ans	A sévère	néonatale	Négatif		à la demande +prophylaxie	facteur VIII recombinant
B. mohamed amine	17 ans	A sévère	8 mois	Positif	01 UB	à la demande + prophylaxie	facteur VIII recombinant
C.Hichem	12 ans	A sévère	10 mois	Négatif		à la demande	facteur VIII plasmatique
E.Koussai	4 ans	A sévère	1 mois	Positif	0.8 UB	à la demande + prophylaxie	facteur VIII recombinant
E.Louai	7 ans	A sévère	néonatale	Négatif		à la demande + prophylaxie	facteur VIII recombinant
G.Abdel Wadoud	12 ans	A sévère	1 mois	Négatif		à la demande + prophylaxie	facteur VIII recombinant
H.Alaa-Eddine	10 ans	A sévère	11 mois	Négatif		à la demande + prophylaxie	facteur VIII plasmatique
H. Ali	8 ans	A sévère	8 mois	Positif	12 UB	à la demande	facteur VIII plasmatique
K.Ayoub	8 ans	A sévère	5 mois	Positif	16 UB	à la demande	facteur VIII plasmatique
M. AbdRahman Ahmed	4 ans	A sévère	7 mois	Négatif		à la demande + prophylaxie	facteur VIII recombinant
M.Mouad	6 ans	A sévère	8 mois	Négatif		à la demande + prophylaxie	facteur VIII recombinant
M.Naoufel	2 ans	A sévère	6 mois	Négatif		à la demande + prophylaxie	facteur VIII recombinant
R.A/Raouf	6 ans	A sévère	8 mois	Négatif		à la demande	facteur VIII plasmatique
S.MedLouai	7 ans	A sévère	6 mois	Négatif		à la demande + prophylaxie	facteur VIII recombinant
S. Wail	9 ans	A sévère	6 mois	Positif	1,84 UB	à la demande + prophylaxie	facteur VIII recombinant
S.Ahmed	22 ans	A sévère	3 mois	Positif	20 UB	à la demande	facteur VIII plasmatique
S.Abdemomen	2 ans	A sévère	20 mois	Négatif		à la demande	facteur VIII plasmatique
S. Med driAbdeldjalli I	3 ans	A sévère	13 mos	Négatif		à la demande	facteur VIII plasmatique
T.Wassim	8 ans	A sévère	6 mois	Positif	2 UB	à la demande + Prophylaxie	facteur VIII recombinant

Résumé :

L'hémophilie est une maladie hémorragique grave, dont le traitement fait appel aux concentrés de facteur antihémophilique. L'inconvénient majeur de ce traitement est le développement d'inhibiteurs, neutralisant l'activité de FVIII, compliquant ainsi la prise en charge des saignements et rendant la thérapie de remplacement inefficace.

Le développement d'inhibiteur est le résultat d'interactions entre le système immunitaire du patient et les facteurs de risques génétique et environnementaux.

Au cours de ces dernières décennies, des progrès significatifs ont été réalisés afin de comprendre pourquoi cette complication touche certains hémophiles, et de tenter d'améliorer la thérapie à l'avenir.

Les données actuelles ne donnent pas des résultats concluants, toutefois elles permettent de concevoir des stratégies visant à diminuer ce risque, notamment pour les patients à haut risque.

Au cours de notre étude, on a enquêté sur trois facteurs de risque liés au traitement : l'âge de la première exposition au FVIII, la modalité de traitement et le type de concentré antihémophilique, malheureusement, la différence était non significative avec tous les facteurs cités ci-dessus.

Mehadjibia Ryma

mhdryma@gmail.com

Mekhzoumi Yasmine Hadjer

mekhzoumiyasmine@gmail.com