

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Saad Dahlab -Blida 1-



Faculté De Médecine
Département De Pharmacie



Thèse d'exercice

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

**Prévalence et facteurs de risque des inhibiteurs liés
au traitement anti-FVIII chez les hémophiles A
sévères au CHU de Blida**

Présentée par :

ZEMOURI Ouidad

Encadrée par :

Pr. HADDAD.N Maitre de conférence B en hémobiologie CHU de Blida

Devant le jury :

Présidente : Dr. GUEMGHAR.S Maitre assistante en pédiatrie CHU de Blida

Examinatrice : Dr. ZEDDAM.F Maitre assistante en épidémiologie CHU de Blida

Année universitaire

2021/2022

Remerciement

الحمد لله الذي بفضلہ تتم الصالحات والصلاة والسلام على رسول الله

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de ce travail, il s'agit plus particulièrement de :

*Docteur **HADDAD.N**, je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance de m'avoir encadré, orienté, aidé et conseillé. Cette expérience sera très importante pour mon orientation professionnelle.*

*Monsieur **BRAZI**, pour sa disponibilité et les informations qu'il m'avait transmises.*

Mes remerciements s'adressent également aux membres de jury :

*Docteur **GUEMGHAR.S**, la présidente de jury et Docteur **ZEDDAM.F**, l'examinatrice, je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de juger mon travail.*

Dédicace

C'est avec une immense joie que je dédie ce travail à :

Mes parents,

A ma très chère maman, pour tes sacrifices, tes prières et l'amour que tu m'apportes, t'as fait tous pour ma réussite, je ne te remercierai jamais assez.

A mon très cher papa, tu as toujours été à mes côtés pour m'encourager me soutenir, et me pousser pour réaliser mes rêves.

Que vous trouverez ici le témoignage de ma reconnaissance, et que ce travail traduira ma gratitude et mon amour.

A mes très chères sœurs, Lila, Assia, Rokia, Soumia et mon très cher frère Salamou, pour votre chaleureux support et votre soutien permanent, vous êtes mon trésor le plus cher.

A mes petits anges Nelya et Racim.

A toi Oumi « Fedaoui Zohra », pour ton amour profond que tu m'apportes depuis ma toute petite enfance.

A la famille ATTI, plus particulièrement Hanane.

A la famille ABDOUN, plus particulièrement Yasmine, pour la bienveillance, et l'amour que vous m'apportez.

A la famille FEKAIR, plus particulièrement l'âme de Tata Nacera, pour la bienveillance, l'ambiance familiale et les joyeux moments que nous avons partagés ensemble.

A mes très chères copines ; Imane, Merieme, Fella, Hanana, Habiba, Ryane, Ines Yasmine et Nouha pour le soutien moral que vous m'avez apporté, et pour les bon souvenirs qui nous ont réunis.

A ma copine d'enfance Selma Boudjemaa, qui occupe une place spéciale dans mon cœur.

A mon professeur Dr Tayeb Chibani qui m'a appris les premières lettres.

A toute la famille ZEMOURI et la famille AMARI.

Et à toute personne qui m'a fait sourire un jour.

Ouidad

Résumé

Titre : Prévalence des inhibiteurs et facteurs de risque liés au traitement chez les hémophiles A sévères au CHU de Blida.

Auteur : ZEMOURI Ouidad

Mots Clés : Hémophilie A, FVIII, Inhibiteurs, Prophylaxie, Facteurs de risque.

Introduction : Le développement des inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie A sévère constitue une impasse thérapeutique majeure. Plusieurs facteurs génétiques et environnementaux ont été identifiés comme influençant l'apparition de ces inhibiteurs.

Objectifs : Etudier les facteurs de risque de développement des inhibiteurs liés au traitement chez les hémophiles A sévère au niveau du CHU de Blida.

Patients et méthodes : C'est une étude rétrospective descriptive à propos de 34 patients hémophiles A sévère, suivi au sein du service de pédiatrie de CHU de Blida unité Hassiba Ben Bouali. Les données des patients ont été recueillies à partir des registres du laboratoire et des dossiers médicaux. La recherche des inhibiteurs a été réalisée par la méthode Bethesda. Les statistiques ont été faites par logiciel OpenEpi.

Résultats : Sur 34 patients hémophiles, les inhibiteurs ont été développés chez 12 patients 35.3%, dont 3 patients forts répondeurs 8.8%. Dans un groupe de 23 patients traités par un seul protocole, la fréquence des inhibiteurs chez les patients traités avant l'âge de 6 mois est 20% en comparant avec 46% chez les patients traité après l'âge de 6 mois $P=0.23$. 27% des patients traité par le FVIII recombinant développent des inhibiteurs, contrairement à 50% des patients traité par le FVIII plasmatique $P=0.31$. La fréquence des inhibiteurs chez les patients suivant le traitement à la demande est 63% alors qu'elle présente 20% chez les patients sous prophylaxie $P=0.06$.

Conclusion : Les inhibiteurs reste la complication majeure des hémophiles A sévère. Les facteurs de risque du développement des inhibiteurs liés au traitement nécessitent d'être étudiée sur un grand nombre d'échantillon. Nos résultats montrent que la prophylaxie peut protéger les patients contre le développement des inhibiteurs, ceci reste à prouver par des études multicentriques au niveau national.

Abstract

Title: Prevalence of inhibitors and treatment-related risk factors in severe hemophilia A patient at Blida University Hospital.

Author: ZEMOURI Ouidad

Keywords: Hemophilia A, FVIII, Inhibitors, Prophylaxis, Risk Factors.

Introduction: The development of inhibitors in patients with severe hemophilia A is a major therapeutic impasse. Several genetic and environmental factors have been identified as influencing the development of these inhibitors

Aim: To study the treatment-related risk factors of inhibitors development in severe hemophiliacs A at University Hospital Center (UHC) Blida.

Patients and methods: It is an observational retrospective study about 34 patient with severe hemophilia A with or without inhibitors, followed within the pediatric department of Blida UHC unit Hassiba Ben Bouali. The patient data was collected from patients laboratory registries and medical records. Inhibitors were measured by Bethesda assay. The statistics were done by OpenEpi software.

Results: Out of 34 hemophilia patients, inhibitors were developed in 12 patients 35.3%, 3 of whom had high-titer inhibitors 8.8%. In a group of 23 patients treated with a single protocol, the frequency of inhibitors in patients treated before the age of 6 months is 20% comparing with 46% in patients treated after the age of 6 months $P=0.23$. 27% of patients treated with recombinant FVIII develop inhibitors, unlike 50% patients treated with plasma-derived FVIII $P=0.31$. The frequency of inhibitors in patients following treatment on demand is 63% while it is present 20% in patients on prophylaxis $P=0.06$.

Conclusion: Inhibitors remain the major complication of severe hemophiliacs A. Treatment-related risk factors of inhibitors development need to be studied on a large number of samples. Our results show that prophylaxis can protect patients from the development of inhibitors, this need to be proven by multi-center studies at the national level.

ZEMOURI Ouidad

ouidad.zemouri@gmail.com

Table des matières

Introduction	1
Partie théorique	4
Chapitre I Hémophilie	5
I Généralités	5
I.1 Définition	5
I.2 Epidémiologie	6
I.3 Mode de transmission	6
II Facteur anti-hémophilique A	7
II.1 Génétique du facteur VIII	7
II.2 Structure du FVIII	7
II.3 Activation et inactivation du FVIII	8
II.4 Le rôle du facteur anti-hémophilique A dans la coagulation	9
III Physiopathologie	11
III.1 Les anomalies moléculaires du facteur anti-hémophilique A	11
III.2 Conséquence du déficit en FVIII	11
IV Manifestations cliniques	12
IV.1 Les hémarthroses	12
IV.2 Les hématomes	13
IV.3 Autres localisations graves	13
V Diagnostic	14
V.1 Circonstances de découverte	14
V.2 Diagnostique biologique	14
VI Traitement	14
VI.1 Historique du traitement de l'hémophilie	14
VI.2 Traitement actuel	15
VI.2.1 Les facteurs anti-hémophilique plasmatiques	15
VI.2.2 Les facteurs anti-hémophilique recombinants	15
VI.3 Modalités du traitement	16
VI.3.1 Traitement à la demande	16
VI.3.2 Traitement prophylactique	16
VII Les complications liées au traitement anti-hémophilique	17
VII.1 Les complications infectieuses	17
VII.2 Les anticorps inhibiteurs	18
Chapitre II Inhibiteurs	19

I	Incidence des inhibiteurs.....	19
II	La réponse immunitaire	19
II.1	Le mécanisme d'apparition des inhibiteurs	19
II.2	Le titre des inhibiteurs et type de réponse	20
II.3	Mécanisme d'action des inhibiteurs	21
III	Facteurs de risques d'apparition des inhibiteurs.....	23
III.1	Les facteurs de risque génétiques.....	23
III.1.1	La sévérité de l'hémophilie.....	23
III.1.2	Les antécédents familiaux	23
III.1.3	Le type de l'anomalie du FVIII.....	23
III.1.4	L'origine ethnique.....	24
III.1.5	Les gènes du système HLA (Human Leukocyte Antigen).....	24
III.1.6	Les molécules régulatrices immunitaires	24
III.2	Les facteurs de risque non génétiques.....	25
III.2.1	Les modalités du traitement	25
III.2.2	Le type de concentré du FVIII.....	25
IV	Diagnostic des inhibiteurs	25
V	Traitement de l'hémophilie avec inhibiteurs.....	26
V.1	Traitement des épisodes de saignement	26
V.1.1	Les faible répondeurs (<5 UB/mL).....	26
V.1.2	Les forts répondeurs (>5 UB/mL).....	26
V.2	Eradication des inhibiteurs	28
V.2.1	Principe est objectif.....	28
V.2.2	Facteurs pronostiques pour atteindre une ITI.....	29
V.2.3	Protocoles de l'ITI	30
	Partie pratique.....	31
	Patients et méthodes	32
I	Patients	33
I.1	Type d'étude	33
I.2	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	33
II	Méthodes	33
II.1	Recherche des inhibiteurs	33
II.1.1	Prélèvement	33
II.1.2	Dépistage des anticorps circulants	33
II.1.3	Titrage des Acs anti-FVIII (méthode de Bethesda)	35
II.2	Collecte des données	35

II.3	Analyse des données.....	35
Résultats	36
I	Fréquence des inhibiteurs dans la population étudiée.....	37
II	Caractéristiques épidémiologique des hémophiles A sévères avec inhibiteurs	38
II.1	Circonstances de découverte des inhibiteurs	38
II.2	Age de diagnostic des inhibiteurs.....	39
III	Facteurs de risque d'apparition des inhibiteurs	40
III.1	Population étudiée pour l'analyse des facteurs de risques d'apparition des inhibiteurs	40
III.2	Age de la première administration du FVIII.....	41
III.3	Modalité du traitement.....	42
III.4	Type de produit	43
Discussion	44
I	Caractéristiques épidémiologiques des hémophiles avec inhibiteur.....	45
II	Facteurs de risque d'apparition des inhibiteurs	47
II.1	Age de la première administration du FVIII.....	47
II.2	Modalité du traitement.....	49
II.3	Type de produit	50
Conclusion	52
Bibliographie	55
Annexes	59

Liste des tableaux

Tableau 1: Les manifestations cliniques et intensité du déficit. (10)	5
Tableau 2 : Schéma thérapeutique de la prophylaxie longue durée précoce et progressivement intensifiée (14).....	17
Tableau 3 Facteurs pronostiques pour atteindre l'induction de la tolérance immunitaire (19)	29
Tableau 4 : Fréquence des inhibiteurs dans la population étudiée	37
Tableau 5: Répartition des hémophiles A sévères avec inhibiteurs selon les circonstances de découvertes des inhibiteurs	38
Tableau 6 : Développement des inhibiteurs chez les hémophiles A sévères selon l'âge de diagnostic des inhibiteurs.....	39
Tableau 7 : Développement des inhibiteurs chez les hémophiles A sévères selon l'âge de la première administration du FVIII (n=23)	41
Tableau 8 : Développement des inhibiteurs chez les hémophiles A sévères selon la modalité du traitement (n=23)	42
Tableau 9 : Développement des inhibiteurs chez les hémophiles A sévères selon le type du concentré anti hémophilique (n=23).....	43
Tableau 10 : Fréquence et moment de survenue des inhibiteurs exprimé par l'âge et/ou le nombre de jours cumulés avec un traitement dans différentes études.....	46
Tableau 11 : Relation entre l'âge de début de traitement et le développement des inhibiteurs dans différentes études.....	48
Tableau 12 : Relation entre la modalité du traitement et le développement des inhibiteurs dans différentes études.....	49
Tableau 13 : Relation entre le type de produit et le développement des inhibiteurs dans différentes études.....	51

Liste des figures

Figure 1 : Mode de transmission de l'hémophilie. (10).....	6
Figure 2 : Gène du facteur VIII. (5).....	7
Figure 3 : Structure du facteur VIII. (5).....	8
Figure 4 : Structure du facteur VIII activé. (5)	8
Figure 5 : La phase de l'initiation de l'hémostase. (8)	9
Figure 6 : La phase d'amplification de l'hémostase. (8).....	10
Figure 7 : La phase de propagation. (8).....	10
Figure 8 : Formation d'une hémarthrose. (46)	13
Figure 9 : Formation d'un hématome. (46).....	13
Figure 10 : Evolution du traitement de l'hémophilie A au cours du temps (17).....	16
Figure 11 : Modèle schématique du mécanisme d'apparition des inhibiteurs	20
Figure 12 : Les principaux sites d'action des inhibiteurs. (24)	21
Figure 13 : Inhibition par encombrement stérique. (24).....	22
Figure 14: Autres mécanismes d'inhibition. A : inhibition par formation d'un complexe immun. B : inhibition par hydrolyse du FVIII. (24).....	22
Figure 15: Mécanisme d'action de la FEIBA. (19).....	27
Figure 16: Mécanisme d'action de FVII activé. (19)	28
Figure 17 : Dépistage des Acs anti-FVIII. (47).....	34
Figure 18: Répartition en pourcentage des hémophiles A sévères selon le développement des inhibiteurs.....	37
Figure 19 : Répartition en pourcentage des hémophiles A sévères avec inhibiteurs selon les circonstances de découvertes des inhibiteurs	38
Figure 20 : Pourcentage des hémophiles A sévères avec inhibiteurs selon les tranches d'âge de diagnostic des inhibiteurs	39
Figure 21 : Schéma descriptif de la population choisi pour étudier les facteurs de risque	40
Figure 22 : Pourcentage des hémophiles A sévères avec inhibiteurs selon l'âge de la première administration du FVIII	41
Figure 23 : Pourcentage des hémophiles A sévères avec inhibiteurs selon la modalité du traitement	42
Figure 24 : Pourcentage des hémophiles A sévères avec inhibiteur selon le type du concentré anti-hémophilique.....	43

Liste des abréviations

ACCs: Anticorps circulants

Acs: Anticorps

ADN: Acide désoxyribonucléique

Arg: Arginine - acide aminé-

ARNm : Acide ribonucléique messenger

BHK : Baby Hamster Kidney

CANAL : Concerted Action on Neutralizing Antibodies

CCPa : Concentré de complexe prothrombine activé

CHO: Chinese Hamster Ovary

CHU: Centre Hospitalo Universitaire

CPA: Cellule présentatrice d'Antigène

CTLA4: Cytotoxic T-Aymphocyte-Associated protein 4

FAH: Facteur Anti-hémophilique

FIIa : Thrombine

FIX: Facteur anti-hémophilique B

FIXa: Facteur IX activé

FT: Facteur tissulaire

FV: Facteur V

FVa: FV activé

FVII: Facteur VII

FVIIa: FVII activé

FVIII: Facteur anti-hémophilique A

FVIIIa: FVIII activé

FVIIIp: Facteur VIII plasmatique

FVIIIr: Facteur VIII recombinant

FvW: Facteur de Von Willbrand

FX: Facteur X

FXa: FX activé

FXIII: Facteur XIII

FXIIIa: FXIII activé

Gla : Gamma-carboxylglutamic acid-rich

HLA : Human Leukocyte Antigen

IgG : Immunoglobuline G

IITR : International Immune Tolerance Registry

IL : Interleukine
IQ : Inter Quartile
IR : Indice de Rosner
ITI : Induction de la tolérance immune
JCPA : Jours Cumulés en Présence d'Antigène
Kb : Kilo Base
KDa : Kilo Dalton
NAITR : North-American Immune Tolerance Registry
NNé: Nouveau Né
ORL: Oto-Rhino-Laryngologie
PCa: Protéine C activée
PLs: Phospholipides
PUPs: Previously Untreated Patients - Patients non préalablement traités-
RODIN: Research Of Determinants of INhibitor Development
SIPPET : Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers
SNP : Single Nucleotide Polymorphism
TCA: Temps de Céphaline Activée
TCR: T Cells Receptor
TNF: Tumor Necrosis Factor
UB: Unité de Bethesda
UHC: University Hospitalo Center - CHU -
UKHCDO: United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation
VHC: Virus d'hépatite C
VIH: virus de l'immunodéficience humaine
XXème: Vingtième

Introduction

L'hémophilie est une maladie hémorragique due à un déficit le plus souvent constitutionnel en facteur VIII (hémophilie A) touchant 1 garçon pour 5000 naissances, ou à un déficit en facteur IX (hémophilie B) cinq fois moins fréquente. L'hémophilie est transmise selon un mode récessif lié au sexe, les gènes des facteurs VIII et IX étant localisés sur le chromosome X. (1)

À l'échelle mondiale, le nombre de personnes atteintes d'hémophilie est de 794 000 personnes. En Algérie, le recensement de l'effectif des hémophiles fait état de 2448 malades en 2018, et le nombre a été estimé à 2560 malades en 2021, ce qui montre que cette maladie est en progression continue au fil des années. (2) (3) (4)

Cliniquement, les deux principales expressions de l'hémophilie A et B sont les hémarthroses et les hématomes. La répétition des épisodes hémorragiques au niveau des articulations provoque une arthropathie avec déformations articulaires évoluant vers la destruction articulaire. (5)

La stratégie thérapeutique repose sur la substitution du facteur anti-hémophilique manquant, les modalités de traitement sont de deux types, traitement curatif à la demande lors de la survenue d'un épisode hémorragique, ou traitement prophylactique préventif. (1) (6)

Le développement des anticorps inhibiteurs du facteur VIII et IX, est devenu de loin la première complication thérapeutique par ordre de fréquence et de gravité chez les hémophiles, il est liée au traitement substitutif, ce qui fait appel aux agents de contournement (FVIIa). Cette complication a un impact majeur en termes de pronostic vital et fonctionnel, de qualité de vie, tout en générant un surcoût très significatif de la prise en charge des hémophiles. (7) (6)

Les anticorps inhibiteurs se développent chez 30% des hémophiles A sévères, principalement dans les 50 premiers jours d'exposition aux concentrés FVIII. Environ 10% des hémophiles B développent les inhibiteurs anti-FIX. (8)

Les facteurs de risques influençant l'apparition des inhibiteurs sont d'une part de nature génétique, dits non modifiables, tel le génotype de l'hémophilie, l'ethnie et les antécédents familiaux d'inhibiteurs, ils sont liés au patient lui-même et laissent peu de place aux mesures de prévention. Et d'autre part, les facteurs non génétiques liés soit aux modalités de traitement ou aux concentrés de FVIII, sur ces facteurs qu'on peut modifier le risque et la gravité de cette complication. (7)

Plusieurs études ont été réalisées pour analyser les différents facteurs de risque de développement des inhibiteurs, dont les résultats étaient controversés et aucune recommandation thérapeutiques précise n'a été publiée. (9)

Dans ce contexte, nous avons mené une étude transversale rétrospective à propos de 34 patients hémophiles A sévères suivis au sein du service de pédiatrie au CHU de Blida. L'objectif fixé est d'étudier les facteurs de risque liés au traitement influençant le développement des inhibiteurs, cet objectif capital pour l'état de santé et la qualité de vie des patients, il est aussi porteur d'enjeux médico-économiques majeurs.

Partie théorique

Chapitre I Hémophilie

I Généralités

I.1 Définition :

L'hémophilie est une maladie hémorragique, due à un déficit quantitatif ou qualitatif en FVIII pour l'hémophilie A ou en FIX pour l'hémophilie B. Elle atteint presque exclusivement les hommes, les femmes sont habituellement conductrices. (1)

La fréquence des manifestations hémorragiques et leur intensité dépendent de la sévérité du déficit en FVIII, sur ce, on distingue trois niveaux de sévérité. (10) (Tableau 1)

Tableau 1: Les manifestations cliniques et intensité du déficit. (10)

	Taux du FVIII en % (UI/ml)	Fréquence des épisodes hémorragiques	Syndrome hémorragique
Sévère 50%-70%	< 1% (<0.01)	2 à 4 fois / mois	Saignements spontanés localisés majoritairement au niveau des articulations et des muscles.
Modérée 10%	1-5% (0.01-0.05)	4 à 6 fois / an	Saignements occasionnels après un traumatisme modéré ou une intervention chirurgicale mineure.
Mineure 30%-40%	5-40% (>0.05)	rare	Saignements surviennent après un traumatisme grave ou une intervention chirurgicale majeure.

I.2 Epidémiologie :

L'hémophilie A représente 80 à 85% des cas avec une prévalence de 17.7/100 000 (dont 6/100 000 pour les hémophiles A sévères). (2)

L'hémophilie B représente 15 à 20% des cas avec une prévalence de 3.8/100 000 (dont 1.1/100 000 pour les hémophiles B sévères). (2)

En se fondant sur ces estimations, il est important de noter que parmi les 794 000 malades hémophiles, 270 000 sont atteints de la forme sévère. (2)

I.3 Mode de transmission :

Les garçons possèdent un chromosome Y donné par leur père et un chromosome X donné par leur mère, tandis que les filles reçoivent deux chromosomes X l'un provenant de leur père et l'autre provenant de leur mère. (11)

Comme l'hémophilie est une maladie qui se transmet selon un mode récessif lié au chromosome X, cela veut dire qu'elle se révèle principalement chez les garçons qui ne possèdent qu'un seul chromosome X, alors que les filles sont des conductrices car l'anomalie du gène atteint est compensée par l'activité normale du gène sain. (11)

Dans un couple, si le père est hémophile, leurs garçons seront sains et leurs filles seront des conductrices obligatoires. En revanche, si la mère est conductrice, il y a une chance sur deux pour que les garçons soient des hémophiles et une chance sur deux pour que les filles soient des conductrices. (11) (Figure 1)

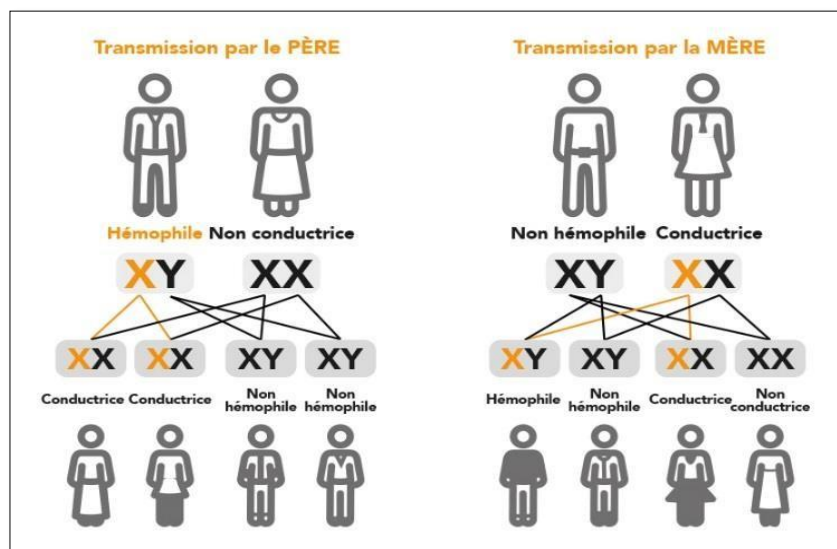


Figure 1 : Mode de transmission de l'hémophilie. (10)

II Facteur anti-hémophilique A

II.1 Génétique du facteur VIII :

Le gène du FVIII est un long gène s'étendant sur 186 (Kb), situé sur l'extrémité terminale du bras long du chromosome X (Xq28) comportant 26 exons codant un ARNm de 9 Kb. Parmi ceux-ci, 24 exons font entre 69 et 262 paires de base, alors que l'exon 26 est composé de 1958 paires de bases, dont une grande partie est dans l'extrémité 3', non transcrite. Cependant, l'exon 14 est composé de 3 106 paires de bases, ce qui fait il est 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. Une grande partie du domaine B peut être délétée sans perte de l'activité. (5) (Figure 2)

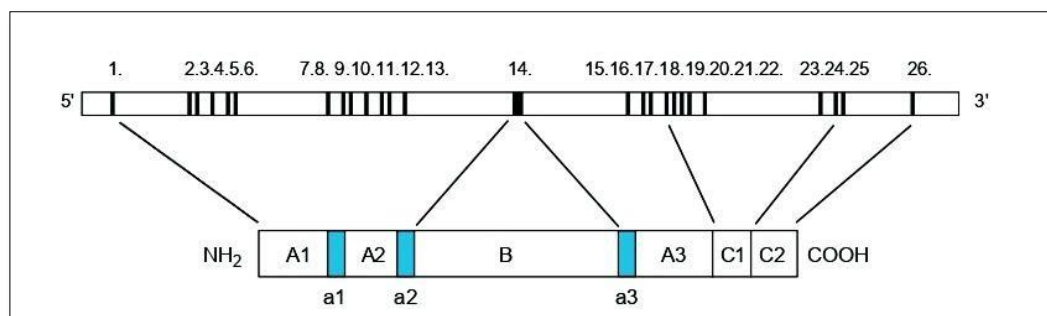


Figure 2 : Gène du facteur VIII. (5)

II.2 Structure du FVIII :

Le FVIII est une protéine de 2 332 acides aminés comportant trois domaines homologues A, un domaine B et deux domaines C organisés dans l'ordre suivant A1-A2-B-A3-C1-C2. Entre ces domaines il y a des régions acides : a1 entre A1 et A2, a2 entre A2 et B, et a3 entre B et A3. Il existe une grande homologie pour les acides aminés des trois domaines A et des deux domaines C. Les trois domaines A sont essentiels pour l'activité cofacteur, présentent une homologie avec ceux du facteur V de la coagulation. Un gène délété au niveau du domaine B pourra coder un FVIII fonctionnel. Le FVIII est clivé à la jonction B-A3 puis à l'intérieur du domaine B avant sa sécrétion. Ceci donne une chaîne lourde comportant A1, A2, et B et une chaîne légère composée des domaines A3, C1 et C2. Ces deux chaînes sont associées par un cation divalent. Avant sa libération dans la circulation, il forme immédiatement un complexe non covalent avec le facteur von Willebrand (FvW) pour lequel il a une très forte affinité ($K_d < 0,5$ nM). Le FVIII est lié avec le FvW dans la région a3, qui précède le domaine A3, et une ou plusieurs régions des domaines C1 et C2. Le complexe [vWF-FVIII] protège le facteur VIII 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. (5) (Figure 3)

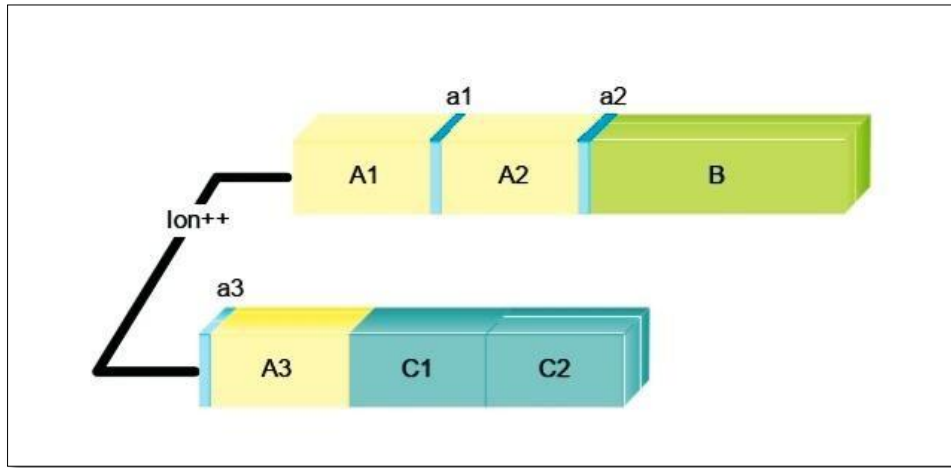


Figure 3 : Structure du facteur VIII. (5)

II.3 Activation et inactivation du FVIII :

Sur le site où se déroule le processus de coagulation, la forme active du FVIII (FVIIIa) est formée par l'action sur le FVIII de deux enzymes : la thrombine (facteur II activé : FIIa) et le FXa. Ces deux sérine-protéases clivent la molécule FVIII dans la chaîne lourde au niveau des résidus Arg372 et Arg740 et dans la chaîne légère Arg1689. 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. (5) (Figure 4)

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 FVIII délété du domaine B subirait une inactivation par la PCa deux à trois fois plus rapide que celle du FVIII plasmatique ou recombinant. (5)

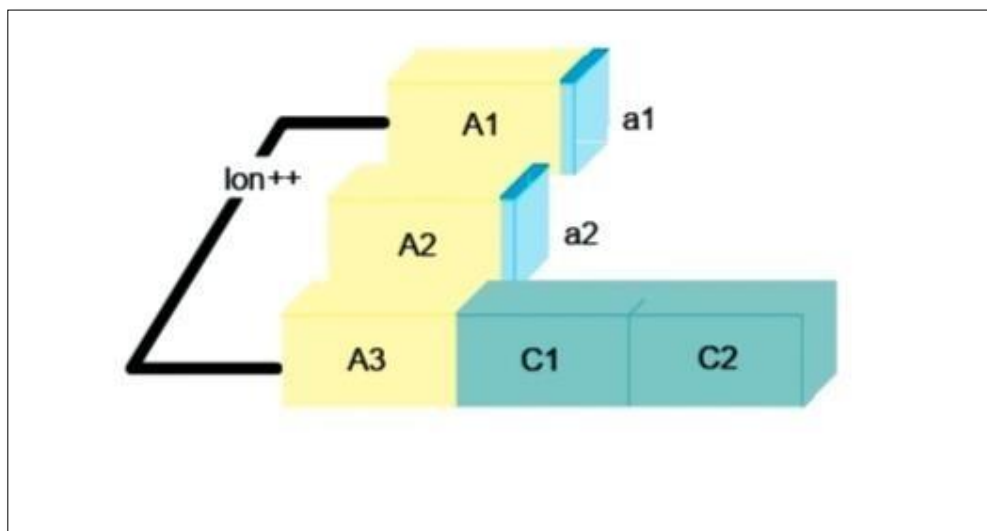


Figure 4 : Structure du facteur VIII activé. (5)

II.4 Le rôle du facteur anti-hémophilique A dans la coagulation :

La coagulation a pour but de transformer le fibrinogène en fibrine insoluble solidifiant le thrombus plaquettaire formé lors de l'étape de l'hémostase primaire, elle se déroule en trois étapes, phase d'initiation qui est le déclenchement du processus, la phase d'amplification qui consolide le caillot rapidement et la phase de propagation qui doit être régulée par les inhibiteurs physiologiques de la coagulation. (8)

Phase d'initiation

Le FVII se lie au facteur tissulaire (FT) qui est exposé par une brèche vasculaire et forme le complexe (FT-FVII), cette liaison aboutit à l'activation du FVII (FVIIa). Le complexe (FT-FVIIa) active le FX en FX activé (FXa) et le FIX en FIX activé (FIXa), le FXa se lie au FVa pour générer une faible quantité de thrombine (IIa), et cette dernière permet d'amplifier les réactions de la coagulation. (8) (Figure 5)

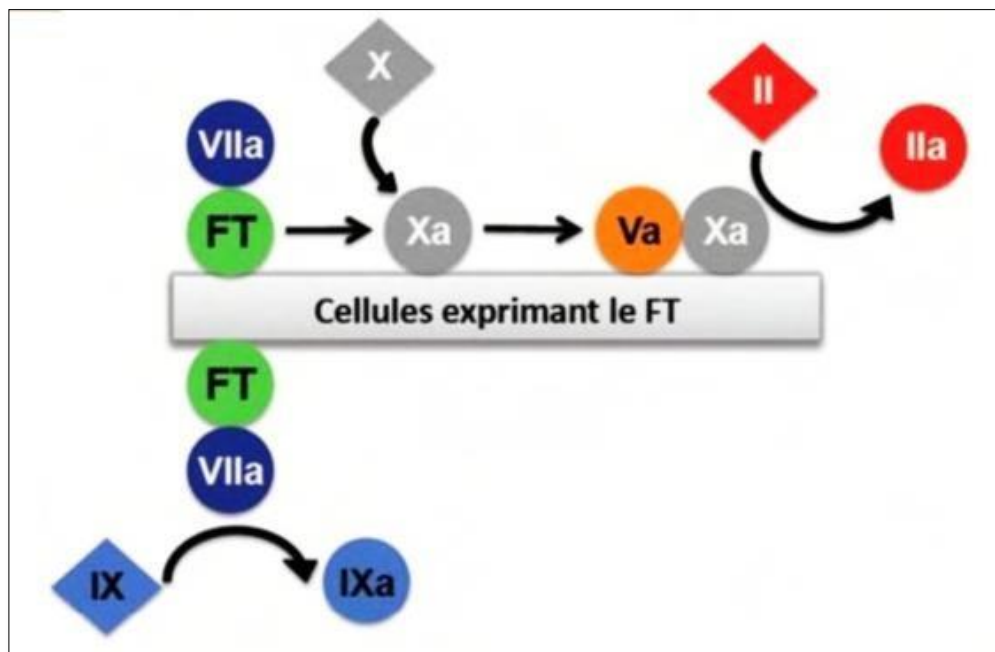


Figure 5 : La phase de l'initiation de l'hémostase. (8)

Phase d'amplification

A la surface des plaquettes se déroule la phase l'amplification. La thrombine, va activer le FVIII en FVIII activé (FVIIIa), le FV en FV activé (FVa) et le FXI en FXI activé (FXIa). Le FVIIIa va se dissocier du facteur Von Willbrand (FvW). Tous ces facteurs activés vont se concentrés à la surface des plaquettes activées, là où se déroulera la propagation. (8) (Figure 6)

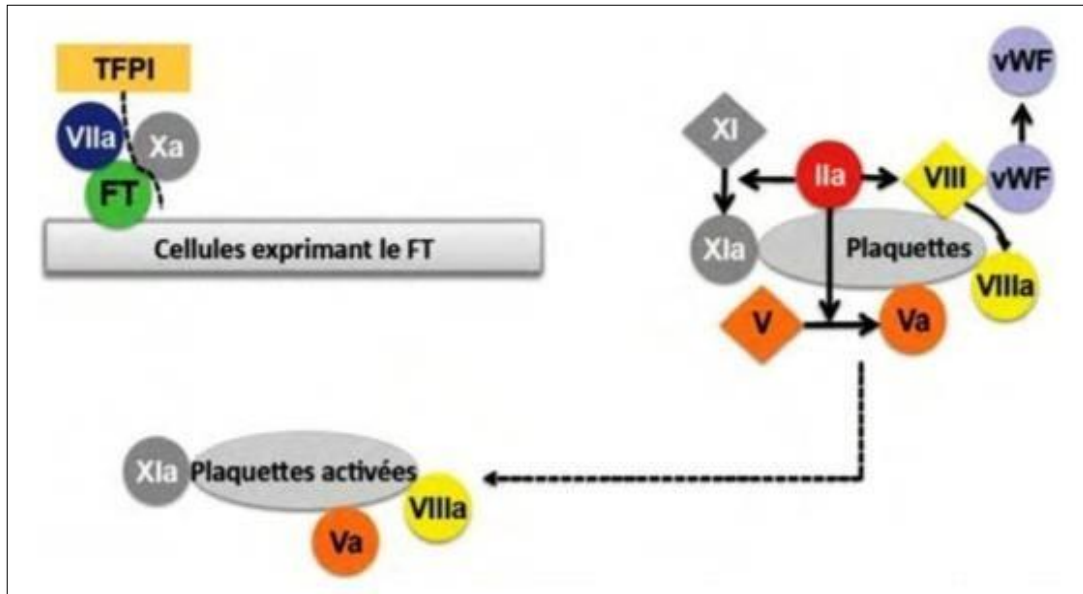


Figure 6 : La phase d'amplification de l'hémostase. (8)

Phase de propagation

A la surface des plaquettes activées, le FXIa active le FIX en FIX activé (FIXa), ce dernier va former avec le FVIIIa un complexe ténase (FIXa-FVIIIa) qui va permettre de catalyser la transformation du FX en FXa. (8)

À la fin de la cascade, en présence du FVa, la quantité importante de FXa générée par le complexe ténase permet la transformation d'une quantité importante de prothrombine en thrombine, c'est le pic de thrombine qui permet de la transformation massive du fibrinogène en monomères de fibrine. La polymérisation et la stabilité de ces monomères se fait par le FXIII activé (FXIIIa). (8) (Figure 7)

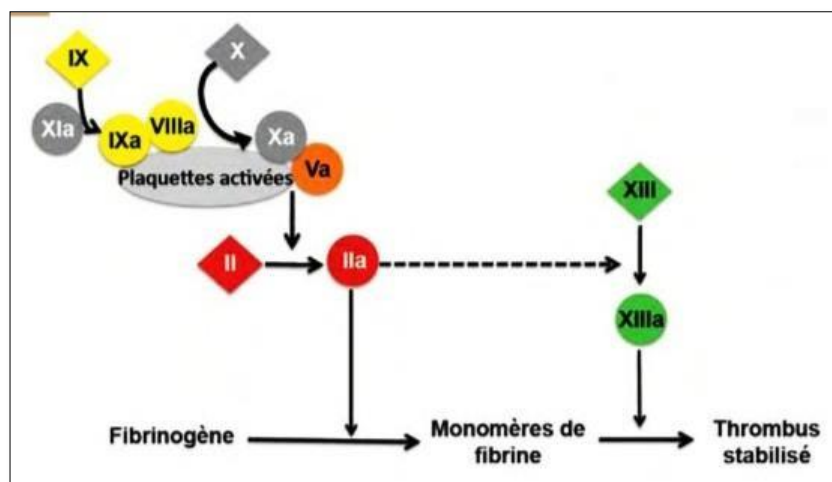


Figure 7 : La phase de propagation. (8)

III Physiopathologie

III.1 Les anomalies moléculaires du facteur anti-hémophilique A :

Plusieurs 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. (5)

Inversion :

L'inversion sur l'intron 22 du gène du FVIII est l'anomalie la plus fréquente, elle représente près de 50 % des cas de déficit sévère, elle conduit 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, elle est à l'origine de 3 % à 5 % des déficits sévères en FVIII. (12)

Délétion :

Les délétions sont séparées en larges ou partielles. Les délétions larges sont responsables de déficits sévères en FVIII. Une délétion, même minimale, d'un nombre de nucléotides non multiple de 3 engendre un décalage du cadre de lecture (mutation frameshift) 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. (5)

Mutations ponctuelles :

Plusieurs mutations ponctuelles ont été décrites, dont 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. (5) (12)

III.2 Conséquence du déficit en FVIII

Le déficit congénital du facteur anti-hémophilique A n'influence pas l'agrégation plaquettaire qui se fait sur le site de la lésion vasculaire. En l'absence d'une ténase intrinsèque fonctionnelle, à cause soit d'un déficit en facteur VIII ou en facteur IX, il ne peut pas y'avoir une génération de la thrombine nécessaire à la phase de la propagation. La quantité insuffisante de la trombine générée

entraîne une perturbation de la cascade des réactions de la coagulation, cette dernière est inachevée et ne fonctionne pas normalement, ceci aboutit à la formation d'un caillot de fibrine instable. Les conséquences sont majeures, les hémorragies se poursuivent provoquant un saignement prolongé, avec des hémorragies sévères post-traumatiques et parfois des saignements spontanés, notamment au niveau des articulations. (5) (13)

IV Manifestations cliniques

La fréquence et l'intensité des manifestations dépendent de la sévérité du déficit en facteur anti-hémophilique. (1)

Dans la forme sévère, les épisodes hémorragiques sont souvent spontanés ou provoqués par un traumatisme minime, ils surviennent généralement tôt dans la vie, à l'âge de l'apprentissage de la marche. Néanmoins, dans les formes modérés et mineurs, les épisodes hémorragies surviennent tardivement, après un traumatisme grave ou suite à une intervention chirurgicale. (1)

Les hémorragies qui dominent le tableau clinique sont les hémarthroses (70 à 80% des cas) et les hématomes (10 à 20% des cas). (1)

IV.1 Les hémarthroses

L'hémarthrose est un épanchement intra-articulaire fréquemment observé avant l'âge de deux ans chez les enfants atteints d'hémophilie sévère, elle touche de préférence les grosses articulations, peu protégées par les masses musculaires (genoux, chevilles, coudes). (14)

En cas de saignements répétés, la membrane synoviale s'enflamme et s'hypertrophie. L'articulation reste gonflée sans être franchement douloureuse, avec une conservation de la fonction articulaire. La répétition des hémarthroses favorise la persistance d'un épanchement et induisent des altérations cartilagineuses irréversibles, c'est le stade de la synovite chronique qui va aboutir à une véritable arthropathie hémophilique chronique. Plus de deux ou trois saignements dans une même articulation peuvent entraîner une altération irréversible. Un handicap fonctionnel peut alors apparaître. (14) (Figure 8)

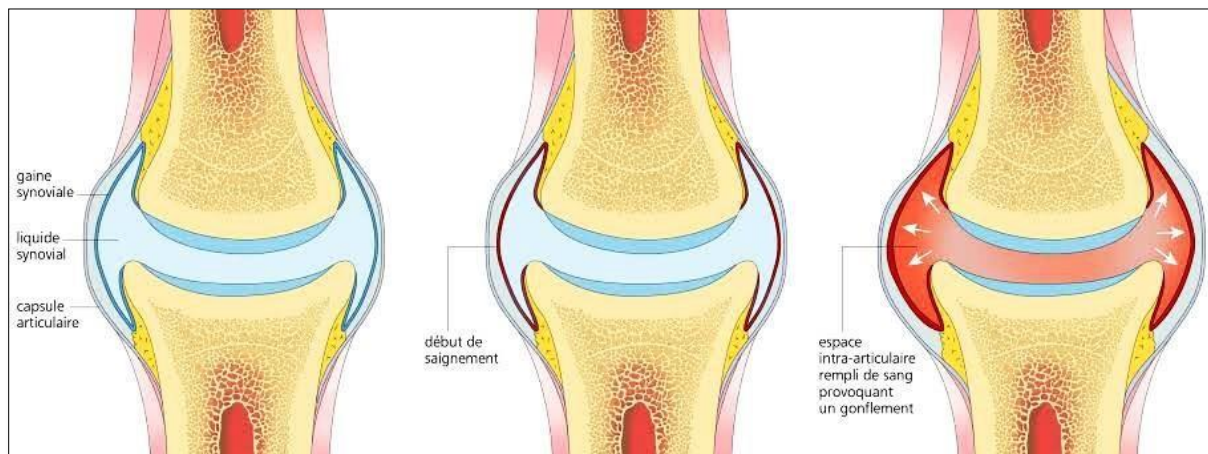


Figure 8 : Formation d'une hémarthrose. (46)

IV.2 Les hématomes

Les hématomes représentent la deuxième manifestation hémorragique en termes de fréquence chez les patients hémophiles, ils apparaissent dès l'âge de 6-8 mois chez près de la moitié des enfants atteints d'hémophilie sévère. (1) (Figure 9)

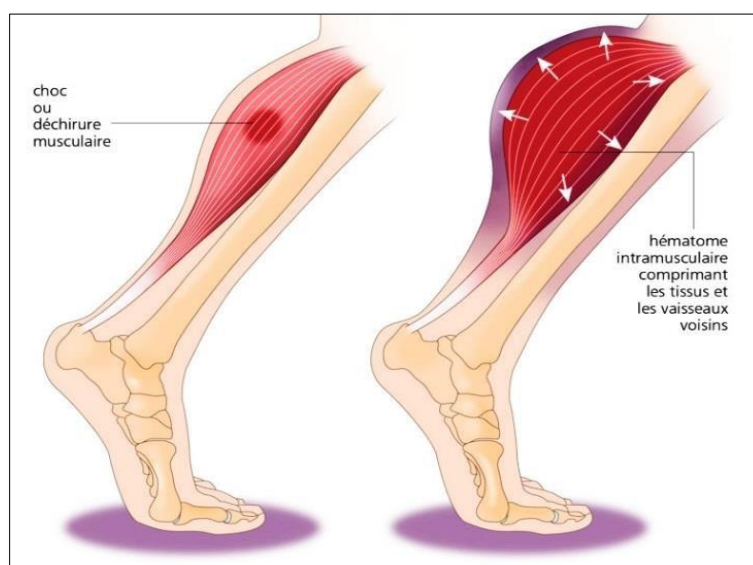


Figure 9 : Formation d'un hématome. (46)

IV.3 Autres localisations graves

Chez les nouveau-nés et les enfants moins de 2 ans, les types courants de saignement sont au niveau des tissus mous, la sphère ORL (Bouche et nez) et le saignement associé à un geste chirurgical tel la circoncision. (14)

Les hémorragies intracrâniennes, font partie des plus graves manifestations de la maladie par mise en jeu du pronostic vital, qui nécessite l'accès rapide aux traitements substitutifs. (14)

V Diagnostic

V.1 Circonstances de découverte

Le diagnostic de l'hémophilie est évoqué suite à une manifestation clinique, dans le cadre d'une enquête familiale ou fortuitement à l'occasion d'un bilan d'hémostase, selon la sévérité et l'existence d'une histoire familiale d'hémophilie. (14)

La symptomatologie hémorragique est la raison principale du diagnostic d'hémophilie dans les formes sévères et modérés. Le dépistage familial est fait d'autant plus tôt que la mère sait qu'elle est conductrice ou qu'elle a déjà un enfant atteint d'hémophilie. La découverte fortuite est plus fréquente chez les patients atteints de la forme mineure. (14)

V.2 Diagnostique biologique

Le diagnostic typique de l'hémophilie est posé devant un allongement isolé du TCA alors que le taux de prothrombine est normal. (14)

Le seuil habituellement retenu pour confirmer un TCA allongé est un rapport TCA malade/témoin $> 1,2$, il est ensuite recommandé de doser les taux du facteur VIII, même en l'absence d'allongement du TCA, si le contexte clinique le justifie. (14)

Il convient de noter le taux de FVIII est normal à la naissance, de ce fait, l'hémophilie A peut-être diagnostiquée immédiatement après la naissance. (15)

En cas d'antécédent familial d'hémophilie, comme dans la deuxième observation, la mère devrait être explorée en raison des précautions à prendre en période périnatale. Le diagnostic des femmes conductrices et le diagnostic anténatal permettent une prise en charge adaptée pendant la grossesse et l'accouchement par une équipe multidisciplinaire. (16)

VI Traitement

Le traitement de l'hémophilie repose sur l'apport du facteur anti-hémophilique déficient. L'objectif de la prise en charge est le traitement des accidents hémorragiques, principalement les hémarthroses et les hématomes (traitement à la demande), et leur prévention (traitement prophylactique). (1)

VI.1 Historique du traitement de l'hémophilie

Au début du XXème siècle, seule la transfusion de sang total était disponible, avec une efficacité très limitée, par la suite la préparation de plasma a permis l'apport direct des facteurs de

coagulation. Dans les années 1960, la technique de cryoprécipitation du plasma frais congelé a permis de concentrer le FVIII. (17)

Ce n'est qu'une dizaine d'années plus tard que les premiers concentrés de FVIII lyophilisés d'origine plasmatique feront leur apparition, facilitant l'administration et le stockage du produit. Durant les années 1990 les progrès en biologie moléculaire ont permis de développer des concentrés de FVIII recombinants. (17)

VI.2 Traitement actuel

Aujourd'hui, le traitement de l'hémophilie repose essentiellement sur l'utilisation de concentré de facteur FVIII par injection intraveineuse. (1)

VI.2.1 Les facteurs anti-hémophilique plasmatiques :

Sont fabriqués à partir du plasma humain par fractionnement (soit par dons de sang total, puis centrifugation rapide et congélation du plasma ; soit par dons de plasma par plasmaphérèse). 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. (18)

VI.2.2 Les facteurs anti-hémophilique recombinants :

Sont obtenus par génie génétique, en introduisant les gènes du FVIII (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. (18)

Des concentrés de facteurs à action prolongée sont maintenant disponibles et permettent de limiter la fréquence des injections. Pour le FVIII, cette prolongation est modeste avec une demi-vie de 1,5 à 1,7 fois celle du facteur natif. (19)

D'autres produits ont été développés appelés « agents mimétiques », tels que L'émicizumab, est un anticorps bi spécifique, se fixant à la fois au facteur X et au FIX activé (FIXa). Cette liaison permet de « mimer » l'action du FVIII manquant dans la coagulation. Les deux avantages sont une administration sous-cutanée, et une fréquence d'injection ramenée à une fois par mois après une dose de charge. (17)

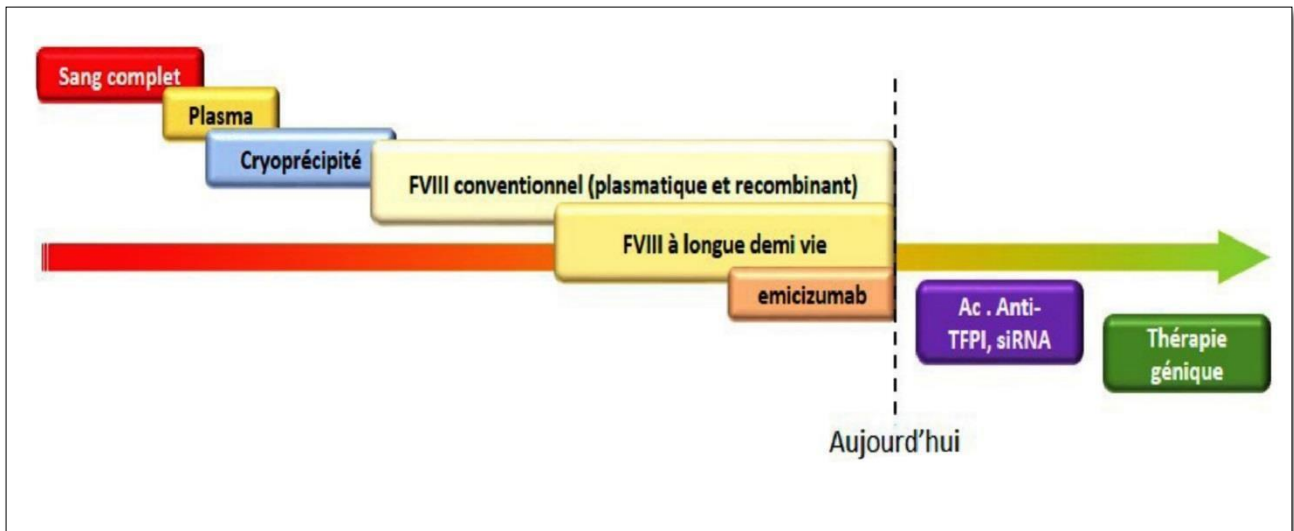


Figure 10 : Evolution du traitement de l'hémophilie A au cours du temps (17)

VI.3 Modalités du traitement

VI.3.1 Traitement à la demande

Le traitement à la demande dépend de la localisation, il consiste à traiter un épisode hémorragique en administrant le facteur VIII. Le principe est d'arrêter le saignement le plus tôt possible, après le traumatisme ou l'apparition des premiers symptômes évocateurs d'un saignement. La mise à disposition des traitements à domicile et la formation à l'auto-traitement ont pour objectif de permettre une prise en charge rapide et donc optimale. (14)

VI.3.2 Traitement prophylactique

Le traitement prophylactique est un régime de substitution repose sur des injections intraveineuses systématiquement répétées de FVIII à intervalle régulier sur une longue durée. (15)

La prophylaxie vise à maintenir un taux circulant en facteur anti-hémophilique plasmatique constant, à fin de prévenir les hémarthroses spontanées, l'arthropathie hémophilique et les saignements graves. Elle est recommandée précocement chez tous les patients atteints d'hémophilie A (15)

Il existe trois type de prophylaxie, la prophylaxie primaire si elle débute avant l'âge de 3 ans et avant la 2ème hémarthrose, prophylaxie secondaire après plus de 2 hémarthroses ou au-delà de 3 ans, et tertiaire après apparition d'une arthropathie. (15)

Chez l'adulte, il n'existe aucune recommandation à l'heure actuelle. La mise en place de la prophylaxie est souvent secondaire à un saignement ou à l'apparition d'une articulation cible. Des données récentes montrent un réel intérêt des prophylaxies secondaires / tertiaires chez l'adulte en

terme de qualité de vie, car il a été observé une réduction significative et un ralentissement des dégradations articulaires. D'autres études suggèrent qu'une prophylaxie même à faibles doses améliore la qualité de vie des patients. Cette option thérapeutique chez l'adulte reste à discuter avec le médecin du centre spécialisé. (14)

En raison de la demi-vie courte des facteurs anti-hémophiliques, qui est de 8-12 h pour le FVIII, le traitement est débuté à raison d'une injection par semaine de FVIII (50 UI/kg). L'évaluation et l'adaptation du traitement sont réalisées à un rythme au moins trimestriel. (14)

Si l'objectif clinique immédiat n'est pas atteint (survenue d'une hémarthrose), le traitement est augmenté au palier suivant et ainsi de suite (14)

Tableau 2 : Schéma thérapeutique de la prophylaxie longue durée précoce et progressivement intensifiée (14)

Palier 1	50 UI/kg 1 fois par semaine
Palier 2	30 UI/kg 2 fois par semaine
Palier 3	Soit 30 UI/kg 3 fois par semaine Soit 30 UI/kg toutes les 72 heures
Palier 4	25 à 30 UI/kg toutes les 48 heures

VII Les complications liées au traitement anti-hémophilique

VII.1 Les complications infectieuses

Historiquement, le risque infectieux a constitué une complication majeure du traitement de l'Hémophilie A. Lors de l'utilisation des FVIII préparés à partir du plasma humain, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être définitivement exclu. À la fin des années 1970 et au début des années 1980, avant l'incorporation des mesures d'atténuation virale dans la fabrication des facteurs, de nombreux patients ont été infectés par le VHC ou le VIH à partir de concentrés contaminés. Cependant, aucune contamination virale liée à l'utilisation des FAH n'a été rapportée depuis l'introduction des techniques d'inactivation virale. (14) (20)

VII.2 Les anticorps inhibiteurs

Le développement d'anticorps inhibiteurs du facteur VIII (FVIII) injecté est actuellement la complication la plus grave. Ces anticorps inhibent l'activité pro-coagulante du facteur anti-hémophilique, le rendant inefficace ce qui nécessite le recours à des thérapeutiques lourdes et coûteuses. Le risque de la survenue des inhibiteurs est estimé à 30% chez les hémophiles A sévères.

(19)

Chapitre II Inhibiteurs

Le système immunitaire protège l'organisme des substances étrangères en produisant des anticorps qui détruisent ses substances. Parfois, l'organisme identifie le facteur VIII comme un antigène, il commence à produire des anticorps qui le neutralisent. Les anticorps dirigés contre le facteur VIII de coagulation sont appelés des inhibiteurs parce qu'ils inhibent son activité coagulante, rendant le traitement inefficace. C'est pourquoi le développement des inhibiteurs est l'impasse thérapeutique majeure des hémophiles. (21)

Dans la majorité des cas, les inhibiteurs se manifestent durant les 50 premiers jours d'exposition au facteur, dont 80% dans les 20 premières expositions. Une exposition est définie comme toute période de 24 heures au cours de laquelle un produit contenant du FVIII est administré. (21) (22)

I Incidence des inhibiteurs

La plupart des patients atteints d'hémophilie ne présentent pas une réponse immunitaire à l'égard du facteur anti-hémophilique, l'incidence cumulative du développement des inhibiteurs est : 20 - 30% dans l'hémophilie A sévère, 5 - 10% dans l'hémophilie A modérée ou mineure. (23)

II La réponse immunitaire

Sur le plan immunologique, les anticorps anti-FVIII appartiennent majoritairement à l'isotype IgG avec une prédominance de la sous-classe IgG4 suivi par la sous-classe IgG1, la raison derrière cette prédominance reste toujours inconnue. Ainsi que, la plupart des inhibiteurs suivent la pharmacocinétique de type 1 ; qui est caractérisée par une inhibition complète de l'activité coagulante du FVIII, alors que la pharmacocinétique du type 2 aboutit à une inactivation incomplète. (24) (25)

II.1 Le mécanisme d'apparition des inhibiteurs :

La synthèse des anticorps est le résultat d'une réponse immunitaire qui met en jeu trois types de cellules : les cellules présentatrices de l'antigène (CPA), les lymphocytes T CD4+ et les lymphocytes B. La CPA endocyte le facteur injecté et présente son antigène grâce aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, qui va être reconnu par le récepteur des cellules T CD4+ (TCR).

Parallèlement, deux autres interactions se passent, une entre le récepteur CD80/86 de la CPA et le récepteur CD28 du lymphocyte T CD4+, et l'autre entre le récepteur CD40 (CPA) et le récepteur CD40-ligand (TCD4+), il en résulte la production des cytokines (interféron gamma, TNF, IL2, l'IL4 et l'IL10) qui induisent l'activation des lymphocytes B. (5)

Les cellules B se différencient par la suite en une cellule plasmatique productrice d'anticorps. Pendant cette première exposition, des cellules B et T de mémoire seront formés et joueront un rôle important pour la réponse immunitaire subséquente durant les prochaines expositions au facteur. (12) (Figure 11)

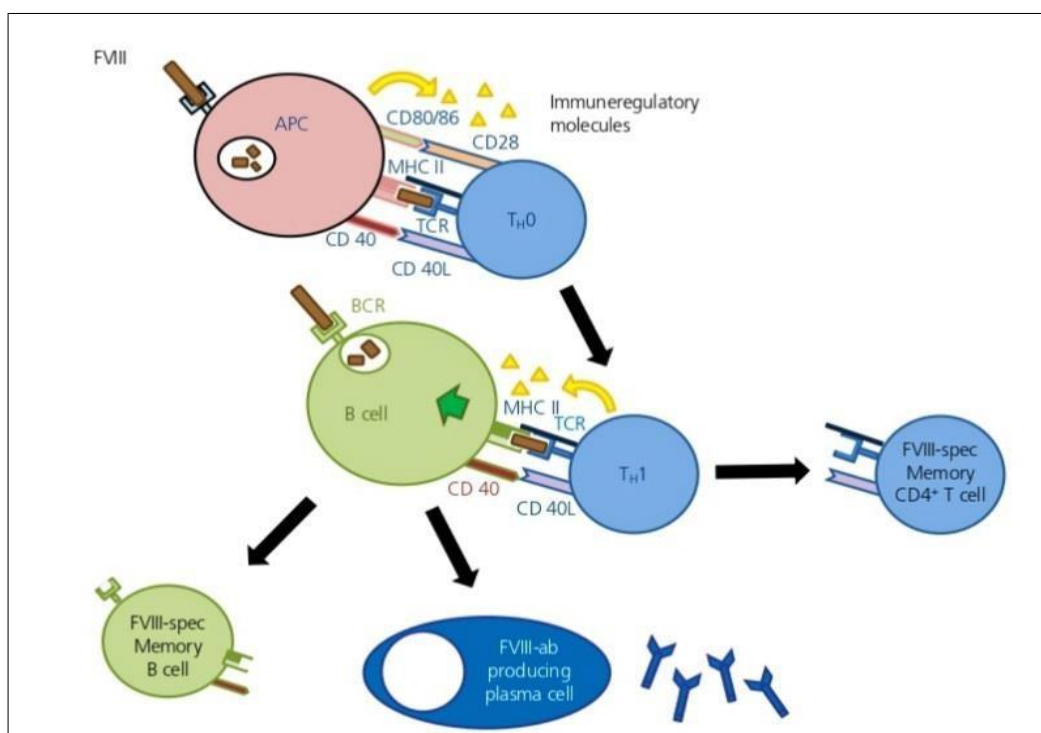


Figure 11 : Modèle schématique du mécanisme d'apparition des inhibiteurs.

II.2 Le titre des inhibiteurs et type de réponse :

Les inhibiteurs doivent être dépistés à des intervalles réguliers :

- Durant les 20 premiers jours d'exposition : tous les 5 jours d'exposition.
- Entre 20 et 50 premiers jours d'exposition : tous les 10 jours d'exposition.
- Entre 50 et 150 jours d'exposition : au moins 2 fois par an.
- Après 150 jours d'exposition : 1 ou 2 fois par an.

Un inhibiteur positif est défini comme un titre ≥ 0.6 unité de Bethesda (UB) pour le FVIII. Selon le titre d'inhibiteur mesuré, les patients hémophiles avec inhibiteurs sont classés en deux catégories, forts répondeurs et faibles répondeurs. (23)

Les patients fort répondeurs : présentent un titre d'inhibiteurs ≥ 5 UB ; pouvant atteindre plusieurs centaines d'unités. Les inhibiteurs à forte réponse ont tendance à être persistants, ils peuvent disparaître progressivement après une longue période sans exposition au FVIII, cependant une production d'anticorps est stimulée 3 à 5 jours après une nouvelle administration du FVIII (réponse

anamnestique). L'apparition des inhibiteurs entraîne des difficultés thérapeutiques majeures car ils n'ont typiquement aucune chance de disparaître spontanément. (22)

Les patients faibles répondeurs : présentent un titre d'inhibiteurs <5 UB, ils sont mis en évidence fortuitement lors d'un dépistage biologique. Ces anticorps n'ont pas un impact significatif sur le plan clinique, et ils sont peu ou pas influencés par des nouvelles expositions au FVIII. Les inhibiteurs à faible réponse ont tendance à être transitoires, cependant ils peuvent augmenter de manière importante et le patient faible répondeur devient un fort répondeur. (22)

Certains patients développent des inhibiteurs dits transitoires, selon la fédération mondiale de l'hémophilie : « Un inhibiteur transitoire est défini comme un inhibiteur positif qui descend en dessous du seuil de définition dans les 6 mois suivant la documentation initiale sans changement de régime de traitement et malgré le défi antigénique avec le concentré de facteur de coagulation. ». (22)

Une autre catégorie d'Acs est représentée par les anticorps non-neutralisants. Leur principale cible semble être la chaîne lourde du FVIII L'impact clinique de ces Acs n'a pas encore été démontré.. Actuellement, la détection de ce type d'Acs ne fait pas partie du suivi classique d'un hémophile (8)

II.3 Mécanisme d'action des inhibiteurs :

Les inhibiteurs peuvent bloquer l'activité procoagulante du FVIII en perturbant sa liaison avec le facteur de Von Willebrand, le FIX, les phospholipides ou le FX. 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. (8) (Figure 12)

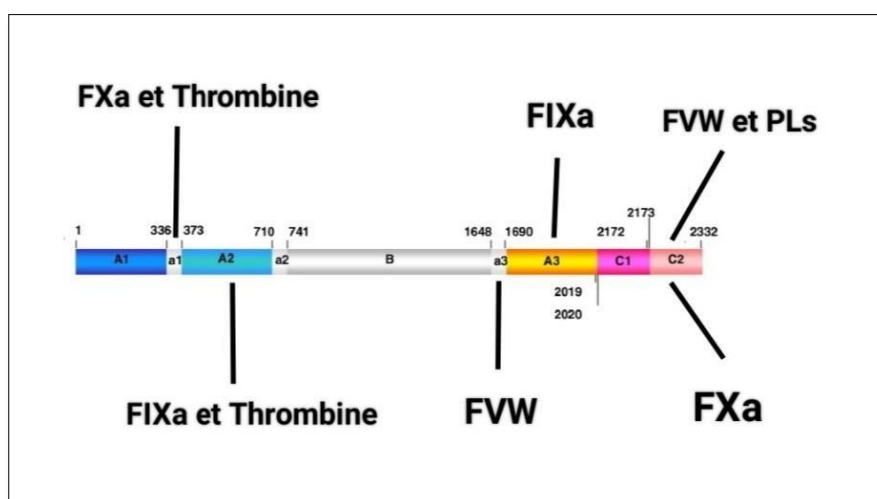


Figure 12 : Les principaux sites d'action des inhibiteurs. (24)

Les Acs anti-domaine C2 (qui sont les plus fréquents chez l'hémophile A) avec les Acs anti-a3 gênent la liaison du FVIII au facteur von Willebrand ainsi qu'aux phospholipides, ceci n'a pas d'effet inhibiteur, mais empêche la protection du FVIII par le FvW. Certains anticorps anti-C2, de la même façon que les anticorps anti-a1, empêcher l'interaction FVIII avec FXa. Les anticorps anti-A2 bloquent l'interaction du FVIII avec le FIXa, ou encore avec les Acs anti-a1 ils vont empêcher l'activation du FVIII par la thrombine, cependant, les Acs dirigés contre le domaine A3 vont essentiellement perturber l'interaction du FVIII avec le FIXa. Tous ces anticorps fonctionnent selon le mécanisme d'encombrement stérique. (24)(Figure 13)

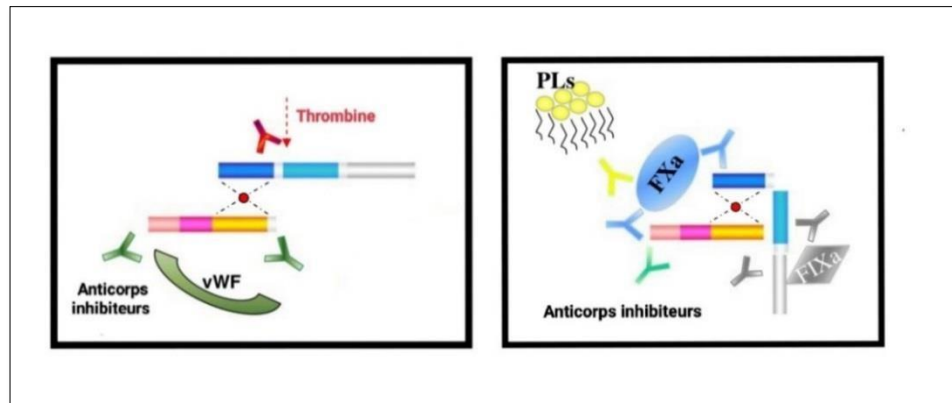


Figure 13 : Inhibition par encombrement stérique. (24)

Certains Acs anti-FVIII présentent un mécanisme d'action catalytique, ils 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, ainsi, ils peuvent être décrits dans l'hémophilie acquise et sont capables de catalyser le FVIII. (24)(Figure 14)

Quant aux Acs non inhibiteurs, peuvent être dirigés contre les épitopes « non fonctionnels » des domaines A1 ou C1, voire B. Jusqu'à présent, la signification et les conséquences cliniques de ces anticorps restent inconnues. (5)

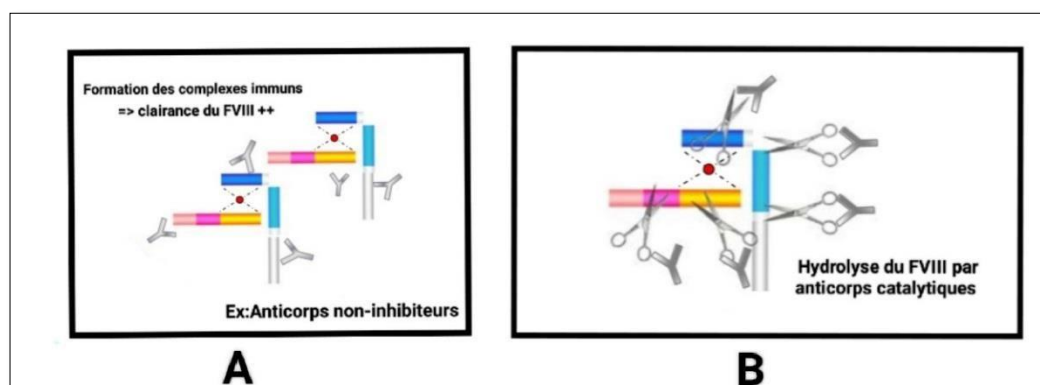


Figure 14: Autres mécanismes d'inhibition. A : inhibition par formation d'un complexe immunitaire. B : inhibition par hydrolyse du FVIII. (24)

III Facteurs de risques d'apparition des inhibiteurs

Malgré le grand nombre des études faites afin de bien comprendre le mécanisme d'action des inhibiteurs, les raisons pour lesquelles certains patients développent ces anticorps et d'autres non, restent incompris parfaitement. La capacité de développer des inhibiteurs varie d'un individu à un autre, elle dépend de l'interaction de plusieurs facteurs génétiques ; liés au patient, et non génétiques, soit environnementaux ou liés au type de produit. (7)

III.1 Les facteurs de risque génétiques :

Ce sont des facteurs liés au patient qui sont par définition non modifiables, leur connaissance ne permet pas de faire des changements sur le plan thérapeutique, mais on peut recommander une vigilance particulière chez ces patients qui présentent un risque génétique élevé. (7)

III.1.1 La sévérité de l'hémophilie :

Les inhibiteurs sont plus fréquents chez les patients atteints d'hémophilie sévère rapport à ceux atteints de la forme modérée ou mineure. Cela peut-être dû à l'absence de production du FVIII dans les formes sévères, ce qui pourrait influencer l'antigénicité de la protéine du facteur injecté. (25)

III.1.2 Les antécédents familiaux :

L'existence d'un cas similaire dans la famille, et qui a développé des inhibiteurs multiplie par 2 le risque de développer un inhibiteur. Plus la parenté est proche, plus le risque est élevé, qui est prouvé dans le cas des jumeaux monozygotes. (5)

III.1.3 Le type de l'anomalie du FVIII :

Les altérations moléculaires au niveau du gène du FVIII présentent le facteur de risque le plus important pour le développement des inhibiteurs. D'une manière générale on distingue deux catégories d'anomalie :

Les anomalies qui entraînent une absence totale de l'activité pro-coagulante du FVIII, telles les grandes délétions ; qui ont un risque élevé de développement des inhibiteurs (88%), l'inversion de l'intron 22 ; qui est considérée comme une mutation à haut risque, où la fréquence des inhibiteurs est de 21% des cas, ainsi que les mutations non-sens. (19)

Les anomalies qui préservent la synthèse partielle du FVIII, il s'agit des petites délétions, les mutations faux-sens et les anomalies touchant les sites d'épissage. L'incidence cumulative du développement des inhibiteurs est de 10 % dans cette catégorie. (7)

III.1.4 L'origine ethnique :

La fréquence d'inhibiteurs est deux fois plus élevée dans les populations afro-américaines par rapport aux populations caucasiennes, ce risque est intermédiaire dans les populations latino-américaines. Cela a été justifié par le polymorphisme du FVIII. (7)

III.1.5 Les gènes du système HLA (Human Leukocyte Antigen) :

Certains haplotype HLA ont été également suggéré comme un facteur influençant la présence d'inhibiteurs. Les molécules HLA de classe II assurent le traitement des protéines extracellulaires antigéniques, comme le FVIII exogène administré aux patients. Les résultats d'une série d'études ont montré une relation significative entre le système HLA, précisément les molécules HLA de classe II, et le développement d'inhibiteurs. Cependant, la force de cette association dépend du fond génétique des différents groupes de population étudiés. (26)

III.1.6 Les molécules régulatrices immunitaires :

Les cytokines et les co-stimulateurs jouent un rôle important qui détermine la réponse immune, les défauts dans les gènes conduisant à une fonction altérée des cytokines ou de leurs récepteurs peuvent causer un déséquilibre de la réponse immunitaire. Cela a été prouvé dans le cas de l'hémophilie, où les études ont montré la relation entre le développement des inhibiteurs et le polymorphisme dans les régions de promoteur de certaines molécules. (26)

Récemment une forte association a été découverte entre les polymorphismes dans les régions de promoteur de l'interleukine-10 (IL10), le facteur de nécrose tissulaire (TNF)- α et l'antigène cytotoxique du lymphocyte T 4 (CTLA4). (26)

Le gène polymorphique fréquemment rapporté associé à un risque d'inhibiteur est celui de l'interleukine-10. Les polymorphismes dans la région promotrices sont associés à des niveaux d'expression modifiés. (26)

Le même risque a été identifié dans le promoteur du gène du TNF- α , plus particulièrement, le polymorphisme du type Single Nucleotide Polymorphism (SNP) dans la région promotrice 308 A/G, ceci aboutit à une production spontanée et stimulée du TNF- α . (26)

Cependant, concernant la protéine CTLA4 ; qui joue un rôle important dans la désactivation des cellules T, certains polymorphisme notamment celui de promoteur 318 C/T, présentent une relation protectrice significative avec le développement des inhibiteurs. (26)

III.2 Les facteurs de risque non génétiques :

On distingue dans cette catégorie, les facteurs dits environnementaux qui concerne les modalités et les circonstances de mise en place du traitement, et les facteurs liés au type du facteur de remplacement. C'est en intervenant sur ces facteurs qu'on peut modifier le risque d'apparition des inhibiteurs. (7)

III.2.1 Les modalités du traitement :

Plusieurs études ont démontrés une fréquence d'inhibiteurs plus élevée chez les patients traités à un très jeune âge par rapport ceux qui ont commencé le traitement plus tard. (19)

Ce risque est encore plus élevé en cas d'un traitement intensif motivé par un traumatisme ou des problèmes chirurgicaux, surtout si le facteur est administré dans la période des 50 premières journées de traitement. (26)

Cependant, il a été observé dans plusieurs études l'effet protecteur de la prophylaxie contre le développement des inhibiteurs. Les chercheurs suggèrent que l'institution précoce d'une prophylaxie chez l'enfant lors des premières expositions pourrait exercer un effet comparable à celui d'une tolérance immune à faibles doses, et induire la disparition d'un inhibiteur apparu précocement et demeuré inaperçu. (27)

III.2.2 Le type de concentré du FVIII :

L'influence du type de concentré substitutif utilisé dans l'apparition des anticorps, qu'il soit plasmatique ou recombinant, a été toujours un sujet de débat.

Récemment, il a été montré que les patients traités avec du concentré du FVIII recombinant avait une l'incidence des inhibiteurs plus importante par rapport à ceux traités avec le facteur VIII dérivé du plasma. Cela a été justifié par la présence du FvW dans les concentrés plasmatiques et qui jouent un rôle très important dans le transport et la protection du facteur VIII. (19)

IV Diagnostic des inhibiteurs

Les anticorps anti-FVIII sont détectés dans deux principales circonstances, soit suite à une inefficacité du traitement, c'est-à-dire la mise en évidence de l'effet inhibiteur sur les fonctions pro-coagulantes du FVIII, soit d'une manière fortuite, lors d'un contrôle de routine.

Le test de temps de céphaline avec activateur (TCA) est naturellement allongé chez un patient hémophile. L'épreuve du mélange (appelé Indice de Rosner) est un test permettant une orientation sur l'étiologie de l'allongement du TCA et les temps sont exprimés en seconds, un résultat < 12 fait

preuve de l'absence d'un inhibiteur, entre 12 et 15 est un état douteux alors qu'un résultat > 15 évoque la présence d'un inhibiteur.

Le dépistage des inhibiteurs est réalisé par le dosage du facteur VIII résiduel (FVIIIc) à fin d'étudier l'activité inhibitrice, un taux du FVIIIc > 75% indique l'absence d'inhibiteurs, entre 50 et 75% montre la présence d'inhibiteurs à faible titre et un taux < 50% marque la présence d'inhibiteurs à titre élevé. Le titrage de l'inhibiteur est exprimé en unité Bethesda (UB) qui correspond à la quantité d'anticorps capable d'inhiber 50 % du FVIII dans 1 ml de plasma. Le seuil de positivité est de 0.6 UB/mL, le classement d'un fort ou faible répondeur dépend du titrage d'anticorps qu'il soit supérieur ou inférieur à 5 UB/mL. (8) (22)

V Traitement de l'hémophilie avec inhibiteurs

La prise en charge des patients ayant développé des inhibiteurs repose sur le traitement des épisodes hémorragiques et l'éradication des inhibiteurs par l'induction de la tolérance immunitaire.

V.1 Traitement des épisodes de saignement :

La prise en charge des saignements chez les patients ayant développés des inhibiteurs doit être effectuée dans un centre de traitement de l'hémophilie par un personnel expérimenté. Le choix du traitement doit être fondé principalement sur le titre d'inhibiteurs, la réponse clinique au produit, le site et la nature du saignement et la disponibilité du produit par pays. (22)

V.1.1 Les faibles répondeurs (<5 UB/mL)

Pour les faibles répondeurs, le traitement par le FVIII en cas de saignement est maintenu mais avec des doses plus élevées, dans le but de neutraliser les inhibiteurs et assurer une activité coagulante du FVIII. (6)

Une surveillance attentive de l'efficacité clinique est essentielle, car un recours à des doses plus importantes peut être nécessaire pour obtenir une hémostase. En cas d'échec de la réponse hémostatique, il est recommandé de traiter les patients avec les facteurs de contournement (FVIIa, CCPa). (22)

V.1.2 Les forts répondeurs (>5 UB/mL)

Les patients forts répondeurs doivent être traités par les agents de contournements, le concentré de complexe prothrombine activé (CCPa) ou le facteur VII activé recombinant (FVIIa).

V.1.2.1 Le concentré de complexe prothrombine activé (FEIBA)

La FEIBA est composée de différents facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, à savoir le facteur II, FVII, FIX et le FX, dont le facteur VIIa est présent en grande quantité. Le mécanisme d'action est mal défini, cependant, c'est connu que ce concentré augmente le taux du complexe pro-thrombinase. (Figure 15)

Les doses individuelles varient entre 50 et 100 unités par kg et peuvent être administrées toutes les 6 à 12 h. Il est recommandé de ne pas dépasser 200 unités par kilo par jour. (19)

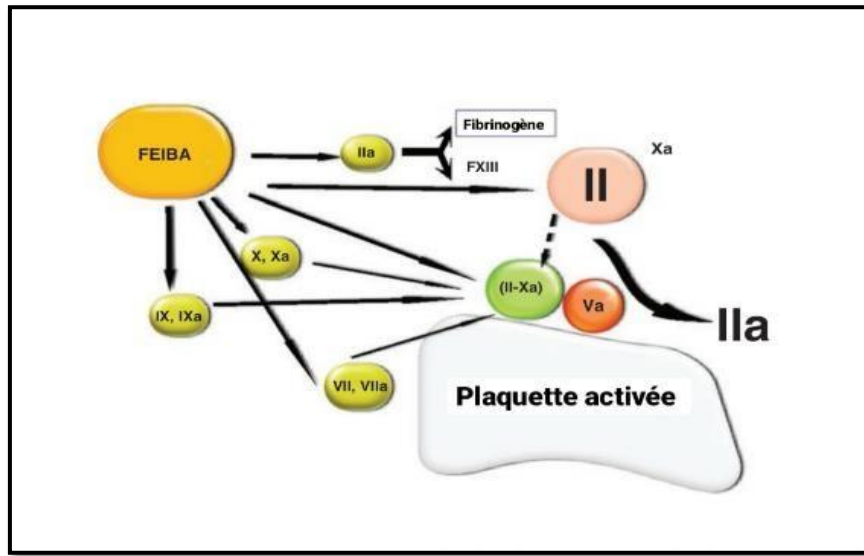


Figure 15: Mécanisme d'action de la FEIBA. (19)

Différentes études ont suggéré que l'efficacité des concentrés de complexe prothrombine pourrait être liée à la quantité importante de FVII qu'ils contiennent. (19)

V.1.2.2 Le facteur VII activé recombinant (NOVOSEVEN)

Le FVIIa est capable d'initier la coagulation sans avoir besoin de FVIII et de FIX, il active le FX via le complexe [TF (facteur tissulaire)/FVIIa], c'est la raison pour laquelle il est considéré comme agent de contournement de l'effet des inhibiteurs chez les patients incapables d'initier la coagulation par la voie intrinsèque via le complexe FIXa/FVIIIa. (Figure 16)

Les doses recommandées de FVIIa sont de 90 à 120 µg/kg tous les 2 à 3 heures jusqu'à la résolution du processus hémorragique, ainsi, un dosage alternatif a été décrit dans la littérature, utilisant une seule forte dose de 270-300 µg/kg. (19)

L'efficacité liée à l'utilisation de la dose élevée de FVIIa n'a pas été démontrée de façon concluante dans les études prospectives, et ils ont montré une réponse similaire pour les deux stratégies thérapeutiques. (19)

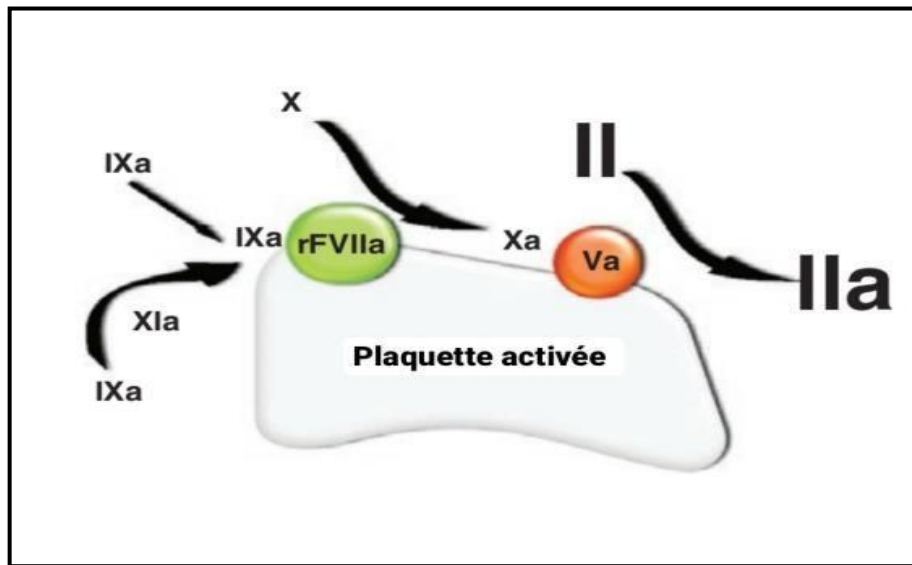


Figure 16: Mécanisme d'action de FVII activé. (19)

La prévention des épisodes est un concept qui a été examiné récemment dans la dernière édition des lignes directrices du traitement de l'hémophilie, publiés par la fédération mondiale de l'hémophilie. Bien qu'à la base, la prophylaxie s'applique aux patients sans inhibiteurs, elle peut être adoptée dans la prise en charge des patients avec inhibiteurs. (19)

L'efficacité de la prophylaxie chez les patients avec inhibiteurs a été marquée par l'utilisation de l'Emicizumab, et ceci a été confirmé dans plusieurs études. Ce médicament nécessite des agents de contournement pour le traitement des épisodes hémorragiques, il est recommandé d'utiliser le FVIIa pour éviter l'éventuel risque thrombotique avec le CCPa. (28)

V.2 Eradication des inhibiteurs :

V.2.1 Principe est objectif :

Le traitement de tolérance immunitaire consiste en l'administration continue de facteur dans le but d'atteindre la tolérance immunitaire par excès d'antigène. (22)

Une ITI réussit est définie comme un titre négatif persistant, accompagné d'une pharmacocinétique normale, y compris une récupération des facteurs >66 % et une demi-vie >6 h pour les concentrés FVIII standard. L'échec de l'ITI est l'incapacité d'atteindre la tolérance dans les deux ou trois ans suivant le début d'un régime de l'ITI. (22)

La réussite de l'ITI est observée chez 70 à 80 % des patients atteints d'hémophilie A sévère, cependant, elle est moins favorable chez les patients atteints d'hémophilie A modérée ou mineure. Malgré le pourcentage élevé de succès obtenu, plusieurs questions restent en débat, comme le coût élevé, la durée nécessaire pour y atteindre et l'accès veineux adéquat. (22)

V.2.2 Facteurs pronostiques pour atteindre une ITI :

- Pic de l'inhibiteur avant l'ITI : un taux d'inhibiteurs dépassant 200UB avant de commencer le protocole, diminue la chance du succès de l'ITI.
- Taux d'inhibiteurs au cours du traitement : L'ITI risque d'échouer si le titre d'inhibiteurs dépasse les 100 UB.
- Le délai entre la détection des inhibiteurs et l'instauration de l'ITI : plus tôt l'inhibiteur est éliminé, moins le saignement risque de s'aggraver.
- L'interruption de l'ITI : le traitement ne doit pas être interrompu plus de 2 semaines.
- Le titre d'inhibiteurs au début de l'ITI : Pendant longtemps, on s'attendait à ce que l'ITI commence jusqu'à ce que le titre de l'inhibiteur tombe en dessous de 10 BU. Les données du Registre international de tolérance immunitaire (IITR) et du Registre nord-américain de tolérance immunitaire (NAITR) montrent que, chez les patients qui commencent le traitement avec un titre inférieur à 10 BU/mL, le succès est atteint dans 85 % des cas et dans un délai plus bref, par rapport lorsque le titre dépasse 10 UB/mL. (19)

Plus récemment, les cliniciens commencent l'ITI immédiatement après la détection des inhibiteurs, peu importe le titre. (19)

Tableau 3 Facteurs pronostiques pour atteindre l'induction de la tolérance immunitaire (19)

Les facteurs pronostics pour atteindre une ITI	Bon pronostic	Mauvais pronostic
Pic historique d'inhibiteur	< 200 UB	> 200 UB
Taux d'inhibiteurs au cours du traitement	< 100 UB	> 100 UB
Délai entre la détection des inhibiteurs et l'instauration de l'ITI	< 5 ans	> 5 ans
L'interruption de l'ITI	< 2 semaines	> 2 semaines
Le titre d'inhibiteurs au début de l'ITI	< 10 UB	> 10 UB

V.2.3 Protocoles de l'ITI

Le sujet de débat concernant le protocole suivi pour atteindre une ITI, est de choisir entre un régime à faible dose/faible fréquence ou un régime à haute dose/haute fréquence. (29)

L'essai international d'ITI (ITI-Study), a fixée l'objectif de comparer entre un régime d'ITI à faible dose (50 UI FVIII/kg trois fois par semaine) à un régime d'ITI à forte dose (200 UI FVIII/jour). Bien que l'étude a pris fin plus tôt que prévu pour des raisons d'innocuité et d'efficacité, elle a donné une conclusion qu'il n'y avait aucune différence dans le succès de l'ITI entre les deux groupes, et que chez les patients présentant des facteurs pronostiques favorables, la dose n'influence pas le succès, bien qu'elle influence clairement le temps nécessaire pour atteindre l'ITI et le nombre de saignements. (29)

Une méta-analyse des résultats obtenus par l'International Immunosolerance Registry (IITR) et le North American Registry (NAITR), avait obtenu les mêmes résultats. (30)

Différentes études suggèrent que la présence du facteur Von Willebrand (FvW) dans les concentrés FVIII peut produire une augmentation du taux d'efficacité de l'ITI. Ces résultats suggèrent également qu'il n'est peut-être pas nécessaire d'effectuer une ITI avec le même produit avec lequel le patient a développé l'inhibiteur, comme il est généralement recommandé. (19)

Après une ITI réussie chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs, la prophylaxie par FVIII avec une surveillance étroite de la réponse clinique devrait être initiée. Chez les patients dont l'ITI a échoué, la fédération mondiale de l'hémophilie recommande une prophylaxie avec l'Emicizumab plutôt qu'avec les agents By-Passing, étant donné que l'Emicizumab est plus efficace dans la prévention des saignements et plus simple à administrer ; administration de façon hebdomadaire et sous-cutanée. (22)

Partie pratique

Patients et méthodes

I Patients

I.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale rétrospective, menée sur 34 patients hémophiles A sévère, suivis au sein du service de pédiatrie du Centre Hospitalo-Universitaire de Blida unité Hassiba Ben Bouali depuis Janvier 2000 jusqu'à Avril 2022, adressés au laboratoire d'hémostase pour la recherche des inhibiteurs dirigés contre le facteur anti-hémophilique A.

I.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Tous les patients hémophiles A sévère diagnostiqués en bas âge et suivis au niveau du service de pédiatrie du CHU de Blida unité Hassiba Ben Bouali sont inclus. Nous avons exclu de l'étude :

- les patients hémophiles A modérés et mineurs car ils sont peu nombreux.
- les patients hémophiles A sévère qui sont venus pour un seul titrage.
- Les patients hémophile A sévère qui ne sont pas présentés pour la recherche des inhibiteurs

II Méthodes

II.1 Recherche des inhibiteurs

II.1.1 Prélèvement :

- Le prélèvement se fait par ponction veineuse franche sans garrot en respectant le remplissage du tube citraté de 5ml (1V citrate/9V sang), s'en suit une agitation de tube par retournement 2 à 5 fois.
- Le plasma subit une double centrifugation à 2500 g, pendant 15 min.
- La conservation du plasma est faite à -20°C.
- Le dépistage et le titrage des inhibiteurs se font au cours de la même semaine du prélèvement.

II.1.2 Dépistage des anticorps circulants

Epreuve de mélange (Indice de Rosner) :

Principe :

L'épreuve de mélange a pour but de nous orienter vers la présence d'un anticoagulant circulant. La correction ou la non-correction est déterminée par le calcul de l'Indice de Rosner de la manière

suivante :
$$IR = \frac{TCA \text{ mélange (Témoin+Malade)} - TCA \text{ témoin}}{TCA \text{ Malade}} \times 100$$

Interprétation :

Si IR < 12% : absence d'effet inhibiteur

Si 12 < IR < 15% : état douteux

Si IR > 15% : présence d'effet inhibiteur

Dépistage des Acs anti-FVIII :

Le principe :

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

On calcule le taux du facteur VIII : C par la formule suivante :

$$\text{Taux du FVIII résiduel} = \frac{\text{Taux du FVIII:c mélange (malade+plasma normal)}}{\text{Taux du FVIII:c mélange (tampon+plasma normal)}}$$

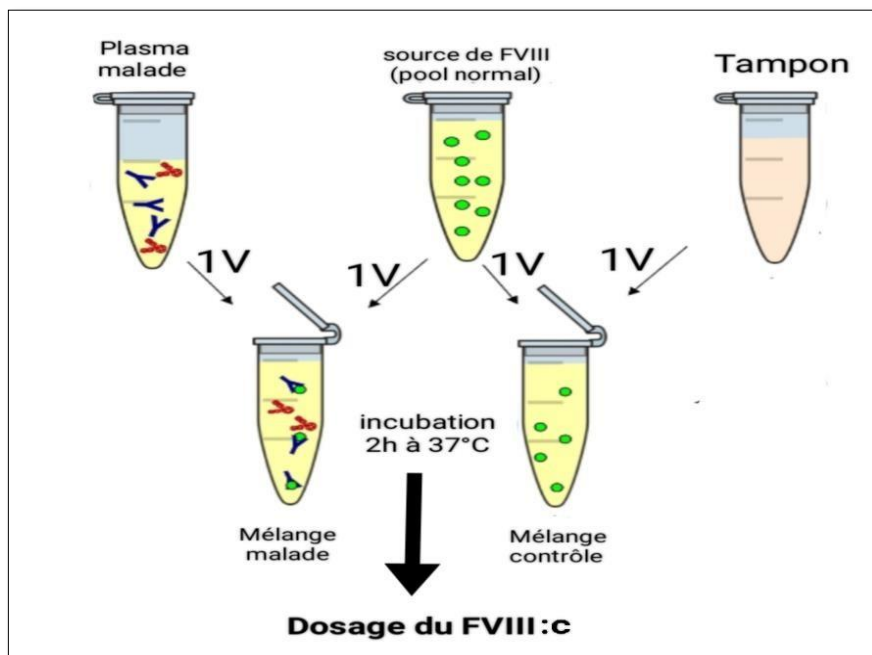


Figure 17 : Dépistage des Acs anti-FVIII. (47)

Interprétation :

Si le taux du FVIII : C > 75% : le plasma ne contient pas d'inhibiteur.

Si le taux du FVIII : C est compris entre 50 et 75% : présence d'inhibiteurs à titre faible.

Si le taux du FVIII : C < 50% : présence d'inhibiteurs à titre élevé.

II.1.3 Titration des Acs anti-FVIII (méthode de Bethesda)

On refait la même technique en effectuant le mélange du plasma du patient à des dilutions de 2 en 2. La dernière dilution qui donne une inhibition de 50% dans le mélange correspond à 1 unité Bethesda.

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

II.2 Collecte des données

C'est à partir des registres du laboratoire et les dossiers médicaux des patients, que nous avons rempli une fiche de renseignement contenant les données analysées. (Annexe 01)

II.3 Analyse des données

Les graphes sont tracés par logiciel Microsoft EXCEL 2013. et les variables sont représentées en termes d'effectif et/ou pourcentage.

Les calculs sont effectués par logiciel OpenEpi (Version 3.01), on a comparé les pourcentages à l'aide du test de Mid-P avec un seuil significatif fixé à 5% ($P < 0.05$).

Résultats

I Fréquence des inhibiteurs dans la population étudiée

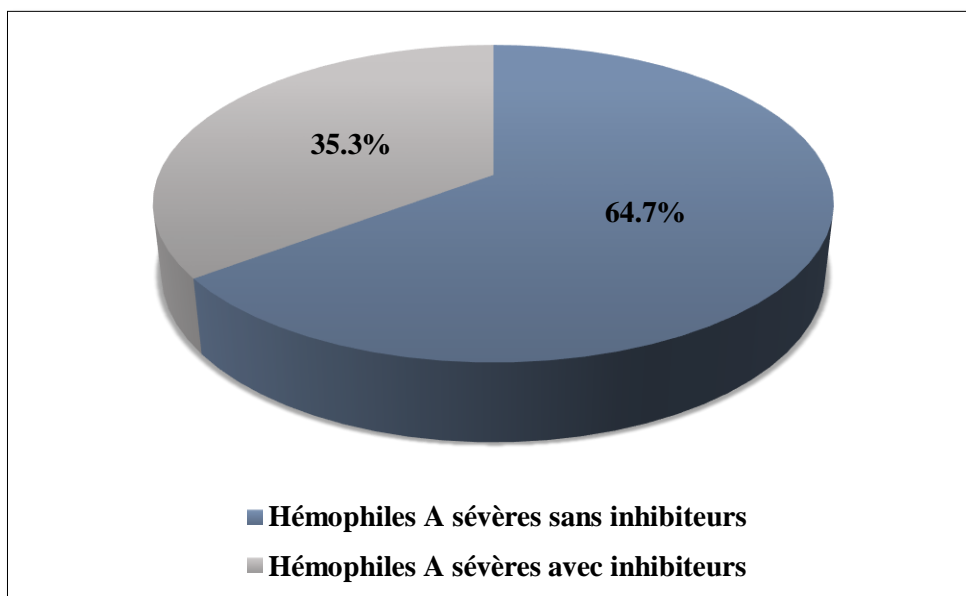


Figure 18: Répartition en pourcentage des hémophiles A sévères selon le développement des inhibiteurs.

Tableau 4 : Fréquence des inhibiteurs dans la population étudiée.

Fréquence des inhibiteurs (%)		
	Tous inhibiteurs	Forts répondeurs
Effectif	12/34	3/34
Pourcentage	35.3%	8.8%

Parmi les 34 patients hémophiles A sévères, 35.3% ont développé des inhibiteurs, 8.8% des patients sont des forts répondeurs.

II Caractéristiques épidémiologique des hémophiles A sévères avec inhibiteurs

II.1 Circonstances de découverte des inhibiteurs :

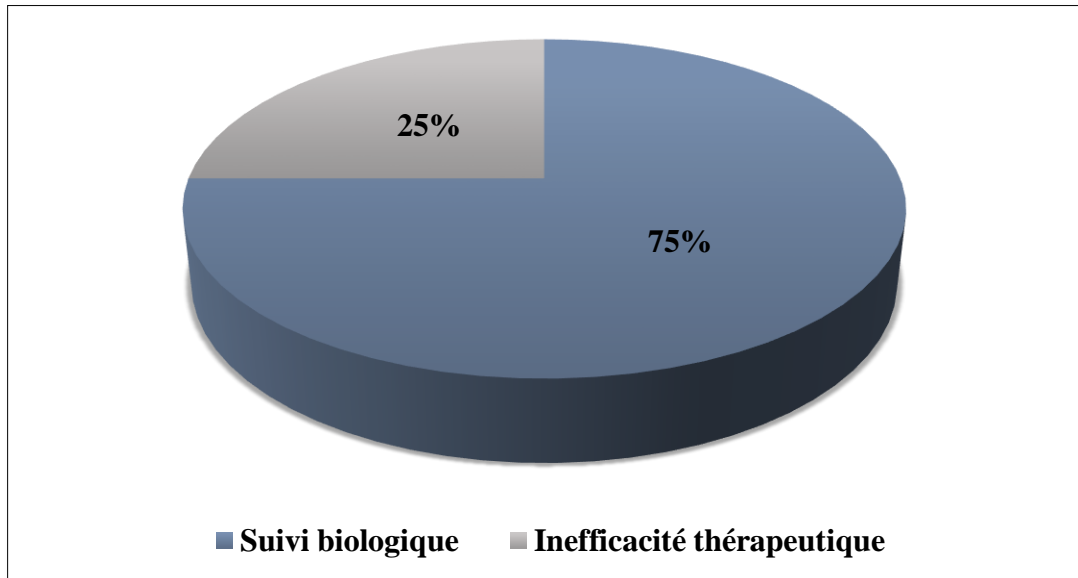


Figure 19 : Répartition en pourcentage des hémophiles A sévères avec inhibiteurs selon les circonstances de découvertes des inhibiteurs.

Tableau 5: Répartition des hémophiles A sévères avec inhibiteurs selon les circonstances de découvertes des inhibiteurs.

	Lors du suivi biologique	Inefficacité thérapeutique
Effectif (n=12)	9	3
Pourcentage	75%	25%

75% des hémophiles A sévères avec inhibiteurs ont découvert les inhibiteurs lors d'un suivi biologique systématique.

II.2 Age de diagnostic des inhibiteurs :

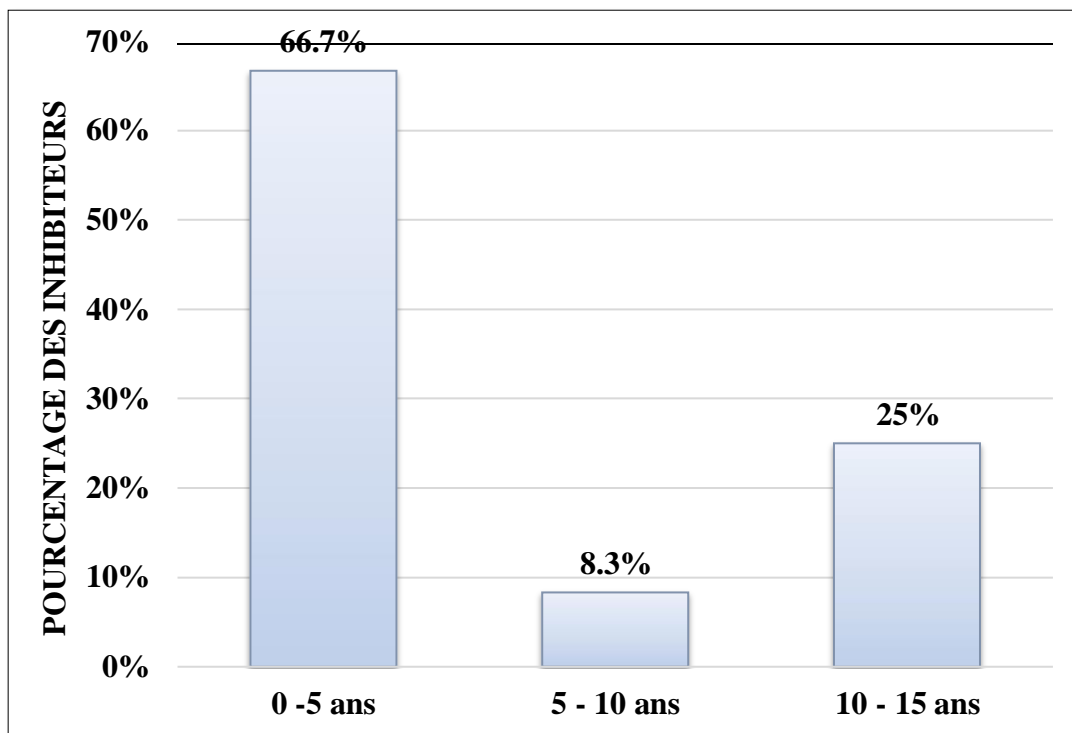


Figure 20 : Pourcentage des hémophiles A sévères avec inhibiteurs selon les tranches d'âge de diagnostic des inhibiteurs.

Tableau 6 : Développement des inhibiteurs chez les hémophiles A sévères selon l'âge de diagnostic des inhibiteurs.

	Les tranches d'âges			Age médian (années) (IQ)	Age médian (mois) (IQ)
	0- 5 ans	5 - 10 ans	10 - 15 ans		
Effectif (n= 12)	8	1	3	3.5 (2.75 - 7.25)	42 (33 - 87)
Pourcentage	66.7 %	8.3 %	25 %		

66.7% des patients hémophiles A sévère ont développé des inhibiteurs à un âge moins de 5 ans.

III Facteurs de risque d'apparition des inhibiteurs

III.1 Population étudiée pour l'analyse des facteurs de risques d'apparition des inhibiteurs :

Parmi les 34 hémophiles A sévères, 23 patients ont été traités par un seul protocole thérapeutique dès le premier saignement ; dont 8 ont développé des inhibiteurs, tandis que 11 patients ont été traités par plusieurs protocoles.

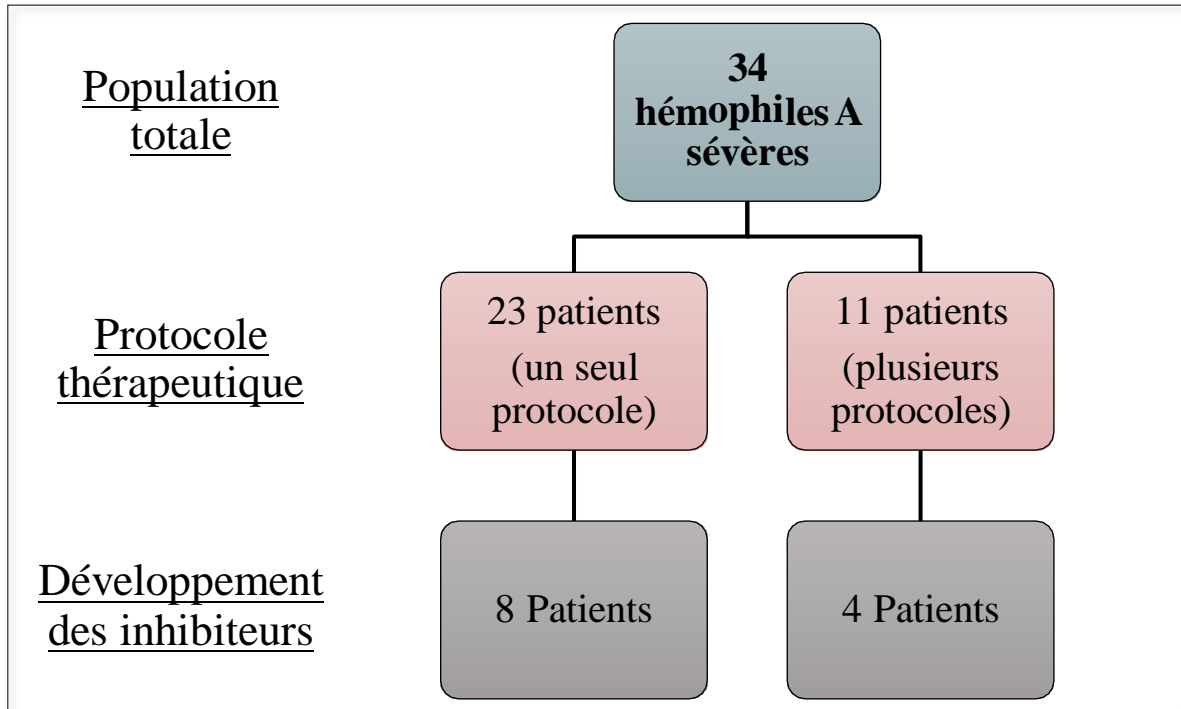


Figure 21 : Schéma descriptif de la population choisie pour étudier les facteurs de risque.

Pour étudier les facteurs de risque de développement des inhibiteurs, nous avons sélectionné le groupe des patients qui ont suivi un seul protocole thérapeutique dès le premier saignement.

De ce fait l'étude des facteurs de risque sera réalisée sur une population de 23 hémophiles A sévères, dont 8 patients ont développé des inhibiteurs.

III.2 Age de la première administration du FVIII :

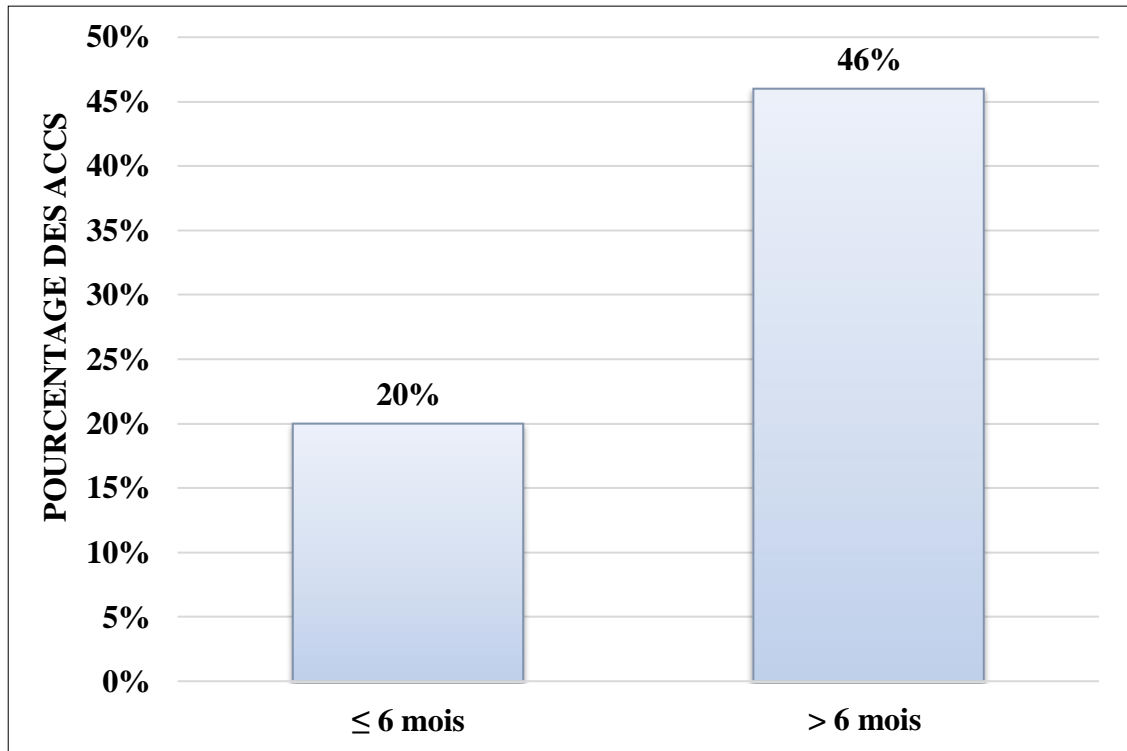


Figure 22 : Pourcentage des hémophiles A sévères avec inhibiteurs selon l'âge de la première administration du FVIII.

Tableau 7 : Développement des inhibiteurs chez les hémophiles A sévères selon l'âge de la première administration du FVIII (n=23).

Âge de première administration du FVIII	Développement des inhibiteurs			Valeur <i>P</i>
	Total n=23	Effectif	Fréquence (%)	
≤ 6 mois	10	2	20 %	0.23
> 6 mois	13	6	46 %	

46% des patients hémophiles A sévères qui ont été traité après l'âge de 6 mois ont développé des inhibiteurs, tandis chez les patients hémophiles A sévères qui ont été traités avant l'âge de 6 mois ; seulement 20 % ont développé des inhibiteurs.

III.3 Modalité du traitement :

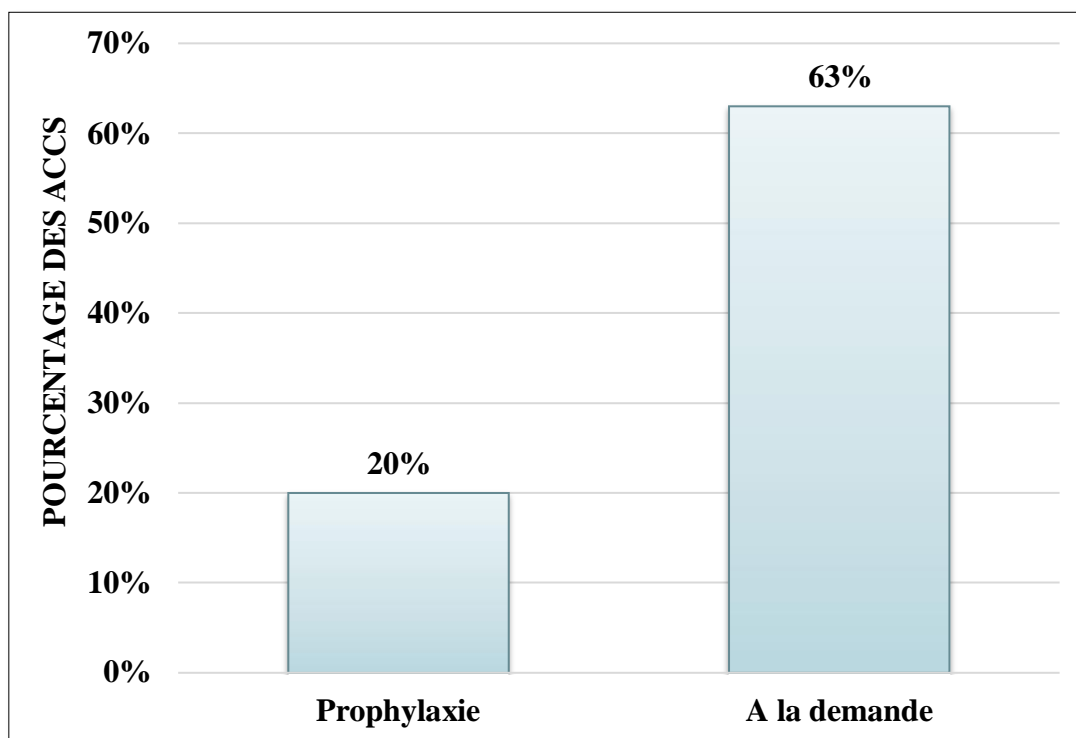


Figure 23 : Pourcentage des hémophiles A sévères avec inhibiteurs selon la modalité du traitement.

Tableau 8 : Développement des inhibiteurs chez les hémophiles A sévères selon la modalité du traitement (n=23).

Développement des inhibiteurs				
Modalité du traitement	Total n=23	Effectif	Fréquence (%)	Valeur P
Prophylaxie	15	3	20%	0.06
À la demande	8	5	63%	

63% des patients hémophiles A sévères qui ont été traité à la demande ont développé des inhibiteurs, tandis que chez les patients hémophiles A sévères qui ont bénéficié d'un traitement prophylactique ; seulement 20 % ont développé des inhibiteurs.

III.4 Type de produit :

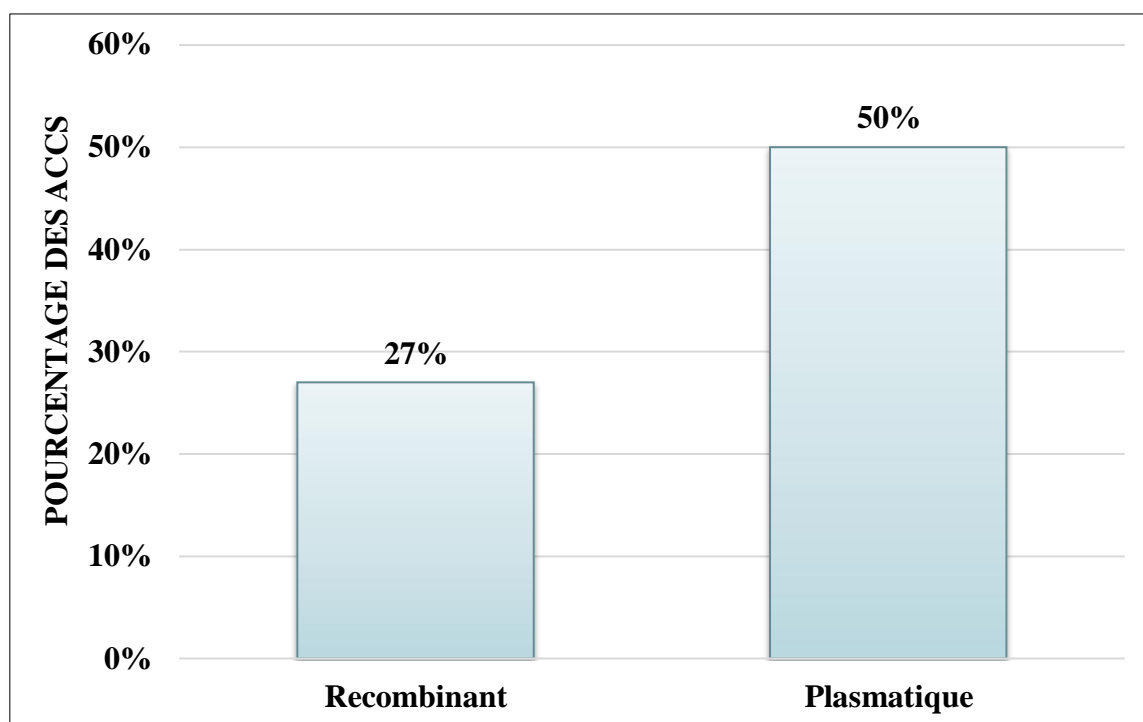


Figure 24 : Pourcentage des hémophiles A sévères avec inhibiteur selon le type du concentré anti-hémophilique.

Tableau 9 : Développement des inhibiteurs chez les hémophiles A sévères selon le type du concentré anti hémophilique (n=23).

Type du concentré anti hémophilique	Développement des inhibiteurs			
	Totale n=23	Effectif	Fréquence (%)	Valeur <i>P</i>
Recombinant	15	4	27%	0.31
Plasmatique	8	4	50%	

50% des patients hémophiles A sévères qui ont été traité par des dérivés plasmatiques ont développé des inhibiteurs, tandis chez les patients hémophiles A sévères qui ont été traités par les produits recombinants ; 27 % ont développé des inhibiteurs

Discussion

I Caractéristiques épidémiologiques des hémophiles avec inhibiteur

Dans notre étude la fréquence des inhibiteurs chez les hémophiles A sévères est de 35.3%, cependant elle a été estimée entre 15% et 35% dans les différentes séries de la littérature. (Tableau10)

Théoriquement, les inhibiteurs apparaissent durant les 50 JCPA (ou des trois premières années), dans notre étude, les inhibiteurs ont été développés dans les 3.25 années cumulées avec traitement. La survenue des inhibiteurs est neuf fois plus fréquente chez les enfants de moins de 5 ans par rapport aux sujets de plus de 15 ans, dans notre cas ; les inhibiteurs ont été développés à un âge médian de 3.5 ans, dont 66.7 % des hémophiles ont développé des inhibiteurs avant l'âge de 5 ans. Cela fait des patients non préalablement traités (PUP - Previously Untreated Patients-), la catégorie la plus adaptée pour étudier le risque d'inhibiteur.

Dans les séries les plus récentes, on constate une certaine augmentation de l'incidence des inhibiteurs par rapport aux anciennes études, ceci est peut-être lié à l'intensification des tests de dépistage en renforçant le diagnostic des inhibiteurs de faible titre ainsi que les transitoires. L'exemple dans notre série, les deux patients diagnostiqués à l'âge de 2 et 8 mois, qui ont fait le dépistage d'inhibiteur pour la 1ere fois à l'âge de 11 et 12 ans respectivement, en raison de l'éloignement des centres de dépistage (les patients étaient adressés à Alger pour faire le titrage d'inhibiteur).(Annexe 03)

Une autre raison suggérée derrière l'augmentation de l'incidence d'inhibiteurs, c'est que dans les anciennes études, la catégorie des patients à faible risque tels que les patients atteints d'une forme modérée ont été inclus, de ce fait la fréquence d'inhibiteurs sera clairement diminuée.

Mise à part les caractéristiques générales et la variance de l'incidence des inhibiteurs au fils des années, l'étude des facteurs de risque reste le seul moyen qui permet à mieux comprendre ce phénomène iatrogène, dont le but est de diminuer le risque et améliorer la qualité de vie des patients.

Tableau 10 : Fréquence et moment de survenue des inhibiteurs exprimé par l'âge et/ou le nombre de jours cumulés avec un traitement dans différentes études.

Etudes (références)	Fréquence des inhibiteurs (%)		Age de diagnostic d'inhibiteurs (mois) (IQ)	n jours / années cumulés avec traitement (IQ)
	Tout inhibiteurs	Forts répondeurs		
1 Van der Bon [2003, n=81] (31)	12/81 (15%)	-	16.8 (10.8 - 61.2)	21 jours (7 - 53)
2 UKHCDO [2007, n=348] (32)	68/348 (20%)	34/348 (10%)	21	15 J
3 RODIN [2013, n=574] (33)	177/574 (32,4 %)	116/574 (22,4 %)	15,5 (10,7—19,6)	15 jours (10—20)
4 FranceCoag [2014, n=303] (34)	114/303 (37,6 %)	63/303 (20,8 %)	15,2 (11,1—22,8)	13 jours (8—19)
5 O.Ghali et al [Tunisie, 2020, n=23] (27)	6/23 (26%)	4/23 (17.4%)	21.5 (16.25 - 32.75)	12.5 jours (10 - 15)
6 Notre étude (n=23)	12/34 (35.3%)	3/34 (8.8%)	42 (33 - 87)	3.25 années (2.25 - 6.88)

II Facteurs de risque d'apparition des inhibiteurs

II.1 Age de la première administration du FVIII :

L'influence de l'âge de la première administration du FVIII a souvent été un sujet de débat. Dans ce contexte, plusieurs études ont été réalisées dont les résultats étaient controversés. (Tableau 11)

L'étude de Lorenzo (2001) a prouvé que l'âge précoce du traitement augmente le risque d'inhibiteur et propose de remplacer le FVIII par le FVIIa durant les deux premières années, cette hypothèse n'a pas été prouvée par l'étude de Rivar (2004) qui a fait l'expérience sur 11 enfants, dont 8 enfants ont repris le FVIII à cause du nombre élevé des épisodes hémorragique, ainsi que 5/11 patients ont développé des inhibiteurs.

Une autre étude de Van der Bom (2003) a montré que le risque d'apparition d'inhibiteur est lié à l'âge précoce du traitement, cependant l'auteur insiste qu'il faut tenir en compte les autres facteurs de risque telle l'intensité du traitement et la mutation causale. C'est là où l'étude de Santagostino (2005) et la cohorte de CANAL (2007) ont montré qu'après l'ajustement des autres facteurs de risque, il n'y avait aucune corrélation entre l'âge d'exposition au FVIII et le développement des inhibiteurs.

Dans l'étude de Chalmers (2006), l'analyse de l'incidence des inhibiteurs par rapport à l'exposition initiale au FVIII est portée sur un sous-groupe de 144 enfants présentant la mutation de l'intron 22, mais elle n'a prouvé aucune corrélation.

A notre niveau, la fréquence des inhibiteurs était plus élevée chez les patients ayant débutés le traitement après l'âge de 6 mois, et ceci peut être lié au régime prophylactique qui commence généralement à l'âge de 18 mois, à savoir que la majorité de notre population ont suivi le régime de prophylaxie.

L'influence de l'âge précoce du traitement n'est pas encore démontrée, cependant il a été recommandé de prévenir tout traumatisme ou geste invasif durant les premières années, et d'éviter les traitements intensifs lors de l'initialisation du traitement.

Tableau 11 : Relation entre l'âge de début de traitement et le développement des inhibiteurs dans différentes études.

	Etudes (références)	Résultats	Conclusion
1	Lorenzo et al [L'Espagne, 2001, n=62] (35)	Incidence cumulative des ACCs ; P=0.03 41% (<6 mois) ,29% (6-12mois) ,12% (>12mois)	L'âge précoce du traitement augmente le risque d'apparition des ACCs.
2	Van Der Bom et al [Les Pays-Bas, 2003, n=81] (31)	Incidence cumulative des ACCs ; P=0.03 34%(<6 mois) ,20%(6-12 mois) ,13% (12-18 mois), 0% (>18 mois)	L'âge précoce du traitement augmente le risque d'apparition des ACCs.
3	Santagostino et al [Italie, 2005, n=108] (36)	Fréquence d'âge, nACCs= 60, P= NS 49% (<11mois), 33% (11-16 mois), 18% (>16 mois)	Pas de corrélation, après ajustement des facteurs de risque génétiques.
4	E.A.Chalmers [Royaume-Uni, 2006, n=348] (32)	Fréquence des ACCs ; P=0.44 26% (<1 mois), 25% (1-6 mois), 21% (6-12 mois), 20% (12-18 mois), 9% (>18 mois).	Pas de corrélation entre l'exposition du FVIII dans la période néonatale et le développement des ACCs
5	The CANAL cohorte [Les Pays-Bas, 2007, n=366] (37)	Incidence cumulative des ACCs : P=0.005 41% (<1 mois), 30% (1-6 mois), 23% (6-12 mois), 20% (12-18 mois), 18% (>18 mois)	Pas de corrélation, après ajustement des facteurs de risque génétiques.
6	Mehadjibia. R, Mekhzoumi F [Blida, 2017, n=24] (38)	Fréquence des ACCS ; P=0.183 46% (<6 mois), 18% (>6 mois)	Le risque d'inhibiteur n'est pas associé à l'âge de la première injection.
7	Notre étude (n=23)	Fréquence des ACCS ; P=0.23 20% (<6 mois), 46% (>6 mois)	Le risque d'inhibiteur n'est pas associé à l'âge de la première injection.

II.2 Modalité du traitement :

L'effet protecteur du régime prophylactique est de plus en plus prouvé par les différentes études. (Tableau 12)

L'étude de Morado (2005) a démontré le rôle protecteur de la prophylaxie, et la cohorte de CANAL (2007) a confirmé ces résultats.

Récemment l'étude de RODIN (2013) a prouvé que le risque d'inhibiteurs est plus faible chez les patients traités par régime prophylactique, mais ceci est retrouvé seulement après 20 JCPA et chez les patients présentant une mutation du FVIII à faible risque.

Dans notre série, la fréquence d'inhibiteurs chez les patients suivant le régime prophylactique (20%) était largement diminuée par rapport ceux traités à la demande (63%), avec une valeur P située à l'extrémité du seuil de signification ; ceci montre l'effet protecteur du régime prophylactique.

L'hypothèse suggérée concernant cet effet protecteur, est que le régime prophylactique pourrait exercer un effet comparable à celui d'une tolérance immune. Le régime prophylactique a clairement démontré son rôle protecteur vis-à-vis le risque d'inhibiteurs, bien que ceci n'a pas été confirmé par des recommandations thérapeutiques précises.

Tableau 12 : Relation entre la modalité du traitement et le développement des inhibiteurs dans différentes études.

Etudes (références)	Résultats	Conclusion
1 M. Morado et al [Espagne, 2005, n=50] (39)	Fréquence des ACCs, P= Très significatif A la demande (78%), Prophylaxie (0%)	Le risque d'apparition des ACCs dépend fortement de la modalité de traitement.
2 The CANAL cohorte [Les Pays-Bas, 2007, n=366] (37)	Risque relatif=0.4, P=0.01	La prophylaxie régularisée diminue le risque des ACCs 60%.
3 RODIN Study [Les Pays-Bas, 2013, n=576] (40)	Incidence cumulative des ACCs, A la demande (50%), Prophylaxie (30%)	L'incidence des ACCs diminue après 20 jours d'exposition.
4 Notre étude (n=23)	Fréquence des ACCs, P= 0.06 A la demande (63%), Prophylaxie (20%)	La modalité du traitement n'influence pas l'apparition des inhibiteurs

II.3 Type de produit :

L'impact du type de facteurs anti-hémophiliques (FAH), plasmatique ou recombinant, sur le développement d'inhibiteurs est une question qui a été souvent traitée dans les différentes séries d'études. (Tableau 13)

Dans les deux études de Goudemand (2006) et Batorova (2016), ont prouvé que les patients traités par le FVIII recombinant présentent plus de risque d'inhibiteurs par rapport à ceux traités par le FVIII plasmatique. Cependant, la cohorte de CANAL (2007) et l'étude de RODIN (2013) avaient obtenu des résultats contradictoires aux autres études, en prouvant que les deux types de produits, recombinant et plasmatique, présentent le même risque de développement d'inhibiteurs.

Plus récemment, l'étude de SIPPET (2016) et celle de FranceCoag (2018) ont montré une incidence moins faible chez les patients traités par le FVIII plasmatique, et ils suggèrent que cette diminution de risque d'inhibiteurs revient à la présence du FVW qui joue un rôle protecteur du FVIII dans les produits plasmatiques.

Il est à noter que l'étude de RODIN (2013) avait comparé les produits recombinants entre eux, et elle a montré un risque majoré chez les patients traités par un FVIII recombinant de seconde génération par rapport à ceux qui avaient reçu le FVIII de troisième génération (Advate®), cela était confirmé par l'étude de FranceCoag (2014). (34)

En 2016 l'étude de SIPPET a dû être interrompue prématurément, suite aux recommandations de la fédération mondiale de l'hémophilie de ne pas traiter les patients non préalablement traités avec des FAH préparés sur cellules BHK .

A notre niveau, la fréquence d'apparition des inhibiteurs est de 50% chez les patients traités avec FVIII plasmatique et 27% chez ceux traités avec le recombinant, ceci peut être expliqué du fait que le produit plasmatique était toujours associé au traitement à la demande et le produit recombinant est associé au traitement prophylactique.

D'une façon générale, les études analysant l'impact de type du FAH sur le risque d'inhibiteurs, ont obtenu soit des résultats en faveur des produits plasmatiques, soit aucune différence entre les produits. Ainsi, les recommandations de la fédération mondiale des hémophiles concernant les FVIII recombinants issue des cellules BHK doivent être prises en considération

Tableau 13 : Relation entre le type de produit et le développement des inhibiteurs dans différentes études.

	Etude (référence)	Résultats	Conclusion
1	Goudemand et al [France, 2006, n=148] (41)	Incidence cumulative des ACCs, P=0.049 Recombinant (32.2%), Plasmatique (10.3%)	Le FVIIIr présente 2,4 fois plus de risque que le FVIIIp .
2	CANAL cohorte [Les Pays-Bas, 2007, n=316] (42)	Risque relatif=0.8, P=0.34 Fréquence des ACCs : Recombinant (29%), Plasmatique (21%)	Le risque d'apparition des ACCs n'est pas associé au type de produit.
3	RODIN [Les Pays-Bas, 2013, n=574] (33)	Risque relatif=0.96, P=0.87 Fréquence des ACCs : Recombinant (30%), Plasmatique (33.1%)	Le FVIIIr et le FVIIIp présentent le même risque.
4	SIPPET [Italie, 2016, n=251] (43)	Incidence cumulative des ACCs, Recombinant (44.5%), Plasmatique (26.8%)	Les patients traités par le FVIIIp avaient une incidence des ACCs moins faible.
5	A. Batorova et al [Slovaquie, 2016, n=59] (44)	Fréquence des ACCs : P=0.002 Recombinant (67%), Plasmatique (14%)	Les patients traités par le FVIIIr avaient une incidence des ACCs plus élevée.
6	FranceCoag [France, 2018, n=395] (45)	Incidence cumulative des ACCs, P=0.001 Kogenate (50.1%), Advate (31.6%), Factane (22.5%)	Les patients traités par le FVIIIp (Factane) avaient une incidence des ACCs moins faible.
7	Notre étude (n=23)	Fréquence des ACCs : P=0.31 Recombinant (27%), Plasmatique (50%)	Le risque d'inhibiteur n'est pas associé au type du FAH

Conclusion

Le développement des inhibiteurs dirigés contre le FVIII reste toujours la menace majeure d'un patient hémophile. L'identification des facteurs de risque est indispensable à fin de prévenir l'apparition de ces inhibiteurs. Les facteurs de risque de nature génétique ne permettent de prendre aucune mesure de prévention. Cependant, les facteurs de risque liés au traitement laissent une place pour diminuer la fréquence ainsi que la gravité de cette complication.

En se basant sur l'ensemble des études, l'influence de l'âge précoce du traitement sur l'apparition des inhibiteurs n'est pas encore démontrée, néanmoins, il serait très utile de prévenir tout traumatisme ou geste invasif durant les premières années, et d'éviter les traitements intensifs lors de l'initialisation du traitement.

Les connaissances actuelles montrent que la prophylaxie peut protéger les patients contre le développement des inhibiteurs.

Concernant le type de produit, d'une manière générale, les études ont rapporté soit des résultats en faveur des produits plasmatiques, soit une impossibilité de définir une différence entre les deux types de produits. Cependant, la fédération mondiale de l'hémophilie recommande de ne pas traiter les PUPs avec des produits recombinants préparés sur cellules BHK.

Notre étude menée sur un nombre d'échantillon restreint, elle nous a permis d'analyser les données des patients hémophiles A sévères sur une période de près de 22 ans. Vue la rareté de la maladie, et encore plus de développement des inhibiteurs, cette étude mérite d'être suivie à l'avenir par des études multicentriques incluant un grand nombre de patients.

Biais et recommandations :

En réalisant notre étude, nous avons rencontrés plusieurs obstacles :

- La taille réduite de la population étudiée (vu la rareté de la maladie), ce qui rend le pouvoir statistiques des résultats limité.
- Le manque de moyens du laboratoire, ce qui nous a empêché d'étudier les facteurs de risque génétiques, notamment le type de l'anomalie du gène du FVIII.

Nous recommandons dans un premier temps, de mettre en place des registres de suivi convenables, contenant toutes les informations des patients, ce qui facilitera la réalisation des études ultérieures. De plus, nous recommandons de réaliser une étude multicentrique nationale sur un nombre d'échantillon plus important.

Bibliographie

1. *Enfant hémophile*. Meunier.S. 3, 2020, EMC - Pédiatrie, Vol. 40, pp. 1-9.
2. (FMH), Fédération Mondiale de l'Hémophile. *Sondage mondial annuel 2019*. Octobre 2019.
3. *Journée mondiale de l'hémophilie à Annaba : 86 nouveaux hémophiles diagnostiqués en 2018*. Faouzi, Gaidi Mohamed. 23 04 2018, El Watan.
4. Tout sur la santé en Algérie et ailleurs. *santenews-dz*. [En ligne] 18 Novembre 2021. <https://www.santenews-dz.com/roche-algerie/>.
5. J.-F, Schved. *Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaire*. EMC Hématologie. s.l. : Elsevier Masson SAS, 2008. pp. 954-967. Vol. [Article 13-021-B-10].
6. Erik Berntorp, et al. Haemophilia. *Nature review*. 24 06 2021.
7. *Actualité sur le risque de survenue d'inhibiteur à l'initiation du traitement par concentré de facteur VIII dans l'hémophilie A sévère*. H. Chambost, et al. 2015, REVUE D'ONCOLOGIE HÉMATOLOGIE PÉDIATRIQUE, Vol. 3, pp. 78-87.
8. Aurélien Lebreton, Géraldine Lavigne. Hémostase, Les anticorps anti-FVIII et anti-FIX. *Revue Francophone Des Laboratoires* . 01 06 2012, Vol. 42, 443, pp. 55-62.
9. *Traitement antihémophilique et risque d'inhibiteurs chez l'hémophile A sévère : l'étude SIPPET démontre un avantage aux concentrés de facteur VIII d'origine plasmatique sur les concentrés recombinants*. Biron-Andréani C, et al. 2, 2019, Hématologie, Vol. 25, pp. 93-99.
10. *Molecular genetics of hemophilia A: Clinical perspectives*. Tantawy, Azza A.G. Cairo, Egypt : s.n., 2010, The Egyptian Journal of Medical Human Genetics, Vol. 11, pp. 105-114.
11. *L'hémophilie aujourd'hui*. Guérois, Claude. [éd.] Masson Editeur. 88, 2009, Kinésithérapie, la Revue, Vol. 9, pp. 32-36.
12. Christine A. Lee, Erik E. Berntorp, W. Keith Hoots. *Textbook Of Hemophilia - Third Edition* -. s.l. : John Wiley, 2014.
13. *Thrombin generation testing for monitoring hemophilia treatment: a clinical perspective*. Gian Luca Salvagno, Erik Berntorp. 7, October 2010, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, Vol. 36, pp. 780-790.
14. Hémophilie, Le Centre de Référence. Protocole Nationale de Diagnostic et de Soins (PNDS) 2020. *Haute Autorité de Santé (HAS)*. [En ligne] [Citation : 21 Octobre 2019.] https://www.has-sante.fr/jcms/c_483032/fr/hemophilie.
15. *Diagnosis and treatment of hemophilia*. Hande Kizilocak, Guy Young. 6, Juin 2019, Clinical advances in hematology and oncology : H&O, Vol. 17, pp. 344-351.
16. *Découverte d'une hémophilie A sévère lors du test de dépistage néonatal*. Boumahni, et al. Mai 2017, Archives de Pédiatrie, Vol. 24.
17. *Hémophilie : une maladie en marche*. Péters P, Gothot A. 5-6, Belgique : s.n., 2020, Revue Médicale de Liège , Vol. 75, pp. 322-328.
18. *Facteurs antihémophiliques : traitement substitutif de l'hémophilie A et B*. Marie.C.H. Juin-Juillet 2003, Révue d'évaluation du médicament, Dossier du CNHIM.

19. E.Carlos.Rodríguez-Merchán. *Advances in Hemophilia Treatment From Genetics to Joint Health*. 2022.
20. Surbhi Saini, MBBS and Amy L. Dunn, MD. *Transfusion Medicine and Hemostasis (3rd Edition), Chapter 110-Hemophilia A* . 2019. pp. 677-683.
21. *Tout sur les inhibiteurs*. Sylvie Lacroix, et al. Société canadienne de l'hémophilie, arrêtons l'hémorragie.
22. Alok Srivastava, et al. WFH Guidelines For The Management Of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*, Wiley. 2020, p. 20. 26 (Suppl 6) .
23. *clinical practice guidelines, Management of haemophilia*. Malaysian Health Technology Assessment Section, (MaHTAS). Putrajaya, Malaysia : s.n., 2018.
24. *Characteristics, Mechanisms of Action, and Epitope Mapping of Anti-factor VIII Antibodies*. Géraldine Lavigne-Lissalde, et al. October 2009, Clinical Reviews in Allergy & Immunology, Vol. 37, pp. 67-79.
25. MariasantaNapolitanoMD, PhDCraig M.KesslerMD, MACP. *Consultative Hemostasis and Thrombosis (4th Edition), Hemophilia A and Hemophilia B*. 2019. pp. 39-58.
26. *Genetic Risk Factors and Inhibitor Development in Hemophilia: What Is Known and Searching for the Unknown*. Maurizio Margaglione, Mariano Intrièri. 6, September 2018, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, Vol. 44, pp. 509-516.
27. *Prévalence Des Inhibiteurs Anti-FVIII Chez Les Enfants Hémophiles A : Expérience d'Un Centre d'Hémophilie Et Revue De La Littérature*. O.GHALI, et al. Tunisie : s.n., Juin 2020, Journal de l'Information Médicale de Sfax, pp. 45-49.
28. *Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors*. Johannes Oldenburg.M.D. Ph.D, et al. 10 July 2017, The new england journal of medicine, Vol. 377, pp. 809-818.
29. *The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison*. Charles R M Hay, et al. 6, 9 February 2012, Blood, Vol. 119, pp. 1335-1344.
30. *Comparison of the international immune tolerance registry and the North American immune tolerance registry*. Kroner, B L. 1999, Vox Sanguinis, Vol. 77.
31. Johanna G. van der Bom, et al. Age at first treatment and immune tolerance to factor VIII in severe hemophilia. *thrombosis and haemostasis*. 2003, Vol. 89, 3, pp. 475–479.
32. *Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A*. E. A. Chalmers, et al. United Kingdom : s.n., 2007, Haemophilia, Vol. 13, pp. 149-155.
33. *Factor VIII Products and Inhibitor Development in Severe Hemophilia A - for the PedNet and RODIN Study Group-*. Samantha C. Gouw, et al. 2013, The new ENGLAND journal of MEDECINE, Vol. 368, pp. 231-239.
34. *Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A - FranceCoag Network -*. Thierry Calvez, et al. 23, France : s.n., 2014, BLOOD, Vol. 124, pp. 3398-3408.

35. *Incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia: the importance of patient age*. Lorenzo, et al. Barcelona, Spain : s.n., 2001, British Journal Of Haematology, Vol. 113, pp. 600-603.
36. *Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study*. Elena Santagostino, et al. 2005, British Journal of Haematology, Vol. 130, pp. 422-427.
37. Samantha C. Gouw, et al. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 1st June 2007, Vol. 109, 11, pp. 4648-4654.
38. *Etude des facteurs de risque du développement des inhibiteurs chez les hémophiles A sévères au CHU de Blida [Mémoire]*. Mehadjibia Ryma, Mekhzoumi Yasmine Hadjer. Blida : s.n., Juin 2017.
39. *Prophylactic treatment effects on inhibitor risk: experience in one centre*. M. Morado, et al. Madrid, Spain : s.n., 2005, Haemophilia, Vol. 11, pp. 79-83.
40. *Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study*. Samantha C Gouw, et al. 20, May 2013, Blood, Vol. 121, pp. 4046-4055.
41. *Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophiliaA*. Jenny Goudemand, et al. 1, France : s.n., 1 Janvier 2006, BLOOD, Vol. 107, pp. 46-51.
42. Samantha C. Gouw. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007, Vol. 109, 11, pp. 4693-4697.
43. *A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A - étude de SIPPET-*. Flora Peyvandi, et al. 2016, The new ENGLAND journal of MEDECINE, Vol. 347, pp. 2054-2064.
44. *Inhibitors in Severe Hemophilia A: 25-Year Experience in Slovakia*. Angelika Batorova, et al. Slovakia : s.n., 2016, Seminars in Thrombosis & Hemostasis, Vol. 42, pp. 550 - 562.
45. *Analyses of the FranceCoag cohort support immunogenicity differences among one plasma-derived and two recombinant factor VIII brands in boys with severe hemophilia A*. Thierry CALVEZ, et al. 1, Janvier 2018, Haematologica, Vol. 103, pp. 179-189.
46. La Filière des maladie hémorragique constitutionnelles (MHEMO). www.mhemo.fr. [En ligne] <https://mhemo.fr/les-pathologies/lhemophilie/>.
47. *Emicizumab treatment: Impact on coagulation tests and biological monitoring of haemostasis according to clinical situations (BIMHO group proposals)*. Christophe Nougier, et al. 6, 15 July 2020, European Journal Of Haematology, Vol. 105, pp. 675-681.

Annexes

FICHE DES RENSEIGNEMENTS

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Données sur l'hémophilie

Type d'hémophilie : Hémophilie A Hémophilie B

Degré de sévérité : Sévère Modérée Mineure

Circonstances de découverte :

Accident hémorragique Enquête familiale Bilan biologique

Antécédents familiaux :

Age de diagnostic :

Age de début de traitement :

Type du FAH :

Plasmatique Recombinant

Modalité du traitement :

A la demande Prophylaxie

Age de début de prophylaxie :

Changement du traitement : Oui Non

Type du FAH :

Plasmatique Recombinant

Modalité du traitement :

A la demande Prophylaxie

Données sur les inhibiteurs

Age d'apparition d'inhibiteur :

Titre d'inhibiteur :

Circonstances d'apparition d'inhibiteur :

Suivi biologique Inefficacité thérapeutique

Antécédents familiaux d'inhibiteur :

Annexe 02 : Caractéristiques de la population étudiée.

Données sur les patients								
	Nom du patient	Age	Age de diagnostic	Age de début de traitement	Age de début de la prophylaxie	Circonstance De Découverte	Diagnostic	Antécédents familiaux
1	A.A	09 ans	NNé	NNé	2 ans	Accident hémorragique	A sévère	Frère
2	A.R	16 ans	8 mois	8 mois	4 ans	Accident hémorragique	A sévère	/
3	AR.A	19 ans	2 mois	2 mois	7 ans	Accident hémorragique	A sévère	Cousin maternel
4	BenC.H	08 ans	11 mois	11 mois	18 mois	Accident hémorragique	A sévère	/
5	Benh.A	15 ans	4 mois	4 mois	2 ans	Accident hémorragique	A sévère	/
6	BenK.I	15 ans	NNé	18 mois	4 ans	Enquête familiale	A sévère	Frère
7	BenK.M	Décédé à l'âge de 15 ans en 2015	8 mois	8 mois	/	Accident hémorragique	A sévère	/
8	BenS.M R	16 ans	1 an	1 an	/	Accident hémorragique	A sévère	/
9	BO.K	09 ans	8 mois	8 mois	2 ans	Accident hémorragique	A sévère	/
10	Che.M H	23 ans	9 mois	9 mois	12 ans	Accident hémorragique	A sévère	Mère conductrice
11	Chi.H	18 ans	10 mois	10 mois	/	Accident hémorragique	A sévère	Grand père
12	E.K	10 ans	NNé	NNé	18 mois	Accident hémorragique	A sévère	Deux Frères
13	E.L	13 ans	18 jours	18 jours	2 ans	Accident hémorragique	A sévère	Frère
14	G.A	18 ans	1 mois	6 mois	9 ans	Enquête familiale	A sévère	Cousin maternel
15	G.M A	02 ans	5 mois	5 mois	/	Accident hémorragique	A sévère	/
16	G.F	12 ans	1 mois	1 mois	18 mois	Accident hémorragique	A sévère	/
17	Had.A	16 ans	11 mois	11 mois	10 ans	Accident hémorragique	A sévère	2 Oncles maternel
18	Ham.A	14 ans	8 mois	8 mois	/	Accident hémorragique	A sévère	Oncle maternel
19	K.A	04 ans	2 mois	2 mois	18 mois	Accident hémorragique	A sévère	/
20	K.A Z	06 ans	4 mois	6 mois	/	Bilan biologique	A sévère	Oncle maternel
21	K. A	14 ans	6 mois	6 mois	2 ans et 6 mois	Accident hémorragique	A sévère	Cousin
22	L.W	06 ans	10 mois	10 mois	18 mois	Accident hémorragique	A sévère	/
23	Ma.K	07 ans	1 an	1 an	2 ans	Accident hémorragique	A sévère	/
24	Me.A	10 ans	4 mois	4 mois	/	Accident hémorragique	A sévère	Cousin maternel
25	Me.M	12 ans	8 mois	8 mois	18 mois	Accident hémorragique	A sévère	/
26	Mer.L	06 ans	1 an	1 an	2 ans	Accident hémorragique	A sévère	Oncle maternel
27	MO.N	19 ans	6 mois	6 mois	7 ans	Accident hémorragique	A sévère	/
28	Sa.B	05 ans	2 ans	2 ans	/	Accident hémorragique	A sévère	Frère
29	Sa.L	14 ans	6 mois	6 mois	2 ans	Accident hémorragique	A sévère	Frère
30	Sa.W	15 ans	6 mois	6 mois	4 ans	Accident hémorragique	A sévère	/
31	Se.B	04 ans	1 an	1 an	18 mois	Accident hémorragique	A sévère	Frère
32	SLA A	08 ans	2 ans	2 ans	/	Accident hémorragique	A sévère	Frère
33	SLM A	09 ans	1 an	1 an	4 ans	Accident hémorragique	A sévère	/
34	T.W	14 ans	6 mois	6 mois	4 ans	Accident hémorragique	A sévère	/

Données sur le traitement avant le changement					Données sur le traitement après le changement				
Type de FAH	Modalité du traitement	Date d'apparition des ACC	Titre des ACC (UB)	Traitement des épisodes hémorragiques	Type de FAH	Modalité du traitement	Date d'apparition des ACC	Titre des ACC (UB)	Traitement des épisodes hémorragiques
Recombinant	Prophylaxie	/	/	/	Traitement maintenu				/
Plasmatique	A la demande	/	/	/	recombinant	Prophylaxie	/	/	/
Plasmatique	A la demande	—	—	—	plasmatique	Prophylaxie	10/11/2014	0.6	/
Recombinant	Prophylaxie	/	/	/	Traitement maintenu				/
Recombinant	Prophylaxie	/	/	/	Traitement maintenu				/
Plasmatique	A la demande	—	—	—	Recombinant	Prophylaxie	/	/	/
Recombinant	A la demande	11/11/2014	1	F VIII	Traitement maintenu				/
Plasmatique	A la demande	11/11/2018	2	F VIII	Traitement maintenu				/
Recombinant	Prophylaxie	24/08/2016	0.8	/	Traitement maintenu				/
Plasmatique	A la demande	/	/	/	Recombinant	Prophylaxie	/	/	/
Plasmatique	A la demande	/	/	/	Traitement maintenu				/
Recombinant	Prophylaxie	07/01/2015	0.9	F VIII	Traitement maintenu				/
Recombinant	Prophylaxie	/	/	/	Traitement maintenu				/
Plasmatique	A la demande	—	—	—	Recombinant	Prophylaxie	/	/	/
Plasmatique	A la demande	/	/	/	Traitement maintenu				/
Recombinant	Prophylaxie	/	/	/	Traitement maintenu				/
Plasmatique	A la demande	/	/	/	Plasmatique	Prophylaxie	/	/	/
Plasmatique	A la demande	01/07/2014	16	NOVOSEVEN	Traitement maintenu				/
Recombinant	Prophylaxie	/	/	/	Traitement maintenu				/
Plasmatique	A la demande	05/05/2021	218	NOVOSEVEN	Traitement maintenu				/
Plasmatique	A la demande	/	/	/	Recombinant	Prophylaxie	08/09/2011	64	NOVOSEVEN
Recombinant	Prophylaxie	/	/	/	Traitement maintenu				/
Plasmatique	Prophylaxie	/	/	/	Traitement maintenu				/
Plasmatique	A la demande	/	/	/	Traitement maintenu				/
Recombinant	Prophylaxie	/	/	/	Traitement maintenu				/
Recombinant	Prophylaxie	/	/	/	Traitement maintenu				/
Plasmatique	A la demande	/	/	/	Recombinant	Prophylaxie	/	/	/
Plasmatique	A la demande	mars-19	2	F VIII	Traitement maintenu				/
Recombinant	Prophylaxie	/	/	/	Traitement maintenu				/
Plasmatique	A la demande	23/08/2011	1.84	F VIII	Recombinant	Prophylaxie	/	/	/
Recombinant	Prophylaxie	25/02/2019	4.6	F VIII	Traitement maintenu				/
Recombinant	Prophylaxie	/	/	/	Traitement maintenu				/
Plasmatique	A la demande	/	/	/	Recombinant	Prophylaxie	/	/	/
Plasmatique	A la demande	24/02/2010	2	F VIII	Recombinant	Prophylaxie	/	/	/

Annexe 03 : Caractéristiques épidémiologiques des hémophiles A sévères avec inhibiteurs.

Patient	Age de diagnostic	Age de 1 ^{ère} substitution	Type du FAH	Modalité du traitement	Age de diagnostic d'inhibiteur	Titre des inhibiteurs (UB)	Circonstances d'apparition d'inhibiteur
ARA	2 mois	2 mois	Plasmatique	Prophylaxie	11 ans	0.6	Lors du suivi biologique
BenK.M	8 mois	8 mois	Recombinant	A la demande	14 ans	1	Lors du suivi biologique
BenS.M R	12 mois	12 mois	Plasmatique	A la demande	12 ans	2	Lors du suivi biologique
BO.K	8 mois	8 mois	Recombinant	Prophylaxie	3 ans	0.8	Lors du suivi biologique
E.K	NNé	NNé	Recombinant	Prophylaxie	3 ans	0.9	Lors du suivi biologique
Ham.A	8 mois	8 mois	Plasmatique	A la demande	6 ans	16	Inefficacité thérapeutique
K.A Z	4 mois	6 mois	Plasmatique	A la demande	5 ans	218	Lors du suivi biologique
K.A	6 mois	6 mois	Recombinant	Prophylaxie	3 ans	64	Inefficacité thérapeutique
Sa.B	24 mois	24 mois	Plasmatique	A la demande	2 ans	2	Lors du suivi biologique
Sa.W	6 mois	6 mois	Plasmatique	A la demande	4 ans	1.84	Lors du suivi biologique
Se.B	12 mois	12 mois	Recombinant	Prophylaxie	1 an	4.6	Inefficacité thérapeutique
T.W	6 mois	6 mois	Plasmatique	A la demande	2 ans	2	Lors du suivi biologique