

PREVALENCE DES INHIBITEURS ANTI-FVIII CHEZ LES ENFANTS HEMOPHILES A :
EXPERIENCE D'UN CENTRE D'HEMOPHILIE ET REVUE DE LA LITTERATURE
PREVALENCE OF ANTI-FVIII INHIBITORS IN CHILDREN WITH HEMOPHILIA A :
EXPERIENCE OF A HEMOPHILIA CENTER AND LITERATURE REVIEW

O.GHALI ^{1,*}; W. EL BORG ^{1,2}; H. EL MAHMOUDI ²; F. BEN LAKHAL ^{1,2}; S. FEKIH SALEM ^{1,2};
M. ACHOUR ²; B. MEDDEB ^{1,3} ET E. GOUIDER ^{1,3}

1 : Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Aziza Othmana

2 : UR14ES1 Université Tunis El Manar

*E - mail de l'auteur correspondant : ons.ghali.hemato@gmail.com

Résumé

La complication majeure du traitement de l'hémophilie A est l'apparition d'anticorps inhibiteurs anti-FVIII. L'objectif a été de déterminer la prévalence et les facteurs de risque de l'apparition de l'inhibiteur anti-FVIII chez les enfants hémophiles A dans notre centre ainsi qu'une revue de la littérature.

Notre étude est rétrospective concernant des enfants présentant une hémophilie A. Il a été colligé 46 enfants hémophiles A. Sept parmi eux ont développé un inhibiteur anti-FVIII, soit 15,2%, avec un titre entre 0,6 et 45 UB. Le nombre de jours cumulés de présentation d'antigénique (JCPA) était compris entre 10 et 50. Tous nos patients avaient reçu des concentrés de FVIII d'origine plasmatique et ont bénéficié d'une induction de la tolérance immune.

La prévalence de l'inhibiteur anti-VIII est comparable à la littérature. Les facteurs de risque associés au développement de ces inhibiteurs étaient l'âge précoce à la première substitution ainsi que le nombre de JCPA < 50. L'implication des autres facteurs génétiques restent à déterminer dans notre centre.

Mots clés : Hémophilie A ; Anticorps anti-VIII.

Abstract

The major complication of the treatment of hemophilia A is the appearance of anti-FVIII inhibitor antibodies.

The objective was to determine the prevalence and risk factors of the appearance of the anti-FVIII inhibitor in children with hemophilia A.

We conducted a retrospective study of children with hemophilia A. Forty six hemophiliac A children were enrolled. Seven hemophiliac children developed anti-FVIII inhibitor (prevalence of 15.2%), with a titer between 0.6 and 45 BU. The number of EDs ranged from 10 to 50. All of our patients had received FVIII concentrates of plasma origin and benefited from immune tolerance induction. The prevalence of the anti-VIII inhibitor is comparable to the literature. The risk factors associated with the development of such complication were the early age at first substitution as well as the number of ED < 50. The involvement of other genetic factors remains to be determined in our center.

Key words : Hemophilia A; Antibodies anti VIII factor.

ملخص

تتمثل المضاعفات الرئيسية في علاج الهيموفيليا أ في ظهور الأجسام المضادة لعامل 8. الهدف هو تحديد عوامل الانتشار والخطر لظهور مثبطات مكافحة لدى الأطفال المصابين بالهيموفيليا الذين طوروا مثبطاً مضاداً لعامل 8.

دراسة بأثر رجعي للأطفال المصابين بالهيموفيليا تم جمع 46 طفلاً مصاباً بالهيموفيليا. طور سبعة أطفال مصابين بالهيموفيليا مثبطاً مضاداً لعامل 8 أي 15.2%، مع تركيز يتراوح بين 0.6 و 45 وب. تراوح عدد الأيام التراكمية لعرض المستضد بين 10 إلى 50 يوم. جميع مرضانا تلقوا تركيز عامل 8 من أصل البلازما و تحريض على التحمل المناعي. نسبة انتشار المانع ضد العامل 8 متشابهة مع أغلب الدراسات. كانت عوامل الخطر المرتبطة بظهور المضاد بشكل رئيسي السن المبكر للعلاج الأول و كذلك عدد الأيام التراكمية لعرض المستضد التي لا تتجاوز 50 يوم. و مع ذلك لا يزال تحديد تأثيرات العوامل الوراثية الأخرى جاري في مختبرنا.

الكلمات المفاتيح: الهيموفيليا; مضاداً لعامل 8.

INTRODUCTION

La survenue d'un anticorps inhibiteur anti-FVIII représente la complication majeure du traitement substitutif par les concentrés de FVIII chez les hémophiles A [1]. L'apparition d'inhibiteurs est due à l'interaction, voire à la synergie, de nombreux facteurs de risque. Les objectifs de cette étude étaient de déterminer la prévalence de l'inhibiteur anti-FVIII chez les enfants hémophiles A traités et suivis dans notre centre, d'analyser les facteurs de risques associés au développement des inhibiteurs anti-FVIII et de comparer nos résultats à ceux de la littérature.

PATIENTS ET METHODES

Notre étude a été rétrospective (janvier 2010 et mai 2019) concernant tous les enfants (<17 ans) présentant une hémophilie A, diagnostiqués au Centre d'Hémophilie de l'hôpital Aziza Othmana durant la période d'étude et ayant développé un inhibiteur anti-FVIII. Les données étudiées ont été extraites du registre du Centre [2] et des dossiers médicaux.

Les données analysées étaient : la sévérité de l'hémophilie, les antécédents familiaux, l'âge au diagnostic de l'inhibiteur anti-FVIII, le type de traitement reçu et l'évolution de l'inhibiteur.

La recherche d'un inhibiteur a été réalisée par la méthode Bethesda. Le seuil de positivité était de 0.6 UB. Le seuil de définition d'un inhibiteur "fort répondeur" était de 5 UB. Un suivi biologique régulier tous les 5 à 10 jours cumulés de présentation d'antigénique (JCPA) a été effectuée lors des premiers 50 JCPA.

RESULTATS

Durant la période de l'étude, il a été colligé 46 enfants atteints d'hémophilie A dont 7 enfants ont développé un inhibiteur anti-FVIII au cours du suivi, soit 15,2 % (Tableau N° I).

Tableau N°I : Age et circonstances du diagnostic de l'inhibiteur anti-FVIII

Patients	Age au diagnostic de l'hémophilie	Age à la 1 ^{ère} substitution	Age au diagnostic de l'inhibiteur	JCPA	Circonstances d'apparition d'inhibiteur	Type de traitement	Titre Anti-FVIII (UB)	Evolution
1	J7	2 mois	15 mois	15	Découverte fortuite lors du suivi biologique	Prophylactique	14,4	ITI avec succès
P2	14 mois	14 mois	16 mois	10	Découverte fortuite lors du suivi biologique	Prophylactique	6	ITI encours
P3	18mois	18mois	35mois	29	Bilan pré-circoncision	Prophylactique	0,7	ITI avec succès
P4	J2	J3	26 mois	15	Courbe de récupération non satisfaisante	Prophylactique	0,6	ITI avec succès
P5*	4 ans	4 ans	7 ans	12	Saignement post traumatique sous substitution	A la demande	45	ITI interrompue mis sous APCC
P6	3mois	3 mois	8 ans	5	Epistaxis ne répondant pas à la substitution	A la demande	12,8	ITI interrompue mis sous APCC
P7	J7	J8	17mois	10	Hématome du coude ne répondant pas à la substitution	A la demande	8	DCD

DCD : décédé, ITI : induction de la tolérance immune, APCC : concentrés activés du complexe prothrombinique. *= Hémophile A modérée.

vingt trois patients (50%) étaient classés hémophiles sévères, 17 hémophiles modérés (37%) et 6 hémophiles mineurs (13%). La prévalence des inhibiteurs parmi les hémophiles sévères a été de 26%. L'âge moyen de ces enfants était de 8 ans \pm 4,5 (extrêmes: 2,4-14). L'âge moyen au moment du diagnostic de la maladie était de 1 an \pm 1,64 (extrêmes: 2 jours- 4 ans) et celui au moment du diagnostic d'inhibiteur était de 3ans (extrêmes:1 - 8 ans). Parmi nos patients, 14 ont des antécédents familiaux d'hémophilie A, soit 30,4%. Deux patients avaient un antécédent familial d'inhibiteur. L'âge moyen du début du traitement chez tous les patients était de 3 ans \pm 3 mois (extrêmes:1mois, 12 ans). Les titres de l'inhibiteur anti-FVIII variaient entre 0,6 UB et 45 UB. Les patients étaient classés en fort répondeurs dans 5 cas. L'analyse moléculaire réalisée chez un patient a révélé la présence de l'inversion de l'intron 22. Le nombre de JCPA précédant l'évolution de l'anti-FVIII était compris entre 10 et 50 avec un âge précoce à la première substitution (<2 ans). Tous nos patients avaient reçu des concentrés du FVIII d'origine plasmatique et ont bénéficié d'une induction de la tolérance immune (ITI).

DISCUSSION

La prévalence des inhibiteurs chez les hémophiles a été estimée entre 15% et 33% dans les différentes séries de la littérature [1]. Cette prévalence est parfois considérée plus basse car rapportée à toute la cohorte des hémophiles, A et B, sévères, modérés et mineurs [3]. La prévalence retrouvée dans notre série a été de 26% parmi les hémophiles A sévères.

Le diagnostic d'un inhibiteur peut être fait au décours d'un dépistage régulier lors des premières substitutions ou suite à une absence de réponse clinique. Le diagnostic repose sur la méthode Bethesda [4] améliorée par la technique Nijmegen [5]. Ces 2 techniques souffrent toujours d'un manque de standardisation inter-laboratoires et sont fortement influencées par les variables pré-analytiques [6].

Dans notre série, la méthode Bethesda a été utilisée avec un seuil de 0,6. Il aurait été judicieux de passer à la technique Nijmegen pour les 2 patients (P3 et P4) avec un titre faible d'anti-FVIII.

Par ailleurs, le patient P4 a plusieurs facteurs de risque associés au développement d'un anti-FVIII. En effet, il a un oncle hémophile A avec anti-FVIII, il a été substitué précocement pour chirurgie, il a

une recovery nulle et il est porteur de l'inversion de l'intron 22.

Le patient a été considéré comme porteur d'anti-FVIII. Pour le patient P3, la recherche de l'inhibiteur par la méthode Nijmegen aurait dû être entreprise. La possibilité d'un lupus anticoagulant interférant sur les résultats n'est pas exclue. En effet, le lupus anticoagulant allonge le temps de céphaline+activateur, et pourrait ainsi surestimer le titre de l'anti-FVIII [7].

Les facteurs influençant le risque d'inhibiteur chez un hémophile sont d'une part intrinsèques et donc propres au patient lui-même, et d'autre part extrinsèques et donc dépendants des modalités choisies pour le traiter.

Le risque d'inhibiteur varie en fonction de la sévérité de l'hémophilie et il est environ quatre fois plus faible en cas d'hémophilie A modérée ou mineure comparée à l'hémophilie sévère [8]. Seulement 3 à 13 % des hémophiles modérés ou mineurs développent cette complication [9, 10].

Les larges délétions, les mutations non-sens et l'inversion de l'intron 22 sont les anomalies à risque. Toutefois la place de l'inversion de l'intron22 est controversée. Dans une étude tunisienne [10], les auteurs rapportent une prévalence faible de l'inversion de l'intron 22. Concernant l'effet particulier de cette mutation, certaines des premières études effectuées sur des effectifs limités avaient évoqué un rôle protecteur de la mutation au regard du risque d'inhibiteur [11,12], d'autres ne font état d'aucune différence. La plupart des études cependant font apparaître dans des proportions variables l'incidence accrue des inhibiteurs chez les hémophiles porteurs de cette mutation. L'hétérogénéité des résultats pourrait être expliquée par l'interférence d'autres facteurs de risque.

Par ailleurs, certains haplotypes sont également associés à un risque d'inhibiteur. En Tunisie, l'étude des haplotypes a objectivé une répartition proche de la population caucasienne. L'origine ethnique influencerait aussi le développement d'inhibiteurs chez l'hémophile A. Ceci avait été noté dans une étude montrant une fréquence plus grande d'inhibiteurs chez les patients noirs d'origine africaine par rapport à une population caucasienne (20,9% versus 13,9%) [13].

L'existence d'antécédents familiaux d'inhibiteurs semblerait également être un facteur de risque et fait croître d'un facteur 2 environ le risque pour un hémophile de développer un inhibiteur [14]. Dans notre étude, 30,4% des patients avaient des antécédents familiaux d'hémophilie A ; parmi ces

patients un seul a développé un inhibiteur. Ce patient avait un oncle hémophile A sévère et qui a développé un anticorps anti-FVIII.

L'âge de début de traitement et le type de produit substitutif constituent les principaux facteurs de risque environnementaux. Une exposition intense et précoce au traitement substitutif serait un facteur de risque. Dans notre série, l'âge de la première substitution était < à 18 mois en dehors du patient P5.

Dans une série de 62 enfants hémophiles A sévères, dont 15 avec un inhibiteur anti-FVIII (détecté chez tous les patients avant l'âge de 3 ans), Lorenzo et al. [9, 15] ont rapporté une incidence cumulée d'inhibiteur à 3 ans de 41% (IC 95% : 22-67%) chez ceux traités pour la première fois avant l'âge de 6 mois. Cette incidence est plus faible, 29% (IC 95% : 13-57%), si le premier traitement a été administré entre 6 et 12 mois de vie et diminue à 12% (IC95% : 4-34%) si la 1ère injection de FVIII a été réalisée après l'âge de 12 mois. D'après cette étude, le jeune âge au premier traitement semble constituer un facteur de risque d'inhibiteur, mais les réserves suivantes doivent être émises : les enfants traités plus précocement sont peut-être ceux atteints le plus sévèrement et porteurs des mutations les plus délétères (absence complète de FVIII) et donc avec un risque plus élevé d'inhibiteur. Dans notre série, l'âge à la première substitution était précoce (<2 ans) chez tous les patients hémophiles A sévères ayant développé un inhibiteur.

Il est frappant d'observer dans la récente étude prospective menée avec Kogenate FS® [16], une proportion de nouveaux cas d'inhibiteurs de 15% (contrastant avec la fréquence de 28% préalablement observée avec Kogenate®), avec une proportion importante d'enfants traités en prophylaxie (70% en fin d'étude). On peut donc émettre l'hypothèse 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. En 2007, la CANAL study rapportait un effet protecteur de la prophylaxie [17].

La prophylaxie faibles doses a été introduite progressivement en Tunisie [18], et nous n'avons pas assez de données pour conclure quant à l'effet protecteur de la prophylaxie qui agirait telle qu'une induction de tolérance immune.

Par ailleurs, le type de traitement ; plasmatique vs

recombinant a souvent été en cause. Dans notre étude, tous nos patients ont été traités par du FVIII plasmatique et l'induction de la tolérance immune (ITI) a été réalisée avec le produit plasmatique.

L'origine du FVIII plasmatique ou recombinant interfèrent avec le risque d'anti-FVIII. En effet, le FVIIIr a été associé à un risque d'inhibition [19]. Cette notion a été remise en question par l'étude RODIN [20]. Une étude récente randomisée, la SIPPET [8] a démontré un risque plus accru d'inhibiteur avec les produits recombinants. Le débat était ouvert, en Tunisie, les produits recombinants introduits sur le marché en 2007, ne sont prescrits qu'aux patients antérieurement traités (PTP), avec plus de 150 JCPA. En effet la période de risque d'apparition d'inhibiteur correspond aux premières expositions à l'antigène soit les 50 premiers JCPA. Tous nos patients ont vu leurs inhibiteurs apparaître avant les 30 JCPA.

CONCLUSION

Notre étude, tout en étant rétrospective et portant sur un échantillon de patients relativement restreint, a toutefois l'avantage de rapporter des données tunisiennes sur une période d'étude de près de 10 ans. La mise en place du registre a facilité la réalisation de notre étude.

L'organisation de la prise en charge dans un centre de traitement dédié aux pathologies hémorragiques de l'hémostase améliore considérablement le suivi des patients.

Il est primordial d'avoir accès à un laboratoire ayant une expertise dans le diagnostic de l'hémophilie, le dépistage, et le titrage des inhibiteurs.

La prise en charge d'un hémophile A avec inhibiteur pose un problème de prise en charge : contrôle des hémophiles et coût du traitement. Le dépistage de l'anti-FVIII lors des 50 premières JCPA est crucial pour un diagnostic précoce d'un anti-FVIII et un début précoce d'un ITI qui demeure le seul traitement curatif.

L'apparition de nouvelles thérapeutiques non substitutives et la thérapie génique pourraient modifier la prise en charge de ces patients prochainement.

REFERENCE

- [1] Lavigne G. Caractérisation épitopique des anticorps anti-FVIII chez les patients hémophiles A traités par facteur anti-hémophilique. Thèse de doctorat en Biologie. Université de Montpellier I. Faculté de médecine. 2006.
- [2] Elmahmoudi H, Chalbi A, Ben Lakhal F, Borgi F, Zahra W, Zorgan M et al. Regional registry of bleeding disorders in Tunisia. *Haemophilia* 2012; 18: e399–425.
- [3] Kraiem I, Hadhri S, El Omri H, Sassi, R, Chaabani W, Ennabli S et al. Frequency of specific coagulation inhibitors and antiphospholipid antibodies in Tunisian haemophiliacs. *Ann Biol Clin.* 2012;70(6):659-665.
- [4] Kasper CK, Aledort LM, Counts B, Edson JR, Fratantoni J, Green D, et al. Proceedings: A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh.* 1975;34(2):612.
- [5] Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, et Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII: C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost.* 1995 Feb;73(2):247-245.
- [6] Batty P, Hart DP, et Platton S. Optimization of pre-analytical heat treatment for inhibitor detection in haemophilia A. *Int J Lab Hematol.* 2018;40(5):561-568.
- [7] Patil R, S C, Parihar A, Mohite A, Shetty S. Role of lupus anticoagulants in immediate acting inhibitor positivity in congenital haemophilia A patients. *Thromb Res.* 2018;172:29–35. [8] Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2054-2064.
- [9] Lorenzo J I, López A, Altisent C et Aznar J A. Incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia: the importance of patient age. *Br J Haematol.* 2001;113(3):600–603.
- [10] Elmahmoudi H, Wigren E, Jlizi A, Zahra K, Pellechia D, Vinciguerra C et al. First report of molecular diagnosis of Tunisian hemophiliacs A: identification of 8 novel causative mutations. *Diagn Pathol.* 2012;7(1):93.
- [11] Goodeve AC, Preston FE, Peake IR. Factor VIII gene rearrangements in patients with severe haemophilia A. *Lancet.* 1994;343(8893):329-330.
- [12] Poon MC, Low S, Sinclair GD. Factor VIII gene rearrangement analysis and carrier determination in hemophilia A. *J Lab Clin Med.* 1995;125(3):402-406.
- [13] Morado M, Villar A, Jiménez Yuste V, Quintana M, Hernandez Navarro F. Prophylactic treatment effects on inhibitor risk: experience in one centre. *Haemophilia.* 2005;11(2):79-83.
- [14] Li C, Zhang X, Zhao Y, Wu R, Hu Q, Xu W et al. Long-term efficacy and safety of prophylaxis with recombinant factor VIII in Chinese pediatric patients with hemophilia A: a multi-center, retrospective, non-interventional, phase IV (ReCARE) study. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(7):1223-1230.
- [15] Wan Yuen . On. Diagnostic and clinical evaluation of inhibitors in a cohort of haemophilia patients in a quaternary care centre. Master of Medicine in Haematology. Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg. 2016:93p.
- [16] Kreuz W, Gill J C, Rothschild C, Manco-Johnson M J, Lusher, J M et Kellermann E. International Kogenate-FS Study Group. Full-length sucrose-formulated recombinant factor III for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A. *Thromb Haemost.* 2005;93(3):457-467.
- [17] Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood.* 2007;109(11):4648-4654.
- [18] Gouider E, Jouini L, Achour M, Elmahmoudi H, Zahra K, Saïed W, et al. Low dose prophylaxis in Tunisian children with haemophilia. *Haemophilia.* 2017;23(1):77-81.
- [19] Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V, Lambert T, Calvez T. The type of products (plasmatic vs recombinant) may exert an influence on FVIII inhibitor incidence in previously untreated severe hemophilia A patients (PUPs). *Blood.* 2003:102.
- [20] Hermans C. Traitement de l'hémophilie A: quelle place pour le Facteur VIII plasmatique en 2018? *Louvain Med.* 2018;137(8):432-440.