

Prévalence et Facteurs de risque de survenue des inhibiteurs anti-facteurs VIII chez les hémophiles à Dakar

**Seck M, Sow A, Niang K, Faye BF, Gueye Y, Sall A, Gadjji
M, Touré A, Dieye T, Diop S.**

Service d'Hématologie Clinique de Dakar (Sénégal)

Introduction

- **Inhibiteurs anti-facteur VIII:**
 - Alloanticorps anti-facteur VIII développés au décours du traitement par les concentrés de FVIII.
 - Danger: ils compromettent l'efficacité du traitement substitutif en neutralisant l'activité procoagulante du FVIII.
 - Valeur médiane d'apparition: entre 9 et 36 JCPA (extrêmes: 2 et 195 JCPA)

Introduction

- Les hémophiles de race noire sont plus exposés au développement d'inhibiteurs
- Concentrés de FVIII (plasmatisque ou recombinant): séquences de protéines H1 et H2
- Gène du facteur VIII
 - 6 haplotypes codant 6 isoformes: H1, H2, H3, H4, H5, H6
 - H1 et H2: mée dans toutes populations étudiées
 - H3, H4, H5: Afrique
 - H6: Chine

Objectifs

- Evaluer la prévalence des inhibiteurs anti-FVIII chez les hémophiles A suivis au Service d'Hématologie clinique de Dakar.
- Identifier les facteurs de risques associés à la survenue de ces inhibiteurs.

Matériel et méthodes

- **Type d'étude:** étude prospective transversale
- **Durée:** 06 mois
- **Période:** entre janvier 2008 et juin 2008
- **Cadre d'étude:** service d'hématologie clinique de Dakar
- **Patients:** 50 hémophiles A
- **Critères d'inclusion:** systématique, tous les hémophiles qui se sont présentés consécutivement durant cette période.

Matériel et méthodes

- **Dépistage des inhibiteurs:**

- Test de correction: TCA d'un mélange à volume égal du plasma du patient et d'un plasma de référence.

- Résultats:

- . Patients sans inhibiteurs : correction du TCA

- . Patients avec inhibiteurs :TCA reste allongé

Matériel et méthodes

- **Titration des inhibiteurs:**

- **Principe :**

- Méthode Bethesda: une unité Bethesda correspond à la quantité d'inhibiteurs pouvant neutraliser 50% de l'activité du facteur VIII après incubation à 37°C pendant deux heures

- **Technique:**

- dilutions doublées du plasma du patient (au 1/2, au 1/4) à raison de 200ul, avec la glyoxaline (tampon)

- Mettre à la pipette 200ul de plasma déficient en FVIII dans un autre tube (préparation témoin).

Matériel et méthodes

— Technique (suite):

- Ajouter 200ul de plasma normal (titré à 100% de FVIII) aux différents tubes
- Les tubes sont agités et incubés à 37° à pendant 02 heures
- Faire le dosage du FVIII (en prenant la préparation témoin comme norme de 100%).

— Résultats et interprétation:

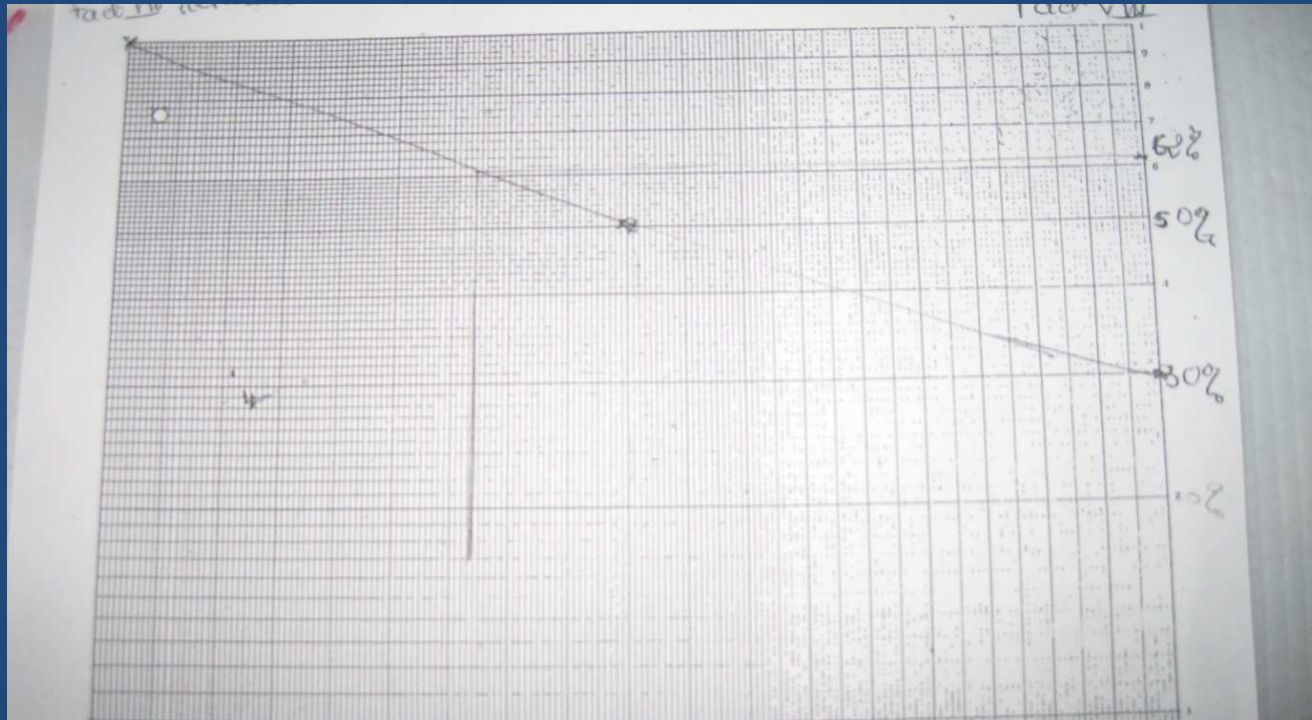
- On obtient ainsi le titre d'inhibiteurs correspondant au niveau d'activité résiduelle du facteur VIII
- Rectification : multiplier le titre obtenu par l'inverse de la dilution.

Courbe BETHESDA

Taux de facteur VIII résiduel

100%

50%



0UB

1UB

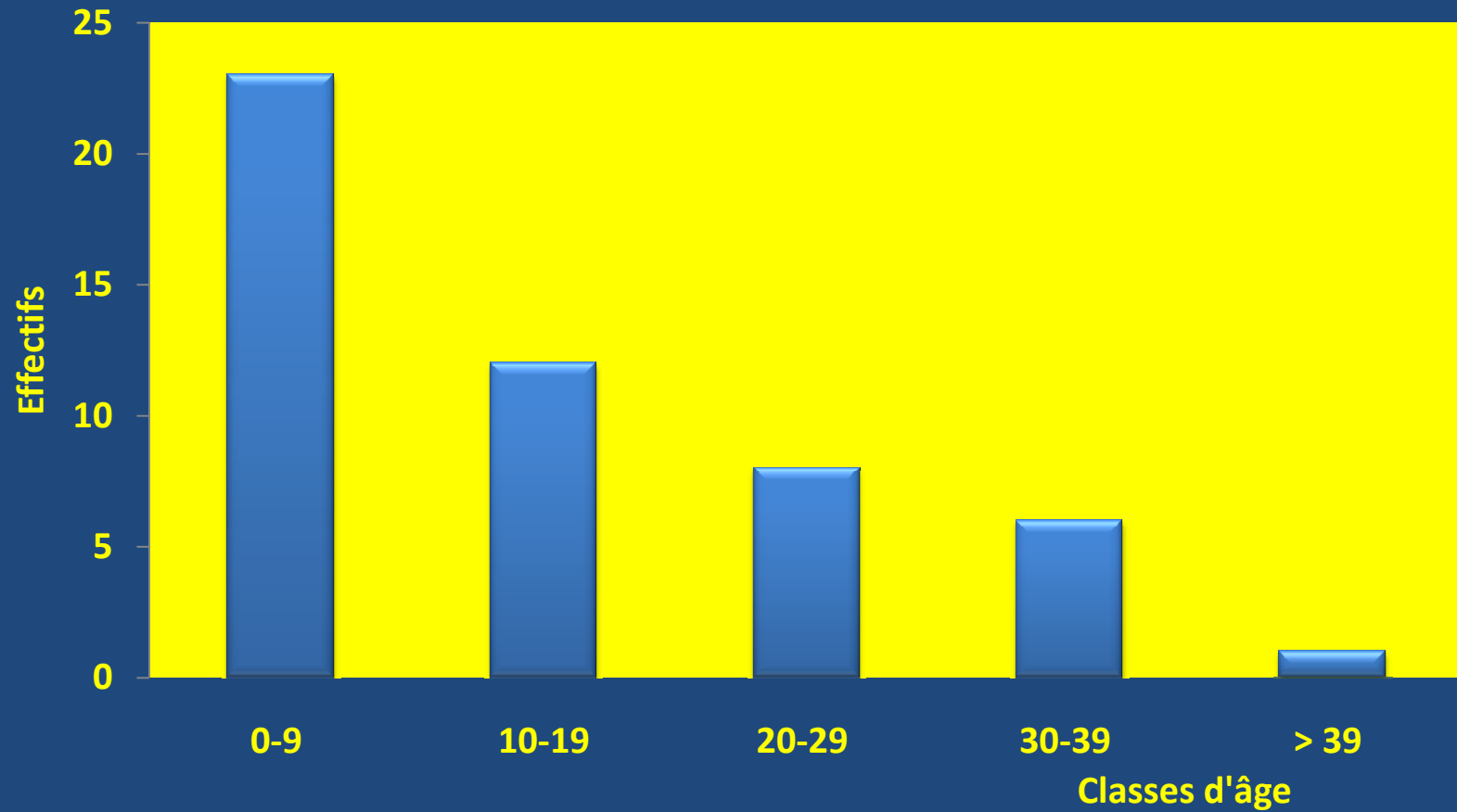
Titre d'inhibiteurs

Matériel et méthodes

- **Identification des facteurs de risque** : corrélation entre survenue d'inhibiteurs et facteurs potentiels suivants :
 - **âge des patients et du diagnostic**
 - **sévérité de l'hémophilie**
 - **nombre d'accidents hémorragiques**
 - **nombre de JCPA**
 - **quantité totale de facteurs reçus**
 - **fréquence des transfusions sanguines.**

Résultats

Répartition selon l'âge



Aspects diagnostiques

- **Age moyen du diagnostic:**
 - 30 mois (1 mois et 13 ans)
- **CDD:**
 - Hémorragies: 94%
 - Fortuite: 06%
- **Sévérité de l'hémophilie:**
 - forme majeure: 44%
 - forme modérée: 42%
 - forme mineure: 14%
- **Morbidité:**
 - Hémarthroses: 56%
 - Hématomes: 28%
 - Autres: 16%
- **Complications: 32%**
 - Synovites chroniques: 56%
 - Séquelles articulaires: 44%
- **Durée moyenne de suivi:**
 - 11 ans (2 mois et 41 ans)

Aspects thérapeutiques

	Moyenne	Médiane
• Nombre de transfusions	03 (0 – 10)	03
• Nombre de JCPA	3,5 (1 – 9)	05
• Qté totale de facteurs reçue par patient/an	2740UI (300 – 9000)	2305 UI

Prévalence des inhibiteurs

- Prévalence: 10/50 (20%)
- Incidence selon la sévérité de l'hémophilie:
 - Forme majeure: 80%
 - Forme modérée: 20%
- Tous les hémophiles avec inhibiteurs étaient des faibles répondeurs (taux < 5 UB)

Titre d'inhibiteurs selon la sévérité de l'hémophilie

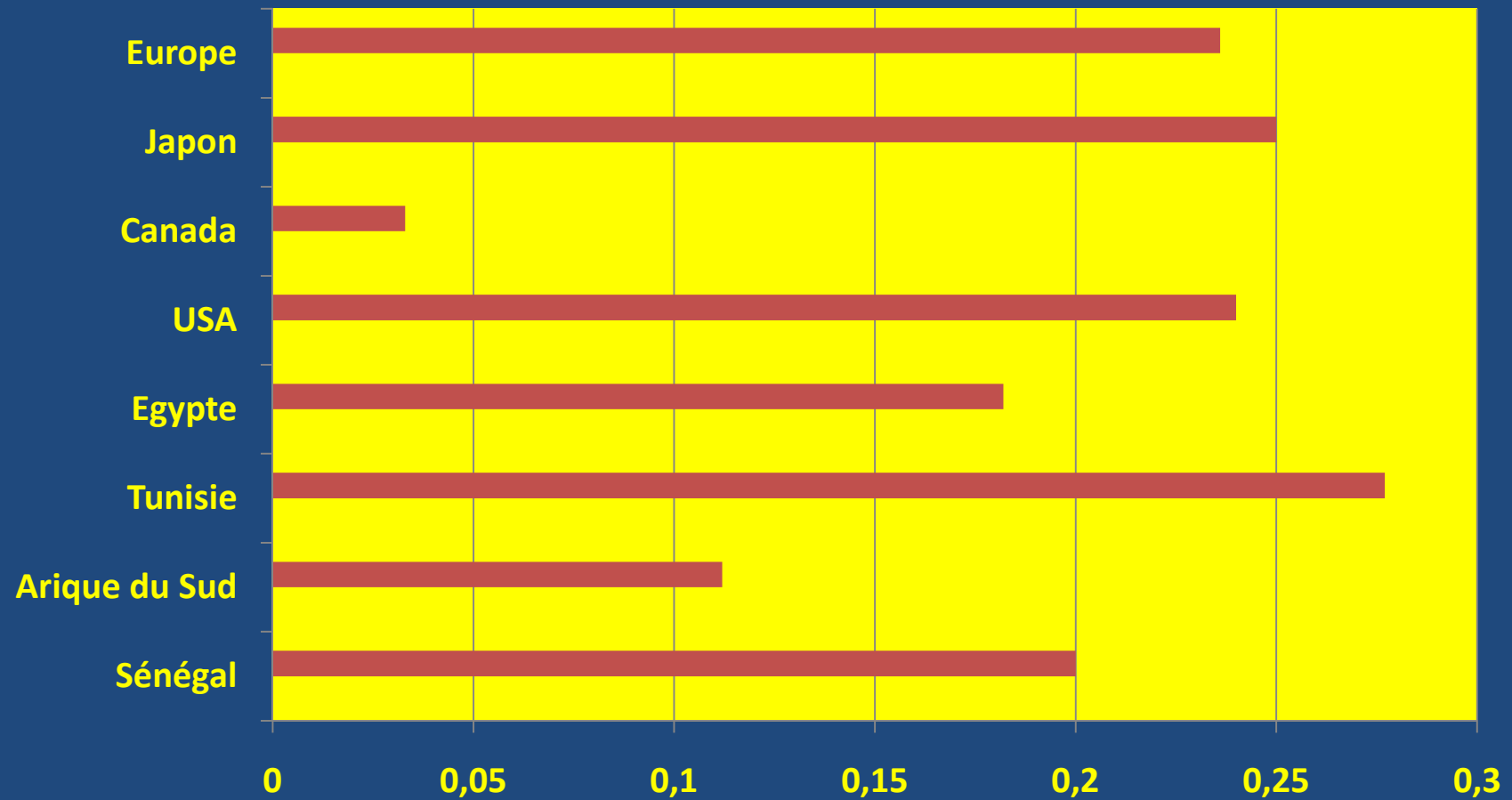
Patients	Formes	Titre
- 1	majeure	3,6 UB
- 2	majeure	3,8 UB
- 3	majeure	2,6 UB
- 4	majeure	3,8 UB
- 5	majeure	3,6 UB
- 6	majeure	3,6 UB
- 7	majeure	3,1 UB
- 8	majeure	3,6 UB
- 9	modérée	1,7 UB
- 10	modérée	1,5 UB

facteurs de risque de survenue des inhibiteurs

FDR	Inhibiteurs (+)	Inhibiteurs (-)	P
– Transfusion sanguine			
moyenne	5,2	2,3	0,001
écart type	2,2	1,39	
– Accidents hémorragiques			
moyenne	9,9	03	0,001
écart type	2,6	1,3	
– Nombre de JCPA			
moyenne	5,12	2,7	0,0012
écart type	1,8	01	
– Quantité totale de facteurs reçue par an			
moyenne	4068,75	2075,62	0,021
écart type	2549,36	1003,8	
– Hémophilie sévère	08	14	0,0098

Commentaires

Prévalence des inhibiteurs



Titre d'inhibiteurs

- **Au Sénégal:**
 - hémophiles avec inhibiteurs sont tous des faibles répondeurs
 - Taux d'inhibiteurs: entre 1,5 à 3,8 UB
- **Pays développés:**
 - 10 à 20% des hémophiles avec inhibiteurs sont de forts répondeurs
 - Taux d'inhibiteurs: > 5 UB

Facteurs de risque

- **Facteurs de risque liés au traitement:**
 - **Nombre de JCPA: 5 jours en moyenne**

Valeur médiane d'apparition d'un inhibiteur entre 9 et 36 JCPA (valeurs extrêmes entre 2 à 195 JCPA)
 - **Quantité totale de facteurs reçue/an/patient: = 4068,75 UI**

Elle reste très insuffisante puisqu'on estime à 20 000 UI la quantité minimale par an pour un hémophile de 70 Kg.

Facteurs de risque

- **Facteurs de risque liés à la maladie:**
 - **Nombre d'accidents hémorragiques:** en moyenne 9 accidents (hémophiles avec inhibiteurs)
 - **Hémophilie sévère :** 80% des hémophiles avec inhibiteurs :
 - Les hémophiles sévères ont 4 fois plus de risque de développer des inhibiteurs que les hémophiles modérés
 - Incidence: 15 à 30% forme sévère

Autres facteurs de risque

- **Facteurs génétiques:**
 - Délétion étendue ou mutation non-sens
(40 à 60% de risque d'inhibiteurs)
 - Inversion de l'intron 22
(25 à 30% de risque d'inhibiteurs)
- **Origine ethnique:** FDR à part entière

Conclusion

- La prévalence des inhibiteurs dans notre étude était de 20% comprise dans la fourchette de 10 à 30% des hémophiles A qui développent des inhibiteurs
- Le dépistage et le titrage des inhibiteurs doivent être systématiques chez tout hémophile exposé au traitement par les concentrés de facteurs de la coagulation
- Peu de pays africains sont arrivés à mettre en place des techniques de titrage des inhibiteurs anti-facteurs VIII, expliquant le manque de données par rapport à leur prévalence.