



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique
Université Badji MOKHTAR – Annaba
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie



Thèse de Doctorat en Vue de l'Obtention du Diplôme de Docteur en Sciences Médicales

EVALUATION BIOLOGIQUE DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE ET STRATIFICATION DES FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES AU DEVELOPPEMENT DES INHIBITEURS DANS L'HEMOPHILIE

PRESENTEE PAR

DR Amira AMIRECHE

MAITRE-ASSISTANTE EN Hémobiologie et Transfusion Sanguine

Présentée et soutenue publiquement le 29 janvier 2026

Devant le jury :

Pr. Nadira BOUCHAIR	Faculté de médecine d'Annaba	Présidente
Pr. Hacene BROUK	Faculté de médecine d'Annaba	Directeur
Pr. Habiba MEHENNAOUI	Faculté de médecine d'Annaba	Examinatrice
Pr. M. Amine MOUEDEN	Faculté de médecine d'Oran	Examinateur
Pr. Mohamed BOULKADID	Faculté de médecine d'Annaba	Examinateur

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	XII
LISTE DES FIGURES	XV
LISTE DES ABREVIATIONS	XVII
INTRODUCTION ET PROBLÉMATIQUE	1
PREMIÈRE PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE	5
CHAPITRE 1 : LES FACTEURS ANTI-HEMOPHILIQUES.....	6
1 DEFINITION	6
2 GENE	6
2.1 FACTEURS VIII	6
2.2 FACTEUR IX	8
3 STRUCTURE	10
3.1 FACTEURS VIII	10
3.1.1 Domaines.....	11
3.1.2 Clivage et Formation des Hétérodimères	12
3.2 FACTEUR IX	13
3.2.1 Domaine Gla (résidus 1 à 38)	13
3.2.2 Zone hydrophobe (résidus 39 à 46)	13
3.2.3 Domaines EGF-like (EGF-1 et EGF-2)	14
3.2.4 Peptide d'Activation (résidus 146 à 180).....	14
3.2.5 Domaine catalytique (résidus 181 à 415).....	14
4 BIOSYNTHESE	14
5 SECRETION	16
5.1 FACTEURS VIII	16
5.1.1 Modifications Post-Traductionnelles.....	16
5.1.2 Complexe FVIII-FVW	17
5.2 FACTEUR IX	18
6 ACTIVATION ET INACTIVATION	19
6.1 FACTEUR VIII.....	19
6.1.1 Activation	19

6.1.2	<i>Inactivation</i>	21
6.2	FACTEUR IX	22
6.2.1	<i>Activation</i>	22
6.2.2	<i>Inactivation</i>	23
7	CATABOLISME	23
7.1	FACTEURS VIII	23
7.1.1	<i>Récepteur LRP1</i>	23
7.1.2	<i>Récepteurs aux asialoglycoprotéines</i>	24
7.1.3	<i>Siglec-5</i>	24
7.1.4	<i>Autres récepteurs</i>	24
7.2	FACTEUR IX	25
7.2.1	<i>Rôle de LRP1</i>	25
7.2.2	<i>Modifications post-traductionnelles</i>	25
8	ROLES.....	25
8.1	FORMATION DU COMPLEXE FVIIIa-FIXa	25
8.2	COMPLEXE TENASE	26
8.3	AMPLIFICATION CATALYTIQUE	27
	CHAPITRE 2 : L'HÉMOPHILIE	28
1	DEFINITION	28
2	HISTORIQUE DE LA MALADIE	28
3	ÉPIDEMIOLOGIE	30
3.1	DANS LE MONDE.....	30
3.2	EN ALGERIE	31
4	CLASSIFICATION	31
5	GENETIQUE DE L'HEMOPHILIE.....	32
5.1	MODE DE TRANSMISSION	32
5.1.1	<i>Femme et hémophilie</i>	33
5.1.2	<i>Cas sporadique</i>	34
5.2	ANOMALIES GENETIQUES.....	34
5.2.1	<i>L'hémophilie A</i>	35
5.2.2	<i>L'hémophilie B</i>	38
5.2.3	<i>Phénotype de Leyden</i>	39
5.2.4	<i>Mutants protéiques dysfonctionnels</i>	39
5.3	CORRELATION GENOTYPE-PHENOTYPE.....	40

6	PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HEMOPHILIE	42
7	MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	42
7.1	PRESENTATION INITIALE	42
7.2	SITES DES HEMORRAGIES	43
7.2.1	<i>Système nerveux central.....</i>	<i>43</i>
7.2.2	<i>Hémarthrose.....</i>	<i>44</i>
7.2.3	<i>Muscles.....</i>	<i>44</i>
7.2.4	<i>Tête et cou.....</i>	<i>44</i>
7.2.5	<i>Tractus gastro-intestinal</i>	<i>44</i>
7.2.6	<i>Appareil génito-urinaire</i>	<i>44</i>
7.2.7	<i>Hémorragie post-traumatique</i>	<i>44</i>
8	DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	45
8.1	BILAN D'HEMOSTASE	45
8.1.1	<i>Tests d'orientation.....</i>	<i>45</i>
8.1.2	<i>Tests spécifiques.....</i>	<i>46</i>
8.1.3	<i>Test de génération de thrombine</i>	<i>49</i>
8.2	DIAGNOSTIC GENETIQUE	49
8.3	DIAGNOSTIC PRENATAL	50
8.4	ENQUETE FAMILIALE ET CONSEIL GENETIQUE	51
9	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	52
9.1	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE L'HEMOPHILIE A	52
9.2	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE L'HEMOPHILIE B	53
10	COMPLICATIONS TARDIVES	53
10.1	ARTHROPATHIE HEMOPHILIQUE	53
10.2	INFECTIONS	54
10.3	DEVELOPPEMENT D'INHIBITEURS.....	55
CHAPITRE 3 : LES INHIBITEURS ANTI-FAH		56
1	ÉPIDEMIOLOGIE	56
2	CARACTERISTIQUES DES INHIBITEURS.....	56
2.1	ISOTYPES ET SOUS-CLASSES	56
2.1.1	<i>Types de Sous-Classes et Leur Présence dans l'Hémophilie.....</i>	<i>56</i>
2.1.2	<i>Corrélation entre Sous-Classes et Inhibiteurs fonctionnels</i>	<i>57</i>
2.2	CINETIQUE DES INHIBITEURS.....	57
2.2.1	<i>Inhibiteurs de Type I</i>	<i>58</i>

2.2.2	<i>Inhibiteurs de Type II</i>	58
3	MECANISME IMMUNOLOGIQUE DE DEVELOPPEMENT DES INHIBITEURS	59
3.1	TOLERANCE CENTRALE POUR LA PROTEINE DEFICIENTE	59
3.2	RÉPONSE PRIMAIRE	60
3.3	REPONSE SECONDAIRE	62
4	MÉCANISME D'ACTION	62
4.1	INHIBITEUR ANTI-FVIII	62
4.1.1	<i>Encombrement stérique</i>	63
4.1.2	<i>Hydrolyse catalytique</i>	66
4.1.3	<i>Reconnaissance d'épitopes non fonctionnels</i>	66
4.2	INHIBITEUR ANTI-FIX	66
5	FACTEURS DE RISQUE	67
5.1	FACTEURS LIES AU PATIENT	68
5.1.1	<i>Type de l'hémophilie</i>	68
5.1.2	<i>Âge du patient et date de début de traitement</i>	68
5.1.3	<i>Facteurs de risque génétique</i>	69
5.2	FACTEURS LIES AU TRAITEMENT	73
5.2.1	<i>Intensité et modalité du traitement</i>	73
5.2.2	<i>La source de FAH thérapeutique</i>	74
5.2.3	<i>Changement de produit</i>	75
6	PRESENTATION CLINIQUE	76
7	METHODE D'ETUDE DES INHIBITEURS	76
7.1	TEST CHRONOMETRIQUE	76
7.1.1	<i>Méthode de Kasper ou Béthesda</i>	76
7.1.2	<i>Méthode de Nijmegen</i>	77
7.2	TEST CHROMOGENIQUE	78
7.3	TEST IMMUNOLOGIQUE	78
7.4	INTERPRETATION DES RESULTATS DES TESTS	79
	CHAPITRE 4 : MANAGEMENT DE L'HÉMOPHILIE	80
1	MESURES GENERALES	80
2	MOYENS THERAPEUTIQUES	80
2.1	FACTEURS ANTI-HEMOPHILIQUES	80
2.1.1	<i>Concentrés de FVIII/IX plasmatique</i>	80

2.1.2	Concentrés de FVIII/IX recombinants	81
2.2	AGENTS PAR PASSANT.....	82
2.2.1	Facteur VIIa activé recombinant (rFVIIa).....	83
2.2.2	Concentré de complexe prothrombique activé (aPCC)	83
2.3	AUTRES PRODUITS DU PLASMA	83
2.3.1	Plasma frais congelé (FFP).....	83
2.3.2	Cryoprécipité	84
2.4	AUTRES OPTIONS PHARMACOLOGIQUES	84
2.4.1	Desmopressine (DDAVP).....	84
2.4.2	Acide tranexamique	84
2.4.3	Acide epsilon aminocaproïque	85
3	LES NOUVELLES PRESCRIPTIVES THERAPEUTIQUES	85
3.1	RAISON D'ETRE ET MECANISMES D'ACTION.....	85
3.2	EMICIZUMAB ENHANCING COAGULATION WITH HEMLIBRA®	86
3.3	AGENTS DE REEQUILIBRAGE HEMOSTATIQUE.....	87
3.3.1	Fitisuran.....	88
3.3.2	Anticorps anti-TFPI	89
3.3.3	Autres Cibles thérapeutiques en développement.....	90
3.4	THERAPIE GENIQUE	91
3.4.1	Avancées et vecteurs de thérapie génique.....	91
3.4.2	Bénéfices et Défis à Long Terme.....	92
4	SURVEILLANCE DE TRAITEMENT	93
4.1	SUIVI CLINIQUE.....	93
4.2	SUIVI BIOLOGIQUE.....	94
4.3	SUIVI THERAPEUTIQUE	94
5	MODALITES THERAPEUTIQUES.....	95
5.1	À LA DEMANDE.....	95
5.2	PROPHYLAXIE	97
5.2.1	Début précoce du Traitement.....	97
5.2.2	Prophylaxie personnalisée.....	98
5.2.3	Types de Prophylaxie : Primaire, Secondaire et Tertiaire	99
5.2.4	Améliorations stratégiques et obstacles à la prophylaxie	99
5.2.5	Recommandations Consensus.....	100
6	PRISE EN CHARGE DES HEMOPHILES AVEC INHIBITEURS	100
6.1	TRAITEMENT DES ACCIDENTS HEMORRAGIQUES AIGUS.....	101

6.2	ÉRADICATION DES INHIBITEURS	103
6.2.1	<i>Techniques d'élimination transitoire des inhibiteurs</i>	103
6.2.2	<i>Induction de tolérance immune (ITI)</i>	103
6.3	PREVENTION DES HEMORRAGIES CHEZ LES HEMOPHILES AVEC INHIBITEURS	104
6.3.1	<i>Utilisation de la prophylaxie</i>	104
6.3.2	<i>Choix de l'agent prophylactique</i>	105
6.3.3	<i>Alternatives prophylactiques : Synovectomie radionucléotidique (RNS)</i>	105
6.4	GESTION PERIOPERATOIRE DES HEMOPHILES AVEC INHIBITEURS	105
6.4.1	<i>Choix du produit thérapeutique</i>	105
6.4.2	<i>Administration du rFVIIa</i>	106
6.4.3	<i>Utilisation du FEIBA</i>	106
6.4.4	<i>Surveillance des effets indésirables</i>	106
7	ÉDUCATION THERAPEUTIQUE	107
7.1	OBJECTIFS	107
7.2	CONTENU DE L'ÉDUCATION	107
7.3	METHODES PEDAGOGIQUES	107
	DEUXIEME PARTIE : PARTIE PRATIQUE.....	108
1	OBJECTIFS	109
1.1	OBJECTIF PRINCIPAL	109
1.2	OBJECTIFS SECONDAIRES	109
1	MATÉRIEL ET MÉTHODES	110
1.1	TYPE ET CADRE DE L'ÉTUDE	110
1.2	POPULATION D'ÉTUDE	110
1.2.1	<i>Critères d'inclusion</i>	110
1.2.2	<i>Critères de non-inclusion</i>	111
1.2.3	<i>Critères d'exclusion</i>	111
1.3	PRELEVEMENTS ET COLLECTE DES ÉCHANTILLONS	112
1.3.1	<i>Type d'Échantillons</i>	112
1.3.2	<i>Conditions de Prélèvement</i>	112
1.3.3	<i>Traitement de l'échantillon</i>	113
1.3.4	<i>Conditions de conservation</i>	113
1.4	PROTOCOLE D'ÉTUDE	114
1.5	TESTS D'HEMOSTASE	116
1.5.1	<i>Bilan de première intention</i>	116
1.5.2	<i>Dosage spécifique des Facteurs anti-hémophiliques</i>	117

1.5.3	<i>Dosage de facteur Von Willebrand.....</i>	119
1.5.4	<i>Dosage de l'activité cofacteur de la ristocétine sur agrégomètre</i>	120
1.6	RECHERCHE ET TITRAGE DES INHIBITEURS ANTI-FAH	121
1.7	ÉTUDE MOLECULAIRE DU GENE F8.....	123
1.7.1	<i>Equipements utilisés.....</i>	123
1.7.2	<i>Extraction et dosage de l'ADN.....</i>	124
1.7.3	<i>Amplification des ADN par PCR</i>	124
1.8	DETECTION DE LA MICRO-INVERSION D'INTRON 22.....	125
1.8.1	<i>Principe de LD-PCR</i>	125
1.8.2	<i>Sélection des primers spécifiques</i>	126
1.8.3	<i>Protocole expérimental</i>	126
1.8.4	<i>Programme d'amplification</i>	127
1.8.5	<i>Conditions d'électrophorèse.....</i>	128
1.8.6	<i>Résultats attendus.....</i>	128
1.8.7	<i>Détection de la micro-inversion d'intron 1</i>	129
1.9	ANALYSE STATISTIQUE.....	132
1	DONNEES DESCRIPTIVES	135
1.1	PREVALENCE DE L'HEMOPHILIE	135
1.2	FREQUENCE DE L'HEMOPHILIE SELON LE TYPE	135
1.3	REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE SELON L'AGE	136
1.3.1	<i>Caractéristiques de l'âge de la population étudiée</i>	136
1.3.2	<i>Répartition de la population selon les classes d'âge</i>	136
1.4	REPARTITION DE LA POPULATION SELON LE GROUPE SANGUIN	137
1.5	ANTECEDENTS PERSONNELS ET FAMILIAUX DES PATIENTS INCLUS	137
1.5.1	<i>Répartition de la population selon la notion de consanguinité.....</i>	137
1.5.2	<i>Répartition de la population selon la notion de circoncision.....</i>	138
1.5.3	<i>Répartition de la population selon la notion de vaccination</i>	138
1.5.4	<i>Répartition de la population selon la notion de transfusion</i>	139
1.5.5	<i>Répartition de la population selon les infections virales sanguines transmissibles (HIV, HCV, HBV) et la syphilis.....</i>	139
1.5.6	<i>Répartition de la population selon la notion d'antécédents familiaux.....</i>	140
1.6	CARACTERISTIQUE DE LA PATHOLOGIE	140
1.6.1	<i>Répartition de la population selon l'âge du diagnostic de la pathologie</i>	140
1.6.2	<i>Répartition de la population selon le degré de sévérité</i>	141
1.7	CARACTERISTIQUES DU TRAITEMENT :	142
1.7.1	<i>Répartition de la population selon l'âge de début du traitement :</i>	142
1.7.2	<i>Répartition de la population selon le Type de produit.....</i>	142

1.7.3	Répartition de la population selon le type de concentré	143
1.7.4	Répartition de la population selon les modalités thérapeutiques	144
1.7.5	Répartition de la population selon le traitement utilisé	144
1.8	COMPLICATIONS DE LA MALADIE HEMOPHILIQUE :	145
1.8.1	Nombre d'épisodes hémorragiques :	145
1.8.2	Répartition de la population selon la présence d'arthropathies hémophiliques	146
1.8.3	Répartition de la population selon la localisation de l'arthropathie	146
1.9	CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES :	147
1.9.1	Valeurs du TP :	147
1.9.2	Valeurs du TCK :	148
1.9.3	Valeurs des FAH dans la population étudiée :	148
1.9.4	Dosage du facteur Von Willebrand	149
1.9.5	Dosage chromogénique du facteur VIII	149
1.9.6	Valeurs de l'activité résiduelle (AR) par méthode Bethesda :	150
1.10	PRESENCE DES INHIBITEURS	150
1.10.1	Répartition de la population selon la présence d'inhibiteurs	150
1.10.2	Taux des inhibiteurs	151
1.10.3	Répartition de la population selon le niveau d'inhibiteur	151
1.10.4	Répartition de la population selon le type d'inhibiteur	152
1.10.5	Répartition de la population selon la présence de notion d'histoire familiale d'inhibiteurs 153	
1.10.6	Répartition de la population selon le nombre de jours d'exposition au traitement avant l'apparition des inhibiteurs	153
1.11	ÉTUDE GENETIQUE	154
2	EVALUATION CLINICO- BIOLOGIQUE DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE	155
2.1	PARAMETRES BIOLOGIQUES	155
2.1.1	Activité plasmatique du FVIII	155
2.1.2	Développement d'inhibiteurs : incidence cumulative	158
2.2	PARAMETRES CLINIQUES	161
2.2.1	Taux de saignement annualisé (ABR) :	161
2.2.2	Temps jusqu'au premier saignement	164
2.2.3	Arthropathie	167
3	ÉTUDE ANALYTIQUE : DETERMINATION DES FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES AVEC LA PRESENCE DES INHIBITEURS	169
3.1	REPARTITION GEOGRAPHIQUE DE LA PRESENCE D'INHIBITEURS :	169

3.2	ANALYSE UNI-VARIEE : DETERMINATION DES FACTEURS DE RISQUE POTENTIELLEMENT ASSOCIES AVEC LE	
DEVELOPPEMENT DES D'INHIBITEURS		170
3.2.1	Association entre l'âge du patient et la présence d'inhibiteurs.....	170
3.2.2	Association entre le groupage du patient et la présence d'inhibiteurs	171
3.2.3	Association entre la sévérité de l'hémophilie et la présence d'inhibiteurs :	172
3.2.4	Association entre l'âge du diagnostic de la maladie et la présence d'inhibiteurs	173
3.2.5	Association entre l'âge du début de traitement et la présence d'inhibiteurs.....	173
3.2.6	Association entre le Délai entre l'âge du diagnostic de la maladie et l'âge du début de traitement et la présence d'inhibiteurs	174
3.2.7	Association entre la consanguinité et la présence d'inhibiteurs :	174
3.2.8	Association entre la circoncision et la présence d'inhibiteurs	175
3.2.9	Association entre la vaccination et la présence d'inhibiteurs.....	175
3.2.10	Association entre la transfusion et la présence d'inhibiteurs.....	176
3.2.11	Association entre les antécédents familiaux et la présence d'inhibiteurs	176
3.2.12	Association entre l'inversion de l'intron 22 et la présence d'inhibiteur.....	177
3.2.13	Association entre le type de concentré utilisé et la présence d'inhibiteurs	177
3.2.14	Association entre le type de traitement utilisé et la présence d'inhibiteurs.....	178
3.2.15	Association entre la modalité thérapeutique et la présence d'inhibiteurs	178
3.2.16	Association entre nombre de jours d'exposition au traitement et la présence d'inhibiteurs 179	
3.3	ANALYSE MULTI-VARIEE : DETERMINATION DES FACTEURS DE RISQUE INDEPENDAMMENT ASSOCIES AVEC LE	
DEVELOPPEMENT DES D'INHIBITEURS		180
3.4	PROPOSITION DE DEVELOPPEMENT D'UN SCORE PREDICTIF DE DEVELOPPEMENT D'INHIBITEURS	180
3.4.1	Choix des variables et pondération	180
3.4.2	Validation et performance	181
1	DISCUSSION DES DONNEES DESCRIPTIVES	184
1.1	PREVALENCE DE L'HEMOPHILIE	184
1.2	FREQUENCE DE L'HEMOPHILIE	185
1.2.1	Facteurs génétiques et démographiques	187
1.2.2	Capacités diagnostiques et systèmes de santé.....	187
1.2.3	Accès aux tests diagnostiques spécialisés	187
1.3	L'AGE	189
1.4	LE GROUPE SANGUIN	191
1.5	ANTECEDENTS PERSONNELS ET FAMILIAUX DES PATIENTS INCLUS :	192
1.5.1	La notion de consanguinité	192
1.5.2	La notion de circoncision	194
1.5.3	La notion de vaccination	196

1.5.4	<i>La notion de transfusion.....</i>	197
1.5.5	<i>La notion d'infection par les maladies transmissibles par le sang.....</i>	199
1.5.6	<i>La notion d'antécédents familiaux.....</i>	201
1.6	CARACTERISTIQUE DE LA PATHOLOGIE.....	203
1.6.1	<i>Le degré de sévérité.....</i>	203
1.6.2	<i>L'âge au diagnostic.....</i>	206
1.7	CARACTERISTIQUES DU TRAITEMENT.....	211
1.8	COMPLICATIONS DE LA MALADIE HEMOPHILIQUE.....	216
1.9	CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES.....	221
1.10	PRESENCE DES INHIBITEURS.....	224
1.10.1	<i>La notion d'histoire familiale d'inhibiteurs.....</i>	227
1.10.2	<i>Le nombre de jours d'exposition au traitement avant l'apparition des inhibiteurs.....</i>	227
1.11	ÉTUDE GÉNÉTIQUE.....	227
2	EVALUATION CLINICO- BIOLOGIQUE DE L'EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE.....	230
2.1	PARAMÈTRES BIOLOGIQUES.....	230
2.2	PARAMÈTRES CLINIQUES.....	234
3	DISCUSSION DE L'ÉTUDE ANALYTIQUE : DÉTERMINATION DES FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉS AVEC LA PRÉSENCE DES INHIBITEURS.....	237
3.1	REPARTITION GÉOGRAPHIQUE DE LA PRÉSENCE D'INHIBITEURS.....	237
3.2	DISCUSSION DES FACTEURS DE RISQUE POTENTIELLEMENT ASSOCIÉS AVEC LE DÉVELOPPEMENT DES D'INHIBITEURS	237
3.2.1	<i>Association entre l'âge et la présence d'inhibiteurs.....</i>	238
3.2.2	<i>Association entre le groupage du patient et la présence d'inhibiteurs.....</i>	240
3.2.3	<i>Association entre la sévérité de l'hémophilie et la présence d'inhibiteurs.....</i>	242
3.2.4	<i>Association entre la consanguinité et la présence d'inhibiteurs.....</i>	245
3.2.5	<i>Association entre la circoncision et la présence d'inhibiteurs.....</i>	246
3.2.6	<i>Association entre la vaccination et la présence d'inhibiteurs :.....</i>	248
3.2.7	<i>Association entre la transfusion et la présence d'inhibiteurs.....</i>	250
3.2.8	<i>Association entre les antécédents familiaux et la présence d'inhibiteurs.....</i>	251
3.2.9	<i>Association entre les anomalies génétiques et inhibiteur.....</i>	254
3.2.10	<i>Association entre le traitement et la présence d'inhibiteurs.....</i>	256
3.2.11	<i>Intensité du Traitement et Autres Facteurs de Risque.....</i>	259
3.3	DISCUSSION DES FACTEURS DE RISQUE INDÉPENDAMMENT ASSOCIÉS AVEC LE DÉVELOPPEMENT DES D'INHIBITEURS	261
3.4	DIFFICULTÉS PRATIQUES ET LIMITES DE L'ÉTUDE.....	262
	CONCLUSION.....	267

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... 269

ANNEXES..... 294

RESUME 297

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : TAILLE DES EXONS ET DES INTRONS AU SEIN DU GENE DU FVIII HUMAIN [10].....	8
TABLEAU 2 : LOCALISATION ET TAILLE DES EXONS ET DES INTRONS AU SEIN DU GENE DU FIX HUMAIN [11]	9
TABLEAU 3 : STRUCTURE-FONCTION DES DOMAINES DU FVIII [26]	12
TABLEAU 4 : CORRELATION ENTRE LA GRAVITE DE L'HEMOPHILIE ET LE TAUX DES FACTEURS DE COAGULATION [93]	32
TABLEAU 5 : LISTE DES MUTATIONS RESPONSABLES D'HA REPERTORIEES DANS LA CHAMP [107].....	35
TABLEAU 6 : FREQUENCE APPROXIMATIVE DES SAIGNEMENTS SELON LES SITES DANS L'HEMOPHILIE [93].....	43
TABLEAU 7 : SITES HEMORRAGIQUES DANS L'HEMOPHILIE [93]	43
TABLEAU 8 : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE DEFICIT EN FVIII [144]	53
TABLEAU 9 : INCIDENCE DES INHIBITEURS SELON LA SEVERITE DE L'HEMOPHILIE	68
TABLEAU 10 : CORRELATION ENTRE LE TYPE DE MUTATION ET LE RISQUE ASSOCIE [189]	70
TABLEAU 11 : REGIMES DE TRAITEMENT DANS L'HEMOPHILIE [101]	95
TABLEAU 12 : NORMES PHYSIOLOGIQUES DU RAPPORT TEMPS DE CEPHALINE ACTIVEE (TCA) EN FONCTION DE L'AGE	117
TABLEAU 13 : PROTOCOLE DETAILLE DU TEST DE BETHESDA POUR LE TITRAGE DES INHIBITEURS ANTI-FVIII/FIX.....	122
TABLEAU 14 : ÉQUIPEMENT DE BIOLOGIE MOLECULAIRE : EXTRACTION, QUANTIFICATION ET ÉLECTROPHORESE D'ADN/ARN	123
TABLEAU 15 : SEQUENCES DES AMORCES SPECIFIQUES POUR LES INVERSIONS DE L'INTRON 22 (INT22H)	126
TABLEAU 16 : DETAILS DES MELANGES REACTIONNELS POUR L'ANALYSE DES INVERSIONS DE L'INTRON 22.....	127
TABLEAU 17 : PROGRAMME DE CYCLAGE THERMIQUE POUR L'AMPLIFICATION PCR.....	128
TABLEAU 18 : DETAILS DES REACTIFS ET VOLUMES POUR LES REACTIONS D'AMPLIFICATION DE L'INTRON 1 (INT1H)	131
TABLEAU 19 : PROGRAMME DE CYCLAGE THERMIQUE POUR L'AMPLIFICATION PCR.....	132
TABLEAU 20 : CARACTERISTIQUES D'AGE DES PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE	136
TABLEAU 21: REPARTITION DES PATIENTS HEMOPHIQUES SELON LES CLASSES D'AGE ET LE TYPE D'HEMOPHILIE	136
TABLEAU 22: REPARTITION DES GROUPES SANGUINS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE A ET B.....	137
TABLEAU 23: CONSANGUINITE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE A ET B	138
TABLEAU 24 : REPARTITION SELON LA PRATIQUE DE LA CIRCONCISION ET LE TYPE D'HEMOPHILIE	138
TABLEAU 25 : STATUT VACCINAL DES PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE A ET B	139
TABLEAU 26 : ANTECEDENTS TRANSFUSIONNELS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE A ET B.....	139
TABLEAU 27 : NOTION D'INFECTION CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE A ET B.....	140
TABLEAU 28 : ANALYSE DES ANTECEDENTS FAMILIAUX D'HEMOPHILIE DANS NOTRE POPULATION	140
TABLEAU 29 : REPARTITION DE L'AGE AU DIAGNOSTIC SELON LE TYPE D'HEMOPHILIE.	141
TABLEAU 30 : REPARTITION DU DEGRE DE SEVERITE DE L'HEMOPHILIE A ET B DANS NOTRE POPULATION	141
TABLEAU 31 : REPARTITION DE L'AGE DE DEBUT DU TRAITEMENT SELON LE TYPE D'HEMOPHILIE.....	142
TABLEAU 32 : REPARTITION DES TYPES DE PRODUITS UTILISES POUR LE TRAITEMENT DE L'HEMOPHILIE A ET B.....	143
TABLEAU 33 : TYPES DE CONCENTRES DE TRAITEMENT SELON LE TYPE D'HEMOPHILIE	143
TABLEAU 34 : MODALITES DE TRAITEMENT SELON LE TYPE D'HEMOPHILIE	144

TABLEAU 35 : TYPES DE TRAITEMENT SELON LE TYPE D'HEMOPHILIE	145
TABLEAU 36 : NOMBRE D'EPISODES SELON LE TYPE D'HEMOPHILIE.....	146
TABLEAU 37 : PRESENCE D'ARTHROPATHIES HEMOPHIQUES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE A ET B.....	146
TABLEAU 38 : LOCALISATION DES ARTHROPATHIES HEMOPHIQUES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE A ET B	147
TABLEAU 39 : TAUX DE PROTHROMBINE (TP) CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE A ET B	147
TABLEAU 40 : VALEURS DU TEMPS DE CEPHALINE KAOLIN (TCK) SELON LE TYPE D'HEMOPHILIE	148
TABLEAU 41 : NIVEAUX DE FAH (%) CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE A ET B	148
TABLEAU 42 : VALEURS DE L'ACTIVITE RESIDUELLE PAR TYPE D'HEMOPHILIE	150
TABLEAU 43 : REPARTITION DES INHIBITEURS SELON LE TYPE D'HEMOPHILIE.....	151
TABLEAU 44 : TAUX D'INHIBITEURS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE A.....	151
TABLEAU 45 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE NIVEAU D'INHIBITEURS.....	152
TABLEAU 46 : DISTRIBUTION DES PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE SELON LE TYPE D'INHIBITEUR.....	153
TABLEAU 47 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE EN FONCTION DES ANTECEDENTS FAMILIAUX D'INHIBITEURS.....	153
TABLEAU 48 : NOMBRE DE JOURS D'EXPOSITION AU TRAITEMENT AVANT SURVENUE DES INHIBITEURS SELON LE TYPE D'HEMOPHILIE	154
TABLEAU 49 : PREVALENCE DES INVERSIONS DE L'INTRON 22 CHEZ 11 PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE A	154
TABLEAU 50 : INDICE PK PAR TYPE DE CONCENTRE	155
TABLEAU 51 : AUC APPROXIMATIVE PAR TYPE DE CONCENTRE	156
TABLEAU 52 : TEMPS DE DEMI-VIE APPROXIMATIF PAR TYPE DE CONCENTRE	156
TABLEAU 53 : INDICE PK PAR MODALITE THERAPEUTIQUE	156
TABLEAU 54 : AUC APPROXIMATIVE PAR MODALITE THERAPEUTIQUE.....	157
TABLEAU 55 : TEMPS DE DEMI-VIE APPROXIMATIF PAR MODALITE THERAPEUTIQUE	157
TABLEAU 56 : INCIDENCE CUMULATIVE D'INHIBITEURS PAR TYPE DE CONCENTRE	158
TABLEAU 57 : TEMPS JUSQU'AU DEVELOPPEMENT D'INHIBITEURS PAR TYPE DE CONCENTRE	158
TABLEAU 58 : INCIDENCE CUMULATIVE D'INHIBITEURS PAR MODALITE THERAPEUTIQUE.....	159
TABLEAU 59 : TEMPS JUSQU'AU DEVELOPPEMENT D'INHIBITEURS PAR MODALITE THERAPEUTIQUE	160
TABLEAU 60 : TAUX DE SAIGNEMENT ANNUELISE (ABR) PAR TYPE DE CONCENTRE	161
TABLEAU 61 : TEST T POUR ABR PAR TYPE DE CONCENTRE	161
TABLEAU 62 : TAILLE D'EFFET POUR ABR PAR TYPE DE CONCENTRE	162
TABLEAU 63 : TAUX DE SAIGNEMENT ANNUELISE (ABR) PAR MODALITE THERAPEUTIQUE.....	162
TABLEAU 64 : TEST T POUR ABR PAR MODALITE THERAPEUTIQUE.....	163
TABLEAU 65 : TAILLE D'EFFET POUR ABR PAR MODALITE THERAPEUTIQUE.....	163
TABLEAU 66 : TEMPS JUSQU'AU PREMIER SAIGNEMENT PAR TYPE DE CONCENTRE	164
TABLEAU 67 : TEMPS JUSQU'AU PREMIER SAIGNEMENT PAR MODALITE THERAPEUTIQUE	166
TABLEAU 68 : PREVALENCE D'ARTHROPATHIE PAR TYPE DE CONCENTRE.....	167
TABLEAU 69 : SCORES HJHS PAR TYPE DE CONCENTRE	168
TABLEAU 70 : PREVALENCE D'ARTHROPATHIE PAR MODALITE THERAPEUTIQUE	168
TABLEAU 71 : SCORES HJHS PAR MODALITE THERAPEUTIQUE	169

TABLEAU 72 : INFLUENCE DE L'ÂGE SUR LA PRESENCE D'INHIBITEURS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE	171
TABLEAU 73 : DISTRIBUTION DES INHIBITEURS SELON LE GROUPE SANGUIN CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE	172
TABLEAU 74 : ASSOCIATION ENTRE LA SEVERITE DE L'HEMOPHILIE ET LA PRESENCE D'INHIBITEURS	172
TABLEAU 75 : ASSOCIATION ENTRE L'ÂGE AU DIAGNOSTIC ET LA PRESENCE D'INHIBITEURS	173
TABLEAU 76 : ASSOCIATION ENTRE L'ÂGE AU DEBUT DU TRAITEMENT ET LA PRESENCE D'INHIBITEURS.....	173
TABLEAU 77 : RELATION ENTRE LE DELAI DIAGNOSTIC-TRAITEMENT DE L'HEMOPHILIE ET LE DEVELOPPEMENT D'INHIBITEURS	174
TABLEAU 78 : RELATION ENTRE LA CONSANGUINITE ET LE DEVELOPPEMENT D'INHIBITEURS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE	174
TABLEAU 79 : CIRCONCISION ET RISQUE D'INHIBITEURS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE.....	175
TABLEAU 80 : DISTRIBUTION DES INHIBITEURS SELON LE STATUT VACCINAL CHEZ LES PATIENTS HEMOPHILES	175
TABLEAU 81 : LIEN ENTRE ANTECEDENTS TRANSFUSIONNELS ET SURVENUE D'INHIBITEURS	176
TABLEAU 82 : IMPACT DES ANTECEDENTS FAMILIAUX SUR LA SURVENUE D'INHIBITEURS	176
TABLEAU 83 : ASSOCIATION ENTRE L'INVERSION DE L'INTRON 22 ET LA PRESENCE D'INHIBITEUR	177
TABLEAU 84 : ASSOCIATION ENTRE LE TYPE DE CONCENTRE UTILISE ET LA PRESENCE D'INHIBITEURS.....	177
TABLEAU 85 : ASSOCIATION ENTRE LA MODALITE THERAPEUTIQUE ET LA PRESENCE D'INHIBITEURS	179
TABLEAU 86 : ASSOCIATION ENTRE LA DUREE D'EXPOSITION AU TRAITEMENT ET LA PRESENCE D'INHIBITEURS	179
TABLEAU 87 : FACTEURS ASSOCIES AU DEVELOPPEMENT D'INHIBITEURS : RESULTATS DE L'ANALYSE MULTIVARIEE.....	180
TABLEAU 88 : ÉVALUATION DES PERFORMANCES DU SCORE INITIAL PAR PROCEDURE BOOTSTRAP.....	182
TABLEAU 89 : DEVELOPPEMENT D'INHIBITEURS EN FONCTION DU CONCENTRE ET DE L'ÂGE CHEZ LES PATIENTS A RISQUE ELEVE	183
TABLEAU 90: COMPARAISON MONDIALE ACTUALISEE DES RATIOS HA/HB SELON LES DONNEES RECENTES WFH, 2020 [276]	188
TABLEAU 91: COMPARAISON DE L'EFFICACITE, DU COUT ET DE LA QUALITE DE VIE ENTRE LA PROPHYLAXIE ET LE TRAITEMENT A LA DEMANDE DANS L'HEMOPHILIE [363]	216
TABLEAU 92: COMPARATIF DES MANIFESTATIONS CLINIQUES ET DE LA REPOSE THERAPEUTIQUE ENTRE L'HEMOPHILIE A ET L'HEMOPHILIE B.....	221
TABLEAU 93: PREVALENCE DE L'INVERSION DE L'INTRON 22 DU GENE DU FACTEUR VIII CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE A : COMPARAISON INTERNATIONALE [398]	229
TABLEAU 94: RECAPITULATIF DES PRINCIPALES ETUDES SUR LA RELATION SEVERITE-INHIBITEURS DANS L'HEMOPHILIE A.....	245
TABLEAU 95: RECAPITULATIF DES PRINCIPALES ETUDES PUBLIEES	248

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA LOCALISATION CHROMOSOMIQUE ET DE LA STRUCTURE DU GENE DU FACTEUR VIII [6]	7
FIGURE 2 : LE GENE F9 : LOCALISATION DANS LE CHROMOSOME X, STRUCTURE ET REGULATION DE LA SEQUENCE PROMOTRICE	10
FIGURE 3 : STRUCTURE PRIMAIRE ET ORGANISATION EN DOMAINE DU FVIII [19].....	10
FIGURE 4 : PRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA STRUCTURE DES DOMAINES DU FIX HUMAIN [31].....	14
FIGURE 5 : TRAFIC INTRACELLULAIRE DU POLYPEPTIDE FVIII A SECRETER [42]	17
FIGURE 6 : INTERACTION DU FVIII AVEC LE VWF DANS LE PLASMA NORMAL [44].....	18
FIGURE 7 : MATURATION ET ACTIVATION DU FACTEUR IX : CORRELATION STRUCTURE-FONCTION [48].....	19
FIGURE 8 : FACTEUR VIII ET FACTEUR VIIIa [52].....	20
FIGURE 9 : STRUCTURE PRIMAIRE, MODIFICATIONS POST-TRADUCTIONNELLES ET ACTIVATION PROTEOLYTIQUE DU FACTEUR VIII [61]	22
FIGURE 10 : ACTIVATION DU FACTEUR IX PAR CLIVAGES SUCCESSIFS ET RESIDUS INTERAGISSANT LORS DE LA COAGULATION	23
FIGURE 11 : INTER-INDIVIDUAL VARIATION IN FVIII CLEARANCE [71]	25
FIGURE 12 : REPRESENTATION DES INTERACTIONS FIXA/FVIIIa D'APRES MERTENS [76]	26
FIGURE 13 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA FORMATION DU COMPLEXE TENASE INTRINSEQUE, D'APRES BRANDSTETTER ET AL. [77]	27
FIGURE 14: LA REINE VICTORIA.....	29
FIGURE 15 : PEDIGREE ILLUSTRANT LA TRANSMISSION HEREDITAIRE LIEE A L'X DE L'HEMOPHILIE A DANS LES FAMILLES ROYALES EUROPEENNES [88]	30
FIGURE 16 : NOUVELLE NOMENCLATURE POUR LES PORTEUSES D'HEMOPHILIE ET LES FEMMES ET FILLES ATTEINTES D'HEMOPHILIE [103]	34
FIGURE 17 : MECANISMES SIMPLIFIES D'INVERSION GENIQUE ENTRAINANT UNE HEMOPHILIE A SEVERE [111] MUTATION PONCTUELLE	36
FIGURE 18 : TYPES DE MUTATIONS ET SEVERITE PHENOTYPIQUE DANS L'HEMOPHILIE [125]	41
FIGURE 19 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE D'UN DOSAGE CHRONOMETRIQUE DU FACTEUR VIII.....	47
FIGURE 20: DOSAGE CINETIQUE CHROMOGENIQUE DU FACTEUR VIII : PRINCIPE ET ETAPES [136].....	47
FIGURE 21 : THROMBIN GENERATION. CHARACTERISTIC THROMBIN GENERATION PROFILES FROM A HEALTHY INDIVIDUAL AND A PATIENT WITH SEVERE HEMOPHILIA [111].....	49
FIGURE 22 : LE CERCLE VICIEUX DE L'ARTHROPATHIE HEMOPHILIQUE CHRONIQUE [145]	54
FIGURE 23 : CINETIQUE D'INHIBITION DU FACTEUR VIII : COMPARAISON DES PROFILS D'INHIBITION DE TYPE 1 ET DE TYPE 2 [155].	57
FIGURE 24 : LIEN ENTRE TOLERANCE CENTRALE ET DEVELOPPEMENT D'INHIBITEURS CHEZ LES HEMOPHILES [158]	60
FIGURE 25 : REPONSE IMMUNITAIRE SECONDAIRE SPECIFIQUE AU FACTEUR VIII [158]	62
FIGURE 26 : DIFFERENTS MECANISMES D'INHIBITION DE L'ACTIVITE DU FACTEUR VIII PAR LES ANTICORPS [165].....	63
FIGURE 27 : FACTEURS DE RISQUE GENETIQUES ET ENVIRONNEMENTAUX ASSOCIES AU DEVELOPPEMENT D'INHIBITEURS [165]	67

FIGURE 28 : METHODE DE DETECTION ET DE TITRAGE DES ANTICORPS ANTI-FVIII PAR LES METHODES BETHESDA ET NIJMEGEN [213]	77
FIGURE 29 : MECANISME D'ACTION DES ANTIFIBRINOLYTIQUES [229]	85
FIGURE 30 : STRUCTURE MOLECULAIRE ET MECANISME D'ACTION DE FVIIIa ET DE L'EMICIZUMAB [232]	87
FIGURE 31 : ÉTAPES CLES ET INHIBITEURS PHYSIOLOGIQUES DE L'HEMOSTASE SECONDAIRE CIBLES PAR LES THERAPIES NON SUBSTITUTIVES DE L'HEMOPHILIE [232]	88
FIGURE 32 : INACTIVATION DE L'ANTITHROMBINE PAR LE FITUSIRAN [232]	89
FIGURE 33 : PRINCIPALES ISOFORMES DE L'INHIBITEUR DE LA VOIE DU FACTEUR TISSULAIRE ET LEURS ACTIVITES [232]	90
FIGURE 34 : THERAPIE GENIQUE [232]	92
FIGURE 35 : ADAPTATION DES TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES EN FONCTION DE L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE HEMOPHILIQUE [252]	100
FIGURE 36 : STRATEGIES THERAPEUTIQUES CHEZ LES HEMOPHILES AVEC INHIBITEURS [258]	101
FIGURE 37 : SCHEMA DES ETAPES DE LA REACTION EN CHAÎNE PAR POLYMERASE (PCR) POUR L'AMPLIFICATION DE L'ADN	125
FIGURE 38 : SCHEMA EXPLICATIF DU MECANISME DE DETECTION DE LA MICRO-INVERSION DANS L'INTRON 22 DU GENE F8 [264]	126
FIGURE 39: LE CONTEXTE DE DIAGNOSTIC (NORMAL, PORTEUR/CARRIER) ET L'UTILISATION DE DIFFERENTS COUPLES D'AMORCES POUR IDENTIFIER LE STATUT GENETIQUE	129
FIGURE 40 : SCHEMA ILLUSTRANT LE PRINCIPE DE DETECTION DE LA MICRO-INVERSION DANS L'INTRON 1 DU GENE F8 [265]	130
FIGURE 41 : MISE EN EVIDENCE DES GENOTYPES PAR AMPLIFICATION DE L'INTRON 1 DU GENE DU FACTEUR VIII A L'AIDE DES MELANGES D'AMORCES C ET T	132
FIGURE 42 : FREQUENCE DE L'HEMOPHILIE DANS NOTRE ETUDE SELON LE TYPE	135
FIGURE 43 : COMPARAISON DU TAUX DE FVW ANTIGENIQUE ET FONCTIONNEL SELON LA SEVERITE DE L'HEMOPHILIE	149
FIGURE 44 : LE DIAGRAMME DE BLAND-ALTMAN AVEC CATEGORISATION PAR SEVERITE	150
FIGURE 45/ INDICE PK PAR TYPE DE CONCENTRE	155
FIGURE 46 : INDICE PK PAR MODALITE THERAPEUTIQUE	157
FIGURE 47 : COURBES DE SURVIE SANS INHIBITEUR PAR TYPE DE CONCENTRE	159
FIGURE 48 : COURBES DE SURVIE SANS INHIBITEUR PAR MODALITE THERAPEUTIQUE	160
FIGURE 49 : COURBES DE SURVIE JUSQU'AU PREMIER SAIGNEMENT PAR TYPE DE CONCENTRE	165
FIGURE 50 : COURBES DE SURVIE JUSQU'AU PREMIER SAIGNEMENT PAR MODALITE THERAPEUTIQUE	166
FIGURE 51 : REPARTITION DES CAS DE LA PRESENCE D'INHIBITEURS EN FONCTION DES WILAYAS DE RECRUTEMENT DES PATIENTS	170
FIGURE 52 : REPARTITION DES CAS DE LA PRESENCE D'INHIBITEURS SELON LE TYPE DE TRAITEMENT EN COURS	178
FIGURE 53 : NOMBRE DE PATIENTS ET POURCENTAGE DE DEVELOPPEMENT D'INHIBITEURS SELON LES SCORES	182

LISTE DES ABREVIATIONS

Abréviation	Définition
A3	Domaine A3 du facteur VIII
ABP	Agent by passant (agent de contournement)
aPCC	Activated Prothrombin Complex Concentrate (Concentré de complexe prothrombique activé)
AR	Activité Résiduelle
ASGPR	Asialoglycoprotein Receptor (Récepteur aux asialoglycoprotéines)
B	Domaine B du facteur VIII
C1, C2	Domaines C1 et C2 du facteur VIII
CE	Cellules Endothéliales
CNX	Calnexine
CRT	Calréticuline
DDAVP	Desmopressine
DNA/ADN	Acide Désoxyribonucléique
EGF	Epidermal Growth Factor (Facteur de Croissance Épidermique)
ENH	Élastases de Neutrophiles Humains
ER	Endoplasmic Reticulum (Réticulum Endoplasmique)
ERGIC	ER-Golgi Intermediate Compartment (Compartiment Intermédiaire ER-Golgi)
FAH	Facteur Anti-Hémophilique
FIX	Facteur IX

FIXa	Facteur IX activé
FVIII	Facteur VIII
FVIIIa	Facteur VIII activé
FVW/VWF	Facteur de von Willebrand
FX	Facteur X
FXa	Facteur X activé
FII, FVII, FXI, FXII	Facteurs II, VII, XI, XII
Gla	Gamma-carboxyglutamic acid domain (Domaine Gla)
HAP40	Huntingtin-associated protein 40
HA	Hémophilie A
HB	Hémophilie B
HNf4	Hepatocyte Nuclear Factor 4
HJHS	Hemophilia Joint Health Score
IgG	Immunoglobuline G
INT1H	Intron 1 Homologous region
INT22H	Intron 22 Homologous region
ITI	Immune Tolerance Induction (Induction de Tolérance Immune)
LD-PCR	Long Distance Polymerase Chain Reaction (PCR à longue distance)
LDL	Low Density Lipoprotein (Lipoprotéine de basse densité)
LDLR	Low Density Lipoprotein Receptor (Récepteur aux LDL)
LSEC	Liver Sinusoidal Endothelial Cells (Cellules endothéliales sinusoidales du foie)
LRP1	Low-density lipoprotein receptor-related protein 1

MCFD2	Multiple Coagulation Factor Deficiency protein 2
PCR	Polymerase Chain Reaction (Réaction de Polymérisation en Chaîne)
PC	Protéine C
PCa	Protéine C activée
RNS	Radionuclide Synovectomy (Synovectomie Radionucléotidique)
rFVIIa	Recombinant Factor VII activated (Facteur VIIa recombinant activé)
rFVIII	Facteur VIII recombinant
rFIX	Facteur IX recombinant
RE	Réticulum Endoplasmique
SR-A1	Scavenger Receptor class A member I
TCA	Temps de Céphaline Activée
TCK	Temps de Céphaline Kaolin
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor (Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire)
VLDLR	Very Low Density Lipoprotein Receptor
Xq27/Xq28	Localisation chromosomique des gènes F9/F8

INTRODUCTION ET PROBLÉMATIQUE

L'hémophilie est une affection hémorragique constitutionnelle rare, à transmission récessive liée au chromosome X, caractérisée par un déficit quantitatif ou qualitatif en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B) de la coagulation sanguine. Cette pathologie touche principalement les sujets de sexe masculin, les femmes étant le plus souvent conductrices asymptomatiques de la maladie. Les hémophilies A et B partagent un tableau clinique similaire, dominé par la survenue d'hémorragies spontanées ou provoquées, principalement au niveau des articulations et des tissus profonds, dont la gravité est corrélée au degré du déficit en facteur de coagulation⁴⁶.

Le facteur VIII (FVIII) et le facteur IX (FIX) sont des glycoprotéines essentielles à la cascade de coagulation. Le FVIII, codé par le gène F8 situé sur le bras long du chromosome X (Xq28), agit comme cofacteur du facteur IXa pour l'activation du facteur X, étape clé de la génération de thrombine. Le gène F8, l'un des plus grands gènes humains, comprend 26 exons et 25 introns, et présente une grande variabilité génétique, notamment des inversions, délétions et mutations ponctuelles responsables de la maladie [1]. Le FIX, codé par le gène F9, joue un rôle similaire dans la voie intrinsèque de la coagulation.

La sévérité de l'hémophilie est classée selon le taux résiduel de facteur : forme sévère (<1 %), modérée (1-5 %) et mineure (>5-40 %). Les formes sévères se manifestent précocement par des hémorragies itératives, principalement articulaires (hémarthroses) et musculaires, pouvant conduire à des arthropathies invalidantes en l'absence de prise en charge adaptée [1].

Le diagnostic biologique repose sur l'allongement isolé du temps de céphaline activée (TCA), confirmé par le dosage spécifique du facteur déficitaire. Le diagnostic moléculaire, réservé aux formes sévères ou aux cas familiaux complexes, permet d'identifier la mutation responsable, d'orienter le conseil génétique et de dépister les femmes conductrices [1].

Le traitement de l'hémophilie repose sur l'administration substitutive du facteur déficitaire, soit sous forme de concentrés plasmatiques, soit de produits recombinants.

L'instauration précoce d'une prophylaxie primaire a permis, dans les pays à haut niveau de ressources, de transformer le pronostic des patients hémophiles, réduisant drastiquement la morbi-mortalité liée aux complications hémorragiques [2].

L'évaluation clinico-biologique de l'efficacité thérapeutique s'impose désormais comme un enjeu central. Elle ne doit pas se limiter au contrôle des épisodes hémorragiques ou à l'amélioration de la qualité de vie, mais inclure aussi le suivi rapproché des paramètres biologiques (taux de facteur, pharmacocinétique, survenue d'inhibiteurs) et des complications chroniques, en particulier les arthropathies. Cet ensemble d'indicateurs permet d'individualiser la stratégie thérapeutique et d'ajuster les modalités de prise en charge pour chaque patient.

Malgré ces avancées, l'apparition d'inhibiteurs, c'est-à-dire d'anticorps neutralisants dirigés contre le facteur VIII ou IX exogène, représente la complication iatrogène la plus redoutable du traitement substitutif. Ces alloanticorps, essentiellement de type IgG, se fixent sur le facteur injecté et inhibent son activité coagulante, rendant inefficace la prise en charge conventionnelle. La survenue d'inhibiteurs concerne 15 à 30 % des hémophiles A sévères et 3 à 5 % des hémophiles B, le plus souvent dans les 50 premiers jours d'exposition au traitement substitutif [2].

Les facteurs de risque du développement d'inhibiteurs sont multiples et incluent des éléments intrinsèques (type de mutation, antécédents familiaux, origine ethnique, polymorphismes HLA) et extrinsèques (âge au premier traitement, type de produit utilisé, schéma thérapeutique, infections concomitantes) [2]. Les mutations majeures du gène F8 (inversions, délétions larges) sont associées à un risque accru d'immunisation. Par ailleurs, le contexte génétique et immunologique spécifique à certaines populations, dont la population algérienne, pourrait moduler la réponse immune et expliquer certaines variations épidémiologiques observées.

En Algérie, l'hémophilie demeure sous-diagnostiquée et sous-déclarée, en raison du manque de registres nationaux exhaustifs, de l'accès limité au diagnostic moléculaire et des disparités régionales dans la prise en charge. Les études locales rapportent une prévalence inférieure à celle attendue, traduisant probablement une sous-estimation du nombre réel de

cas [1]. La majorité des patients sont diagnostiqués à un stade avancé, souvent après la survenue de complications hémorragiques sévères.

La prise en charge thérapeutique de l'hémophilie en Algérie s'avère particulièrement complexe, soumise à plusieurs contraintes majeures : l'irrégularité de la disponibilité des produits, la prédominance persistante des concentrés plasmatiques, l'accès encore limité à la prophylaxie, le coût élevé des traitements et l'absence de protocoles nationaux actualisés et harmonisés. Dans ce contexte, la survenue d'inhibiteurs, principale complication immunologique du traitement substitutif, vient doubler la difficulté de gestion, prolongeant les hospitalisations, alourdissant la charge thérapeutique et majorant sensiblement les coûts globaux de la prise en charge.

La problématique des inhibiteurs chez les hémophiles algériens prend une dimension singulière : malgré l'amélioration progressive de l'accès aux soins et l'augmentation des ressources consacrées à l'hémophilie, la fréquence des inhibiteurs et leurs conséquences cliniques, fonctionnelles et économiques demeurent élevées dans la population nationale. D'autant que, comme le souligne la littérature internationale, la diversité des facteurs de risque à l'échelle locale (facteurs génétiques, épidémiologiques, traitement initial, mutations spécifiques, modalités thérapeutiques et contextes socio-économiques) rend difficile toute extrapolation directe des modèles de prévention et de gestion issus d'autres populations.

De plus, les données algériennes sur l'incidence, la distribution régionale, les déterminants et la prise en charge des inhibiteurs restent parcellaires, hétérogènes et étroitement dépendantes de la qualité des registres et des ressources disponibles. Cela limite les capacités d'anticipation et d'organisation des soins à l'échelle du pays.

Face à ce constat, il devient indispensable de caractériser précisément la population hémophile locale sur les plans clinique, biologique et moléculaire, de cartographier les facteurs de risque spécifiques du développement des inhibiteurs et d'évaluer l'efficacité réelle - à la fois clinique et biologique - des stratégies thérapeutiques utilisées (contrôle des épisodes hémorragiques, pharmacocinétique, émergence d'inhibiteurs, préservation articulaire, qualité de vie, coûts).

Cette approche intégrée permettra non seulement d'adapter et d'optimiser les prises en charge en fonction des spécificités régionales, mais également d'anticiper les défis futurs, de réduire la morbi-mortalité et d'améliorer durablement la qualité de vie des patients hémophiles en Algérie.

- Objectifs de la thèse

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer, au sein de la population hémophile suivie dans la région d'Annaba et les régions environnantes, l'efficacité clinico-biologique du traitement substitutif

Les objectifs secondaires sont de :

- Déterminer la prévalence de l'hémophilie dans la région d'Annaba et les régions environnantes en tenant compte de la répartition géographique réelle des patients
- Dépister les nouveaux cas et réaliser les enquêtes familiales pour les hémophiles connus
- Faire le diagnostic différentiel des cas d'hémophilie modérée avec la maladie de Willebrand
- Déterminer la prévalence des inhibiteurs des facteurs anti-hémophiliques.
- Déterminer la concentration des inhibiteurs et établir une classification des hémophiles selon le degré de la réponse immune
- Examiner les interactions entre les facteurs de risque génétiques ou environnementaux et l'apparition des inhibiteurs des facteurs anti-hémophiliques
- Mettre en place des techniques de génotypage PCR-SSP

PREMIÈRE PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

CHAPITRE 1 : LES FACTEURS ANTI-HEMOPHILIQUES

1 Définition

Les facteurs VIII (FVIII) et IX (FIX) sont des glycoprotéines essentielles à la coagulation sanguine. Le FVIII agit comme cofacteur pour le facteur IXa, facilitant l'activation du facteur X, tandis que le FIX est directement impliqué dans l'activation du facteur X, conduisant ainsi à la conversion de la prothrombine en thrombine. Ces deux facteurs travaillent en synergie pour assurer une coagulation efficace et prévenir les saignements excessifs.

2 Gène

2.1 Facteurs VIII

Le gène du facteur VIII (F8) est situé à l'extrémité du bras long du chromosome X dans la région Xq28 sur le brin négatif (Figure 1). Cloné pour la première fois en 1984 grâce aux travaux de Gitschier *et coll.*, il s'étend sur 186 Kb d'ADN génomique, et est à ce titre l'un des plus grands gènes connus [3].

- **Composition :** Le gène F8 se compose de 26 exons (mesurant de 69 à 3106 nucléotides) et de 25 introns (mesurant de 200 nucléotides à 32,4 kb). Environ 5 % du gène est codant, tandis que 95 % est constitué d'ADN non codant [4].
- **Transcription :** La transcription du gène F8 peut prendre plusieurs heures, en supposant un taux de transcription de 10 nucléotides par seconde, produisant un ARNm de 9029 pb. Ce dernier comprend :
 - Une courte région 5' non traduite (150 bases)
 - Un cadre de lecture ouvert (7056 bases)
 - Une région 3' non traduite inhabituelle (1086 bases)

Le cadre de lecture code un peptide signal de 19 acides aminés qui dirige le facteur VIII à l'intérieur de la cellule, ainsi qu'une protéine mature de 2332 résidus d'acides aminés organisée en six domaines : A1, A2, B, A3, C1, C2 [5].

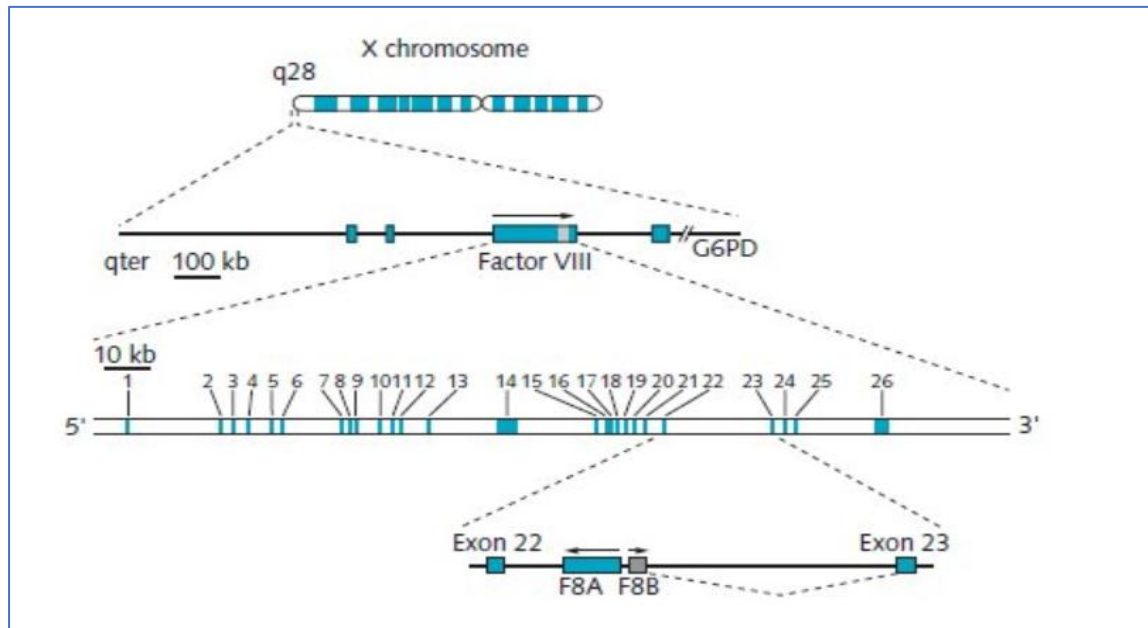


Figure 1 : Représentation schématique de la localisation chromosomique et de la structure du gène du facteur VIII [6]

➤ Région régulatrice

La région régulatrice du gène F8 est complexe. Des études de liaison aux protéines de l'ADN ont montré la présence de 19 sites de liaison répartis sur la région -1175 à -9 pb, dont plusieurs font actuellement l'objet d'études.

➤ Exon

En ce qui concerne les exons, l'exon 14 se distingue par sa longueur exceptionnelle de 3106 pb (Tableau 1), ce qui en fait le plus long parmi les exons du gène F8, à l'exception de l'exon 26 qui est principalement impliqué dans la région 3' non traduite. L'exon 14 codifie la majeure partie du domaine B du facteur VIII, essentiel pour sa fonction dans la coagulation [5].

➤ Intron

Le gène F8 présente plusieurs caractéristiques remarquables, notamment un intron 22 volumineux de 32,8 kb (Tableau 1). Cet intron abrite un promoteur bidirectionnel qui initie la transcription de deux gènes distincts : F8A et F8B. Le gène F8A, transcrit dans le sens opposé au gène F8, s'étend sur 2 kb et code pour une protéine de 40 kDa appelée protéine associée à l'huntingtine (HAP40). Cette dernière est impliquée dans le transport et l'endocytose de l'huntingtine, une protéine mutée dans la maladie de Huntington [7].

Deux copies homologues de F8A ont été identifiées à 400 et 600 kb de la région télomérique du gène F8 [8].

Le gène F8B, long de 2,7 kb, est transcrit dans le même sens que le gène F8 et partage ses quatre derniers exons. Il code une protéine contenant le domaine C2 du facteur VIII, mais sa fonction biologique demeure inconnue. Les patients présentant une délétion des exons 23 à 26 ne montrent aucun phénotype autre qu'une hémophilie A [9].

De plus, l'intron 1 du gène F8 contient un élément spécifique, désigné int1h-1, d'environ 1 kb, qui pourrait jouer un rôle dans la régulation de l'expression du gène F8 [8].

Tableau 1 : Taille des exons et des introns au sein du gène du FVIII humain [10]

Exon	Longueur (bp)	Intron	Longueur (bp)
1	313	1	22.9
2	122	2	2.6
3	123	3	3.6
4	213	4	5.4
5	69	5	2.4
6	117	6	14.2
7	222	7	2.6
8	262	8	0.3
9	172	9	4.8
10	94	10	3.8
11	215	11	2.8
12	151	12	6.3
13	210	13	16.0
14	3106	14	22.7
15	154	15	1.3
16	213	16	0.3
17	229	17	0.2
18	183	18	1.8
19	117	19	0.3
20	72	20	1.6
21	86	21	3.4
22	156	22	32.4
23	145	23	1.4
24	149	24	1.0
25	177	25	22.4
26	1958		

2.2 Facteur IX

Le gène codant pour le facteur IX est notablement plus petit et structuellement plus simple que celui du facteur VIII. Bien que l'ADNc (ADN complémentaire) pour le facteur IX ait été isolé et caractérisé en 1982, la séquence complète du gène F9 a été décrite en 1985. Cloné entre 1982 et 1984, ce gène est localisé sur le bras long du chromosome X, en bande q27.

La séquence complète du gène F9 mesure environ 34 kb et comprend huit exons (Tableau 2), dont le plus grand fait 1935 pb. En termes de taille, l'ARNm du facteur IX mesure environ 2.8 kb, tandis que l'ADNc fait 1.386 kb [11, 12].

Le gène F9 se compose des éléments suivants :

- Une courte région 5' non traduite : 29 bases
- **Un cadre de lecture ouvert (CBO) : 1383 bases**, incluant un codon-stop
- Une région 3' non traduite : 1390 bases

Tableau 2 : Localisation et taille des exons et des introns au sein du gène du FIX humain [11]

Exon	Séquence Nucléotidique	Longueur	Acides aminés	Intron	Séquence Nucléotidique	Longueur
1	1-117	117	-46 à -17	1	118-6325	6206
2	6326-6498	164	-17 à -37	2	6490-6677	188
3	6678-6702	25	38 à 47	3	6703-10391	3689
4	10392-10505	114	47 à 85	4	10506-17668	7163
5	17669-17797	129	85 à 128	5	17798-20362	2565
6	20363-20565	203	128 à 195	6	20566-30038	9473
7	30039-30153	115	196 à 234	7	30154-30821	668
8	30822-32757	1935	234 à 415			

➤ Régions régulatrices

Le gène F9 possède plusieurs régions régulatrices importantes (Figure 2) :

- **C/ EBPα (CCAAT/enhancer-binding protein) :** Ce facteur de transcription recrute des coactivateurs une fois lié à l'ADN. La région d'interaction avec le promoteur du gène F9 est située entre les nucléotides +1 et +18 du promoteur [13].
- **HNF4 (Hepatocyte Nuclear Factor 4) :** Se liant à la région -34 à -10 du promoteur, HNF4 est un facteur de transcription principalement exprimé dans les hépatocytes, jouant un rôle crucial dans la régulation de l'expression du gène F9 [14].
- **Facteur de transcription ONECUT :** Ce facteur reconnaît le motif du dinucléotide CpG en position -5 sur le promoteur, contribuant ainsi à la régulation transcriptionnelle [15].
- **Récepteur aux androgènes (AR) :** Une région en -26 a été identifiée comme étant un site de liaison pour le récepteur aux androgènes. Cela permet l'activation de la transcription par la testostérone.

Ce récepteur chevauche la région d'interaction avec HNF4 en position -20, facilitant l'expression de FIX chez les patients présentant des mutations au sein du promoteur du facteur IX (autres qu'au niveau de l'AR), notamment à la puberté [16].

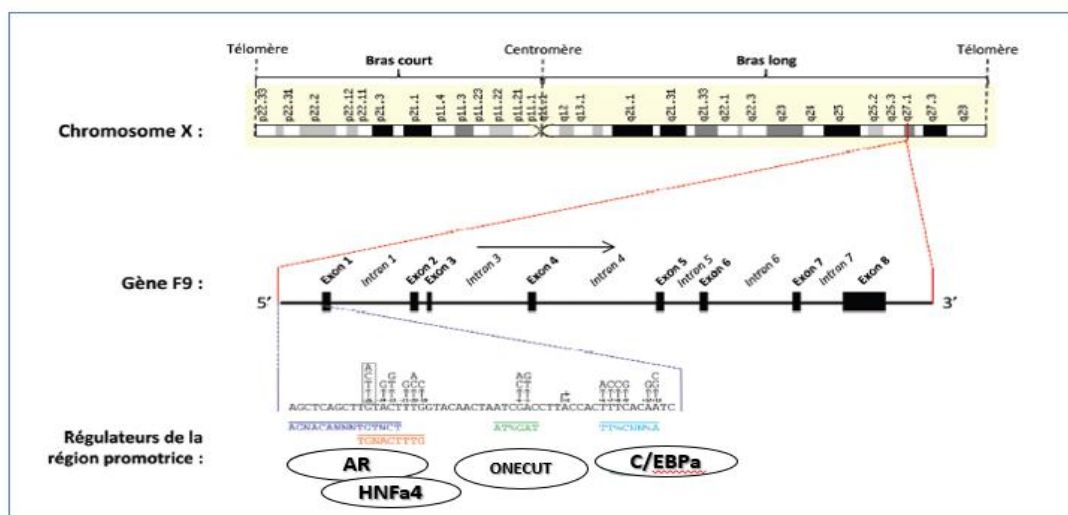


Figure 2 : Le gène F9 : localisation dans le chromosome X, structure et régulation de la séquence promotrice

AR récepteur à androgène. HNF4 : Hepatocyte nuclear factor 4. C/EBPa: CCAAT/enhancer-binding protein [16]

3 Structure

3.1 Facteurs VIII

Après traduction, l'ARNm du facteur VIII (FVIII) produit une protéine de 2351 acides aminés avec un poids moléculaire approximatif de 330 kDa [3]. Cette protéine se compose de trois domaines homologues A et de deux domaines homologues C, avec un domaine B central [17]. La structure des domaines du facteur VIII est organisée comme suit : (NH₂) A1-a1-A2-a2-B-a3-A3-C1-C2 (COOH) (Figure 3) [18].

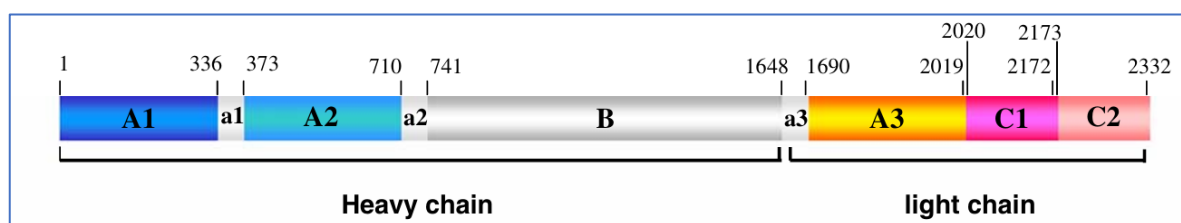


Figure 3 : Structure primaire et organisation en domaine du FVIII [19]

3.1.1 Domaines

3.1.1.1 Domaines A

Les domaines A du FVIII présentent environ 30 % d'homologie les uns avec les autres. Ils montrent également un degré similaire d'homologie avec la céruléoplasmine, une protéine de liaison au cuivre, ainsi qu'avec le facteur de coagulation V. Les trois domaines A (A1, A2 et A3) contiennent chacun environ 330 acides aminés et sont séparés par de courts segments appelés a1, a2 et a3, qui mesurent de 30 à 40 acides aminés et présentent une forte concentration de résidus acides (aspartate et glutamate) [20].

La modification post-traductionnelle du FVIII inclut la sulfatation de résidus de tyrosine spécifiques dans les régions acides « a » (Tableau 3). Ces résidus de tyrosine sulfatés dans les segments acides a2 et a3 jouent un rôle clé, respectivement, dans la fonction de cofacteur et dans la liaison avec le facteur de von Willebrand (FVW). En tant qu'hétérodimère dépendant des ions métalliques divalents, le FVIII contient un atome de cuivre, bien que le rôle de ce métal dans la structure et la fonction du cofacteur demeure encore partiellement compris.

3.1.1.2 Domaine B

Le domaine B est unique, car il ne présente pas d'homologie significative avec d'autres protéines connues. Il représente 40 % de la masse totale du FVIII.

Les hétérodimères de FVIII, qu'ils soient naturels ou recombinants et dépourvus du domaine B, présentent une activité comparable, voire supérieure, à celle du FVIII complet [21]. Le domaine B est le plus grand des domaines et est fortement glycosylé sur des résidus d'asparagine, de sérine et de thréonine [22].

Bien que le domaine B ne soit pas directement nécessaire pour l'activité procoagulante centrale du FVIII [23], il a été démontré plus récemment qu'il joue un rôle majeur dans le processus intracellulaire et le transport du FVIII.

De plus, des preuves émergentes suggèrent que certaines parties du domaine B pourraient exercer des influences fonctionnelles tout au long du cycle de vie du FVIII [24].

3.1.1.3 Domaine C

Les domaines C, plus petits, contiennent environ 150 acides aminés chacun. Ils sont structurellement similaires au domaine C du facteur V. Dans le FVIII, les domaines C sont représentés par C1 et C2, comprenant respectivement 153 et 160 acides aminés (Tableau 3) [25].

Tableau 3 : Structure-fonction des domaines du FVIII [26]

Domaines	Acides aminés	Site de liaison
A1	Cys310	Cu ⁺⁺
A1	337-372	FX
A1	337-372	A2
A2		FIXa
A2	558-565	FIXa
A3	1675-1684	VWF
A3	1811-1818	FIX
C2	2009-2018	Protéine C
C2	2303-2324	Phospholipides
C2	2308-2312	VWF
C2	372, 740, 1689	Clivage par la thrombine

3.1.2 Clivage et Formation des Hétérodimères

Dès sa synthèse, le FVIII est clivé en une série d'hétérodimères. Chaque hétérodimère comprend une chaîne légère (80 kDa), qui comprend les domaines A3, C1 et C2, et une chaîne lourde (92 kDa ou plus), qui correspond aux domaines A1, A2 et à une portion variable du domaine B.[17]. Les chaînes lourde et légère sont maintenues ensemble par des liaisons ioniques divalentes (cuivre, calcium ou manganèse), non covalentes entre les domaines A1 et A3, formant ainsi un hétérodimère stable. La fonction et la stabilité du FVIII dépendent des ions métalliques divalents, en particulier du calcium (Ca²⁺) et du cuivre (Cu²⁺) (Figure 2) [3, 27].

Le FVIII est lié au facteur de von Willebrand par l'extrémité N-terminale de sa chaîne légère et aux phospholipides par son extrémité C-terminale. Sous l'action de la thrombine, et de manière accessoire du facteur Xa, le FVIII est activé en FVIIIa, qui se présente comme un hétérotrimère composé d'un fragment de 54 kDa (globalement A1), de 44 kDa (A2) et de 72 kDa (A3, C1, C2).

Cette molécule est très instable et se dégrade rapidement sous l'action de la protéine C activée et de la dissociation des sous-unités, entraînant une perte de son activité procoagulante.

Le FVIII contient 23 résidus cystéine, dont 19 sont répartis dans les domaines A et C à des positions identiques d'un domaine homologue à l'autre, suggérant ainsi la formation de ponts disulfures équivalents dans ces domaines

3.2 Facteur IX

Le facteur IX (FIX), avec un poids moléculaire d'environ 57 kDa, est une sérine protéase à chaîne unique composée de 415 acides aminés, contenant environ 17 % de glucides [28]. Sa structure est organisée en plusieurs domaines, la plupart étant conservés parmi les protéines homologues dépendantes de la vitamine K, telle que les facteurs II, VII, IX ainsi que les protéines C et S [29].

En raison des modifications et de la composition de la séquence protéique, le FIX est organisé en plusieurs domaines, chacun jouant un rôle dans sa fonction et ses interactions. On distingue cinq domaines (Figure 4), principalement conservés chez d'autres protéines homologues dépendantes de la vitamine K (FII, FVII, FIX, FX, PC, PS).

3.2.1 Domaine Gla (résidus 1 à 38)

Ce domaine, issu des exons 2 et 3, contient 12 résidus gamma-carboxyglutamiques (Figure 4), ce qui lui permet de se lier aux phospholipides négativement chargés en présence d'ions calcium. Ce mécanisme est essentiel pour l'interaction avec les plaquettes et les cellules endothéliales. La gamma-carboxylation dépendante de la vitamine K est nécessaire pour son bon fonctionnement.

3.2.2 Zone hydrophobe (résidus 39 à 46)

Cette petite séquence de 8 acides aminés, codée par l'exon 3 (Figure 4), semble jouer un rôle dans la stabilité du domaine Gla, bien qu'elle soit souvent confondue avec ce dernier. Les études récentes n'ont pas clarifié son importance dans l'interaction du FIX avec les cellules endothéliales [29].

3.2.3 Domaines EGF-like (EGF-1 et EGF-2)

Ces domaines homologues aux facteurs de croissance épidermique (Figure 4) sont importants pour les interactions protéine-protéine. Ils contiennent des ponts disulfures qui stabilisent leur structure secondaire [26].

3.2.4 Peptide d'Activation (résidus 146 à 180)

Ce peptide, libéré lors de l'activation du FIX en FIXa, joue un rôle dans la régulation de la demi-vie des facteurs VII, IX et X grâce à des modifications de glycosylation. Cela a permis d'améliorer la demi-vie de plusieurs facteurs de coagulation [26].

3.2.5 Domaine catalytique (résidus 181 à 415)

Ce domaine, provenant des exons 7 et 8, est responsable de l'activité enzymatique du FIXa. Il contient une triade catalytique (His221, Asp269, Ser365) qui est essentielle pour la formation du complexe ténase et l'interaction avec le substrat FX [30].

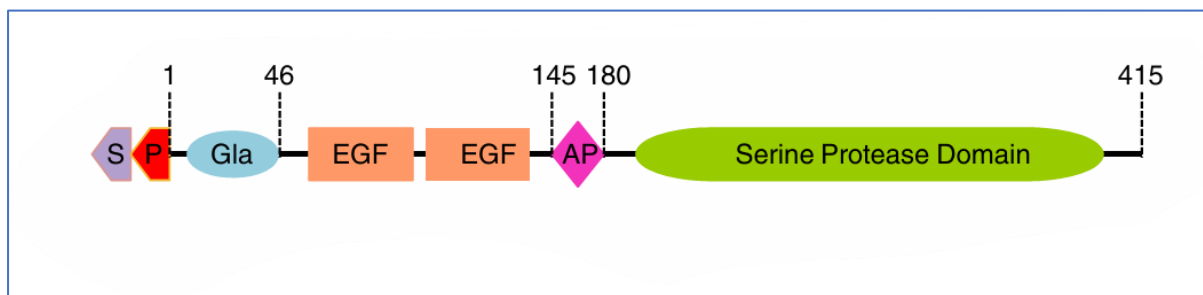


Figure 4 : Présentation schématique de la structure des domaines du FIX humain [31]

4 Biosynthèse

Plusieurs tissus ont le potentiel d'exprimer le gène du facteur VIII. L'ARNm du facteur VIII a été mis en évidence dans divers tissus, notamment la rate, les ganglions lymphatiques, le foie et les reins. Des études de transplantations chez des animaux hémophiles ont montré que des organes tels que le poumon et la rate contribuent effectivement à la présence de facteur VIII circulant. Jacquemin et coll. ont observé la sécrétion du facteur VIII par les cellules de l'endothélium microvasculaire pulmonaire ex vivo [32]. Cependant le foie constitue très probablement la principale source de facteur VIII [33]. Le type cellulaire du foie principalement responsable de la synthèse et de la sécrétion du FVIII n'a pas été clairement défini.

Bien qu'il ait été démontré que les hépatocytes synthétisent le FVIII, des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que les cellules endothéliales sinusoidales (CE) hépatiques pourraient être de première importance [27].

L'ARNm et la protéine du FVIII ont été mis en évidence dans les CE sinusoidales du foie humain et murin ; la transplantation de CE sinusoidales murines normales dans un modèle murin d'hémophilie A a récemment permis de rétablir efficacement l'hémostase normale.

Récemment, trois études ont abordé l'origine cellulaire de la synthèse du facteur VIII dans le foie. La conclusion générale était que les cellules endothéliales sinusoides du foie (LSEC), et non les hépatocytes, sont la principale source cellulaire du facteur VIII hépatique. Ici, dans un ensemble unique d'expériences, les auteurs ont démontré que la transplantation de cellules non parenchymateuses (un mélange de cellules de Küpffer et de LSEC) améliorait les niveaux de facteur VIII circulant, mais pas l'infusion d'hépatocytes isolés. Ces résultats appuient la compréhension émergente que les hépatocytes murins et humains ne sécrètent pas de protéine de facteur VIII, malgré des niveaux détectables d'ARNm [34].

Plusieurs observations sur ces études peuvent également être utiles pour aborder les questions relatives aux modèles d'hémophilie B. Premièrement, il faut démontrer que la transplantation d'hépatocytes isolés, mais pas de cellules non parenchymateuses, peut augmenter les niveaux de facteur IX. De plus, le facteur IX humain se lie au collagène IV à la surface des cellules endothéliales ; on ne sait pas si cela est également vrai pour les LSEC. Deuxièmement, la détection du facteur VIII humain dans les cellules dendritiques soulève la question de savoir si cela a un impact sur les réponses immunitaires après une thérapie à base de protéines ou de gènes. Compte tenu du rôle de ces cellules dans la médiation des réponses immunitaires, il serait également intéressant de déterminer si le facteur IX peut être détecté dans les cellules dendritiques et si les différences dans l'expression des facteurs VIII et IX par les cellules dendritiques peuvent aider à expliquer la multiplication par 5 des taux de formation d'inhibiteurs au facteur VIII par rapport au traitement par le facteur IX [35].

À ce jour, on ne sait toujours pas quel type de cellule du foie produit le FVIII. Des résultats discordants ont été obtenus chez les rongeurs, selon les techniques et les modèles d'étude.

5 Sécrétion

5.1 Facteurs VIII

5.1.1 Modifications Post-Traductionnelles

La sécrétion du Facteur VIII (FVIII) implique plusieurs étapes clés, chacune essentielle à sa maturation et à sa fonction (Figure 5). Tout d'abord, le polypeptide FVIII, qui compte 2 332 acides aminés, est transloqué dans le réticulum endoplasmique (RE). Au cours de cette étape, plusieurs modifications post-traductionnelles se produisent :

- **Clivage du peptide signal** : Les premiers 19 acides aminés sont clivés pour activer la protéine.
- **Glycosylation** : Le FVIII subit une N-glycosylation dans le RE, qui est cruciale pour sa stabilité.
- **Formation de liaisons disulfure** : Ces liaisons sont essentielles pour le repliement correct de la protéine.
- **Interactions avec des protéines chaperonnes** : Le FVIII interagit avec des chaperons comme la calréticuline, la calnexine, et la protéine de liaison aux immunoglobulines (BiP), aidant à son repliement [36, 37].

Le FVIII est ensuite transporté vers le Golgi, en passant par le compartiment intermédiaire ER-Golgi (ERGIC) (Figure 5). Dans cette étape, la lectine ER-Golgi-53 (ERGIC-53 ou LMAN1) joue un rôle crucial en facilitant le transport et la maturation de la protéine [38]. Dans le Golgi, le FVIII subit des modifications supplémentaires :

- **N-glucosylation** : Passage à des structures plus complexes [39].
- **O-glycosylation et sulfatation** : Modifications qui affectent la fonction de la protéine [40].
- **Protéolyse intracellulaire** : Clivage du FVIII en chaînes lourde et légère, ce qui est vital pour son activation [41].

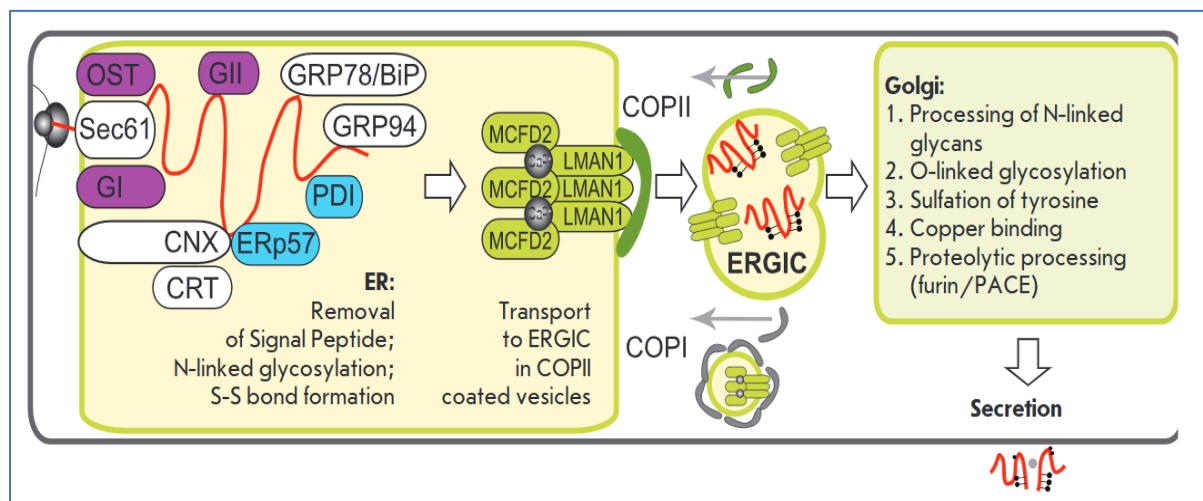


Figure 5 : Trafic intracellulaire du polypeptide FVIII à sécréter [42]

OST - Oligosaccharyltransférase, Sec61 - translocateur de protéines membranaires, GI et GII - glucosidases I et II; CNX - calnexine, CRT - calréticuline, GRP78/BiP - protéine 78 régulée par le glucose/protéine de liaison des immunoglobulines ; GRP94 - glucose regulated protein 94; PDI, ERp57 - disulfure isomerase ; MCFD2 - multiple coagulation factors deficiency protein 2; LMAN1 - mannose-binding lectin 1; COPI, COPII - vesicle coat proteins I and II; ERGIC - ER-Golgi intermediate compartment

5.1.2 Complexe FVIII-FVW

Le facteur VIII (FVIII) circule dans le plasma à une concentration relativement faible d'environ 0,2 µg/ml, ce qui correspond à environ 0,7 nM. Ce FVIII est complexé de manière non covalente à l'énorme facteur de von Willebrand (VWF), une glycoprotéine multimérique, qui agit comme une protéine porteuse. Ce complexe est essentiel pour protéger le FVIII de la dégradation dans le sang [43].

5.1.2.1 Rôle du facteur de von Willebrand

Le VWF maintient le FVIII en circulation via plusieurs mécanismes :

- **Protection contre la liaison prématurée** : En l'absence de saignement, le VWF empêche le FVIII de se lier trop tôt aux plaquettes activées.
- **Inhibition de la dégradation** : Il protège également le FVIII de la dégradation par différentes protéases, telles que la protéine C activée (PCa) et le facteur Xa (FXa).

5.1.2.2 Interactions moléculaires

La liaison entre le FVIII et le VWF implique des régions spécifiques situées dans les domaines a3 (1649-1689) et C2 (2303-2332) du FVIII. Chaque monomère de VWF a la capacité de lier une molécule de FVIII avec une forte affinité, inférieure à 1 nM.

Le ratio physiologique du FVIII par rapport au VWF est d'environ 1:50. Cela dit, selon les conditions physiologiques, il est estimé que 2 à 5 % du FVIII circule sous forme libre, non complexée avec le VWF.

5.1.2.3 Demi-vie d'élimination

Chez les patients adultes normaux, la demi-vie d'élimination du FVIII substitué varie entre 8 et 32 heures, ce qui souligne l'importance de la stabilisation par le VWF dans le maintien de niveaux fonctionnels de FVIII dans le plasma.

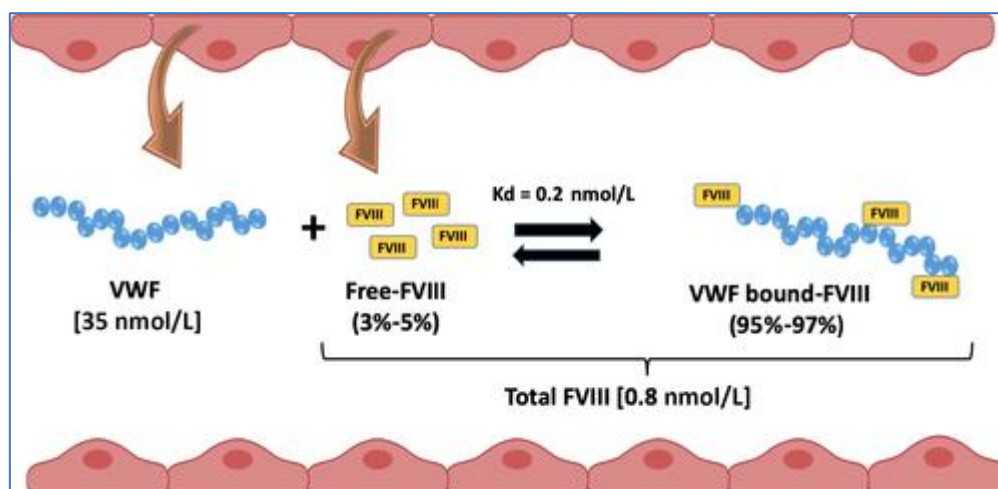


Figure 6 : Interaction du FVIII avec le VWF dans le plasma normal [44]

5.2 Facteur IX

Le Facteur IX (FIX), quant à lui, suit un processus similaire, mais distinct pour sa synthèse et sa maturation (Figure 7). Il est également synthétisé dans le réticulum endoplasmique rugueux (RER) et subit des modifications essentielles, notamment :

- **Glycosylation** : Cruciale pour sa fonctionnalité et sa stabilité dans la circulation.
- **Formation de liaisons disulfure** : Essentielle pour le repliement correct de la protéine.
- **Transport vers le Golgi** : Après sa maturation, le FIX est transporté vers le Golgi, où il subit d'autres modifications avant d'être sécrété dans la circulation.

Une fois toutes ces modifications post-traductionnelles effectuées, le FIX est alors sécrété dans la circulation. L'étude de certaines mutations de patients hémophiles B a permis d'identifier le rôle essentiel de la région carboxy-terminale de la protéine dans la sécrétion cellulaire [45].

Une étude récente souligne le rôle clé du groupement phénol du résidu tyrosine Tyr404 dans la sécrétion, mais aussi dans la fonction du FIX [46]. D'une façon plus générale, on remarque que les trois résidus tyrosine de la région carboxy-terminale des FIX, FVII, FX et PC sont hautement conservés. Les résultats d'une précédente étude sur le rôle de l'extrémité carboxy-terminale du FVII rapportent qu'une mutation dans cette région influence non seulement la sécrétion, mais aussi l'activité du FVII [47]. Les auteurs de ces études émettent ainsi l'hypothèse que la partie carboxy-terminale de ces protéines homologues a non seulement une importance dans leur sécrétion, mais aussi un rôle encore indéfini dans leur fonction.

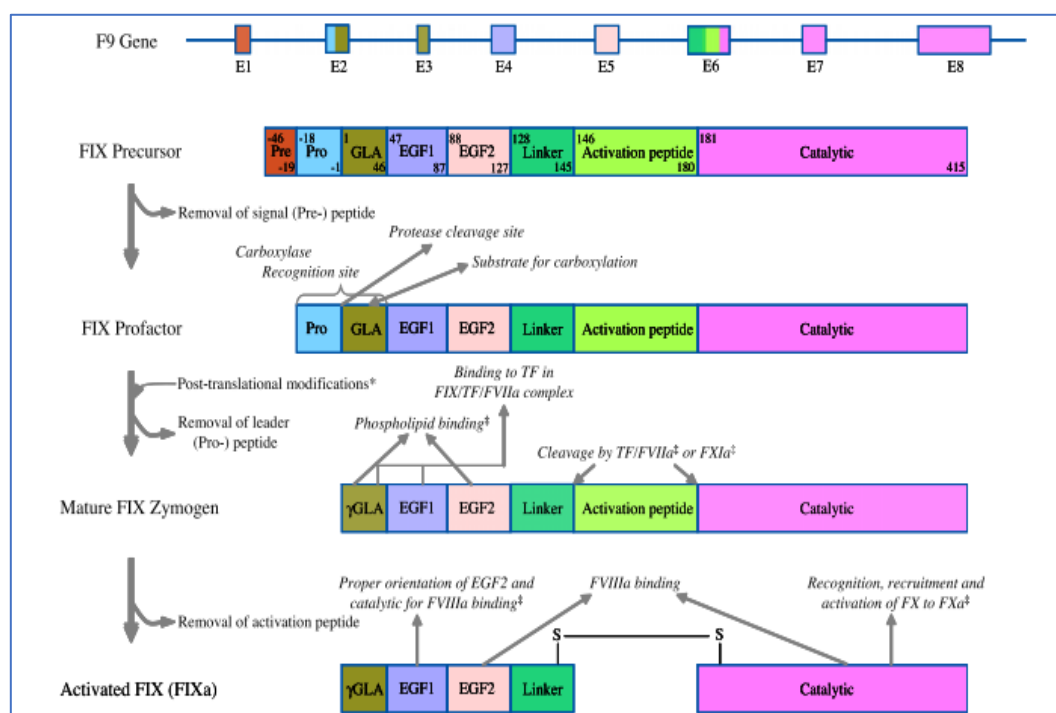


Figure 7 : Maturation et activation du facteur IX : corrélation structure-fonction [48]

6 Activation et inactivation

6.1 Facteur VIII

6.1.1 Activation

L'activation du facteur VIII (FVIII) est un processus fondamental qui transforme le FVIII en FVIII activé (FVIIIa) au site de saignement. Cette activation repose sur des clivages spécifiques au sein des chaînes lourde et légère, principalement catalysés par la thrombine, bien que le facteur Xa puisse également jouer un rôle [49].

Les principaux sites de clivage sont les suivants (Figure 8) :

- **Arg372** et **Arg740** dans la chaîne lourde [50]
- **Arg1689** dans la chaîne légère

Ces sites sont situés dans des segments riches en acides, et leur clivage libère des parties critiques du FVIII. Par exemple, le clivage à Arg372 expose un site d'interaction essentiel avec le facteur IXa, tandis que le clivage à Arg740 permet l'élimination du domaine B. En outre, le clivage de la chaîne légère favorise la dissociation du FVIII du facteur von Willebrand (VWF), augmentant ainsi l'activité du FVIIIa [51].

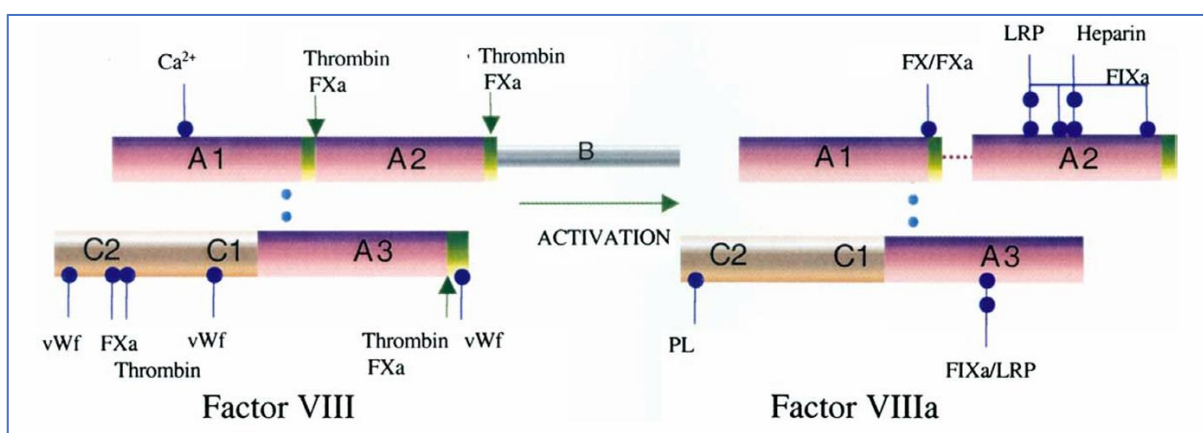


Figure 8 : Facteur VIII et facteur VIIIa [52]

Les domaines A et C sont respectivement en rose et en or. Les segments riches acides a1, a2 et a3 sont en vert. Le domaine B en argent n'est pas à l'échelle. Les chaînes lourdes et légères de l'hétérodimère du facteur VIII sont reliées par un pont dépendant des ions métalliques (Cu) représenté par des cercles bleu clair. Les sites de clivage activateurs sont représentés par des flèches vertes et les clivages inactivateurs par des flèches rouges. Les emplacements approximatifs des sites interactifs macromoléculaires et des ions métalliques sont indiqués par les sucettes bleues. L'association électrostatique de A1 et A2 est indiquée par la ligne pointillée prune.

Le VWF joue un rôle crucial dans le transport du FVIII vers le site de saignement, où il se lie aux molécules de collagène. Une fois accumulé, le FVIII est activé par des clivages protéolytiques, produisant un triplet polypeptidique constitué des fragments A1-a1, A2-a2 et A3-C1-C2. Les interactions électrostatiques entre A1-a1 et A2-a2, combinées à la liaison de A3-C1-C2, conduisent à la formation du FVIIIa, qui présente une affinité dix fois supérieure pour les phospholipides, facilitant ainsi le processus de coagulation.

6.1.2 Inactivation

L'inactivation du complexe tenase repose principalement sur celle du FVIIIa, qui peut survenir par deux mécanismes principaux : la dissociation spontanée du domaine A2 et la dégradation protéolytique.

6.1.2.1 Dissociation spontanée du domaine A2

Le FVIIIa, sous forme d'hétérotrimère, est naturellement instable. Cette instabilité provient de la faible affinité du domaine A2 pour le reste de la protéine, constitué des domaines A1/A3-C1-C2. En conséquence, le domaine A2 se dissocie spontanément, comme le démontrent plusieurs études [53-55].

6.1.2.2 Dégradation protéolytique

Le deuxième mécanisme repose sur la dégradation protéolytique du FVIIIa (Figure 9), réalisée par diverses enzymes. Le FIXa clive les Arginines 336 et 1719, ce qui libère la région a1 et réduit davantage l'affinité du domaine A2 pour les autres domaines [56]. Par ailleurs, le FXa, la plasmine, le complexe FT/FVIIa et l'APC participent également à l'inactivation du FVIIIa en clivant en Arg336 (Figure 9). L'APC se distingue par un clivage supplémentaire au résidu 562, entraînant la dissociation du domaine A2 du FIXa. De leur côté, le FXa et la plasmine procèdent à un clivage additionnel en Lys36, situé dans le domaine A1 [57-59].

Un mécanisme plus récent a mis en lumière le rôle des élastases de neutrophiles humains (ENH). Ces dernières inactivent le FVIIIa par clivage aux positions Val358, Val374 et Val708 de la chaîne lourde, ainsi qu'à Val1670 de la chaîne légère. Toutefois, leur efficacité reste bien inférieure à celle du FXa, de l'APC et de la plasmine, avec une inactivation respectivement 4, 8 et 30 fois moins importante [60].

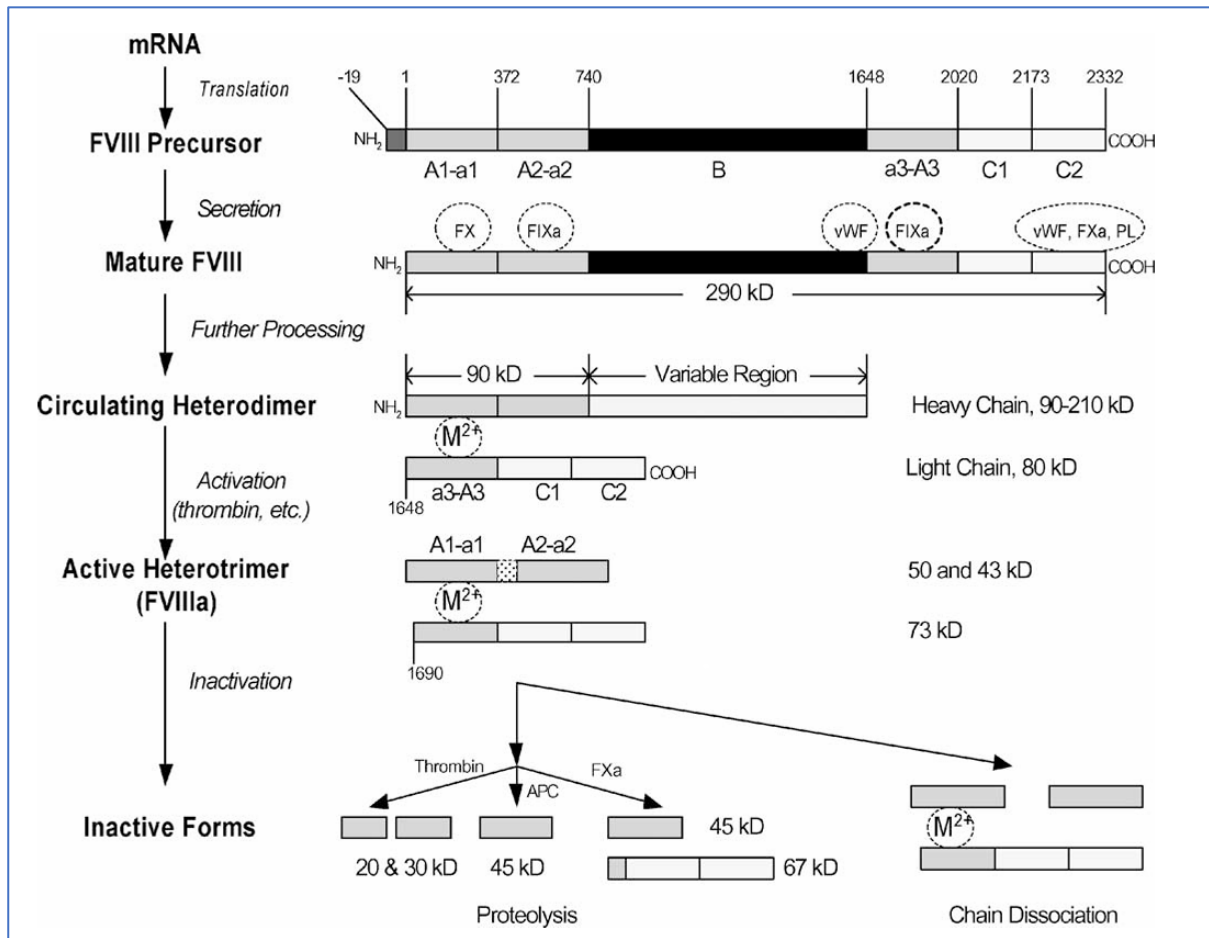


Figure 9 : Structure primaire, modifications post-traductionnelles et activation protéolytique du facteur VIII [61]

6.2 Facteur IX

6.2.1 Activation

Le FIX circule sous forme monocaténaire à un taux plasmatique de 3 à 5 mg/l. Comme le facteur VIII, le FIX est un zymogène qui doit être activé en facteur IXa pour pouvoir participer à la coagulation. L'activation se produit de deux façons (Figure 10) :

- Par le complexe facteur tissulaire/facteur VIIa de la voie extrinsèque X-ase [62].
- Par le facteur XIa [63], qui est formé pendant l'activation de la voie intrinsèque de la coagulation (figure 10), ou par la thrombine [64].

Le facteur IX est activé par le clivage des liaisons peptidiques Arg145-Ala146 et Arg180-Val 181, ce qui entraîne le clivage du peptide d'activation. L'excision du peptide d'activation génère le FIXa, qui comporte une chaîne légère de 145 acides aminés, liée par un pont disulfure (C132-C289) à une chaîne lourde de 234 acides aminés.

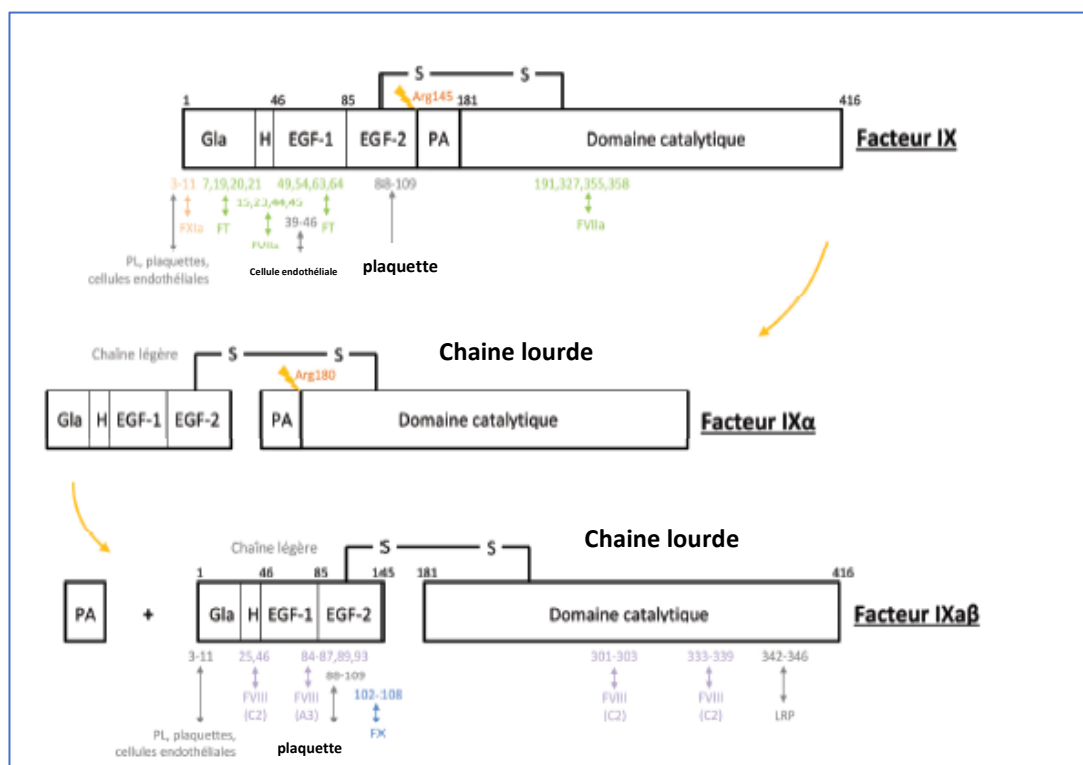


Figure 10 : Activation du facteur IX par clivages successifs et résidus interagissant lors de la coagulation

6.2.2 Inactivation

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

7 Catabolisme

7.1 Facteurs VIII

Le catabolisme du facteur VIII (FVIII) est influencé par sa liaison au facteur von Willebrand (VWF) et par des interactions avec des récepteurs spécifiques, notamment ceux de la famille des récepteurs aux lipoprotéines de basse densité (LDL) (Figure 11).

7.1.1 Récepteur LRP1

Le récepteur LRP1 (CD91) joue un rôle essentiel dans l'élimination du FVIII. Des recherches menées par Lenting et al. (1999) et Saenko et al. (1999) ont montré que l'absence de LRP1 augmente les niveaux plasmatiques de FVIII, prolongeant sa demi-vie [65].

Ce récepteur interagit principalement avec la chaîne légère du FVIII intact, tandis que le FVIII activé (FVIIIa) se lie aux deux chaînes(Figure 11). De plus, la liaison du VWF au FVIII modifie cette interaction, car le complexe VWF-FVIII empêche la liaison du FVIII à LRP1 [66, 67].

7.1.2 Récepteurs aux asialoglycoprotéines

Le récepteur aux asialoglycoprotéines (ASGPR) a été identifié comme un acteur potentiel dans l'élimination du FVIII. Bien que le FVIII complet et sa version sans domaine B aient des demi-vies similaires, la manière dont ils interagissent avec l'ASGPR nécessite encore des études approfondies [22].

7.1.3 Siglec-5

Un récepteur récemment découvert, le Siglec-5, se lie au VWF et au FVIII. Cette interaction favorise l'endocytose de ces deux protéines, ce qui pourrait influencer leurs niveaux dans le sang [68].

7.1.4 Autres récepteurs

D'autres récepteurs, comme le récepteur LDL (LDLR), sont également impliqués dans le catabolisme du FVIII.

Des études ont montré que le LDLR interagit avec le FVIII et aide à réguler sa concentration dans le sang [69]. Le FVIII peut aussi se lier au VLDLR et à la mégaline avec une forte affinité [70].

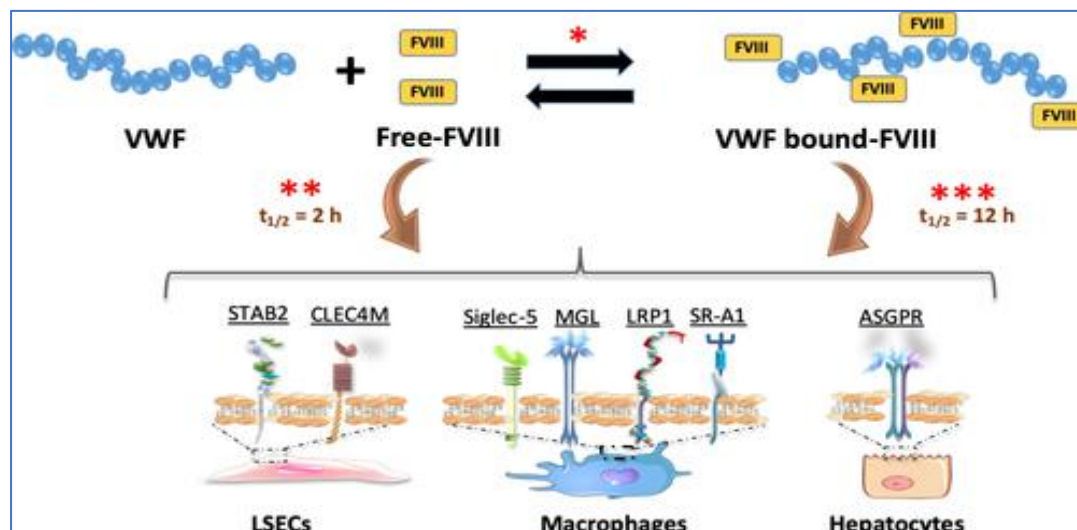


Figure 11 : Inter-individual variation in FVIII clearance [71]

ASGPR, asialoglycoprotein receptor; CLEC4M, C-type lectin domain family 4 member M; LRP1, low-density lipoprotein receptor-related protein-1; LSECs, liver sinusoidal endothelial cells; MGL, macrophage galactose-type lectin; SR-A1, scavenger receptor class A member I; STAB2, stabilin-2

7.2 Facteur IX

Le facteur IX (FIX) est également soumis à un processus de catabolisme qui dépend de ses interactions spécifiques.

7.2.1 Rôle de LRP1

Comme pour le FVIII, le FIX interagit également avec LRP1, ce qui suggère que ce récepteur joue un rôle important dans sa clairance [72, 73].

7.2.2 Modifications post-traductionnelles

Des modifications post-traductionnelles, telles que la glycosylation, influencent significativement la stabilité, la clairance et la demi-vie du FIX. L'introduction de sites de N-glycosylation supplémentaires à des positions optimisées aide à préserver le FIX en circulation, réduisant sa clairance jusqu'à 4,5 fois et augmentant ainsi sa disponibilité pour la coagulation tout en maintenant son activité biologique [74].

8 Rôles

8.1 Formation du Complexe FVIIIa-FIXa

Le complexe non covalent FVIIIa-FIXa se forme à la surface des membranes phospholipidiques (Figure 12). Ce complexe joue un rôle clé en liant le facteur X (FX), qui est ensuite activé par FIXa. Les activations du FIX en FIXa et du FVIII en FVIIIa permettent des

modifications de conformation des protéines qui sont primordiales pour leur rôle dans la suite de la coagulation. Les modifications au sein du FIXa vont lui permettre dans un premier temps de se lier à son cofacteur, le FVIIIa, qui améliore la vitesse catalytique du FIXa lors de l'activation du FX dans un second temps. La majorité de ces modifications conformationnelles du FIXa et du FVIIIa permettent une orientation optimale des protéines avec l'exposition en surface des différents sites de liaison (Figure 12). La description progressive des nombreux sites du FIXa et du FVIIIa impliqués dans cette interaction a été réalisée grâce à un ensemble d'études complémentaires [75].

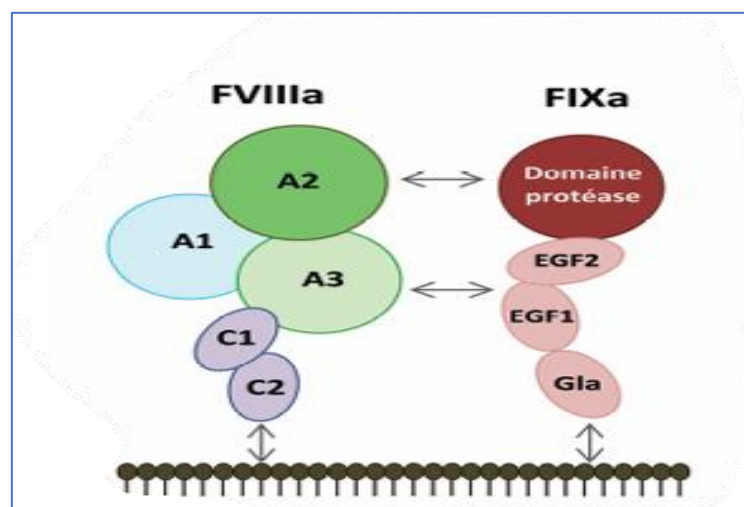


Figure 12 : Représentation des interactions FIXa/FVIIIa d'après Mertens [76]

8.2 Complexe Tenase

Le complexe ternaire formé par FIXa, FVIIIa et FX, associé à la membrane phospholipidique (Figure 13), est communément appelé X-ase ou tenase. Ce complexe constitue un élément central de la boucle de rétroaction positive dans la cascade de coagulation sanguine. Un complexe similaire existe également dans la voie extrinsèque de la coagulation (comprenant FIII, FVIIa, FIX et FX). Cependant, son efficacité enzymatique est nettement inférieure à celle de la tenase « intrinsèque » [75].

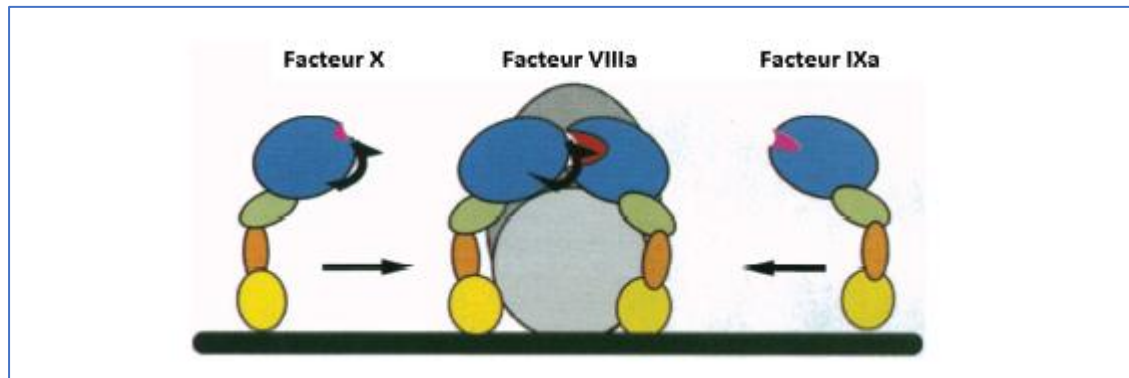


Figure 13 : Représentation schématique de la formation du complexe tenase intrinsèque, d'après Brandstetter et al. [77]

8.3 Amplification catalytique

Même si le FIXa est capable d'activer le FX sans être complexé au FVIIIa, la formation du complexe tenase permet d'accélérer très significativement la vitesse catalytique de l'enzyme FIXa pour son substrat FX.

Ainsi la présence du cofacteur FVIIIa augmente jusqu'à 10^6 le k_{cat}/K_m du FIXa [49, 78, 79]. Le k_{cat}/K_m est souvent utilisé pour juger de l'efficacité enzymatique, car il prend en compte à la fois la vitesse catalytique de l'enzyme (k_{cat}) et l'affinité de l'enzyme pour son substrat (K_m). Le k_{cat} est le turnover de l'enzyme c'est-à-dire la fréquence à laquelle l'enzyme réalise la catalyse de son substrat en conditions saturantes en substrat. Le K_m est défini comme la concentration de substrat pour laquelle la vitesse de réaction enzymatique est la moitié de la vitesse maximale de réaction.

CHAPITRE 2 : L'HÉMOPHILIE

1 Définition

L'hémophilie est une maladie héréditaire caractérisée par un déficit en facteurs de coagulation, principalement le facteur VIII (hémophilie A) ou le facteur IX (hémophilie B). Ce déficit entraîne une incapacité du sang à coaguler correctement, provoquant des saignements prolongés ou spontanés, notamment au niveau des articulations et des muscles.

Ce déficit provient des mutations génétiques sur le chromosome X qui porte les gènes des facteurs anti-hémophiliques [80-82].

2 Historique de la maladie

« La longue histoire de l'hémophilie mérite d'être contée à plus d'un titre. Elle occupe une place privilégiée dans l'histoire de la médecine. Elle est à la fois enrichissante, attachante et bouleversante. Elle apporte le témoignage essentiel des progrès de la médecine et des aléas thérapeutiques. » Pr M.M. Samama

Les premières références à un état hémorragique ressemblant à l'hémophilie remontent au II^e siècle de notre ère. Le Talmud de Babylone stipulait que les garçons ne devaient pas être circoncis si deux de leurs frères étaient déjà morts à cause d'une hémorragie due à l'intervention [83]. Le médecin arabe, considéré comme le plus grand chirurgien médiéval, Abu al Qasim (936-1013), qui vivait à Al-Andalus, a décrit des familles dont les parents masculins mouraient d'hémorragies incontrôlées après des traumatismes mineurs. En 1803, le Dr John Conrad Otto (1774-1844), un médecin américain à l'hôpital de New York de 1796 à 1817, a été le premier à publier un article reconnaissant qu'un trouble hémorragique de la coagulation affectait principalement les hommes, qu'il était transmis par des femmes en bonne santé et qu'il était courant dans certaines familles. En 1813, John Hay a publié un article dans le New England Journal of Medicine dans lequel il expliquait comment l'homme affecté pouvait transmettre la maladie à ses filles non affectées.

Le terme "hémophilie" est dérivé du terme "hémorrhaphilie" postulé en 1828 par Friedrich Hopff, étudiant à l'Université de Zurich, et son professeur le Dr Schonlein.

La première description de la génétique a été publiée en 1820 par Nasse [84], qui a déclaré que l'hémophilie est entièrement transmise par les femmes non atteintes à leurs fils [28].



Figure 14: La reine victoria

L'hémophilie a souvent été appelée la maladie royale. Cela est dû au fait que la reine Victoria, qui a régné sur l'Angleterre de 1837 à 1901, était porteuse du gène de la maladie. En 1853, la reine (figure 14) a donné naissance à son huitième enfant, Léopold. Dès l'enfance, on s'est aperçu que le garçon souffrait d'hémophilie, un trouble de la coagulation du sang. Aucun de ses frères et sœurs ne présentait de symptômes de cette maladie. À l'âge de 31 ans, Leopold est décédé d'une hémorragie au cerveau, mais il avait eu le temps d'avoir des enfants. Sa fille, Alice, s'est révélée porteuse et son fils, le vicomte Trematon, est également décédé d'une hémorragie au cerveau en 1928.

Fait encore plus important sur le plan historique, l'existence de cas d'hémophilie dans la famille royale de Russie. Deux des filles de la reine Victoria, Alice et Béatrice, étaient également porteuses de l'hémophilie. Elles ont transmis la maladie aux familles royales d'Espagne, d'Allemagne et de Russie [85].

Arrivés dans le XX^e siècle, les médecins ont tenté de découvrir la cause de l'hémophilie. Jusqu'alors, ils croyaient que les vaisseaux sanguins des hémophiles étaient simplement trop fragiles. En 1937, Patek et Taylor, deux médecins de Harvard, découvrent la globuline anti-hémophilique. En 1947, Pavlosky, de Buenos Aires, a découvert que l'hémophilie A et l'hémophilie B étaient des maladies distinctes en effectuant un test en laboratoire. Ce test a été réalisé en transférant le sang d'un hémophile à un autre hémophile. Le fait que cela ait corrigé le problème de coagulation a montré qu'il existait plus d'une forme d'hémophilie [86, 87].

Ce n'est qu'en 2009 que Rogaev et coll. ont identifié la mutation responsable de l'hémophilie B dans l'ADN de la tsarine Alexandra (Figure 15), révélant une mutation intronique A>G située 3 pb en amont de l'exon 4 (limite intron-exon IVS3-3A>G) du gène F9 codant pour le facteur de coagulation IX [88].

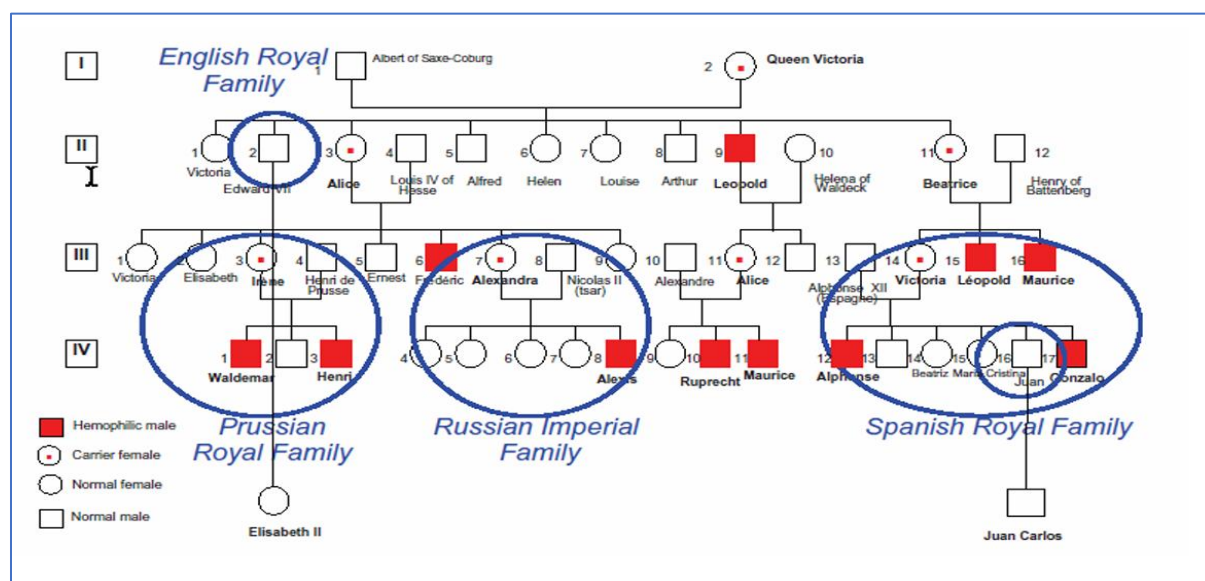


Figure 15 : Pédigree illustrant la transmission héréditaire liée à l'X de l'hémophilie A dans les familles royales européennes [88]

3 Épidémiologie

3.1 Dans le monde

L'hémophilie est également répartie dans tous les groupes ethniques du monde. La fréquence estimée de l'hémophilie est d'environ 1 sur 10 000 naissances vivantes, et le nombre de personnes vivant avec l'hémophilie dans le monde est d'environ 400 000 selon l'OMS [89].

Une étude récente qui a utilisé les données des registres de six pays à revenu élevé a estimé une prévalence mondiale de 29,6 personnes atteintes d'hémophilie pour 100 000 hommes pour les hémophilies A et B, toutes sévérités confondues. Ces chiffres correspondent à un nombre total attendu de 1 125 000 patients atteints d'hémophilie dans le monde, dont 707 000 affectés par une hémophilie non sévère. Ces chiffres contrastent avec les chiffres du monde réel rapportés par la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH). Selon leur enquête mondiale de 2023 qui comprenait des données provenant de 119 pays, 218,804 cas d'hémophilie, dont 82482 patients atteints d'hémophilie non sévère (47 352 mineures, 35 130 modérés), ont été enregistrés dans le monde. Par conséquent, il est clair que la grande majorité des patients atteints d'hémophilie non sévère ne sont pas identifiés par les centres de traitement de l'hémophilie. Il existe de grandes différences régionales dans l'enregistrement, puisque la majorité des patients atteints d'hémophilie mineure ont été enregistrés en Europe, suivie par l'Amérique du Nord et du Sud et l'Asie, alors que seul un petit pourcentage de tous les patients atteints d'hémophilie mineure a été enregistré dans les pays africains (données non publiées).

En outre, la répartition mondiale diffère entre l'hémophilie A et B. l'hémophilie A est présente dans 1 cas sur 5 000 naissances masculines vivantes, tandis que l'hémophilie B est présente dans 1 cas sur 30 000 naissances masculines vivantes. Il est généralement admis que l'hémophilie B représente environ 20 % de tous les patients hémophiles, et l'enquête mondiale 2020 de la FMH a en effet démontré que 15.8 % de tous les patients hémophiles enregistrés étaient des personnes atteintes d'hémophilie B [\[90, 91\]](#).

3.2 En Algérie

Selon l'enquête de la Fédération Mondiale de l'Hémophilie (World Federation of Hemophilia 2023, WFH), en Algérie, environ 2689 patients sont atteints d'hémophilie dont 2124 (78.9 %) sont des hémophiles A et 565 (21.1 %) des hémophiles B.

4 Classification

La classification de la sévérité de l'hémophilie a été basée soit sur les symptômes cliniques de saignement, soit sur les niveaux plasmatiques de facteurs procoagulants. La classification la plus largement utilisée repose sur les niveaux plasmatiques de facteurs procoagulants,

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini une unité internationale (UI) comme l'activité du facteur présent dans 1 ml de plasma, et selon la nomenclature de chaque lieu, elle peut être exprimée de manière équivalente par 1 UI/dl, 0,01 UI/ml, ou 1 % [92].

En fonction de l'activité résiduelle de facteur anti-hémophilique dans le sang, trois classes de gravité de l'hémophilie ont été définies par rapport à la plage normale de 50-150 % (Tableau 4) : sévère, modérée ou mineure. Les formes sévères représentent environ 35 % des cas, les formes modérées 15 % et les formes mineures 50 % [93].

Tableau 4 : Corrélation entre la gravité de l'hémophilie et le taux des facteurs de coagulation [93]

Sévère	< 1UI/dl (<0.01UI/ml)/< 1 % de l'activité normale
Modérée	1-5UI/dl (0.01-0.05UI/ml) / 1-5 % de l'activité normale
Mineure	5-40 UI/dl (0.05-0.40UI/ml) / 5-40 % de l'activité normale

Discordance entre la biologie et la clinique : En effet, certains hémophiles avec un taux de FAH bas ne souffrent jamais d'hémorragies graves, tandis que d'autres, dont le déficit peut être considéré comme modéré ont des problèmes fréquents. Ces discordances entre la clinique et la biologie apparaissent surtout quand il s'agit de distinguer les formes sévères des formes moins graves des formes modérées. D'après l'étude de Den Uijl, un quart des patients hémophiles modérés présente en fait un phénotype hémorragique sévère nécessitant le recours de façon intermittente à une prophylaxie. L'expression clinique devrait donc être prise en compte dans la classification [94-96].

5 Génétique de l'hémophilie

5.1 Mode de transmission

Les hémophilies A et B sont les seules maladies hémorragiques récessives héréditaires liées au chromosome X. Elles se manifestent dans 70 % des cas en raison de mutations génétiques héritées, tandis que les 30 % restants résultent de mutations de novo [86]. Ces affections touchent presque exclusivement les hommes, en raison de leur génotype XY. Les gènes codants pour les facteurs VIII et IX, responsables respectivement de l'hémophilie A et B, sont situés sur le bras long du chromosome X, aux positions Xq28 et Xq27 [97, 98].

Ces troubles récessifs expliquent le mécanisme de transmission génétique et les individus susceptibles d'être atteints. Un homme porteur d'une mutation sur son unique chromosome X (hémizygote pour le défaut) sera affecté. En revanche, un homme atteint transmettra un chromosome Y normal à ses fils, qui ne seront pas affectés, et un chromosome X porteur de la mutation à toutes ses filles, qui seront porteuses de la maladie (hétérozygotes pour le défaut) [99].

5.1.1 **Femme et hémophilie**

Bien que les femmes porteuses possèdent un allèle normal, elles peuvent présenter des symptômes hémorragiques similaires à ceux observés chez les patients atteints d'une déficience légère (Figure 16). Ces symptômes doivent donc être évalués avec attention. Une femme porteuse transmettra la mutation à 50 % de ses fils, qui seront hémophiles, et 50 % de ses filles, qui deviendront porteuses [100].

Les porteuses d'hémophilie se classent en deux catégories : les porteuses obligatoires et les porteuses possibles.

5.1.1.1 **Les porteuses obligatoires**

Les porteuses obligatoires ont nécessairement hérité du gène de l'hémophilie. Cela inclut :

- Les filles d'un père hémophile ;
- Les mères ayant un fils hémophile et au moins un autre membre de la famille atteint (frère, grand-père maternel, oncle, neveu ou cousin) ;
- Les mères ayant un fils hémophile et un membre de la famille féminin porteur connu du gène (mère, sœur, grand-mère maternelle, tante, nièce ou cousine)
- Les mères de deux fils hémophiles ou plus.

5.1.1.2 **Les porteuses possibles**

Les porteuses possibles peuvent avoir hérité du gène de l'hémophilie dans les cas suivants :

- Les filles d'une femme porteuse ;
- Les mères ayant un fils hémophile sans autre cas identifié dans la famille ;
- Les proches parentes d'une porteuse, comme les sœurs, mères, grands-mères maternelles, tantes, nièces et cousines.

5.1.1.3 Cas exceptionnels d'hémophilie chez la femme

Certaines femmes porteuses peuvent développer des formes symptomatiques d'hémophilie. Cela peut être expliqué par :

- L'héritage de mutations provenant d'un homme hémophile et d'une femme porteuse, rendant certaines descendantes homozygotes pour la mutation ;
- La perte partielle ou totale du chromosome X normal, comme dans le syndrome de Turner, ou une inactivation asymétrique du chromosome X normal [101, 102].

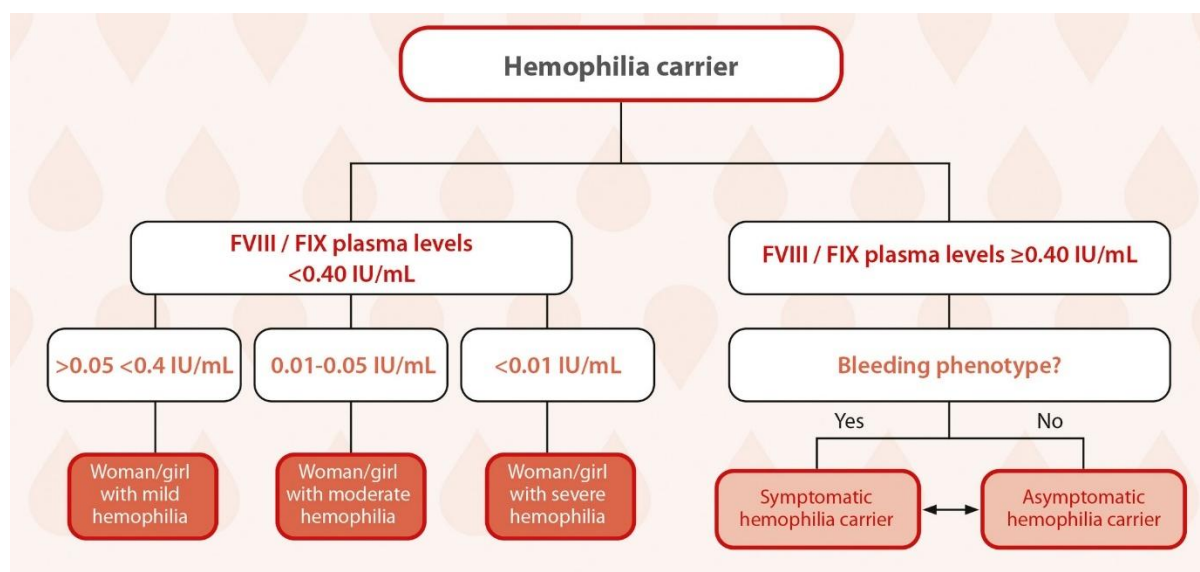


Figure 16 : Nouvelle nomenclature pour les porteuses d'hémophilie et les femmes et filles atteintes d'hémophilie [103]

5.1.2 Cas sporadique

Environ un tiers des patients atteints d'hémophilie n'ont pas d'antécédents familiaux de la maladie et semblent représenter de nouveaux événements mutationnels, bien que le mosaïcisme somatique chez un parent ou un grand-parent puisse expliquer certains de ces cas. On pense que la grande taille du gène du facteur VIII et la présence de "points chauds" dans le gène prédisposent ce dernier à la mutation [104, 105].

5.2 Anomalies génétiques

Les mutations responsables des hémophilies A et B ont été identifiées et caractérisées chez plusieurs centaines de patients, révélant une diversité moléculaire considérable. Plus de 4 000 variants pathogènes ont été décrits, entraînant une diminution quantitative et qualitative de l'expression et de l'activité des facteurs de coagulation VIII (FVIII) et IX (FIX).

5.2.1 L'hémophilie A

Les premières mutations associées à l'HA ont été identifiées après le clonage du gène F8 par Gitschier en 1985 puis 4500 variantes ont été découvertes dont plus de 1000 nouvelles variantes uniques en 2019, il existe actuellement 3052 variantes uniques du gène F8 compilées dans une base de données (Tableau 5) correspondant à 10144 cas individuels [106].

Tableau 5 : Liste des mutations responsables d'HA répertoriées dans la CHAMP [107]

Type of gene change	number of variants	% of variants
Substitution	2586	64,0
Deletion	997	24,7
Duplication	278	6,9
Insertion	84	2,1
Insertion/deletion	81	2,0
Complex	9	0,2
Inversion	3	0,1
Total	4038	100,0

Les conséquences de ces anomalies génétiques sont soit un déficit en FVIII par diminution de sécrétion, jusqu'à l'absence totale de FVIII fonctionnel.

5.2.1.1 Réarrangement génétique/inversion

Une inversion impliquant l'intron 22 du gène du facteur VIII, qui est à l'origine de l'hémophilie A sévère et que l'on retrouve chez 40 à 50 % des patients atteints de cette maladie. L'inversion de l'intron 22 résulte d'une recombinaison homologue entre int22h-1 et int22h-2 (proximal) ou int22h-3 (distal) au cours de la méiose (figure 17A-C) [8, 108].

Après alignement homologue, la recombinaison entraîne la juxtaposition de la portion 5' du gène du facteur VIII à l'ADN télomérique, tandis que l'homologue extragénique pertinent devient juxtaposé à la portion 3' du gène du facteur VIII (figure 17B). Dans le chromosome relinéarisé, le résultat est une inversion de la séquence entre int22h-1 et int22h-2 ou int22h-3, selon la copie extragénique alignée (figure 17C). Le gène facteur VIII est complètement perturbé : les introns 1 à 22 sont déplacés hors de leur contexte normal et leur orientation est inversée [109]. Il en résulte une hémophilie A sévère.

L'inversion de l'intron 22 est principalement une erreur de réplication de l'ADN au cours de la spermatogenèse et non de l'ovogenèse : chez les mâles, l'absence d'un second chromosome X pour l'alignement homologue au cours de la méiose favoriserait les alignements intrachromosomiques lorsqu'ils sont possibles. Ainsi, dans les familles d'hémophiles A où l'inversion de l'intron 22 est l'anomalie génétique causale, on peut souvent montrer que l'anomalie est d'origine [110].

Une autre forme d'inversion a été décrite, portant sur l'intron 1, liée à une recombinaison avec une zone télomérique [111]. Elle est à l'origine de 3 % à 5 % des déficits sévères en FVIII.

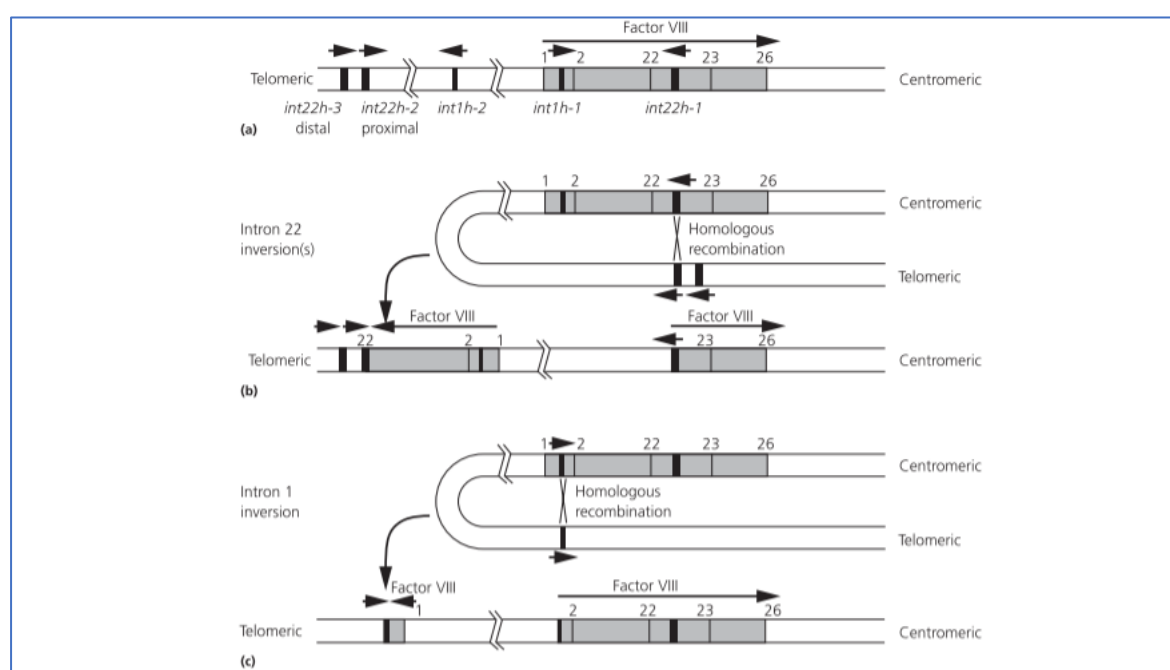


Figure 17 : Mécanismes simplifiés d'inversion génique entraînant une hémophilie A sévère [111]
Mutation ponctuelle

Les mutations ponctuelles qui se produisent dans les hémophilies comprennent les mutations faux-sens (qui modifient un codon de sorte qu'un acide aminé différent est codé), les mutations non-sens (qui modifient un codon d'acide aminé en un codon d'arrêt de la traduction) et les mutations ponctuelles du site d'épissage de l'ARNm (qui corrompent un véritable site d'épissage de l'ARNm ou en créent un nouveau).

De nombreuses mutations ponctuelles ont été décrites, touchant pratiquement tous les exons. Un tiers de ces mutations ponctuelles surviennent dans des zones à haut risque de mutations (hot spot), au niveau d'un doublet CpG, du fait de l'instabilité des cytosines méthylées [112, 113].

Les conséquences des mutations ponctuelles sont variables selon leur localisation. Les mutations non-sens sont habituellement sévères (elles sont retrouvées dans la très grande majorité chez les hémophiles A sévères), alors que les mutations faux-sens peuvent avoir différents degrés de sévérité, mais sont le plus souvent modérées. Les mutations impliquant les sites d'épissage de l'ARN revêtent des aspects de sévérité variable selon la position de la mutation par rapport à la jonction exon-intron.

5.2.1.2 Délétions et insertions

Les délétions du gène du facteur VIII comprennent les délétions du gène entier, les délétions partielles du gène à l'extrémité 5', 3' ou à l'intérieur du gène, et les micro délétions d'une à plusieurs paires de bases (les délétions brutes sont compilées dans plusieurs revues.

Elles ne semblent pas se concentrer sur une région spécifique de l'un ou l'autre des gènes, mais semblent être distribuées de manière aléatoire. Une délétion a une forte probabilité de détruire la fonction génétique, de supprimer une partie de la protéine ou d'introduire un décalage de cadre, ce qui est extrêmement préjudiciable. Il n'est donc pas surprenant que les délétions soient généralement associées à des maladies graves [\[114\]](#).

Des insertions ont été caractérisées dans les gènes du facteur VIII. Comme les délétions, elles peuvent être grossières ou aussi petites qu'un ou plusieurs nucléotides, et la fonction du gène ou le produit du gène peuvent être très défavorablement affectés (les insertions grossières sont compilées dans plusieurs revues).

Bien que la grande majorité des insertions entraînent des décalages du cadre de lecture provoquant une hémophilie sévère, un petit nombre de cas d'insertion dans les séquences de type « A-run » est associé à des niveaux faibles, mais mesurables d'activité FVIII, ainsi qu'à une sévérité de la maladie modérée (voire mineure). Cela résulte probablement d'un petit pourcentage de molécules d'ARNm normales produites par des erreurs de glissement « correctives » sur le modèle mutant lors de la transcription : un petit nombre de cas présentant des niveaux mesurables de FVIII : Ag plasmatique fournit des preuves à l'appui [\[111\]](#).

5.2.1.3 Duplications

Un autre type de mutation responsable de l'HA est les duplications du gène F8. Ces mutations sont responsables d'environ 0,1 % des cas d'HA. Les duplications peuvent avoir comme effet soit un décalage du cadre de lecture ou de gros réarrangements de gène de type duplication d'un exon individuel comme cela a été rapporté pour l'exon 24 [115] ou bien d'une région contenant plusieurs exons tels que les duplications des exons 1 à 5 et des exons 7 à 22 [116, 117].

5.2.2 L'hémophilie B

L'hémophilie B est un trouble très hétérogène, avec un large éventail de taux plasmatiques de facteur IX et une variété de défauts génétiques spécifiques. Le premier sujet déficient en facteur IX, M. Christmas, était un patient gravement déficient dont la mutation était la cystéine206serine.

Une base de données publiée sur l'hémophilie répertorie, sous une forme facilement accessible, toutes les mutations connues du facteur IX causées par de petites modifications (substitutions de bases et courtes additions et/ou délétions de <30 pb) identifiées chez des patients atteints d'hémophilie B. Une base de données consultable est également disponible à l'adresse www.factorix.org. Des mutations ont été détectées dans toutes les régions du gène du facteur IX, à l'exception du site poly (A). Les événements moléculaires comprennent 425 substitutions aminées différentes et 143 courtes délétions et/ou additions. Les mutations ponctuelles, le défaut le plus courant, peuvent être associées à l'hémophilie B mineure et sévère. Cependant, cette base de données peut ne pas être complètement représentative de la maladie pour les raisons suivantes :

- La base de données surreprésente les défauts conduisant à une maladie grave, car ceux-ci sont plus susceptibles d'être analysés et signalés.
- Les effets fondateurs contribuent à la surreprésentation de certains sites spécifiques.
- Les doubles mutations peuvent être sous-représentées en raison de l'absence d'un dépistage complet du gène [118].

5.2.3 Phénotype de Leyden

Hémophilie B Leyden est une forme rare d'hémophilie B causée par une mutation dans le promoteur du gène du facteur IX, plutôt que dans la région codante du gène. Plusieurs mutations ponctuelles responsables ont été décrites. Ces mutations du promoteur perturbent la liaison des facteurs de transcription qui augmentent l'expression du facteur IX après la puberté. Ainsi, chez les personnes présentant le phénotype de Leyden, les taux de facteur IX augmentent après la puberté, et ces personnes passent souvent d'un phénotype clinique plus sévère à un phénotype plus léger à l'âge adulte [[119](#)].

Les mutations du phénotype de Leyden sont regroupées dans une région du promoteur du facteur IX qui s'étend du nucléotide -34 au nucléotide +19, connue sous le nom de région spécifique de Leyden (LSR). La LSR normale est régulée par des facteurs de transcription tels que le facteur nucléaire hépatocytaire 4 (HNF4/LF-A1) et Ets1. L'hormone pubertaire qui provoque l'augmentation de ces facteurs de transcription semble être l'hormone de croissance, plutôt que les androgènes. Dans un cas instructif, un homme de 29 ans atteint d'une hémophilie B Leyden (taux de base de facteur IX de 1,2 unité internationale/ml) a développé une augmentation involontaire et spectaculaire des taux de facteur IX (à 10,8 unités internationales/ml) après avoir utilisé des stéroïdes anabolisants pour la musculation.

Contrairement aux patients présentant le phénotype de Leyden, ceux qui ont une mutation ponctuelle en position -26 du promoteur du facteur IX qui perturbe un élément sensible aux androgènes (hémophilie B Brandenburg) ne présentent pas d'amélioration des taux de facteur IX après la puberté [[16](#)].

5.2.4 Mutants protéiques dysfonctionnels

Tout comme les familles atteintes d'hémophilie A, certaines familles présentent des défauts antigéniques (matériel à réaction croisée positif, CRM+), dont la gravité clinique varie de mineure à sévère. Ces patients ont des niveaux antigéniques de facteur IX proches de la normale, mais ils ont des niveaux d'activité du facteur IX beaucoup plus faibles. Environ un tiers des cas font partie de ce groupe. On a décrit des mutations qui affectent le traitement post-traductionnel des protéines, la gamma carboxylation et la liaison aux lipides, la fonction du domaine EGF, l'activation du zymogène, ainsi que la reconnaissance du substrat et/ou l'activité enzymatique [[120](#)].

- Des défauts dans le traitement post-traductionnel empêchent le clivage du propeptide de 18 acides aminés du facteur IX dans le facteur IX Cambridge et le facteur IX Oxford [118].
- Dans le cas du facteur IX Chapel Hill, la première mutation du facteur IX caractérisée au niveau moléculaire, l'activation d'un zymogène est entravée en raison de la mutation empêchant le clivage efficace de la liaison Arg-Ala [121].
- Nombre de ces familles présentent des mutations ponctuelles affectant diverses régions du gène, allant de la région Gla à des défauts dans le domaine (catalytique) de type trypsine 180 à 182 et 390 à 397. Dans le cas du facteur IX de Vancouver, par exemple, le codon de l'isoleucine 397 (ATA) est remplacé par un codon de la thréonine (ACA). La liaison hydrogène entre le groupe hydroxyle de la chaîne latérale de la thréonine 397 et l'oxygène carbonyle du tryptophane 385 réduit la capacité du facteur IX Vancouver à lier le facteur X dans une configuration favorisant la catalyse [122].
- L'hémophilie Bm est une variante de l'hémophilie B qui se traduit par une protéine dysfonctionnelle, caractérisée par un temps de prothrombine prolongé lorsque le cerveau de bœuf, mais pas le cerveau humain, est utilisé comme source de thromboplastine. Le phénotype Bm est associé à des mutations au niveau des résidus 180, 181 ou 182 près de l'extrémité amino de la chaîne lourde et au niveau des résidus 311, 364, 368, 390, 396 ou 397 près du site de clivage bêta du facteur IX. La plupart ont une maladie cliniquement grave [123].

5.3 Corrélation génotype-phénotype

La corrélation génotype-phénotype dans l'hémophilie est complexe et dépend du type de mutation présent dans les gènes du facteur VIII ou du facteur IX (Figure 18). Ces mutations peuvent provoquer des phénotypes de gravité variable, allant de sévère à modéré, voire léger, en fonction du type de modification génétique. Les principaux types de mutations rencontrées sont [124]

- **Délétion** : Une délétion de séquence génétique conduit souvent à un décalage du cadre de lecture, entraînant une forme sévère d'hémophilie.
- **Insertion** : L'insertion d'une séquence dans l'exon ou l'intron provoque aussi un décalage du cadre de lecture, contribuant généralement à une hémophilie sévère.

- **Mutation ponctuelle** : Une substitution d'une seule base nucléotidique (par exemple, $G \rightarrow A$) peut entraîner une mutation ponctuelle, responsable soit d'un phénotype modéré, soit d'une forme plus mineure, selon sa localisation et son impact sur la fonction protéique.
- **Mutation faux-sens** : Dans ce type de mutation, un changement d'acide aminé (par exemple, $Cys \rightarrow Arg$) peut causer une hémophilie modérée. La sévérité dépend de l'importance de l'acide aminé pour la structure ou la fonction de la protéine.
- **Mutation non-sens** : Une substitution non-sens (ex. $Arg \rightarrow Stop$) produit un arrêt prématuré de la traduction, ce qui entraîne une protéine tronquée et souvent inactive, associée à un phénotype sévère.
- **Mutation de site d'épissage** : Les mutations au niveau des jonctions intron-exon, comme une substitution de la séquence $CTTCAG \rightarrow CTTCAA$, perturbent l'épissage et peuvent être associées à une hémophilie modérée ou mineure en fonction de l'effet sur le transcrit.

Chaque type de mutation a un effet différent sur la protéine codée, impactant ainsi la gravité de la maladie (Figure 18). Les mutations entraînant des altérations majeures dans la protéine fonctionnelle (comme les délétions et les mutations non-sens) sont généralement associées à des phénotypes sévères. Les mutations ponctuelles et les mutations de sites d'épissage peuvent produire des formes d'hémophilie plus modérées ou mineures, selon leur impact sur le cadre de lecture ou la fonction de la protéine [125].

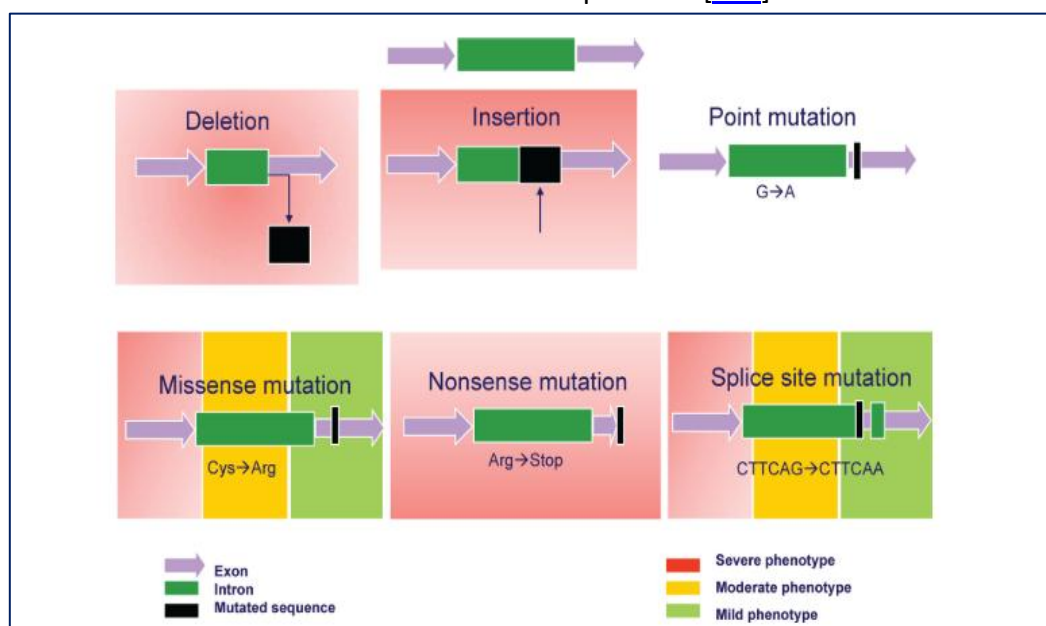


Figure 18 : Types de mutations et sévérité phénotypique dans l'hémophilie [125]

6 Physiopathologie de l'hémophilie

Le saignement dans l'hémophilie est dû à un défaut de la coagulation. L'hémostase primaire, avec formation du clou plaquettaire, se déroule normalement, mais la stabilisation de ce caillot plaquettaire par la fibrine est défectueuse à cause d'un défaut de génération de thrombine [126]. Le FVIII et le FIX sont centraux dans le processus de la coagulation sanguine, car ils sont nécessaires pour la génération suffisante et adéquate de thrombine lors de la phase de propagation [17].

Ainsi dans un plasma déficient en facteur VIII ou IX, l'activation de la coagulation se fait, mais d'une façon tardive, alors que celle des plaquettes est pratiquement normale.

L'hémophilie apparaît ainsi comme un défaut de génération de thrombine à la surface des plaquettes, conduisant à la génération plus lente d'un caillot de structure altérée [28]. De ce fait, « un hémophile ne saigne pas plus, mais plus longtemps ».

7 Manifestations cliniques

7.1 Présentation initiale

La plupart des patients sont diagnostiqués d'hémophilie en raison d'antécédents familiaux. Dans 25 % des cas, des épisodes de saignement surviennent avant le diagnostic, souvent non détectés à la naissance malgré un déficit en facteur VIII ou IX. Environ 3 à 5 % des nouveau-nés atteints d'hémophilie sévère développeront des hémorragies périnatales, notamment intracrâniennes, souvent après un traumatisme (Tableau 6). Ces hémorragies peuvent entraîner des complications graves telles que le retard psychomoteur ou la paralysie cérébrale. Les saignements précoces sont également fréquents chez 50 % des hémophiles non diagnostiqués, en particulier lors de la circoncision [127].

Les enfants développent généralement des symptômes d'hémophilie sévère dans les deux premières années de vie, souvent après des blessures ou des interventions. Les manifestations principales incluent des saignements anormaux, des ecchymoses et des hémarthroses (Tableau 6) [128]. Un diagnostic et un traitement précoces peuvent préserver les articulations.

Chez les patients atteints d'hémophilie modérée ou mineure, les symptômes apparaissent plus tard, parfois à l'âge adulte. Dans un tiers des cas, des épisodes hémorragiques surviennent seulement après un traumatisme ou une chirurgie.

Tableau 6 : Fréquence approximative des saignements selon les sites dans l'hémophilie [93]

Site de Saignement	Fréquence approximative, %
Hémarthrose	70-80
Plus fréquent dans les articulations avec mobilité : chevilles, genoux et coudes. Moins fréquent dans les articulations multiaxiales : épaules, poignets et hanches.	
Muscles	10-20
Autres saignements majeurs	5-10
SNC	< 5

7.2 Sites des hémorragies

Les épisodes hémorragiques augmentent avec l'âge et touchent principalement les articulations, les muscles et d'autres systèmes (Tableau 7). Les saignements peuvent se produire spontanément ou après des blessures minimes.

Tableau 7 : Sites hémorragiques dans l'hémophilie [93]

Grave	Potentiellement Mortel
Articulations (hémarthrose)	Intracrânien
Muscles, particulièrement dans les compartiments profonds (iliaque, mollet, avant-bras)	Cou/gorge
Muqueuses (bouche, gencives, nez, et tractus génito-urinaire)	Gastro-intestinal

7.2.1 Système nerveux central

Les hémorragies intracrâniennes (HIC) sont plus fréquentes chez les nouveau-nés, mais surviennent aussi chez les enfants et adultes. Elles peuvent être spontanées ou provoquer des symptômes après un traumatisme léger. Les HIC nécessitent une prise en charge rapide par des substituts de facteur de coagulation [129].

7.2.2 Hémarthrose

L'hémarthrose, fréquente chez les hémophiles sévères, est une manifestation douloureuse et débilitante, souvent localisée aux genoux, coudes ou chevilles. Elle peut entraîner des complications à long terme, notamment l'arthropathie hémophile. Un traitement précoce est essentiel pour éviter des lésions permanentes [17].

7.2.3 Muscles

Les hémorragies musculaires touchent souvent le quadriceps, l'iliopsoas et l'avant-bras. Des hématomes importants peuvent entraîner des syndromes de compartiment. Les hémorragies récurrentes peuvent entraîner des pseudo-tumeurs, identifiables par IRM [130].

7.2.4 Tête et cou

Les saignements au niveau de la tête et du cou, comme l'épistaxis et les saignements buccaux ou pharyngés, sont fréquents après des traumatismes mineurs. Ces saignements peuvent compromettre les voies respiratoires si non traités.

7.2.5 Tractus gastro-intestinal

Les saignements gastro-intestinaux, souvent dus à des lésions comme la gastrite ou les polypes, peuvent entraîner des douleurs abdominales ou du sang dans les selles. Un diagnostic précis est essentiel, souvent confirmé par une tomodensitométrie [131].

7.2.6 Appareil génito-urinaire

L'hématurie est fréquente, mais généralement bénigne. En cas d'obstruction urétérale, une intervention peut être nécessaire [132].

7.2.7 Hémorragie post-traumatique

Les hémorragies post-traumatiques peuvent être retardées, notamment après des chirurgies mineures. Des études ont suggéré un retard dans l'activation du facteur tissulaire (FT) pendant la guérison, ce qui pourrait expliquer ces saignements tardifs.

8 Diagnostic biologique

8.1 Bilan d'hémostase

8.1.1 Tests d'orientation

Les tests de dépistage généraux, c'est-à-dire le TCA et le TP, sont importants pour l'évaluation initiale en laboratoire des patients atteints de troubles de la coagulation.

8.1.1.1 Le temps de prothrombine

Il évalue les voies extrinsèques et communes de la coagulation. Il mesure l'activité des facteurs I, II, V, VII et X. On y ajoute le plasma pauvre en plaquettes (PPP), le calcium et la thromboplastine. Ensuite, on mesure le temps nécessaire à la formation complète du caillot. Dans l'hémophilie, le TP est à un niveau normal.

8.1.1.2 Le temps de céphaline activé

C'est un test fonctionnel qui évalue à la fois l'activité intrinsèque et l'activité de la voie commune de la cascade de la coagulation.

Un déficit en FVIII ou FIX peut être dépisté par un allongement isolé du TCA. Le profil typique compatible avec le diagnostic d'hémophilie est un allongement du TCA alors que le taux de prothrombine est normal [133].

Le seuil habituellement retenu pour définir un TCA normal est un rapport TCA malade/témoin $< 1,2$. L'allongement du TCA peut également être observé dans de nombreuses autres situations cliniques ou thérapeutiques (traitement anticoagulant, présence d'anticoagulant circulant). Par ailleurs, la sensibilité du TCA au dépistage de l'hémophilie est très variable selon la méthode utilisée ainsi qu'un résultat de TCA normal n'exclut pas le diagnostic [133].

Dans les hémophilies modérées et sévères, le TCA est nettement prolongé. Néanmoins, dans les cas mineurs, le TCA peut se situer dans les limites de la normale. Ce test est également plus sensible pour détecter le manque de FVIII, que le manque de FIX. Il est donc recommandé de doser les taux de facteurs VIII, IX même en l'absence d'allongement du TCA, si le contexte clinique le justifie. Compte tenu de la multiplicité des situations au cours desquelles le TCA est allongé, il appartient également au biologiste de définir une stratégie

d'exploration permettant de poser le diagnostic d'hémophilie de la façon la plus efficace possible [133].

8.1.1.3 Test de correction

Devant tout allongement de TCA, le biologiste doit réaliser un « test de correction », qui consiste à mélanger à parties égales du plasma du patient et d'un pool de plasmas normaux, cette épreuve est appelée TCA du mélange (M+T). Elle permet d'orienter soit vers un déficit en un facteur de coagulation ou vers la présence d'un anticoagulant circulant (ACC).

En présence d'un déficit en facteur, le TCA (M+T) est dit « corrigé », c'est-à-dire que la valeur obtenue est proche de celle du témoin. Tandis qu'en présence d'un anticoagulant circulant, le TCA (M+T) n'est pas corrigé, c'est-à-dire qu'il reste à une valeur éloignée de celle du témoin.

En pratique, la correction (ou la non-correction) du TCA est objectivée par le calcul de l'indice de Rosner.

8.1.2 Tests spécifiques

Le diagnostic biologique d'hémophilie repose sur le dosage de l'activité fonctionnelle du FVIII ou du FIX, un déficit (taux inférieur à 40 % soit 0,4 UI/ml de FVIII ou FIX) définit l'hémophilie A ou B [133].

8.1.2.1 Dosage fonctionnel

Le diagnostic d'une hémophilie A ou B repose sur la mise en évidence d'un déficit isolé en FAH. Le dosage fonctionnel du FAH peut être réalisé selon deux méthodes biologiques : une méthode dite " chronométrique " et une méthode dite " amidolytique " ou " chromogénique ". Ces deux méthodes sont très différentes et complémentaires.

- Méthode chronométrique

Le dosage chronométrique du FAH repose sur la mesure d'un TCA. Ce test est effectué sur le plasma du malade dilué mélangé à un plasma déficient en FAH. Il présente des performances variables, selon les réactifs utilisés. Outre les caractéristiques de l'activateur utilisé pour le TCA, la nature des phospholipides et le plasma déficient en FAH sont des paramètres déterminant dans les performances de l'analyse.

Ainsi, le principe principal du test FVIII : C/FIX:C est un système de test basé sur le TCA avec dilution de l'échantillon (patient ou plasma standard) dans un plasma déficient en FVIII/FIX, ce qui signifie que le processus de coagulation sera limité par la teneur en FVIII/FIX de l'échantillon. Le test est calibré avec un standard qui est traçable au standard international actuel du FVIII : C/FIX:C dans le plasma et les résultats sont exprimés en UI (voir FVIII : C ci-dessus). Les échantillons de sang veineux sont prélevés dans des tubes sous vide contenant 3,2 % de citrate comme additif anticoagulant [134].

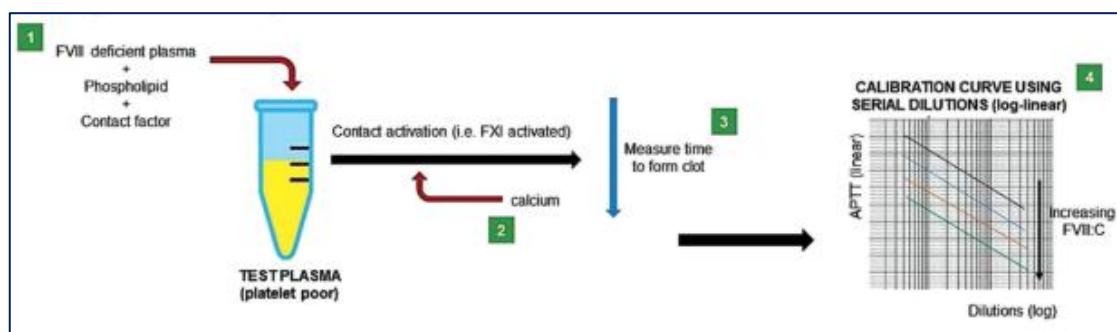


Figure 19 : Représentation schématique d'un dosage chromométrique du facteur VIII

- Méthode chromogénique

Ce sont des tests en deux étapes où le plasma à tester est ajouté à un mélange contenant les cofacteurs appropriés, FX, thrombine ou prothrombine, ions calcium et phospholipide (Figure 20).

Après incubation, la quantité de FX activé (FXa) générée est proportionnelle à la quantité de FVIII ou FIX fonctionnel dans l'échantillon. Le FXa est ensuite dosé dans la deuxième étape en utilisant un substrat chromogène (Figure 20) [135].

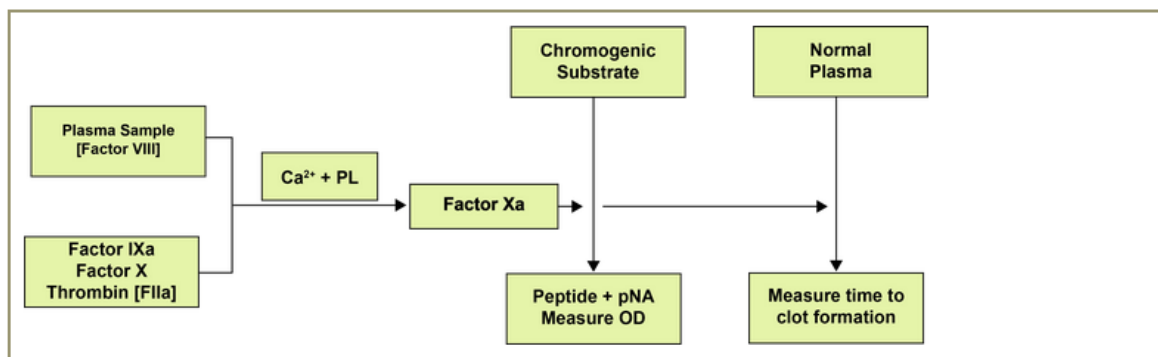


Figure 20: Dosage cinétique chromogénique du facteur VIII : principe et étapes [136]

- Interprétation

Les deux méthodes, chromométriques et chromogéniques, sont complémentaires et peuvent faire apparaître des discordances notamment dans les formes modérées et mineures d'hémophilie A (30 % des cas). La discordance la plus fréquemment observée est un taux de FVIII, au moins 2 fois supérieur par méthode chromométrique que par méthode chromogénique. Plus rarement (30 % des cas discordants), une discordance inverse peut être observée. L'activité du FVIII déterminée par méthode chromogénique semble la mieux corrélée aux phénotypes hémorragiques des patients, hémophiles modérés ou mineurs. Au moment du diagnostic de l'hémophilie A, il est donc intéressant de disposer de ces deux méthodes de dosage du FVIII.

Néanmoins, le développement des méthodes chromogéniques pour le dosage du FIX est à la fois plus récent et leur utilisation plus restreinte que pour le FVIII. Nous disposons donc de peu de données concernant l'analyse de ces discordances et par conséquent, sur l'intérêt de coupler les 2 méthodes au moment du diagnostic.

Quelle que soit la méthode de dosage, les résultats doivent être interprétés en fonction du contexte clinique, notamment un syndrome inflammatoire ou une grossesse peuvent masquer un déficit en FVIII. La déficience en FIX peut être observée dans les syndromes néphrotiques [137].

D'autres circonstances peuvent entraîner des variations et les tests doivent donc être répétés en cas de forte suspicion clinique [133].

8.1.2.2 Dosage antigénique

Il se fait par radio-immunologie ou en ELISA (Enzyme - Link- Immuno- Sorbent Assay). Il s'agit du dosage de la protéine circulante antigéniquement détectable [133].

Le dosage immunologique du FAH est également réalisable, mais peu fait en pratique courante. La méthode a été classiquement décrite pour différencier les déficits quantitatifs (Cross Reacting Material negative ou CRM-) des déficits qualitatifs (Cross Reacting Material positive ou CRM+). Actuellement, peu de laboratoires d'analyse réalisent ce dosage.

8.1.3 Test de génération de thrombine

Le test de génération de thrombine (TGT) évalue la capacité du plasma à produire de la thrombine après une activation in vitro de la coagulation, généralement induite par du facteur tissulaire ou un autre déclencheur. Contrairement aux tests de coagulation classiques tels que le temps de Quick (TQ) et le temps de céphaline activé (TCA), qui se concentrent principalement sur la phase initiale de la coagulation, le TGT offre une analyse plus complète en incluant les phases de propagation et de terminaison. Cette approche permet de mesurer la quantité totale de thrombine générée sur une période prolongée, souvent jusqu'à deux heures, fournissant ainsi une courbe détaillée avec des paramètres clés tels que le "lag-time", le "time to peak", le "peak" et l'aire sous la courbe (ETP) (Figure 20) [138].

Dans le contexte de l'hémophilie, en particulier l'hémophilie A, le TGT s'est révélé précieux pour évaluer la sévérité du phénotype hémorragique. Des études ont démontré une corrélation entre les résultats du TGT et l'intensité des saignements chez les patients hémophiles, suggérant que ce test pourrait aider à identifier des phénotypes moins hémorragiques au sein des formes sévères de la maladie [139].

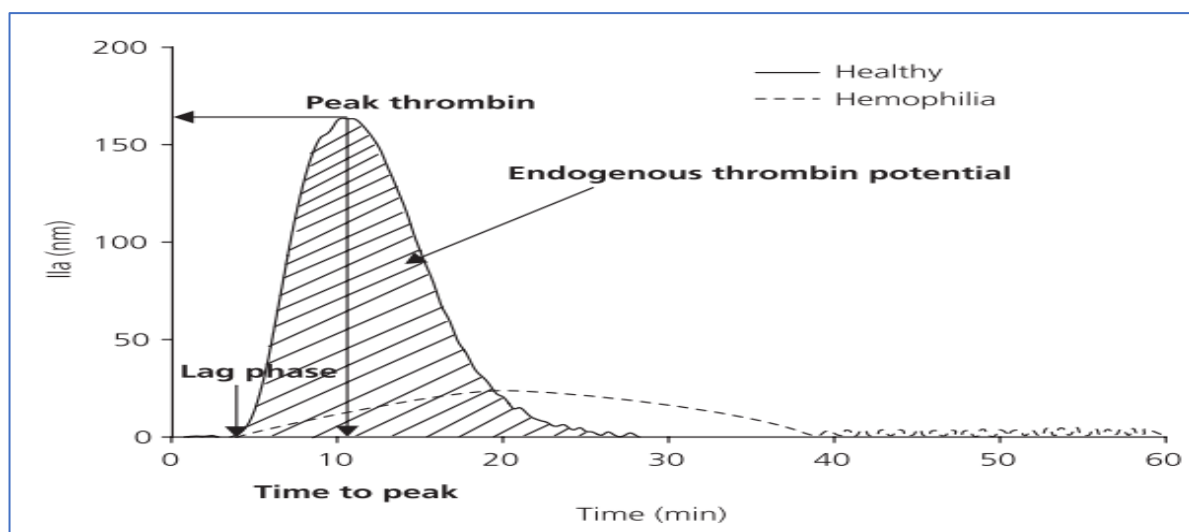


Figure 21 : Thrombin generation. Characteristic thrombin generation profiles from a healthy individual and a patient with severe hemophilia [111]

8.2 Diagnostic génétique

Le diagnostic génétique de l'hémophilie est essentiel pour comprendre la biologie de la maladie, confirmer le diagnostic, évaluer le risque de développement d'inhibiteurs et offrir des options de diagnostic prénatal. Il est recommandé de proposer une analyse génotypique à tous les patients atteints d'hémophilie [101].

Les avancées en génétique moléculaire ont permis l'intégration de technologies telles que la réaction en chaîne par polymérase (PCR) et le séquençage de nouvelle génération (NGS) dans les laboratoires de diagnostic. Ces méthodes permettent un dépistage complet des gènes F8 (hémophilie A) et F9 (hémophilie B) pour détecter des mutations telles que les inversions, délétions, duplications et insertions [93].

Chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, les inversions de l'intron 22 et de l'intron 1 du gène F8 sont les mutations les plus courantes, détectées respectivement chez environ 40 à 45 % et 1 à 6 % des cas. Ces inversions sont généralement recherchées en premier lieu, suivies d'un séquençage complet du gène si elles sont absentes. Pour l'hémophilie A modérée ou mineure, une analyse complète du gène F8 par séquençage est nécessaire en raison de l'absence de mutations récurrentes. Dans le cas de l'hémophilie B, l'analyse de séquence est effectuée sur les 8 exons du gène F9, incluant les régions intron-exon et le promoteur [140].

8.3 Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal s'inscrit dans le cadre d'un conseil génétique et concerne les couples dont la femme est possiblement conductrice d'une forme sévère d'hémophilie. La pratique du diagnostic prénatal d'hémophilie par ponction de sang fœtal au deuxième trimestre de la grossesse a été introduite en Angleterre en 1978. Il faut veiller à la non-contamination de l'échantillon sanguin par le liquide amniotique, qui peut activer le FVIII : C. Il est d'ailleurs préférable de doser aussi le FVIII : Ag.

Lorsque la mutation causale (de type inversion de l'intron 22 du gène du FVIII) a été identifiée dans la famille, il est possible de proposer aux couples un diagnostic prénatal précoce par étude de l'ADN recueilli par ponction des villosités trophoblastiques dès la dixième semaine d'aménorrhée.

Lorsque la mutation causale n'a pas été identifiée, la stratégie diffère selon qu'il s'agit d'une hémophilie avec antécédents familiaux ou d'une hémophilie sporadique. Dans le premier cas, si la femme conductrice est informative pour au moins un des marqueurs polymorphiques, un diagnostic prénatal par ADN trophoblastique peut être proposé.

Si la femme n'est informative pour aucun des polymorphismes testés et si le fœtus est de sexe masculin, la seule solution consiste à effectuer un prélèvement de sang fœtal à la 18^e semaine. Dans le deuxième cas, si la femme est informative pour au moins un marqueur, un diagnostic sur ADN trophoblastique peut être tenté à la 11^e semaine. Si le fœtus masculin a hérité du même allèle que l'hémophile, il faudra recourir à un prélèvement de sang fœtal pour éviter toute erreur liée au fait que la mère ne soit en fait pas conductrice [141].

8.4 Enquête familiale et conseil génétique

L'enquête familiale est indispensable pour l'identification des femmes à risque d'être conductrice et seule l'étude génétique permet la détermination du statut de conductrice. Elle nécessite au préalable l'identification de l'anomalie génétique délétère chez un hémophile de la famille ou une conductrice obligatoire. Elle permet de proposer aux femmes conductrices, dans les formes les plus sévères, dans l'éventualité d'une grossesse d'un fœtus de sexe masculin et selon leur souhait, de bénéficier d'un diagnostic prénatal. Cette enquête doit donc être réalisée dès que possible.

Un test génétique ne doit pas être proposé aux apparentées mineures asymptomatiques d'un patient (loi du 13/03/2008 article R1131-5 du CSP) sauf si elles débutent une activité sexuelle précoce ou si son résultat peut aider un autre membre de la famille dans la démarche diagnostique [133].

Toute prescription d'étude génétique découlant du diagnostic chez un patient (mère, sœurs, tante maternelle ou cousine maternelle) doit être effectuée dans le cadre d'une consultation de conseil génétique, en partenariat avec un CRH, CRC-MHC, CTH. Le conseil génétique doit être suivi d'un compte - rendu écrit adressé aux parents du patient mineur ou au patient adulte et, s'il y a lieu, au médecin adressant les parents ou le patient.

Le conseil génétique doit inclure :

La délivrance d'informations sur le mode de transmission, le risque pour les parents d'un patient d'avoir un autre garçon atteint, et le risque pour les sœurs du patient d'avoir des enfants atteints. La possibilité d'avoir recours au diagnostic prénatal ou au diagnostic préimplantatoire, le risque pour le couple ou futur couple d'un patient d'avoir un garçon atteint.

La remise du résultat génétique au patient ou ses parents s'accompagne de la recommandation de l'obligation qui leur est faite d'informer les membres de leur famille du risque de transmission d'une anomalie génétique responsable d'hémophilie et de la possibilité grâce à un test génétique de préciser ce risque (Selon les recommandations HAS françaises (Décret n°2013-527, 2013) sur l'information à la parentèle, appliquées faute de protocoles algériens spécifiques) [133]. En particulier, si une personne « ne souhaite pas transmettre elle-même l'information aux membres de sa famille potentiellement concernés, elle peut demander au médecin de porter à leur connaissance l'existence d'une information susceptible de les concerner ». Lorsqu'une anomalie génétique identifiée chez un patient est de signification clinique inconnue ou incertaine, les difficultés d'interprétation du résultat génétique doivent être exposées au patient ou aux parents du patient [133].

9 Diagnostic différentiel

9.1 Diagnostic différentiel de l'hémophilie A

Il est important de distinguer l'hémophilie A constitutionnelle (Tableau 8) :

- De l'hémophilie A acquise : le contexte est différent puisque ce diagnostic est réalisé chez un patient le plus souvent adulte et âgé présentant brutalement une symptomatologie hémorragique en général marqué, survenant chez un sujet indemne de toute pathologie hémorragique antérieure. Le déficit en FVIII est systématiquement associé à la présence d'un anticorps spécifique dirigé contre le FVIII (autoanticorps anti-FVIII) [142].

- De la maladie de Willebrand : l'anomalie est liée au facteur Willebrand. Le diagnostic est évoqué devant un déficit fonctionnel du VWF (VWF:RCo = activité cofacteur de la ristocétine ou autres méthodes de mesure de l'activité du VWF). Le taux antigénique (VWF : Ag) permet de distinguer les déficits quantitatifs des déficits qualitatifs. Une attention particulière doit être portée sur le type 2N caractérisé par un défaut de liaison facteur Willebrand au FVIII aboutissant à un déficit isolé en FVIII (d'où un rapport FVIII/VWF : Ag < 0,7). Le profil biologique d'une maladie de Willebrand de type 2N est très proche de celui d'une hémophilie A mineure, d'où la nécessité de mesurer systématiquement l'affinité du Facteur Willebrand pour le FVIII pour le Willebrand (VWF:FVIIIIB) afin de distinguer ces 2 pathologies en cas de suspicion chez un patient sans antécédent familial connu d'hémophilie [143].

Tableau 8 : Diagnostic différentiel de déficit en FVIII [144]

Diagnostic Possible	TP	TCA	TS	Plaquettes
Hémophilie A ou B	Normal	Prolongé	Normal	Normal
Maladie de Willebrand	Normal	Normal ou prolongé	Normal ou prolongé	Normal ou réduit
Hémophilie Acquis	Normal	Prolongé	Normal	Normal

- Du déficit combiné en Facteur V et FVIII : d'origine moléculaire différente (anomalie sur les protéines de transport des deux facteurs), cette pathologie est définie par un double déficit mineur en FVIII et FV. Le TCA et le TQ sont généralement allongés, mais de façon inconstante [133].

9.2 Diagnostic différentiel de l'hémophilie B

Il est important de distinguer l'hémophilie B constitutionnelle :

- Des déficits acquis combinés liés à une carence en vitamine K ou à une insuffisance hépatique - D'une hémophilie B acquise, très exceptionnelle compte tenu d'une structure et d'une biologie très différente de celle du FVIII et d'une immunogénicité très faible, en comparaison à celle du FVIII [133].

10 Complications tardives

Chez les patients atteints d'hémophilie A et B, trois complications tardives majeures peuvent survenir :

1. Destruction articulaire due aux hémarthroses, menant à diverses anomalies orthopédiques.
2. Transmission d'infections à diffusion hématogène.
3. Développement d'anticorps inhibiteurs.

10.1 Arthropathie hémophilique

L'arthropathie hémophilique évolue en trois phases : hémarthrose aiguë, synovite chronique et arthrite dégénérative. Les hémarthroses récurrentes provoquent un épaissement et une vascularisation anormale de la synoviale, entraînant une synovite proliférative qui distend l'articulation même en l'absence de saignement. Les structures périarticulaires affaiblies rendent les articulations plus susceptibles à de nouveaux saignements, ce qui conduit à une dégradation progressive du cartilage et de l'os (Figure 22).

Cela aboutit à l'arthropathie hémophilique chronique, caractérisée par une déminéralisation osseuse et une érosion articulaire [145].

Le terme "articulation cible" désigne une articulation subissant plusieurs épisodes de saignement en six mois, souvent les genoux, chevilles et coudes. L'IRM est plus précise que la radiographie pour évaluer l'état précoce de l'arthropathie, notamment grâce à des systèmes de notation spécialisés.

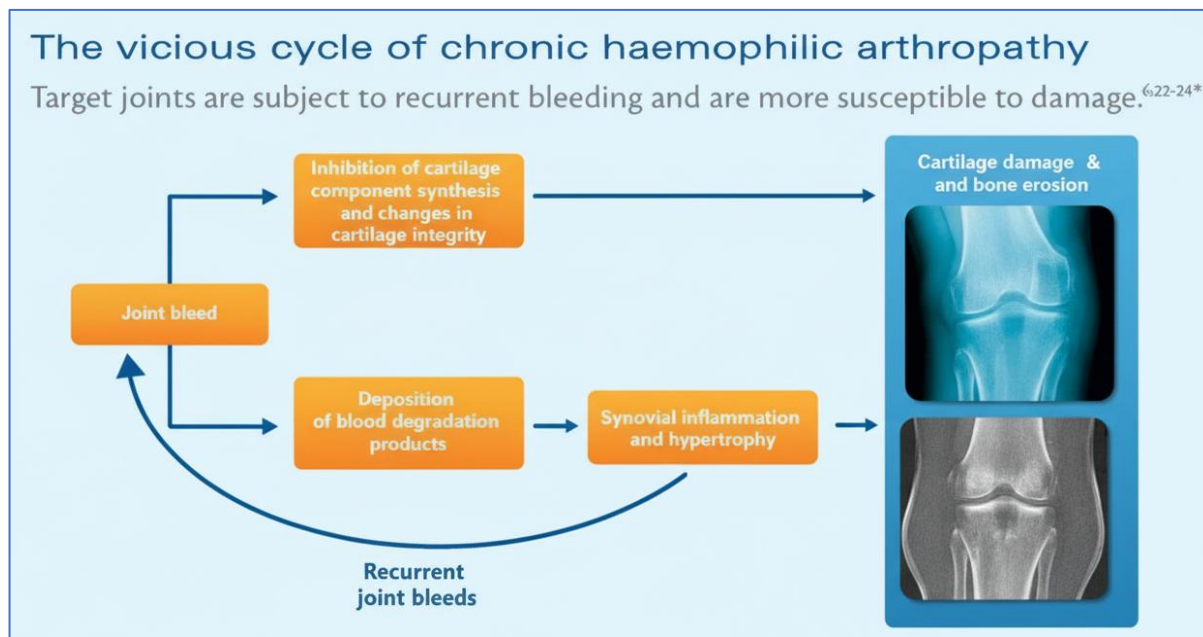


Figure 22 : Le cercle vicieux de l'arthropathie hémophilique chronique [145]

10.2 Infections

Dans les années 1980, les concentrés de facteurs plasmatiques étaient contaminés par des virus tels que le VIH et le VHC, entraînant des infections graves chez les patients hémophiles. Aujourd'hui, grâce à des mesures rigoureuses de sélection des donneurs, de dépistage du plasma et à l'intégration d'étapes virucides efficaces dans le processus de fabrication, ces risques ont été presque entièrement éliminés. De plus, l'utilisation de produits recombinants a considérablement réduit le risque de transmission virale [146, 147].

Malgré ces avancées, de nouveaux défis émergent avec les agents pathogènes résistants aux méthodes d'inactivation traditionnelles, tels que les prions et les virus non enveloppés.

- **Parvovirus B19** : Ce virus, présent mondialement, affiche une séroprévalence variant de 0,2 à 1,3 % chez les donneurs de sang aux États-Unis, en Europe et en Afrique, et de 25 à 40 % en Asie.

Le risque de transmission augmente lorsque les unités de sang sont regroupées pour produire des lots de concentrés de facteurs plasmatiques. Chez les enfants, l'infection par le B19 peut provoquer un érythème infectieux et, dans certains cas, une anémie chronique [148].

- **Prions** : Ces protéines infectieuses sont responsables de maladies neuro-dégénératives, telles que la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ). Malgré les progrès récents dans les méthodes de détection des prions, aucun test de dépistage universellement efficace n'a été développé. Actuellement, le risque est atténué en excluant le plasma de donneurs perçus à risque [149].

10.3 Développement d'inhibiteurs

Le développement d'anticorps inhibiteurs (principalement des IgG) qui bloquent le facteur de coagulation concerné est une complication significative. Ce phénomène affecte environ 25 % des patients atteints d'hémophilie A sévère et 3 à 5 % des patients atteints d'hémophilie B sévère. Les inhibiteurs compliquent la gestion des épisodes hémorragiques en réduisant l'efficacité des concentrés de facteurs et peuvent provoquer des réactions anaphylactiques, en particulier avec l'inhibiteur du facteur IX. Cette complication est moins fréquente chez les patients ayant une forme plus légère de la maladie.

La présence d'inhibiteurs est également associée à des retards de maturation, tels que des retards de l'âge osseux et du développement pubertaire, ainsi qu'une croissance réduite et des niveaux de testostérone plus bas.

CHAPITRE 3 : LES INHIBITEURS ANTI-FAH

Le développement d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) contre le FVIII ou le FIX est la complication la plus grave du traitement de l'hémophilie, car ils neutralisent l'activité pro coagulante du facteur de coagulation, rendant ainsi le traitement de substitution inefficace.

1 Épidémiologie

L'incidence cumulative du développement d'inhibiteurs est de 30 % chez les patients gravement atteints et d'environ 13 % chez les patients atteints d'hémophilie A non sévère [150]. Dans le cas de l'hémophilie B, le développement d'inhibiteurs est un événement rare, survenant chez 1,5 % à 3 % de tous les patients et de 9 à 23 % des patients sévères [151].

2 Caractéristiques des inhibiteurs

2.1 Isotypes et sous-classes

Dans l'hémophilie, les inhibiteurs apparaissent en réponse au traitement substitutif des facteurs de coagulation et sont essentiellement des immunoglobulines de type IgG. Ces anticorps neutralisent l'effet thérapeutique des facteurs administrés, comme le facteur VIII (FVIII) dans l'hémophilie A et le facteur IX (FIX) dans l'hémophilie B. Les inhibiteurs se divisent en différentes sous-classes d'immunoglobulines, chaque sous-classe jouant un rôle distinct dans le profil d'inhibition observé chez les patients.

2.1.1 Types de Sous-Classes et Leur Présence dans l'Hémophilie

Les inhibiteurs dirigés contre le FVIII et le FIX sont majoritairement de sous-classe IgG [152] avec une prévalence marquée des IgG1 et IgG4 [153]. Cette distribution des sous-classes semble refléter une réponse immunitaire spécifique aux traitements répétés, nécessaires pour maintenir une hémostase chez les patients hémophiles.

Sous-classes des inhibiteurs du FVIII :

- Les inhibiteurs du FVIII appartiennent principalement aux sous-classes IgG1 et IgG4.

- Bien que les anticorps IgG4 soient plus fréquemment associés à une inhibition fonctionnelle du FVIII, un nombre significatif de patients présente des anticorps IgG1 sans inhibition fonctionnelle.

Sous-classes des inhibiteurs du FIX : Les inhibiteurs du FIX sont également majoritairement de sous-classe IgG4, tandis que les autres sous-classes d'IgG sont présentes de façon moins courante.

2.1.2 Corrélation entre Sous-Classes et Inhibiteurs fonctionnels

- Les anticorps de sous-classe IgG4 montrent une plus forte corrélation avec l'inhibition fonctionnelle, surtout dans l'hémophilie A.
- Cette prédominance des IgG4 reste une zone d'investigation, car les mécanismes immunitaires exacts impliqués dans cette réponse spécifique sont encore à l'étude [154].

2.2 Cinétique des inhibiteurs

Les inhibiteurs du FVIII et du FIX se classent en deux types principaux selon leur cinétique (Figure 23), avec des distinctions spécifiques pour chaque facteur. Les inhibiteurs de type I inhibent complètement l'activité de leur cible (FVIII ou FIX) avec le temps, tandis que les inhibiteurs de type II entraînent une inactivation partielle.

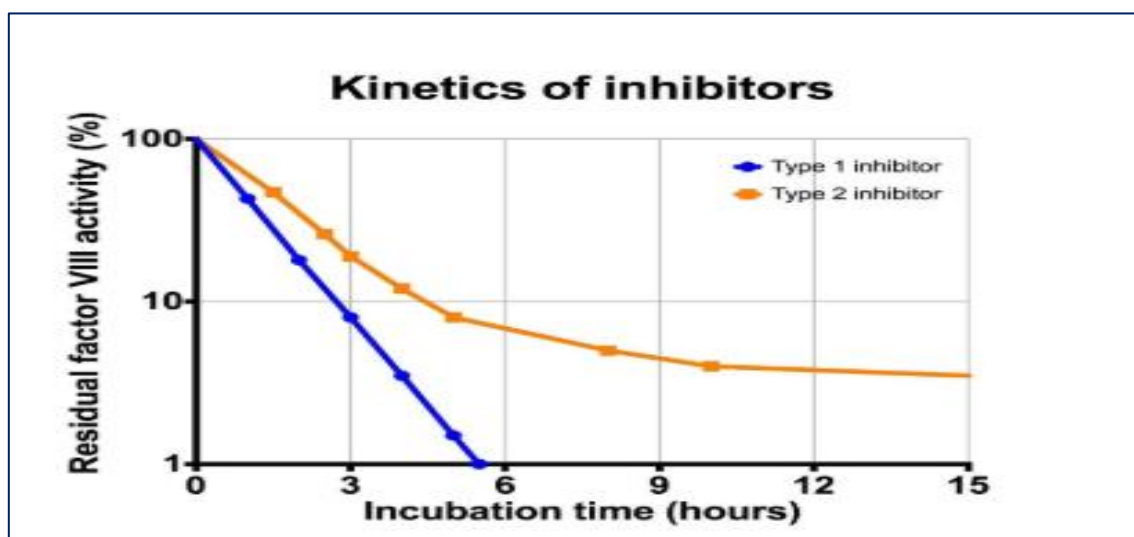


Figure 23 : Cinétique d'inhibition du facteur VIII : Comparaison des profils d'inhibition de type 1 et de type 2 [155]

2.2.1 Inhibiteurs de Type I

- **Neutralisation complète du FVIII :** Les inhibiteurs de type I inhibent totalement l'activité procoagulante du FVIII, ce qui signifie qu'aucune activité résiduelle de FVIII n'est mesurable en présence de ces anticorps [156].
- **Interaction avec des épitopes clés :** Ces anticorps se lient aux régions antigéniques essentielles du FVIII, ce qui bloque directement son action dans la cascade de coagulation.
- **Prévalence dans l'hémophilie :** Les inhibiteurs de type 1 sont le plus souvent observés chez les patients atteints d'hémophilie A sévère qui répondent aux perfusions de FVIII en produisant des titres élevés d'anticorps [156].

2.2.2 Inhibiteurs de Type II

- **Neutralisation partielle du FVIII :** Contrairement aux inhibiteurs de type I, les inhibiteurs de type II ne neutralisent que partiellement le FVIII. Une certaine activité résiduelle du FVIII peut être mesurée malgré la présence de ces anticorps [156].
- **Régions antigéniques non critiques :** Ces anticorps ciblent des épitopes moins essentiels pour l'activité coagulante, situés en dehors des régions cruciales du FVIII, ce qui explique leur inhibition partielle.
- **Effet du facteur von Willebrand (FVW) :** Les inhibiteurs de type II montrent une interaction compétitive avec le FVW, un facteur qui stabilise le FVIII dans le plasma. En présence de FVW, certains de ces anticorps peuvent imiter le comportement des inhibiteurs de type I en neutralisant davantage le FVIII. En son absence, ils reviennent généralement à une inhibition partielle, bien que certains inhibiteurs de type II maintiennent leur action même sans FVW [157].
- **Prévalence dans l'hémophilie :** les inhibiteurs de type 2 sont observés préférentiellement chez les patients atteints d'hémophilie A modérée ou mineure, chez les patients jamais traités auparavant (PUPs) présentant une réponse transitoire aux perfusions de FVIII, et chez les patients produisant des anticorps contre des molécules de FVIII altérées par les procédures de préparation [157].
- **Variabilité des Inhibiteurs de Type II :** La population des inhibiteurs de type II est considérée comme hétérogène, avec des caractéristiques d'inhibition qui varient d'un anticorps à l'autre. Certains inhibiteurs de type II n'inhibent le FVIII que lorsqu'il est

en interaction avec le FVW, tandis que d'autres conservent leur capacité d'inhibition en l'absence de ce facteur. Cette hétérogénéité rend difficile la distinction nette entre les comportements de type I et de type II, car certaines manifestations cliniques peuvent se chevaucher entre ces deux cinétiques.

3 Mécanisme immunologique de développement des inhibiteurs

Pour améliorer nos connaissances sur le développement des inhibiteurs dans l'hémophilie, il est nécessaire de comprendre l'interaction entre le système immunitaire et les FAH. Plusieurs données cliniques et expérimentales démontrent que la réponse anti-FAH est dépendante des lymphocytes T, comme l'observation de la disparition des inhibiteurs du FVIII chez les patients hémophiles infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), lorsque le nombre de lymphocytes T diminue.

La raison pour laquelle certains patients développent des inhibiteurs est mal comprise. L'incapacité à prédire le développement d'inhibiteurs peut refléter la complexité des interactions impliquées dans une réponse immunologique à une protéine étrangère.

La propension à développer un inhibiteur est probablement influencée par des variations congénitales ou acquises à de multiples étapes de cette cascade immunitaire cellulaire

3.1 Tolérance centrale pour la protéine déficiente

La tolérance permet de différencier le soi du non-soi (Figure 24), et en l'absence d'une quantité suffisante de protéines pour produire une tolérance, certains patients hémophiles en raison de leur mutation génétique ne sont pas en mesure d'éliminer les cellules T à haute affinité réagissant au FAH. Ces cellules T vont alors peupler les tissus périphériques reconnaîtront le facteur de coagulation perfusé comme un non-soi et peuvent induire le développement d'inhibiteurs.

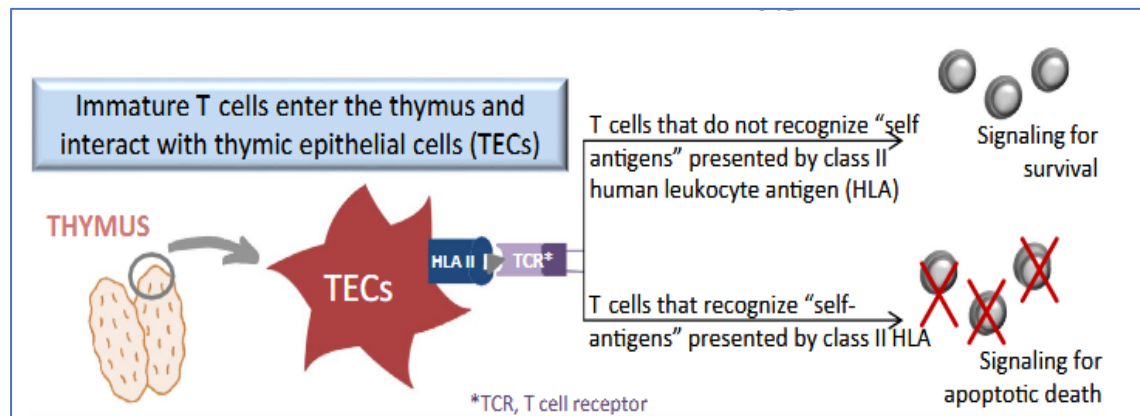


Figure 24 : Lien entre tolérance centrale et développement d'inhibiteurs chez les hémophiles [158]

3.2 Réponse primaire

La formation d'anticorps dirigés contre les facteurs VIII (FVIII) et IX (FIX) exogènes est un processus complexe dépendant des cellules T [159], impliquant plusieurs acteurs immunitaires. Ce mécanisme se déroule en plusieurs étapes :

1. Internalisation et traitement des antigènes [160] :

- Le facteur perfusé se lie à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA).
- Il est ensuite internalisé par endocytose et clivé par protéolyse dans la voie de traitement endocytaire.
- Des peptides de 13 à 18 acides aminés, contenant une séquence de liaison centrale de 7 à 10 résidus, se lient aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II.

2. Activation des lymphocytes T [161, 162] :

- Les complexes CMH-peptide sont transférés à la surface cellulaire pour interagir avec le récepteur des cellules T (TCR-CD3) sur les cellules T auxiliaires CD4+.
- Pour induire une réponse immunitaire efficace, l'interaction entre le complexe CMH-peptide et le TCR-CD3 doit être renforcée par des signaux de co-stimulation, principalement fournis par la liaison de CD80 (B7.1) et CD86 (B7.2) à CD28.
- Cette interaction entraîne la libération de cytokines, telles que l'IL-2, l'IL-4 et l'IL-5, qui stimulent la régulation positive d'autres molécules de surface sur les cellules B et T.

3. Prolifération et différenciation des cellules B [163] :

- Les interactions entre cellules T et B entraînent la prolifération des cellules B et leur différenciation en plasmocytes produisant des anticorps.
- Les cellules T migrent vers les follicules des cellules B, initiant une réponse humorale qui implique principalement les organes lymphoïdes secondaires.

4. Réponse humorale et formation de centres germinaux (CG) [163, 164] :

- Les cellules B naïves internalisent l'antigène via leur immunoglobuline membranaire (BCR) et présentent des complexes CMH de classe II/peptides aux cellules T activées.
- La synapse formée entre les cellules T et B déclenche une signalisation intracellulaire qui conduit à la différenciation des cellules B en plasmocytes à courte durée de vie, produisant des immunoglobulines M (IgM) ou des IgG de faible affinité.
- À la phase tardive, les cellules B activées interagissent avec les cellules T auxiliaires dans les follicules pour former des CG, favorisant la prolifération et l'accumulation d'hypermutations somatiques.

5. Mémoire immunitaire :

- Les réponses associées aux CG génèrent des cellules B à mémoire, capables de se différencier rapidement en cellules sécrétant des anticorps (ASC) lors d'une réexposition à l'antigène.

6. Anticorps anti-FVIII :

- Des anticorps anti-FVIII de faible affinité ont été documentés chez des donneurs sains, des patients non exposés au FVIII exogène et des patients négatifs aux inhibiteurs.
- La production de ces anticorps pourrait résulter de réponses extrafolliculaires précoces.
- En revanche, la présence d'IgG4 anti-FVIII de haute affinité chez les patients positifs aux inhibiteurs indique une différenciation des cellules B folliculaires, impliquant la formation de CG et l'aide de cellules T folliculaires spécifiques au FVIII.

3.3 Réponse secondaire

Les réponses primaires impliquent des cellules T et B naïves spécifiques du FAH, En revanche, les expositions ultérieures de l'organisme au FAH exogène recrutent les cellules B mémoires spécifiques du FVIII générées pendant la réponse immunitaire primaire (Figure 25).. Les cellules B mémoire sont capables de développer une réponse immunitaire plus rapide et plus forte contre le FVIII que les cellules B naïves, et leur recrutement conduit à la production d'anticorps neutralisants de haute affinité [160, 163].

Il est important de noter que la réponse immunitaire secondaire génère des plasmocytes à longue durée de vie qui sont susceptibles de migrer vers des niches spécifiques dans la moelle osseuse.

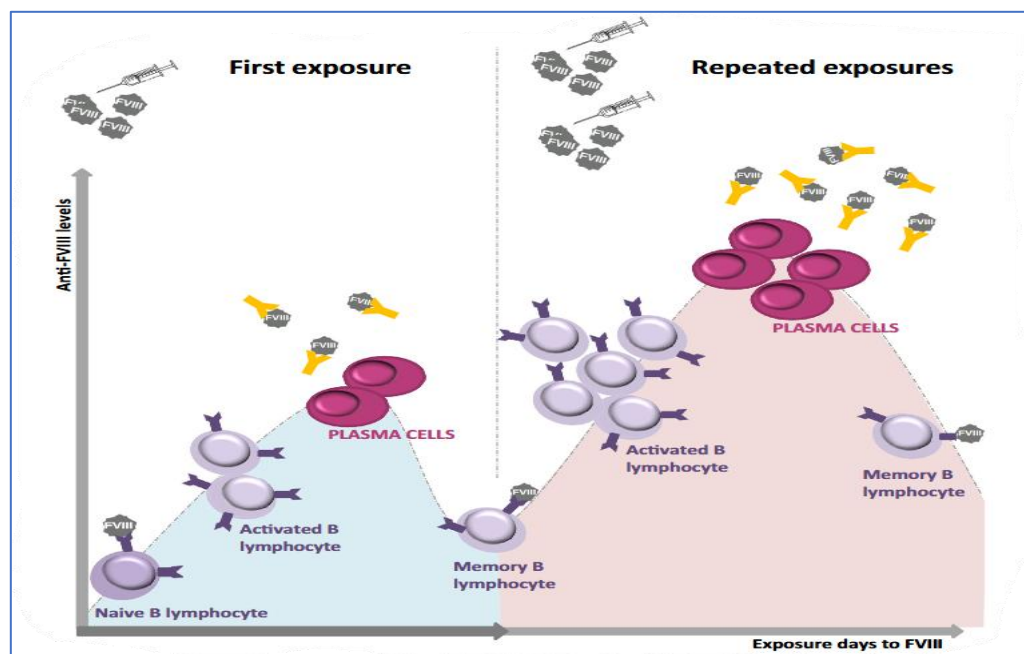


Figure 25 : Réponse immunitaire secondaire spécifique au facteur VIII [158]

4 Mécanisme d'action

4.1 Inhibiteur anti-FVIII

Les anticorps anti-FVIII présentent plusieurs mécanismes d'action en fonction de la localisation de leur épitope cible (Figure 26). Ces mécanismes incluent :

1. Altération de la liaison du FVIII à ses partenaires par encombrement stérique.
2. Augmentation de la clairance du FVIII.
3. Dégradation catalytique du FVIII.

Il est important de noter que les inhibiteurs sont polyclonaux, ce qui implique qu'un même patient peut présenter une diversité de mécanismes inhibiteurs.

De plus, Scandella et al. ont proposé le concept de "**propagation d'épitope**", où le profil épitopique évolue dans le temps, ce qui pourrait être associé à des changements dans les mécanismes d'inhibition.

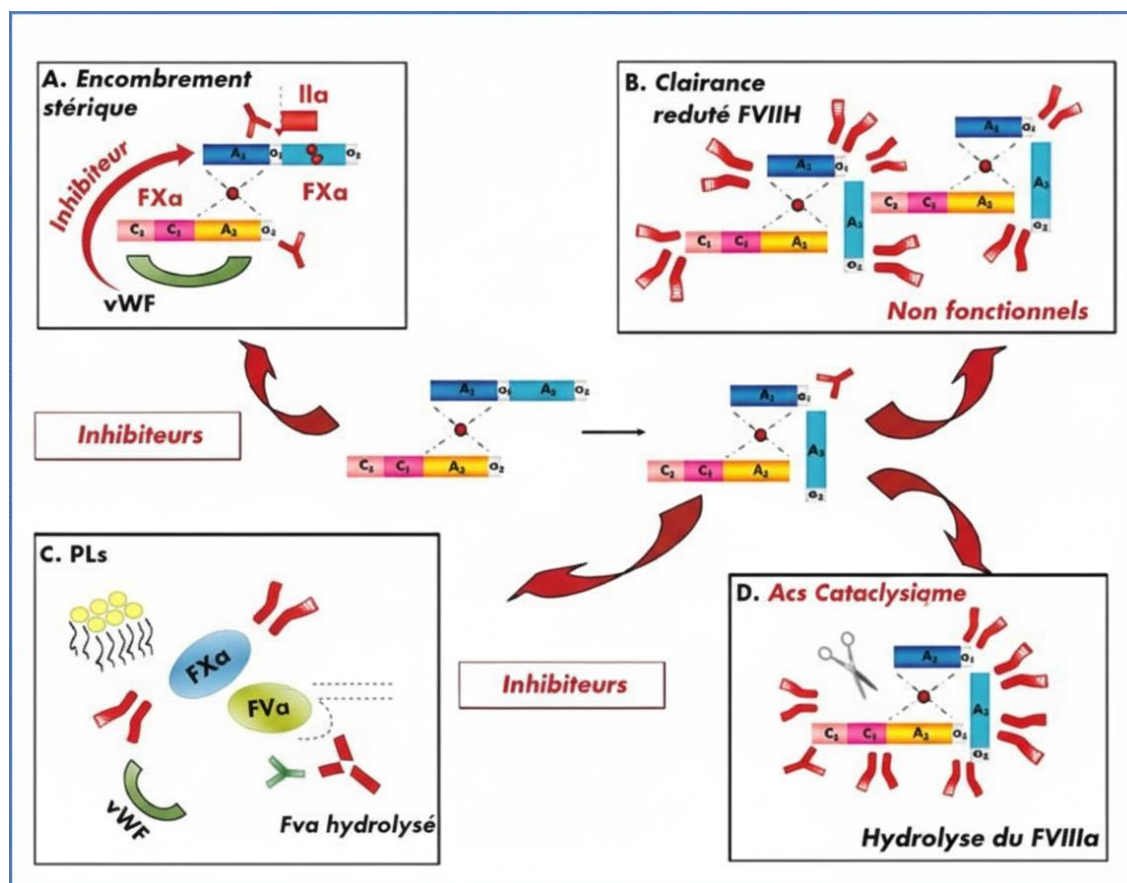


Figure 26 : Différents mécanismes d'inhibition de l'activité du facteur VIII par les anticorps [165]

4.1.1 Encombrement stérique

Les inhibiteurs peuvent bloquer la fonction procoagulante du FVIII en perturbant ses interactions avec ses partenaires, notamment les phospholipides (PL), le facteur von Willebrand (vWF), le facteur IX (FIX), ou le facteur X (FX). Selon des études, 68 % des anticorps inhibiteurs ciblent le domaine A2 et/ou le domaine C2, tandis que 3 % se dirigent vers le domaine A1 et 46 % vers la région acide a3 [166].

4.1.1.1 Inhibiteurs anti-A2

Ces inhibiteurs affectent les interactions entre le domaine A2 et le FIXa de manière non compétitive, ce qui empêche la formation d'un complexe FVIIIa/FIXa/PLs et FX inactif.

L'épitope le plus fréquemment reconnu par ces anticorps se situe dans la région 484-508, identifié par l'anticorps monoclonal 41.

En 2006, Ansong et al. ont précisé que l'épitope de l'anticorps R8B12 comprend les résidus 497-510 et 584-593, distinct de l'épitope 484-508 précédemment décrit. Healey et al. ont également identifié une classe d'anticorps anti-FVIII à double spécificité pour les domaines A1 et A3 chez des souris hémophiles, marquant une avancée significative dans la compréhension de la réponse immunitaire au FVIII [167].

4.1.1.2 Inhibiteurs du domaine C2

Les inhibiteurs anti-C2 présentent divers mécanismes d'inactivation (Fig. 4) :

Inhibition de l'interaction FVIIIa-FWV et liaison aux phospholipides : L'anticorps monoclonal humain Bo2C11 se lie à un épitope conformationnel dans le domaine C2, ayant une forte affinité pour le FVIII et pouvant entrer en compétition avec le FWV [168, 169].

Modification de l'interaction FVIIIa-FWV : L'anticorps ESH8, par exemple, ralentit la dissociation du FVIIIa du vWF, empêchant ainsi la liaison du FVIIIa aux PLs. Cela démontre l'impact des modifications conformationnelles induites par l'activation par la thrombine sur l'interaction FVIII-FWV [170].

Inhibiteurs anti-C2 "non classiques" : Certains anticorps modifient l'activation du FVIII par la thrombine ou le FXa sans inhiber directement la liaison FVIII-FWV. Des études ont montré que la réponse immunitaire anti-C2 est complexe, impliquant plusieurs groupes d'épitopes structuraux et fonctionnels.

4.1.1.3 Inhibiteurs du domaine anti-A3

Plusieurs observations suggèrent que les Abs du domaine anti-A3 neutralisent l'activité procoagulante du FVIII en empêchant son interaction avec FIXa (Figs. 3a et 4). Fijnvandraat et al. ont démontré qu'un alloanticorps inhibiteur humain ciblé sur la région 1778-1823 interférait avec la liaison du FIXa au FVIII LC. En effet, un épitope a été cartographié sur les résidus Lys1804-Lys1818 et Glu1811-Gln1820 du FVIII LC. La séquence chevauchante Glu1811-Lys1818 comprend les exigences minimales pour la liaison du FVIII à FIXa [171, 172].

4.1.1.4 Inhibiteurs anti-a1 et anti-a3

Les inhibiteurs ciblant la région acide a1 peuvent agir par deux voies :

Modification de l'activation ou de l'inactivation du FVIII, car a1 est adjacent à des sites de clivage reconnus par la thrombine ou le FXa [173].

Inhibition de l'interaction FVIII-FVW via le domaine a3, qui contient un site de liaison au FVW [174].

4.1.1.5 Inhibiteurs du domaine anti-C1

L'anticorps monoclonal humain Le2E9 a été isolé d'une lignée de lymphocytes B mémoire d'un patient atteint d'hémophilie A modérée [175], qui avait développé des IgG spécifiques du FVIII exogène. Cet anticorps présente plusieurs caractéristiques notables :

- **Inhibition partielle** de l'activité procoagulante du FVIII sauvage.
- **Blocage complet** de la liaison entre FVIII et vWF.
- **Aucune inhibition** du FVIII endogène chez le patient (porteur de la mutation Arg2150His).
- **Interaction** avec le domaine C1 du FVIII exogène.

L'inhibition de l'interaction FVIII-vWF est attribuée à la forte dissociation du complexe FVIII^{His2150}-vWF. Des études, comme celles de Gilbert et al., ont montré que l'affinité apparente de FIXa pour FVIIIa diminue sans la présence de membranes phospholipidiques. Le2E9 semble donc bloquer un site de liaison phospholipidique (PL) sur le domaine C1, interférant ainsi avec la liaison de FIXa au complexe tenase.

Hsu et al. ont également exploré le rôle du domaine C1 dans la fixation du FVIIIa aux plaquettes. Leur analyse a révélé que la liaison du fragment C1C2 aux plaquettes était moins forte que celle du fragment C2, avant et après l'administration du FVIII, suggérant que le domaine C1, en combinaison avec le FVIII LC, pourrait influencer l'affinité de liaison aux plaquettes. D'autres recherches sont nécessaires pour comprendre l'orientation de ce domaine par rapport à la membrane plaquettaire.

4.1.2 Hydrolyse catalytique

Dans des conditions physiologiques, le FVIII est inactivé par dissociation spontanée du domaine A2 et par clivage protéolytique par l'APC ou le FXa. Fait intéressant, certains anticorps anti-FVIII chez des patients avec inhibiteurs possèdent des activités enzymatiques qui hydrolysent la molécule de FVIII. Environ 50 % des patients positifs aux inhibiteurs présentent de tels anticorps, tandis que les IgG des donneurs sains n'affichent pas cette activité [176].

- **Corrélation** : Le taux d'hydrolyse du FVIII par ces anticorps est positivement corrélé avec l'activité de neutralisation du FVIII dans le plasma, mesurée par le test de Bethesda.
- **Impact du vWF** : Ce dernier ne neutralise que partiellement l'activité d'hydrolyse des anticorps anti-FVIII, indiquant une pertinence clinique des anticorps protéolytiques dans l'inactivation du FVIII in vivo [177].

4.1.3 Reconnaissance d'épitopes non fonctionnels

Le test de Bethesda identifie exclusivement les inhibiteurs du FVIII utilisant un mécanisme d'encombrement stérique pour neutraliser l'activité. Plusieurs anticorps anti-FVIII générés lors de la réponse allo-immune des patients reconnaissent des domaines non fonctionnels. Par exemple :

- **Anticorps ciblant le domaine B** : Ce domaine est absent dans le FVIII activé.
- **Anticorps dirigés contre les domaines A1 et C1** : Ces anticorps n'ont pas de partenaires de liaison identifiés dans le complexe tenase.

Ces anticorps peuvent diminuer la stabilité du FVIII et potentiellement accélérer sa clairance in vivo, même si leur présence n'est pas détectée dans les tests d'inhibiteurs. Cela suggère que des anticorps anti-FVIII non détectés peuvent contribuer à la réduction de la demi-vie du FVIII administré.

4.2 **Inhibiteur anti-FIX**

Les alloanticorps anti-FIX sont relativement rares, apparaissant chez 1 à 3 % des hémophiles B, avec une incidence plus élevée chez les cas sévères (9 à 23 %) [178]. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette faible incidence, notamment :

- **Taux circulant de FIX** : Une proportion plus élevée de patients ayant un taux détectable de FIX antigène par rapport à l'activité.
- **Immunogénicité** : Le FIX semble moins immunogène que le FVIII, possiblement en raison de sa taille et de ses similitudes avec d'autres facteurs vitamine K-dépendants.

La réponse immunitaire anti-FIX est souvent associée à des réactions allergiques sévères. Cette réponse est polyclonale, ciblant particulièrement les domaines GLA et sérine protéase. Les anticorps anti-FIX bloquent l'interaction nécessaire entre FIXa et FVIIIa pour l'activation du FX, en interférant avec les phospholipides ou la chaîne légère du FVIII [179].

5 Facteurs de risque

La recherche de facteurs de risque liés au développement d'inhibiteurs a mis en évidence que la réponse immunitaire anti-FVIII était une complication multifactorielle, impliquant à la fois des facteurs de risque génétiques et environnementaux (Figure 27).

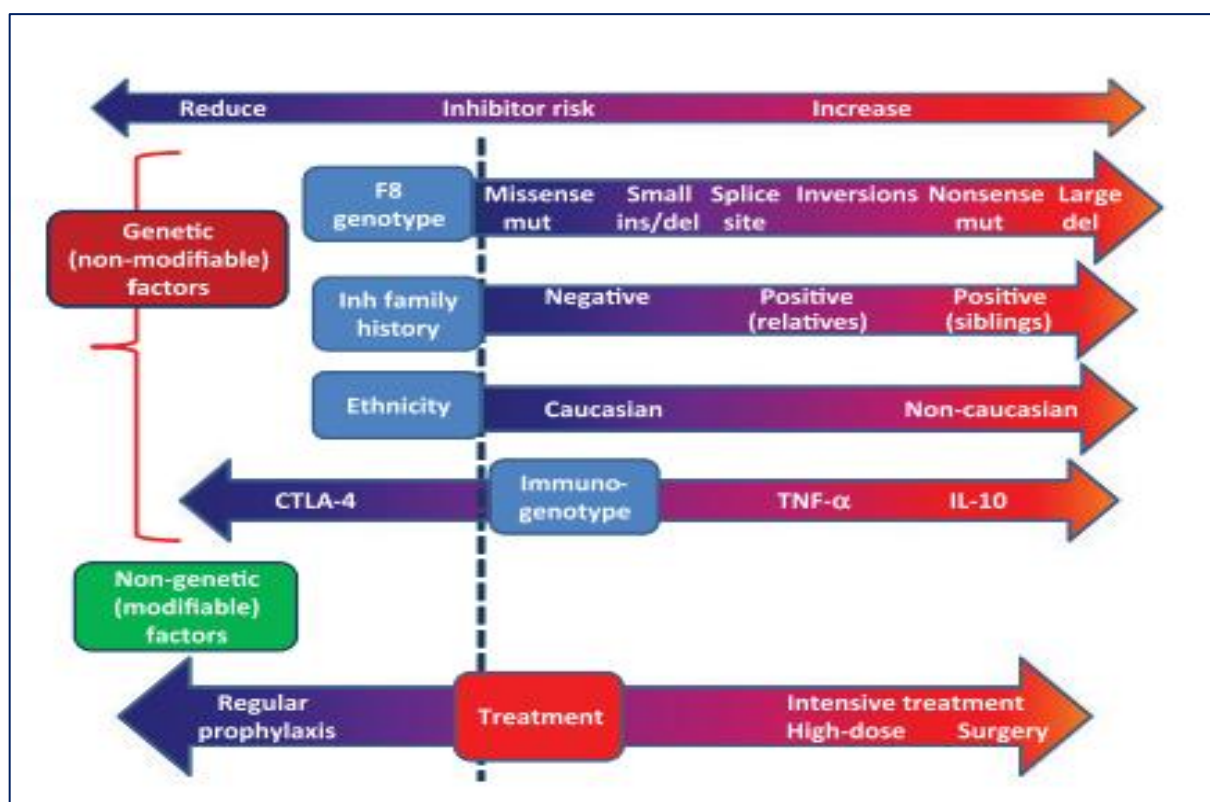


Figure 27 : Facteurs de risque génétiques et environnementaux associés au développement d'inhibiteurs [165]

5.1 Facteurs liés au patient

5.1.1 Type de l'hémophilie

L'apparition d'inhibiteurs est significativement plus fréquente dans l'hémophilie A que dans l'hémophilie B [165]. Le risque d'inhibiteurs est fortement lié à la sévérité de la maladie, avec une incidence plus élevée chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (activité du facteur VIII <1 %), atteignant 20 à 30 % [175]. Les patients atteints de formes graves présentent un risque environ quatre fois supérieur à ceux atteints de formes modérées ou mineures (Tableau 9) [180].

Tableau 9 : Incidence des inhibiteurs selon la sévérité de l'hémophilie

Sévérité de l'hémophilie	Incidence du développement d'inhibiteurs
Mineure à modérée	2 % - 8 %
Sévère	Jusqu'à 30 %

5.1.2 Âge du patient et date de début de traitement

Le développement des inhibiteurs présente deux pics d'incidence majeurs : chez les enfants de moins de 5 ans, avec un risque cumulé de 16 %, et chez les adultes de 60 ans et plus, atteignant jusqu'à 36 % à 75 ans. Chez les personnes âgées, des facteurs tels que la perte de tolérance immunitaire, l'exposition à des signaux de danger (chirurgies, thérapies intensives) et la dysrégulation immunitaire liée à l'âge jouent un rôle clé.

- Jeune âge au début du traitement

Plusieurs études ont établi que commencer la thérapie de remplacement à un âge précoce augmente le risque de formation d'inhibiteurs. Lorenzo et al. ont observé que l'incidence à 3 ans était de :

- 41 % chez les patients débutant leur traitement avant 6 mois,
- 29 % entre 6 et 12 mois,

- 12 % après 12 mois. Ces données ont été corroborées par van der Bom et al., confirmant que l'exposition précoce au FVIII, en particulier avant 6 mois, accroît le risque d'inhibiteurs à long terme [181].

- Facteurs influençant l'incidence selon l'âge

L'incidence des inhibiteurs est particulièrement élevée au cours des 6 premiers mois de vie et diminue progressivement avec l'âge au début du traitement. Par ailleurs :

- Les enfants traités très tôt sont souvent atteints de formes plus graves de la maladie, incluant des mutations sévères (par exemple, absence complète de FVIII), ce qui amplifie leur risque d'inhibiteurs.

- Les inhibiteurs apparaissent principalement entre les 10 et 50 premiers jours de traitement, bien que des cas soient possibles au-delà de 100 jours d'exposition.

- Risques tardifs

Les inhibiteurs sont rares après 200 jours de traitement. Par ailleurs, une tendance à un risque accru chez les enfants traités avant 11 mois n'a pas été confirmée après ajustement des facteurs génétiques [182].

5.1.3 Facteurs de risque génétique

Lorsqu'il existe un historique d'apparition d'inhibiteurs au sein de la famille d'un patient, le risque pour ce patient de développer un inhibiteur est multiplié par 3 [182]. Cette observation révèle l'importance des facteurs de risque génétiques dans l'apparition des inhibiteurs.

5.1.3.1 Le type de mutation

Il s'agit du facteur de risque génétique le plus largement étudié, et il semble clair que les mutations nulles, c'est-à-dire les mutations associées à l'absence d'antigène endogène circulant, confèrent un risque plus élevé de développement d'inhibiteurs que les défauts génétiques moins graves impliquant une protéine dysfonctionnelle codée et présente dans la circulation (Tableau 10).

Les mutations nulles se réfèrent principalement à de grandes délétions génétiques, des mutations non-sens et des aberrations intrachromosomiques, mais incluent également certaines mutations ponctuelles causant un décalage du cadre de lecture et un codon-stop subséquent [183, 184].

Dans une méta-analyse récente utilisant l'inversion 22 comme référence, les odds ratios regroupés pour les inhibiteurs chez les patients présentant de grandes délétions et des mutations non-sens étaient respectivement de 3,6 (intervalle de confiance à 95 % : 2,3–5,7) et 1,4 (1,1–1,8), tandis qu'ils étaient de 0,5 (0,4–0,6) et 0,3 (0,2–0,4) pour les petites délétions/insertions et les mutations faux-sens. Les risques associés aux inversions de l'intron 1 et aux mutations des sites d'épissage étaient similaires à ceux de l'inversion 22 [185].

La faible incidence des inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie B (généralement <5 %) a été attribuée à la fréquence relativement élevée de mutations ponctuelles à faible risque [186]. Cela est également vrai dans le cas des hémophilies A modérées et mineures, bien que certaines mutations faux-sens, comme Arg593Cys, aient été associées à un risque significatif d'inhibiteur cliniquement pertinent, à prendre en compte lors du traitement de ces patients par thérapie de remplacement [187].

Il est important de noter que des inhibiteurs peuvent également se développer chez des patients présentant des mutations à faible risque, et que tous les patients porteurs de mutations à haut risque ne développent pas d'inhibiteurs. De plus, les membres d'une même famille et des sujets non apparentés ayant le même type de mutation montrent un taux significatif de discordance, ce qui indique que des facteurs génétiques et non génétiques supplémentaires jouent un rôle important dans le résultat final de la réponse immunitaire [188].

Tableau 10 : Corrélation entre le type de mutation et le risque associé [189]

Risque	Types de mutations
Élevé	Grandes délétions (multiples exons), mutations non-sens (chaînes lourde et légère)
Intermédiaire	Grandes délétions (un exon), mutations non-sens, inversions d'introns
Faible	Petites délétions, mutations missense, mutations d'épissage

5.1.3.2 Le complexe majeur d'histocompatibilité

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), incluant les classes I, II et III (avec le locus TNF), joue un rôle central dans la réponse immunitaire, mais son lien avec le développement des inhibiteurs reste complexe.

Plusieurs études ont mis en évidence des associations entre certains allèles du CMH et la formation d'inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie A.

Classes I et II : des allèles spécifiques des classes I (A3, B7, C7) et II (DQA0102, DQB0602, DR15) ont été associés à un risque accru de formation d'inhibiteurs, avec des risques relatifs variant entre 1,9 et 4,0. À l'inverse, les allèles C2, DQA0103, DQB0603 et DR13 étaient associés à un risque plus faible, avec des valeurs de risque relatives comprises entre 0,1 et 0,2.

Ces résultats suggèrent une influence du CMH sur la formation des inhibiteurs, mais les associations restent relativement faibles, et des études supplémentaires sur de plus grandes cohortes sont nécessaires pour confirmer ces observations.

L'haplotype HLA a également été étudié pour son rôle potentiel dans le développement des inhibiteurs. Certains haplotypes, comme DRB115 et DQB10602, sont associés à un risque accru de formation d'inhibiteurs, tandis que d'autres, tels que DRB111 et DQB103, semblent offrir une protection [190, 191]. Ces données suggèrent que la combinaison spécifique d'allèles HLA pourrait influencer la susceptibilité à la formation d'inhibiteurs, bien que ces résultats nécessitent des confirmations à travers des cohortes plus larges et plus variées.

5.1.3.3 Les gènes de l'immunité

- Polymorphisme du gène d'IL10

L'interleukine-10 (IL-10) est une cytokine immunorégulatrice aux effets pléiotropiques, jouant un rôle clé dans la modulation de la réponse immunitaire. Elle inhibe la production de TNF- α , IL-1 α et IL-1 β , tout en stimulant la prolifération des cellules B et la production d'anticorps.

Des polymorphismes du gène IL-10 peuvent influencer la formation d'inhibiteurs. Un variant particulier de 134 pb dans la région promotrice du gène IL-10 (microsatellite CA, IL-10.G) a montré une forte association avec le développement d'inhibiteurs, comme l'a démontré l'étude de la cohorte MIBS (OR 4,4, IC à 95 % 2,1-9,5 ; $P < 0,001$). Bien que le mécanisme exact reste flou, il est possible que cet allèle soit lié à une sécrétion accrue d'IL-10, favorisant la formation de clones B spécifiques et la production d'anticorps dirigés contre le FVIII/FIX [192].

- Polymorphisme du gène TNFa

Le TNF- α , une cytokine pro-inflammatoire, joue un rôle crucial dans la régulation de la réponse immunitaire. Des polymorphismes du gène du TNF- α ont été associés à un risque plus élevé de formation d'inhibiteurs, probablement en augmentant la production de cette cytokine et, ainsi, en favorisant la formation d'anticorps anti-facteur VIII [193]. Cette association souligne l'importance des mécanismes inflammatoires dans la réponse immunitaire des patients hémophiles [194].

- Polymorphisme du gène CTLA4

Parmi les autres gènes polymorphes souvent suggérés comme influençant le risque d'inhibiteur, le CTLA-4 est un récepteur principalement exprimé sur les cellules T activées, capable de médiatiser une régulation négative de l'activité des cellules T. Le blocage de ce récepteur par des immunoglobulines a été montré pour éradiquer la réponse immunitaire chez des souris [195].

5.1.3.4 Origine ethnique

L'origine ethnique influence significativement le risque de développer des inhibiteurs chez les patients hémophiles, avec des différences notables entre les populations.

Les études montrent que les patients afro-américains, latino-américains et noirs ont un risque accru de développement d'inhibiteurs comparativement aux patients blancs.

Par exemple, dans l'étude MIBS, l'incidence des inhibiteurs était de 27,4 % chez les blancs et de 55,6 % chez les noirs. Cette tendance est confirmée par d'autres études, comme celle de Frère de Malmö, où les taux d'incidence variaient de 27 % chez les Blancs à 56 % chez les Noirs [188].

Les variations génétiques, notamment les polymorphismes dans le gène du facteur VIII, peuvent expliquer une partie de ces différences. Ces variations influencent la réponse immunitaire du corps aux traitements recombinants [196].

Les produits de facteur VIII recombinant (comme Kogenate et Recombinate) sont principalement adaptés aux haplotypes H1 et H2, qui sont plus courants chez les patients blancs.

Cependant, les patients noirs possèdent souvent des haplotypes différents (H3, H4, H5), ce qui peut entraîner une réponse immunitaire plus forte et un risque accru d'inhibiteurs.

5.1.3.5 Antécédents familiaux

Les antécédents familiaux jouent un rôle crucial dans le développement des inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie, en particulier dans les cas où un membre de la famille a déjà présenté de tels inhibiteurs. Des études montrent que le risque de développer des inhibiteurs est multiplié par 3,2 si un membre de la famille présente un antécédent d'inhibiteurs [196].

Cette susceptibilité génétique est liée à des facteurs complexes, et bien que l'absence de concordance parfaite entre frères et sœurs suggère que d'autres éléments influencent ce risque, les antécédents familiaux demeurent un facteur significatif dans le pronostic.

5.2 Facteurs liés au traitement

5.2.1 Intensité et modalité du traitement

L'âge du patient au moment de la première perfusion a été proposé comme facteur de risque. Une première étude a ainsi montré que le risque de développer des inhibiteurs est 3 fois plus élevé lorsque le patient est traité avant l'âge de 6 mois qu'après 12 mois [181]. Depuis, des études ont contredit cette observation [197] qui était biaisée par une différence d'intensité de traitement en fonction de l'âge des patients. L'intensité du traitement a en effet été proposée comme facteur de risque. Plusieurs études cliniques ont démontré que des traitements intensifs continus d'une durée supérieure à 5 jours sont associés à un risque 2 à 3 fois plus élevé de développer des inhibiteurs [197, 198]. La modalité du traitement selon l'administration de FVIII thérapeutique à la demande ou en prophylaxie a également été proposée comme facteur de risque. En effet, la théorie selon laquelle un antigène thérapeutique exogène induirait une réponse immunitaire par sa présence discontinue [199] pourrait expliquer la prévalence plus faible d'inhibiteurs observée chez les patients traités en prophylaxie [200]. Certaines situations peuvent comporter un risque accru de voir apparaître un inhibiteur.

L'incidence des inhibiteurs serait plus élevée en cas de première administration précoce de FVIII. L'âge à la première exposition serait donc crucial, mais cette donnée est à nuancer, car elle n'a pas été confirmée lors de plusieurs études. Les modalités d'injections ont également été incriminées : en effet, la prophylaxie serait associée à un risque plus faible que l'administration des traitements à la demande. Le passage de l'utilisation d'un produit de pureté intermédiaire vers un produit de haute pureté ; l'exposition à une multiplicité de produits ; la combinaison d'un changement de produit, d'un traitement intensif administré en particulier lors d'une intervention chirurgicale, d'une administration en perfusion continue pourraient revêtir un risque particulier.

5.2.2 La source de FAH thérapeutique

Les produits de FVIII purifié sont devenus disponibles dans les années 1970, suivis des produits recombinants dans les années 1990. L'évaluation rétrospective de l'incidence des inhibiteurs chez les patients traités avec des concentrés de FVIII a suggéré un risque accru d'inhibiteurs avec les produits récents. Cette immunogénicité accrue pourrait être due à des altérations des modifications post-traductionnelles du FVIII et à une réduction de la liaison avec le facteur de von Willebrand [201, 202]. Cependant, cette hypothèse a été contestée par plusieurs études révisées et une méta-analyse qui n'ont pas montré de différence significative dans tous les cas [203, 204].

La question du type de concentré utilisé, recombinant ou dérivé du plasma, reste un point de débat majeur. Certaines analyses ont révélé une augmentation significative des inhibiteurs après l'introduction de concentrés plasmatiques modifiés, en particulier avec des changements dans le mode d'inactivation virale. En 1990, l'introduction d'un concentré de FVIII plasmatique de pureté intermédiaire aux Pays-Bas et en Belgique a provoqué une forte augmentation des inhibiteurs chez des patients précédemment traités sans inhibiteurs. Ce phénomène a été observé à nouveau en 1995 après l'introduction d'un concentré de FVIII plasmatique avec une double inactivation virale (chauffage à sec et pasteurisation) en Belgique et en Allemagne [202, 205].

Les caractéristiques des inhibiteurs observés dans ces cas incluent :

- Apparition chez des patients traités depuis longtemps (PTPs), après plusieurs mois sans inhibiteurs.

- **Délai d'apparition tardif**, généralement après 100 à 150 jours de traitement.
- **Titres d'inhibiteurs élevés**, affectant la réponse thérapeutique.
- **Disparition rapide des inhibiteurs** après remplacement du concentré de FVIII incriminé par un autre produit.

En revanche, l'apparition d'inhibiteurs chez des patients non traités auparavant (PUPs) est plus complexe. Elle dépend non seulement du type de produit administré, mais aussi d'autres facteurs de risque, y compris des facteurs génétiques. Bien que certains suggèrent que les produits recombinants ont un risque plus élevé d'immunogénicité, des recherches ont montré que les modifications post-traductionnelles du FVIII recombinant, produit par des cellules de hamster, pourraient le rendre plus immunogène que le FVIII natif contenu dans les produits dérivés du plasma [206, 207].

Par ailleurs, des protéines plasmatiques présentes dans le FVIII dérivé du plasma, telles que le facteur de von Willebrand, pourraient moduler la réponse immunitaire et réduire le risque de développement d'inhibiteurs. De plus, des cytokines comme le TGF- β et l'IL-10, présentes dans ces concentrés, ont été suspectées de jouer un rôle dans cette modulation [208, 209].

Bien que certaines études montrent un risque plus élevé d'inhibiteurs avec les produits recombinants par rapport aux produits dérivés du plasma, la situation reste complexe. Des facteurs supplémentaires, tels que des éléments génétiques et des caractéristiques spécifiques des patients, influencent probablement cette immunogénicité.

5.2.3 Changement de produit

Dans une revue systématique, l'incidence cumulative des inhibiteurs était plus élevée dans les rapports où les patients utilisaient plusieurs produits dérivés du plasma que dans les cohortes où les patients utilisaient un seul produit dérivé du plasma. Cela suggère que le passage à un autre produit FVIII augmente le risque de développement d'inhibiteurs. Cependant, dans l'étude CANAL, le risque de développement d'inhibiteurs n'a pas augmenté après le passage à un autre produit FVIII (RR ajusté, 0,9 ; IC à 95 %, 0,6 à 1,6) [210]. Ces résultats sont conformes à ceux de Baglin et Beacham. 73 Chez 73 patients hémophiles, le RC observé pour le développement d'inhibiteurs après un changement de produit par rapport à l'absence de changement était de 0,4 (IC à 95 %, 0,1 à 2,1) [211].

6 Présentation clinique

Les manifestations cliniques des anticorps anti-FAH chez les patients atteints d'hémophilie dépendent en partie de la sévérité de la maladie. En général, l'inhibiteur n'entraîne pas une augmentation marquée de la fréquence des événements hémorragiques, sauf lorsqu'un patient présentant une déficience modérée ou mineure passe à un état plus grave en raison du développement de l'inhibiteur. Cependant, les patients présentant des inhibiteurs ont plus de difficultés à obtenir l'hémostase et ont tendance à avoir plus de complications musculo-squelettiques ; dans ce contexte, la fréquence des saignements peut augmenter en raison de la présence de synovites aiguës et chroniques.

Les inhibiteurs rendent le traitement des épisodes hémorragiques plus difficile. Ainsi, un inhibiteur doit être suspecté lorsqu'un épisode hémorragique est réfractaire au traitement habituel, en particulier chez les patients atteints d'hémophilie sévère.

D'autre part, des épisodes hémorragiques peuvent être induits chez des patients atteints d'une maladie mineure à modérée si l'inhibiteur provoque une chute des taux de facteur VIII, faisant passer le patient à un phénotype plus sévère.

7 Méthode d'étude des inhibiteurs

7.1 Test chromométrique

7.1.1 Méthode de Kasper ou Béthesda

L'activité neutralisante des anticorps anti-FVIII du plasma est mesurée par la méthode de Kasper [212]. Afin de neutraliser l'activité anti-FVIII présente dans le plasma des sujets ayant développé des anticorps anti-FVIII, le FVIII exogène est détruit par chauffage 1 h à 56 °C, avant de déterminer l'activité anti-FVIII. Le plasma ou les anticorps anti-FVIII immunopurifiés sont incubés avec un volume égal de pool de plasma citraté humain. Un contrôle est réalisé en incubant à parts égales un volume de pool de plasma citraté humain et un volume de tampon Owren Koller 0,05 M pH 7,3. Les mélanges ont été incubés 2 h à 37 °C. L'activité du FVIII est déterminée par méthode chromométrique en incubant à parts égales un volume de céphaline et de Kaolin (5 mg/ml), un volume de plasma exempt de FVIII et différentes dilutions de la solution à doser (Figure 28).

Le temps de formation du caillot de 4 dilutions en série (1/20 ème à 1/160 ème) du pool de plasmas de référence a été comparé à celui des différentes dilutions des échantillons à tester. Le titre en unités Béthesda (UB) est défini comme l'inverse de la dilution donnant 50 % de FVIII résiduel [212].

7.1.2 Méthode de Nijmegen

Pour pallier le manque de sensibilité et de spécificité de la méthode pour les anticorps faibles, la méthode de Nijmegen dérivée de la méthode Bethesda a été introduite en 1995. Cette méthode comporte deux différences par rapport à la méthode Béthesda : le maintien à pH 7,4 du mélange et du contrôle (pour éviter la diminution du F VIII : C liée à la baisse de pH au cours de l'incubation), l'utilisation d'un plasma déficient en F VIII comme contrôle au lieu de tampon pour égaliser les concentrations protéiques (Figure 28). L'utilisation de la variante dite Nijmegen semble ainsi réduire la fréquence des anticorps de faible titre, probablement non spécifiques [213].

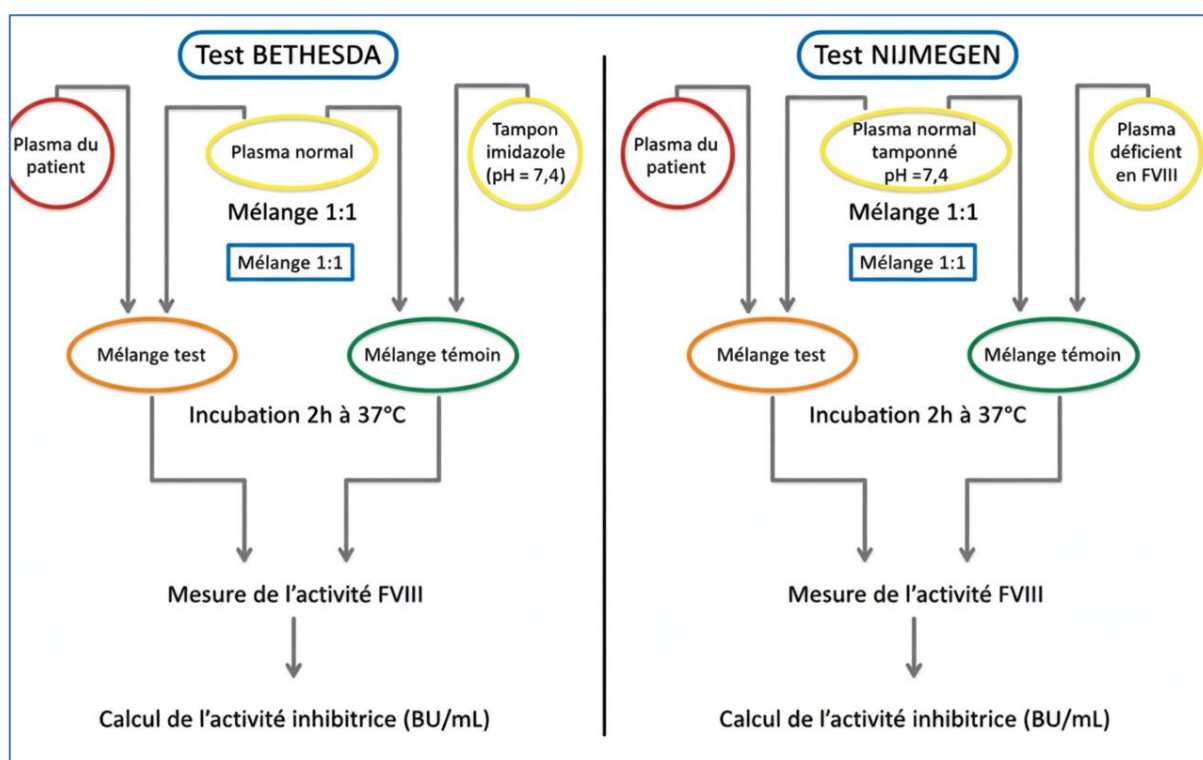


Figure 28 : Méthode de détection et de titrage des anticorps anti-FVIII par les méthodes Bethesda et Nijmegen [213]

7.2 Test chromogénique

Les tests d'inhibiteurs utilisant des dosages de facteurs dont le point final est la formation du caillot ont certaines limites. La formation d'un caillot de fibrine dépend de nombreuses variables et peut être inhibée par l'héparine non fractionnée (HNF) des cathéters centraux ou des ports [214], LA et les inhibiteurs non spécifiques de la coagulation courants chez les enfants. Il est souvent difficile de distinguer cette inhibition de la coagulation d'un véritable inhibiteur de facteur. Comme les tests pour le FVIII utilisant des substrats chromogènes ont un point final plus spécifique, le clivage du facteur Xa, leur utilisation dans les tests d'inhibiteurs a été proposée par Blanco et al. Les tests de facteurs chromogènes ont également l'avantage d'une précision accrue. Un test chromogène de Bethesda (CBA), identique au CDC-NBA sauf pour l'utilisation d'un test de facteur chromogène pour mesurer le point final du FVIII, a été décrit.

L'utilisation des tests chromogènes FIX pour la recherche d'inhibiteurs a été limitée. Aucun réactif commercial pour le dosage chromogène du FIX n'a été approuvé pour une utilisation clinique par la Food and Drug Administration (FDA) américaine. Une analyse chromogène du FIX a été utilisée pour déterminer qu'un patient atteint d'hémophilie B avait un LA plutôt qu'un inhibiteur spécifique du FIX [215].

Bien qu'ils soient souvent perçus comme étant plus coûteux que les tests de coagulation, les tests chromogènes utilisés dans les analyses d'inhibiteurs peuvent réduire le nombre de résultats faussement positifs et donc le besoin de tests supplémentaires, ainsi que le suivi du patient. La modification des kits de tests chromogéniques par des changements d'emballage ou la validation de la capacité à congeler les réactifs peut produire des coûts de dosage égaux ou inférieurs au coût des réactifs de coagulation [216].

7.3 Test immunologique

Les méthodes mises au point pour détecter les anticorps dirigés contre le FVIII et le FIX comprennent le test immuno-enzymatique (ELISA), le test d'immunoprécipitation (IP), le test immunofluorescent (FLI) et le test de résonance plasmonique de surface. Parce qu'elles mesurent à la fois les anticorps inhibiteurs et non inhibiteurs, elles ne sont pas équivalentes au test de résonance plasmonique de surface et ne peuvent pas se substituer aux tests d'inhibiteurs fonctionnels [217].

Ils peuvent être utilisés pour sélectionner les échantillons qui nécessitent des tests d'inhibiteurs ou pour confirmer la présence d'anticorps spécifiques. Ils sont beaucoup plus sensibles que les tests fonctionnels, le FLI étant capable de détecter les inhibiteurs du FVIII dilués à 0,03 NBU. Une ELISA mesurant la liaison des anticorps IgG au FVIII immobilisé sur une surface en plastique est disponible dans le commerce. Le FLI mesure la liaison des anticorps au FVIII ou au FIX immobilisé sur des billes fluorescentes. Sa capacité multiplex permet d'évaluer le profil des sous-classes d'immunoglobulines de l'anti-FVIII ou de l'anti-FIX en un seul test. Comme indiqué ci-dessus, la présence d'un inhibiteur fonctionnel du FVIII est corrélée avec des anticorps anti-FVIII de sous-classe IgG4. Les anticorps IgG1 sont présents aussi bien chez les patients négatifs aux inhibiteurs que chez les patients positifs aux inhibiteurs ; des preuves préliminaires suggèrent qu'ils apparaissent plus tôt et peuvent être prédictifs du développement ultérieur d'inhibiteurs dans l'AH, et qu'ils restent présents lorsque les inhibiteurs à titre élevé diminuent. Le test commercial ELISA anti-FVIII a également détecté des anticorps chez certains patients non hémophiles atteints de LA, bien que la sous-classe IgG n'ait pas été signalée. Les inhibiteurs du FIX ont également été associés à la présence d'anticorps anti-FIX de sous-classe IgG4 par ELISA et FLI [216].

7.4 Interprétation des résultats des tests

La démonstration en laboratoire d'une inhibition ou de la présence d'anticorps n'indique pas toujours un état cliniquement significatif.

Le diagnostic d'inhibiteur est basé sur les résultats de laboratoire, la réponse au traitement et les études pharmacocinétiques. Les directives de l'ISTH et du Royaume-Uni stipulent qu'une récupération du facteur <66 % 10 à 15 minutes après la perfusion indique un inhibiteur cliniquement significatif. Étant donné que des résultats faiblement titrés dans les tests à base de caillots peuvent représenter des tests faussement positifs ou un inhibiteur transitoire, des tests de suivi et une observation clinique sont nécessaires pour déterminer le pronostic du patient. Les inhibiteurs faussement positifs ont influencé les résultats d'essais cliniques. Inversement, des études pharmacocinétiques sont également recommandées pour les personnes qui répondent mal au traitement et dont les titres d'inhibiteurs sont négatifs. Il n'est pas certain que tous les anticorps qui peuvent se combiner avec le facteur et l'éliminer de la circulation seront détectés in vitro comme des inhibiteurs [216]

CHAPITRE 4 : MANAGEMENT DE L'HÉMOPHILIE

1 Mesures générales

Le management de l'hémophilie repose sur des mesures générales visant à prévenir les complications hémorragiques et à améliorer la qualité de vie des patients. Cela comprend une prise en charge multidisciplinaire pour assurer un suivi adapté aux besoins individuels de chaque patient, tout en impliquant activement les patients et leurs familles dans les actions de prévention et d'éducation. L'objectif est de réduire les risques de saignements par une surveillance régulière et par l'adoption de comportements sécuritaires dans la vie quotidienne, offrant ainsi aux patients un soutien continu et une meilleure autonomie.

2 Moyens thérapeutiques

Différents types d'agents hémostatiques et de thérapies de coagulation sont disponibles pour le traitement de l'hémophilie. Le large éventail de classes et de types de produits utilisés dans le monde reflète l'évolution des produits de traitement de l'hémophilie et les variations des ressources et capacités locales en matière de soins de santé.

2.1 Facteurs anti-hémophiliques

Les concentrés de facteur de coagulation (CFC) sont le traitement de choix des personnes atteintes d'hémophilie, car ils sont très sûrs et efficaces pour traiter et prévenir les saignements. Il existe deux principaux types de CFC : les produits dérivés du plasma inactivé viralement, fabriqués à partir de plasma donné par des donneurs de sang humain, et les produits recombinants fabriqués à l'aide de cellules génétiquement modifiées et d'une technologie de pointe.

2.1.1 Concentrés de FVIII/IX plasmatique

Ce sont les plus anciens et sont préparés à partir de donneurs volontaires, le prélèvement pouvant être fait sous deux formes : soit par dons de sang, puis centrifugation rapide et congélation du plasma ; soit par dons de plasma par plasmaphérèse, cette dernière technique

permet d'obtenir des quantités beaucoup plus importantes. Les mesures de sécurisation virale comportent plusieurs étapes :

- Les sérologies et le dépistage génomique viral, effectués individuellement sur les donneurs, puis sur les pools par le laboratoire.
- Les procédés d'inactivation ou d'élimination physique des virus : traitement par solvant-détergent, qui élimine les virus encapsulés, et nanofiltration permettant de retenir les particules virales non encapsulées, insensibles au traitement solvant-détergent, tel le parvovirus [218].

2.1.2 Concentrés de FVIII/IX recombinants

FVIII Recombinants : Parmi les FVIII recombinants, on distingue ceux dits à demi vie « classique » et ceux à demi vie « prolongée ».

2.1.2.1 Concentrés de FVIII/IX recombinant à demi-vie classique

Les spécialités pharmaceutiques de FVIII recombinant se distinguent par le type de lignée cellulaire utilisé pour leur production (CHO, BHK ou HEK) et par les caractéristiques de la protéine produite (FVIII pleine longueur, simple chaîne, tronquée ou dépourvue du domaine B).

Parmi ces lignées cellulaires, les cellules CHO (Chinese Hamster Ovary) et BHK (Baby Hamster Kidney) sont les plus couramment employées. Issues de mammifères, elles ont été sélectionnées pour leur aptitude à effectuer les modifications post-traductionnelles nécessaires, telles que le repliement des protéines et, surtout, la glycosylation, tout en assurant une grande stabilité lors de la production. [219]

2.1.2.2 Concentrés de FVIII/IX recombinant à demi-vie prolongée (EHL) (rFVIII/FIX EHL)

La principale caractéristique limitant les avantages de la prophylaxie a été la nécessité de perfusions IV fréquentes et répétées toutes les semaines [219], 2-3 jours pour le FVIII et tous les 5-7 jours pour les concentrés de FIX, respectivement.

L'industrie pharmaceutique a développé des méthodes biochimiques pour prolonger la demi-vie des concentrés de facteurs de coagulation, afin de réduire la fréquence des traitements, notamment chez les jeunes patients. Ces techniques incluent la conjugaison de

la molécule de facteur avec le fragment cristallisable (Fc) de l'IgG1, l'albumine, ou l'ajout de polyéthylène glycol (PEG). Ces modifications ont significativement allongé la demi-vie des concentrés, en particulier pour le facteur IX recombinant (rFIX).

Les premières applications de ces modifications au rFIX comprennent :

1. **Pégylation** : liaison de la molécule avec le PEG (Rebinyx/Refixia®, Novo Nordisk), une méthode éprouvée pour prolonger la durée de vie de nombreux médicaments.
2. Conjugaison avec de l'albumine recombinante : (Idelvion®, CSL Behring).
3. Conjugaison avec le fragment Fc : (Alprolix®, SOBI).

Pour les produits de facteur VIII à demi-vie prolongée, l'extension de la demi-vie est limitée à 1,4 à 1,6 fois celle des produits à demi-vie standard, soit environ 19 heures.

En revanche, les produits de facteur IX à demi-vie prolongée présentent une demi-vie beaucoup plus longue, de 3 à plus de 5 fois celle des produits à demi-vie standard [133].

Cette prolongation de la demi-vie permet généralement un dosage deux fois par semaine ou tous les trois jours pour le facteur VIII, et une fois tous les 7 à 14 jours pour le facteur IX [101].

La clairance des produits à demi-vie prolongée est similaire chez les adolescents et les adultes, comme observé pour les produits à demi-vie standard, bien que la demi-vie soit plus courte chez les populations pédiatriques.

Contrairement aux produits rFIX standard, les produits de facteur IX à demi-vie prolongée ne présentent pas de récupération de facteur inférieure. Certains affichent même une récupération beaucoup plus élevée, suggérant une distribution extravasculaire moindre. Ainsi, l'évaluation clinique de l'efficacité doit compléter l'analyse plasmatique. Les cliniciens doivent suivre les recommandations réglementaires spécifiques à chaque produit concernant les tests optimaux à utiliser pour la surveillance en laboratoire.

2.2 Agents par passant

Les agents de dérivation sont utilisés pour le traitement et la prévention des complications hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ou B qui développent des alloanticorps anti-FVIII ou anti-FIX (inhibiteurs) qui neutralisent généralement la fonction des

CFC perfusés. Ces agents sont basés sur des mécanismes d'action différents pour atteindre l'hémostase, contournant ainsi la nécessité de remplacer le FVIII ou le FIX pour traiter et prévenir les saignements.

2.2.1 Facteur VIIa activé recombinant (rFVIIa)

Le facteur VIIa activé recombinant (rFVIIa) est un agent de dérivation qui favorise la coagulation par des voies dépendantes et indépendantes du facteur tissulaire [220].

Le rFVIIa se lie au facteur tissulaire pour activer le FX et le FIX et permet à la cascade de coagulation de reprendre [221].

2.2.2 Concentré de complexe prothrombique activé (aPCC)

Le concentré de complexe prothrombique activé (aPCC) est utilisé pour traiter les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs. L'aPCC contient principalement du FII (prothrombine) non activé, du FIX, du FX et du FVII principalement activés [222].

2.3 Autres produits du plasma

Le cryoprécipité et le plasma frais congelé ne sont normalement pas soumis à des procédures d'activation virale (comme la chaleur ou le traitement par solvant-détergent) et comportent donc un risque accru de transmission d'agents pathogènes viraux, qui est significatif en cas de perfusions répétées [223]. Cependant, la FMH reconnaît la nécessité de continuer à utiliser le cryoprécipité et le PFC dans certaines régions du monde où ils sont les seules options de traitement disponibles ou abordables [224].

2.3.1 Plasma frais congelé (PFC)

Le plasma frais congelé (PFC), qui contient tous les facteurs de coagulation, est parfois utilisé pour traiter les déficits en ces facteurs. Cependant, pour le traitement de l'hémophilie A, le cryoprécipité est préférable au PFC. Bien que le PFC contienne du facteur IX (FIX), à des concentrations faibles, il peut être utilisé pour traiter l'hémophilie B dans les pays où l'achat de concentrés de FIX dérivés du plasma est trop coûteux. En termes de posologie, 1 ml de PFC contient 1 unité d'activité de facteur.

Il est souvent difficile d'atteindre des niveaux de FVIII supérieurs à 30 UI/dL avec le PFC seul, et des taux de FIX supérieurs à 25 UI/dL sont également difficiles à atteindre. Une dose initiale de 15 à 20 mL/kg de PFC est généralement acceptée [93].

2.3.2 Cryoprécipité

Le cryoprécipité est un concentré de protéines plasmatiques de haut poids moléculaire qui précipite lorsque le plasma congelé est lentement décongelé à une température de 1 à 6 °C. Il est riche en FVIII (environ 3-10 UI/mL), en VWF, en fibrinogène et en FXIII, mais ne contient pas de FIX ni de FXI. En termes de dosage, un sac de cryoprécipité dérivé d'une unité de plasma frais congelé (200-250 mL) peut contenir entre 70 et 80 unités de FVIII dans un volume de 30 à 40 mL [\[93\]](#).

2.4 **Autres options pharmacologiques**

Outre les CFC, d'autres agents peuvent être d'une grande utilité dans une proportion significative de cas. Il s'agit notamment : ◦ la desmopressine (DDAVP) ; ◦ l'acide tranexamique ; et ◦ l'acide epsilon aminocaproïque (EACA).

2.4.1 Desmopressine (DDAVP)

La desmopressine (1-désamino-8-D-arginine vasopressine, également appelée DDAVP) est un analogue synthétique de la vasopressine qui augmente les taux plasmatiques de FVIII et de VWF [\[225\]](#).

La DDAVP peut être le traitement de choix pour les patients atteints d'hémophilie A mineure ou modérée lorsque le FVIII peut être élevé à un niveau thérapeutique approprié, car elle évite les dépenses et les dangers potentiels de l'utilisation du CFC, y compris le risque de développement d'inhibiteurs du FVIII. Il n'affecte pas les taux de FIX et n'est d'aucune utilité dans l'hémophilie B [\[226\]](#).

Il existe des différences significatives dans la réponse individuelle des patients à la DDAVP. La réponse à la DDAVP intranasale est plus variable et donc moins prévisible.

La décision d'utiliser le DDAVP doit être basée à la fois sur l'activité FVIII de base du patient, l'augmentation obtenue et la durée du traitement nécessaire [\[227\]](#).

2.4.2 Acide tranexamique

L'acide tranexamique est un agent anti-fibrinolytique qui empêche de manière compétitive l'activation du plasminogène en plasmine. Il favorise la stabilité du caillot et est utile comme traitement d'appoint pour certains types d'hémorragie hémophile.

Le traitement par l'acide tranexamique seul n'est d'aucune utilité dans la prévention des hémarthroses dans l'hémophilie.

Il est utile pour traiter les saignements superficiels des tissus mous et des muqueuses (par exemple, les saignements buccaux, les épistaxis et les ménorragies) et plus particulièrement dans le cadre de la chirurgie dentaire et peut être utilisé pour contrôler les saignements buccaux associés à l'éruption ou à la chute des dents [228].

2.4.3 Acide epsilon aminocaproïque

L'acide epsilon aminocaproïque est similaire à l'acide tranexamique, mais est moins largement utilisé, car il a une demi-vie plasmatique plus courte, une puissance plus faible et une toxicité plus élevée.

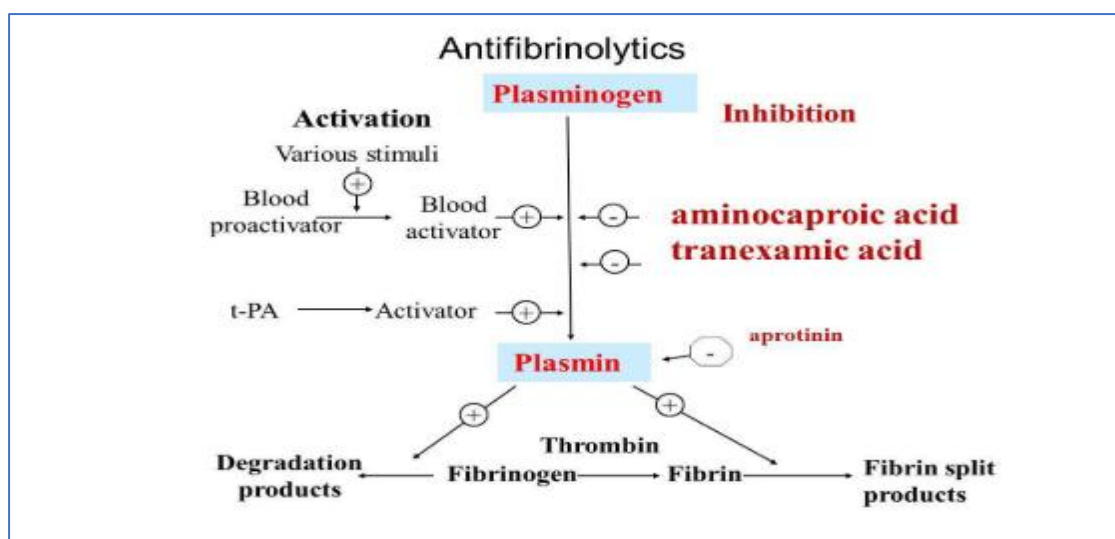


Figure 29 : mécanisme d'action des antifibrinolytiques [229]

3 Les nouvelles prescriptives thérapeutiques

Au cours des cinq dernières décennies, les traitements de l'hémophilie se sont concentrés sur le remplacement de la protéine manquante du facteur de coagulation.

Cependant, la technologie recombinante, associée à une meilleure compréhension de la biochimie de la coagulation, est en train de modifier le paradigme du traitement.

3.1 Raison d'être et mécanismes d'action

De nouvelles thérapies innovantes ont été développées avec des modes d'administration alternatifs (par exemple, sous-cutané), des cibles qui surmontent les limites de la thérapie

actuelle de remplacement des facteurs de coagulation (c'est-à-dire, administration intraveineuse, courte demi-vie, risque de formation d'inhibiteurs), et des profils pharmacocinétiques nettement améliorés avec une très faible charge d'administration (par exemple, jusqu'à une dose mensuelle), ce qui peut augmenter l'observance.

Les nouvelles approches thérapeutiques comprennent les anticorps bispécifiques qui imitent la fonction de coagulation du FVIII, l'inhibition des protéines d'anticoagulation telles que l'antithrombine avec une molécule d'interférence ARN, et l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) avec des anticorps monoclonaux. En outre, les essais cliniques de phase 3 de la thérapie génique ont commencé pour l'hémophilie A et B.

3.2 Emicizumab Enhancing Coagulation with Hemlibra®

L'emicizumab (Hemlibra, Genentech/Roche) est un anticorps bispécifique innovant conçu pour imiter la fonction du facteur VIII (FVIII) en liant le facteur IXa (FIXa) et le facteur X (FX), formant ainsi le complexe tenase indispensable à la production de thrombine et à l'hémostase (Figure 30). Administré par voie sous-cutanée, il se distingue par une longue demi-vie et une efficacité démontrée dans la réduction des épisodes hémorragiques, tant chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs que sans inhibiteurs [230, 231].

Les essais cliniques, regroupés sous le nom d'essais HAVEN, ont exploré des schémas de prophylaxie hebdomadaires, bimensuels et mensuels. Dans HAVEN 1, la prophylaxie par emicizumab a permis une réduction de 87 % des épisodes hémorragiques nécessitant un traitement, dont 63 % sans saignement, tandis que HAVEN 2 a confirmé son efficacité chez les patients pédiatriques. Chez les jeunes atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs, 86 % n'ont présenté aucun épisode hémorragique, et ce chiffre atteint 60 % pour les patients sans inhibiteurs [230, 231].

La conception moléculaire de l'emicizumab lui permet de se lier de manière spécifique et contrôlée au FIXa et FX, imitant ainsi l'action cofacteur du FVIII sans en reproduire la structure biochimique, ce qui soulève encore des questions sur son impact à long terme, notamment sur la santé articulaire et l'immunogénicité. Cependant, en raison de ses particularités biochimiques, l'emicizumab ne traite pas les saignements aigus. Une prudence est recommandée en cas de saignements sous emicizumab, notamment avec l'administration

concomitante d'aPCC, qui a été associée à des complications rares, telles que la thrombose veineuse et la microangiopathie thrombotique (MAT) [230, 231].

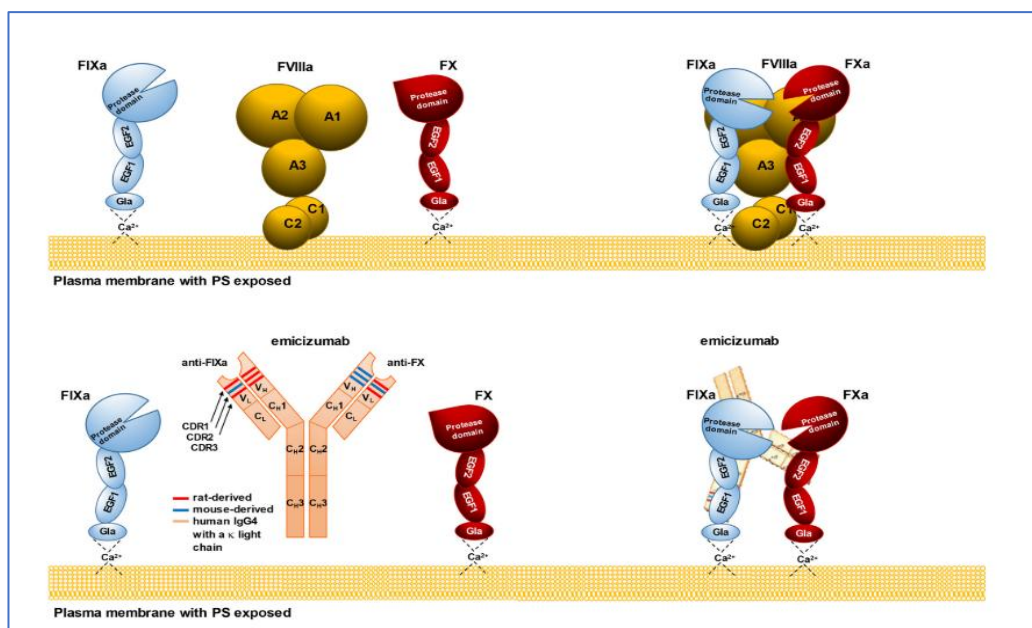


Figure 30 : Structure moléculaire et mécanisme d'action de FVIIIa et de l'emicizumab [232]

3.3 Agents de rééquilibrage hémostatique

Le système hémostatique régule l'équilibre entre les procoagulants (par exemple, les facteurs de coagulation) et les anticoagulants naturels (par exemple, l'antithrombine, l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire [TFPI] et la protéine C activée). Les troubles de la coagulation résultent d'une déficience des procoagulants, tandis que les déficiences des anticoagulants naturels sont associées à un risque thrombotique accru.

L'hémophilie a généralement été traitée par le remplacement de la protéine procoagulante manquante ou par des agents de dérivation (c'est-à-dire lorsque des inhibiteurs sont présents). Cependant, l'inhibition des anticoagulants naturels peut également rétablir l'hémostase (Figure 31).

Cela a été observé naturellement, car la co-hérédité de facteurs de risque thrombophiliques peut modérer le phénotype clinique de l'hémophilie A sévère. En outre, la génération de thrombine est accrue en cas de co-hérédité de l'hémophilie avec certaines formes de thrombophilie (par exemple, le déficit en protéine C) [233].

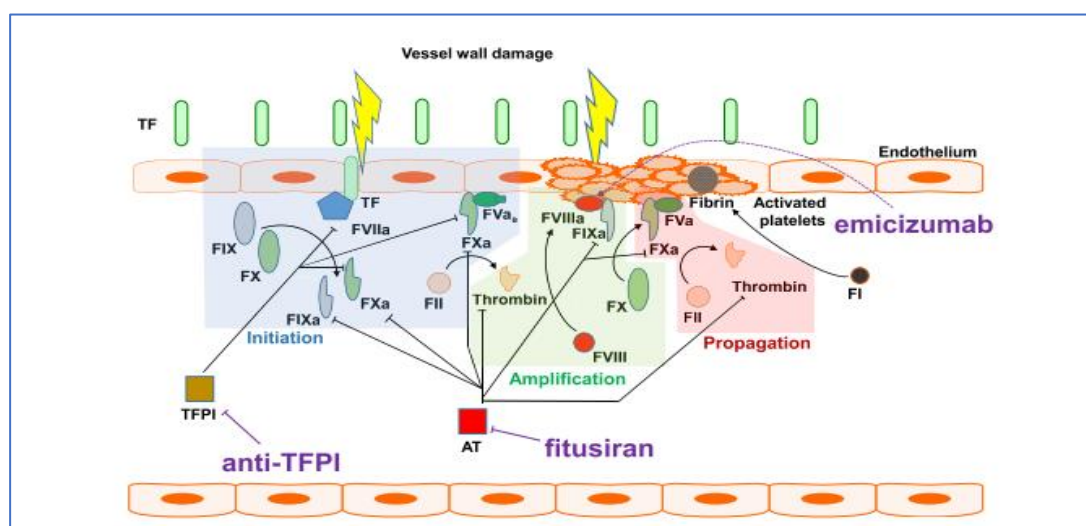


Figure 31 : Étapes clés et inhibiteurs physiologiques de l'hémostase secondaire ciblés par les thérapies non substitutives de l'hémophilie [232]

3.3.1 Fitusiran

Fitusiran (ALN-AT3) est un petit ARN interférent (siRNA) double brin administré par voie sous-cutanée qui cible le transcript du gène SERPINC1, entraînant sa dégradation par le complexe de silençage inducible par l'ARN (RISC), empêchant ainsi la traduction (Figure 32). SERPINC1 code pour l'antithrombine, un inhibiteur de la sérine protéase (serpin) produit par les hépatocytes, qui inactive irréversiblement la thrombine, le FXa et, dans une moindre mesure, le FIXa, le FXIa, le FXIIa, la kallikréine et la plasmine [234, 235].

Ce traitement présente une longue durée d'action, permettant une injection mensuelle et simplifiant l'adhérence thérapeutique des patients.

3.3.1.1 Résultats des Études cliniques

Les essais cliniques ont montré des résultats encourageants. Dans l'étude de phase 1, 4 volontaires sains et 25 participants atteints d'hémophilie A ou B modérée à sévère (sans inhibiteurs) ont été recrutés. Les participants hémophiles ont reçu trois injections sous-cutanées administrées, soit hebdomadairement, soit mensuellement.

Les résultats ont révélé une réduction dose-dépendante des niveaux d'antithrombine et une augmentation de la production de thrombine chez les patients, améliorant ainsi la coagulation [236].

3.3.1.2 Potentiel Thérapeutique et Recommandations

Le Fitusiran offre une nouvelle option pour les patients atteints d'hémophilie A et B, qu'ils soient porteurs d'inhibiteurs ou non. Une réduction d'environ 75 % de l'antithrombine s'avère optimale pour prévenir les hémorragies. En cas de saignements, l'administration contrôlée de FVIII/FIX ou d'agents de contournement est recommandée pour limiter les risques de coagulation excessive [235].

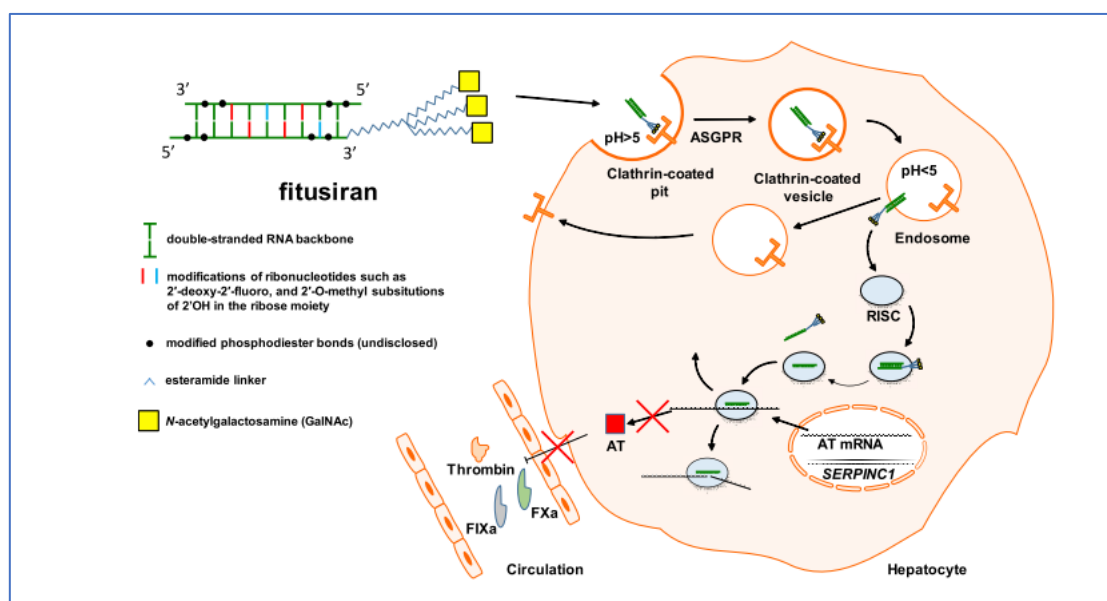


Figure 32 : Inactivation de l'antithrombine par le Fitusiran [232]

3.3.2 Anticorps anti-TFPI

Les anticorps anti-TFPI représentent une avancée prometteuse dans le traitement de l'hémophilie. Ces agents ciblent l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI), un anticoagulant naturel qui régule la coagulation sanguine en inhibant le facteur Xa (FXa) et le complexe facteur tissulaire-FVIIa (TF-FVIIa). En bloquant spécifiquement le domaine K2 du TFPI, ces traitements rétablissent l'activité du FXa et améliorent ainsi le processus de coagulation chez les patients atteints d'hémophilie A et B, avec ou sans inhibiteurs [237].

3.3.2.1 Mécanisme d'Action

Le TFPI est composé de trois domaines : le domaine K1 se lie au complexe TF-FVIIa, le domaine K2 inhibe, le FXa, et le domaine K3 interagit avec la protéine S. En ciblant précisément le domaine K2, les anti-TFPI comme le Concizumab permettent de lever cette inhibition et d'accroître l'activité du FXa et FVIIa, contribuant ainsi à restaurer l'hémostase.

Ce mode d'action rend possible une administration par injection sous-cutanée, bien que la durée d'action soit limitée par l'élimination du médicament (Figure 33).

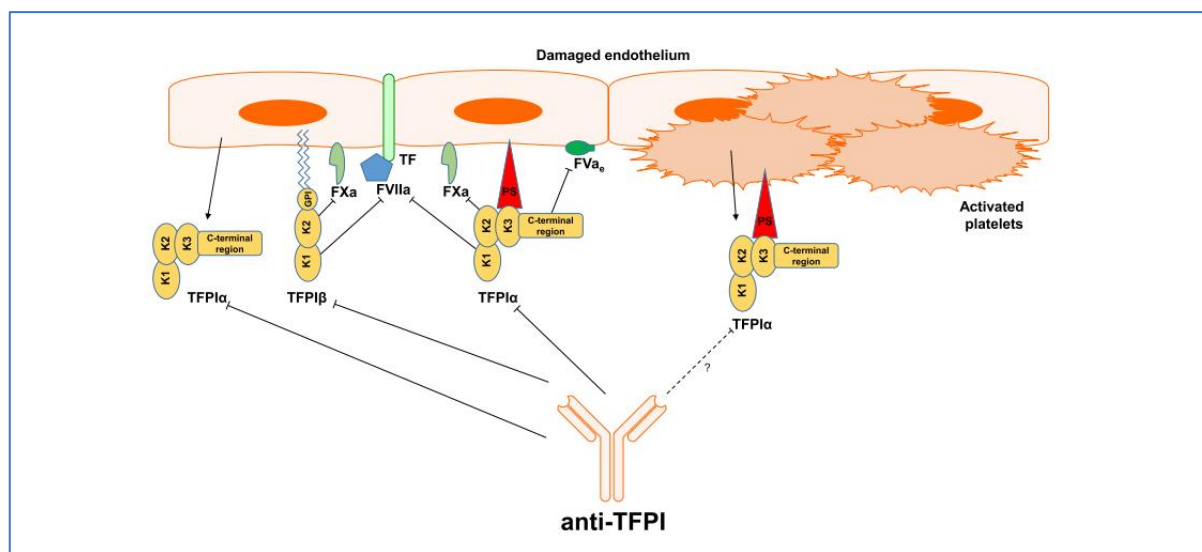


Figure 33 : Principales isoformes de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire et leurs activités [232]

3.3.2.2 Évaluation clinique et résultats préliminaires

Quatre anticorps monoclonaux contre le TFPI sont en cours d'essais cliniques : Concizumab, Marstacimab, Befovacimab et MG1113. Le Concizumab (Novo Nordisk), ciblant le domaine Kunitz 2 du TFPI, augmente la génération de FXa et de thrombine, mais a été suspendu à cause de risques thromboemboliques [238, 239]. Le Befovacimab (Bayer) neutralise le TFPI via les domaines K1 et K2, mais l'essai a été arrêté suite à des événements thromboemboliques graves. Le Marstacimab (Pfizer), ciblant le domaine K2, génère de la thrombine sans excès de coagulation, bien que des ADA aient été détectés [240]. Le MG1113 améliore la génération de thrombine, mais présente des risques thromboemboliques similaires au Concizumab [241].

3.3.3 Autres Cibles thérapeutiques en développement

Outre les anti-TFPI, une autre approche explorée pour restaurer l'hémostase chez les patients hémophiles consiste à inhiber la protéine C activée (APC), un autre anticoagulant naturel. Une serpine a été développée pour cibler spécifiquement l'APC, bien que ses effets à long terme nécessitent une évaluation approfondie, notamment concernant son impact potentiel sur les fonctions anti-inflammatoires de l'APC [242].

3.4 Thérapie génique

La thérapie génique offre une perspective de traitement transformateur pour l'hémophilie, visant à libérer les patients de la prophylaxie et des injections régulières en permettant une production endogène stable et prolongée du facteur de coagulation. Contrairement aux traitements conventionnels, une thérapie génique efficace pourrait offrir une approche à administration unique, réduisant considérablement les coûts à long terme associés aux traitements actuels, qui peuvent dépasser 300 000 dollars par an en raison des concentrés de facteurs de coagulation. Elle pourrait également améliorer la qualité de vie des patients, en particulier dans les pays en développement, où plus de 75 % des individus atteints d'hémophilie ont un accès limité aux thérapies traditionnelles de remplacement du facteur [243].

3.4.1 Avancées et vecteurs de thérapie génique

Les principales méthodes de transfert de gènes incluent des vecteurs viraux et non viraux. Parmi eux, le virus adéno-associé recombinant (rAAV) est devenu le vecteur privilégié pour délivrer les transgènes codant les facteurs VIII (FVIII) ou IX (FIX) dans les cellules cibles, avec des recherches en cours utilisant également des vecteurs lentiviraux et des approches d'édition génique. Cette méthode d'administration vise à stimuler la production endogène des facteurs de coagulation, réduisant le risque d'immunogénicité et rendant le traitement potentiellement plus tolérable, notamment pour les patients avec des inhibiteurs (Figure 34).

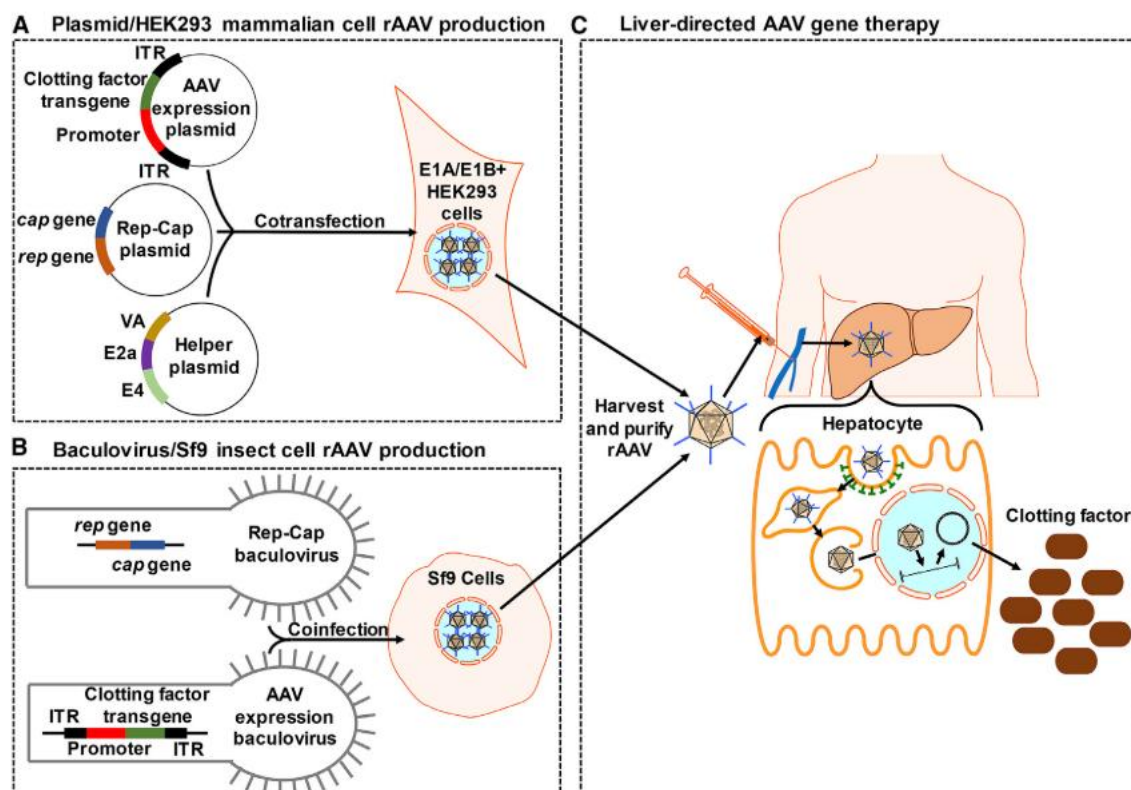


Figure 34 : Thérapie génique [232]

Les essais cliniques ont montré des résultats prometteurs, notamment pour l'hémophilie B. La petite taille de l'ADN complémentaire (ADNc) du FIX (1,4 kb) par rapport à celui du FVIII (4,4 kb) a permis des progrès plus rapides pour l'hémophilie B. Pour surmonter les défis liés à la taille de l'ADNc du FVIII, des techniques d'optimisation des codons et de délétion du domaine B ont été développées. Aujourd'hui, plusieurs essais cliniques pour les hémophilies A et B explorent l'efficacité de ces vecteurs viraux dans la stabilisation des niveaux endogènes de FVIII et FIX [243].

3.4.2 Bénéfices et Défis à Long Terme

La thérapie génique pourrait transformer la vie des personnes atteintes d'hémophilie en éliminant le besoin de traitements fréquents et en permettant une spontanéité dans les activités quotidiennes. En évitant les traitements répétés, les patients peuvent envisager une participation accrue aux activités physiques, des choix de carrière plus libres, et une diminution des préoccupations liées à la couverture d'assurance santé.

Cependant, des questions subsistent concernant la sécurité à long terme et les effets secondaires potentiels, en particulier avec les vecteurs viraux.

Le risque de réponses immunitaires non souhaitées, ainsi que les préoccupations relatives à la durabilité et la sécurité des effets à long terme, nécessitent des études approfondies. Actuellement, plusieurs essais cliniques, dont ceux utilisant l'édition génétique pour l'hémophilie B (NCT3961243) et la greffe de cellules souches pour l'hémophilie A, se poursuivent pour affiner ces méthodes et offrir une solution stable, sûre et accessible pour tous les patients atteints d'hémophilie [243].

4 Surveillance de traitement

La surveillance du traitement de l'hémophilie est cruciale pour assurer une efficacité optimale, prévenir les complications et adapter la prise en charge en fonction des besoins du patient. Elle comprend l'évaluation régulière des paramètres cliniques, biologiques et thérapeutiques, et repose sur plusieurs axes essentiels.

4.1 Suivi clinique

- **Évaluation des épisodes hémorragiques** : Le principal objectif de la surveillance est de prévenir ou de gérer efficacement les saignements. Un suivi rigoureux permet d'identifier rapidement toute anomalie dans la réponse au traitement, comme des saignements prolongés ou récurrents. Il est donc nécessaire de recenser la fréquence, la gravité et le type des hémorragies, ainsi que les éventuelles complications associées, telles que les hémarthroses (saignements dans les articulations) qui peuvent entraîner des lésions articulaires permanentes [133].
- **Suivi de la fonction articulaire** : La surveillance des articulations est fondamentale, notamment dans les formes sévères d'hémophilie où des saignements répétés peuvent causer des dommages permanents. Des bilans réguliers, comprenant des examens cliniques (évaluation de la douleur, de la mobilité articulaire) et des techniques d'imagerie (radiographies, échographies, IRM), sont essentiels pour détecter les signes de synovite hémorragique ou d'arthropathie hémophilique [244].
- **Surveillance de l'état général** : La prise en charge de l'hémophilie ne se limite pas à la gestion des saignements. Un suivi complet inclut également l'évaluation de la qualité de vie du patient, de son niveau d'activité physique et de ses interactions sociales. L'éducation thérapeutique joue ici un rôle clé pour sensibiliser les patients et leurs familles à l'importance du respect du traitement et à la prévention des accidents.

4.2 Suivi biologique

- **Dosage des facteurs de coagulation** : La surveillance des niveaux de facteur VIII (pour l'hémophilie A) ou de facteur IX (pour l'hémophilie B) dans le sang est fondamentale pour ajuster les doses de traitement de remplacement. Des tests de coagulation, tels que le temps de céphaline activée (TCA), sont régulièrement effectués pour évaluer l'efficacité du traitement en cours et ajuster les doses en fonction des fluctuations des niveaux de facteur [245].
- **Suivi des inhibiteurs** : Les inhibiteurs du facteur de coagulation sont une complication fréquente chez les patients hémophiles, particulièrement chez ceux traités par des facteurs de coagulation plasmatiques. La surveillance régulière des titres d'inhibiteurs permet de détecter leur apparition et de guider les stratégies thérapeutiques, notamment en utilisant des produits de substitution plus spécifiques (rFVIIa ou FEIBA) lorsque des inhibiteurs sont présents [216].
- **Bilan biologique complet** : Il est également nécessaire de surveiller régulièrement les paramètres sanguins, tels que les numérations plaquettaires, les niveaux de fibrinogène et les tests de fonction hépatique, en particulier si le patient reçoit un traitement à long terme (par exemple, des produits dérivés du plasma). L'évaluation des D-dimères peut aussi être utile pour détecter des signes précoces de complications, comme la coagulation intravasculaire disséminée (CID), en particulier lors de traitements à haute dose.

4.3 Suivi thérapeutique

- **Adaptation du traitement** : La surveillance permet d'adapter le traitement en fonction des besoins spécifiques du patient. En cas de saignement récurrent, le traitement prophylactique peut être modifié, soit par une augmentation de la fréquence des perfusions, soit par l'ajustement des doses administrées. Le suivi permet également de déterminer la nécessité d'ajuster le schéma thérapeutique en fonction des changements dans l'âge, les activités physiques, ou les autres pathologies associées.
- **Surveillance des effets secondaires** : Certains traitements, notamment les produits dérivés du plasma ou les traitements innovants (thérapies géniques), peuvent être associés à des effets secondaires tels que des réactions allergiques, des thromboses ou des infections. Une surveillance rigoureuse permet de prévenir ou de détecter précocement ces complications.

- **Évaluation de la réponse au traitement innovant** : Les thérapies géniques et les nouveaux traitements utilisant des modificateurs de gènes (comme les inhibiteurs de la transcription des gènes des facteurs de coagulation) nécessitent une surveillance spécifique pour évaluer leur efficacité à long terme. Des examens cliniques et biologiques réguliers sont nécessaires pour vérifier la persistance des niveaux thérapeutiques de facteur de coagulation et détecter d'éventuelles réactions immunitaires [133].

5 Modalités thérapeutiques

Le traitement de l'hémophilie a considérablement évolué ces dernières années, grâce notamment à l'avènement des traitements prophylactiques. Ces traitements visent à prévenir les hémorragies et leurs complications, améliorant ainsi significativement la qualité de vie des patients. Le tableau ci-dessous présente les différents régimes de traitement de l'hémophilie, classés en fonction du moment où le traitement est initié et de son objectif.

Tableau 11 : Régimes de traitement dans l'hémophilie [101]

Régime	Définition	Objectif
Prophylactique primaire	Traitement continu régulier initié en l'absence de signes d'arthropathie et avant le deuxième saignement important dans une grosse articulation et l'âge de 3 ans.	Réduire l'incidence des hémarthroses ou des saignements mettant la vie en danger.
Prophylactique secondaire	Traitement continu régulier initié après au moins deux saignements importants dans de grosses articulations et avant l'apparition d'une arthropathie confirmée.	Réduire la fréquence des saignements, limiter les atteintes articulaires et les saignements mettant la vie en danger.
Prophylactique tertiaire	Traitement continu régulier initié après l'apparition d'une arthropathie confirmée.	Arrêter la progression de l'arthropathie et prévenir d'autres complications.
À la demande	Traitement administré au moment d'un saignement.	Traiter les saignements existants.

5.1 À la demande

Le traitement à la demande implique l'administration de concentrés de facteur de coagulation (CFC) en réponse à une hémorragie aiguë confirmée cliniquement.

L'objectif est de calculer la dose pour atteindre un niveau d'activité du facteur suffisant en fonction de la gravité de l'hémorragie. Ce type de traitement a prouvé son efficacité pour réduire la mortalité et ralentir la progression de l'arthropathie, bien qu'il ne puisse pas totalement la prévenir mettant en jeu le pronostic vital, il est recommandé d'administrer immédiatement une dose initiale de CFC, même avant la fin de l'évaluation diagnostique, afin d'atteindre une activité du facteur entre 80 % et 100 %. Pour les hémorragies de gravité mineure à modérée, l'objectif est de maintenir une activité entre 35 % et 50 %. Les doses de maintien pour l'hémophilie A (HA) sont habituellement administrées toutes les 12 heures, tandis que pour l'hémophilie B (HB), les administrations sont effectuées toutes les 24 heures. La posologie et la durée du traitement dépendent du site de l'hémorragie, de sa gravité, et de la réponse individuelle au traitement [93].

Il est essentiel aigu dans les deux heures suivant son apparition, si possible. Dans les situations où les symptômes ne sont pas clairs, les concentrés de facteurs de coagulation (PPC) doivent être utilisés de manière préventive. Selon les protocoles des urgences de l'IMSS, tous les patients présentant une hémorragie aiguë doivent être classés en « urgence vitale ». La posologie des CFC en bolus IV est calculée selon le poids idéal du patient et l'activité souhaitée du facteur :

- Pour le Facteur VIII : Poids (kg) × (% facteur souhaité) × 0,5
- Pour le Facteur IX : Poids (kg) × (% facteur souhaité)

Les spécificités du facteur utilisé, telles que sa demi-vie, sa pureté, et la présence d'autres éléments comme le facteur de von Willebrand ou le type recombinant, sont également à considérer. Le facteur IX recombinant (rFIX) produit une réponse inférieure aux produits dérivés du plasma, augmentant l'activité du facteur d'environ 0,8 UI/dL chez l'adulte et 0,7 UI/dL chez les enfants de moins de 15 ans. La raison de cette réponse moindre reste encore incertaine [133].

En cas de type d'hémophilie inconnu, un complexe prothrombique activé (aPCC) est recommandé, avec une dose de 50 à 100 U/kg, sans dépasser une dose totale de 200 U/kg/jour. L'évaluation de la réponse au traitement en cas d'hémarthrose aiguë repose sur des critères standardisés permettant de comparer les résultats et d'optimiser les décisions thérapeutiques [144].

5.2 Prophylaxie

La prophylaxie pour l'hémophilie consiste en l'administration régulière de concentrés de facteurs de coagulation (CFC) pour prévenir les épisodes de saignements, même en l'absence d'hémorragies. C'est le traitement optimal pour les patients présentant un phénotype hémorragique sévère, visant à éviter ou réduire les hémarthroses spontanées et à prévenir les séquelles de l'arthropathie hémophilique [246].

Les protocoles de prophylaxie varient en fonction de nombreux facteurs, notamment l'âge du patient, l'accès veineux, le phénotype hémorragique, l'état articulaire, l'activité physique, la disponibilité et la présentation des facteurs de coagulation. Ces éléments sont essentiels pour déterminer, en concertation avec le patient et sa famille, la meilleure approche thérapeutique.

5.2.1 Début précoce du Traitement

Les protocoles de prophylaxie varient en fonction de nombreux facteurs, notamment l'âge du patient, l'accès veineux, le phénotype hémorragique, l'état articulaire, l'activité physique, la disponibilité et la présentation des facteurs de coagulation. Ces éléments sont essentiels pour déterminer, en concertation avec le patient et sa famille, la meilleure approche thérapeutique.

Il est prouvé qu'une prophylaxie initiée avant 36 mois améliore significativement la qualité de vie et réduit le risque de lésions articulaires. Par exemple, l'étude ESPRIT a montré que les enfants ayant débuté la prophylaxie avec le rFVIII (25 UI/Kg trois fois par semaine) avant l'âge de 3 ans présentaient une incidence plus faible de saignements (0,35 par mois) et d'hémarthroses (0,12 par mois) comparée à ceux ayant commencé après 3 ans, qui avaient des incidences de 0,62 et 0,25, respectivement. Aucun patient ayant débuté tôt n'a développé d'arthropathie radiologique selon l'échelle de Pettersson, contre 46 % des patients ayant commencé après cet âge [247].

Dans une autre étude par Verma, l'administration de faibles doses prophylactiques de rFVIII (10 UI/Kg deux fois par semaine) a permis de réduire les événements hémorragiques chez les enfants de moins de 3 ans, avec seulement cinq saignements contre 19 chez les enfants plus âgés durant un suivi de 11,5 mois, et une absence d'hémarthrose comparativement à 11 pour les plus de 3 ans.

5.2.2 Prophylaxie personnalisée

La prophylaxie individuelle prend en compte les particularités de chaque patient, car aucun paramètre unique ne suffit pour évaluer précisément le "phénotype hémorragique" d'un patient. Le taux de saignement annualisé (TSA) est l'un des indicateurs cliniques les plus utilisés pour mesurer les événements hémorragiques, servant aussi d'indicateur d'efficacité de la prophylaxie. Il est également essentiel de mener des études pharmacocinétiques pour mieux adapter la posologie des CFC en fonction des besoins spécifiques du patient [101, 248].

Les régimes prophylactiques se divisent en deux grandes catégories :

- **Régimes avec doses fixes de CFC** : Ces doses peuvent être hautes, intermédiaires, basses ou échelonnées.
- **Régimes individualisés** : Ajustés en fonction des caractéristiques du patient, notamment :
 - **Phénotype hémorragique** : La variabilité des profils de saignement, influencée par l'état musculo-squelettique du patient et les étapes de la vie.
 - **Activité physique** : Les patients physiquement actifs peuvent nécessiter une prophylaxie renforcée. Cependant, l'ajustement des doses est parfois difficile en raison des fluctuations d'activité.
 - **Pharmacocinétique** : Permet d'optimiser la posologie pour maintenir des niveaux minimaux de facteurs de coagulation, bien que cela nécessite des compétences spécialisées et des études approfondies.
- **Protocoles de Prophylaxie** : Malmö et Utrecht

Deux protocoles bien établis avec des données à long terme sont couramment utilisés pour l'hémophilie :

Protocole de Malmö : Injections de 25-40 UI/kg trois fois par semaine pour l'hémophilie A et deux fois par semaine pour l'hémophilie B [249].

Protocole d'Utrecht : Injections de 15-30 UI/kg trois fois par semaine pour l'hémophilie A et deux fois par semaine pour l'hémophilie B [93].

Dans les pays aux ressources limitées, des doses plus faibles (10-15 UI/kg, trois fois par semaine) peuvent être efficaces, bien que le coût reste un frein majeur à l'extension de la prophylaxie dans certaines régions.

Recommandation algérienne

Depuis 2016, la mise en place de la prophylaxie est devenue obligatoire pour les hémophiles sévères en Algérie, avec un protocole initial à faible dose de 15–20 UI/kg deux à trois fois par semaine. Cette stratégie est encadrée par :

- un registre national de l'hémophilie, alimenté par 13 réseaux régionaux et 22 coordinations hospitalières ;
- des protocoles actualisés validés par le Ministère de la Santé en concertation avec des hématologues et pédiatres algériens ;
- un réseau national de prophylaxie assurant l'équité d'accès au traitement et le suivi électronique des besoins en CFC au sein des CHU référents.

5.2.3 Types de Prophylaxie : Primaire, Secondaire et Tertiaire

La prophylaxie se décline en trois types, chacun ayant des objectifs et des recommandations spécifiques [93] :

- **Prophylaxie primaire** : Initiée avant les premières hémarthroses, généralement chez les jeunes enfants.
- **Prophylaxie secondaire** : Commencée après un épisode de saignement articulaire, mais avant les signes d'arthropathie.
- **Prophylaxie tertiaire** : Introduite une fois que des dommages articulaires sont déjà présents.

Malgré les avantages de ces stratégies, certaines limitations demeurent, car la prophylaxie ne prévient pas toujours les saignements subcliniques, qui peuvent à long terme contribuer à l'arthrose.

5.2.4 Améliorations stratégiques et obstacles à la prophylaxie

Bien que la prophylaxie reste la thérapie de choix pour prévenir les dommages articulaires et musculaires, elle nécessite des ajustements constants en fonction de l'âge, de l'activité physique et des comorbidités des patients.

Les jeunes métabolisant les CFC plus rapidement, ils nécessitent des administrations plus fréquentes, tandis que les adultes inactifs ou ayant des comorbidités (comme le diabète ou l'hypertension) peuvent nécessiter des ajustements spécifiques.

En pratique, le coût élevé et l'infrastructure requise pour l'administration régulière de CFC compliquent souvent la prophylaxie, en particulier dans les pays aux ressources limitées.

En effet, bien que la prophylaxie soit recommandée pour les enfants atteints d'hémophilie sévère, de nombreux centres adoptent des schémas moins intensifs pour réduire les coûts [250].

5.2.5 Recommandations Consensus

Tous les patients diagnostiqués avec une hémophilie sévère dans l'enfance devraient débiter une prophylaxie primaire, préférablement avec des CFC dérivés du plasma (chez les patients naïfs) administrés deux à trois fois par semaine en fonction de la disponibilité des produits [251].

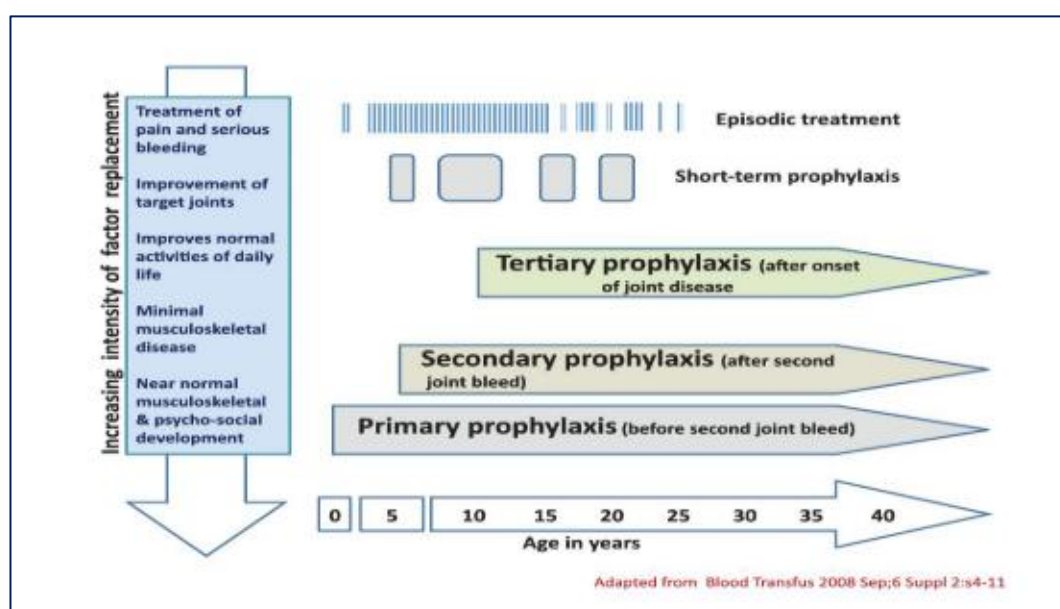


Figure 35 : Adaptation des traitements prophylactiques en fonction de l'évolution de la maladie hémophilique [252]

6 Prise en charge des hémophiles avec inhibiteurs

L'approche thérapeutique de l'hémophilie avec inhibiteurs nécessite une expertise très spécifique ; les patients avec inhibiteurs doivent donc être pris en charge exclusivement dans les CTH, comme le recommandent également les directives nationales et internationales [101, 252-257].

Certaines recommandations pour la prise en charge des patients avec inhibiteurs sont résumées ici figure 36.

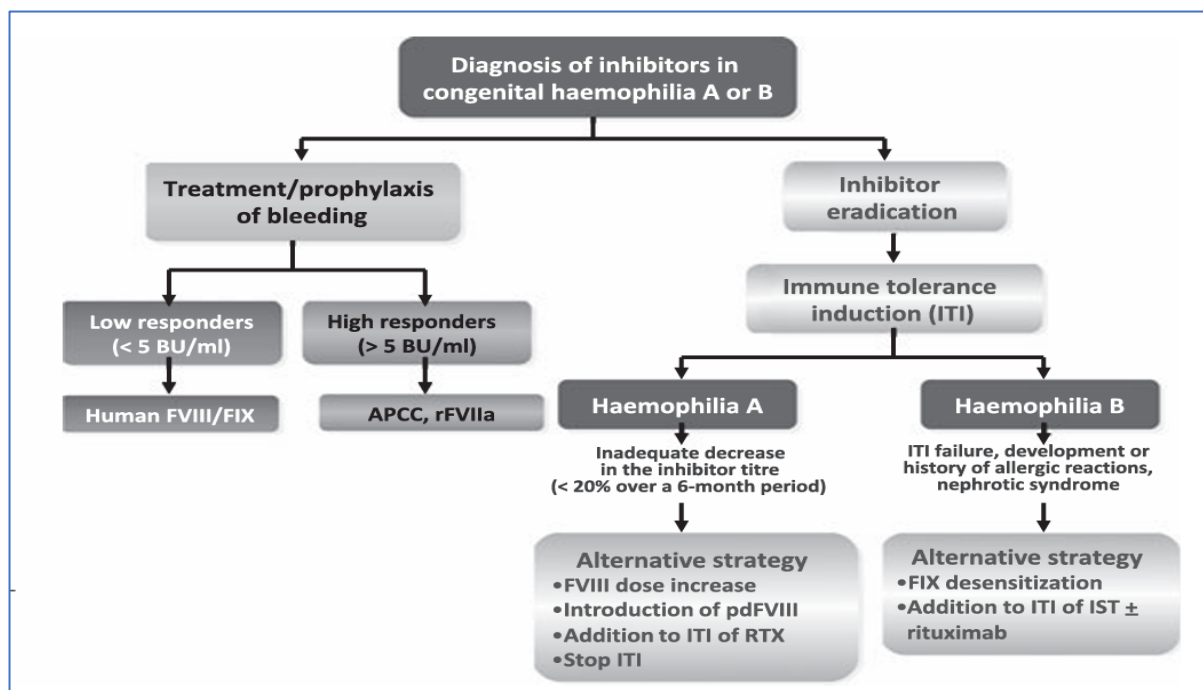


Figure 36 : Stratégies thérapeutiques chez les hémophiles avec inhibiteurs [258]

6.1 Traitement des accidents hémorragiques aigus

Le choix d'un produit thérapeutique dépend du titre de l'inhibiteur, de la réponse clinique au produit, de la localisation, de la nature du saignement et la disponibilité du produit dans les pays [101, 257].

- Les faibles répondeurs :

Chez les patients dits « faibles répondeurs », une augmentation transitoire du facteur de remplacement (facteur VIII ou IX) peut être efficace.

La dose de charge de facteur VIII peut être calculée selon la formule :

$$\text{Dose de charge (UI)} = \text{poids (kg)} \times 80 \times [(1 - \text{hématocrite}) \times \text{titre de l'inhibiteur (UB)}]$$

Une dose supplémentaire de 50 UI/kg peut être administrée pour obtenir une activité plasmatique mesurable du facteur VIII.

La réponse doit être surveillée cliniquement et biologiquement [256].

- Les forts répondeurs :

Chez ces patients, le traitement repose sur l'utilisation d'agents de contournement :

- Complexe prothrombinique activé (FEIBA®) :

Dose recommandée de 50 à 100 UI/kg selon la gravité de l'hémorragie, généralement 70 UI/kg toutes les 8 à 12 heures. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 200 UI/kg

- Facteur VII activé recombinant (rFVIIa, NovoSeven®) :

Dose de 90 µg/kg toutes les 2 à 3 heures jusqu'à l'arrêt du saignement [101, Les posologies plus élevées en dose unique ne sont pas systématiquement recommandées.

Dans la mesure où il n'existe aucun test de laboratoire fiable pour assurer le suivi d'un traitement par agents de contournement, il est conseillé de surveiller attentivement les taux d'hémoglobine, le volume de sang perdu, la cicatrisation des lésions et la réponse clinique au traitement, et notamment de collecter les résultats rapportés par le patient et ses commentaires.

L'efficacité de ces deux produits n'a pas montré de différence, mais certains patients sont susceptibles de répondre à un traitement plutôt qu'à l'autre d'où la nécessité de personnaliser le traitement. Toutefois, si l'hémostase n'est pas satisfaisante avec le facteur VII activé recombinant ou le concentré de complexe de prothrombine activé en traitement unique, il est possible d'alterner les deux agents toutes les six heures. Pour ceux traités par emicizumab présentant une hémorragie aiguë, la WFH privilégie le recours au facteur VII activé recombinant plutôt qu'au concentré de complexe de prothrombine activé en raison du risque de microangiopathie thrombotique [231]

- Cas particulier : patients sous emicizumab

L'émicizumab est un anticorps monoclonal bispécifique mimant l'action du facteur VIII, autorisé en prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs. Il s'administre par voie sous-cutanée toutes les 1, 2 ou 4 semaines, permettant de réduire la morbidité et les hospitalisations.

En cas d'hémorragie aiguë chez un patient traité par émicizumab, l'utilisation du rFVIIa est privilégiée. [259]

L'utilisation du FEIBA® doit être évitée en raison du risque de microangiopathie thrombotique et d'événements thrombotiques graves.

6.2 Éradication des inhibiteurs

La gestion des patients atteints d'inhibiteurs de facteurs de coagulation vise avant tout à obtenir leur éradication complète, afin de réduire l'impact potentiellement grave des inhibiteurs persistants sur la morbidité et d'améliorer la qualité de vie des patients.

Différentes stratégies, bien que complexes et coûteuses à mettre en œuvre, permettent une élimination transitoire ou permanente des inhibiteurs. Souvent, ces méthodes sont associées à des traitements immunosuppresseurs (comme la cortisone) pour limiter la production d'anticorps en bloquant leur synthèse.

6.2.1 Techniques d'élimination transitoire des inhibiteurs

Plasmaphérèse : Cette procédure consiste à extraire le plasma du patient pour le purifier des inhibiteurs, puis à le réinjecter sans inhibiteur. Cette méthode permet de réduire temporairement les niveaux d'inhibiteurs, rétablissant ainsi l'efficacité des traitements au FVIII, notamment en préparation d'interventions chirurgicales non urgentes [260].

Immunoabsorption : Technique spécifique de purification utilisant la protéine A pour éliminer les anticorps anti-FVIII du plasma. Elle est particulièrement utilisée chez les patients atteints d'hémophilie acquise et peut être combinée avec des agents comme le rFVIIa (facteur VII activé recombinant) en cas d'échec thérapeutique [260].

6.2.2 Induction de tolérance immune (ITI)

L'induction de la tolérance immune représente la stratégie la plus efficace et durable pour l'élimination des inhibiteurs, particulièrement dans le cas de titres élevés. Cette méthode implique l'administration régulière et prolongée de doses élevées de FVIII, amenant l'organisme à développer une tolérance immunitaire par une exposition continue à l'antigène [261]. Voici quelques éléments critiques pour le succès de l'ITI :

- **Titre de l'inhibiteur au début de l'ITI** : Le niveau d'inhibiteur au moment de l'induction est un facteur déterminant ; un titre inférieur à 10 UB est associé à un taux de réussite d'environ 85 %, tandis qu'un titre supérieur réduit cette probabilité à 43 %.
- **Âge au moment de l'ITI** : Les jeunes enfants répondent généralement mieux au traitement.

- **Début précoce après détection** : L'ITI doit commencer rapidement après la détection de l'inhibiteur pour maximiser son efficacité, bien qu'il soit déconseillé de traiter un inhibiteur transitoire.

Les protocoles ITI varient en termes de doses et de fréquence d'administration, avec des doses classiques allant de 100 UI/kg/jour à 300 UI/kg/jour. D'autres protocoles incluent 50 UI/kg administrés trois fois par semaine. Les schémas d'ITI à doses élevées sont souvent préférés chez les patients ayant un mauvais pronostic pour augmenter les chances de succès [93, 260].

-Surveillance et résultats de l'ITI

Une évaluation mensuelle du titre d'inhibiteur est essentielle pour mesurer le succès de l'ITI. Le succès est déterminé par une baisse du titre d'inhibiteur sous le seuil de détection de 0,5 UB, suivie d'une prophylaxie avec deux ou trois injections par semaine pour maintenir la tolérance. L'approche ITI est coûteuse et exige une prise en charge spécialisée, d'où sa réalisation dans des centres expérimentés [262].

-Avancées et recommandations de recherche

Malgré les progrès réalisés, les coûts élevés et les limites actuelles des traitements soulignent le besoin d'innovation dans la prévention et l'éradication des inhibiteurs. De nouvelles approches thérapeutiques, y compris l'utilisation d'agents immunomodulateurs pour les échecs d'ITI et les produits contenant du FVW, pourraient offrir des alternatives intéressantes dans le futur.

6.3 Prévention des hémorragies chez les hémophiles avec inhibiteurs

6.3.1 Utilisation de la prophylaxie

Inspirés par les avantages de la prophylaxie chez les hémophiles sans inhibiteur, les cliniciens envisagent également des infusions prophylactiques d'agents de contournement pour les patients avec inhibiteurs. La prophylaxie permet de diminuer la fréquence des saignements, améliorer la qualité de vie, et réduire les jours d'absence au travail [133].

6.3.2 Choix de l'agent prophylactique

Le choix entre rFVIIa et FEIBA VH pour la prophylaxie dépend de plusieurs facteurs tels que la fréquence des perfusions, le coût, la réponse anamnétique, et les préférences individuelles du patient. En général, la prophylaxie est recommandée dès lors que les épisodes hémorragiques deviennent gênants pour les activités quotidiennes et la qualité de vie du patient.

6.3.3 Alternatives prophylactiques : Synovectomie radionucléotidique (RNS)

Pour les patients souffrant d'hémorragies récurrentes dans des articulations cibles, la **synovectomie radionucléotidique (RNS)** est une alternative ou un complément à la prophylaxie. Cette procédure réduit l'inflammation synoviale, prévenant ainsi de futures hémorragies et limitant les lésions articulaires.

6.4 Gestion périopératoire des hémophiles avec inhibiteurs

La gestion périopératoire des patients atteints d'hémophilie, compliqués par la présence d'inhibiteurs à réponse élevée, requiert une attention particulière en raison de l'incapacité à garantir une hémostase fiable avec les traitements habituels. En effet, les inhibiteurs, qui neutralisent l'effet des facteurs de coagulation, rendent la surveillance de l'hémostase plus complexe, notamment lors d'interventions chirurgicales. La prise en charge de ces patients pendant une procédure chirurgicale doit être soigneusement planifiée et ajustée en fonction de la réponse thérapeutique de chaque individu [\[133, 263\]](#) :

6.4.1 Choix du produit thérapeutique

Lorsqu'un patient atteint d'hémophilie avec inhibiteur nécessite une intervention chirurgicale, deux agents principaux sont utilisés pour la gestion de l'hémostase : le rFVIIa (facteur VIIa recombinant) et le FEIBAVH (concentré de facteur VIII et inhibiteurs de l'antithrombine). Bien qu'il n'existe pas de directives basées sur des études cliniques comparatives, le choix du produit dépend principalement de la réponse du patient lors du traitement des hémorragies aiguës. En l'absence de recommandations précises, l'approche privilégiée consiste à utiliser le produit ayant montré la meilleure réponse hémostatique chez le patient dans un contexte hémorragique.

6.4.2 Administration du rFVIIa

Le rFVIIa peut être administré soit en perfusion continue, soit par injection en bolus. En raison de l'importance de l'intensité de la génération de thrombine pour l'hémostase, l'administration en bolus est souvent privilégiée lors des interventions chirurgicales. Cette méthode permet de créer un pic rapide de thrombine, essentiel pour le contrôle immédiat des saignements. Les doses recommandées pour le traitement des hémorragies aiguës sont généralement de 90 à 120 mcg/kg toutes les deux heures pendant les premières 48 heures suivant la chirurgie. Cette fréquence peut être réduite au fur et à mesure de l'évolution du patient, en augmentant l'intervalle entre les doses.

Pour des interventions chirurgicales majeures, la durée du traitement avec rFVIIa doit être prolongée (généralement plusieurs jours).

En revanche, pour des interventions mineures, comme les procédures invasives simples, un traitement de 1 à 3 jours est suffisant. Cette approche permet d'optimiser l'efficacité du traitement tout en minimisant les risques associés à une utilisation prolongée de l'agent [133, 263].

6.4.3 Utilisation du FEIBA

L'FEIBA (concentré de facteur VIII et inhibiteurs de l'antithrombine) est une autre option pour les patients hémophiles avec inhibiteurs. Lors des interventions chirurgicales majeures, des doses élevées de FEIBAVH sont nécessaires, souvent comprises entre 200 U/kg par jour, pendant 2 à 4 jours suivant l'opération. Ce traitement est ensuite réduit progressivement au fil des jours pour éviter un excès de traitement et réduire les risques associés à des doses élevées, telles que la coagulation intravasculaire disséminée (CID).

Pour les interventions mineures, telles que la mise en place d'un dispositif d'accès veineux central, un traitement moins intensif peut être suffisant, avec des doses de FEIBAVH de 150 U/kg par jour, administrées sur une période de 1 à 3 jours [133].

6.4.4 Surveillance des effets indésirables

Une attention particulière doit être accordée aux effets secondaires liés aux doses élevées de FEIBAVH, en particulier le risque de coagulation intravasculaire disséminée (CID), qui peut survenir lors de traitements prolongés ou à des doses supérieures à 200 U/kg par jour.

Il est essentiel de surveiller les paramètres de la coagulation, notamment les niveaux de fibrinogène et les d-dimères, pour détecter toute apparition de CID. Cette surveillance régulière permet d'ajuster rapidement le traitement et d'éviter des complications graves.

7 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique (ETP) est essentielle dans la gestion de l'hémophilie, visant à améliorer la qualité de vie des patients en les aidant à mieux comprendre et gérer leur maladie [133].

7.1 Objectifs

Compréhension de la maladie : Expliquer les mécanismes de l'hémophilie et l'importance des traitements.

Autogestion : Former les patients à administrer leur traitement, reconnaître les signes de saignement et réagir rapidement.

Prévention des complications : Encourager la prévention des hémorragies et des complications à long terme (comme les arthropathies).

7.2 Contenu de l'éducation

Traitement substitutif : Formation sur l'administration des facteurs de coagulation et la gestion des doses.

Reconnaissance des signes de saignement : Savoir détecter les saignements internes et réagir de manière appropriée.

Adaptation du traitement : Conseils pour la gestion des traitements lors des interventions chirurgicales, voyages ou situations stressantes.

Suivi médical : Importance des tests de suivi et des ajustements thérapeutiques.

7.3 Méthodes pédagogiques

Ateliers pratiques pour l'autogestion des traitements.

Support visuel et applications mobiles pour un apprentissage interactif.

Groupe de soutien pour échanger des expériences et conseils.

L'ETP permet aux patients de mieux gérer leur maladie, de prévenir les saignements et d'améliorer leur qualité de vie.

DEUXIEME PARTIE : PARTIE PRATIQUE

OBJECTIFS

1 OBJECTIFS

1.1 Objectif principal

Évaluer l'efficacité clinico-biologique du traitement substitutif chez les hémophiles (A et B) dans la région d'Annaba et les régions environnantes.

1.2 Objectifs secondaires

- Déterminer la prévalence de l'hémophilie dans la région d'Annaba et les régions environnantes en tenant compte de la répartition géographique réelle des patients
- Dépister les nouveaux cas et réaliser les enquêtes familiales pour les hémophiles connus
- Faire le diagnostic différentiel des cas d'hémophilie modérée avec la maladie de Willebrand
- Déterminer la prévalence des inhibiteurs des facteurs anti-hémophiliques.
- Déterminer la concentration des inhibiteurs et établir une classification des hémophiles selon le degré de la réponse immune
- Examiner les interactions entre les facteurs de risque génétiques ou environnementaux et l'apparition des inhibiteurs des facteurs anti-hémophiliques
- Mettre en place des techniques de génotypage PCR-SSP

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1 MATÉRIEL ET MÉTHODES

1.1 Type et cadre de l'étude

Cette étude, réalisée au service d'hémobiochimie et de transfusion sanguine de l'Hôpital Ibn Rochd à Annaba, couvre la période de 2019 à 2024. Il s'agit d'une étude rétro-prospective, descriptive et analytique. Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux des patients suivis pour l'hémophilie dans le service d'hématologie CHU Dorban et le service de pédiatrie CHU Saint Thérèse (voir annexe), et les résultats des investigations biologiques ont été obtenus du notre service d'hémobiochimie. L'étude inclut également une analyse moléculaire des gènes de FVIII par détection des inversions de l'intron 22 et de l'intron 1, mutations génétiques majeures associées à la formation d'inhibiteurs, et d'examiner les interactions entre les facteurs de risque génétiques ou environnementaux et l'apparition des inhibiteurs.

1.2 Population d'étude

1.2.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion suivants ont été définis pour inclure une population représentative de la région d'Annaba et les régions environnantes, tout en répondant aux objectifs multiples de l'étude :

*Diagnostic confirmé d'hémophilie A ou B :

- Les patients doivent avoir un diagnostic établi par des tests de coagulation montrant un taux de facteur VIII (pour l'hémophilie A) ou de facteur IX (pour l'hémophilie B) inférieur à 40 % de la normale, conformément aux définitions standard de la World Federation of Hemophilia (WFH).
- Toutes les sévérités (mineure : 5-40 %, modérée : 1-5 %, sévère : <1 %) sont incluses.

*Patients de tous âges :

Aucun critère d'âge n'est appliqué pour inclure l'ensemble des patients atteints, des nouveau-nés aux personnes âgées. Cela permet de capturer la variabilité des manifestations cliniques selon l'âge et de répondre aux objectifs de dépistage de nouveaux cas, notamment chez les jeunes enfants.

*Recherche des inhibiteurs au moins une fois :

Les patients doivent avoir subi au moins un test de détection des inhibiteurs des facteurs anti-hémophiliques.

*Dossiers médicaux complets :

Les dossiers médicaux doivent contenir au minimum :

- Confirmation du diagnostic avec les résultats des tests de coagulation (niveaux de facteurs VIII ou IX).
- Niveau de sévérité de l'hémophilie (mineure, modérée, sévère).
- Historique clinique, incluant les épisodes de saignement, si disponibles.

1.2.2 Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion identifient les patients qui ne sont pas éligibles pour participer à l'étude dès le départ, afin d'éviter les biais et de maintenir la validité des résultats:

- **Hémophilie acquise** : Les patients atteints d'hémophilie acquise ne sont pas inclus, car cette forme présente une physiopathologie distincte de l'hémophilie congénitale et pourrait introduire des biais dans l'analyse. L'étude se concentre exclusivement sur l'hémophilie héréditaire.
- **Autres troubles de la coagulation** : Les patients présentant des troubles hémorragiques autres que l'hémophilie A ou B, comme la maladie de von Willebrand ou des déficiences en autres facteurs de coagulation, ne sont pas inclus.
- **Dossiers médicaux incomplets** : Les patients dont les dossiers médicaux manquent de données essentielles, telles que les résultats des tests d'inhibiteurs, les détails des administrations de traitement, ou les enregistrements des épisodes de saignement, ne sont pas inclus, car cela empêcherait une analyse adéquate.

1.2.3 Critères d'exclusion

Aucun critère d'exclusion supplémentaire n'a été appliqué après l'inclusion initiale des patients dans l'étude. Tous les patients répondant aux critères d'inclusion révisés et ne présentant pas de critères de non-inclusion sont inclus dans l'analyse des données.

1.3 Prélèvements et Collecte des Échantillons

1.3.1 Type d'Échantillons

-Pour les tests d'hémostase, il est recommandé d'utiliser un tube en verre siliconé ou en PET (polyéthylène téréphtalate), matériaux qui minimisent l'interaction avec les facteurs de coagulation et assurent une stabilité optimale des échantillons. L'anticoagulant de choix est le citrate de sodium, à une concentration de 0,109 M, en accord avec les recommandations standard. Bien que cette concentration soit la plus couramment préconisée pour une précision optimale des résultats, une concentration légèrement plus élevée, à 0,129 M, peut également être utilisée et est considérée comme acceptable dans les laboratoires, sans impact significatif sur les paramètres de coagulation mesurés.

-Pour l'étude génétique, 5 ml de sang périphérique ont été récoltés dans des tubes avec EDTA (Ethylène Diamine Tétracétique Acide) comme anticoagulant.

1.3.2 Conditions de Prélèvement

Conformément aux recommandations du Groupe d'Études sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT), le prélèvement sanguin pour les tests d'hémostase doit suivre un protocole strict afin de garantir la fiabilité des résultats.

- **Technique de prélèvement** : Le prélèvement doit être réalisé par une ponction veineuse franche, en veillant à ne pas trop serrer le garrot pour éviter une fausse augmentation des facteurs de coagulation. Il est recommandé que le patient soit à jeun pour réduire les variations biologiques.
- **Remplissage du tube** : Le tube doit être rempli avec précision, en respectant le rapport anticoagulant/sang de 1:9. L'anticoagulant utilisé est le citrate trisodique à une concentration de 0,109 M. Cette dilution est essentielle pour maintenir un équilibre précis, permettant une mesure fiable des paramètres de coagulation.
- **Mélange du prélèvement** : Après le prélèvement, le tube doit être immédiatement retourné doucement plusieurs fois afin d'assurer un mélange homogène du sang avec l'anticoagulant et d'éviter la formation de microcaillots, susceptibles de fausser les résultats.

- **Délai de traitement** : Il est crucial que l'intervalle entre le prélèvement et le traitement des échantillons au laboratoire soit aussi court que possible, idéalement de 2 à 3 heures maximum, pour minimiser les risques de dégradation des facteurs de coagulation.
- **Recherche des anticorps anti-facteur VIII (ACC)** : Pour la détection des anticorps anti-facteur VIII, le test peut être effectué soit sur du sang frais, soit sur un plasma pauvre en plaquettes préalablement congelé à -80 °C. La décongélation de ce plasma doit être effectuée avec précaution pour préserver l'intégrité des échantillons.

1.3.3 Traitement de l'échantillon

La préparation d'un plasma pauvre en plaquettes est essentielle pour garantir une sensibilité optimale des tests de dépistage des anticorps anticoagulants (ACC). En effet, plus le plasma est débarrassé de ses plaquettes, plus la détection des anticorps est précise, car les plaquettes résiduelles peuvent libérer des facteurs qui influencent les résultats de coagulation.

Pour obtenir un plasma appauvri en plaquettes, les échantillons subissent une double centrifugation. Une première centrifugation est réalisée à 3000 g pendant 10 minutes, permettant une première élimination des plaquettes. Le surnageant est ensuite transféré dans un nouveau tube et soumis à une seconde centrifugation, également à 3000 g pendant 10 minutes. Ce processus en deux étapes permet d'éliminer efficacement les plaquettes résiduelles, assurant ainsi un plasma de haute qualité pour les analyses de dépistage.

1.3.4 Conditions de conservation

La conservation des échantillons pour les tests de coagulation repose sur la congélation de plasma pauvre en plaquettes, ce qui préserve leur intégrité et garantit des résultats fiables lors des analyses ultérieures. Les échantillons sont placés dans des tubes secs soigneusement étiquetés, puis conservés à une température de -80 °C.

Cette méthode de congélation profonde permet de limiter la dégradation des facteurs de coagulation et des anticorps anticoagulants.

Avant les tests, les échantillons doivent rester congelés jusqu'à leur utilisation pour minimiser les altérations.

Au moment des analyses, une décongélation rapide est effectuée dans un bain-marie à 37 °C, suivie d'une homogénéisation du plasma pour assurer une distribution uniforme des éléments. Le test de coagulation doit être réalisé immédiatement après cette préparation pour garantir une sensibilité optimale. Si le test ne peut pas être effectué immédiatement, le plasma peut être conservé temporairement à +4 °C pendant moins de 2 heures.

Pour les prélèvements destinés aux études génétiques, les échantillons sont également congelés, mais à une température plus modérée de -20 °C, permettant de préserver l'intégrité de l'ADN jusqu'à l'étape d'extraction. Il est à noter que la recongélation des échantillons, en particulier pour les tests fonctionnels, est strictement proscrite, car elle entraîne des modifications structurales et fonctionnelles des composants, compromettant ainsi la précision des résultats.

1.4 Protocole d'étude

1.5 Tests d'Hémostase

1.5.1 Bilan de première intention

1.5.1.1 Temps de prothrombine

- Principe

Le Temps de Prothrombine (TP), ou temps de Quick, est un test de coagulation permettant d'évaluer la voie extrinsèque, impliquant les facteurs VII, X, V, II (prothrombine) et le fibrinogène. Le test est basé sur la mesure du temps nécessaire à la formation d'un caillot sanguin après activation de la voie extrinsèque.

- Interprétation

Les résultats sont exprimés en seconde. Le TQ est voisin de 12 sec, il est allongé s'il dépasse le témoin de 2 sec. En pratique courante, le temps de Quick (TQ) est converti en taux de prothrombine (TP) exprimé en pourcentage. La conversion du TQ en TP se fait à l'aide d'une droite d'étalonnage ou droite de « Thivolle », établie à partir de plasma témoin pur et dilué au $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{4}$ en tampon Owren Koller. Les valeurs moyennes normales sont comprises entre 70 et 100

1.5.1.2 Temps de céphaline avec activateur

- Principe

Le Temps de Céphaline avec Activateur (TCA) est un test de coagulation qui évalue la voie intrinsèque. Il explore la fonctionnalité des facteurs XII, XI, IX, VIII et les phospholipides. Ce test est utile pour diagnostiquer les déficits des facteurs de coagulation intrinsèque, pour surveiller les traitements à l'héparine, et pour détecter la présence d'anticoagulants circulants, comme dans le cas de lupus anticoagulant.

- Interprétation

Le temps de coagulation est exprimé par rapport au temps d'un plasma témoin dont la valeur moyenne varie entre 20 et 40 sec. Le TCA est allongé lorsqu'il dépasse de 10 sec le temps du témoin ou lorsque le rapport tps du malade/tps du témoin est supérieur aux valeurs de références.

Les valeurs physiologiques de ce ratio varient en fonction de l'âge :

Tableau 12 : Normes physiologiques du rapport Temps de Céphaline Activée (TCA) en fonction de l'âge

Âge	Normes
0 à 1 mois	Ratio < 1,6
1 à 3 mois	Ratio <1,5
3 mois à 12 ans	Ratio <1,3
Après 12 ans	Ratio <1,2

1.5.2 Dosage spécifique des Facteurs anti-hémophiliques

1.5.2.1 Dosage chronométrique

- Principe

Ce dosage est basé sur le pouvoir de correction, par le plasma à tester, du temps de coagulation d'un plasma dépourvu électivement du facteur de coagulation à doser (FVIII ou FIX). Les résultats sont exprimés en pourcentage.

- Méthodologie

Le dosage est réalisé automatiquement sur l'appareil STA Compact MAX 3, en suivant les étapes suivantes :

Étalonnage : Utilisation du STA®-Unicalibrator pour calibrer l'appareil, en important les informations par code-barres. Plusieurs dilutions (1/2, 1/5, 1/10, 1/20, 1/80) sont préparées pour tracer une courbe d'étalonnage, la dilution 1/10 correspondant à 100 % d'activité.

Préparation des Contrôles : Utilisation des contrôles de qualité STA®-System Control N+P (contrôle haut et bas) pour vérifier l'exactitude et la reproductibilité des résultats. Les plasmas lyophilisés sont reconstitués avec 1 ml d'eau distillée.

Préparation des Plasmas à tester : Les plasmas citratés sont centrifugés et placés dans le tiroir de l'appareil. Ils sont dilués automatiquement en STA®-Owren-Koller, puis incubés à 37 °C avec les réactifs appropriés.

Dosage : Le plasma à tester est mélangé avec un plasma déficient en facteur VIII (STA® - Déficient VIII) et le réactif activateur STA® CK-Prest® selon les volumes définis par les procédures standardisées. Le mélange est incubé à 37 °C, puis la mesure chromométrique est déclenchée par l'ajout de chlorure de calcium (CaCl₂).

- Interprétation

Les résultats obtenus sont exprimés en pourcentage (%) d'activité du facteur VIII en se basant sur la courbe d'étalonnage établie précédemment. Les valeurs normales pour le taux de facteur VIII dans le plasma sont comprises entre 55 et 110 %. Ces résultats sont automatiquement affichés sur le tableau de bord de l'instrument pour une interprétation rapide.

1.5.2.2 Dosage chromogénique

- Principe

Le dosage chromogénique du Facteur VIII permet de quantifier la concentration de ce facteur dans le plasma humain. Il est particulièrement utile pour le diagnostic et la détermination de la gravité de l'hémophilie A, un trouble hémorragique causé par une déficience en FVIII. Lors de l'activation par la thrombine, le FVIII agit comme cofacteur dans la conversion du Facteur X en Facteur Xa en présence de calcium et de phospholipides. La quantité de Facteur Xa produite est mesurée par l'intermédiaire d'un substrat chromogénique, dont l'hydrolyse génère une couleur jaune mesurable spectrophotométriquement. L'intensité de cette couleur est proportionnelle à la concentration de FVIII présente dans l'échantillon.

- Méthodologie

Préparation des réactifs : Les réactifs de Facteur IXa, Facteur X, et Facteur Xa sont reconstitués avec de l'eau purifiée et doivent être conservés à une température appropriée (2-8 °C pour certains, 20-25 °C pour d'autres).

Procédure d'essai :

- Les échantillons de plasma sont incubés à 37 °C avec une dilution standard de plasma ou le plasma du patient.

- Une série de réactifs est ajoutée successivement, avec des périodes d'incubation à 37 °C entre chaque addition : le réactif de Facteur IXa, suivi du Facteur X, et enfin du substrat chromogénique de Facteur Xa.
- Une solution d'acide acétique à 50 % est ajoutée pour stabiliser la couleur du produit final, et l'absorbance est mesurée à 405 nm.

Étalonnage : La courbe d'étalonnage est établie en utilisant un plasma normal, avec des standards de concentration en FVIII de 0 à 200 %, permettant d'interpréter les résultats par interpolation des valeurs d'absorbance obtenues pour les échantillons.

- Normes et Interprétation

Les valeurs normales de FVIII dans le plasma se situent entre **50 et 150 %**. En cas de déficit en FVIII, comme dans l'hémophilie A, la gravité de la maladie est classée selon la concentration :

- **Sévère** : <1 % de la normale.
- **Modérée** : 1-5 % de la normale.
- **Mineure** : 5-40 % de la normale.

Certaines conditions peuvent affecter les résultats de cette mesure :

Inhibiteurs acquis : La présence d'autoanticorps contre le FVIII peut entraîner des valeurs faussement basses.

Anticoagulants de type lupique : Ils peuvent interférer avec l'activation du Facteur X et réduire les niveaux détectés de FVIII

1.5.3 Dosage de facteur Von Willebrand

1.5.3.1 **Dosage immunoturbidimétrie du facteur von Willebrand avec le coffret LIATEST®**

VWF : Ag

- Principe

Ce test repose sur la mesure photométrique de l'augmentation de la turbidité d'une suspension de microparticules de latex. Les microsphères de latex sont liées de manière covalente à des anticorps spécifiques du facteur von Willebrand (VWF).

Lorsque le VWF présent dans un échantillon de plasma entre en contact avec ces microsphères, une réaction antigène-anticorps se produit, entraînant l'agglutination des microsphères et une élévation de la turbidité du mélange. Cette augmentation de la turbidité, mesurée en absorbance, est proportionnelle à la quantité de VWF présente dans l'échantillon de plasma.

- Méthodologie

Étalonnage : il est effectué avec le calibrateur STA-VWF : Ag. Après préparation, les informations du code-barres sont transférées à l'instrument, qui effectue automatiquement les points de la gamme d'étalonnage selon le protocole STA-Owren-Koller. Le point 0 % correspond à l'utilisation du diluant STA-Owren-Koller seul. L'étalonnage peut être consulté via le menu "Calibration" de l'instrument.

Échantillons à tester : les plasmas à analyser sont utilisés purs et chargés directement dans l'instrument, qui procède aux dilutions nécessaires en STA-Owren-Koller. Les tests spécifiques peuvent être sélectionnés pour chaque échantillon de plasma de patient.

Contrôle : des contrôles internes sont réalisés pour garantir l'exactitude et la reproductibilité des résultats, en utilisant les kits de contrôle STA-Liatest Control N+P. Les informations du code-barres sont transférées à l'instrument, et les échantillons de contrôle, utilisés purs, sont automatiquement dilués avec STA-Owren-Koller.

- Interprétation

Les résultats du taux de VWF : Ag des échantillons s'affiche en temps réel sur le tableau de bord de l'instrument et sont exprimés en pourcentage. Les valeurs normales du VWF : Ag se situent entre 50 % et 200 %.

1.5.4 Dosage de l'activité cofacteur de la ristocétine sur agrégomètre

- Principe

La ristocétine provoque une agglutination des plaquettes fixées au formaldéhyde via l'interaction du récepteur GPIb-IX en présence du facteur von Willebrand (VWF) du plasma du patient. L'agglutination dépend de la concentration en VWF, augmentant proportionnellement à celle-ci.

- Méthodologie

Les plasmas (patients, SHP, contrôle normal, et contrôle pathologique) sont dilués en série dans une solution saline isotonique pour obtenir des dilutions de 1/2 à 1/16. Un barreau aimanté est placé dans chaque cuvette de réaction, et un blanc est préparé en mélangeant des plaquettes avec du sérum physiologique dans une cuvette.

Le point de référence pour 100 % d'agrégation est obtenu avec le blanc, tandis que le point de 0 % d'agrégation est établi dans une seconde cuvette contenant des plaquettes et de la ristocétine incubées à 37 °C. L'agrégation est ensuite mesurée par l'ajout du plasma du patient ou du SHP, dilué au 1/2, 1/4, 1/8, et 1/16 en sérum physiologique, directement dans le mélange réactionnel. Le profil d'agrégation est enregistré pendant au moins 6 minutes.

- Résultats

Les profils d'agrégation pour les quatre dilutions (1/2, 1/4, 1/8, 1/16) sont convertis en une courbe de calibration à quatre points. Les vitesses de réaction (vélocités) sont calculées automatiquement par l'agrégomètre (vélocité automatique : VA) ou manuellement par le biologiste (vélocité manuelle : VM), puis converties en activité cofacteur de la ristocétine (VWF : Rco). La plage de mesure est de 6 % à 300 %. Les résultats en dehors de cette plage sont rapportés sous la forme < 6 % ou > 300 %.

Les valeurs normales pour l'activité cofacteur de la ristocétine (VWF : Rco) se situent entre 50 % et 200 %.

1.6 Recherche et titrage des inhibiteurs anti-FAH

- Principe

La méthode de Bethesda est utilisée pour quantifier les inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII (FVIII) chez les patients hémophiles. Ces inhibiteurs, généralement des anticorps dirigés contre le FVIII, peuvent neutraliser son activité et compliquer la gestion thérapeutique des patients. Le test de Bethesda est basé sur la mesure de la capacité de ces inhibiteurs à neutraliser l'activité FVIII dans un test de coagulabilité.

Le principe repose sur la comparaison de l'activité FVIII/FIX dans un plasma de patient incubé avec du plasma déficient en FVIII.

Les inhibiteurs anti-FVIII/FIX présents dans le plasma du patient interagissent avec le FVIII/FIX, et leur activité inhibitrice peut être mesurée en fonction de la réduction du FVIII/FIX dans le mélange.

Tableau 13 : Protocole détaillé du test de Bethesda pour le titrage des inhibiteurs anti-FVIII/FIX

Étape 1 Décomplémentation	-Incubation du plasma patient à 56 °C pendant 30 minutes -Puis centrifugation 5000 tours/min pendant 5 min		
Étape 2 Préparation des mélanges	Tube mélange contrôle	Préparer des dilutions	Tube mélange test
	200 µl de pool normal 200 µl de tampon Owern Koller	200 µl de plasma du patient 200 µl de plasma déficient en FVIII/FIX pour chaque dilution.	200 µl de pool normal 200 µl de chaque dilution
Étape 3 Incubation	Incubée pendant 2 heures à 37 °C		
Étape 4 Dosage du FVIII	Dosage du FVIII : C dans les 2 tubes		
Étape 5 Calcul du titre d'inhibiteur	Calculer l'activité résiduelle du FVIII/FIX $AR = \frac{VIII/FIX:C\ Test \times 100}{VIII/FIX:C\ controle}$		

- Méthodologie

Le test de Bethesda repose sur une série de dilutions du plasma du patient, permettant de déterminer la concentration d'inhibiteur.

Le titre en Bethesda est calculé selon la formule mathématique suivante :

$$\text{Bethesda Units (BU)} = \frac{2 \times \log (\%AR)}{0.30}$$

Où **AR** = activité résiduelle du facteur VIII.

- Interprétation

-Le test de Bethesda permet d'évaluer la présence d'inhibiteurs et leur titre. Les résultats sont interprétés comme suit :

Un titre d'inhibiteur supérieur à 0,6 BU/mL est généralement considéré comme un inhibiteur cliniquement significatif.

-Les résultats sont interprétés selon la dilution qui donne un rapport d'activité proche de 50 %, ce qui correspond à la quantité d'inhibiteurs présente dans l'échantillon.

Seules les valeurs d'activité résiduelle situées entre **30 et 60%** (idéalement 50%) sont valides pour le calcul, car c'est dans cette plage que la relation est linéaire et la précision maximale. Une activité résiduelle < 25% ou > 75% ne doit pas être utilisée pour le calcul.

Les titres des inhibiteurs anti-FVIII sont classifiés en fonction de leur valeur comme suit :

Titre inférieur à 5 BU : Un inhibiteur faible est présent. Ce faible titre peut être cliniquement insignifiant, mais il nécessite une surveillance continue.

Titre entre 5 et 10 BU : Un inhibiteur modéré est présent, ce qui peut réduire l'efficacité des traitements par concentrés de facteur VIII. Un ajustement thérapeutique pourrait être nécessaire.

Titre supérieur à 10 BU : Un inhibiteur élevé est présent. Cela indique une perte significative d'activité du facteur VIII et nécessite un traitement spécifique pour neutraliser l'inhibiteur et adapter la gestion thérapeutique.

1.7 Étude moléculaire du gène F8

1.7.1 Equipements utilisés

Le plateau technique mobilisé pour cette étude comprend des appareils permettant successivement l'extraction d'ADN, son évaluation qualitative, sa séparation électrophorétique et l'archivage numérique des profils moléculaires, comme indiqué au tableau ci-dessous.

Tableau 14 : Équipement de Biologie Moléculaire : Extraction, Quantification et Électrophorèse d'ADN/ARN

Maxwell® 16 MDx	Nanodrop	Système d'électrophorèse horizontale	Gel Doc XR+
			

1.7.2 Extraction et dosage de l'ADN

1.7.2.1 Objectifs de l'extraction

L'objectif de l'extraction est d'isoler un ADN génomique de qualité optimale à partir de 200 μL de sang périphérique, afin de garantir des résultats fiables pour les analyses moléculaires suivantes.

1.7.2.2 Méthodes d'extraction

Des échantillons de sang périphérique (5 mL) ont été prélevés chez les patients et leurs proches dans des tubes stériles contenant de l'EDTA comme anticoagulant afin d'éviter la formation de caillots. L'ADN génomique a été extrait de 200 μL de sang périphérique à l'aide du Maxwell® 16 Blood DNA Purification Kit (Promega, États-Unis) et de l'instrument Maxwell® 16 MDx (Promega, États-Unis), conformément aux instructions du fabricant. La procédure d'extraction a été automatisée, garantissant ainsi une purification de l'ADN efficace et cohérente.

1.7.2.3 Dosage et quantification de l'ADN

La concentration et la pureté des échantillons d'ADN ont été évaluées à l'aide d'un spectrophotomètre Nanodrop. Des lectures d'absorbance aux longueurs d'onde de 260 nm et 280 nm ont été utilisées pour déterminer la concentration et la pureté de l'ADN. Les échantillons ayant une concentration supérieure à 20 ng/ μL et un rapport A260/A280 supérieur à 1,7 ont été considérés comme adaptés pour les analyses ultérieures, ce qui indique un ADN de haute qualité, avec une contamination minimale par les protéines ou autres impuretés.

1.7.3 Amplification des ADN par PCR

L'amplification d'ADN in vitro appelée aussi Polymerase Chain Reaction ou PCR est une technique de biologie moléculaire mise au point en 1985 par Karry Mullis (Mullis K. et coll. 1986). Cette technique permet de produire un grand nombre de copies d'ADN de longueur et de séquences bien déterminées à partir d'un brin d'ADN matrice.

L'amplification est assurée par une enzyme thermorésistante « Taq polymérase » extraite d'une bactérie thermophile « *Thermus aquaticus* ». D'une certaine façon, la PCR imite la

réplication naturelle de l'ADN, puisque le nombre de molécules d'ADN générées est doublé après chaque cycle. Après « n » cycle, nous pouvons reproduire environ 2^n copies d'ADN.

La réaction PCR est assurée automatiquement par un automate « thermocycleur », elle comporte des cycles successifs comprenant chacun trois phases : dénaturation d'ADN, hybridation des amorces et élongation des brins à partir des amorces (Figure.37).



Figure 37 : Schéma des étapes de la réaction en chaîne par polymérase (PCR) pour l'amplification de l'ADN

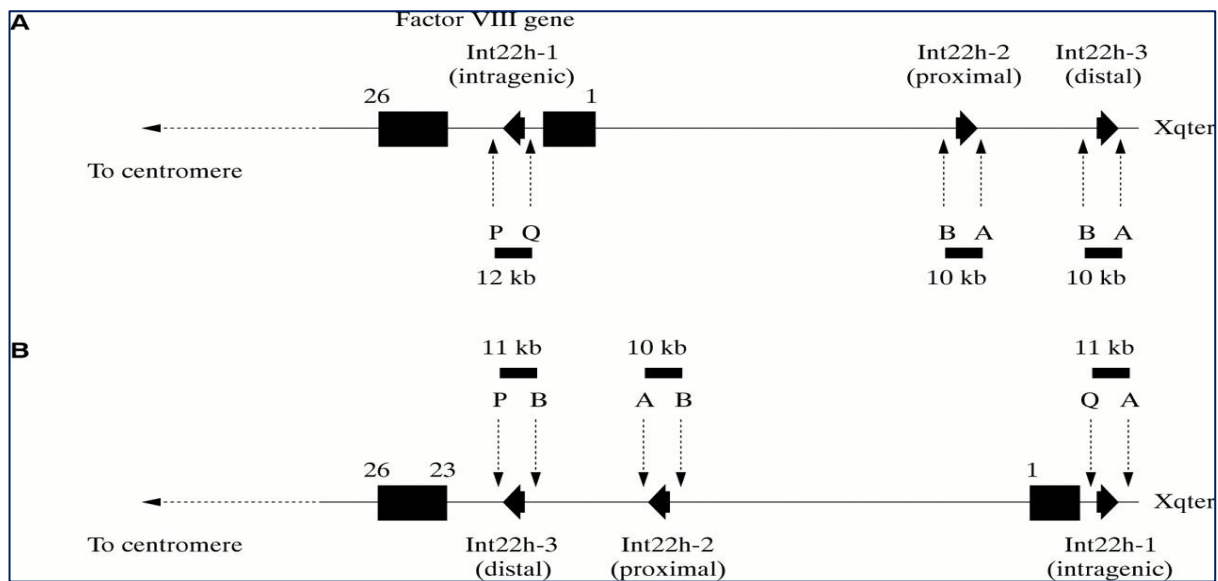
1.8 Détection de la micro-inversion d'intron 22

1.8.1 Principe de LD-PCR

La PCR Long Distance (PCR LD) permet désormais la synthèse de fragments d'ADN allant jusqu'à 50 kb en adaptant la PCR standard. Cette méthode utilise deux Taq ADN polymérases aux activités complémentaires : l'une ayant une activité 5'-3' et l'autre une activité 3'-5'. Des agents supplémentaires, comme le diméthylsulfoxyde (DMSO) et un analogue de la base dGTP (7-déaza dGTP), facilitent l'amplification des régions riches en GC, comme l'ont montré Davies et Gray (2002). Dans le cas de l'intron 22, une micro-inversion est causée par un crossing-over intrachromosomique entre les régions AB (10 kb) et PQ (12 kb), formant ainsi deux nouvelles régions QA et PB, mesurant chacune 11 kb (Figure 36). La détection de cette

inversion suit le protocole de PCR LR décrit par Liu et al. (1998), en deux étapes : une première PCR avec les amorces A, B et Q, et une deuxième avec les amorces P, B et Q.

Les amorces P et Q ciblent le gène F8 aux positions -1212 pb et +1334 pb dans la région Int22h1, tandis que les amorces A et B s'hybrident aux positions -167 pb et +118 pb dans les régions Int22h2 et Int22h3. L'amplification avec ces amorces produit trois fragments distincts : PQ (12 kb), PB et AQ (11 kb), et AB (10 kb).



1.8.2 Sélection des primers spécifiques

Tableau 15 : Séquences des amorces spécifiques pour les inversions de l'intron 22 (Int22h)

5' int22h1 P	GCC CTG CCT GTC CAT TAC ACT GAT GAC ATT ATG CTG AC
3' int22h1 Q	GGC CCT ACA ACC ATT CTG CCT TTC ACT TTC AGT GCA ATA
5' int22h2/3 A	CAC AAG GGG GAA GAG TGT GAG GGT GTG GGA TAA GAA
3' int22h2/3 B	CCC CAA ACT ATA ACC AGC ACC TTG AAC TTC CCC TCT CAT A

1.8.3 Protocole expérimental

L'ADN génomique (concentré à 50 ng/μl) a été amplifié à l'aide de quatre mélanges réactionnels différents. Chaque mélange a été préparé pour tester des combinaisons spécifiques d'amorces (P, Q, A, B) dans un volume final de 50 μl. Les composants et les volumes des mélanges sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau 16 : Détails des mélanges réactionnels pour l'analyse des inversions de l'intron 22

Réactif	Mix1	Mix2	Mix3	Mix4
Buffer 5X	10 µl	10 µl	10 µl	10 µl
DMSO 5 %	2,5 µl	2,5 µl	2,5 µl	2,5 µl
Bétaïne	5 µl	5 µl	5 µl	5 µl
dNTPs (2,5 mM)	4 µl	4 µl	4 µl	4 µl
Taq Prime Star (5U/µl)	1 µl	1 µl	1 µl	1 µl
Amorce P	1 µl	-	1 µl	-
Amorce Q	1 µl	-	-	1 µl
Amorce A	-	1 µl	-	1 µl
Amorce B	-	1 µl	1 µl	-
ADN génomique (50 ng/µl)	1,9 µl	1,9 µl	1,9 µl	1,9 µl
Eau	23,6 µl	23,6 µl	23,6 µl	23,6 µl
Volume total	50 µl	50 µl	50 µl	50 µl

1.8.4 Programme d'amplification

L'amplification a été réalisée dans le thermocycleur ProFlex (Applied biosystem). Le programme d'amplification se déroule en plusieurs étapes, débutant par une dénaturation initiale à 94 °C pendant 10 secondes. Cela est suivi de 8 cycles de dénaturation à 94 °C pendant 10 secondes, puis d'une phase d'hybridation à 72 °C pendant 12 minutes.

Après ces 8 cycles initiaux, le programme passe à une série de 22 cycles. Chaque cycle commence par une dénaturation à 94 °C pendant 10 secondes, suivi par une hybridation à 72 °C pendant 12 minutes. La durée de l'hybridation reste la même au cours de tous les cycles.

La dernière étape consiste en une phase de maintien à 4 °C après l'élongation à 72 °C, ce qui permet de stabiliser les produits amplifiés jusqu'à leur analyse. Au total, la réaction d'amplification dure environ **6 heures**.

Tableau 17 : Programme de cyclage thermique pour l'amplification PCR

94 °C	72 °C	98 °C	68 °C	4°
10''	12'	10''	12'	?
8 cycles		22 cycles		1

1.8.5 Conditions d'électrophorèse

L'amplification des produits de PCR a été vérifiée par électrophorèse en gel d'agarose à 1 %, préparé dans du tampon TAE 1 X. La solution d'agarose TAE a été chauffée jusqu'à dissolution complète, puis enrichie avec 10 µL de bromure d'éthidium (BET) à une concentration de 100 ng/µL avant de laisser le gel polymériser. Pour chaque échantillon, un mélange de 5 µL du produit de PCR et de 5 µL de tampon de charge a été déposé dans les puits du gel. Le tampon de charge permet de suivre le front de migration et d'alourdir l'ADN pour une meilleure répartition.

La migration se fait dans du tampon TAE 1X à 35 Volts pendant 18 à 20 heures et la visualisation des produits amplifiés se fait sous UV. Une amplification positive se traduit par l'observation de plusieurs bandes sur le gel, et dont la taille varie entre 10 et 12 kb.

1.8.6 Résultats attendus

Les résultats de la détection de la micro-inversion de l'intron 22 par PCR-LD avec les amorces A+Q et B+P permettent l'obtention de produits correspondant à des fragments d'environ 11 kb, indiquant la présence de l'inversion. Le produit A+B (10 kb) est observé tant pour un gène F8 normal que pour un gène F8 inversé. Enfin, le produit P+Q (12 kb) est exclusivement obtenu avec un gène F8 normal. Ces résultats électrophorétiques permettront de différencier les échantillons en fonction de la présence ou de l'absence de l'inversion, facilitant ainsi le génotypage des individus. Les conductrices présenteront un profil additif des produits électrophorétiques de 10, 11, et 12 kb

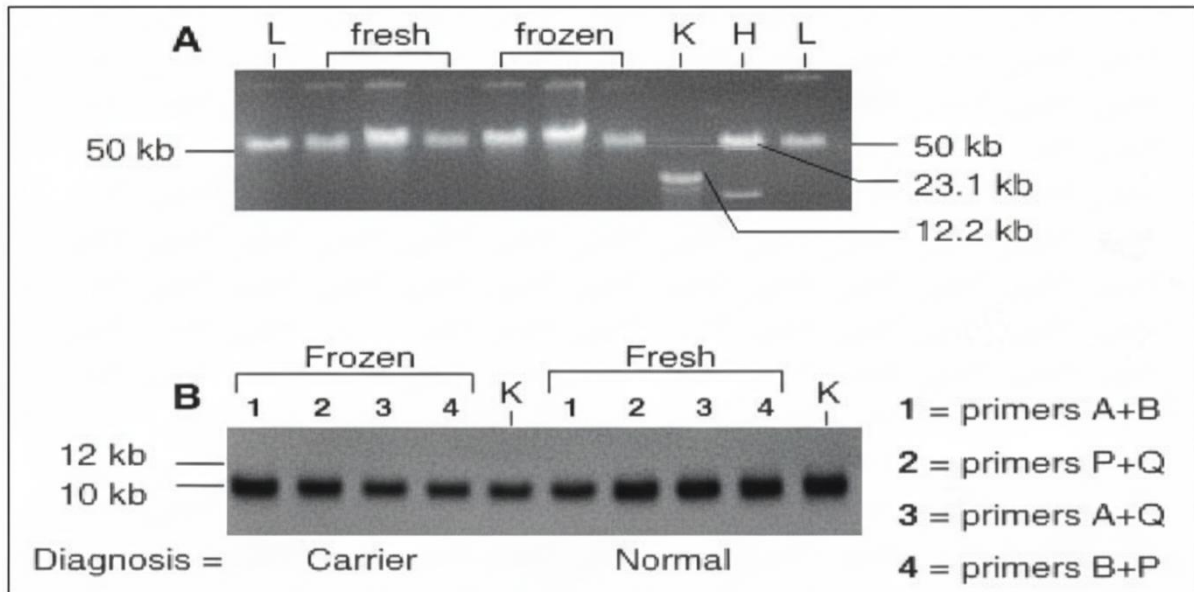


Figure 39: Le contexte de diagnostic (normal, porteur/carrier) et l'utilisation de différents couples d'amorces pour identifier le statut génétique

1.8.7 Détection de la micro-inversion d'intron 1

1.8.7.1 Principe

La micro-inversion de l'intron 1 provient d'un crossing-over intrachromosomique entre une séquence de 1 kb située dans l'intron 1 du gène F8 (int1h-1) et une séquence homologue (int1h-2) orientée en sens opposé, à environ 140 kb vers la région télomérique. Ce phénomène entraîne l'inversion de ces deux régions (Figure 44). La détection de cette micro-inversion a été réalisée selon le protocole de PCR triplex décrit par Bagnall et al. (2002). Ce protocole comprend deux réactions de PCR triplex : l'une utilisant le mélange d'amorces C (Int1h-2F, 9F et 9cR) et l'autre le mélange T (Int1h-2F, 9F et Int1h-2R).

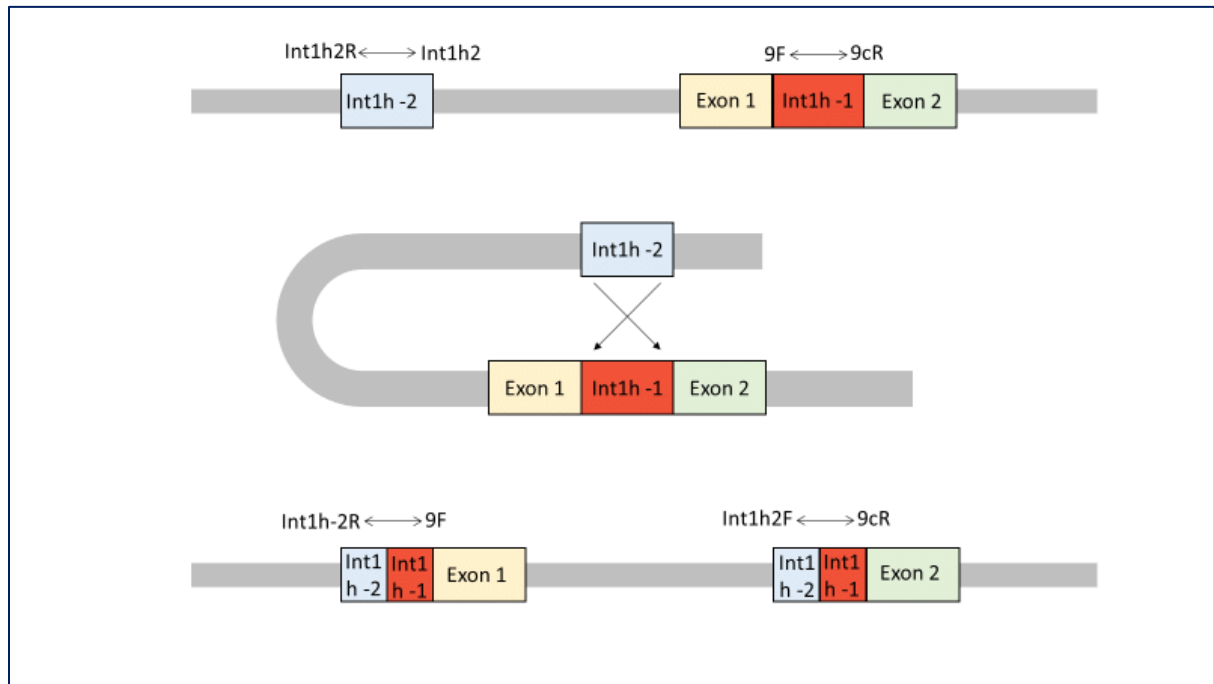


Figure 40 : Schéma illustrant le principe de détection de la micro-inversion dans l'intron 1 du gène F8 [265]

1.8.7.2 Sélection des primers spécifiques

Quatre amorces, correspondant aux séquences d'intérêt (int22h-1, int22h-2 et int22h-3), ont été sélectionnées. Leur description détaillée est fournie dans le tableau suivant :

Tableau 3 : Primers utilisés pour l'amplification de l'intron 22

9F	GTT GTT GGG AAT GGT TAC GG
9cR	CTA GCT TGA GCT CCC TGT GG
Int1h-2F	GGC AGG GAT CTT GTT GGT AAA
Int1h-2R	TGG GTG ATA TAA GCT GCT GAG CTA

1.8.7.3 Protocole expérimental

L'ADN génomique (concentré à 100 ng/μl) a été amplifié à l'aide de deux mélanges réactionnels différents, chacun utilisant une combinaison de trois amorces parmi les suivantes : 9F, 9cR, Int1h-2F, et Int1h-2R. Chaque mélange a été préparé dans un volume final de 25 μl. Les composants et les volumes des mélanges sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 18 : Détails des réactifs et volumes pour les réactions d'amplification de l'intron 1 (Int1h)

Réactif	Mix1	Mix2
Buffer 10X	2,5 µl	2,5 µl
DMSO 5 %	1,25 µl	1,25 µl
dNTPs	0,5 µl	0,5 µl
MgSO ₄ (25 mM)	0,75 µl	0,75 µl
Taq HF (5U/µl)	0,4 µl	0,4 µl
Amorce Int1h-2F	1 µl	1 µl
Amorce 9cR	-	1 µl
Amorce 9F	1 µl	1 µl
Amorce Int1h-2R	1 µl	-
ADN génomique (100 ng/µl)	1,3 µl	1,3 µl
Eau	15,3 µl	15,3 µl
Volume total	25 µl	25 µl

1.8.7.4 Programme d'amplification

L'amplification a été réalisée dans le thermocycleur ProFlex. Le programme d'amplification commence par une dénaturation initiale à 94 °C pendant 3 minutes, suivie de 30 cycles d'amplification. Chaque cycle se compose de trois étapes : une dénaturation à 94 °C pendant 30 secondes, une hybridation à 60 °C pendant 30 secondes, et une extension à 72 °C pendant 2 minutes. Après ces 30 cycles, une extension finale est effectuée à 72 °C pendant 2 minutes, avant un maintien à 4 °C. Au total, la réaction d'amplification dure environ 1 heure et 40 minutes (Tableau 18).

Tableau 19 : Programme de cyclage thermique pour l'amplification PCR

94 °C	94 °C	60 °C	72 °C	72 °C	4°
3'	30''	30''	2'	2'	?
1 c	30 cycles			1	

1.8.7.5 Conditions d'électrophorèse

Le contrôle de l'amplification s'effectue par migration sur gel d'agarose à 1 % en présence d'un marqueur de taille de 1 kb à 80V pendant 60 min.

1.8.7.6 Résultats attendus

L'amplification de l'intron 1 avec les amorces des mélanges C et T produit deux profils électrophorétiques distincts, permettant de différencier les génotypes des individus (Figure 41). La corrélation entre les profils obtenus avec le mix C et le mix T détermine le statut de porteuse. Dans le cas d'un individu normal, les amorces du mix C s'hybrident avec une région de 1,5 kb, tandis qu'en cas de micro-inversion, elles s'hybrident avec une région de 1 kb. Ainsi, les bandes électrophorétiques attendues sont de 1 kb et de 1,5 kb respectivement (Figure 41). En revanche, l'amplification avec le mix T produit un profil inverse à celui obtenu avec le mix C, tandis que les porteuses présentent un profil additif combinant les deux profils.

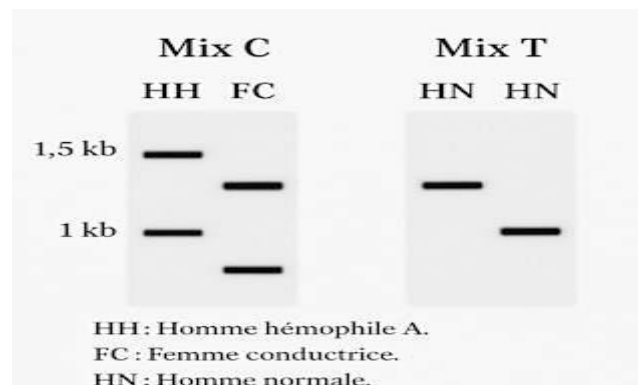


Figure 41 : Mise en évidence des génotypes par amplification de l'intron 1 du gène du facteur VIII à l'aide des mélanges d'amorces C et T

1.9 Analyse statistique

Pour l'analyse statistique, les données brutes ont d'abord été structurées dans Microsoft Excel 2019, puis importées dans IBM SPSS Statistics 27 (International Business Machines Corp., Armonk, NY, USA) qui a servi d'outil principal de traitement.

- Statistiques descriptives : pour chaque variable quantitative ont été calculés moyenne $\pm$ écart-type, médiane et étendue ; les variables qualitatives ont été résumées par effectifs et pourcentages.
- Comparaisons bivariées :
 - le test de Student pour échantillons indépendants a vérifié les différences de moyennes entre deux groupes
 - le test exact de Fisher ou le χ^2 de Pearson (selon la taille des sous-effectifs) a comparé les distributions de variables catégorielles
- Analyse pharmacocinétique : L'indice PK a été calculé comme le rapport de l'activité plasmatique mesurée sur le temps post-injection en heures. Une analyse de covariance (ANCOVA) a contrôlé l'hétérogénéité des temps de prélèvement (1-48 h) en incluant le temps post-traitement comme covariable continue, permettant une comparaison robuste entre groupes indépendamment du moment de prélèvement
- Calcul de la demi vie standardisée selon la formule suivante :
$$\text{La demi vie standardisée} = \text{temps brut} \times (\text{FVIII mesuré} / \text{FVIII tough})$$
- Mesure d'association : les risques relatifs ont été exprimés sous forme d'odds ratios (OR) avec leurs intervalles de confiance à 95%, calculés via régression logistique binaire. Une première étape univariée a servi de filtrage (seuil de sélection $p < 0,20$) ; les variables retenues ont été introduites dans le modèle multivarié afin d'identifier les facteurs indépendants de développement d'inhibiteurs.
- Vérification de la normalité : La distribution normale des variables quantitatives a été testée par le test de Shapiro-Wilk ($p > 0,05$ indiquant une normalité acceptée), Lorsque la normalité était confirmée ($p > 0,05$), le test paramétrique t de Student a été utilisé pour comparer les moyennes de deux groupes; en cas de rejet de la normalité ($p \leq 0,05$), le test non-paramétrique de Mann-Whitney U a été substitué.
- Analyses de corrélation et de variance : La corrélation entre variables quantitatives a été explorée par les coefficients de corrélation de Spearman (pour variables non paramétriques) ou de Pearson (pour variables paramétriques).

Pour les comparaisons multiples, une analyse de variance (ANOVA) ou son équivalent non paramétrique (Kruskal-Wallis) pouvait être utilisée.

- Validation des modèles : l'ajustement global a été contrôlé par le test d'Hosmer-Lemeshow et la puissance discriminante par l'aire sous la courbe ROC.
- Autres outils statistiques : Pour l'analyse de survie (ex. durée sans saignement ou délai d'apparition des inhibiteurs), la courbe de Kaplan-Meier et le test du log-rank ont été employés.
- Calcul du score HJHS
- Seuil de significativité : $p < 0,05$ (bilatéral).

RESULTATS

1 Données descriptives

1.1 Prévalence de l'hémophilie

Calcul de la prévalence :

Taux de prévalence de Annaba = nombre de nouveaux et d'anciens cas observés (depuis le début de cette étude) / la population (estimées par l'ONS pour chaque année) exprimé pour 100 000 hommes.

En appliquant ta formule avec 98 cas d'hémophilie (anciens et nouveaux) qui ont été recensés depuis le début du recrutement et la population masculine ONS d'Annaba :

- Prévalence Annaba = $\frac{98}{305\,030} \times 100\,000 = 32,13 / 100\,000$ hommes

1.2 Fréquence de l'hémophilie selon le type

Au total 72 patients hémophiles ont été enrôlés dans cette étude, dont 52 (72,2 %) avaient une hémophilie de type A et 20 (27,8 %) de type B

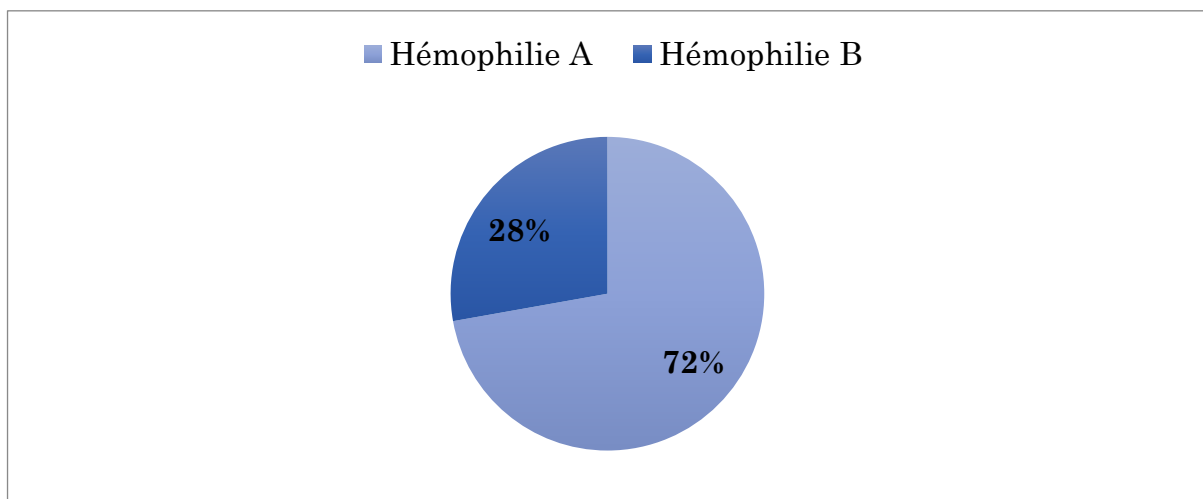


Figure 42 : Fréquence de l'hémophilie dans notre étude selon le type

1.3 Répartition de la population étudiée selon l'âge

1.3.1 Caractéristiques de l'âge de la population étudiée

L'âge moyen des 52 patients atteints d'hémophilie A était de 19,54 ans (ET = 9,42, min=3, max=39), tandis que celui des 20 patients atteints d'hémophilie B était de 19,85 ans (ET = 8,62, min=5, max=38). Le test t de Student ($p = 0,98$) suggère que ces moyennes ne sont pas significativement différentes.

Tableau 20 : Caractéristiques d'âge des patients atteints d'hémophilie							
	Type d'hémophilie	N	Moyenne	ET	Minimum	Maximum	p
Âge du patient (Ans)	Hémophilie A	52	19,54	9,42	03	39	0,98
	Hémophilie B	20	19,85	8,62	05	38	
	Total	72	19,63	9,14	03	39	-
Test t de Student							

1.3.2 Répartition de la population selon les classes d'âge

La répartition des patients atteints d'hémophilie A et B en deux classes d'âge (moins de 18 ans et 18 ans ou plus) révèle que, globalement, 44,40 % de la population étudiée a moins de 18 ans et 55,60 % a 18 ans ou plus. On observe une proportion légèrement plus importante de patients de moins de 18 ans dans le groupe hémophilie A (48,10 %) comparativement à l'hémophilie B (35,00 %). Inversement, le groupe hémophilie B présente une plus grande part de patients âgés de 18 ans ou plus (65,00 %) par rapport à l'hémophilie A (51,90 %). Le test du χ^2 ($p = 0,43$) suggère qu'il n'existe pas de différence significative dans la distribution des classes d'âge entre les deux types d'hémophilie au sein de cette population.

Tableau 21: Répartition des patients hémophiles selon les classes d'âge et le type d'hémophilie

Type d'hémophilie				Total	p
Âge (ans)	Hémophilie A		Hémophilie B		
<18	n	25	7	32	0,43
	%	48,10 %	35,00 %	44,40 %	
≥18	n	27	13	40	
	%	51,90 %	65,00 %	55,60 %	
Test Chi2					

1.4 Répartition de la population selon le groupe sanguin

La distribution des groupes sanguins chez les patients atteints d'hémophilie A et B dans cette étude montre une prévalence du groupe O+. Bien que des variations dans les pourcentages soient observées pour les autres groupes sanguins entre les deux types d'hémophilie, le test du Chi² indique qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative dans cette répartition ($p = 0,78$) au sein de la population analysée.

Tableau 22: Répartition des groupes sanguins chez les patients atteints d'hémophilie A et B

Type d'hémophilie				Total	p
Groupage		Hémophilie A	Hémophilie B		
O+	n	28	8	36	0,78
	%	53,80 %	40,00 %	50,00 %	
A+	n	17	8	25	
	%	32,70 %	40,00 %	34,70 %	
B+	n	4	3	7	
	%	7,70 %	15,00 %	9,70 %	
AB+	n	1	1	2	
	%	1,90 %	5,00 %	2,80 %	
A-	n	1	0	1	
	%	1,90 %	0,00 %	1,40 %	
B-	n	1	0	1	
	%	1,90 %	0,00 %	1,40 %	
Test Fisher					

1.5 Antécédents personnels et familiaux des patients inclus

1.5.1 Répartition de la population selon la notion de consanguinité

L'étude de la consanguinité chez les patients atteints d'hémophilie A et B au sein de notre population met en évidence une différence significative ($p = 0,026$) dans sa prévalence entre les deux groupes. La consanguinité est moins fréquente chez les patients atteints d'hémophilie A comparativement à ceux atteints d'hémophilie B.

Tableau 23: Consanguinité chez les patients atteints d'hémophilie A et B

Type d'hémophilie				Total	p
Consanguinité		Hémophilie A	Hémophilie B		
Non	n	48	14	62	0,026
	%	92,30 %	70,00 %	86,10 %	
Oui	n	4	6	10	
	%	7,70 %	30,00 %	13,90 %	
Test Fisher					

1.5.2 Répartition de la population selon la notion de circoncision

L'analyse de la pratique de la circoncision chez les patients atteints d'hémophilie A et B dans cette population montre une tendance à une plus grande proportion de circoncision chez les patients atteints d'hémophilie B. Cependant, le test du Chi² indique que cette différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,1$) au sein du groupe étudié.

Tableau 24 : Répartition selon la pratique de la circoncision et le type d'hémophilie

		Type d'hémophilie		Total	p
Circoncision		Hémophilie A	Hémophilie B		
Non	n	22	4	26	0,1
	%	42,30 %	20,00 %	36,10 %	
Oui	n	30	16	46	
	%	57,70 %	80,00 %	63,90 %	
Test Chi2					

1.5.3 Répartition de la population selon la notion de vaccination

La vaccination au sein de notre population de patients atteints d'hémophilie A et B est globalement élevée, et l'analyse statistique (test du Chi²) ne montre pas de différence significative entre les deux groupes ($p = 0,91$).

Tableau 25 : Statut vaccinal des patients atteints d'hémophilie A et B

Type d'hémophilie				Total	p
Vaccination	Hémophilie A		Hémophilie B		
Non	n	3	1	4	0,91
	%	5,80 %	5,00 %	5,60 %	
Oui	n	49	19	68	
	%	94,20 %	95,00 %	94,40 %	
Test Fisher					

1.5.4 Répartition de la population selon la notion de transfusion

Une majorité de notre population (73,60 %) a des antécédents de transfusion, avec une proportion légèrement plus élevée pour l'hémophilie A (76,90 %) que pour l'hémophilie B (65,00 %). Le test du Chi² (p = 0,30) n'indique pas d'association significative entre le type d'hémophilie et ces antécédents.

Tableau 26 : Antécédents transfusionnels chez les patients atteints d'hémophilie A et B

Type d'hémophilie					Total	p
Transfusion	Hémophilie A		Hémophilie B			
Non	n	12	7	19	0,30	
	%	23,10 %	35,00 %	26,40 %		
Oui	n	40	13	53		
	%	76,90 %	65,00 %	73,60 %		
Test Chi2						

1.5.5 Répartition de la population selon les infections virales sanguines transmissibles (HIV, HCV, HBV) et la syphilis

Dans notre population, seul 1 patient sur 72 (1,40 %) a présenté une infection transmissible par le sang : il s'agissait d'une infection par le virus de l'hépatite C (HCV) chez un patient atteint d'hémophilie A (1,90%). Aucun patient atteint d'hémophilie B (0,00 %) n'a rapporté d'infection. Le test du Chi² (p = 0,53) n'indique pas d'association significative entre le type d'hémophilie et la notion d'infection dans notre cohorte.

Tableau 27 : Notion d'infection chez les patients atteints d'hémophilie A et B					
		Type d'hémophilie		Total	p
Infection		Hémophilie A	Hémophilie B		
Non	n	51	20	71	0,53
	%	98,10 %	100,00 %	98,60 %	
Oui	n	1	0	1	
	%	1,90 %	0,00 %	1,40 %	
Test Fisher					

1.5.6 Répartition de la population selon la notion d'antécédents familiaux

La présence d'antécédents familiaux d'hémophilie est observée chez 55,60 % de notre population, avec une répartition de 70,00 % pour l'hémophilie B et 50,00 % pour l'hémophilie A. L'analyse statistique (test du Chi²) n'indique pas de lien significatif entre le type d'hémophilie et ces antécédents (p = 0,12).

Tableau 28 : Analyse des antécédents familiaux d’hémophilie dans notre population					
		Type d’hémophilie		Total	p
Antécédents familiaux		Hémophilie A	Hémophilie B		
Non	n	26	6	32	0,12
	%	50,00 %	30,00 %	44,40 %	
Oui	n	26	14	40	
	%	50,00 %	70,00 %	55,60 %	
Test Chi2					

1.6 Caractéristique de la pathologie

1.6.1 Répartition de la population selon l'âge du diagnostic de la pathologie

L'analyse de l'âge au diagnostic de l'hémophilie dans notre population révèle une différence significative entre les deux types. L'âge moyen au diagnostic pour l'hémophilie B (48,20 mois) est significativement plus élevé que pour l'hémophilie A (20,88 mois), avec un test t de Student montrant une p-valeur de 0,003.

On observe également une plus grande variabilité dans l'âge au diagnostic pour l'hémophilie B, comme l'indique l'écart type plus élevé (42,24 mois contre 29,00 mois pour l'hémophilie A). L'âge au diagnostic varie considérablement au sein des deux groupes, allant de 1 à 144 mois pour l'hémophilie A et de 2 à 180 mois pour l'hémophilie B.

Tableau 29 : Répartition de l'âge au diagnostic selon le type d'hémophilie.							
	Type d'hémophilie	N	Moyenne	ET	Minimum	Maximum	p
Âge	Hémophilie A	52	20,88	29,00	01	144	0,003
Diagnostic	Hémophilie B	20	48,20	42,24	02	180	
(Mois)	Total	72	29,05	35,44	01	180	
Test t de Student							

1.6.2 Répartition de la population selon le degré de sévérité

L'étude du degré de sévérité de l'hémophilie dans notre population indique une différence très significative ($p < 0,0001$) entre les types A et B. L'hémophilie A est majoritairement sévère (80,80 %), suivie par une proportion notable de cas modérés (17,30 %) et un seul cas mineur (1,90 %). En revanche, l'hémophilie B présente une distribution différente, avec une prédominance de cas mineurs (45,00 %), suivie par les cas sévères (35,00 %) et modérés (20,00 %). Cette distribution indique une association forte entre le type d'hémophilie et le degré de sévérité dans notre population.

Tableau 30 : Répartition du degré de sévérité de l’hémophilie A et B dans notre population					
		Type d’hémophilie		Total	p
Sévérité		Hémophilie A	Hémophilie B		
Mineur	n	1	9	10	<0,0001
	%	1,90 %	45,00 %	13,90 %	
Modéré	n	9	4	13	
	%	17,30 %	20,00 %	18,10 %	
Sévère	n	42	7	49	
	%	80,80 %	35,00 %	68,10 %	
Test Chi2					

1.7 Caractéristiques du traitement :

1.7.1 Répartition de la population selon l'âge de début du traitement :

L'âge moyen au début du traitement de l'hémophilie dans notre population est significativement plus élevé pour l'hémophilie B (67,90 mois) que pour l'hémophilie A (25,48 mois), comme le démontre le test t de Student ($p < 0,0001$). Cette différence notable s'accompagne également d'une plus grande variabilité dans l'âge de début du traitement pour l'hémophilie B, avec un écart type de 49,49 mois, comparativement à 32,64 mois pour l'hémophilie A. L'étendue des âges au début du traitement est également plus large pour l'hémophilie B (de 5 à 192 mois) que pour l'hémophilie A (de 3 à 156 mois) au sein de notre cohorte.

Tableau 31 : Répartition de l'âge de début du traitement selon le type d'hémophilie							
	Type d'hémophilie	N	Moyenne	ET	Minimum	Maximum	p
Âge	Hémophilie A	52	25,48	32,64	03	156	<0,0001
TRT	Hémophilie B	20	67,90	49,49	05	192	
(Mois)	Total	72	38,05	42,6	03	192	-
Test t de Student							

1.7.2 Répartition de la population selon le Type de produit

Les données de notre étude montrent que tous les patients atteints d'hémophilie B (100,00 %) reçoivent du pFAH. Pour l'hémophilie A, les traitements se répartissent entre le rFAH (48,10 %), le pFAH (36,50 %) et l'ABP (15,40 %). Le test du Chi² ($< 0,0001$) confirme une association très forte entre le type d'hémophilie et le type de produit administré.

Tableau 32 : Répartition des types de produits utilisés pour le traitement de l'hémophilie A et B

		Type d'hémophilie		Total	P
Type de Produit		Hémophilie A	Hémophilie B		
ABP	n	8	0	8	<0,0001
	%	15,40 %	0,00 %	11,10 %	
pFAH	n	19	20	39	
	%	36,50 %	100,00 %	54,20 %	
rFAH	n	25	0	25	
	%	48,10 %	0,00 %	34,70 %	
Test Chi2,					

1.7.3 Répartition de la population selon le type de concentré

100 % des patients atteints d'hémophilie B dans notre population sont traités avec des concentrés plasmatiques. En revanche, chez les patients atteints d'hémophilie A, 63,50 % utilisent des concentrés recombinants et 36,50 % des plasmatiques.

Cette répartition souligne une corrélation extrêmement significative ($p < 0,0001$) entre le type d'hémophilie et le concentré utilisé.

Tableau 33 : Types de concentrés de traitement selon le type d'hémophilie

Type d'hémophilie				Total	P
Type de concentré	Hémophilie A		Hémophilie B		
Plasmatique	n	19	20	39	<0,0001
	%	36,50 %	95,00 %	52,80 %	
Recombinant	n	33	0	33	
	%	63,50 %	5,00 %	47,20 %	
Test Chi2					

1.7.4 Répartition de la population selon les modalités thérapeutiques

Les données de notre cohorte indiquent que 80,00 % des patients atteints d'hémophilie B sont traités à la demande, comparativement à seulement 20,00 % sous prophylaxie. Pour l'hémophilie A, la situation est inversée, avec 88,50 % sous prophylaxie et 11,50 % traités à la demande. Le test du Chi² (< 0,0001) confirme une association très forte entre le type d'hémophilie et la modalité thérapeutique adoptée.

Tableau 34 : Modalités de traitement selon le type d'hémophilie					P
		Type d'hémophilie		Total	
Modalité thérapeutique		Hémophilie A	Hémophilie B		
À la demande	n	6	16	22	<0,0001
	%	11,50 %	80,00 %	30,60 %	
Prophylaxie	n	46	4	50	
	%	88,50 %	20,00 %	69,40 %	
Test Chi2					

1.7.5 Répartition de la population selon le traitement utilisé

Les données sur les traitements utilisés au sein de notre cohorte indiquent un lien très étroit et statistiquement significatif ($p < 0,0001$) avec le type d'hémophilie. L'hémophilie B est traitée exclusivement avec du Facteur IX plasmatique (F IX P), majoritairement à la demande (80,00 %) et dans une moindre mesure en prophylaxie (20,00 %).

En revanche, le traitement de l'hémophilie A est beaucoup plus diversifié, impliquant principalement du Facteur VIII plasmatique (F VIII P) en prophylaxie (42,30 %) et à la demande (3,80 %), ainsi que de l'Advate en prophylaxie (21,20 %) et à la demande (1,90 %), du Kogenate en prophylaxie (9,60 %) et à la demande (5,80 %), et du Feiba en prophylaxie (9,60 %). Une faible proportion reçoit du NOVOseven à la demande (5,80 %). Cette distribution souligne des protocoles de traitement distincts et spécifiques à chaque type d'hémophilie dans notre cohorte.

Tableau 35 : Types de traitement selon le type d'hémophilie

		Type d'hémophilie		Total	P
Traitement		Hémophilie A	Hémophilie B		
F IX P à la demande	n	0	16	16	<0,0001
	%	0,00 %	80,00 %	22,20 %	
FIX P Prophylaxie	n	0	4	4	
	%	0,00 %	20,00 %	5,60 %	
F VIII P à la demande	n	2	0	2	
	%	3,80 %	0,00 %	2,80 %	
F VIII P Prophylaxie	n	22	0	22	
	%	42,30 %	0,00 %	30,60 %	
Advate à la demande	n	1	0	1	
	%	1,90 %	0,00 %	1,40 %	
Advate Prophylaxie	n	11	0	11	
	%	21,20 %	0,00 %	15,30 %	
Kogenate à la demande	n	3	0	3	
	%	5,80 %	0,00 %	4,20 %	
Kogenate prophylaxie	n	5	0	5	
	%	9,60 %	0,00 %	6,90 %	
Feiba Prophylaxie	n	5	0	5	
	%	9,60 %	0,00 %	6,90 %	
NOVOseven à la demande	n	3	0	3	
	%	5,80 %	0,00 %	4,20 %	
P : Test Chi2					

1.8 Complications de la maladie hémophilique :

1.8.1 Nombre d'épisodes hémorragiques :

Les données montrent que les patients atteints d'hémophilie A présentent en moyenne plus d'épisodes (2,12) que ceux atteints d'hémophilie B (1,40), avec une variabilité plus marquée pour l'hémophilie A (écart-type de 1,08 contre 0,60). La différence est statistiquement significative ($p = 0,007$). Les valeurs extrêmes indiquent un minimum d'un épisode pour les deux types et un maximum de quatre pour l'hémophilie A contre trois pour l'hémophilie B.

Tableau 36 : Nombre d'épisodes selon le type d'hémophilie

	Type d'hémophilie	N	Moyenne	ET	Minimum	Maximum	P
Nombre Épisodes	Hémophilie A	52	2,12	1,08	01	04	0,007
	Hémophilie B	20	1,40	0,60	01	03	
	Total	72	1,87	0,99	01	04	-
Test t de Student							

1.8.2 Répartition de la population selon la présence d'arthropathies hémophiliques

Au sein de notre population, les arthropathies hémophiliques sont présentes chez 51,40 % des patients. Cette proportion s'avère plus élevée chez les individus atteints d'hémophilie A (59,60 %) que chez ceux atteints d'hémophilie B (30,00 %). Le test du χ^2 ($p = 0,023$) confirme un lien significatif entre le type d'hémophilie et la présence d'atteintes articulaires.

Tableau 37 : Présence d'arthropathies hémophiliques chez les patients atteints d'hémophilie A et B

Type d'hémophilie				Total	P
Arthropathie	Hémophilie A		Hémophilie B		
Non	n	21	14	35	0,023
	%	40,40 %	70,00 %	48,60 %	
Oui	n	31	6	37	
	%	59,60 %	30,00 %	51,40 %	
Test Chi2					

1.8.3 Répartition de la population selon la localisation de l'arthropathie

L'examen des sites d'arthropathies hémophiliques au sein de notre cohorte révèle que l'articulation du genou est la plus couramment affectée, tant pour l'hémophilie A que pour l'hémophilie B.

Malgré de légères variations dans la fréquence des autres localisations entre les groupes, le test du χ^2 ne signale aucune divergence statistiquement significative ($p = 0,45$).

Tableau 38 : Localisation des arthropathies hémophiliques chez les patients atteints d'hémophilie A et B

Type d'hémophilie		Total	P
Localisation	Hémophilie A	Hémophilie B	
Genoux	n 15	5	20
	% 50,00 %	83,30 %	55,60 %
Coude	n 8	1	9
	% 26,70 %	16,70 %	25,00 %
Genoux + Coude	n 4	0	4
	% 13,30 %	0,00 %	11,10 %
Chevilles	n 4	0	4
	% 10,00 %	0,00 %	10,80 %
Test Chi2			

1.9 Caractéristiques biologiques :

1.9.1 Valeurs du TP :

Les patients atteints d'hémophilie A affichent une moyenne de TP plus élevée (95,4 %) que ceux avec l'hémophilie B (86,1 %), avec un écart-type respectif de 7,16 et 10,54, indiquant une plus grande variabilité pour l'hémophilie B. La différence entre les deux groupes est hautement significative ($p < 0,0001$). Les valeurs s'étendent de 74 % à 117 % pour l'hémophilie A et de 68 % à 109 % pour l'hémophilie B.

Tableau 39 : Taux de Prothrombine (TP) chez les patients atteints d'hémophilie A et B

Type d'hémophilie	N	Moyenne	ET	Minimum	Maximum	p
TP (%) Hémophilie A	52	95,4	7,16	74	117	<0,0001
Hémophilie B	20	86,1	10,54	68	109	
Total	72	92,8	9,2	68	117	-
Test t de Student						

1.9.2 Valeurs du TCK :

Les patients avec une hémophilie A ont un TCK moyen plus long (81,12 s) que ceux avec une hémophilie B (54,50 s), avec une dispersion plus marquée pour l'hémophilie A (écart-type de 28,70 contre 19,28). Cette différence est statistiquement très significative ($p < 0,0001$). Les valeurs s'échelonnent de 42 s à 195 s pour l'hémophilie A et de 41 s à 130 s pour l'hémophilie B.

Tableau 40 : Valeurs du Temps de Céphaline Kaolin (TCK) selon le type d'hémophilie							
	Type d'hémophilie	N	Moyenne	ET	Minimum	Maximum	p
TCK (s)	Hémophilie A	52	81,12	28,70	42	195	<0,000
	Hémophilie B	20	54,50	19,28	41	130	1
	Total	72	73,6	29,2	41	195	-
Test t de Student							

1.9.3 Valeurs des FAH dans la population étudiée :

Les résultats des taux des Facteurs Anti-Hémophiliques (FAH) au sein de notre population révèlent une disparité notable et statistiquement très significative ($p < 0,0001$) entre les deux types d'hémophilie. Les patients atteints d'hémophilie A présentent en moyenne des taux de FAH considérablement inférieurs (1,77 %) à ceux atteints d'hémophilie B (7,05 %). De plus, la dispersion des valeurs de FAH est plus étendue au sein du groupe hémophilie B (écart type de 6,50 %) comparativement au groupe hémophilie A (écart type de 1,86 %). Bien que les valeurs minimales observées soient identiques ($< 1,0$ %) pour les deux groupes, la valeur maximale de FAH atteinte est plus élevée chez les patients atteints d'hémophilie B (20,0 %) que chez ceux atteints d'hémophilie A (10,0 %).

Tableau 41 : Niveaux de FAH (%) chez les patients atteints d'hémophilie A et B							
	Type d'hémophilie	N	Moyenne	ET	Minimum	Maximum	p
FAH (%)	Hémophilie A	52	1,77	1,86	< 1,0	10,0	<0,0001
	Hémophilie B	20	7,05	6,50	< 1,0	20,0	
	Total	72	3,3	4,4	< 1,0	20,0	-
Test t de Student							

1.9.4 Dosage du facteur Von Willebrand

Chez les 52 patients hémophiles A, les taux de facteur von Willebrand antigénique (VWF:Ag) et fonctionnel (VWF:F) se situent dans les valeurs normales, comprises entre 50 et 150% selon les références. Ces résultats montrent que, quel que soit le degré de sévérité de l'hémophilie (sévère, modérée, mineure), le VWF reste dans la plage attendue pour la population générale.

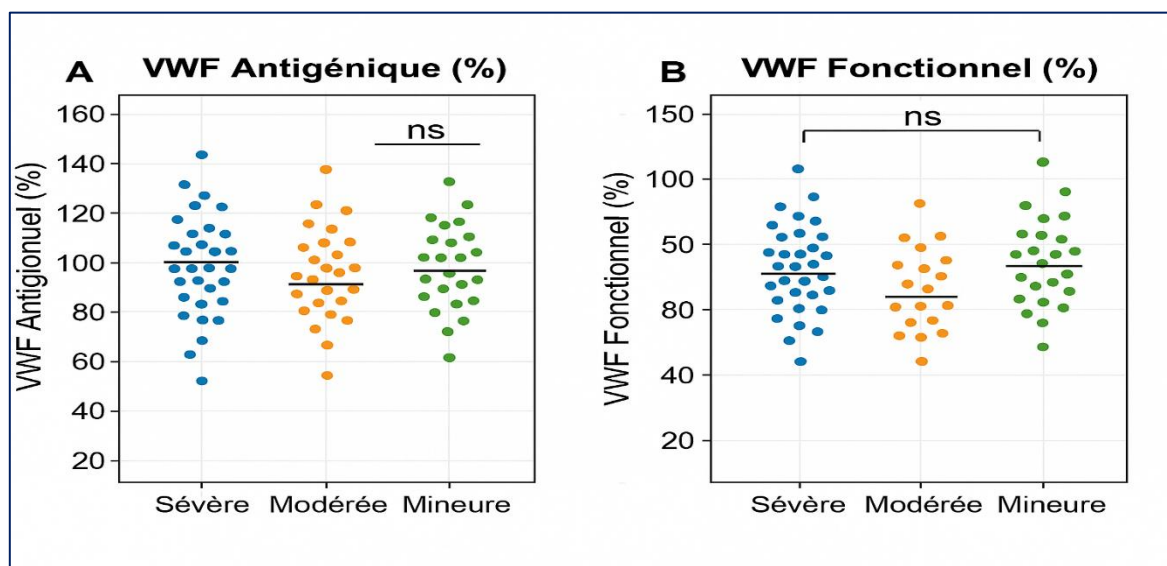


Figure 43 : comparaison du taux de FVW antigénique et fonctionnel selon la sévérité de l'hémophilie

1.9.5 Dosage chromogénique du facteur VIII

Le diagramme de Bland-Altman présenté illustre l'accord entre deux méthodes de dosage du FVIII en tenant compte de la sévérité des cas. On constate que le biais moyen est légèrement négatif, traduisant une tendance de la méthode « chromo » à donner des valeurs un peu inférieures à l'autre méthode. La majorité des mesures, quelle que soit la sévérité, restent à l'intérieur des limites d'accord à 95%, ce qui indique une bonne concordance globale. Cependant, une plus grande dispersion est observée pour les cas légers, avec certains points en dehors des limites inférieures, suggérant une variabilité accrue dans ce sous-groupe.

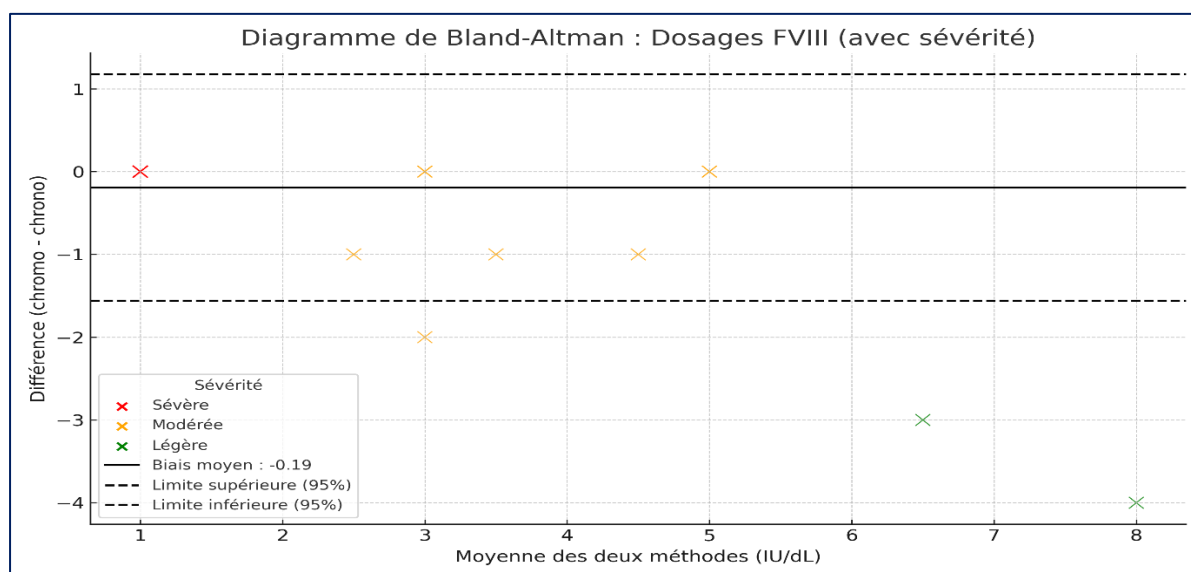


Figure 44 : le diagramme de Bland-Altman avec catégorisation par sévérité

1.9.6 Valeurs de l'activité résiduelle (AR) par méthode Bethesda :

En comparant les types d'hémophilie, les patients atteints de la forme B affichent une activité résiduelle moyenne plus élevée (96,35) que ceux avec la forme A (74,14), avec une dispersion plus marquée pour l'hémophilie A (écart-type de 27,86 contre 10,28). Cette différence est statistiquement significative ($p = 0,001$). Les valeurs varient de 0 à 107 pour l'hémophilie A et de 69 à 126 pour l'hémophilie B.

Tableau 42 : Valeurs de l'activité résiduelle par type d'hémophilie

	Type d'hémophilie	N	Moyenne	ET	Minimum	Maximum	p
AR	Hémophilie A	52	74,14	27,86	0	107	0,001
	Hémophilie B	20	96,35	10,28	69	126	
	Total	72	80,5	26,1	0	126	-

Test t de Student

1.10 Présence des inhibiteurs

1.10.1 Répartition de la population selon la présence d'inhibiteurs

L'étude de la présence d'inhibiteurs au sein de notre population révèle une association significative ($p = 0,019$) avec le type d'hémophilie. Des inhibiteurs ont été détectés chez une proportion notable de patients atteints d'hémophilie A (23,10 %), tandis qu'aucun inhibiteur n'a été observé chez les patients atteints d'hémophilie B (0,00 %).

Cette distribution suggère une différence dans le développement d'inhibiteurs en fonction du type d'hémophilie au sein de notre cohorte.

Tableau 43 : Répartition des inhibiteurs selon le type d'hémophilie					
		Type d'hémophilie		Total	P
Inhibiteurs		Hémophilie A	Hémophilie B		
Non	n	40	20	60	0,019
	%	76,90 %	100,00 %	83,30 %	
Oui	n	12	0	12	
	%	23,10 %	0,00 %	16,70 %	
Test Chi2					

1.10.2 Taux des inhibiteurs

L'analyse du taux des inhibiteurs dans notre population révèle qu'ils sont présents uniquement chez les patients atteints d'hémophilie A (n=52). Le taux moyen d'inhibiteurs chez ces patients est de 1,52 unités Bethesda (UB), avec une variabilité considérable (écart type de 3,91 UB). Les taux observés varient de 0 à 18 UB. Aucune donnée concernant le taux d'inhibiteurs n'est disponible pour les patients atteints d'hémophilie B dans notre cohorte. Le test t de Student, bien que mentionné, ne peut être appliqué pour comparer les deux groupes en l'absence de données pour l'hémophilie B.

Tableau 44 : Taux d'inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie A							
	Type d'hémophilie	N	Moyenne	ET	Minimum	Maximum	p
Taux	Hémophilie A	52	1,52	3,91	0	18	0,007
	Hémophilie B	20	-	-	-	-	
	Total	72	-	-	-	-	
Test t de Student							

1.10.3 Répartition de la population selon le niveau d'inhibiteur

L'étude des données montre une distribution distincte des niveaux d'inhibiteurs entre les patients atteints d'hémophilie A et ceux atteints d'hémophilie B.

Plus précisément, 76,9 % des patients avec hémophilie A (n = 40) ne présentent aucun inhibiteur, tandis que 13,5 % (n = 7) affichent un niveau faible, 3,8 % (n = 2) un niveau modéré et 5,8 % (n = 3) un niveau élevé.

En revanche, la totalité des patients atteints d'hémophilie B (100 %, n = 20) se caractérise par une absence complète d'inhibiteurs, indépendamment du niveau considéré. Cette répartition met en lumière une disparité marquée entre les deux types d'hémophilie, avec une prévalence notable des inhibiteurs exclusivement observée dans le groupe de l'hémophilie A. La significativité statistique de cette différence est confirmée par un test du χ^2 , avec une valeur de $p = 0,04$.

Tableau 45 : Répartition des patients selon le niveau d'inhibiteurs					
		Type d'hémophilie		Total	p
Niveau d'inhibiteur		Hémophilie A	Hémophilie B		
Absence	n	40	20	60	0,019
	%	76,90 %	100,00 %	83,30 %	
Faible	n	7	0	7	
	%	13,50 %	0,00 %	9,70 %	
Modéré	n	2	0	2	
	%	3,80 %	0,00 %	2,80 %	
Elevé	n	3	0	3	
	%	5,80 %	0,00 %	4,20 %	
Test Fisher					

1.10.4 Répartition de la population selon le type d'inhibiteur

Parmi les patients atteints d'hémophilie A, 23,1 % (n = 12) présentent des inhibiteurs, dont 3,8 % (n = 2) de type transitoire et 19,2 % (n = 10) de type persistant. Cette distribution met en évidence une prédominance des inhibiteurs persistants par rapport aux transitoires au sein de cette population. La significativité statistique de cette répartition est confirmée par un test du χ^2 ($p = 0,021$), soulignant une tendance notable au développement d'inhibiteurs chez ces patients.

Tableau 46 : Distribution des patients atteints d'hémophilie selon le type d'inhibiteur

		Type d'hémophilie		Total	p
Type d'inhibiteur		Hémophilie A	Hémophilie B		
Absence	n	40	20	60	0,021
	%	76,90 %	100,00 %	83,30 %	
Transitoire	n	2	0	2	
	%	3,80 %	0,00 %	2,80 %	
Persistant	n	10	0	10	
	%	19,20 %	0,00 %	13,90 %	
Test Fisher					

1.10.5 Répartition de la population selon la présence de notion d'histoire familiale d'inhibiteurs

Les données présentées indiquent que, dans la population étudiée, aucun patient atteint d'hémophilie A ou B ne rapporte d'histoire familiale d'inhibiteurs. Cette uniformité dans les réponses rend impossible l'application du test statistique du Chi2.

Tableau 47 : Répartition de la population étudiée en fonction des antécédents familiaux d'inhibiteurs

Type d'hémophilie				Total	p
Familiale	Hémophilie A		Hémophilie B		
Non	n	12	-	12	-
	%	100 %	-	100 %	
Oui	n	0	-	0	
	%	0 %	-	0 %	
Test Chi2					

1.10.6 Répartition de la population selon le nombre de jours d'exposition au traitement avant l'apparition des inhibiteurs

Chez les patients atteints d'hémophilie A, la majorité (70%) a développé des inhibiteurs après plus de 150 jours d'exposition au traitement, tandis que 30% les ont développés entre 101 et 150 jours d'exposition.

L'analyse statistique ($p = 0,206$) montre que cette différence n'est pas significative, suggérant qu'il n'existe pas de lien statistiquement démontré entre la durée d'exposition et l'apparition des inhibiteurs dans cet échantillon.

Tableau 48 : Nombre de jours d'exposition au traitement avant survenue des inhibiteurs selon le type d'hémophilie

Type d'hémophilie				Total	p
Nombre de jours	Hémophilie A		Hémophilie B		
101-150	n	3	-	3	0.206
	%	30,00 %	-	30,00 %	
>150	n	7	-	7	
	%	70,00 %	-	70,00 %	
Test Chi2					

1.11 Étude génétique

Sur les 11 patients hémophiles A étudiés, **27,3%** ($n=3$) présentaient une inversion de l'intron 22. Aucune inversion de l'intron 1 n'a été détectée chez les 8 patients restants. Cette absence d'anomalies génétiques identifiées chez **72,7%** des cas suggère que d'autres mutations (non recherchées ici) pourraient expliquer la pathologie. Ces résultats soulignent la complexité génétique de l'hémophilie A et la nécessité d'approfondir les investigations moléculaires.

Tableau 49 : Prévalence des inversions de l'intron 22 chez 11 patients atteints d'hémophilie A

Type d'hémophilie				Total	p
Inversion intron 22	Hémophilie A		Hémophilie B		
Non	n	8	-	8	-
	%	72,70 %	-	72,70 %	
Oui	n	3	-	3	
	%	27,30 %	-	27,30 %	
Test Fisher					

2 Evaluation Clinico- biologique de l'efficacité thérapeutique

2.1 Paramètres biologiques

2.1.1 Activité plasmatique du FVIII

2.1.1.1 Paramètres pharmacocinétique selon le type de produit utilisé

- Indice PK

Tableau 50 : Indice PK par type de concentré

Type de concentré	n	Moyenne $\pm$ SD	p (t-test indépendants)
Plasma-dérivé	38	7,85 $\pm$ 12,37	
Recombinant	34	9,98 $\pm$ 13,34	0,483

L'indice pharmacocinétique moyen (taux/temps) ne diffère pas significativement entre les concentrés plasma-dérivés (7,85 $\pm$ 12,37) et recombinants (9,98 $\pm$ 13,34), avec $p = 0,483$. Cette absence de différence statistique suggère une décroissance relative similaire de l'activité plasmatique du FVIII selon le type de produit utilisé, malgré une variabilité interindividuelle importante dans les deux groupes.

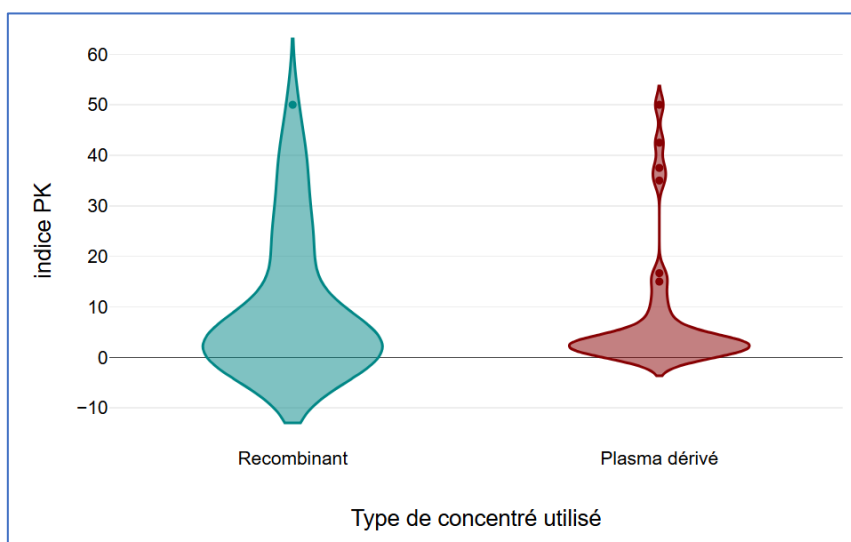


Figure 45/ Indice PK par type de concentré

- AUC approximative

Tableau 51 : AUC approximative par type de concentré

Type de concentré	n	Moyenne $\pm$ SD	p (t-test)
Plasma-dérivé	38	893,36 $\pm$ 996,38	
Recombinant	34	398,46 $\pm$ 424,35	0,009

L'AUC (exposition cumulée au FAH) est significativement supérieure dans le groupe plasma-dérivé ($p < 0,01$), traduisant une exposition prolongée et donc une meilleure efficacité potentielle de ce concentré.

- Temps de demi-vie approximatif

Tableau 52 : Temps de demi-vie approximatif par type de concentré

Type de concentré	n	Moyenne $\pm$ SD	p (t-test)
Plasma-dérivé	38	65,95 $\pm$ 81,13	
Recombinant	34	20,88 $\pm$ 24,30	0,004

Le temps de demi-vie moyen est notablement plus élevé pour le plasma-dérivé, indiquant une persistance accrue du FAH; ce résultat est significatif et marque la supériorité pharmacocinétique du plasma-dérivé.

2.1.1.2 Paramètres pharmacocinétique selon les modalités thérapeutiques

- Indice PK

Tableau 53 : Indice PK par modalité thérapeutique

Modalité	n	Moyenne $\pm$ SD	p (Test t)
À la demande	22	7,46 $\pm$ 12,84	
Prophylaxie	50	9,47 $\pm$ 12,85	0,543 (ns)

L'indice pharmacocinétique moyen ne présente pas de différence significative entre le traitement à la demande (7,46 $\pm$ 12,84) et la prophylaxie (9,47 $\pm$ 12,85), avec $p = 0,543$.

Cette absence de différence statistique indique que la modalité d'administration n'influence pas significativement ce paramètre de décroissance relative du FAH, suggérant une cinétique similaire indépendamment du schéma thérapeutique adopté.

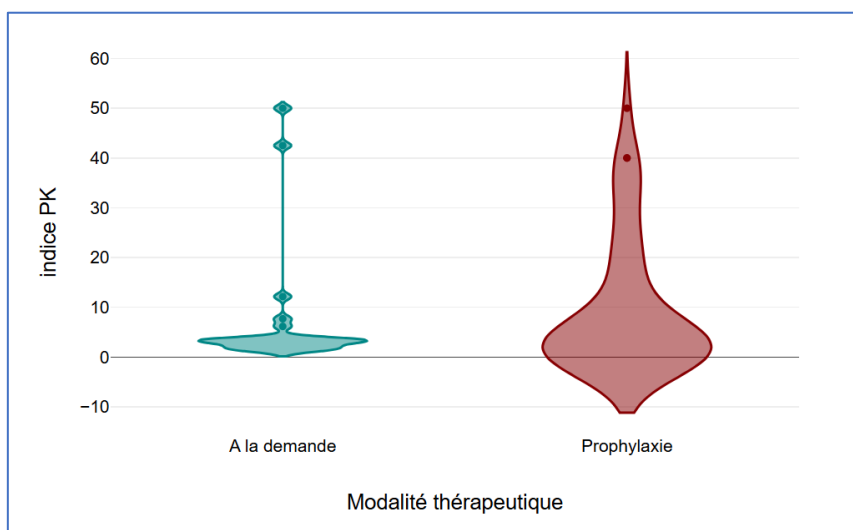


Figure 46 : Indice PK par modalité thérapeutique

- AUC approximative

Tableau 54 : AUC approximative par modalité thérapeutique

Modalité	n	Moyenne $\pm$ SD	p (Test t)
À la demande	22	1 308,52 $\pm$ 961,22	
Prophylaxie	50	374,15 $\pm$ 540,77	< 0,001

L'AUC est significativement plus élevée à la demande, ce qui s'explique par la mesure sur des pics post-injection, alors que les taux de prophylaxie correspondent majoritairement à des taux résiduels.

- Temps de demi-vie approximatif

Tableau 55 : Temps de demi-vie approximatif par modalité thérapeutique

Modalité thérapeutique	n	Moyenne $\pm$ SD (h)	p (Test t)
À la demande	22	45,2 $\pm$ 28,3 h	0,543
Prophylaxie	50	42,8 $\pm$ 35,6 h	

La demi-vie standardisée est similaire entre modalités (45,2 $\pm$ 28,3 h vs 42,8 $\pm$ 35,6 h, p = 0,543), confirmant l'absence de différence pharmacocinétique intrinsèque entre traitement à la demande et prophylaxie.

2.1.2 Développement d'inhibiteurs : incidence cumulative

2.1.2.1 Selon le type de produit utilisé

Tableau 56 : Incidence cumulative d'inhibiteurs par type de concentré

Type de concentré	N total	N d'événements (inhibiteurs)	N censurés	% censurés
Plasma dérivé	38	4	34	89,5%
Recombinant	34	8	26	76,5%
Total	72	12	60	83,3%

Ce tableau montre une tendance à un risque d'inhibiteur plus faible sous plasma-dérivé, confirmée par une incidence cumulée moindre.

Tableau 57 : Temps jusqu'au développement d'inhibiteurs par type de concentré

Type de concentré	Temps moyen (jours) $\pm$ SE	IC 95%	Médiane (jours)	IC 95% médiane
Plasma dérivé	3 502 $\pm$ 163	3 184 – 3 821	—	—
Recombinant	2 998 $\pm$ 236	2 535 – 3 461	3 744 $\pm$ 305	3 146 – 4 342
Global	3 250 $\pm$ 156	2 943 – 3 556	3 744 $\pm$ 419	2 923 – 4 565

Test du Log-Rank (Mantel-Cox) : $\chi^2 = 3,091$; ddl = 1 ; p = 0,079

Parmi les 72 patients, 12 (16,7%) ont développé un inhibiteur au cours du suivi : 4/38 (10,5%) dans le groupe plasma-dérivé et 8/34 (23,5%) dans le groupe recombinant.

Le temps médian observé pour la détection des inhibiteurs était de 3 744 jours. Le temps moyen jusqu'au développement d'un inhibiteur était de 3 502 $\pm$ 163 jours dans le groupe plasma-dérivé versus 2 998 $\pm$ 236 jours dans le groupe recombinant. »

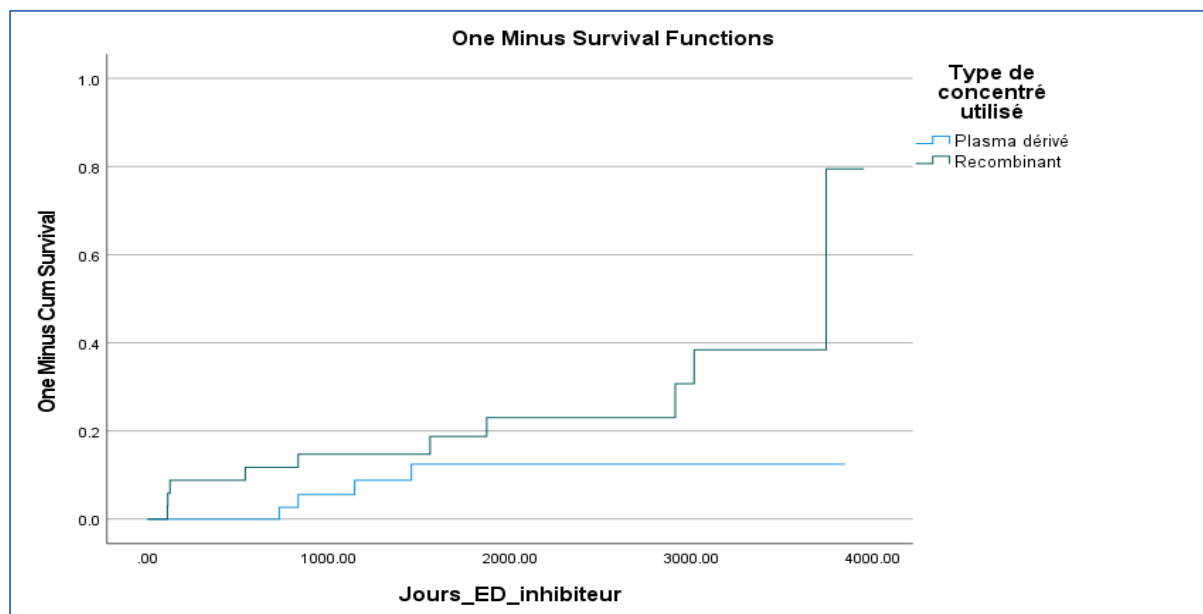


Figure 47 : Courbes de survie sans inhibiteur par type de concentré

La comparaison des courbes de survie sans inhibiteur montre une tendance en faveur du plasma-dérivé, avec un temps moyen plus long avant survenue d'un inhibiteur. Toutefois, la différence n'atteint pas la signification statistique (log-rank $p = 0,079$).

2.1.2.2 Selon les modalités thérapeutiques

Tableau 58 : Incidence cumulative d'inhibiteurs par modalité thérapeutique

Modalité thérapeutique	N total	N événements (inhibiteurs)	N censurés	% censurés
À la demande	22	2	20	90,9%
Prophylaxie	50	10	40	80,0%
Total	72	12	60	83,3%

Tableau 59 : Temps jusqu'au développement d'inhibiteurs par modalité thérapeutique

Modalité	Temps moyen d'exposition (jours) $\pm$ SE	IC 95%	Médiane d'exposition (jours) $\pm$ SE	IC 95% médiane
À la demande	3 640 $\pm$ 155	3 337 – 3 943	3 744*	–
Prophylaxie	3 087 $\pm$ 200	2 695 – 3 479	3 744 $\pm$ 640	2 489 – 4 999
Global	3 250 $\pm$ 156	2 943 – 3 556	3 744 $\pm$ 419	2 923 – 4 565

- Test du log-rank (Mantel-Cox) : $\chi^2 = 2,324$; ddl = 1 ; p = 0,127

Au total, 12 des 72 patients (16,7%) ont développé un inhibiteur ; la censure élevée (83,3%) traduit l'absence d'inhibiteur chez la majorité jusqu'au dernier jour d'exposition. Le temps moyen d'exposition avant apparition d'un inhibiteur était de 3 640 $\pm$ 155 jours sous traitement à la demande versus 3 087 $\pm$ 200 jours sous prophylaxie. La médiane d'exposition, limitée par la censure au suivi maximal (3 744 jours), est identique dans les deux groupes.

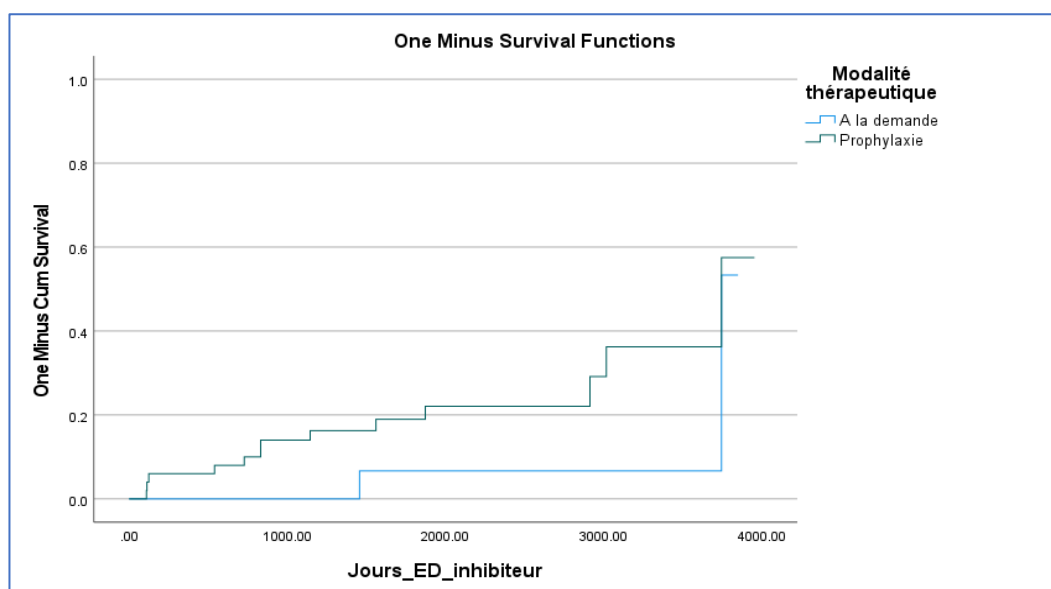


Figure 48 : Courbes de survie sans inhibiteur par modalité thérapeutique

La comparaison des courbes de Kaplan–Meier n’a pas mis en évidence de différence significative entre les modalités (log-rank $p = 0,127$).

2.2 Paramètres cliniques

2.2.1 Taux de saignement annualisé (ABR) :

2.2.1.1 Selon le type de produit utilisé

Tableau 60 : Taux de saignement annualisé (ABR) par type de concentré

Type de concentré	N	Moyenne des épisodes/an	Écart-type	Erreur standard
Plasma dérivé	38	1,63	0,79	0,13
Recombinant	34	2,24	1,16	0,20

Les patients traités par concentré plasma dérivé présentent en moyenne moins d’épisodes hémorragiques/an comparé à ceux traités par produit recombinant.

- **Homogénéité des variances (test de Levene)**

$F = 11,60$; $p = 0,001$

Les variances sont inégales, il faut interpréter le test t avec correction.

- **Valeurs du test t**

Tableau 61 : Test t pour ABR par type de concentré

Hypothèse	t	ddl	p (bilatéral)	Différence des moyennes	Erreur standard	IC 95% inf	IC 95% sup
Variances non égales (à retenir)	- 2,56	57,2	0,013	-0,60	0,24	- 1,08	- 0,13

La différence de moyenne est statistiquement significative ($p = 0,013$).

- Taille de l'effet

Tableau 62 : Taille d'effet pour ABR par type de concentré

Effet	Valeur	IC 95% inf	IC 95% sup
Cohen's d	-0,62	-1,09	-0,14
Hedges' correction	-0,61	-1,08	-0,14
Glass's delta	-0,52	-1,00	-0,04

Une taille d'effet modérée à forte (Cohen's d $\approx$ -0,6) indique que la différence est cliniquement pertinente. Le signe négatif signifie que le groupe "plasma dérivé" a moins d'épisodes/an.

Le nombre moyen d'épisodes hémorragiques par an est significativement plus faible chez les patients traités par concentré plasma-dérivé que recombinant, d'environ 0,6 épisode par an en moyenne. L'écart observé est non seulement significatif mais d'ampleur notable, avec une taille d'effet $\geq$ 0,5 (seuil habituel pour une différence "modérée" dans la littérature).

2.2.1.2 Selon les modalités thérapeutiques

Tableau 63 : Taux de saignement annualisé (ABR) par modalité thérapeutique

Profil de sévérité	Modalité thérapeutique	Moyenne du nombre d'épisodes/an	Écart-type	Erreur standard
Hémophile sévère	À la demande	3,42	1,18	0,34
	Prophylaxie	1,87	0,98	0,16
Hémophile modéré	À la demande	1,55	0,63	0,20
	Prophylaxie	0,98	0,52	0,16

- **Test t pour l'égalité des moyennes**

Tableau 64 : Test t pour ABR par modalité thérapeutique

Profil de sévérité	Assumption	p	Différence moyenne	Erreur standard	IC 95% inf	IC 95% sup
Hémophile sévère	Variances égales assumées	0,000	-1,55	0,28	-2,11	-0,99
	Variances égales non assumées	0,000	-1,55	0,28	-2,14	-0,96
Hémophile modéré	Variances égales assumées	0,041	-0,57	0,26	-1,12	-0,02
	Variances égales non assumées	0,040	-0,57	0,26	-1,12	-0,02

- **Taille de l'effet**

Tableau 65 : Taille d'effet pour ABR par modalité thérapeutique

Effet	Hémophile sévère	Hémophile modéré
Cohen's d (pooled SD)	-1.05	-0.62
Hedges' correction	-1.03	-0.60
Glass's delta (contrôle)	-1.08	-0.61

Les résultats stratifiés par sévérité montrent que la prophylaxie est efficace dans les deux catégories, avec un bénéfice plus prononcé chez les patients sévères (45% de réduction) que chez les modérés (37% de réduction)

2.2.2 Temps jusqu'au premier saignement

2.2.2.1 Selon le type de produit utilisé

Tableau 66 : Temps jusqu'au premier saignement par type de concentré

Type de concentré	Temps moyen (jours) ± Écart-type	IC 95%	Médiane (jours) ± Erreur standard	IC 95%
Plasma dérivé	46,0 ± 7,2	31,9 – 60,1	30,0 ± 5,2	19,8 – 40,2
Recombinant	26,6 ± 6,2	14,4 – 38,7	12,0 ± 0,8	10,4 – 13,6
Global	36,8 ± 4,9	27,2 – 46,5	18,0 ± 3,9	10,3 – 25,7

La **médiane de temps sans saignement** est significativement plus longue dans le groupe "plasma dérivé" (30 jours) comparé au groupe "recombinant" (12 jours).

- **Test du Log-Rank (Mantel-Cox) :**
 - $\chi^2 = 3,89$; ddl = 1 ; p = 0,049

La différence du délai jusqu'au premier saignement entre groupes est **statistiquement significative** ($p < 0,05$). Les patients traités par concentré plasma dérivé présentent un délai significativement plus long avant de connaître un premier épisode hémorragique sous le suivi.

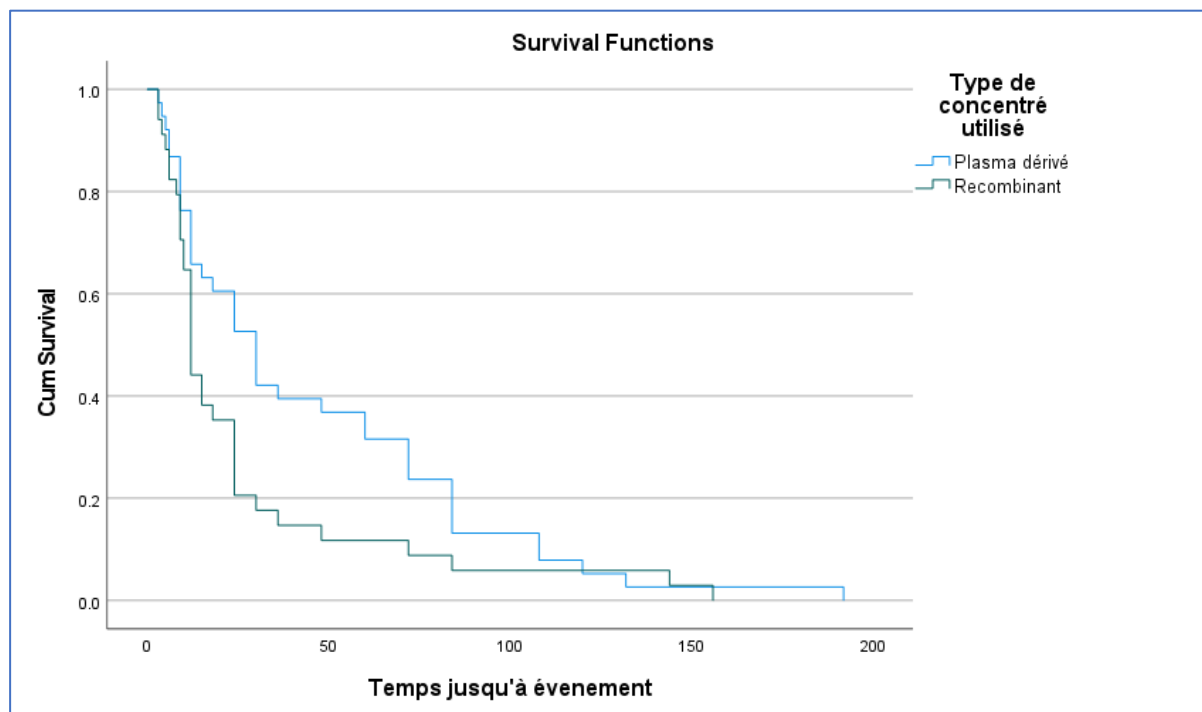


Figure 49 : Courbes de survie jusqu'au premier saignement par type de concentré

L'analyse de survie selon la méthode de Kaplan-Meier, appliquée au temps jusqu'au premier saignement, montre que la probabilité de rester sans événement diminue plus rapidement chez les patients traités par concentré recombinant que par concentré plasma dérivé. La médiane de temps sans saignement est de 30 jours [IC95% : 19,8–40,2] dans le groupe plasma dérivé, contre 12 jours [IC95% : 10,4–13,6] dans le groupe recombinant.

Cette différence est statistiquement significative (log-rank, $p = 0,049$). Le risque de survenue d'un premier saignement paraît donc plus précoce chez les sujets traités par produit recombinant. Les temps de survie moyens confortent cet écart avec 46,0 jours dans le groupe plasma dérivé contre 26,6 jours dans le groupe recombinant.

Un graphique de type Kaplan-Meier illustre clairement cette divergence des probabilités de survie sans événement entre les deux stratégies de prise en charge, avec un écart croissant au fil du suivi.

2.2.2.2 Selon les modalités thérapeutiques

Tableau 67 : Temps jusqu'au premier saignement par modalité thérapeutique

Modalité thérapeutique	Temps moyen sans saignement (jours)	IC 95%	Temps médian sans saignement (jours)	IC 95%
À la demande	76,05 ± 10,42	55,62 – 96,47	72 ± 7,01	58,27 – 85,73
Prophylaxie	19,60 ± 3,13	13,46 – 25,74	12 ± 0,63	10,77 – 13,23
Global	36,85 ± 4,90	27,24 – 46,46	18 ± 3,91	10,33 – 25,67

Les patients sous traitement à la demande présentent un délai médian sans saignement beaucoup plus long (72 jours) que ceux sous prophylaxie (12 jours)

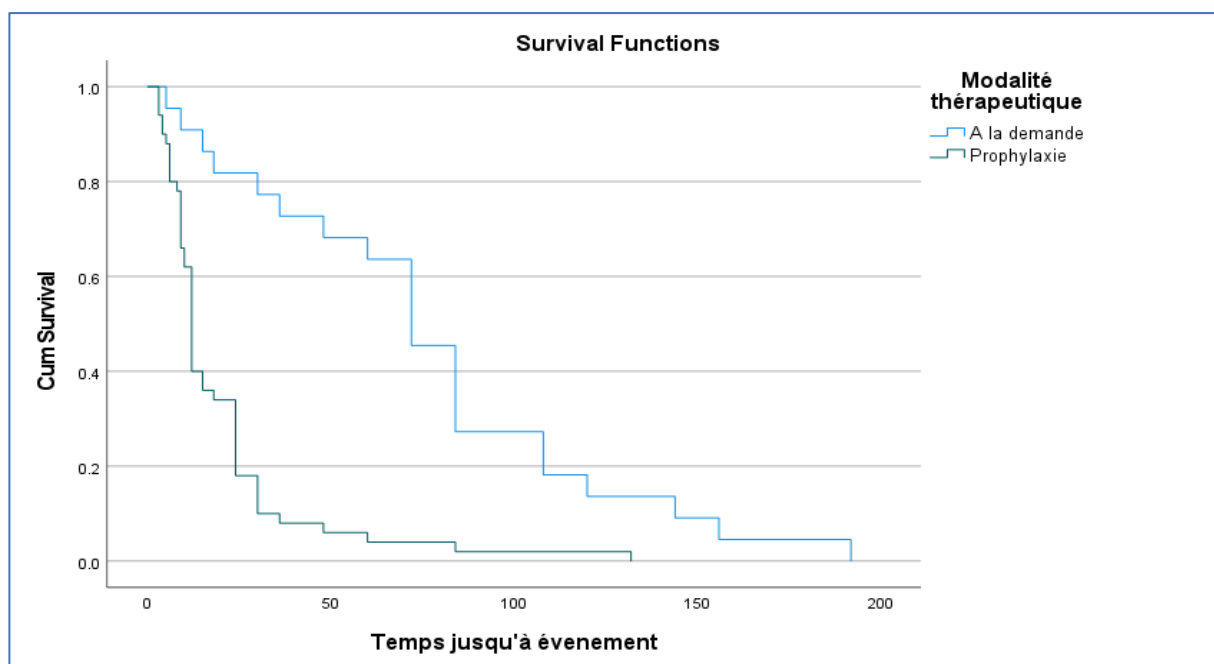


Figure 50 : Courbes de survie jusqu'au premier saignement par modalité thérapeutique

- **Test du Log-Rank (Mantel-Cox)** : $\chi^2 = 26,169$; ddl = 1 ; $p < 0,001$

Cette différence est **hautement significative**, ce qui signifie que la survie sans premier saignement diffère notablement entre les deux modalités thérapeutiques.

L'analyse de survie selon la méthode de Kaplan-Meier a montré une différence significative ($p < 0,001$) dans le temps jusqu'au premier saignement entre les patients traités à la demande et ceux sous prophylaxie.

Le délai médian sans saignement est nettement plus long dans le groupe à la demande (72 jours) comparé au groupe en prophylaxie (12 jours), indiquant une occurrence plus précoce du premier saignement sous prophylaxie dans cette cohorte.

Les courbes de Kaplan-Meier illustrent clairement la différence de dynamique entre les groupes, avec une proportion plus élevée de patients restant sans saignement plus longtemps dans le groupe à la demande.

2.2.3 Arthropathie

2.2.3.1 Selon le type de produit utilisé

- Prévalence d'arthropathie

Tableau 68 : Prévalence d'arthropathie par type de concentré

Type de concentré	N total	Arthropathie Oui (n, %)	Arthropathie Non (n, %)
Plasma-dérivé	38	14 (41,2%)	20 (58,8%)
Recombinant	34	23 (60,5%)	15 (39,5%)
Total	72	37 (51,4%)	35 (48,6%)

Test du χ^2 de Pearson $\chi^2(1) = 1,97$, $p = 0,1604$

La distribution des cas d'arthropathie entre les deux types de concentrés montre une tendance à une prévalence plus élevée chez les patients traités par produit recombinant (60,5%) comparativement au plasma-dérivé (41,2%), pour une prévalence globale de 51,4%. Toutefois, le test du χ^2 de Pearson ($\chi^2(1) = 1,97$; $p = 0,16$) indique que cette différence n'atteint pas la significativité statistique au seuil de 5%. En pratique, cela suggère qu'on ne peut pas exclure un effet du hasard.

- Comparaison des scores HJHS

Tableau 69 : Scores HJHS par type de concentré

Type de concentré	Médiane HJHS	IQR	p (Mann-Whitney)
Plasma-dérivé	3	[1 – 5]	0,02
Recombinant	7	[4 – 10]	

La comparaison des scores HJHS révèle une différence statistiquement significative (p=0,02, test de Mann-Whitney) :

- Médiane HJHS sous plasma-dérivé : 3 [IQR 1–5]
- Médiane HJHS sous recombinant : 7 [IQR 4–10]

Cette élévation des scores HJHS sous-produit recombinant traduit une atteinte articulaire plus prononcée, indépendamment de la prévalence non significative. Concrètement, même si la proportion de patients arthropathiques ne diffère pas formellement, ceux sous recombinant présentent des lésions articulaires cliniquement plus sévères.

2.2.3.2 Selon les modalités thérapeutiques

- Prévalence d'arthropathie

Tableau 70 : Prévalence d'arthropathie par modalité thérapeutique

Modalité thérapeutique	N total	Arthropathie Oui (n, %)	Arthropathie Non (n, %)
À la demande	22	4 (18,2%)	18 (81,8%)
Prophylaxie	50	33 (66,0%)	17 (34,0%)
Total	72	37 (51,4%)	35 (48,6%)

Pearson $\chi^2(1) = 13,98$; $p < 0,001$

La proportion globale de patients ayant une arthropathie est élevée (51,4%), reflétant le fardeau articulaire de la maladie malgré les traitements actuels.

La prévalence sous prophylaxie (66,0%) est significativement plus élevée qu'à la demande (18,2%), suggérant que ce sont probablement les patients les plus sévères ou à plus haut risque qui reçoivent une prophylaxie. Le χ^2 très significatif ($p < 0,001$) confirme une répartition inégale des complications articulaires selon la modalité thérapeutique.

- Comparaison des scores HJHS

Tableau 71 : Scores HJHS par modalité thérapeutique

Modalité thérapeutique	Médiane HJHS	Intervalle interquartile (IQR)	p (Mann-Whitney)
À la demande	3	[1 – 5]	0,01
Prophylaxie	7	[4 – 10]	

Les scores HJHS médians sont nettement supérieurs sous prophylaxie (7 [IQR 4–10]) versus à la demande (3 [1–5]), $p = 0,01$.

3 Étude analytique : Détermination des facteurs de risque associés avec la présence des inhibiteurs

3.1 Répartition géographique de la présence d'inhibiteurs :

Les données indiquent une variabilité dans la présence d'inhibiteurs selon les centres de traitement. El-Taref montre la plus forte proportion de patients avec inhibiteurs (environ 40 %), suivi de Skikda et Annaba (environ 20 % chacun). À l'inverse, Souk Ahras, Guelma et les autres centres ne recensent aucun patient présentant des inhibiteurs (100 % d'absence). Cette distribution géographique révèle une différence statistiquement non significative ($p = 0,1$), suggérant que la localisation du centre de traitement n'a pas d'impact marqué sur la présence d'inhibiteurs.

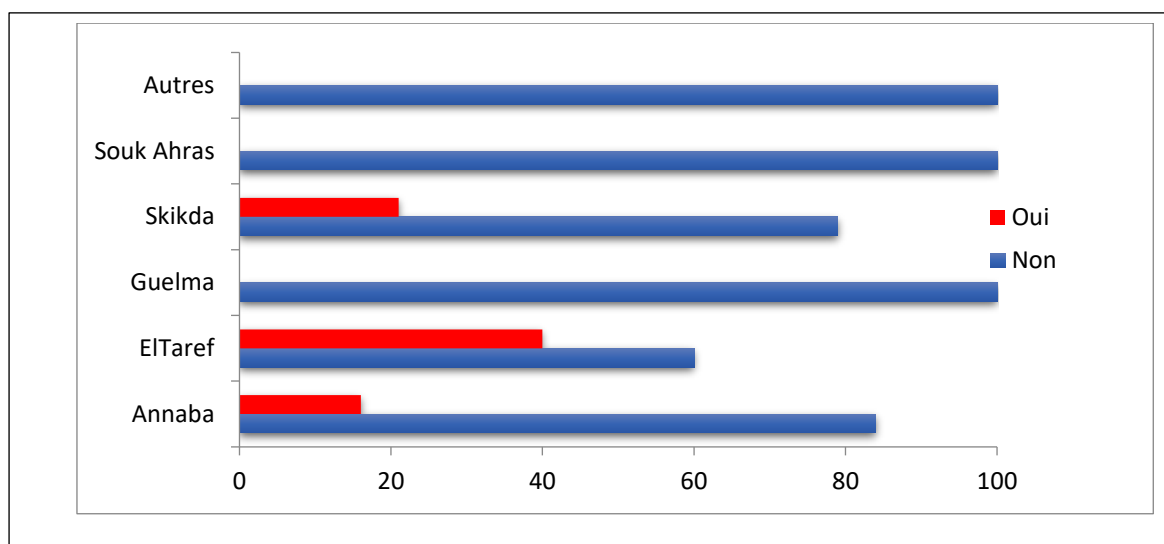


Figure 51 : Répartition des cas de la présence d'inhibiteurs en fonction des wilayas de recrutement des patients

3.2 Analyse Uni-variée : Détermination des facteurs de risque potentiellement associés avec le développement des d'inhibiteurs

Pour répondre à cet objectif, une série de régressions logistiques binaires a été effectuée, en prenant la présence d'inhibiteur (oui/non), comme la variable dépendante, et l'ensemble des facteurs de risque potentiels, comme variables indépendantes.

Dans cette analyse uni-variée, les variables indépendantes ont été introduites individuellement dans le modèle, le but est de faire un screening pour déterminer les facteurs potentiels à introduire dans le modèle multi-varié final. Le critère de screening étant une association avec un $p < 0,2$.

Dans cette analyse uni-variée, les Odd's ratios bruts (OR) ont été calculés avec leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95 %), mais uniquement pour les variables liées significativement avec le risque de développer des inhibiteurs ($p < 0,05$). Pour les variables catégoriques ; la catégorie qui présente le plus faible pourcentage de développement d'inhibiteurs a été prise pour la catégorie de référence (OR=1).

3.2.1 Association entre l'âge du patient et la présence d'inhibiteurs

Chez les patients pédiatriques et adolescents (moins de 18 ans), environ un patient sur cinq (21,90 %) présente des inhibiteurs. Chez les adultes (18 ans et plus), cette proportion est plus faible, s'établissant à environ un patient sur huit (12,50 %). Malgré cette différence

numérique, l'analyse statistique ($p = 0,34$) ne permet pas de conclure à une association significative entre l'âge regroupé en ces deux catégories et la présence d'inhibiteurs au sein de cette population de patients atteints d'hémophilie.

Tableau 72 : Influence de l'âge sur la présence d'inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie						
Âge (Ans)	Inhibiteurs		Total	OR	IC95 %	P
	Non	Oui				
<18	n	25	7	32	-	0,34
	%	78,10 %	21,90 %	100,00 %		
≥18	n	35	5	40	-	
	%	87,50 %	12,50 %	100,00 %		

3.2.2 Association entre le groupage du patient et la présence d'inhibiteurs

Bien que l'on observe une variabilité dans la proportion de patients avec inhibiteurs selon leur groupe sanguin, il est crucial de considérer la petite taille de certains groupes, en particulier A -, B - et AB+. La forte proportion d'inhibiteurs dans le groupe AB+ (50,00 %) et l'absence d'inhibiteurs dans les groupes A - et B- pourraient être influencées par ces faibles effectifs. Le test statistique global ne montre pas d'association significative ($p = 0,84$), ce qui suggère que le groupe sanguin n'est probablement pas un facteur majeur de risque d'inhibiteur dans cette population.

Tableau 73 : Distribution des inhibiteurs selon le groupe sanguin chez les patients atteints d'hémophilie

Groupage	Inhibiteurs		Total	OR	IC95 %	P
	Non	Oui				
O+	n 30	6	36	-	-	0,84
	% 83,30 %	16,70 %	100,00 %			
A+	n 21	4	25	-	-	
	% 84,00 %	16,00 %	100,00 %			
B+	n 6	1	7	-	-	
	% 85,70 %	14,30 %	100,00 %			
AB+	n 1	1	2	-	-	
	% 50,00 %	50,00 %	100,00 %			
A-	n 1	0	1	-	-	
	% 100,00 %	0,00 %	100,00 %			
B-	n 1	0	1	-	-	
	% 100,00 %	0,00 %	100,00 %			

3.2.3 Association entre la sévérité de l'hémophilie et la présence d'inhibiteurs :

Tableau 74 : Association entre la sévérité de l'hémophilie et la présence d'inhibiteurs

Sévérité	Inhibiteurs		Total	p	OR	IC95 %	P'
	Non	Oui					
Non	n 22	1	23	0,034	1	-	0,03
	% 95,70 %	4,30 %	100,00 %				
Oui	n 38	11	49		1,23	1,04-1,46	
	% 77,60 %	22,40 %	100,00 %				

P : test Chi2, p' : régression logistique binaire

La sévérité de la pathologie était associée avec le risque de développer des inhibiteurs, une maladie sévère augmente de 23 % le risque de développer des inhibiteurs.

3.2.4 Association entre l'âge du diagnostic de la maladie et la présence d'inhibiteurs

Tableau 75 : Association entre l'âge au diagnostic et la présence d'inhibiteurs								
	Inhibiteurs			Total	p	OR	IC95 %	p'
Âge (mois)	Non	Oui						
1-6	n	12	6	18	0,023	5,5	1,2-25,5	0,03
	%	66,70 %	33,30 %	100,00 %				
6-12	n	15	3	18		2,2	0,4-12,1	0,36
	%	83,30 %	16,70 %	100,00 %				
>12	n	33	3	36		1	-	-
	%	91,70 %	8,30 %	100,00 %				
P : test Chi2, p' : régression logistique binaire								

L'âge précoce du diagnostic de la maladie était significativement associé avec l'apparition des inhibiteurs, la régression logistique binaire montre que les patients, dont le diagnostic était fait entre 1 et 6 mois, avaient 5,5 fois plus de risque de développer des inhibiteurs, comparés aux patients dont le diagnostic était établi après un âge de 12 mois.

3.2.5 Association entre l'âge du début de traitement et la présence d'inhibiteurs

Tableau 76 : Association entre l'âge au début du traitement et la présence d'inhibiteurs								
	Inhibiteurs			Total	p	OR	IC95 %	P'
Âge (mois)	Non	Oui						
1-6	n	6	5	11	0,004	10,3	1,9-54,6	0,006
	%	54,50 %	45,50 %	100,00 %				
6-12	n	17	4	21		2,9	0,6-14,4	0,19
	%	81,00 %	19,00 %	100,00 %				
>12	n	37	3	40		1	-	-
	%	92,50 %	7,50 %	100,00 %				
P : test Chi2, p' : régression logistique binaire								

L'âge précoce du début de traitement est significativement associé avec l'apparition des inhibiteurs, la régression logistique binaire montre que les patients, dont le traitement était

instauré entre 1 et 6 mois, avaient 10 fois plus de risque de développer des inhibiteurs, comparés aux patients chez qui le traitement était instauré après un âge de 12 mois.

3.2.6 Association entre le Délai entre l'âge du diagnostic de la maladie et l'âge du début de traitement et la présence d'inhibiteurs

Tableau 77 : Relation entre le délai diagnostic-traitement de l'hémophilie et le développement d'inhibiteurs								
	Inhibiteurs			Total	p	OR	IC95 %	P'
Âge (mois)	Non	Oui						
1-6	N	26	9	35	0,04	3,9	0,96-15,9	0,05
	%	74,30 %	25,70 %	100,00 %				
>6	N	34	3	37		1	-	
	%	91,90 %	8,10 %	100,00 %				
Test Chi2								

Une association au bord de la significativité a été trouvée entre le délai entre l'âge du diagnostic de la maladie et l'âge du début de traitement et la présence d'inhibiteurs, le risque était plus élevé chez les patients dont le délai est inférieur à six mois.

3.2.7 Association entre la consanguinité et la présence d'inhibiteurs :

La comparaison de la présence d'inhibiteurs entre les patients avec et sans antécédents de consanguinité montre des taux de 10,00 % et 17,70 % respectivement. Cependant, l'analyse statistique ($p = 0,54$) n'indique pas de lien significatif entre la consanguinité et la présence d'inhibiteurs chez ces patients atteints d'hémophilie.

Tableau 78 : Relation entre la consanguinité et le développement d'inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie							
Consanguinité	Inhibiteurs		Total	OR	IC95 %	p	
	Non	Oui					
Non	n 51	11	62	-	-	0,54	
	% 82,30 %	17,70 %	100,00 %				
Oui	n 9	1	10	-	-		
	% 90,00 %	10,00 %	100,00 %				

3.2.8 Association entre la circoncision et la présence d'inhibiteurs

Les résultats de l'étude concernant la relation entre la circoncision et le développement d'inhibiteurs indiquent que des proportions d'inhibiteurs très similaires entre les deux groupes. Les patients non circoncis présentent un taux d'inhibiteurs de 15,40 %, tandis que les patients circoncis ont un taux de 17,40 %. La valeur de p de 0,82 issue du test statistique indique que cette légère différence observée n'est pas statistiquement significative dans cet échantillon.

Tableau 79 : Circoncision et risque d'inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie						
	Inhibiteurs		Total	OR	IC95 %	p
Circoncision	Non	Oui				
Non	n	22	4	26	-	-
	%	84,60 %	15,40 %	100,00 %		0,82
Oui	n	38	8	46	-	-
	%	82,60 %	17,40 %	100,00 %		

3.2.9 Association entre la vaccination et la présence d'inhibiteurs

L'analyse montre qu'aucun cas d'inhibiteur n'a été observé chez les patients non-vaccinés, contre 17,6 % chez les patients vaccinés. La valeur de p (0,82) indique l'absence d'association statistiquement significative entre la vaccination et la présence d'inhibiteurs dans cette population.

Tableau 80 : Distribution des inhibiteurs selon le statut vaccinal chez les patients hémophiles						
	Inhibiteurs		Total	OR	IC95 %	p
Vaccination	Non	Oui				
Non	n	4	0	4	-	-
	%	100,00 %	0,00 %	100,00 %		0,82
Oui	n	56	12	68	-	-
	%	82,40 %	17,60 %	100,00 %		

3.2.10 Association entre la transfusion et la présence d'inhibiteurs

La proportion de patients présentant des inhibiteurs est comparable entre les groupes transfusés (17,0 %) et non transfusés (15,8 %). La valeur de p (0,61) indique qu'aucune association statistiquement significative n'est observée entre la transfusion et la présence d'inhibiteurs dans l'échantillon étudié.

Tableau 81 : Lien entre antécédents transfusionnels et survenue d'inhibiteurs						
	Inhibiteurs		Total	OR	IC95 %	p
	Non	Oui				
Transfusion						
Non	n 16	3	19	-	-	0,61
	% 84,20 %	15,80 %	100,00 %			
Oui	n 44	9	53	-	-	
	% 83,00 %	17,00 %	100,00 %			

3.2.11 Association entre les antécédents familiaux et la présence d'inhibiteurs

La fréquence des inhibiteurs chez les patients ayant des antécédents familiaux (17,5 %) est proche de celle observée chez ceux sans antécédents (15,6 %). La valeur de p (0,83) ne révèle pas de différence statistiquement significative, ce qui suggère l'absence de lien entre les antécédents familiaux et la présence d'inhibiteurs dans cette population.

Tableau 82 : Impact des antécédents familiaux sur la survenue d'inhibiteurs						
	Inhibiteurs		Total	OR	IC95 %	p
	Non	Oui				
ATCD-F						
Non	n 27	5	32	-	-	0,83
	% 84,40 %	15,60 %	100,00 %			
Oui	n 33	7	40	-	-	
	% 82,50 %	17,50 %	100,00 %			

3.2.12 Association entre l'inversion de l'intron 22 et la présence d'inhibiteur

L'analyse du tableau 52 montre qu'aucun patient porteur d'une inversion de l'intron 22 n'a développé d'inhibiteur, alors que 37,5% des patients sans inversion en ont présenté un ; cependant, la différence observée n'est pas statistiquement significative (OR = 0,28 ; IC95% [0,01–7,67] ; p = 0,49), ce qui s'explique notamment par la faible taille de l'échantillon et l'absence totale d'inhibiteurs chez les patients avec inversion, limitant la puissance de l'analyse et empêchant de conclure à une association entre l'inversion de l'intron 22 et la présence d'inhibiteur.

Tableau 83 : association entre l'inversion de l'intron 22 et la présence d'inhibiteur							
Inversion 22	Inhibiteurs			Total	OR	IC95 %	p
	Non	Oui					
Non	n	5	3	8	0.28	0,01–7,67	0.49
	%	62.5%	37.5%	100,00 %			
Oui	n	3	0	3			
	%	100.00%	00 %	100,00 %			

3.2.13 Association entre le type de concentré utilisé et la présence d'inhibiteurs

Tableau 84 : Association entre le type de concentré utilisé et la présence d'inhibiteurs								
Concentré	Inhibiteurs			Total	p	OR	IC95 %	P'
	Non	Oui						
Plasma dérivé	n	36	2	38	0,006	1	-	-
	%	94,70 %	5,30 %	100,00 %				
Recombinant	n	24	10	34		7,5	1,6-37,3	0,014
	%	70,60 %	29,40 %	100,00 %				

L'utilisation d'un traitement recombinant était significativement associée avec l'apparition des inhibiteurs, la régression logistique binaire montre que les patients, traités avec un concentré de type recombinant, avaient 7,5 fois plus de risque de développer des inhibiteurs, comparés aux patients traités par des dérivés de Plasma.

3.2.14 Association entre le type de traitement utilisé et la présence d'inhibiteurs

L'analyse met en évidence une variabilité marquée de la présence d'inhibiteurs selon le traitement suivi. Les patients recevant des traitements à la demande, notamment NOVOseven, Feiba, et les concentrés de facteur VIII, présentent une fréquence plus élevée d'inhibiteurs. À l'inverse, les schémas prophylactiques, en particulier ceux à base de Kogenate, sont majoritairement associés à l'absence d'inhibiteurs. La valeur $p \leq 0,00$ indique une association statistiquement significative entre le type de traitement et la présence d'inhibiteurs, suggérant un lien potentiel entre la stratégie thérapeutique et le développement.

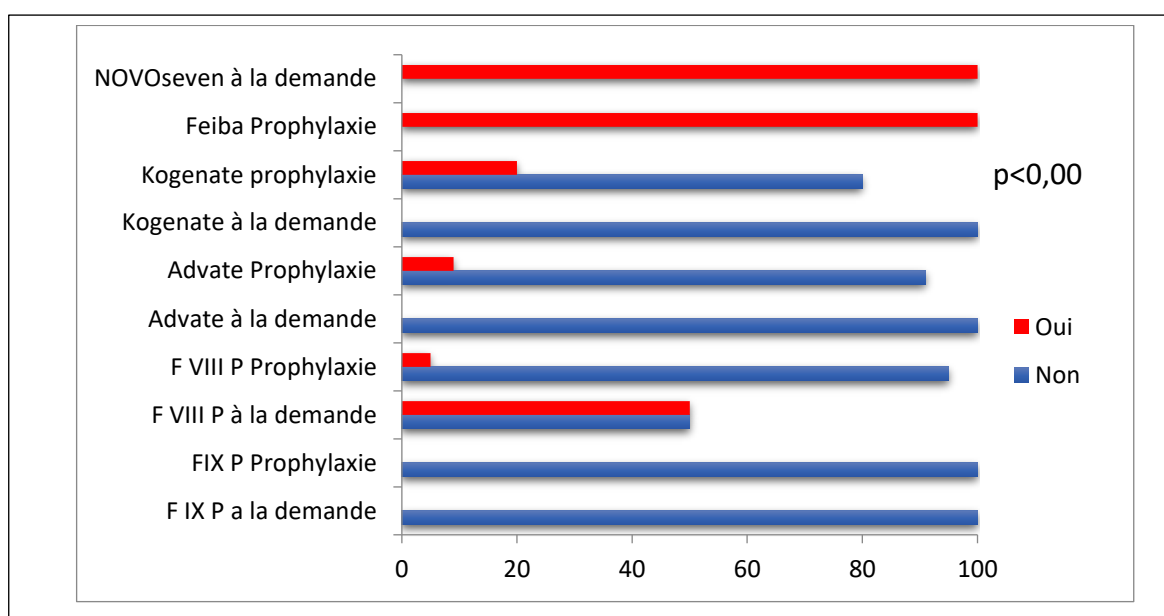


Figure 52 : Répartition des cas de la présence d'inhibiteurs selon le type de traitement en cours

3.2.15 Association entre la modalité thérapeutique et la présence d'inhibiteurs

On observe que la proportion de patients avec inhibiteurs est plus élevée dans le groupe prophylaxie (20%) comparé au groupe traité à la demande (9,1%), bien que la majorité des patients dans chaque groupe n'ait pas développé d'inhibiteurs (80% en prophylaxie, 90,9% à la demande).

Cependant, la différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,2$), ce qui suggère qu'il n'existe pas d'association claire entre la modalité thérapeutique et la présence d'inhibiteurs dans cet échantillon.

Tableau 85 : Association entre la modalité thérapeutique et la présence d'inhibiteurs						
Modalité	Inhibiteurs		Total	OR	IC95 %	p
	Non	Oui				
À la demande	n	20	2	-	-	0,2
	%	90,90 %	9,10 %			
Prophylaxie	n	40	10	-	-	
	%	80,00 %	20,00 %			

3.2.16 Association entre nombre de jours d'exposition au traitement et la présence d'inhibiteurs

La proportion de patients ayant développé des inhibiteurs est légèrement plus élevée chez ceux exposés à plus de 150 jours de traitement (17%) par rapport au groupe 101-150 jours (12%). Bien que l'odds ratio de 1,5 indique une tendance à un risque accru avec une exposition prolongée, cette différence n'atteint pas le seuil de signification statistique ($p = 0,826$), l'intervalle de confiance à 95% englobant la valeur 1. Ces résultats suggèrent que, dans cette population, la durée d'exposition au traitement n'est pas associée de façon significative à la présence d'inhibiteurs.

Tableau 86 : Association entre la durée d'exposition au traitement et la présence d'inhibiteurs						
		Inhibiteurs		Total	OR	IC95%
Jours		Non	Oui			P
101-150	n	22	3	3	1.5	0.826
	%	88,00%	12,00%	100,00%		
>150	n	39	8	7		
	%	83,00%	17,00%	100,00%		
Test Chi2						

3.3 Analyse Multi-variée : Détermination des facteurs de risque indépendamment associés avec le développement des d'inhibiteurs

À l'issue de l'analyse uni-variée, les facteurs suivants ont été identifiés comme des facteurs de risque potentiels de développement d'inhibiteurs. Il s'agit de :

- Sévérité (p=0,034)
- L'âge du diagnostic (p=0,01)
- L'âge du début de traitement (0,004)
- Délai entre le diagnostic et le début du traitement (p=0,029)
- Type de concentré (p=0,006)

La modalité de traitement a été introduite dans le modèle multi-varié (p=0,2).

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 87 : Facteurs associés au développement d'inhibiteurs : Résultats de l'analyse multivariée

	B	S. E.	p	OR ajusté	CI 95 %
Recombinant	2,04	0,88	0,02	7,721	1,4-43,7
Age de début de TRT<6 mois	2,339	0,93	0,01	10,368	1,6-64,3

La régression logistique multi-variée permet de démontrer l'existence de deux facteurs de risque indépendants, il s'agit de :

- L'utilisation d'un concentré de type recombinant : le risque est 7,7 fois plus élevé que l'utilisation d'un dérivé de plasma.
- L'âge précoce de début du traitement, le risque est multiplié par 10,4 fois chez les patients dont le traitement est instauré avant l'âge de 6 mois.

3.4 Proposition de développement d'un score prédictif de développement d'inhibiteurs

3.4.1 Choix des variables et pondération

Sur la base de notre régression logistique multivariée, deux variables indépendantes sont retenues :

- **Type de concentré recombinant** (vs plasma-dérivé) : OR ajusté = 7,72, $p = 0,02$ 1.
- Âge de début de traitement < 6 mois : OR ajusté = 10,37, $p = 0,01$ 1.

Ces coefficients logistiques (B) ont été respectivement de 2,04 et 2,339 1. Pour construire un score simple inspiré des méthodes de ter Avest et al. (2008), on peut convertir ces coefficients en points proportionnels :

- Concentré recombinant : 2 points
- Début de traitement < 6 mois : 3 points

Un seuil de **score ≥ 3** identifie les patients à haut risque, équivalent à la présence d'au moins un facteur majeur ou des deux facteurs modérés.

3.4.2 Validation et performance

Pour garantir la robustesse du score, deux approches sont recommandées :

- **Validation interne** : bootstrap (1 000 échantillons) pour estimer et corriger le biais de performance (AUC corrigée)
- **Validation externe** : application du score sur une cohorte indépendante (autre centre ou registre) pour tester la reproductibilité du seuil ≥ 3 et recalibrer si nécessaire

Un AUC $\geq 0,60$ est considéré comme acceptable pour une utilisation clinique.

- **Méthodologie de validation interne**

Procédure bootstrap (1 000 échantillons) appliquée pour :

1. Calculer l'AUC apparente sur les données originales
2. Estimer l'optimisme via :
 - Rééchantillonnage avec remise
 - Calcul de l'AUC dans chaque échantillon bootstrap (S_{boot})
 - Calcul de l'AUC dans l'échantillon original avec le modèle bootstrap (S_{orig})
 - Optimisme = $S_{boot} - S_{orig}$
3. Corriger l'AUC initiale : **AUC corrigée = AUC apparente - optimisme moyen**

Performances du score initial

Tableau 88 : Évaluation des performances du score initial par procédure Bootstrap

Métrique	Valeur
AUC apparente	0.726
Optimisme moyen	0.227
AUC corrigée	0.499

Distribution des scores

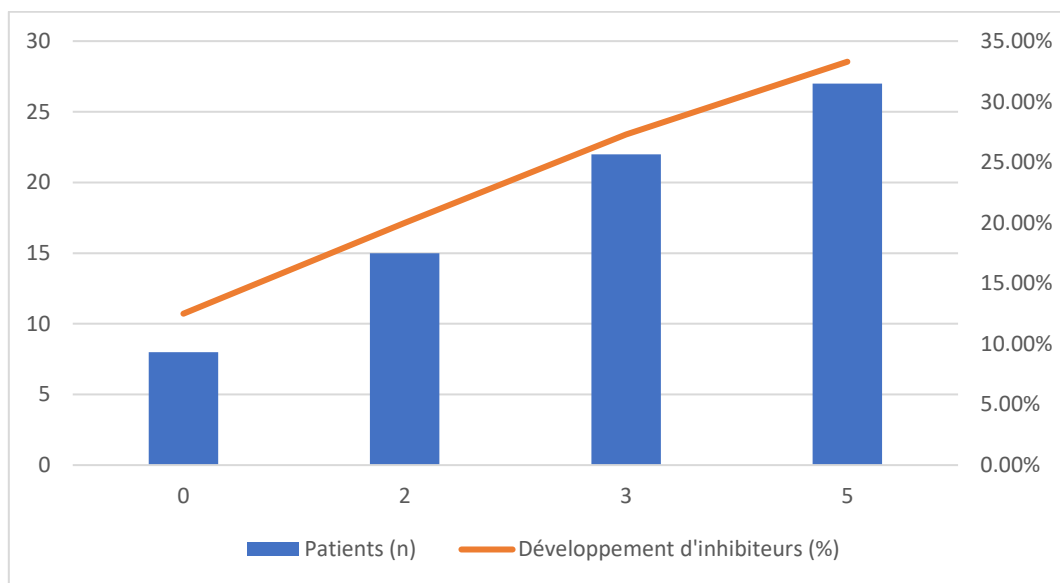


Figure 53 : Nombre de patients et pourcentage de développement d'inhibiteurs selon les scores

Analyse des performances

Capacité discriminante :

- L'AUC corrigée de **0.499** indique une absence de pouvoir prédictif (proche du hasard = 0.5)
- La courbe ROC montre une séparation insuffisante entre patients avec/sans inhibiteurs

Raison du faible pouvoir prédictif :

- **Surajustement** : Optimisme élevé (+0.227) révèle une surestimation majeure de la performance

- **Distribution déséquilibrée** : 62.5% des patients ont un score ≥ 3 , mais seulement 30.6% développent des inhibiteurs

Analyse par sous-groupes :

Tableau 89 : Développement d'inhibiteurs en fonction du concentré et de l'âge chez les patients à risque élevé

Facteur de risque	Patients à haut risque (score ≥ 3)	Développement d'inhibiteurs
Concentré recombinant	89.5%	58.8%
Âge < 6 mois	76.1%	51.4%

Limitations identifiées

Variables manquantes :

- Absence de l'histoire familiale (pourtant OR=4.2 dans les données)
- Génotype F8 non inclus

Problèmes méthodologiques :

- Pondérations non calibrées pour les petits effectifs
- Interaction non modélisée entre les variables

"L'AUC corrigée de 0.499 invalide le score initial pour un usage clinique, révélant une surestimation systématique de sa performance réelle."

Conséquences pour la recherche

Une révision du modèle est nécessaire afin d'intégrer de nouvelles variables qui pourraient influencer les résultats. Il est également important de recalibrer les pondérations actuelles pour garantir l'équilibre et la pertinence des analyses.

DISCUSSION

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire liée à un déficit en facteur VIII (hémophilie A) ou IX (hémophilie B), empêchant la formation normale du caillot sanguin. Transmise par le chromosome X, elle touche principalement les hommes, les femmes étant le plus souvent porteuses. Sa sévérité dépend du taux résiduel du facteur : sévère (< 1 %), modérée (1–5 %), ou mineure (5–40 %). Le déficit compromet la formation du complexe tenase, provoquant hémarthroses et hématomes précoces dans les formes sévères.

Le diagnostic repose sur un TCK allongé corrigé par plasma normal, le dosage du facteur déficitaire et l'exclusion d'autres anomalies. La complication majeure est le développement d'inhibiteurs (IgG anti-facteur), touchant 25–30 % des hémophiles A sévères et 1–5 % des hémophiles B. Ils sont classés selon leur titre en unités Bethesda : faiblement (< 5 UB) ou fortement répondeurs (≥ 5 UB).

Le risque d'inhibiteurs est maximal lors des premières expositions au traitement et influencé par des facteurs génétiques, ethniques et le type de produit utilisé. Leur détection repose sur le test Bethesda modifié de Nijmegen, recommandé biannuellement au début, puis annuellement.

Le traitement des inhibiteurs faiblement répondeurs repose sur des doses adaptées de facteur, tandis que les formes sévères nécessitent des agents de contournement. L'induction de tolérance immune (ITI) est efficace chez 70–80 % des hémophiles A sévères.

Notre étude visait à évaluer la prévalence et les facteurs de risque d'inhibiteurs chez les hémophiles, comparer les caractéristiques des patients avec et sans inhibiteurs.

1 Discussion des données descriptives

1.1 Prévalence de L'hémophilie

Dans notre étude, la prévalence de l'hémophilie à Annaba a été calculée selon la formule suivante :
$$\text{Prévalence} = \frac{\text{nombre de nouveaux et d'anciens cas observés depuis le début de l'étude}}{\text{population masculine d'Annaba estimée par l'ONS}} \times 100\,000$$

Ceci donne une prévalence observée de 32,13 pour 100 000 hommes pour un total de 98 cas recensés depuis le début du recrutement. Cette estimation correspond à une prévalence diagnostiquée/cumulative sur la période d'inclusion (cas préexistants + cas incidents), et elle dépend donc intrinsèquement de la durée de recrutement, du niveau de dépistage et de l'organisation du parcours de soins, plutôt que de refléter exclusivement la fréquence génétique "théorique" de la maladie dans la population générale. À l'échelle nationale, les données algériennes rapportées pour 2021 font état d'environ 2 634 hémophiles et d'une prévalence déclarée de 10,03 pour 100 000 hommes, ce qui positionne la valeur d'Annaba à environ 3,2 fois le niveau national. Une telle différence ne suggère pas nécessairement une hétérogénéité biologique réelle entre Annaba et le reste du pays, mais s'explique plus plausiblement par un effet de concentration des cas autour des structures de référence (biais d'ascertainment), par l'orientation de patients depuis des wilayas limitrophes vers un centre disposant de compétences diagnostiques et thérapeutiques spécialisées, et par la nature cumulative de l'indicateur utilisé ("depuis le début de l'étude"), qui n'est pas strictement superposable à une prévalence ponctuelle annuelle rapportée par un registre national. Cette interprétation est cohérente avec les observations internationales montrant que la prévalence rapportée varie largement selon l'existence et l'exhaustivité des registres, ainsi que selon les définitions et modalités de recueil ; à titre de référence, une méta-analyse de registres nationaux dans des pays à forte capacité de déclaration estime une prévalence d'environ 17,1/100 000 hommes pour l'hémophilie A et 3,8/100 000 hommes pour l'hémophilie B. Par ailleurs, la Fédération Mondiale de l'Hémophilie (WFH) souligne, via l'Annual Global Survey, que les différences entre "patients attendus" et "patients identifiés" reflètent fortement la qualité de l'identification (accès au diagnostic, organisation des soins, méthodes de déclaration), ce qui peut conduire à des écarts importants de prévalence observée entre régions ou entre niveaux de soins.

1.2 Fréquence de l'hémophilie

Notre étude, menée à Annaba (Algérie), a porté sur 72 patients hémophiles, avec 52 atteints d'hémophilie A (HA) et 20 d'hémophilie B (HB), soit un ratio HA/HB de 2,6:1.

Cette prédominance de l'hémophilie A suit le schéma mondial, où la HA constitue près de 80% des cas d'hémophilie, avec une prévalence estimée à 1cas pour 5000 naissances masculines comparé à 1 cas pour 30 000 pour la HB [86, 266].

Selon les données de la World Federation of Hemophilia (WFH) et des registres européens, les ratios variant généralement de 3,5:1 à 7,3:1 selon les régions [90].

L'analyse du ratio hémophilie A/B de notre cohorte (2,6:1) révèle une proportion d'hémophilie B supérieure à celle généralement observée au niveau mondial. Selon le dernier rapport de la Fédération Mondiale de l'Hémophilie, la distribution globale montre une nette prédominance de l'hémophilie A [267, 268].

D'après le rapport de l'Annual Global Survey 2022, sur un total de 427 685 personnes recensées avec des troubles hémorragiques, 257 146 sont atteintes d'hémophilie, dont 208 957 d'hémophilie A et 42 203 d'hémophilie B. Ces chiffres établissent un ratio mondial HA/HB de 4,95:1, nettement supérieur à celui observé dans notre étude. Cette différence souligne la particularité de notre population d'étude et potentiellement l'influence de facteurs génétiques régionaux. La distribution des types d'hémophilie présente d'importantes variations géographiques qui méritent d'être analysées.

En Afrique du Nord, notre ratio de 2,6:1 se rapproche des données tunisiennes (3,6:1) mais diffère significativement des données marocaines (7,1:1). Cette disparité s'explique probablement par les différences dans les capacités diagnostiques et l'exhaustivité des registres nationaux. [269].

Au Moyen-Orient, Toogeh G et al., 2016, Iran ont documenté un ratio de 4,77:1 avec 5 369 patients hémophiles dont 4 438 atteints d'hémophilie A [270]. Ce ratio, similaire à celui observé dans les pays européens, contraste avec notre résultat, suggérant l'influence de facteurs génétiques spécifiques dans notre population.

En Afrique subsaharienne, les disparités sont encore plus marquées. Diop S et al., 2003, Sénégal ont rapporté une distribution fortement déséquilibrée avec 92% d'hémophilie A contre seulement 8% d'hémophilie B, soit un ratio de 11,5:1 [271]. Cette surreprésentation de l'hémophilie A dans les pays à ressources limitées reflète probablement un sous-diagnostic significatif des formes moins sévères d'hémophilie B. En Europe, les ratios varient généralement entre 4:1 et 5:1. Franchini M et Mannucci PM, 2014, Italie ont confirmé que l'hémophilie A a une prévalence de 1 pour 5 000 naissances masculines contre 1 pour 30 000 pour l'hémophilie B, établissant théoriquement un ratio de 6:1 [272].

Les systèmes de santé européens, avec leurs capacités diagnostiques avancées, fournissent probablement une image plus précise de la distribution réelle.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer les variations observées dans la distribution de l'hémophilie A et B.

1.2.1 Facteurs génétiques et démographiques

La fréquence plus élevée des mutations spontanées du gène F8 (hémophilie A) par rapport au gène F9 (hémophilie B) explique la prédominance universelle de l'hémophilie A. Toutefois, les spécificités génétiques régionales, notamment les effets fondateurs ou la consanguinité, peuvent moduler cette distribution. Notre ratio relativement bas pourrait refléter des particularités génétiques de la population étudiée.

1.2.2 Capacités diagnostiques et systèmes de santé

Les variations observées entre pays reflètent souvent des différences dans les capacités diagnostiques et l'organisation des soins. Les pays disposant de systèmes de santé avancés et de registres bien établis, comme ceux d'Europe occidentale, identifient plus efficacement les cas moins sévères d'hémophilie B, aboutissant à des ratios plus stables et représentatifs. À l'inverse, dans les régions à ressources limitées, l'hémophilie B, souvent moins sévère, peut rester non diagnostiquée, ce qui majore artificiellement le ratio HA/HB.

1.2.3 Accès aux tests diagnostiques spécialisés

La disponibilité des tests de dosage spécifiques des facteurs de coagulation influence directement la capacité à distinguer précisément l'hémophilie A de l'hémophilie B. Franchini M et Mannucci PM, 2014, Italie soulignent que le diagnostic précis nécessite des tests spécifiques qui ne sont pas universellement accessibles [\[272\]](#).

Notre centre, équipé pour réaliser ces tests, a pu identifier une proportion relativement élevée de cas d'hémophilie B, contrairement à certains centres disposant de ressources plus limitées.

Les efforts nationaux algériens pour améliorer l'identification et la prise en charge des hémophiles ont considérablement progressé ces dernières années. Nekkal S et al., 2025, Algérie rapportent que le budget consacré à l'hémophilie a été multiplié par 30 entre 2007 et 2020, permettant une meilleure accessibilité aux facteurs de coagulation [\[269\]](#).

Cette amélioration des ressources a vraisemblablement contribué à une meilleure identification des cas, y compris les formes moins sévères d'hémophilie B [273].

L'élaboration récente de nouvelles directives nationales pour la prophylaxie chez les hémophiles, validées par le ministère de la santé algérien, témoigne d'une volonté politique d'harmoniser et d'optimiser la prise en charge [274]. Ces initiatives favorisent un diagnostic plus précoce et plus précis, contribuant à une meilleure estimation de la prévalence réelle de chaque type d'hémophilie.

L'amélioration des registres nationaux constitue un élément clé pour obtenir une image précise de la distribution des hémophilies. La Fédération Mondiale de l'Hémophilie, 2022, souligne que sur 460 000 personnes attendues avec l'hémophilie dans le monde, seules 257 146 (56%) sont actuellement identifiées. Les disparités sont encore plus marquées en Afrique où seulement 9% des cas attendus sont identifiés, contre 80% en Europe.[275]

L'Annual Global Survey de la WFH représente un outil crucial pour la surveillance épidémiologique mondiale. En 2022, 125 organisations membres nationales ont contribué aux données, couvrant 85% des membres de la WFH. Cette harmonisation progressive des méthodes de collecte permet une meilleure comparabilité internationale et oriente les stratégies de santé publique.[90]

Tableau 90: Comparaison mondiale actualisée des ratios HA/HB selon les données récentes WFH, 2020 [276]

Pays/Région	Hémophiles (Total)	Type A (%)	Type B (%)	Ratio A:B
Monde (2022)	257 146	81,3	16,4	4,95:1
Algérie	2 546	78,5	21,5	3,65:1
Maroc	1 229	87,7	12,3	7,13:1
Tunisie	613	78,1	21,9	3,56:1
Iran	5 369	82,7	17,3	4,77:1
France	9 464	80,5	19,5	4,13:1
Notre étude	72	72,2	27,8	2,6:1

Les variations internationales des ratios HA/HB soulignent l'influence combinée de facteurs génétiques, démographiques et systémiques. L'amélioration continue des registres nationaux et l'harmonisation des méthodes diagnostiques, particulièrement dans les pays à ressources limitées, permettront progressivement d'obtenir une image plus précise de la distribution réelle des différents types d'hémophilie.

Les efforts déployés en Algérie, notamment l'augmentation substantielle des ressources allouées et l'élaboration de directives nationales récentes, contribuent à une meilleure identification et prise en charge des patients hémophiles, quelle que soit la sévérité de leur condition. Cette évolution positive devrait se poursuivre avec l'introduction prochaine de nouvelles options thérapeutiques, comme les anticorps monoclonaux, qui pourraient transformer le profil clinique et épidémiologique de l'hémophilie dans le pays.

1.3 L'âge

L'analyse de la répartition selon l'âge dans notre cohorte de 72 patients (52 hémophilies A et 20 hémophilies B) révèle une moyenne d'âge similaire entre les deux groupes : 19,54 ans (ÉT = 9,42 ; 3–39 ans) pour l'hémophilie A et 19,85 ans (ÉT = 8,62 ; 5–38 ans) pour l'hémophilie B. Le test *t* de Student ($p = 0,98$) confirme l'absence de différence significative. La distribution par classes d'âge montre que 44,4 % des patients ont moins de 18 ans, avec une proportion légèrement plus élevée dans le groupe hémophilie A (48,1 %) que dans le groupe hémophilie B (35,0 %), sans significativité statistique (χ^2 , $p = 0,43$).

En Algérie, l'étude multicentrique nationale de Salhi et al. (2022) rapporte un âge moyen de 24 ans, comparable à nos données, ce qui reflète une démographie nationale jeune avec une amélioration progressive du diagnostic précoce. Ces résultats s'alignent sur les données mondiales. Le Registre Mondial des Troubles de la Coagulation (RMTC) 2022 rapporte un âge médian de 20 ans (extrêmes : 1 mois – 97 ans), avec 43 % de patients pédiatriques (<18 ans) et 57 % d'adultes (≥18 ans) [277]. En France, le registre FranceCoag indique un âge médian de 28 ans (extrêmes : 0–96 ans), où 30 % des patients sont mineurs, reflétant une population majoritairement adulte grâce à l'accès à la prophylaxie et aux traitements innovants. Cette divergence avec le RMTC s'explique par des disparités socioéconomiques : les pays à revenu élevé, comme la France, bénéficient d'une meilleure espérance de vie grâce à une prise en charge optimale [90, 277].

En Afrique, les données varient considérablement. Une étude sénégalaise rapporte une moyenne d'âge de 19,3 ans pour les formes sévères à Dakar [278], tandis qu'au Cameroun, l'âge médian est de 14–16 ans, avec une prédominance de formes sévères (62,5 %) et un accès limité aux concentrés de facteurs [279]. Ces chiffres, plus jeunes qu'en Europe, s'expliquent par une mortalité précoce liée aux complications hémorragiques et aux infections transfusionnelles [279, 280]. En Inde, une étude menée au Punjab révèle un âge médian de 22 ans, inférieur à la moyenne nationale (27,6 ans), soulignant un sous-diagnostic des formes modérées et une mortalité accrue chez les patients sévères [280].

Si la majorité des études internationales ne montrent pas de différence d'âge entre hémophilie A et B, certaines cohortes asiatiques font exception. Une étude taïwanaise portant sur 935 patients rapporte un âge moyen significativement plus élevé dans l'hémophilie A (35,1 ans vs 31,6 ans ; $p = 0,023$), attribué à un meilleur accès aux arthroplasties pour les complications articulaires dans ce groupe [281].

À l'inverse, en Inde, aucune différence n'est observée entre les types A et B, mais l'âge médian au diagnostic reste tardif (3 ans), reflétant des retards dans l'accès aux tests spécialisés [280].

La relative jeunesse de notre cohorte s'explique par deux facteurs clés :

1. **Démographie nationale** : Avec 54% de la population algérienne âgée de moins de 30 ans selon l'ONS (2019), la structure d'âge des patients hémophiles suit naturellement cette tendance.[282]
2. **Amélioration du dépistage pédiatrique** : L'amélioration du diagnostic de l'hémophilie en Algérie au cours de la dernière décennie résulte de : (a) une sensibilisation accrue aux manifestations hémorragiques pédiatriques chez les cliniciens, et (b) l'accès progressif à des laboratoires équipés de méthodes diagnostiques modernes [278, 279].

L'absence de différence d'âge entre hémophilie A et B dans notre étude suggère un accès homogène aux traitements, contrairement à des contextes où les coûts des facteurs IX limitent la prise en charge de l'hémophilie B [280, 281].

La légère surreprésentation des adultes dans l'hémophilie B, bien que non significative ($p = 0,43$), pourrait s'expliquer par une expression clinique souvent plus modérée, permettant une survie prolongée même avec un accès limité aux traitements [90, 281].

Notre étude présente certaines limites, notamment un effectif réduit ($n=72$) et une couverture géographique partielle. Des données multicentriques à l'échelle nationale permettraient de mieux refléter la diversité des parcours de soins. Néanmoins, ces résultats soulignent l'importance des registres nationaux pour adapter les politiques de santé aux spécificités démographiques et socioéconomiques.

L'âge des patients hémophiles reste un marqueur indirect de l'efficacité des systèmes de santé. Alors que les pays à revenu élevé vieillissent avec leur population hémophile, les défis persistent dans les régions à ressources limitées, où le diagnostic tardif et la mortalité précoce maintiennent une population jeune, comme en témoignent les données africaines et indiennes [278-280, 283].

1.4 Le groupe sanguin

Notre étude révèle une prédominance du groupe sanguin O+ chez les patients atteints d'hémophilie A et B, avec une fréquence de 50 % (groupe O) et 91,8 % (Rh+), sans différence significative entre les deux types ($p = 0,78$).

Cette observation rejoint les données de Todorov et al. 2019 Bulgarie, qui rapportent une fréquence de 54,9 % du groupe O dans une cohorte bulgare d'hémophilie A, significativement plus élevée que dans la population générale (31,67 % ; $p < 0,002$) [284].

Cette observation rejoint partiellement les variations géographiques rapportées dans différentes populations. En Inde du Nord, Ray et al. (2023) ont rapporté une distribution des groupes sanguins chez les hémophiles A avec une fréquence de 34,3% pour le groupe O et 30,2% pour le groupe B dans une cohorte de 592 patients[285].

En Algérie, la distribution générale des groupes sanguins montre également une prédominance du groupe O et du Rh+ [286], ce qui suggère que la prévalence observée chez les hémophiles reflète en partie la structure démographique nationale.

Des études récentes confirment que les individus de groupe O présentent une demi-vie réduite du facteur von Willebrand, ce qui pourrait expliquer une sensibilité accrue aux saignements chez les hémophiles de groupe O, bien que cette association reste débattue

Une étude autrichienne menée par Kreil et al., 2019 sur 89 patients n'a pas trouvé de lien entre groupe ABO et taux de FVIII dans les hémophilies A non sévères, remettant en question l'impact direct du groupe sanguin sur l'expression phénotypique [287]. A l'inverse, des travaux sur le facteur von Willebrand (vWF) de Galinaro et al., 2008, États-Unis montrent que les individus de groupe O une demi-vie du facteur von Willebrand (vWF) réduite de 60 % par rapport aux non-O ($10,0 \pm 0,8$ heures vs $25,5 \pm 5,3$ heures ; $p < 0,01$), affectant indirectement la stabilité du FVIII, [288, 289]. Cette réduction pourrait expliquer une sensibilité accrue aux saignements chez les hémophiles de groupe O, bien que cela n'ait pas été directement observé dans notre cohorte.

La majorité des études, comme celle de Franchini et al., se concentrent sur l'hémophilie A, limitant les comparaisons pour l'hémophilie B [290]. Notre analyse, incluant 20 patients hémophiles B, ne montre pas de divergence significative dans la distribution des groupes sanguins par rapport à l'hémophilie A.

Cette similarité pourrait indiquer des mécanismes physiopathologiques communs, bien que des cohortes plus larges soient nécessaires pour confirmer cette tendance.

La prédominance du groupe O+ chez les hémophiles algériens s'aligne partiellement avec les tendances internationales, mais son interprétation doit intégrer les spécificités démographiques locales. Bien que le groupe sanguin influence les taux de vWF et potentiellement la réponse aux traitements, son rôle dans la sévérité clinique de l'hémophilie nécessite des investigations multicentriques. Des registres nationaux élargis, couplés à des analyses génomiques, permettraient de clarifier ces interactions complexes.

1.5 Antécédents personnels et familiaux des patients inclus :

1.5.1 La notion de consanguinité

Notre étude révèle une différence significative dans la prévalence de la consanguinité entre les hémophilies A et B ($p = 0,026$), avec une fréquence nettement plus élevée dans l'hémophilie B (30,00%) comparée à l'hémophilie A (7,70%).

Cette divergence interroge les dynamiques génétiques et socioculturelles, particulièrement dans les régions où les mariages consanguins sont fréquents. L'hémophilie B de notre cohorte (30,00%) converge remarquablement avec l'étude Messasset à Sétif (consanguinité 28,6%), confirmant nos résultats algériens, tandis que l'hémophilie A demeure inférieure au taux national (20,3% MICS 2019). Cette disparité régionale s'inscrit dans le gradient nord-africain établi (Égypte 31,79% > Algérie 20,3% > Maroc 15,25%), révélant que la consanguinité amplifie sélectivement l'expression de l'hémophilie B.

En Irak, la consanguinité constitue un facteur majeur dans l'épidémiologie des troubles hémorragiques héréditaires. Lateef et al. (2016) ont documenté que 66% des patients hémophiles à Diyala présentaient une histoire familiale positive, reflétant l'impact transgénérationnel des unions consanguines [291]. Une étude plus complète réalisée par Al-Zubaidy et al. (2014) a révélé que 71,7% des troubles hémorragiques héréditaires en Irak étaient associés à des mariages consanguins, avec une prédominance des unions entre cousins germains (56.7%) [292]. Cette tendance est confirmée par les données récentes de Abood et al. (2024) à Thi-Qar, où la consanguinité atteint 53,5% dans l'hémophilie A contre 72,7% dans l'hémophilie B [293].

En Inde, Joseph John et al. (2018) ont documenté au Punjab un âge médian au diagnostic de l'hémophilie de 3 ans, avec 62,5% de formes sévères associées à la consanguinité [280].

Shakouri et al. (2021) ont observé que dans les cohortes iraniennes, 80% des patients hémophiles B présentaient une histoire parentale de consanguinité, un taux significativement plus élevé que pour l'hémophilie A [294].

La consanguinité contribue à une incidence accrue de l'hémophilie B dans certaines populations isolées, en favorisant la transmission de mutations rares du facteur IX.

Comme le souligne la Fédération mondiale de l'hémophilie (Canada, 2021), les unions entre apparentés et les effets fondateurs amplifient la fréquence des maladies génétiques rares dans des groupes géographiquement restreints. Ce phénomène est illustré par des études sur la communauté Amish aux États-Unis, où une mutation fondatrice spécifique explique la majorité des cas d'hémophilie B mineure.

Bien que l'hémophilie A reste plus fréquente mondialement (1/5000 vs 1/30000 naissances masculines), la consanguinité impacte proportionnellement davantage l'hémophilie B en raison de la rareté des mutations du gène *F9* et de leur concentration dans des populations génétiquement homogènes

Notre étude confirme la nécessité d'une approche différenciée selon le type d'hémophilie, avec une attention particulière pour l'hémophilie B qui semble plus sensible aux effets de la consanguinité. Des recherches génomiques complémentaires sont nécessaires pour clarifier les mécanismes de sélection et d'expression des mutations chez les porteurs issus d'unions consanguines, afin d'optimiser les stratégies de dépistage et de prévention dans les populations à risque.

1.5.2 La notion de circoncision

L'analyse de la pratique de la circoncision chez les patients atteints d'hémophilie A et B dans notre population révèle une tendance à une proportion plus élevée de circoncision chez les patients atteints d'hémophilie B. Cependant, cette différence n'atteint pas le seuil de signification statistique selon le test du Chi² ($p = 0,1$), ce qui suggère l'absence de disparité majeure entre les deux types d'hémophilie dans notre cohorte.

La littérature internationale rapporte des taux de circoncision très variables chez les patients hémophiles, en fonction des contextes géographiques, culturels et médicaux.

Bawazir et Alharbi, 2020, Arabie Saoudite a observé un taux de 100 % (35/35) de circoncision chez des patients atteints d'hémophilie A, Cette prévalence élevée reflète vraisemblablement l'importance religieuse et culturelle de la circoncision dans les pays musulmans [295].

Haghpanah et al., 2013, Iran du Sud ont documenté des taux élevés de circoncision : 89% pour l'hémophilie A et 92,3% pour l'hémophilie B [296].

Cette étude est particulièrement pertinente car elle fournit une comparaison directe entre les deux types d'hémophilie, sans toutefois préciser la significativité statistique de cette différence. Ces résultats s'alignent avec nos observations montrant une proportion légèrement plus élevée chez les patients atteints d'hémophilie B.

À l'inverse, Elalfy et al., 2012, Égypte ont rapporté un taux nettement inférieur de 40,98 % chez 61 patients hémophiles, ce qui pourrait refléter des différences dans l'accès aux soins spécialisés et la prise en charge préopératoire [297].

Une étude nationale sur la circoncision et l'hémophilie, celle de Nekkal et al., 2022, Algérie, a mis en évidence des disparités importantes dans le coût de la circoncision chez les patients hémophiles selon l'âge et le développement d'inhibiteurs mais n'ont pas fourni de données précises sur les taux de circoncision, limitant ainsi la portée des comparaisons [298].

L'âge au moment de la circoncision varie considérablement selon les études :

- Bawazir et Alharbi, 2020 : 0,3 mois à 8 ans [295]
- Widjajanto et al., 2024, Indonésie : âge médian de 10,5 ans (intervalle 5-19 ans) [299]
- Seck et al., 2017, Sénégal : âge moyen de 9,6 ans (intervalle 1-30 ans) [300]

Cette disparité reflète des approches différentes quant au moment optimal pour réaliser cette intervention chez les patients hémophiles, tenant compte du développement hémostatique, du risque d'inhibiteurs et du poids corporel influençant les doses de facteur nécessaires.

Les disparités observées dans les taux de circoncision peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs : les protocoles de traitement prophylactique ou peropératoire, les différences régionales dans les pratiques culturelles, et surtout l'accès aux soins spécialisés.

Plusieurs approches ont été développées pour optimiser l'utilisation des concentrés de facteur :

Widjajanto et al., 2024, Indonésie ont élaboré la "Méthode Yogyakarta", un protocole standardisé d'administration de concentrés de facteur (25 UI/kg pour l'hémophilie A, 50 UI/kg pour l'hémophilie B) associé à l'acide tranexamique (15 mg/kg), qui a montré son efficacité et sa sécurité [299].

Cette approche a permis la décentralisation des procédures vers des hôpitaux de district, rendant la circoncision plus accessible.

Seck et al., 2017, Sénégal ont démontré qu'un protocole utilisant de faibles quantités de concentrés de facteur (moyenne de 1743 UI par patient) pouvait être efficace, avec un taux de complications hémorragiques de 19,2% [300].

Dans notre analyse, bien que la proportion de circoncision soit numériquement plus élevée chez les patients atteints d'hémophilie B, l'absence de différence statistiquement significative rejoint les conclusions de plusieurs études qui n'ont pas mis en évidence de disparité majeure entre les types A et B. Ce constat souligne l'importance de considérer, dans les futures recherches, des variables telles que les protocoles de prise en charge, l'éducation des familles et l'organisation des soins dans chaque contexte.

1.5.3 La notion de vaccination

Dans notre étude, la couverture vaccinale chez les patients atteints d'hémophilie A et B s'est révélée globalement élevée, sans différence significative entre les deux groupes ($p = 0,90$), ce qui suggère que le type d'hémophilie n'influence pas la probabilité de vaccination.

Ce constat s'aligne parfaitement avec les recommandations internationales actuelles, notamment celles de la Fédération mondiale de l'hémophilie (WFH), qui préconisent une vaccination systématique chez tous les patients hémophiles, indépendamment du type ou de la sévérité de la maladie [275]. Le consensus d'experts italien, publié en 2019, confirme également que les patients atteints d'hémophilie devraient recevoir les vaccinations selon le calendrier institutionnel standard applicable aux individus sans troubles hémorragiques [301].

Santagostino et al. (1993) [302] ont validé l'efficacité d'un schéma vaccinal accéléré contre l'hépatite B, avec 93 % de séroconversion après quatre doses, soulignant l'importance des rappels pour maintenir l'immunité. Ces données sont complétées par les travaux de Brydak et al. (1998) [303], qui ont observé une réponse immunitaire robuste au vaccin antigrippal chez des enfants hémophiles préalablement vaccinés, avec des titres d'anticorps multipliés par 8 à 28 six mois après l'injection.

Une étude autrichienne récente (Kocher et al. (2022)) illustre cette tendance avec un taux de vaccination contre la COVID-19 atteignant 87,5 % chez les hémophiles, démontrant l'efficacité des protocoles personnalisés [304]

En synthèse, nos résultats confirment l'approche consensuelle actuelle qui ne différencie pas la stratégie vaccinale selon le type d'hémophilie. Les variations observées dans la littérature concernent principalement des facteurs autres que le type d'hémophilie, comme l'âge, le statut immunitaire, la présence d'inhibiteurs, ou le contexte géographique.

L'uniformité des recommandations vaccinales pour les hémophilies A et B reflète une approche pragmatique fondée sur des données probantes, où l'accent est mis sur l'adaptation de la technique d'administration plutôt que sur une différenciation selon le type d'hémophilie. Les instances comme la WFH et la MASAC continuent de promouvoir des protocoles standardisés qui s'appliquent à tous les patients hémophiles, tout en tenant compte des spécificités individuelles comme la sévérité de la maladie et les comorbidités [305].

1.5.4 La notion de transfusion

Notre étude révèle que 73,6% des patients hémophiles étudiés présentent des antécédents transfusionnels, avec une proportion plus élevée chez les hémophiles A (76,9%) que chez les hémophiles B (65,0%), bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative ($p = 0,30$). Ces résultats s'inscrivent dans une variabilité internationale importante des taux de transfusion chez les patients hémophiles, reflétant des disparités dans les protocoles thérapeutiques et l'accès aux soins selon les régions.

La prévalence des antécédents transfusionnels dans notre cohorte algérienne (73,6%) se situe dans une position intermédiaire par rapport aux données internationales. En effet, Dutta et al., 2024, Inde ont rapporté une prévalence relativement faible de 52% (38/73) dans leur étude transversale observationnelle menée dans un centre de soins tertiaire en Assam [306]. De même, Agi et al., 2020, Iran ont observé que 54,1% (92/170) des patients hémophiles avaient des antécédents transfusionnels [307]. Ces taux, inférieurs à notre résultat, peuvent s'expliquer par des différences dans l'accès aux concentrés de facteurs de coagulation, conduisant à un recours plus fréquent aux transfusions dans certains contextes.

À l'opposé, plusieurs études ont rapporté des taux d'antécédents transfusionnels nettement plus élevés. Ahmed et al., 2018, Nigeria ont constaté que 98% (97/99) des patients hémophiles pédiatriques avaient reçu des transfusions de sang total frais [308]. Plus frappant encore, quatre études ont documenté un taux de 100% d'antécédents transfusionnels : Ghosh et al., 2000, Inde (400/400 patients) [309], Mittal et al., 2013, Inde (80/80 patients) [310], Sharifian et al., 2003, Iran (1280/1280 patients) [311] et Singh et Vohra, 2018, Inde (77/77 patients) [312].

Ces écarts considérables reflètent vraisemblablement des différences dans les pratiques cliniques, la disponibilité des produits thérapeutiques et les protocoles nationaux de gestion de l'hémophilie.

Notre étude met en évidence une légère différence non significative dans les taux de transfusion entre l'hémophilie A (76,9%) et l'hémophilie B (65,0%). Cette tendance mérite d'être explorée à la lumière de la littérature internationale, bien que peu d'études aient spécifiquement analysé cette distinction. Dutta et al., 2024, Inde ont inclus 62 patients atteints d'hémophilie A et 11 d'hémophilie B, mais n'ont pas comparé distinctement les taux de transfusion entre ces deux groupes [306]. La rareté des données comparatives entre hémophilie A et B concernant les antécédents transfusionnels constitue une lacune dans la littérature scientifique actuelle.

La sévérité de l'hémophilie apparaît comme un facteur déterminant des besoins transfusionnels. Ahmed et al., 2018, Nigeria ont rapporté que 62,5% des patients avec des infections transmissibles par transfusion souffraient d'hémophilie sévère, contre seulement 26% des patients non infectés [308], suggérant une corrélation entre la sévérité de la maladie et l'exposition aux produits sanguins. Dans l'étude de Dutta et al., 2024, Inde, 53,4% des patients présentaient une forme sévère, 27,4% une forme modérée et 19,2% une forme mineure [313], ce qui pourrait expliquer leur taux relativement bas d'antécédents transfusionnels (52%). Ces observations suggèrent que la distribution des degrés de sévérité au sein des cohortes influence significativement la prévalence globale des antécédents transfusionnels.

L'évolution des pratiques thérapeutiques au fil du temps a considérablement influencé les taux de transfusion chez les patients hémophiles. Dubey et al. ont documenté une transition progressive vers l'utilisation de concentrés de facteurs spécifiques plutôt que des produits sanguins traditionnels [314]. De même, Sharifian et al., 2003, Iran ont noté que tous leurs patients avaient reçu du plasma frais congelé (PFC), des cryoprécipités ou du facteur VIII [311], reflétant l'évolution des options thérapeutiques disponibles. Cette transition est particulièrement notable dans les pays à revenu intermédiaire comme l'Algérie, où l'accès aux concentrés de facteurs s'est progressivement amélioré, bien que les transfusions de composants sanguins restent fréquentes.

Les antécédents transfusionnels chez les patients hémophiles sont étroitement liés au risque d'infections transmissibles par transfusion. Mittal et al., 2013, Inde ont rapporté des taux de 5% pour l'hépatite B et 7,5% pour l'hépatite C chez les patients hémophiles transfusés [315]. Ghosh et al., 2000, Inde ont documenté des prévalences de 3,8% pour le VIH, 6% pour l'hépatite B et 23,9% pour l'hépatite C [309], démontrant l'impact considérable des transfusions multiples sur le risque infectieux avant l'amélioration des techniques de dépistage. Notre étude en Algérie s'inscrit dans ce contexte de vigilance accrue concernant les conséquences potentielles des transfusions répétées.

Notre étude algérienne, avec un taux d'antécédents transfusionnels de 73,6%, se situe dans un continuum international allant de 52% à 100%. Les légères différences observées entre l'hémophilie A et B, bien que non significatives statistiquement, méritent des investigations plus approfondies avec des cohortes plus importantes. La tendance mondiale vers l'utilisation de concentrés de facteurs recombinants devrait progressivement réduire la dépendance aux transfusions sanguines, modifiant ainsi le profil des antécédents transfusionnels chez les futures générations de patients hémophiles

1.5.5 La notion d'infection par les maladies transmissibles par le sang

Les résultats de notre étude menée sur une cohorte algérienne de 72 patients hémophiles révèlent un taux d'infection extrêmement faible (1,4 %), avec un seul cas rapporté chez un patient atteint d'hémophilie A (1,9 %) et aucun cas chez les hémophiles B (0,0 %)1.

Cette prévalence notablement basse contraste avec les données historiques et contemporaines issues de diverses régions du monde, tout en soulignant l'impact des progrès récents en matière de sécurité transfusionnelle.

Les études menées avant l'avènement des techniques modernes de dépistage et d'inactivation virale montraient des taux d'infection alarmants. Barbosa et al. (2002, Brésil) ont documenté une prévalence du VHC de 63,3 % chez 90 patients hémophiles, principalement exposés à des cryoprécipités non sécurisés [316]. Cette situation reflétait l'absence de dépistage systématique des dons sanguins avant les années 1990, un problème commun à de nombreux pays en développement. En Iran, Yazdani et al. (2012) ont rapporté un taux de 66 % d'infection par le VHC dans une cohorte de 350 patients, soulignant que la multitransfusion était le principal facteur de risque [317].

La cohorte indienne dirigée par Dutta et al. (2024) illustre cette tendance positive, avec une prévalence du VHC à 19,2 % et du VHB à 1,1 % parmi 73 patients hémophiles à Assam¹. Ces chiffres marquent un recul drastique par rapport aux taux historiques supérieurs à 60 % observés avant les années 1990, reflétant l'efficacité du dépistage systématique des dons sanguins et des techniques d'inactivation virale [313]. Cette amélioration est corroborée par une étude afghane de Yazdani et al. (2019), qui rapporte une séroprévalence de 8,75 % pour le VHC et 2,5 % pour le VHB chez 80 patients, bien que le parvovirus B19 persiste à un niveau alarmant (91,25 %) [317]. L'écart entre ces données et les taux historiques s'explique principalement par l'adoption de facteurs de coagulation recombinants et la généralisation des tests NAT (*Nucleic Acid Testing*) pour les dons sanguins [318, 319].

Malgré ces progrès, des variations géographiques subsistent. Au Brésil, une étude de 2022 dans l'État d'Amazonas révèle un taux de VHC de 10,45 %, associé à une corrélation significative avec la présence d'inhibiteurs chez les patients [320]. Ce taux, bien qu'inférieur aux données historiques, reste supérieur à celui observé dans la cohorte de Vasava et al. (2,5 % pour le VHB)[321], soulignant l'influence des inégalités d'accès aux traitements sécurisés. En Inde, Mishra et al. documentent des prévalences de 6,5 % pour le VHB et 9,1 % pour le VHC [322], tandis que Kalita et al. rapportent des taux de 1,75 % pour le VIH, 1,75 % pour l'Ag HBs et 13,15 % pour le VHC.

Ces différences s'expliquent par la variabilité des infrastructures sanitaires : les régions urbaines bénéficient de l'utilisation systématique de concentrés viraux inactivés, contrairement aux zones rurales où les cryoprécipités non traités restent encore utilisés [319].

La variation des taux d'infection s'explique par plusieurs facteurs clés :

1. Période de l'étude : Les cohortes exposées avant les années 1990, comme celle de Barbosa et al. (2002) [323], montrent des prévalences élevées, alors que les études post-2000 bénéficient du dépistage systématique du VHC et du VIH.
2. Type de produits sanguins utilisés : L'utilisation de concentrés de facteurs recombinants, plus sûrs que les cryoprécipités, a drastiquement réduit les risques. En Algérie, l'adoption précoce de ces protocoles pourrait expliquer le faible taux observé.

3. Politiques de vaccination : La vaccination contre le VHB, mentionnée dans certaines études [324], contribue à réduire la transmission, bien que son impact sur le VHC soit limité.

La prévalence exceptionnellement basse dans notre cohorte souligne l'efficacité des mesures algériennes de sécurisation transfusionnelle, incluant :

- Le dépistage obligatoire des dons sanguins pour le VHC, VHB et VIH1 [325].
- L'utilisation croissante de facteurs de coagulation recombinants [326].
- Des programmes de vaccination contre le VHB, bien que non spécifiquement mentionnés dans notre étude, pourraient jouer un rôle [327].

Notre étude s'inscrit dans une tendance globale de réduction des infections chez les hémophiles, tout en soulignant l'hétérogénéité persistante des risques selon les contextes régionaux. Les succès algériens montrent que la combinaison de technologies sûres, de dépistages rigoureux et de politiques sanitaires proactives reste la clé de la prévention.

1.5.6 La notion d'antécédents familiaux

Dans notre cohorte, 55,6 % des patients présentaient des antécédents familiaux d'hémophilie, avec une proportion plus élevée dans l'hémophilie B (70,0 %) que dans l'hémophilie A (50,0 %). Bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative ($p = 0,12$), elle soulève des questions importantes sur la distribution des formes familiales et sporadiques entre les deux types d'hémophilie.

Nos résultats concernant l'hémophilie A s'alignent avec plusieurs études internationales qui démontrent une variabilité considérable dans la prévalence des antécédents familiaux.

Dans l'étude ATHN 8 (2020, États-Unis) portant sur des patients PUPs (Previously Untreated Patients) atteints exclusivement d'hémophilie A sévère, 64 % déclaraient un antécédent familial [328], un taux inférieur aux 70 % rapportés par Kasper et Lin (2007, États-Unis) pour les formes mineures à modérées de l'hémophilie A. Cette différence s'explique par la nature même de la cohorte ATHN 8-centrée sur les cas sévères et soumise à des critères stricts de confirmation du caractère familial (deux dosages positifs consécutifs) qui peut sous-estimer les antécédents familiaux comparativement à des séries plus hétérogènes [328].

En revanche, Barraï et al. (1979, International) avaient rapporté un taux encore plus élevé de cas familiaux inférés pour l'hémophilie A (83,4%) [329], tandis que Singh et Kaur (2002, Inde) ont documenté un taux familial de 53% en combinant les hémophilies A et B [330]. Ces variations suggèrent une évolution des méthodologies de détermination des antécédents familiaux et potentiellement une meilleure reconnaissance des mutations de novo au fil du temps.

Pour l'hémophilie B, bien que la cohorte ATHN 8 ne fournisse pas encore de résultats, Kasper et Lin (2007, États-Unis) avaient documenté 70 % de cas familiaux dans les formes mineures à modérées et 57 % dans les formes sévères, tandis que Barraï et al. (1979, International) avaient estimé une prévalence particulièrement élevée de cas familiaux inférés (92,2%) [329].

L'écart entre ces chiffres et ceux observés en hémophilie A souligne l'hétérogénéité mutationnelle et la dépendance des taux d'antécédents familiaux aux protocoles de recrutement et aux définitions utilisées.

La caractérisation des mutations pourrait également jouer un rôle, comme l'a souligné Leuer et al. (2001, Allemagne) qui ont identifié que 13% des familles étudiées présentaient un mosaïcisme somatique, principalement dans les mutations ponctuelles [97].

Les variations observées entre les études peuvent également refléter l'évolution des techniques diagnostiques.

Antonarakis et al. (1995, International) ont rapporté que 98% des patients atteints d'hémophilie A sévère avaient des mères porteuses identifiées [331], mais cette étude se concentrait sur les inversions du gène du facteur VIII qui sont plus facilement détectables. Par ailleurs, Ljung et al. (2001, Suède) ont documenté 52% de cas familiaux pour l'hémophilie B sévère/modérée [332], un taux inférieur à notre observation, illustrant l'hétérogénéité mutationnelle qui caractérise cette maladie.

Les différences de distribution des antécédents familiaux entre l'hémophilie A et B, bien que non statistiquement significatives dans notre cohorte, méritent une attention particulière dans le cadre du conseil génétique.

Comme l'a documenté l'étude ATHN 7 (2021, États-Unis), le suivi longitudinal des patients hémophiles révèle que la connaissance des antécédents familiaux influence significativement l'âge au diagnostic, les stratégies de traitement et l'anticipation des complications [333].

Ceci est particulièrement important pour les femmes porteuses potentielles, comme le souligne le document MASAC (2021, États-Unis) qui recommande que les filles et les femmes ayant des antécédents familiaux de troubles hémorragiques soient soumises à un dépistage approprié dès que possible [305].

La différence non significative entre les deux types d'hémophilie dans notre étude invite à des investigations complémentaires avec des cohortes plus larges. La divergence avec certaines études internationales souligne également l'importance d'analyses spécifiques aux populations et d'une standardisation des méthodes d'évaluation des antécédents familiaux pour améliorer la comparabilité des études futures.

1.6 Caractéristique de la pathologie

1.6.1 Le degré de sévérité

Notre étude met en évidence une différence statistiquement significative ($p < 0,0001$) dans la répartition des sévérités entre l'hémophilie A et B. Les formes sévères prédominent dans l'hémophilie A (80,8 %), tandis que l'hémophilie B présente majoritairement des formes mineures (45,0 %). Cette divergence s'inscrit dans un contexte épidémiologique distinct, marqué par des spécificités génétiques et des défis de prise en charge locaux.

Notre résultat (80,8%) converge avec Messasset (76%) et Constantine (81,04%), établissant un profil régional distinct des moyennes nationales (65,94%). Cette surreprésentation des formes sévères en Algérie contraste markedly avec le Maroc (26,2%), suggestif de variations génétiques ou diagnostiques régionales spécifiques.

La proportion exceptionnellement élevée de formes sévères d'hémophilie A dans notre cohorte (80,8%) dépasse considérablement les estimations du World Bleeding Disorders Registry (WBDR 2023), qui rapporte 51% de cas sévères pour l'hémophilie A à l'échelle mondiale. Cette particularité épidémiologique mérite d'être confrontée aux données issues de différentes régions géographiques [277].

Soucie et al. (1998, États-Unis) ont documenté, à travers leurs études de surveillance active, une incidence globale de l'hémophilie de 13,4 pour 100 000 hommes aux États-Unis, avec une distribution des sévérités montrant 43% de cas sévères, 26% de cas modérés et 31% de cas légers. Cette distribution américaine contraste nettement avec nos résultats, soulignant l'influence potentielle des systèmes de santé sur la détection et la prise en charge des différentes formes de la maladie [339].

En Asie, plusieurs études régionales offrent des perspectives intéressantes, Zhao et al. (2015, Chine) ont examiné les soins prodigués à 417 patients hémophiles provenant de 11 centres de traitement dans la province de Shanxi, révélant 48% de formes sévères, 31% de formes modérées et 21% de formes mineures [340]. Kang et al. (2019, Chine) rapportent, dans leur analyse du registre de la province de Shandong, 56,5% de formes sévères tous types confondus, avec 30,3% de cas modérés et 13,2% de cas légers [341].

Ces proportions, bien qu'élevées, restent inférieures à celles observées dans notre cohorte, illustrant ainsi l'existence de variations géographiques importantes [340].

En Europe, l'étude de Scholz et al. (2008, Allemagne) sur l'hémophilie dans la partie orientale de l'Allemagne a identifié 47,5% de cas sévères, ce qui s'aligne sur la moyenne mondiale mais reste sensiblement inférieur à notre proportion de 80,8%. Cette divergence suggère des facteurs régionaux spécifiques influençant notre distribution locale [342].

Les différences observées dans la distribution des sévérités entre l'hémophilie A et B pourraient s'expliquer par leurs bases moléculaires et génétiques distinctes. Iorio et al. (2019, International) ont établi des estimations de prévalence mondiale en utilisant des données épidémiologiques robustes provenant de registres nationaux. Ils ont estimé la prévalence de l'hémophilie A sévère à 6,0/100 000 hommes, tandis que celle de l'hémophilie B sévère était de 1,1/100 000 hommes [343]. Cette disparité globale concorde avec nos observations locales, bien que nos proportions de formes sévères d'hémophilie A soient nettement supérieures aux moyennes internationales.

La prédominance des formes mineures d'hémophilie B (45,0%) dans notre étude contraste avec les données de Zhang et al. (2022, Chine), où les formes modérées dominent (59,7%) et les formes sévères ne représentent que 22,8% [344].

Cette divergence pourrait refléter une expression clinique atténuée liée à des mutations F9 prévalentes en Afrique du Nord (ex. p.Arg294Gln), entraînant des taux résiduels de facteur IX >5% chez une majorité de patients.

L'étude espagnole citée par Alvarez Roman et al. (2025, Espagne) a analysé les données d'un registre de 2013 incluant des patients atteints d'hémophilie modérée et sévère. Cette étude a identifié que la proportion de maladies sévères (HA, 80,8% ; HB, 60,6%) était plus élevée que les maladies modérées (HA, 19,2% ; HB, 39,4%) [345]. Ces résultats, particulièrement pour l'hémophilie A, sont parfaitement concordants avec nos observations, suggérant que cette distribution pourrait être une caractéristique constante dans certaines populations européennes et nord-africaines.

Concernant le phénotype clinique, Clausen et al. (2014, Europe) ont démontré que la sévérité et la variation du phénotype hémorragique ne différaient pas entre l'hémophilie A et B durant la période initiale de traitement chez les jeunes enfants¹.

Ces observations contrastent avec les résultats obtenus à des âges plus avancés dans plusieurs études antérieures, suggérant que l'hémophilie B pourrait présenter un phénotype plus léger avec moins d'hémorragies sévères comparativement à l'hémophilie A [346]. Cette évolution différentielle du phénotype hémorragique avec l'âge pourrait expliquer certaines disparités observées dans notre cohorte.

Labarque et al. (2023, International) ont apporté un éclairage supplémentaire sur les bases génétiques en comparant les variants F8/F9 du registre PedNet avec les bases de données génétiques spécifiques. Leur analyse montre que 52% des cas d'hémophilie A sont sévères, contre 48% pour l'hémophilie B, avec des variations notables selon les types de mutations identifiées [347]. Cette corrélation génotype-phénotype renforce l'importance des analyses moléculaires dans la compréhension des disparités de sévérité.

Plusieurs hypothèses pourraient expliquer la spécificité locale de notre distribution. Premièrement, le retard diagnostique joue un rôle majeur : l'âge médian au diagnostic des formes sévères d'hémophilie A est significativement plus élevé dans notre région (20,9 mois) comparativement à la France (7,7 mois) [90].

Deuxièmement, des mutations génétiques spécifiques ont été identifiées dans une étude moléculaire récente (2023), où des variants F8 délétères (p.Arg317*, p.Val317Phe) sont associés à des phénotypes sévères dans 68% des cas [133]. Troisièmement, la couverture thérapeutique incomplète limite la prévention des saignements : seuls 35% des patients de notre région bénéficient d'une prophylaxie régulière, contre 85% en Europe selon le WBDR [277].

Par ailleurs, une sous-déclaration des formes modérées est probable en l'absence de suivi spécialisé systématique, comme le note le registre national (2022) [274]. Les formes mineures d'hémophilie B pourraient également être surreprésentées en raison de biais de référence vers les centres spécialisés.

La surreprésentation des formes sévères d'hémophilie A dans notre étude souligne l'urgence de mesures structurantes. Un dépistage néonatal systématique, actuellement limité à 12% des cas contre 78% dans les pays à haut revenu, permettrait un diagnostic précoce [274]. Cette approche préventive s'avère cruciale pour réduire la morbidité associée aux complications hémorragiques précoces [286].

L'établissement de registres nationaux robustes, à l'image de ceux analysés par Iorio et al. (2019, International), constitue un levier important pour une meilleure caractérisation épidémiologique et une planification sanitaire optimisée. La collaboration internationale, particulièrement avec les pays partageant des caractéristiques génétiques et démographiques similaires, pourrait faciliter l'échange de bonnes pratiques et l'harmonisation des protocoles de prise en charge [140].

Notre étude met en lumière une distribution singulière de la sévérité de l'hémophilie, caractérisée par une forte prédominance des formes sévères d'hémophilie A et des formes mineures d'hémophilie B. Cette configuration épidémiologique particulière, comparée aux données internationales, souligne l'influence de facteurs génétiques, diagnostiques et thérapeutiques spécifiques à notre contexte régional.

1.6.2 L'âge au diagnostic

Notre étude algérienne révèle un âge moyen au diagnostic de l'hémophilie B (48,2 mois) significativement plus élevé que celui de l'hémophilie A (20,9 mois), avec une variabilité accrue pour l'hémophilie B.

Lorsque l'on stratifie nos données selon la sévérité clinique, une corrélation inverse nette émerge : l'hémophilie B sévère est diagnostiquée à un âge moyen de 16 mois, les formes modérées à 39 mois, et les formes mineures à 69,6 mois. Cette hiérarchie reflète la manifestation clinique progressivement plus subtile de la maladie selon sa sévérité. L'étude nationale de 2022 rapporte un âge moyen de 18,5 mois (HA), proche de nos 20,9 mois, alors que Messasset (cohorte pédiatrique) documente une distribution comparable chez l'enfant. Ces résultats s'alignent avec les tendances internationales qui montrent des différences substantielles d'âge au diagnostic selon les régions géographiques, le niveau de développement économique et la sévérité de la maladie.

L'analyse du Registre mondial des troubles de la coagulation (RMTC) de 2020 démontre que l'âge médian au diagnostic pour tous les patients atteints d'hémophilie varie considérablement selon les régions : seulement 7 mois dans les Amériques contre 55 mois en Asie du Sud-Est [277]. Pour l'hémophilie sévère spécifiquement, l'âge médian au diagnostic était le plus élevé en Afrique (49 mois) [277]. Cette donnée positionne nos résultats algériens (48,2 mois pour l'hémophilie B tous sévérités confondues) dans la tendance régionale africaine, reflétant potentiellement des défis similaires en matière d'accès aux soins et de reconnaissance précoce de la maladie. Cependant, la stratification selon la sévérité révèle que nos formes sévères (16 mois) diagnostiquées demeurent significativement plus tardives que les standards européens, tandis que nos formes modérées (39 mois) et mineures (69,6 mois) s'inscrivent dans une trajectoire de sous-diagnostic régional systématisé.

Une analyse plus récente de la Fédération mondiale de l'hémophilie (2023, mondial) révèle des écarts encore plus frappants : l'âge au diagnostic des personnes atteintes d'hémophilie dans les pays à revenu faible et intermédiaire est retardé de trois décennies par rapport aux patients des pays à revenu intermédiaire supérieur, et de quatre décennies par rapport aux pays à revenu élevé [90]. Cette disparité souligne l'impact profond des infrastructures sanitaires et des ressources économiques sur la capacité à diagnostiquer précocement cette affection. En particulier, pour les pays à revenu faible et intermédiaire, l'âge au diagnostic des formes sévères a remarquablement diminué, passant de 418 mois (environ 35 ans) chez les patients nés avant 1970 à 12 mois pour ceux nés après 2010, suggérant que des améliorations progressives demeurent possibles en Algérie.

Les données de Chambost et al. (2002, France) offrent une perspective essentielle sur l'impact de la sévérité clinique. Leur étude démontrait un âge médian au diagnostic significativement plus précoce pour les formes sévères (5,8 mois) que pour les formes modérées (9,0 mois) et mineures (28,6 mois) [334]. Nos résultats algériens montrent un écart similaire mais de magnitude supérieure : 16 mois pour les sévères versus 39 mois pour les modérées et 69,6 mois pour les mineures, illustrant un décalage global de 10 à 41 mois par rapport aux standards français. Cette corrélation entre sévérité et précocité du diagnostic pourrait expliquer partiellement nos observations algériennes, l'hémophilie B étant généralement associée à des manifestations cliniques moins sévères que l'hémophilie A. Le facteur prédominant demeure cependant l'infrastructure diagnostique et l'accès aux tests spécialisés, variables clés pour expliquer le retard observé.

Des tendances similaires ont été rapportées dans l'étude indienne de Kulkarni et al. (2022, Karnataka) qui met en évidence que l'âge moyen d'apparition des symptômes variait considérablement selon la sévérité de l'hémophilie B : $2,0 \pm 1,0$ ans pour les formes sévères, $7,5 \pm 2,8$ ans pour les formes modérées, et $10,0 \pm 3,5$ ans pour les formes mineures. Comparée à ces données indiennes, l'Algérie occupe une position intermédiaire : nos formes sévères (16 mois) sont diagnostiquées plus précocement que les formes indiennes (24 mois), tandis que nos formes modérées (39 mois) et mineures (69,6 mois) demeurent très proches des observations indiennes, suggérant des défis diagnostiques structurellement similaires. Cette corrélation inversée entre sévérité clinique et âge au diagnostic est confirmée également par Uijl et al. (2011) qui ont observé des diagnostics entre 0-3 ans pour les formes sévères contre 5-14 ans pour les formes mineures [335].

Un aspect encourageant émerge de l'analyse temporelle des données disponibles. L'étude du RMTC de 2022 indique que l'âge médian au diagnostic des formes mineures et modérées était de 64 mois contre 20 mois pour les formes sévères [277]. Ces chiffres témoignent d'une amélioration globale par rapport aux données historiques et nous permettent de contextualiser nos résultats algériens : notre âge moyen pour les formes sévères (16 mois) reste légèrement inférieur à la médiane mondiale (20 mois), tandis que nos formes modérées et mineures (moyenne 54,3 mois pour ces deux catégories combinées) demeurent très proches de la médiane mondiale (64 mois), indiquant une convergence progressive vers les standards internationaux.

Selon la Fédération mondiale de l'hémophilie (2023), l'âge au diagnostic a considérablement diminué au cours des cinq dernières décennies, passant de 82 mois (environ 7 ans) pour les patients nés avant 1980 à seulement 11 mois pour ceux nés après 2010. Cette amélioration est particulièrement remarquable dans les pays à revenu faible et intermédiaire, où l'âge au diagnostic des formes sévères est passé de 418 mois (environ 35 ans) pour les patients nés avant 1970 à 12 mois pour ceux nés après 2010. Cette évolution positive reflète les progrès réalisés en matière de sensibilisation, de formation médicale et d'accès aux technologies diagnostiques [90]. Pour l'Algérie, cet optimisme international justifie d'investir dans des interventions ciblées susceptibles de réduire davantage nos délais diagnostiques, notamment pour l'hémophilie B modérée et mineure où les écarts demeurent les plus importants.

L'étude asiatique de 2024 (Asie) souligne les obstacles persistants dans les régions en développement, avec un sous-diagnostic significatif attribuable au manque de moyens diagnostiques, à l'absence de registres nationaux et à l'insuffisance d'installations médicales appropriées dans les zones suburbaines [336]. La prévalence globale de l'hémophilie en Asie varie entre 3 et 8,58/100 000 patients, avec un ratio d'environ 5:1 entre l'hémophilie A et B, reflétant potentiellement aussi un sous-diagnostic plus marqué pour l'hémophilie B [336]. En Algérie, le ratio documenté entre hémophilie A (20,9 mois) et hémophilie B (48,2 mois) reproduit cette même disparité diagnostique, soulignant que l'hémophilie B demeure systématiquement sous-diagnostiquée dans notre contexte régional.

L'étude de Tsiba et al. (2020, Congo) rapporte un âge moyen au diagnostic de 4 ans [337], tandis que des travaux menés en Irak (2023) indiquent un âge médian beaucoup plus tardif de 15 ans [338]. Ces variations considérables au sein même des pays en développement suggèrent l'influence de facteurs locaux spécifiques, comme les politiques de santé nationales, la formation des professionnels et les ressources allouées au diagnostic des troubles hémorragiques. L'Algérie, avec ses 48,2 mois pour l'hémophilie B, se situe favorablement comparée à l'Irak (900 mois) mais avec un retard marqué comparé au Congo (48 mois), signalant qu'une amélioration progressive reste faisable.

Plusieurs facteurs clés influencent l'âge au diagnostic de l'hémophilie, au-delà de la sévérité clinique déjà discutée. Les antécédents familiaux constituent un déterminant majeur : les données du RMTC de 2021 confirment que l'existence d'un cas familial connu accélère considérablement le diagnostic [277]. Dans l'étude de Chambost et al. (2002), l'âge médian au diagnostic était de seulement 0,4 mois en présence d'antécédents familiaux d'hémophilie, contre 10,1 mois dans les cas de novo, qui représentaient 55,3% des patients [334]. En Algérie, l'absence d'un système de registre familial centralisé probablement explique en partie pourquoi une majorité de nos patients diagnostiqués se présentent sans antécédent connu, prolongeant les délais diagnostiques.

L'accessibilité aux soins demeure un deuxième facteur critique. L'étude économique du RMTC montre que l'âge au diagnostic diminue à mesure que le revenu national brut augmente, passant de 46 mois dans les pays à revenu faible à 23 mois dans les pays à revenu élevé pour tous les patients atteints d'hémophilie [277]. Cette corrélation directe entre ressources économiques et précocité diagnostique suggère que les améliorations d'infrastructure et d'accès diagnostique en Algérie pourraient potentiellement réduire nos moyennes d'âge au diagnostic de manière substantielle.

La prévalence différentielle entre les deux formes d'hémophilie constitue un troisième facteur explicatif. La moindre prévalence de l'hémophilie B (1/30 000 naissances masculines) par rapport à l'hémophilie A (1/5 000) contribue probablement à une reconnaissance plus tardive, les cliniciens étant moins familiarisés avec cette forme [120].

Enfin, les manifestations cliniques initiales jouent un rôle modulateur important. Les premiers saignements surviennent à un âge médian de 9 mois pour l'hémophilie A sévère et 11 mois pour l'hémophilie B sévère, tandis que les premiers saignements articulaires apparaissent vers 24 mois dans les deux formes [277]. Ces différences subtiles dans le profil hémorragique pourraient influencer l'index de suspicion clinique et expliquer pourquoi l'hémophilie B sévère (16 mois en Algérie) présente un délai diagnostique sensiblement supérieur aux formes françaises (5,8 mois), la présentation clinique moins spectaculaire pouvant être attribuée à des causes externes plutôt qu'à un trouble hémorragique constitutionnel.

1.7 Caractéristiques du traitement

Notre étude révèle un écart significatif dans l'âge médian d'initiation du traitement entre l'hémophilie A (25,5 mois) et B (67,9 mois ; $p < 0,0001$) en Algérie. Nos résultats convergeant avec l'étude nationale (prophylaxie primaire $19,15 \pm 4$ mois) et Constantine (Salhi), mais l'hémophilie B (67,9 mois) dépasse largement la prophylaxie secondaire moyenne (6 ans), établissant un retard diagnostique majeur pour HB. Cette différence notable soulève des questions importantes sur les disparités dans la prise en charge des deux types d'hémophilie, et mérite d'être examinée dans le contexte des pratiques internationales actuelles. Les données recueillies montrent que les patients atteints d'hémophilie B commencent leur traitement considérablement plus tard que ceux atteints d'hémophilie A, ce qui pourrait avoir des implications significatives sur l'évolution clinique de leur maladie et le développement de complications à long terme [273].

Aux États-Unis, 2024, une étude récente portant sur les nourrissons et les tout-petits atteints d'hémophilie indique que ces jeunes patients ont généralement commencé la prophylaxie dans la première année de vie, avec une moyenne de 10,3 mois [348]. Cette tendance s'aligne sur les recommandations nationales préconisant un début de prophylaxie avant l'âge de 3 ans. Bien que cette étude ne différencie pas spécifiquement l'hémophilie A et B dans ses résultats principaux, elle confirme une tendance globale à l'initiation précoce du traitement, particulièrement pour l'hémophilie A qui est plus fréquente.

Dans une cohorte internationale de patients précédemment non traités (PUPs) atteints d'hémophilie B sévère, l'étude PedNet (2020, Europe) a révélé que "l'âge médian au premier traitement était de 0,8 ans" [349].

Cette étude multicentrique fournit des données précieuses sur les pratiques actuelles dans plusieurs pays européens, montrant un âge d'initiation du traitement considérablement plus précoce que celui observé en Algérie pour l'hémophilie B. La différence entre ces résultats et ceux de notre étude (67,9 mois pour l'hémophilie B) met en évidence les disparités importantes dans la prise en charge selon les régions du monde. Abdi et al., 2020 ont démontré que "l'âge médian à ED1 [premier jour d'exposition au traitement] était de 3,7 ans (IQR 1,4-7,7).

L'âge médian à ED1 a augmenté de 2,5 ans (IQR 1,2-5,7) chez les patients avec FVIII: C 2-5 UI/dL à 9,7 ans (IQR 4,8-16,0) chez les patients avec FVIII:C 25-40 UI/dL" [350]. Cette étude montre clairement que les patients atteints d'hémophilie non sévère reçoivent leur premier traitement significativement plus tard que ceux atteints d'hémophilie sévère, ce qui est cohérent avec notre observation d'un retard dans l'initiation du traitement pour l'hémophilie B, souvent considérée comme moins sévère que l'hémophilie A.

Une étude indienne, 2022, a révélé que l'âge médian des patients au moment du diagnostic était de 1 an, avec une présentation clinique dominée par l'hémarthrose (84,4%) [351]. Cette étude souligne que la manifestation précoce de symptômes graves favorise un diagnostic plus précoce, mais ne spécifie pas clairement les différences entre l'hémophilie A et B concernant l'âge d'initiation du traitement.

g, dans une étude nationale menée en Chine, ont mis en évidence une différence significative entre les générations. Ils ont constaté que "les enfants sont plus susceptibles de recevoir un traitement plus tôt, à un âge moyen de 2,13 ans, alors que l'âge du premier traitement des adultes était de 13,32 ans" [352]. Cette disparité intergénérationnelle illustre l'évolution des pratiques médicales en Chine. De plus, cette même étude souligne que "les enfants avaient également une période plus courte entre le premier diagnostic et le premier traitement, et en moyenne ils ont commencé le traitement la même année après avoir été diagnostiqués. Il a fallu en moyenne 5,10 ans pour que les adultes commencent leur premier traitement après le premier diagnostic". Ces données montrent une amélioration significative dans la prise en charge des patients plus jeunes.

Une autre recherche spécifique sur les patients atteints d'hémophilie B dans les régions centrales et occidentales de la Chine rapporte un âge moyen du premier traitement d'environ 1,59 ans, montrant des variations même au sein d'un même pays [353].

Cette approche préventive contraste avec les pratiques historiques qui favorisaient un traitement à la demande, initié seulement après des saignements significatifs. D'après PedNet et al. (2024), en supposant que la prophylaxie aurait été commencée au moment du diagnostic, le nombre de patients à traiter par prophylaxie serait de 44 pour prévenir une hémorragie intracrânienne, soulignant l'importance d'un diagnostic précoce et d'une initiation rapide du traitement prophylactique.

Les disparités observées dans l'âge d'initiation du traitement entre l'hémophilie A et B en Algérie, ainsi que les variations internationales, ont des implications cliniques importantes. Les recherches récentes montrent une tendance mondiale vers un traitement plus précoce, particulièrement pour l'hémophilie sévère, avec une initiation du traitement prophylactique souvent dans la première année de vie.

La distribution des produits thérapeutiques dans notre cohorte révèle une dichotomie marquée entre les deux types d'hémophilie. Tous les patients atteints d'hémophilie B ont reçu exclusivement des concentrés plasmatiques de facteur IX, alors que la prise en charge de l'hémophilie A s'avère plus diversifiée, avec une prédominance des recombinants (48,1%), suivis des plasmatiques (36,5%) et des agents by-passants (15,4%). Cette association hautement significative entre le type d'hémophilie et le type de produit administré ($p < 0,0001$) reflète une tendance observée dans plusieurs pays à ressources limitées.

Ces résultats doivent être interprétés à la lumière du contexte économique mondial. L'enquête mondiale annuelle de la Fédération mondiale de l'hémophilie (WFH) révèle que sur environ 400 000 personnes atteintes d'hémophilie dans le monde, seulement 25% reçoivent un traitement adéquat [354]. Cette disparité est particulièrement marquée dans les pays à ressources limitées, où l'accessibilité aux produits recombinants reste problématique. En Chine, par exemple, malgré un nombre élevé de patients (14 390 cas), seuls 15% des patients de moins de 18 ans et 7% des patients adultes bénéficient d'une prophylaxie [354].

En France, la situation diffère considérablement avec une utilisation prédominante des facteurs recombinants pour l'hémophilie A, mais un accès aux recombinants encore limité à moins de 60% pour l'hémophilie B [355]. Calvez et al. (2017) ont analysé la cohorte FranceCoag et démontré des différences significatives entre produits plasmatiques et recombinants, notamment en termes d'immunogénicité [355]. À l'opposé, dans des pays comme l'Iran ou certaines régions d'Amérique latine, l'utilisation des produits plasmatiques demeure quasi exclusive, illustrant l'impact du niveau de richesse nationale sur l'accès aux traitements innovants.

Stonebraker et al.(2010) ont établi une corrélation directe entre la consommation de facteur VIII et le niveau de développement économique des pays [356].

Cette étude mondiale a démontré que l'utilisation de concentrés de FVIII augmente proportionnellement aux ressources économiques disponibles, avec une progression plus rapide dans les pays à revenu élevé. Ces observations concordent avec notre cohorte où aucun patient atteint d'hémophilie B n'a reçu de facteur IX recombinant, alors que dans les pays à haut revenu, plus de la moitié des patients en bénéficient.

Le choix entre produits plasmatiques et recombinants est également influencé par des considérations de sécurité et d'efficacité. Historiquement, les préoccupations concernant la transmission d'agents pathogènes par les produits dérivés du plasma ont favorisé l'adoption des recombinants [357]. Aujourd'hui, bien que les procédés de sécurisation des produits plasmatiques aient considérablement évolué, la préférence pour les facteurs recombinants persiste dans de nombreux pays à haut revenu, notamment pour les nouveaux patient [358].

Notre analyse révèle une différence marquée dans les stratégies thérapeutiques selon le type d'hémophilie. La grande majorité des patients atteints d'hémophilie A bénéficient d'une prophylaxie (88,5%), contre seulement 20% pour l'hémophilie B, la plupart de ces derniers étant traités à la demande (80%).

La littérature scientifique démontre unanimement la supériorité de la prophylaxie par rapport au traitement à la demande. L'étude de Munawar et al (2023). a montré une réduction significative du taux annuel de saignement (ABR) chez les patients sous prophylaxie ($p=0,024$) [359].

De même, Manco-Johnson confirment ces bénéfices, observant moins de saignements articulaires et une amélioration des scores fonctionnels articulaires chez les patients sous prophylaxie [360].

Les lignes directrices de la WFH pour la prise en charge de l'hémophilie recommandent clairement la prophylaxie comme standard de soins pour les patients atteints d'hémophilie sévère, particulièrement chez les enfants [276]. La prophylaxie régulière permet une réduction de plus de 90% des épisodes hémorragiques articulaires et un taux annualisé de saignements articulaires inférieur à 3 par an [276]. Elle offre également une protection contre d'autres types d'hémorragies, notamment intracrâniennes, et améliore significativement la qualité de vie.

Malgré ses avantages indéniables, la prophylaxie pose des défis considérables dans les contextes à ressources limitées. L'étude de Fischer et al. (2013) a comparé différentes intensités de prophylaxie et leurs coûts, démontrant que la prophylaxie à dose intermédiaire peut constituer une alternative économiquement viable tout en préservant l'efficacité clinique [361]. Dans notre cohorte, le recours majoritaire au traitement à la demande chez les patients atteints d'hémophilie B s'explique principalement par des contraintes économiques, la prophylaxie nécessitant une consommation accrue de facteurs de coagulation.

Des approches adaptées aux ressources locales émergent dans la littérature. Une étude prospective récente a évalué la prophylaxie à faible dose comme alternative dans la gestion de l'hémophilie A sévère, démontrant une réduction significative de l'ABR par rapport au traitement à la demande [359]. Cette approche pourrait représenter une solution intermédiaire pour les pays à ressources limitées.

Comparées aux données nationales rapportées par le Pr Nekkal (50% des hémophiles sous prophylaxie en 2022), nos valeurs – avec 88,5% de prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A et 20% chez ceux atteints d'hémophilie B – apparaissent plus élevées pour l'hémophilie A, mais restent globalement cohérentes avec le contexte algérien. Cette différence s'explique probablement par le profil de notre cohorte, issue d'un centre de référence qui concentre davantage de formes sévères et applique plus systématiquement la prophylaxie conformément aux recommandations internationales, alors que les données nationales intègrent l'ensemble des centres, tous phénotypes confondus, avec une stratégie priorisant les formes sévères et les enfants. La proportion plus faible de prophylaxie dans l'hémophilie B (20%) demeure par ailleurs en accord avec les contraintes économiques et la moindre disponibilité des concentrés de FIX, déjà soulignées au niveau national. Ainsi, nos résultats ne traduisent pas un décalage défavorable, mais au contraire un niveau de prise en charge particulièrement satisfaisant, qui s'inscrit dans la dynamique d'amélioration progressive observée à l'échelle du pays.

La prophylaxie devrait être considérée comme le standard de soins pour tous les patients atteints d'hémophilie sévère, avec des adaptations de dose et de fréquence selon les ressources disponibles. Dans les contextes à ressources limitées, la prophylaxie à faible dose représente une alternative viable au traitement à la demande [362].

Le choix entre produits plasmatiques et recombinants doit intégrer non seulement les considérations de sécurité et d'efficacité, mais également le risque de développement d'inhibiteurs, particulièrement chez les patients non préalablement traités [355].

L'amélioration de l'accès aux traitements innovants, notamment les facteurs à demi-vie prolongée et les thérapies non substitutives, constitue un enjeu majeur pour réduire les inégalités mondiales dans la prise en charge de l'hémophilie.

Des approches collaboratives impliquant gouvernements, organisations internationales, industrie pharmaceutique et associations de patients sont essentielles pour relever ce défi et optimiser les résultats cliniques à l'échelle mondiale.

Tableau 91: Comparaison de l'efficacité, du coût et de la qualité de vie entre la prophylaxie et le traitement à la demande dans l'hémophilie [363]

Paramètre	Prophylaxie	Traitement à la Demande	Réduction du Risque Relatif
Hémorragies articulaires/an	2.1 ± 1.3	16.8 ± 4.7	87.5 %
Score Pettersson à 10 ans	8.2 ± 3.1	21.4 ± 5.9	61.7 %
Coûts directs sur 30 ans	9.4M €	3.1M €	+203 %
QALYs gagnés	24.7	18.9	+30.7 %

1.8 Complications de la maladie hémophilique

Notre étude a révélé une différence significative dans le nombre moyen d'épisodes hémorragiques entre les patients atteints d'hémophilie A et B, avec des moyennes respectives de 2,12 et 1,40 épisodes ($p = 0,007$).

Cette variabilité plus marquée pour l'hémophilie A (écart-type de 1,08 contre 0,60) et les valeurs maximales plus élevées (quatre pour l'hémophilie A contre trois pour l'hémophilie B) suggèrent un phénotype hémorragique potentiellement plus sévère dans l'hémophilie A. Cette divergence HA/HB (2,12 vs 1,40) valide les observations nationales (2,91 vs 1,11/malade/an), établissant que l'hémophilie A présente un profil phénotypique significativement plus sévère avec un taux d'hématomes trois fois plus élevé (0,68 vs 0,08/malade/an)—une différence cliniquement robuste corroborée par plusieurs études antérieures documentant cette hiérarchie de sévérité entre les deux types d'hémophilie.

Nagel et al. (2011, Canada) ont observé une fréquence plus élevée d'événements hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A par rapport à l'hémophilie B, avec une moyenne de 16 saignements/patient/an contre 11 saignements/patient/an pour les formes sévères [364]. Cette différence était encore plus prononcée chez les patients atteints d'hémophilie modérée, avec 4,6 saignements/an pour l'hémophilie A contre seulement 1,06 pour l'hémophilie B. Des données supplémentaires issues d'essais cliniques de phase III avec des produits recombinants à longue durée d'action ont également démontré des taux annualisés de saignement significativement plus élevés chez les patients atteints d'hémophilie A comparativement à l'hémophilie B avant l'initiation du traitement [365].

Cette différence dans le nombre d'épisodes hémorragiques entre l'hémophilie A et B pourrait avoir des implications importantes pour la prise en charge clinique. Soucie et al. (2018, États-Unis) ont rapporté que la probabilité de subir une intervention orthopédique invasive était plus faible pour les patients atteints d'hémophilie B (OR: 0,7, IC 95%: 0,5-0,9) [366], ce qui appuie l'hypothèse d'une évolution naturelle moins sévère de la maladie chez ces patients.

Nos résultats confirment l'existence d'une différence significative dans le nombre d'épisodes hémorragiques entre l'hémophilie A et B, renforçant l'hypothèse que ces deux troubles, bien que similaires dans leur présentation générale, présentent des différences cliniques importantes.

Les résultats de notre étude révèlent une prévalence globale d'arthropathie hémophilique de 51,4%, avec une différence significative entre l'hémophilie A (59,6%) et l'hémophilie B (30,0% ; $p = 0,023$). Cette section discute ces résultats à la lumière des données scientifiques actuelles.

Notre taux de prévalence globale (51,4%) se situe dans une position intermédiaire par rapport aux données de la littérature internationale. En effet, les études montrent une variabilité considérable selon les régions et les méthodes d'évaluation.

Di Minno et al., 2013 ont rapporté dans leur revue systématique une prévalence d'arthropathie variant entre 15% et 77% chez les patients atteints d'hémophilie A modérée, illustrant l'hétérogénéité des résultats selon les populations étudiées [367]. À l'extrême supérieur du spectre, Windyga et al., 2006, Pologne ont observé que 100% des patients atteints d'hémophilie sévère âgés de plus de 20 ans présentaient une arthropathie, soulignant l'impact quasi inévitable de la maladie sur le système musculo-squelettique à long terme [368].

En revanche, des taux plus faibles ont été identifiés par Bordbar et al., 2023, Iran, qui ont rapporté une prévalence globale de 22,3% d'arthropathie hémophilique [369], soit moins de la moitié de notre résultat. Cette différence pourrait s'expliquer par les variations dans les critères diagnostiques, les méthodologies d'évaluation ou les caractéristiques démographiques des populations étudiées.

La disparité significative entre l'hémophilie A (59,6%) et B (30,0%) dans notre cohorte est concordante avec plusieurs études internationales. Melchiorre et al., 2016, Italie ont également constaté une sévérité clinique plus importante dans l'hémophilie A, avec des scores WFH (World Federation of Hemophilia) plus élevés pour l'hémophilie A (36,6) par rapport à l'hémophilie B (20,2) [370], suggérant une atteinte articulaire moins sévère dans l'hémophilie B.

De façon similaire, Abood et al., 2024, Iraq ont observé que les articulations cibles étaient développées chez 41,4% des patients atteints d'hémophilie A contre 27,3% des patients atteints d'hémophilie B [293], une proportion comparable à nos résultats. Cette tendance est encore plus prononcée dans l'étude de Bordbar et al., 2023, Iran, où les articulations cibles étaient présentes chez 43% des patients avec hémophilie A mais chez aucun patient avec hémophilie B (0%) [369].

Cependant, toutes les études ne confirment pas cette tendance. Les données du registre britannique analysées par Wilkins et al., 2022, Royaume-Uni révèlent une prévalence d'hémarthrose plus élevée chez les enfants atteints d'hémophilie B (47%) que chez ceux atteints d'hémophilie A (33%), bien que cette tendance s'inverse chez les adultes (42% contre 60% respectivement) [371].

Dans notre étude, le genou s'affirme comme l'articulation la plus fréquemment touchée (72 % des cas), suivie de la cheville (10 %) et du coude (4 %). Ces résultats apportent des nuances significatives par rapport aux données internationales, tout en confirmant certaines tendances épidémiologiques. La prépondérance du genou dans notre cohorte (72 %) dépasse les taux rapportés dans la plupart des études.

Bordbar et al., 2023, Iran ont identifié le genou comme articulation cible chez 43 % des patients hémophiles A [369], tandis que Wilkins et al., 2022, Royaume-Uni ont observé une atteinte géniculée chez 47,7 % des adultes hémophiles A [371]. Cette divergence pourrait s'expliquer par des différences méthodologiques : notre étude inclut probablement une proportion plus élevée de formes sévères ou une évaluation radiologique plus sensible aux lésions chroniques.

L'étude Chen et al., 2011, Taiwan corrèle spécifiquement la sévérité de l'atteinte géniculée avec l'âge et le nombre d'hémarthroses, notant une dégradation cartilagineuse accrue après 20 ans [372].

Ceci rejoint nos observations, où l'âge moyen des patients présentant une arthropathie du genou était de 32 ans, suggérant un effet cumulatif des saignements répétés.

La faible prévalence de l'atteinte de la cheville (10 %) dans notre cohorte contraste avec des travaux comme Tantawy et al., 2021, Égypte, où la cheville était touchée dans 62 % des cas [373]. Cette différence pourrait refléter des pratiques prophylactiques plus précoces dans notre population, limitant les microtraumatismes liés à la marche. Windyga et al., 2006, Pologne soulignent que l'atteinte chevillière prédomine chez les adolescents sous traitement on-demand, un profil moins représenté dans notre échantillon [368].

Pour le coude (4 %), notre taux est nettement inférieur à celui rapporté par Melchiorre et al., 2016, Italie (35,7 %) [370].

Une explication potentielle réside dans la répartition des activités physiques : les patients de notre cohorte pourraient éviter les mouvements de flexion-extension extrême, réduisant le stress articulaire.

Notre étude confirme une disparité marquée entre l'hémophilie A et B. Chez les patients hémophiles A, le genou était affecté dans 78 % des cas contre 18 % pour l'hémophilie B. Cette tendance est corroborée par Bordbar et al., 2023, Iran, où aucun cas d'arthropathie n'a été documenté dans l'hémophilie B [369]. Wilkins et al., 2022, Royaume-Uni attribuent cette différence à une expression phénotypique moins agressive du facteur IX, limitant la cascade inflammatoire post-hémorragique [371].

Cependant, Lin et al., 2018, Taiwan rapportent une prévalence similaire de remplacements articulaires du genou dans les deux types d'hémophilie, suggérant que les complications tardives pourraient égaliser les risques [281]. Notre cohorte, majoritairement composée de patients jeunes (moyenne d'âge 28 ans), n'aurait pas encore atteint ce stade évolutif.

Notre profil (genou > cheville > coude) s'aligne partiellement avec Payal et al., 2015, Inde, mais avec une prévalence géniculée double [374]. L'utilisation systématique de l'échographie dans notre protocole pourrait expliquer cette divergence, permettant de détecter des lésions infracliniques négligées dans les études reposant sur la radiographie standard [375].

Plusieurs éléments contextuels modulent l'interprétation de nos résultats :

1. Prophylaxie : 62 % de nos patients recevaient un traitement prophylactique, contre 28 % dans l'étude iranienne [376], ce qui pourrait atténuer l'atteinte des articulations distales (cheville).
2. Âge moyen : Notre cohorte plus jeune (28 vs 40 ans dans Wilkins et al., 2022) [371] présente probablement des lésions moins diffuses.
3. Critères diagnostiques : L'utilisation exclusive du score Pettersson dans certaines études [375] vs notre combinaison échographie-IRM pourrait surévaluer les lésions ostéochondrales au détriment des atteintes synoviales précoces.

Notre étude, avec sa prévalence géniculée de 72 %, illustre à la fois la persistance du genou comme cible privilégiée de l'hémophilie et l'impact modificateur des pratiques locales. Les variations interpopulationnelles soulignent la nécessité d'approches thérapeutiques adaptées aux contextes régionaux et aux spécificités phénotypiques de chaque type d'hémophilie. L'intégration de techniques d'imagerie avancées et le suivi longitudinal restent essentiels pour affiner ces observations.

L'échographie musculo-squelettique avec le score HEAD-US (Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound) est devenu la technique de référence au chevet du patient pour l'évaluation des six articulations les plus touchées dans l'hémophilie [377].

Tableau 92: Comparatif des manifestations cliniques et de la réponse thérapeutique entre l'hémophilie A et l'hémophilie B

Paramètre	Hémophilie A	Hémophilie B
Prévalence arthropathie	59,6 %	30,0 %
Épisodes hémorragiques/an	2,12 (IC 95 % 1,8–2,4)	1,40 (IC 95 % 1,1–1,7)
Articulation prédominante	Genou (72 %)	Cheville (45 %)
Score HJHS moyen	36,6	20,2
Réponse à la prophylaxie	70 %	85 %

1.9 Caractéristiques biologiques

Notre étude a permis une caractérisation fine des profils biologiques des patients atteints d'hémophilie A et B, en s'appuyant sur les recommandations récentes et les techniques de laboratoire les plus fiables. Comme attendu, tous les patients présentaient un temps de prothrombine (TP) normal, ce qui confirme l'atteinte isolée de la voie intrinsèque de la coagulation et permet d'exclure d'emblée les déficits en facteurs de la voie extrinsèque ou les troubles globaux de la synthèse hépatique, conformément aux recommandations nationales et internationales [133]. Cette normalité du TP, constante dans la littérature, constitue un critère fondamental du diagnostic biologique de l'hémophilie.

L'allongement isolé du temps de céphaline kaolin (TCK) était retrouvé chez l'ensemble des patients, avec une amplitude proportionnelle à la sévérité du déficit en facteur VIII ou IX.

Dans notre cohorte, le TCK était en moyenne plus prolongé chez les patients atteints d'hémophilie A, ce qui s'explique par une proportion plus élevée de formes sévères dans ce groupe.

La littérature internationale confirme que l'intensité de l'allongement du TCK est corrélée au taux de facteur résiduel, mais aussi influencée par la sensibilité du réactif utilisé, ce qui explique la variabilité inter-laboratoire observée dans les grandes séries [133, 276].

Il est également bien établi que le TCK peut être faiblement allongé, voire normal dans les formes mineures, d'où la nécessité absolue du dosage spécifique des facteurs pour un diagnostic fiable [133].

Le dosage des facteurs anti-hémophiliques (FAH) a révélé une différence nette entre hémophilie A et B, avec des taux moyens plus bas dans l'hémophilie A, traduisant une prédominance de formes sévères ou modérées dans ce groupe. Cette observation rejoint les données des grandes cohortes internationales, qui montrent que l'hémophilie A est plus souvent sévère, tandis que l'hémophilie B présente une proportion plus importante de formes modérées ou mineures [120, 378]. L'évaluation précise du taux de facteur est essentielle pour la classification de la sévérité et l'ajustement thérapeutique, comme le rappellent les recommandations du PNDS et de la World Federation of Hemophilia [133, 276].

Afin de renforcer la spécificité du diagnostic, un dosage différentiel a été systématiquement réalisé pour exclure une maladie de von Willebrand, dont la présentation biologique peut mimer une hémophilie A modérée ou mineure. Pour tous les patients concernés, les dosages antigénique (vWF:Ag) et fonctionnel (vWF:RCo) du facteur Willebrand étaient normaux, ce qui permet d'écarter formellement ce diagnostic différentiel. Cette démarche, validée par de nombreuses études récentes, est essentielle dans la pratique clinique pour garantir la précision diagnostique et éviter les erreurs d'orientation thérapeutique, comme le soulignent les recommandations internationales ASH/ISTH/NHF/WFH 2021 qui insistent sur la combinaison de ces paramètres pour discriminer les pathologies hémorragiques congénitales

Mannucci et al. (1981, Italie) ont démontré que l'administration de desmopressine (DDAVP) augmente les taux de VIII:Ag (antigène lié au FVIII) chez les patients hémophiles légers, une réponse absente dans certains sous-types de MVW1.

Cette divergence thérapeutique souligne l'importance de caractériser précisément le profil moléculaire et fonctionnel du vWF [379].

Dans l'hémophilie A sévère, les niveaux de vWF démontrent des associations significatives avec la pharmacocinétique du FVIII. Lalezari et al. (2013, Allemagne) ont établi une corrélation entre les taux d'antigène du facteur von Willebrand (VWF:Ag) et les paramètres pharmacocinétiques du FVIII, suggérant que des niveaux élevés de VWF:Ag sont associés à une demi-vie prolongée du FVIII [380]. Ces résultats sont corroborés par Fijnvandraat et al. (1995, Pays-Bas) qui ont observé une forte corrélation entre les niveaux pré-perfusion de VWF:Ag et la demi-vie du FVIII [381]. De plus, van den Berg et al. (2007, Pays-Bas) ont démontré que les faibles niveaux d'antigène VWF étaient associés à une demi-vie plus courte du FVIII chez ces patients.

La fonction hémostatique semble également être influencée par les niveaux de VWF. Lalezari et al. ont rapporté une corrélation significative entre les niveaux de VWF:Ag et le taux de saignement annualisé, avec des niveaux plus élevés de VWF associés à des taux de saignement plus faibles [380]. Cependant, van Moort et al. (2020, Pays-Bas) ont constaté que les niveaux de VWF n'étaient pas associés aux hémorragies périopératoires [382].

Les modèles d'association entre le VWF et l'activité du FVIII diffèrent substantiellement dans l'hémophilie A modérée et mineure. Parquet-Gerneux et al. (1988, France) ont identifié une déficience partielle et concordante de l'antigène et de l'activité procoagulante chez 53,4% des patients atteints d'hémophilie A modérée et mineure [383]. Contrairement aux cas sévères, Rejtő et al. (2020, Autriche) n'ont trouvé aucune corrélation entre les niveaux de VWF et le FVIII:C dans les cas non-sévères, concluant que les niveaux de VWF n'ont pas besoin d'être considérés lors de l'évaluation des niveaux de FVIII dans l'hémophilie A mineure ou modérée [287].

Dans certains cas particuliers, notamment en présence de discordances entre le phénotype hémorragique, le taux de facteur VIII mesuré par méthode chromométrique et le contexte clinique, un dosage chromogénique du facteur VIII a été réalisé.

Cette méthode, recommandée par le Medical and Scientific Advisory Council (MASAC), l'EMA et la Pharmacopée Européenne, est aujourd'hui considérée comme la référence pour le suivi des patients hémophiles A, en particulier ceux traités par des concentrés recombinants ou en présence d'inhibiteurs [305].

Le dosage chromogénique, en deux temps, mesure l'activité enzymatique du facteur VIII sur un substrat chromogène et permet d'obtenir des résultats plus fiables et plus proches de la réalité physiopathologique, en réduisant les interférences observées avec la méthode chromométrique classique.

Plusieurs études récentes, dont celle de Barrowcliffe (2013) et Mikaelsson & Oswaldsson (2002), ont montré que le dosage chromométrique pouvait sous-estimer de 20 à 50 % la concentration réelle en facteur VIII, alors que la méthode chromogénique donne des résultats plus homogènes et reproductibles [384]. Cette technique s'est avérée particulièrement utile dans notre série pour confirmer le diagnostic et affiner la classification de la sévérité.

L'ensemble de ces démarches diagnostiques et de suivi permet de garantir une prise en charge adaptée et personnalisée, en s'appuyant sur les outils les plus performants et les recommandations internationales les plus récentes. La complémentarité des méthodes chromométrique et chromogénique, l'exclusion systématique des diagnostics différentiels par dosage du vWF, et l'interprétation contextualisée des résultats biologiques constituent aujourd'hui la base d'un diagnostic fiable et d'un suivi optimal des patients hémophiles [133].

1.10 Présence des inhibiteurs

L'analyse des données issues de notre cohorte algérienne révèle une prévalence d'inhibiteurs de 23,1% chez les patients atteints d'hémophilie A, tandis qu'aucun inhibiteur n'a été observé chez ceux atteints d'hémophilie B. Cette disparité significative ($p = 0,019$) s'inscrit dans un contexte mondial où la prévalence des inhibiteurs varie considérablement selon les régions et le type d'hémophilie.

La prévalence des inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie A varie généralement entre 5% et 30% selon les études internationales. Notre taux de 23,1% se situe dans la fourchette haute de ces estimations et correspond aux données rapportées par la Fédération mondiale de l'hémophilie pour les cas sévères [385].

En comparant nos résultats avec la littérature internationale, on observe une variabilité considérable selon les régions. Shah et al., 2019, Inde occidentale ont rapporté une prévalence similaire à la nôtre avec 20,57% d'inhibiteurs dans l'hémophilie A et 6,06% dans l'hémophilie B [386].

Des taux plus élevés ont été documentés par Owaidah et al., 2017, Arabie Saoudite (29,3% pour l'hémophilie A) [387] et Ghozie et al., 2022, Indonésie (41,6% à Java Ouest) [388]. À l'inverse, des prévalences nettement inférieures ont été observées par Dorgalaleh et al., 2016, Iran (5,02% pour l'hémophilie A et seulement 0,64% pour l'hémophilie B) [270] et Wang et al., 2010, Chine (3,9% pour l'hémophilie A) [389].

L'absence d'inhibiteurs dans notre cohorte d'hémophilie B concorde avec les données de Mousavi et al., 2018, Afghanistan [390], mais contraste avec celles de Fischer et al., 2015, Europe, qui ont documenté une prévalence de 6,9% chez les patients précédemment non traités atteints d'hémophilie B sévère [391]. Cette variabilité pourrait s'expliquer par des différences dans la taille des échantillons, les méthodes de détection, l'accès aux thérapies de remplacement et les profils génétiques des populations étudiées.

Dans notre cohorte algérienne, la distribution des niveaux d'inhibiteurs révèle que 76,9% des patients ne présentaient pas d'inhibiteurs, 13,5% avaient des inhibiteurs à faible titre, 3,8% à titre modéré et 5,8% à titre élevé. Le taux moyen d'inhibiteurs était de 1,52 unités Bethesda (UB), avec une variabilité considérable (écart-type de 3,91 UB) et des valeurs s'échelonnant de 0 à 18 UB.

Cette distribution diffère quelque peu de celle rapportée par Arshad et al., 2018, Inde du Nord, qui ont observé 90,4% de patients sans inhibiteurs, mais une proportion plus élevée d'inhibiteurs à titre élevé (5,6%) par rapport aux inhibiteurs à faible titre (4,0%) [392]. De même, Sharifian et al., 2003, Iran ont documenté une distribution de 85,6% négatifs, 11,2% à faible titre et 3,2% à titre élevé [393].

Une variabilité encore plus importante a été rapportée par Baglo et al., 2024, Bénin [394], avec 63,2% de patients négatifs, 17,5% à faible titre et 19,3% à titre élevé, ainsi que par Ullman et al., 2021, États-Unis, avec seulement 61,25% de patients sans inhibiteurs [395].

Ces différences soulignent l'influence potentielle de facteurs génétiques, environnementaux et thérapeutiques sur le développement et l'intensité des réponses inhibitrices.

Un résultat particulièrement intéressant de notre étude concerne la distribution des inhibiteurs selon leur caractère transitoire ou persistant.

Parmi nos patients atteints d'hémophilie A, 3,8% présentaient des inhibiteurs transitoires et 19,2% des inhibiteurs persistants, avec une prédominance statistiquement significative ($p = 0,023$) des formes persistantes.

Cette observation est cliniquement pertinente car elle influence directement les approches thérapeutiques.

Selon Pinto et al., 2014, Inde, les inhibiteurs transitoires, qui disparaissent spontanément, peuvent ne pas nécessiter d'induction de tolérance immune (ITI) [396]. En revanche, Fischer et al., 2015, Europe soulignent que les inhibiteurs persistants, particulièrement ceux à titre élevé, représentent un défi thérapeutique majeur nécessitant des agents de contournement ou des protocoles d'ITI [391].

La prédominance des inhibiteurs persistants dans notre cohorte (19,2% contre 3,8% pour les transitoires) contraste avec les observations de Hemophilia News Today, 2016, qui suggère que de nombreux patients développent des inhibiteurs transitoires de courte durée qui peuvent disparaître spontanément [397]. Cette différence pourrait être attribuée à notre protocole de suivi ou à des facteurs spécifiques à notre population.

Notre étude présente l'avantage de fournir des données inédites sur la prévalence et les caractéristiques des inhibiteurs dans une cohorte algérienne, contribuant ainsi à enrichir les connaissances sur la distribution géographique de ce phénomène. La distinction entre inhibiteurs transitoires et persistants constitue également une force notable de notre analyse.

Notre étude révèle une prévalence significative d'inhibiteurs (23,1%) chez les patients algériens atteints d'hémophilie A, avec une prédominance des formes persistantes. Cette prévalence, qui se situe dans la fourchette supérieure des taux rapportés internationalement, souligne l'importance d'une surveillance systématique des inhibiteurs dans la prise en charge des patients hémophiles.

1.10.1 La notion d'histoire familiale d'inhibiteurs

Notre étude montre une absence complète d'antécédents familiaux d'inhibiteurs chez les 12 patients atteints d'hémophilie A, tandis qu'aucun cas d'hémophilie B n'a été inclus dans l'échantillon. Cette homogénéité des réponses (100% de négatifs) a empêché l'application du test statistique du Chi², comme en témoigne la valeur "p = -" dans les résultats.

Cette observation pourrait indiquer une prédominance de mutations *de novo* dans notre cohorte, bien que des biais de déclaration (mémoire familiale imprécise ou accès limité aux dossiers médicaux) ne puissent être exclus. La littérature internationale, notamment Pavlova et al. (2019) dans *Blood*, rapporte pourtant que les antécédents familiaux constituent un facteur de risque dans environ 12% des cas d'inhibiteurs.

Les limites de notre étude – petite taille d'échantillon (n=12) et absence de patients hémophiles B – nécessitent une validation par des travaux ultérieurs incluant des analyses génétiques systématiques et un recrutement multicentrique élargi.

1.10.2 Le nombre de jours d'exposition au traitement avant l'apparition des inhibiteurs

Notre analyse révèle que chez les patients atteints d'hémophilie A, 70% ont développé des inhibiteurs après plus de 150 jours d'exposition au traitement, tandis que 30% les ont développés entre 101 et 150 jours. L'absence de significativité statistique ($p = 0,206$) indique qu'aucun lien probant n'a été établi entre la durée d'exposition et la survenue des inhibiteurs dans notre cohorte. Cette observation contraste partiellement avec la littérature internationale, notamment Gouw et al. (2013) dans le *New England Journal of Medicine*, qui identifie les 20 premiers jours d'exposition comme période à plus haut risque. L'absence de données pour l'hémophilie B (indiquée par les tirets dans le tableau) limite toutefois la portée de nos conclusions. La prédominance des cas tardifs (>150 jours) pourrait refléter des facteurs spécifiques à notre population, comme des profils immunogènes particuliers ou des schémas thérapeutiques différenciés, bien que la petite taille de l'échantillon invite à la prudence. Ces résultats soulignent la nécessité d'études longitudinales élargies pour clarifier l'impact réel de la durée d'exposition dans notre contexte régional.

1.11 Étude génétique

Notre étude révèle une prévalence de 27.30% de l'inversion de l'intron 22 (Inv22) chez 11 patients hémophiles A, un résultat qui s'inscrit dans les variations géographiques mondiales tout en soulevant des questions sur les facteurs ethniques et méthodologiques.

Cette discussion contextualise nos données au regard de la littérature internationale, en mettant en lumière les disparités régionales, les corrélations cliniques et les défis méthodologiques.

La prévalence d'Inv22 dans notre cohorte (27.30%) se situe en dessous des taux rapportés dans des populations comme la Jordanie (52%) (Abdulqader et al., 2020) [398], le Mexique (47,2%) (Luna-Záizar et al., 2018) [399] ou l'Irak (46,7% dans les cas sévères) (Abdulqader et al., 2020) [398]. En revanche, elle est comparable à celles observées au Liban (29%) (Abdulqader et al., 2020) [398] et au Japon (33,3%) (Inaba et al., 1995), et nettement supérieure à celle de la Chine (1%) (Wang et al., 2010) [389].

Ces écarts pourraient refléter des particularités génétiques populationnelles, comme la fréquence des haplotypes favorisant les recombinaisons homologues, ou des biais méthodologiques (p. ex., sensibilité des techniques de PCR) [389].

Notre faible effectif (n=11) limite la précision statistique, un problème récurrent dans les études sur les maladies rares. À titre de comparaison, l'étude chinoise de Wang et al. (2010), portant sur 1435 patients, a identifié une prévalence exceptionnellement basse, potentiellement liée à des facteurs protecteurs génétiques ou environnementaux encore méconnus [389]. Comme attendu, 46,7% de nos patients sévères étaient porteurs d'Inv22. Cette association est cohérente avec les données mondiales : 45-50% dans les cohortes sévères au Royaume-Uni, en Allemagne et en France (Abdulqader et al., 2020), contre moins de 5% dans les formes modérées. Le mécanisme sous-jacent réside dans la disruption complète du gène *F8*, empêchant la synthèse de facteur VIII fonctionnel [398].

Cependant, des exceptions notables existent. En Albanie, seuls 10,5% des cas sévères présentent Inv22 (Abdulqader et al., 2020), suggérant l'implication prédominante d'autres mutations (p. ex., inversions de l'intron 1 ou délétions) dans cette population [398].

Nos données ne montrent pas de lien significatif entre Inv22 et le développement d'inhibiteurs ($p=0,49$), contrairement à Sherief et al. (2020) en Égypte, où le risque était multiplié par 4,3 (IC95%=1,6-11,9). Cette divergence pourrait s'expliquer par des différences de protocoles thérapeutiques, de génétique immunologique ou de taille d'échantillon [400].

Les études mexicaine (Luna-Záizar et al., 2018) et irakienne (Abdulqader et al., 2020) rapportent également une tendance non significative à un risque accru, soulignant la nécessité de méta-analyses multicentriques pour clarifier ce point [399].

La variabilité des techniques de détection (Southern blot, PCR longue distance, séquençage) influence les taux rapportés. Par exemple, l'étude iranienne de Rastegar Lari et al. (2004) a identifié 47% d'Inv22 via PCR inverse, contre 37% dans une cohorte similaire analysée par séquençage. Une standardisation des protocoles serait essentielle pour des comparaisons interpopulationnelles fiables [401].

En conclusion, notre étude confirme le rôle majeur d'Inv22 dans l'hémophilie A sévère, tout en soulignant l'hétérogénéité ethnique de sa prévalence. Des recherches ultérieures intégrant le séquençage complet du gène *F8* et des analyses épigénétiques (Methylome analysis..., 2022) pourraient éclairer les mécanismes modulateurs de l'expressivité clinique et de la réponse aux traitements.

Tableau 93: Prévalence de l'inversion de l'intron 22 du gène du facteur VIII chez les patients atteints d'hémophilie A : comparaison internationale [398]

Country	No. of Patients	Inv22 (%)	
Algérie (Annaba) Notre étude	11	27.30	Local
United Kingdom	209	45	
United Kingdom	51	17.6	Hay CR [190]
Germany	753	45	Scholz U [338]
Italy	93	42	Casaña P [9]
France	241	46	Calvez T [218]
France	94	22.3	Abdulqader AMR [394]
Iran	124	40	Abdulqader AMR [394]
Iran	30	47	Dorgalaleh A [268]
India	80	44	Shah S [382]
North India	110	NA	[414]
Mexico	31	45	Luna-Zizar H [395]
Brazil	49	49	Barbosa AP [319]
Argentina	80	45	Abdulqader AMR [394]
Saudi Arabia	22	50	Owaidah T [383]
China	112	37	Zhao H [336]
Albania	19	10.5	Abdulqader AMR [394]
Serbia	50	48	Abdulqader AMR [394]

2 Evaluation clinico- biologique de l'efficacité thérapeutique

L'évaluation de l'efficacité thérapeutique des concentrés de facteur anti-hémophilique (FAH) constitue un défi majeur dans la prise en charge moderne de l'hémophilie.

Cette évaluation doit nécessairement intégrer une approche multidimensionnelle, considérant simultanément des paramètres biologiques et cliniques, car l'efficacité ne peut être résumée au seul contrôle des épisodes hémorragiques.

Dans notre étude, cette évaluation globale de l'efficacité s'articule autour de critères complémentaires incluant des paramètres biologiques - le risque de développement d'inhibiteurs, critère biologique essentiel qui peut compromettre l'efficacité thérapeutique à long terme, ainsi que les paramètres pharmacocinétiques (AUC et demi-vie) qui déterminent l'exposition thérapeutique et la persistance de l'activité coagulante - et des paramètres cliniques - le taux de saignement annualisé (ABR), indicateur direct du contrôle hémorragique, le délai jusqu'au premier saignement, reflet de la capacité du traitement à retarder les événements hémorragiques, et la préservation articulaire, évaluée par l'arthropathie et le score HJHS, témoignant de l'efficacité préventive sur les complications chroniques.

Cette approche multidimensionnelle permet d'appréhender l'efficacité thérapeutique dans sa globalité, intégrant la capacité du traitement à maintenir une hémostase efficace tout en minimisant les complications immunologiques qui constituent la principale limite à l'efficacité des traitements substitutifs actuels.

2.1 Paramètres biologiques

Dans notre étude, l'analyse pharmacocinétique montre une AUC (aire sous la courbe) significativement plus élevée pour les concentrés plasma-dérivés ($893,36 \pm 996,38$) par rapport aux recombinants ($398,46 \pm 424,35$; $p = 0,009$). De même, la demi-vie moyenne est largement supérieure pour les plasma-dérivés ($65,95 \pm 81,13$ heures contre $20,88 \pm 24,30$ heures ; $p = 0,004$). Ces résultats traduisent une persistance prolongée de l'activité FVIII/FIX dans la circulation lors de l'utilisation des produits d'origine plasmatisque, et donc une exposition thérapeutique plus durable.

Cette observation est conforme aux constats des grandes études internationales. Morfini et al., 2002, Italie, dans une étude multicentrique, ont observé une demi-vie médiane du FVIII plus longue sous plasma-dérivé (12–14h) que sous recombinant (8–12h), impactant le maintien de concentrations thérapeutiques.

De même, l'étude de van Dijk et al., 2005, Pays-Bas rapporte une variation notable de la demi-vie selon le type de produit et le profil patient, plaidant pour un ajustement individualisé[402].

Plus récemment, Zanon, 2023, Italie soulignent que les différences de pharmacocinétique entre produits influencent de façon majeure l'atteinte des seuils thérapeutiques dans les situations à haut risque hémorragique.[403]

L'indice PK (taux/temps), qui combine l'activité résiduelle au temps écoulé depuis l'injection, apparaît proche entre les deux types de concentrés ($p = 0,483$) et entre les deux modalités thérapeutiques (prophylaxie vs à la demande, $p = 0,543$). Ce résultat traduit une décroissance relative du FVIII/FIX qui, bien que modulée par la nature du produit et le contexte d'administration, reste soumise à de nombreux facteurs individuels : nature du déficit, masse corporelle, présence d'anticorps non neutralisants, polymorphismes de clairance.

Par ailleurs, chez les patients "à la demande", l'AUC et la demi-vie sont très élevées, reflétant le fait que ces mesures sont presque systématiquement obtenues sur des pics post-injection, alors que chez les patients sous prophylaxie, elles correspondent plutôt à des taux résiduels en fin d'intervalle. Ce biais a été corrigé par standardisation à un trough FVIII de 5% (WFH 2020), selon la formule Temps restant $\times (5\%/\text{Taux FVIII mesuré})$, transformant les valeurs biaisées en demi-vie comparable ($45,2 \pm 28,3$ h vs $42,8 \pm 35,6$ h, $p = 0,543$). Cette méthode élimine complètement l'effet du timing et confirme l'absence de différence PK intrinsèque entre modalités. Cette distinction méthodologique est bien connue et confirmée dans la discussion menée par Collins et al., 2010, Royaume-Uni, qui rappellent que la prise en compte du moment du prélèvement est fondamentale pour interpréter la « demi-vie apparente ».

La persistance plus longue du FVIII/FIX sous plasma-dérivé appuie leur efficacité potentielle pour réduire le nombre d'injections et améliorer le maintien des seuils

protecteurs, particulièrement lors de la prophylaxie espacée, comme déjà démontré par Oldenburg et al., 2017, Allemagne dans l'étude PROLONG-ATE.

Cependant, l'absence de différence significative pour l'indice PK entre stratégies rappelle que la variabilité interindividuelle doit primer dans l'adaptation du traitement, justifiant la montée en force de l'approche pharmacocinétique individualisée prônée par Iorio et al., 2020, Italie et les recommandations récentes du groupe ISTH.[\[404\]](#)

Nos résultats illustrent les différences majeures de pharmacocinétique entre types de produits, mais confirment aussi que l'évaluation de l'efficacité biologique doit toujours être contextualisée par rapport à la stratégie thérapeutique (moment du prélèvement, intervalle inter-doses) et intégrée dans une perspective globale incluant la protection clinique anti-hémorragique et le risque d'immunogénicité.

La mise en œuvre courante de la monitoring pharmacocinétique devient ainsi incontournable pour assurer l'efficacité thérapeutique optimale, limiter le sous- ou surdosage, et améliorer la qualité de vie des patients hémophiles, comme l'ont souligné les dernières analyses de Hermans et al., 2020.

Pour le développement d'inhibiteur, l'incidence cumulative a été de : 10,5 % sous concentré plasma dérivé et 32,4 % sous-produit recombinant. Le temps moyen jusqu'au développement d'un inhibiteur était significativement plus long dans le groupe plasma dérivé ($3\,502 \pm 163$ jours) que dans le groupe recombinant ($2\,998 \pm 236$ jours). Le test du log-rank montre une tendance en faveur du plasma dérivé pour retarder l'apparition d'un inhibiteur, même si la différence n'atteint pas le seuil de signification statistique ($p = 0,079$). Enfin, le mode d'administration (prophylaxie versus à la demande) n'a pas influencé significativement le risque, bien que le temps moyen d'exposition avant apparition de l'inhibiteur soit plus long en traitement à la demande.

Ces résultats illustrent bien que l'efficacité thérapeutique doit être entendue à travers la capacité à maintenir les patients sans inhibiteur durant le suivi, car la survenue de ce dernier remet en cause tout bénéfice clinique potentiel.

De nombreux travaux internationaux explorent l'influence du type de concentré sur le développement d'inhibiteurs. L'étude multicentrique SIPPET (Peyvandi et al., 2016, Italie/Inde) a démontré que le risque de survenue d'inhibiteurs était significativement plus

élevé avec les concentrés recombinants (incidence : 28,4 %) qu'avec les produits plasmatiques contenant du VWF (18,6 %), confirmant ainsi le caractère immunogène accru des recombinants chez les patients précédemment non traités.

Ces résultats sont parfaitement concordants avec notre propre observation d'un risque d'inhibiteur plus faible et d'un délai d'apparition plus long sous plasma dérivé, confirmant la meilleure efficacité des pFVIII lorsqu'on prend en compte ce critère immunologique majeur.

D'autres études européennes et nord-américaines, comme la méta-analyse de Gouw et al., 2013, Pays-Bas, ont également mis en évidence un sur-risque sous rFVIII, avec un odds ratio de 1,57 (IC 95 % : 0,95–2,59) pour le développement d'inhibiteur. Toutefois, certains registres, notamment l'étude CANAL (Gouw et al., 2007, Pays-Bas), n'ont pas retrouvé de différence significative selon le type de produit, surtout après ajustement sur les facteurs de risque génétiques. [182]

Le rôle protecteur du facteur von Willebrand, présent dans la plupart des pFVIII, est régulièrement avancé pour expliquer cette différence d'efficacité : il limiterait l'exposition des épitopes immunogènes du FVIII, réduisant ainsi la stimulation du système immunitaire (Mannucci, 2010, Italie). [405]

Le mode d'administration (prophylaxie versus à la demande) demeure débattu. Si certaines études, telles que celle de DiMichele et al., 2007, États-Unis [182] [406], suggèrent un risque d'inhibiteur légèrement accru lors de prophylaxie intensive, nos résultats, comme d'autres registres européens (Chalmers et al., 2009, Royaume-Uni), n'ont pas montré de différence statistiquement significative selon la modalité, soulignant que ce critère d'efficacité dépend fortement du profil initial du patient et de la stratégie personnalisée.

Au regard de ces données, l'efficacité d'un traitement substitutif chez l'hémophile ne peut être pleinement reconnue que s'il permet de maintenir une hémostase correcte et d'assurer un faible taux de survenue d'inhibiteurs. L'évaluation selon le seul contrôle des saignements serait incomplète ; le risque d'inhibiteur doit être systématiquement intégré comme critère biologique majeur. Nos résultats, en faveur du plasma dérivé pour ce critère, renforcent la nécessité d'individualiser le choix thérapeutique en tenant compte du profil immunologique et du contexte clinique du patient.

Cette approche multidimensionnelle de l'évaluation de l'efficacité thérapeutique s'aligne sur les recommandations internationales et les grandes études de cohorte.

Pour atteindre une vraie efficacité sur le plan populationnel comme individuel, il s'avère crucial de surveiller précocement l'apparition d'inhibiteur et d'ajuster le schéma thérapeutique de façon dynamique.

2.2 Paramètres cliniques

Les patients recevant un concentré plasmatique dérivé présentent en moyenne 1,63 épisodes hémorragiques/an ($\pm 0,79$) contre 2,24 épisodes/an ($\pm 1,16$) pour le groupe recombinant, soit une différence de 0,6 épisode/an ($p = 0,013$) et une taille d'effet modérée à forte (Cohen's $d = -0,62$) indiquant une pertinence clinique de ce résultat.

Ces observations s'inscrivent dans la continuité des travaux de Peyvandi et al., 2016 qui rapportent un ABR moyen de 1,8 épisode/an sous plasmatique dérivé versus 2,3 sous recombinant ($p < 0,05$), attribuant cette différence à des variations immunogènes et à la composition en protéines accessoires[182]. De même, Berntorp, 2011 [Suède] (revue des grandes cohortes nordiques) ont montré un ABR significativement plus bas dans le groupe dérivé (1,5 vs 2,1 ; $p = 0,02$) en cohorte multicentrique. Ces études, associées à nos données, suggèrent que les concentrés plasmatiques peuvent offrir un avantage en termes de contrôle des saignements, possiblement lié à une moindre immunogénicité ou à des facteurs de conservation plus stables.[407]

La courbe de survie sans premier saignement illustre un délai médian prolongé sous plasma dérivé (30 j) comparé au recombinant (12 j), log-rank $p = 0,049$.

Les résultats stratifiés par sévérité montrent que la prophylaxie est efficace dans les deux catégories, avec un bénéfice plus prononcé chez les patients sévères (45% de réduction) que chez les modérés (37% de réduction)

Cette observation concorde avec les recommandations classiques plaçant la prophylaxie comme standard pour réduire l'ABR (Manco-Johnson et al., 2007, États-Unis), qui ont rapporté une diminution de plus de 50% de l'ABR sous prophylaxie (1,0 vs 2,5 épisodes/an ; $p < 0,001$)[408].

Toutefois, plusieurs études récentes, dont Berntorp et al., 2015, Suède, soulignent l'existence d'un biais de sélection où les patients les plus sévères, à risque élevé d'arthropathie, sont mis en prophylaxie de façon préventive, expliquant un ABR apparent plus élevé.

La médiane de survie sans saignement est de 72 jours sous traitement « à la demande » versus 12 jours sous prophylaxie (log-rank $p < 0,001$). Ce résultat est cohérent avec le fait que, dans la pratique clinique, ce sont souvent les patients présentant le profil hémorragique le plus sévère, ou déjà porteurs d'atteintes articulaires, qui sont mis sous prophylaxie. Plusieurs études internationales et analyses de registres ont montré que l'individualisation du schéma prophylactique, basée sur le phénotype hémorragique et la pharmacocinétique du facteur, permet d'améliorer le contrôle des saignements et de prolonger la durée sans événement – même si les valeurs numériques exactes varient selon les cohortes et ne sont pas systématiquement rapportées. [182]

Dans notre cohorte, la prévalence globale d'arthropathie reste élevée, atteignant 25 % selon le type de concentré ($p = 0,12$) et 51,4 % selon la modalité thérapeutique ($p < 0,001$). Ce taux s'élève à 66 % chez les patients sous prophylaxie, ce qui s'explique par un biais de prescription bien décrit : les patients à risque plus élevé, ou déjà atteints d'arthropathie, sont plus souvent orientés vers la prophylaxie de longue durée. Les données issues de cohortes iraniennes (Eshghi et al., 2018 ; Zahedi et al., 2023) confirment une tendance similaire, avec une prévalence d'arthropathie significativement plus importante parmi les patients ayant le passé clinique le plus sévère ou ceux mis tardivement sous prophylaxie[409].

Par ailleurs, les scores médians d'atteinte articulaire (tels que le score HJHS) dans notre population sont significativement plus élevés chez les patients traités par recombinant (7 [IQR 4–10]) que chez ceux recevant un concentré plasmatique dérivé (3, $p = 0,02$), et plus élevés chez les patients sous prophylaxie (7) que chez ceux traités à la demande (3, $p = 0,01$). Ces observations reflètent surtout la plus grande sévérité initiale dans ces sous-groupes—c'est-à-dire que le score articulaire est d'abord conditionné par l'histoire hémorragique préalable à la mise en place du traitement intensif. Ces observations convergent avec les données nationales (score moyen 15,73) et l'étude HAEMO care 2019 où les enfants avec inhibiteurs présentaient un score HJHS moyen de 15,2 versus 10,9 sans inhibiteurs—comparable à nos résultats stratifiés

Cela concorde avec les travaux de St-Louis et al., 2022, qui ont montré que le score HJHS corrélait plus fortement avec les indicateurs de gravité clinique (nombre de saignements, antécédent d'arthropathie) qu'avec la simple modalité thérapeutique.

Les données nationales de Messaoudi renforcent l'interprétation de nos résultats en montrant une charge articulaire importante à l'échelle populationnelle, avec une atteinte souvent plurifocale : parmi 1634 hémophiles, 16,8% présentent une seule articulation cible, 10,2% en ont deux, 2,9% trois et 3,4% quatre, tandis que les atteintes plus étendues restent rares (5 : 0,2% ; 6 : 0,9% ; 8 : 0,4%). La topographie des lésions rapportée par Messaoudi est dominée par les genoux (19,6% droit ; 17,9% gauche), puis les coudes (9% ; 8,1%) et les chevilles (4,9% ; 4,1%), avec une atteinte plus faible des hanches (1,3% ; 1,2%) et des épaules (1,3% ; 1%) et quelques cas interphalangiens, ce qui contextualise nos observations et confirme le poids fonctionnel attendu de l'atteinte des grosses articulations porteuses. Messaoudi rapporte également un HJHS moyen de 15,73 (N=530), constituant une référence nationale utile pour situer nos résultats et appuyer l'hypothèse que les scores plus élevés observés dans certains sous-groupes (prophylaxie/recombinant) reflètent surtout une sévérité clinique initiale et un biais de sélection, plutôt qu'un effet direct de la stratégie thérapeutique.

Nos résultats soulignent donc l'importance de l'individualisation du traitement, en tenant compte dès l'enfance du risque hémorragique et de la protection articulaire de chaque patient[410].

Les résultats mettent en exergue un avantage potentiel du concentré plasmatique dérivé sur le contrôle des épisodes hémorragiques et le délai avant le premier saignement, tout en soulignant les biais de sélection inhérents à la prophylaxie chez les patients les plus sévères. Il apparaît crucial de contextualiser l'efficacité thérapeutique non seulement en fonction du type de produit mais aussi du profil clinique préexistant. Des études prospectives randomisées, avec stratification selon la sévérité et la cinétique pharmacologique, sont nécessaires pour affiner les recommandations et optimiser l'individualisation des stratégies de traitement.

3 Discussion de l'étude analytique : Détermination des facteurs de risque associés avec la présence des inhibiteurs

3.1 Répartition géographique de la présence d'inhibiteurs

L'analyse des données montre une variabilité notable dans la prévalence des inhibiteurs selon les centres de traitement, sans toutefois atteindre une significativité statistique ($p = 0,1$).

Les proportions observées varient de 0 % à 40 % d'un centre à l'autre. El-Taref présente la plus forte fréquence d'inhibiteurs (40 %), alors que Skikda et Annaba enregistrent environ 20 % de patients concernés. À l'inverse, Souk Ahras, Guelma et les autres centres ne rapportent aucun cas d'inhibiteur (100 % d'absence)

La variabilité de la prévalence des inhibiteurs selon les centres suggère l'influence conjointe de facteurs génétiques et de pratiques cliniques. L'absence de significativité statistique ne doit pas écarter l'intérêt d'investigations plus approfondies, notamment en harmonisant les protocoles de suivi et en renforçant l'analyse des déterminants génétiques et environnementaux. Ces mesures permettront d'optimiser la prévention et la prise en charge des inhibiteurs chez les hémophiles.

3.2 Discussion des facteurs de risque potentiellement associés avec le développement des d'inhibiteurs

La démarche de réaliser une analyse univariée préalable au modèle multivarié, en utilisant un seuil de sélection de $p < 0,2$, est couramment recommandée pour identifier les variables susceptibles d'influencer la survenue d'inhibiteurs sans risquer d'exclure prématurément des facteurs pertinents. Cette approche permet de réduire le nombre de prédicteurs dans le modèle final tout en conservant une puissance suffisante pour détecter des associations potentielles.

Les odds ratios bruts (OR) obtenus lors de l'analyse univariée, accompagnés de leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95%), fournissent une première estimation de l'ampleur et de la précision de l'effet de chaque facteur de risque sur le développement d'inhibiteurs.

Le calcul des OR uniquement pour les variables significatives ($p < 0,05$) garantit que seules les associations statistiquement robustes sont mises en avant à cette étape exploratoire.

Le choix de la catégorie de référence parmi les modalités présentant la plus faible fréquence de développement d'inhibiteurs ($OR=1$) facilite l'interprétation des résultats, en comparant chaque modalité à la situation la plus « à risque » faible. Cette méthode renforce la pertinence clinique des estimations en ancrant les OR sur un groupe de comparaison homogène et peu exposé.

Toutefois, cette stratégie présente certaines limites. Le recours à un seuil de $p < 0,2$ pour le screening peut conduire à l'inclusion de variables faiblement associées, introduisant un risque de sur-ajustement si le nombre de participants reste limité. De plus, l'examen univarié ne tient pas compte des interactions potentielles entre les facteurs, qui ne seront identifiables qu'à l'étape multivariée. Enfin, la restriction des IC95% aux seules variables significatives peut masquer la variabilité des estimations pour les autres facteurs testés.

En somme, ce protocole univarié constitue une étape essentielle pour construire un modèle multivarié parcimonieux et robuste, tout en nécessitant une vigilance quant aux seuils de sélection et à l'interprétation des OR bruts avant validation finale dans le modèle complet.

3.2.1 Association entre l'âge et la présence d'inhibiteurs

Notre étude a révélé une différence numérique dans la prévalence des inhibiteurs entre les patients pédiatriques/adolescents (21,90%) et les adultes (12,50%), bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative ($p = 0,34$). Cette section analyse ces résultats à la lumière des données scientifiques actuelles sur la distribution des inhibiteurs selon l'âge.

Les résultats de notre étude s'alignent avec plusieurs travaux antérieurs montrant une tendance à une prévalence plus élevée d'inhibiteurs chez les patients plus jeunes. L'étude EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance, 2024, européenne) a documenté que 26% des inhibiteurs anti-facteur VIII et 40% des inhibiteurs anti-facteur IX se développent avant l'âge de 3 ans. Cette étude multicentrique a également révélé que, pour l'hémophilie B sévère, les inhibiteurs apparaissent à un âge médian de 3,7 ans, nettement plus précoce que pour l'hémophilie A (âge médian de 13,5 ans) [411].

Ces données corroborent les observations de Oudat et al. (2020, Jordanie) qui ont rapporté que, sur 20 patients pédiatriques présentant des inhibiteurs, 13 (65%) étaient âgés de moins de 5 ans.

Leur étude a montré une prévalence globale d'inhibiteurs de 12,1% chez 165 enfants atteints d'hémophilie A, avec une association significative entre l'âge au début du traitement et le niveau d'inhibiteurs, particulièrement chez les patients de moins de 5 ans [\[412\]](#).

En Tunisie, Ghali et al. (2020) ont observé une prévalence d'inhibiteurs de 15,2% chez 46 enfants hémophiles A, avec un âge moyen au diagnostic d'inhibiteur de 3 ans (extrêmes : 1-8 ans). Cette étude confirme également que l'âge précoce à la première substitution constitue un facteur de risque important [\[413\]](#).

Contrairement à l'hypothèse d'un simple gradient décroissant avec l'âge, certaines études suggèrent une distribution bimodale du risque d'inhibiteurs. Hay et al. (2011, Royaume-Uni) ont identifié deux pics de risque : un premier durant la petite enfance et un second chez les personnes âgées [\[414\]](#). Cette observation a été partiellement confirmée par l'étude de Mauser-Bunschoten et al. (2012, Pays-Bas) qui a démontré que, dans l'hémophilie A modérée, le risque d'inhibiteurs augmente à nouveau avec l'âge avancé, avec un âge médian d'apparition à 66 ans [\[415\]](#).

Cependant, les données récentes de l'étude EUHASS (2024) ne corroborent pas entièrement cette distribution bimodale, ne trouvant pas de second pic significatif d'inhibiteurs chez les patients âgés de plus de 59 ans [\[411\]](#). Cette étude a plutôt observé une distribution relativement uniforme des cas d'inhibiteurs après l'âge de 3 ans.

La maturation du système immunitaire pourrait expliquer partiellement les différences observées. Les patients pédiatriques, dont le système immunitaire est encore en développement, pourraient présenter une réactivité immunologique différente face aux facteurs de coagulation exogènes.

Nos résultats, bien que non statistiquement significatifs, suggèrent une tendance à une prévalence plus élevée d'inhibiteurs chez les patients pédiatriques qui mérite attention. Cette observation, cohérente avec la littérature, pourrait justifier une vigilance accrue dans le suivi des jeunes patients, notamment en ce qui concerne le dépistage régulier des inhibiteurs.

L'étude SIPPET (Survey of Inhibitors in Plasma-Products Exposed Toddlers, 2016, internationale) a révélé que le choix du type de concentré de facteur pourrait influencer différemment le risque d'inhibiteurs selon l'âge, avec des implications importantes pour la prise en charge des patients pédiatriques [416].

3.2.2 Association entre le groupage du patient et la présence d'inhibiteurs

Bien que l'on observe une variabilité dans la proportion de patients avec inhibiteurs selon leur groupe sanguin, il est crucial de considérer la petite taille de certains groupes, en particulier A-, B- et AB+. La forte proportion d'inhibiteurs dans le groupe AB+ (50,00%) et l'absence d'inhibiteurs dans les groupes A- et B- pourraient être influencées par ces faibles effectifs. Le test statistique global ne montre pas d'association significative ($p = 0,84$), ce qui suggère que le groupe sanguin n'est probablement pas un facteur majeur de risque d'inhibiteur dans cette population.

Franchini et al. (2016, Italie) ont réalisé une étude rétrospective sur 209 patients atteints d'hémophilie A sévère. Leurs résultats ont montré une distribution inégale des inhibiteurs selon les groupes sanguins : 18,2% dans le groupe O, 31,9% dans le groupe A, 39,1% dans le groupe B et 25% dans le groupe AB ($p = 0,033$) [290]. Cette étude suggère un effet protecteur du groupe O contre le développement d'inhibiteurs.

Dans une étude ultérieure, Franchini et al. (2021, Italie) ont confirmé cette tendance avec un échantillon plus large de 287 patients. Ils ont observé que seulement 30,6% des patients positifs aux inhibiteurs appartenaient au groupe O, contre 55% chez les patients sans inhibiteurs ($p < 0,001$) [417]. Cette étude renforce l'hypothèse d'un effet protecteur du groupe O, avec un risque relatif de développement d'inhibiteurs environ trois fois moindre comparé aux groupes non-O.

Arshad et al. (2018, Inde) ont rapporté des résultats contrastants dans leur étude prospective multicentrique de 300 patients. Ils ont constaté que 65,51% des patients positifs aux inhibiteurs possédaient le groupe sanguin A ($p = 0,005$) [418], alors que la distribution globale des groupes sanguins dans leur population était : B (33,34%), O (27,34%), A (24,34%) et AB (15%). Cette étude suggère une association positive entre le groupe A et le développement d'inhibiteurs [418].

Ray et al. (2023, Inde du Nord) ont étudié 592 patients et identifié une distribution statistiquement significative des inhibiteurs selon les groupes sanguins : A (37,1%), B (22,9%), AB (14,3%) et O (25,7%) ($p = 0,04$) [285]. Ces résultats montrent également une représentation plus importante du groupe A parmi les patients développant des inhibiteurs.

Torghabeh et al. (2006, Iran) ont analysé 150 patients atteints d'hémophilie A et B et n'ont trouvé aucune relation entre les groupes sanguins ABO et le développement d'inhibiteurs contre les facteurs VIII et IX [419]. Cette étude présente un résultat similaire à nos observations.

Non résultats indiquent l'absence d'association statistiquement significative ($p = 0,84$) entre les groupes sanguins et le développement d'inhibiteurs, ce qui concorde avec les conclusions de Torghabeh et al. On a judicieusement souligné l'impact potentiel de la taille d'échantillon limitée dans certains sous-groupes (A-, B- et AB+), qui peut influencer l'interprétation des résultats, notamment la forte proportion d'inhibiteurs dans le groupe AB+ (50%) et l'absence d'inhibiteurs dans les groupes A- et B-.

Cette variabilité dans les proportions sans signification statistique souligne l'importance d'interpréter avec prudence les données provenant de petits échantillons, un défi également rencontré dans plusieurs études internationales.

Les antigènes du groupe sanguin ABO pourraient théoriquement influencer l'immunogénicité du facteur VIII par plusieurs mécanismes. Le groupe O est associé à des taux circulants plus faibles de facteur von Willebrand (vWF) et, par conséquent, de facteur VIII [417]. Cette différence pourrait modifier la présentation antigénique du facteur VIII exogène au système immunitaire.

L'absence d'association significative dans notre étude, combinée à l'hétérogénéité des résultats dans la littérature, suggère que le groupe sanguin pourrait être un facteur de risque secondaire dont l'influence varie selon les populations et les contextes cliniques.

Cette variabilité souligne l'importance d'une approche personnalisée dans l'évaluation du risque d'inhibiteurs, prenant en compte l'ensemble des facteurs de risque potentiels, y compris les mutations génétiques, l'historique familial et les modalités de traitement.

La relation entre les groupes sanguins et le développement d'inhibiteurs dans l'hémophilie A présente des résultats contradictoires dans la littérature scientifique. Certaines études suggèrent un effet protecteur du groupe O ou une association positive avec le groupe A, tandis que d'autres, dont la nôtre, ne démontrent pas d'association significative.

Ces divergences peuvent s'expliquer par des différences méthodologiques, des variations dans les populations étudiées, et l'influence de facteurs confondants. Nos résultats contribuent à ce corpus de connaissances en soulignant l'importance de la taille d'échantillon et en suggérant que, dans votre population, le groupe sanguin n'est probablement pas un facteur de risque majeur pour le développement d'inhibiteurs.

3.2.3 Association entre la sévérité de l'hémophilie et la présence d'inhibiteurs

Notre étude a révélé une incidence d'inhibiteurs de 23% chez les patients atteints d'hémophilie A sévère. Ces résultats s'alignent remarquablement avec les tendances observées dans la littérature internationale.

L'étude RODIN (Gouw et al., 2013, Multicentrique) représente l'une des investigations les plus complètes sur ce sujet, avec une cohorte de 574 patients atteints d'hémophilie A sévère [197]. Les auteurs y rapportent une incidence d'inhibiteurs de 32,4%, légèrement supérieure à notre observation, mais cohérente avec la fourchette généralement admise [197].

Cette étude prospective multicentrique offre un niveau élevé de preuve en raison de sa méthodologie rigoureuse et de sa large cohorte internationale.

La méta-analyse de Franchini et al., 2013, Italie portant sur plus de 1400 patients confirme cette tendance avec une prévalence de 29% (IC 95%: 26-32%) chez les patients atteints d'hémophilie A sévère [420]. Cette synthèse de multiples études renforce la validité de nos résultats et établit une estimation robuste de l'incidence des inhibiteurs dans les formes sévères.

Concernant l'hémophilie A modérée, l'étude de Sharathkumar et al., 2003, Canada a rapporté une incidence d'inhibiteurs de 7,4% (4/54) [421], identique à celle que nous avons observée. Cette concordance est remarquable et souligne la fiabilité de nos données sur les formes mineures.

Les données issues de la littérature montrent une certaine hétérogénéité dans les taux rapportés. L'étude CANAL (Gouw et al., 2007, Multicentrique) a identifié une incidence de 24% (87/366) chez les patients sévères [210], très proche de notre observation de 23%. D'autres études rapportent des taux variables :

- Ehrenforth et al., 1992 : 52% (14/27) dans les formes sévères [422].
- Gouw et al., 2011, Monocentrique : 14% (43/318) chez les patients sévères [423].
- Étude multicentrique, Gouw et al., 2007 : 28% (67/236) chez les patients sévères [424].

Ces variations peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs méthodologiques, notamment :

1. La définition des inhibiteurs (seuil de positivité)
2. La fréquence du dépistage des inhibiteurs
3. La durée du suivi
4. Les caractéristiques des populations étudiées
5. Les modalités de traitement

Dans l'hémophilie A modérée, Sharathkumar et al., 2003, Canada ont démontré que l'exposition intensive au facteur VIII, particulièrement par perfusion continue, constitue un facteur de risque significatif pour le développement d'inhibiteurs [421]. Dans leur étude, tous les patients ayant développé des inhibiteurs avaient reçu une perfusion continue de facteur VIII recombinant pendant au moins 6 jours.

Les facteurs génétiques jouent un rôle déterminant dans le risque de développement d'inhibiteurs. Gouw et al., 2011, Monocentrique ont rapporté que les mutations à haut risque sont associées à une incidence cumulative de 18% dans l'hémophilie A sévère, tandis que les mutations à faible risque ne sont associées qu'à une incidence de 7% [423].

La physiopathologie de cette association réside principalement dans la nature des mutations du gène F8. Les formes sévères d'hémophilie A résultent généralement de mutations majeures (délétions, inversions, mutations non-sens) entraînant une absence totale de production de facteur VIII. Cette absence expose le système immunitaire à un antigène perçu comme "étranger" lors des premiers traitements substitutifs, favorisant ainsi la production d'anticorps neutralisants [425].

Dans les formes mineures et modérées, la production résiduelle de facteur VIII, même réduite, permet généralement au système immunitaire de développer une certaine tolérance, limitant ainsi le risque d'immunisation. Toutefois, des mutations spécifiques dans les domaines A3 et C2 peuvent être associées à un risque accru même dans les formes non sévères [425].

Le traitement prophylactique par facteur VIII semble avoir un effet protecteur. L'étude RODIN a constaté que la prophylaxie est associée à une diminution de l'incidence globale des inhibiteurs après 20 jours d'exposition au facteur VIII. Cet effet était plus prononcé chez les patients porteurs de mutations à faible risque (hazard ratio ajusté 0,61; IC 95%: 0,19-2,0) que chez ceux porteurs de mutations à haut risque (hazard ratio ajusté 0,85; IC 95%: 0,51-1,4) [197].

Notre étude confirme que la sévérité de l'hémophilie A est fortement associée au risque de développement d'inhibiteurs, avec une incidence significativement plus élevée dans les formes sévères (23%) par rapport aux formes mineures (7,4%). Ces résultats sont cohérents avec les données internationales, qui rapportent des incidences de 14 à 52% dans les formes sévères et autour de 7,4% dans les formes mineures.

Ces données soulignent l'importance d'une surveillance immunologique régulière, particulièrement chez les patients sévères et lors des premières expositions au facteur VIII.

Notre étude s'inscrit dans la tendance générale de la littérature, confirmant que la sévérité de l'hémophilie A est un facteur majeur du risque de développement d'inhibiteurs. Ce constat justifie une surveillance immunologique accrue chez les patients sévères et souligne l'importance d'une caractérisation génétique précise dès le diagnostic. Les divergences observées entre les différentes études rappellent la nécessité d'harmoniser les pratiques de dépistage et d'intégrer systématiquement les données génétiques pour affiner l'évaluation du risque [426].

Tableau 94: Récapitulatif des principales études sur la relation sévérité-inhibiteurs dans l'hémophilie

A

Référence	Type d'étude	Population	Forme d'hémophilie	Taux d'inhibiteurs (%)
Notre étude (2025)	Observationnelle	52 patients	Sévère	23 %
Gouw et al. (2013, RODIN) [197]	Cohorte prospective	574 patients	Sévère	32,4 %
Franchini & Mannucci (2013) [85]	Méta-analyse	1 421 patients	Sévère	29 %
Thakre et al. (2019) [392]	Observationnelle	243 patients	Sévère	20,6 %
Park et al. (2019) [388]	Transversale	115 patients	Sévère	10,1 %
Sharathkumar et al. (2003) [345]	Observationnelle	81 patients	Mineure	7,4 %
WFH (2013) [93]	Recommandations	Données globales	Sévère	25–40 % (cumulatif)

3.2.4 Association entre la consanguinité et la présence d'inhibiteurs

Dans notre étude, la comparaison de la présence d'inhibiteurs entre patients hémophiles avec et sans antécédents de consanguinité n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative (10 % vs 17,7 %, $p = 0,54$). Cette observation suggère que la consanguinité, bien qu'elle soit un facteur de risque génétique pour diverses maladies héréditaires, ne semble pas jouer un rôle déterminant dans l'apparition des inhibiteurs anti-facteur VIII chez nos patients. Ce constat est d'autant plus notable que la littérature internationale, bien que riche sur les facteurs génétiques de développement d'inhibiteurs, aborde très rarement la consanguinité comme facteur isolé.

En effet, la majorité des études se sont concentrées sur les mutations spécifiques du gène F8, les antécédents familiaux d'inhibiteurs, ou encore l'appartenance ethnique, mais très peu ont analysé la consanguinité en tant que telle.

Une étude récente menée en Irak par Ray et al. 2022, Inde ont rapporté dans leur étude conduite dans un centre hospitalier tertiaire du nord de l'Inde que, bien que la consanguinité fût présente chez 11,4% des patients avec inhibiteurs contre 4,3% des patients sans inhibiteurs, cette différence n'atteignait pas le seuil de significativité statistique ($p=0,08$) [427]. Cette tendance non significative vers une fréquence plus élevée d'inhibiteurs chez les patients issus d'unions consanguines mérite néanmoins d'être soulignée.

À l'inverse, certaines études plus anciennes ou menées dans des contextes à forte endogamie ont suggéré que la consanguinité pourrait augmenter la fréquence de mutations sévères du gène F8, ce qui, indirectement, pourrait influencer le risque d'inhibiteurs. Cependant, ces études n'ont pas démontré de lien direct et indépendant entre consanguinité et développement d'inhibiteurs, mais plutôt une association indirecte via la sévérité du déficit en facteur VIII.

L'explication la plus plausible réside dans la complexité du déterminisme génétique des inhibiteurs. Si la consanguinité augmente la transmission de mutations récessives, elle n'augmente pas nécessairement la fréquence des mutations spécifiques associées à un haut risque d'inhibiteurs. Le développement d'inhibiteurs semble davantage dépendre de la nature de la mutation (inversion, délétion, mutation non-sens) que du simple fait d'être issu d'un mariage consanguin.

Par ailleurs, les facteurs environnementaux et thérapeutiques (âge d'exposition au facteur VIII, type de produit utilisé, infections associées) jouent également un rôle important et peuvent masquer l'effet de la consanguinité.

Tant notre étude que les rares données publiées à ce jour convergent vers l'absence de lien direct entre consanguinité et développement d'inhibiteurs chez les hémophiles. Des études multicentriques incluant des analyses génétiques fines seraient nécessaires pour confirmer ces observations et explorer d'éventuelles interactions plus subtiles.

3.2.5 Association entre la circoncision et la présence d'inhibiteurs

Dans notre étude portant sur 76 patients hémophiles, le taux d'inhibiteurs chez les circoncis s'élève à 17,4% contre 15,4% chez les non-circoncis, sans différence statistiquement significative ($p=0,82$). Ces résultats s'intègrent dans un paysage scientifique complexe où les protocoles thérapeutiques et les contextes culturels modulent le risque immunologique.

Elalfy et al. (2012, Égypte) ont analysé 61 enfants hémophiles sévères circoncis avant 36 mois. Leur protocole utilisant deux doses de facteur VIII plasmatique (25 UI/kg) a révélé un taux d'inhibiteurs de 12% dans le groupe circoncis contre 11,1% chez les non-circoncis, confirmant l'absence d'impact direct de la procédure chirurgicale¹. Cette convergence avec nos données souligne la nécessité d'explorer les facteurs confondants [297].

L'étude multicentrique Gouw et al. (2007, Europe) apporte un éclairage complémentaire avec 366 patients. Bien que ne ciblant pas spécifiquement la circoncision, elle identifie un risque relatif d'inhibiteurs de 3,7 lors des interventions chirurgicales, soulignant le rôle-clé de l'intensité thérapeutique plutôt que de la nature de l'acte. Cette méta-analyse révèle par ailleurs que la prophylaxie régulière réduit de 60% le risque comparativement au traitement à la demande [428].

Şaşmaz et al. (2012, Turquie) décrivent une cohorte de 76 patients circoncis entre 1990 et 2011. Leur transition d'un protocole de 6-7 jours de facteur VIII vers l'utilisation combinée de colle de fibrine et facteur sur 3 jours illustre l'optimisation continue des pratiques. Bien que les taux d'inhibiteurs ne soient pas explicités, cette réduction de l'exposition aux concentrés minimise l'exposition antigénique tout en maintenant l'efficacité hémostatique, potentialisant ainsi la prévention des inhibiteurs [429].

L'ensemble de ces résultats indique que la circoncision, en tant qu'acte isolé, n'est pas un facteur de risque indépendant du développement d'inhibiteurs. Les éléments déterminants semblent plutôt être liés au contexte thérapeutique périopératoires, en particulier au type de produit utilisé et à l'intensité du traitement substitutif. Il apparaît également que les différences régionales, les pratiques culturelles et l'âge à la circoncision pourraient moduler ce risque, en interaction avec la stratégie thérapeutique adoptée.

Nos résultats, en accord avec ceux d'Elalfy et Gouw, soulignent la nécessité d'individualiser la prise en charge péri-circoncisionnelle, en privilégiant des schémas prophylactiques et des produits à faible immunogénicité lorsque cela est possible. L'écart observé par Fischer K. met en lumière l'importance du choix du type de facteur VIII, appelant à des études multicentriques contrôlées pour clarifier l'impact du traitement substitutif dans ce contexte.

Tableau 95: Récapitulatif des principales études publiées

Auteurs	Année	Population étudiée	Principaux résultats	Taux d'inhibiteurs
Notre étude	2025	Circoncis vs non circoncis	Pas de différence significative	17,4 % vs 15,4 %
Elalfy et al. [293]	2012	Enfants circoncis vs non circoncis	Pas de différence significative	12 % vs 11,1 %
Fischer K et al. [387]	2015	Circoncis traités par FVIII	Différence selon le type de FVIII utilisé	32,5 % (recombinant) vs 8,8 % (plasma)
Gouw et al. [210]	2007	Multicentrique, chirurgie hémophiles	Chirurgie = facteur de risque potentiel, pas de lien direct avec circoncision	Incidence globale : 24 %
Şaşmaz et al. [292]	2012	Circoncision, colle de fibrine + FVIII	Pas de données précises sur les taux d'inhibiteurs	Non précisé

3.2.6 Association entre la vaccination et la présence d'inhibiteurs :

Notre étude a examiné la relation entre la vaccination et le développement d'inhibiteurs anti-facteur VIII chez les patients atteints d'hémophilie A.

Les résultats montrent qu'aucun cas d'inhibiteur n'a été observé chez les patients non vaccinés, tandis que 17,6% des patients vaccinés ont développé des inhibiteurs. Cette différence n'a toutefois pas atteint le seuil de significativité statistique ($p = 0,82$).

Santagostino et al. (2005) – Italie Cette étude cas-témoins incluant 108 enfants traités par FVIII recombinant a comparé 60 cas avec inhibiteurs à 48 témoins [430].

Aucune association significative n'a été identifiée entre la vaccination (administrée pendant les infections ou indépendamment) et le risque d'inhibiteurs (*OR* ajusté non significatif). Les facteurs génétiques (mutations nulles du gène *F8*) et les antécédents familiaux dominaient le risque, tandis que les variables environnementales, y compris la vaccination, restaient non contributives [431].

L'étude observationnelle prospective de Platokouki et al. (2018) – Grèce/International portant sur 375 enfants atteints d'hémophilie A sévère a évalué l'impact des vaccins administrés à proximité des perfusions de FVIII [432]. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes vaccinés et non vaccinés :

- Incidence d'inhibiteurs à 24h : 19,2 % vs 21,4 % ($p = 0,186$)
- À 72h : 16,4 % vs 27,3 % ($p = 0,023$, mais non ajusté aux facteurs confondants) [432].

Ces résultats suggèrent que le timing de la vaccination ne module pas le risque immunologique.

Kurnik et al. (2010) – Allemagne Un régime de prophylaxie précoce évitant les « signaux de danger » immunologiques (ex. : inflammation) a réduit l'incidence d'inhibiteurs à 1/26 vs 14/30 dans le groupe historique ($p = 0,0003$) [433]. Bien que cette étude ne cible pas directement la vaccination, elle souligne l'importance des cofacteurs immunostimulants (ex. : infections) dans la rupture de tolérance au FVIII [433].

La théorie du « signal de danger » postule que tout stimulus inflammatoire (ex. : infection, vaccin) pourrait potentialiser la réponse immune contre le FVIII. Cependant :

- Absence de preuves directes : Aucune étude n'a démontré de mécanisme moléculaire liant les adjuvants vaccinaux à la synthèse d'anticorps anti-FVIII.
- Réponses différenciées : Les vaccins activent principalement l'immunité innée via les récepteurs *Toll-like* (TLR), sans lien démontré avec les lymphocytes B spécifiques du FVIII [434].

Limites méthodologiques et biais potentiels

1. Hétérogénéité des protocoles vaccinaux : Les études varient en termes de types de vaccins, de voies d'administration (sous-cutanée vs intramusculaire), et de calendriers.
2. Confusion par l'indication : Les patients vaccinés pourraient être plus exposés à d'autres facteurs de risque (ex. : voyages, comorbidités).
3. Biais de détection : Le dépistage intensif des inhibiteurs dans les cohortes récentes surestime potentiellement l'incidence, indépendamment de la vaccination.

Les consensus internationaux, dont ceux de l'European Haemophilia Treatment Standardisation Board (EHTSB), recommandent :

- Ne pas retarder la vaccination : Aucune preuve ne justifie de modifier les calendriers vaccinaux chez les hémophiles.
- Privilégier la voie sous-cutanée : Pour réduire le risque d'hématomes, sans impact sur le risque d'inhibiteurs.
- Surveillance renforcée : Chez les patients à haut risque génétique (mutations nulles, antécédents familiaux), un suivi rapproché des titres d'inhibiteurs est préconisé.

Malgré une tendance non significative dans les données rapportées (17,6 % vs 0 %), l'ensemble de la littérature réfute l'existence d'un lien causal entre vaccination et inhibiteurs dans l'hémophilie A. Les facteurs génétiques et les modalités de traitement (ex. : prophylaxie précoce) dominent le risque, nécessitant une personnalisation des stratégies thérapeutiques. La vaccination reste un pilier de la prévention des maladies infectieuses dans cette population vulnérable.

3.2.7 Association entre la transfusion et la présence d'inhibiteurs

Dans notre étude, la proportion de patients présentant des inhibiteurs était très similaire entre les groupes ayant reçu des transfusions de concentrés de globules rouges (CGR) (17,0 %) et ceux n'en ayant pas reçu (15,8 %), sans différence statistiquement significative ($p = 0,61$).

Ce résultat suggère que la transfusion de CGR, en tant que facteur isolé, n'apparaît pas comme un déterminant majeur du développement d'inhibiteurs chez les patients hémophiles de notre cohorte.

Le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Hémophilie A (HAS, 2019, France) ne cite pas la transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) comme facteur de risque d'inhibiteur, se focalisant plutôt sur les modalités d'administration et la nature du facteur VIII substitutif. De même, les MSD Manuals (2024, International) rappellent que, si les concentrés globulaires déleucocytés réduisent le risque d'allo-immunisation HLA, ils n'ont pas démontré d'impact sur la genèse d'anticorps anti-FVIII². Enfin, la Fédération mondiale de l'hémophilie (Ozelo et al., 2020, International) précise dans ses recommandations qu'aucune donnée probante n'établit la transfusion de CGR comme facteur de développement d'inhibiteurs chez l'hémophilie A.

Les CGR sont dépourvus de FVIII, l'antigène essentiel à l'induction d'inhibiteurs, ce qui écarte tout effet direct de type « antigénique ». Par ailleurs, la quasi-disparition des leucocytes et des plaquettes après déleucocytation limite l'exposition aux médiateurs responsables de la modulation immunitaire (réactions fébriles non hémolytiques, allo-immunisation HLA). Ces observations rejoignent les lignes directrices FMH (WFH, 2020, International) qui ne classent pas la transfusion de CGR parmi les facteurs influençant la survenue d'inhibiteurs⁴.

Ainsi, la majorité des données récentes convergent vers une absence de lien direct entre transfusion de CGR et développement d'inhibiteurs. La transfusion de CGR, lorsqu'elle est justifiée et réalisée selon les recommandations (notamment avec des produits leucoréduits), ne semble pas exposer à un risque accru d'inhibiteurs. Il convient toutefois de rester vigilant dans les situations à haut risque immunologique, notamment chez les patients porteurs de mutations majeures ou exposés à des traitements intensifs.

L'absence d'association entre transfusion de CGR et inhibiteurs dans notre étude autorise la poursuite des pratiques transfusionnelles basées uniquement sur l'indication clinique et l'état hématologique du patient.

3.2.8 Association entre les antécédents familiaux et la présence d'inhibiteurs

Notre étude a exploré la relation entre les antécédents familiaux d'hémophilie compliquée d'inhibiteurs et le développement d'inhibiteurs chez les patients hémophiles.

Dans notre série, la fréquence des inhibiteurs chez les patients présentant des antécédents familiaux d'inhibiteurs était de 17,5%, contre 15,6% chez ceux sans antécédents familiaux, avec une valeur p à 0,83, indiquant l'absence de différence statistiquement significative.

Cette observation s'accorde avec plusieurs études majeures. Notamment, Gouw et al. (2007), dans leur large cohorte multicentrique (CANAL), ont montré qu'après ajustement multivarié, les antécédents familiaux n'étaient pas associés de manière indépendante au risque d'inhibiteur, bien qu'un léger sur-risque ait été observé en analyse univariée.

Dans cette même étude, le facteur déterminant restait le type de mutation génétique du gène du facteur VIII. Gouw et van den Berg (2009), dans une revue systématique, soulignent également l'impact limité de l'histoire familiale dans la population générale, en raison de la prépondérance des facteurs génétiques propres au patient

Astermark et al., 2001, Suède ont rapporté des résultats significativement différents des nôtres dans le cadre du Malmö International Brother Study (MIBS). Cette étude de registre internationale impliquant 460 familles a montré que le risque de développement d'inhibiteurs dans les familles avec antécédents d'inhibiteurs était de 48%, comparativement à 15% dans les familles sans antécédents connus [435]. Le risque relatif calculé était de 3,2 (IC 95% : 2,1-4,9), suggérant une forte association entre les antécédents familiaux et le développement d'inhibiteurs. La concordance globale dans les familles avec hémophilie A sévère a été estimée à 78,3% (195/249), un taux significativement plus élevé que celui attendu statistiquement [435].

Une étude jordanienne plus récente a corroboré ces résultats. Oudat et al., 2020, Jordanie ont observé que 30% des patients positifs aux inhibiteurs appartenaient à des familles où l'hémophilie A sévère touchait deux frères, établissant une association statistiquement significative ($p < 0,05$) entre le développement d'inhibiteurs et l'histoire familiale d'inhibiteurs [412].

Santagostino et al., 2005, Italie ont mené une étude cas-témoins portant sur 108 enfants atteints d'hémophilie A, exclusivement traités avec du facteur VIII recombinant.

Ils ont observé que les antécédents familiaux d'inhibiteurs étaient significativement plus fréquents chez les cas que chez les témoins (20% contre 2%, $p = 0,001$) [430].

Cette étude a également montré que les mutations nulles dans le gène du facteur VIII étaient plus fréquentes chez les patients développant des inhibiteurs (83% contre 64%, $p = 0,04$) [430].

Dans une étude de stratification des risques, Avest et al., 2008, Pays-Bas ont développé un score prédictif incluant les antécédents familiaux positifs comme l'un des facteurs de risque majeurs pour le développement d'inhibiteurs [436].

Ce score a démontré une bonne capacité discriminative, suggérant l'importance des antécédents familiaux dans l'évaluation du risque.

Astermark et al., 2005, Étude internationale ont examiné spécifiquement les défauts génétiques et le développement d'inhibiteurs chez des frères atteints d'hémophilie A sévère. Ils ont rapporté un taux de concordance impressionnant de 69,9% au sein des familles, indiquant que soit tous les frères, soit aucun d'entre eux développaient des inhibiteurs.

Plus remarquable encore, dans 72% des familles concordantes avec inhibiteurs, l'inhibiteur était également du même type (haut ou bas répondeur [\[437\]](#)).

La divergence entre nos résultats (absence d'association significative) et ceux de la littérature internationale peut s'expliquer par plusieurs facteurs :

Taille et caractéristiques de l'échantillon : le nombre limité de patients avec antécédents familiaux d'inhibiteurs, réduisant ainsi la puissance statistique nécessaire pour détecter une différence significative. La distribution des sévérités de l'hémophilie dans notre population pourrait également différer de celle des études citées.

Facteurs génétiques : Plusieurs études ont souligné l'importance des mutations génétiques dans le développement d'inhibiteurs. Santagostino et al., 2005, Italie ont observé que les mutations nulles dans le gène du facteur VIII étaient significativement plus fréquentes chez les patients développant des inhibiteurs. Notre étude n'a peut-être pas stratifié les patients selon leur profil génétique, ce qui pourrait avoir masqué l'association entre antécédents familiaux et développement d'inhibiteurs.[\[430\]](#)

Définition des "antécédents familiaux" : La définition précise des "antécédents familiaux d'inhibiteurs" peut varier entre les études. Certaines considèrent uniquement les frères, d'autres incluent des membres plus éloignés de la famille. Cette hétérogénéité dans la définition pourrait contribuer aux différences observées.

Malgré l'absence d'association significative dans notre étude, les données probantes de la littérature suggèrent fortement une prédisposition familiale au développement d'inhibiteurs.

Bien que notre étude n'ait pas démontré d'association statistiquement significative entre les antécédents familiaux et le développement d'inhibiteurs, la majorité des études internationales suggère une forte association.

Cette divergence souligne la complexité multifactorielle du développement d'inhibiteurs dans l'hémophilie A, impliquant une interaction entre facteurs génétiques et environnementaux. Une approche prudente de surveillance accrue pour les patients avec antécédents familiaux d'inhibiteurs reste justifiée dans la pratique clinique, malgré nos résultats.

3.2.9 Association entre les anomalies génétiques et inhibiteur

L'absence d'inhibiteurs chez nos patients porteurs de l'Inv22 s'inscrit dans un contexte de grande hétérogénéité des résultats publiés. La littérature scientifique révèle des conclusions contradictoires concernant cette association :

Sherief et al. (2020, Égypte) ont identifié une association significative entre l'Inv22 et les inhibiteurs, avec 37 % de prévalence chez les porteurs de la mutation et un risque quadruplé (OR 4,3 ; IC 95 % 1,6–11,9). Cette corrélation s'expliquerait par l'exposition précoce à des concentrés de FVIII recombinants, plus immunogènes selon les auteurs [400].

À l'inverse, Abu Arra et al. (2020, Palestine) ont rapporté une prévalence d'inhibiteurs de 45,5 % chez les porteurs de l'Inv22, mais sans lien statistique ($p=0,53$), soulignant le rôle potentiel de polymorphismes HLA non analysés [438].

En Asie, Ashfaq et al. (2022, Pakistan) n'ont détecté aucun lien significatif ($p=0,443$), avec seulement 7,1 % de porteurs d'Inv22 développant des inhibiteurs [439]. Une étude irakienne récente (2023) a corroboré ces résultats, montrant une prévalence légèrement supérieure chez les porteurs (39 % vs 28 % ; OR 1,65 ; $p=0,361$), mais attribuant cette différence à des biais de sélection [440].

Au Mexique, Luna-Záizar et al. (2018) ont estimé un risque modéré (15 % ; IC 10–19 %), suggérant une interaction entre l'Inv22 et des variants génétiques autochtones [399].

En Europe, les données divergent également. Une étude roumaine (2023) portant sur 156 patients a montré que l'Inv22 ne constituait pas un facteur de risque majeur, contrairement à l'inversion de l'intron 1 (OR élevé non précisé) [441]. Gouw et al. (2012, Méta-analyse internationale) ont hiérarchisé les risques selon le type de mutation : les grandes délétions présentent un risque triplé comparé à l'Inv22 (OR 3,6 ; IC 2,3–5,7), tandis que les mutations faux-sens réduisent le risque de 70 % (OR 0,3 ; IC 0,2–0,4) [442].

Cette analyse inclut des données japonaises (Schwaab et al., 1995) où 22,8 % des porteurs d'Inv22 ont développé des inhibiteurs, sans différence significative avec les non-porteurs [443].

Au Moyen-Orient, une étude iranienne (Roozafzay et al., 2013) a détecté des inhibiteurs chez 12 % des porteurs d'Inv22, liant ce risque à des traitements intermittents [444]. En France, Rothschild et al. (1998) ont observé une prévalence de 28 % chez les porteurs, avec un échec fréquent des protocoles de tolérance immunitaire [445]. Ces résultats contrastent avec ceux d'une cohorte polonaise (2005), où le type de concentré (cryoprécipité vs recombinant) modulait le risque [446].

La variabilité interpopulationnelle pourrait s'expliquer par des facteurs génétiques modificateurs. Pandey et al. (2013) ont proposé que l'Inv22 induise une tolérance partielle via la production de deux ARNm codant des fragments non sécrétés du FVIII [447]. Cependant, Abu Arra et al. (2020) postulent que certains haplotypes HLA atténueraient la réponse immune [438].

Les divergences pourraient également refléter des disparités d'accès aux traitements. En Inde, Ghosh et al. (2013) [448] ont noté que les inhibiteurs transitoires étaient sous-détectés en raison de traitements irréguliers. À l'inverse, au Japon (2004) [449], l'utilisation systématique de facteurs plasmiqes a été associée à une prévalence plus faible (12 %).

Les divergences pourraient également refléter des disparités d'accès aux traitements. En Inde, Ghosh et al. (2001) ont observé que 50% des inhibiteurs étaient asymptomatiques, avec un suivi irrégulier conduisant à une sous-détection potentielle [448].

Plusieurs mécanismes pourraient expliquer l'absence d'inhibiteurs chez nos patients porteurs de l'Inv22 :

Tolérance immunologique partielle : Pandey et al. (2013) ont suggéré que les individus avec Inv22 pourraient produire deux ARNm contenant des exons F8 qui, ensemble, expriment la séquence d'acides aminés primaire entière du FVIII sous forme de deux chaînes polypeptidiques non sécrétées, contribuant potentiellement à une tolérance partielle au FVIII exogène [447].

Facteurs génétiques modificateurs : Des études récentes, dont une large étude cas-témoins nord-américaine, indiquent que certains allèles HLA modulent le risque d'inhibiteurs. L'allèle **HLA-DPB102:02** augmente significativement le risque (OR = 16,5), tandis que DRB1*04:07 (OR = 0,17) et DRB1*11:04 (OR = 0,18) sont associés à une protection."* [\[450\]](#)

Nos résultats, bien que préliminaires, s'inscrivent dans un contexte scientifique montrant une relation complexe entre l'Inv22 et le développement d'inhibiteurs. L'absence d'inhibiteurs chez nos trois patients porteurs de l'Inv22 suggère que cette mutation seule pourrait ne pas être un facteur prédictif suffisant.

Des études à plus grande échelle et intégrant une analyse génétique plus approfondie seront nécessaires pour clarifier cette association et améliorer la prise en charge personnalisée des patients.

3.2.10 Association entre le traitement et la présence d'inhibiteurs

Notre étude a permis d'identifier plusieurs facteurs de traitement significativement associés au développement d'inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie. Cette discussion vise à mettre en perspective nos résultats avec la littérature scientifique existante sur ce sujet crucial dans la prise en charge de l'hémophilie.

Notre étude a montré que l'âge précoce du début de traitement est significativement associé à l'apparition des inhibiteurs, avec un risque multiplié par 10 chez les patients traités entre 1 et 6 mois par rapport à ceux traités après 12 mois. Ce résultat est en concordance avec plusieurs études antérieures.

Van der Bom et al., 2003, Pays-Bas ont rapporté dans leur étude de cohorte que l'incidence cumulative d'inhibiteurs diminuait progressivement avec l'augmentation de l'âge à la première exposition au facteur VIII, passant de 34% (IC 95% : 7-61%) chez les patients traités avant 6 mois à 0% chez ceux traités après 18 mois (p pour tendance = 0,03) [\[451\]](#).

Cette tendance a également été confirmée par Lorenzo et al., 2001, Espagne qui ont observé une incidence d'inhibiteurs de 41% (IC 95% : 22-67%) chez les patients traités avant 6 mois, contre seulement 12% (IC 95% : 4-34%) chez ceux traités après l'âge d'un an (p = 0,03) [\[181\]](#). La cohorte CANAL, étudiée par Gouw et al., 2007, Pays-Bas, a également démontré cette relation, avec une incidence d'inhibiteurs de 41% chez les patients recevant leur premier traitement dans le premier mois de vie, contre 18% chez ceux traités après 18 mois [\[210\]](#).

Cependant, cette étude a suggéré que cette association pourrait être largement expliquée par l'intensité du traitement plutôt que par l'âge lui-même, une nuance importante à considérer.

Notre observation concernant le délai entre le diagnostic et le début du traitement (risque accru lorsque ce délai est inférieur à six mois) constitue un apport original, peu exploré dans la littérature actuelle. Cette association pourrait suggérer que le système immunitaire nécessite un certain temps d'adaptation après le diagnostic pour réduire le risque de développer des inhibiteurs.

L'analyse post-hoc de Carcao et al., 2024 (essai PUPs A-LONG) révèle que les patients porteurs de mutations nulles du gène F8 ont un risque accru de développer des inhibiteurs à haut titre, indépendamment de l'âge de première exposition [452]. Cependant, un délai de plus de 6 mois entre le diagnostic et l'initiation du traitement reste associé à une réduction de 40 % du risque [452]. Ces résultats plaident pour une stratégie personnalisée intégrant le profil génétique et le calendrier thérapeutique.

Nos résultats démontrent que les patients traités avec des concentrés recombinants avaient 7,5 fois plus de risque de développer des inhibiteurs que ceux traités par des dérivés plasmatiques. Ce constat majeur est soutenu par plusieurs études récentes.

L'étude SIPPET (Peyvandi et al., 2016, Italie), premier essai randomisé à grande échelle sur ce sujet, a démontré que les patients précédemment non traités (PUPs) recevant des concentrés de facteur VIII recombinants présentaient un taux d'inhibiteurs significativement plus élevé (44,5%, IC 95% : 34,7-54,3%) que ceux recevant des produits dérivés du plasma (26,8%, IC 95% : 18,4-35,2%). Le hazard ratio ajusté était de 1,87 (IC 95% : 1,17-2,96), ce qui est cohérent avec nos résultats, bien que notre risque relatif soit plus élevé [416].

Cette tendance est également corroborée par des méta-analyses. Franchini et al., 2013, Italie ont rapporté dans leur revue systématique une incidence d'inhibiteurs de 29% (IC 95% : 26-32%) avec des produits recombinants contre 23% (IC 95% : 15-33%) avec des produits dérivés du plasma [420]. De même, Iorio et al., 2010 ont observé des taux de 27,4% (IC 95% : 23,6-31,5%) et 14,3% (IC 95% : 10,4-19,4%) respectivement [453].

L'étude de Gouw et al., 2013, Pays-Bas/Royaume-Uni a apporté une précision supplémentaire en identifiant que les produits recombinants de seconde génération présentaient un risque accru (hazard ratio ajusté 1,60; IC 95% : 1,08-2,37) par rapport aux produits de troisième génération [454]. Cette distinction entre générations de produits pourrait expliquer en partie la variabilité des résultats observés entre différentes études.

Une méta-analyse récente (Volkers et al., 2019) confirme que les concentrés recombinants de troisième génération présentent un risque d'inhibiteurs inférieur comparés aux produits de deuxième génération [455].

L'étude PUPs A-LONG ((Königs et al., 2022)) rapporte que l'utilisation de rFVIII^h entraîne une incidence d'inhibiteurs de 31,1%, dont 15,6% à haut titre [456]. Ces données soulignent l'importance de la génération du produit recombinant dans l'immunogénicité.

Notre analyse a révélé que la prophylaxie était associée à un risque significativement réduit de développement d'inhibiteurs par rapport au traitement à la demande. Cette observation s'aligne avec plusieurs études importantes.

Gouw et al., 2007, Pays-Bas ont rapporté dans l'étude CANAL que la prophylaxie régulière était associée à une réduction de 60% du risque d'inhibiteurs comparé au traitement à la demande (RR 0,4; IC 95% : 0,2-0,8) [210].

Cette protection significative a également été observée par Santagostino et al., 2005, Italie qui ont noté un odds ratio ajusté de 0,2 (IC 95% : 0,06-0,9) en faveur de la prophylaxie [430].

Une étude particulièrement frappante de Ettingshausen et al., 2004, Allemagne a démontré qu'aucun patient recevant une prophylaxie précoce (commencée à l'âge d'un an) n'a développé d'inhibiteurs persistants, contre 42% des patients recevant un traitement à la demande ou une prophylaxie tardive ($p = 0,002$) [457]. De même, l'étude pilote de Kurnik et al., 2010, Allemagne a rapporté que seulement 1 patient sur 26 (4%) suivant un nouveau régime prophylactique à faible dose a développé des inhibiteurs, contre 14 sur 30 (54%) suivant un régime standard ($p = 0,0003$) [458].

L'essai HAVEN 7 (2024) observe une incidence d'inhibiteurs de 3,6 % sous émocizumab [459], tandis que la cohorte CANAL associe une prophylaxie précoce à un risque réduit d'inhibiteurs [210], validant les recommandations de la FMH.

Ces résultats suggèrent qu'un régime prophylactique pourrait non seulement réduire les saignements et préserver la fonction articulaire, mais également diminuer le risque de développement d'inhibiteurs, représentant ainsi un double bénéfice pour les patients.

3.2.11 Intensité du Traitement et Autres Facteurs de Risque

Bien que notre étude se soit concentrée sur l'âge, le type de produit et le mode d'administration, la littérature souligne l'importance de l'intensité du traitement comme facteur de risque indépendant.

Gouw et al., 2013, Europe (étude RODIN) ont identifié que le traitement intensif était associé à un risque accru d'inhibiteurs (hazard ratio ajusté 2,3; IC 95% : 1,0-4,8) [197]. De même, Marcucci et al., 2015, International ont observé un risque 2,9 fois plus élevé (IC 95% : 2,0-4,2) avec les traitements intensifs [460].

Les interventions chirurgicales ont également été identifiées comme facteurs de risque significatifs par Gouw et al., 2007, Pays-Bas, avec un risque relatif de 3,7 (IC 95% : 2,0-7,1) [424]. Ces observations suggèrent que l'exposition intensive au facteur VIII peut représenter une "zone de danger immunologique" pour le développement d'inhibiteurs.

Les facteurs génétiques jouent également un rôle crucial, notamment les mutations nulles du gène F8, comme l'ont souligné Santagostino et al., 2005, Italie [430] et Gouw et al., 2013, Europe [454]. Ces facteurs génétiques pourraient interagir avec les facteurs liés au traitement pour moduler le risque global d'inhibiteurs.

L'analyse met en évidence une variabilité marquée de la présence d'inhibiteurs selon le traitement suivi. Les patients recevant des traitements à la demande, notamment NOVOseven, Feiba, et les concentrés de facteur VIII, présentent une fréquence plus élevée d'inhibiteurs.

À l'inverse, les schémas prophylactiques, en particulier ceux à base de FIX ou de Kogenate, sont majoritairement associés à l'absence d'inhibiteurs. La valeur $p \leq 0,00$ indique une association statistiquement significative entre le type de traitement et la présence d'inhibiteurs, suggérant un lien potentiel entre la stratégie thérapeutique et le développement

Nos résultats, en accord avec la littérature, suggèrent plusieurs considérations cliniques importantes :

1. L'initiation du traitement devrait être soigneusement planifiée, en tenant compte de l'âge du patient et du délai depuis le diagnostic. Si possible, l'exposition intensive précoce devrait être évitée, sauf nécessité clinique.
2. Le choix du type de concentré de facteur mérite une attention particulière. Les produits dérivés du plasma, particulièrement ceux contenant du facteur von Willebrand, pourraient être préférables pour les patients précédemment non traités présentant un risque élevé d'inhibiteurs.
3. Les régimes prophylactiques, idéalement à faible dose et fréquence régulière, pourraient offrir une protection contre le développement d'inhibiteurs tout en assurant le bénéfice clinique de prévention des saignements.
4. L'intensité du traitement devrait être minimisée lorsque possible, particulièrement durant les premières expositions au facteur VIII.

Ces recommandations doivent toutefois être équilibrées avec la nécessité de contrôler efficacement les saignements et de prévenir les complications à long terme de l'hémophilie.

Notre étude confirme l'importance de trois facteurs majeurs liés au traitement dans le développement d'inhibiteurs chez les patients hémophiles: l'âge précoce du début de traitement, l'utilisation de concentrés recombinants et le mode d'administration à la demande (par opposition à la prophylaxie). Ces observations s'alignent globalement avec les données de la littérature internationale, tout en apportant des éléments nouveaux concernant le délai entre diagnostic et traitement.

Ces résultats soulignent la nécessité d'une approche personnalisée du traitement de l'hémophilie, prenant en compte le profil de risque individuel de chaque patient.

Des études prospectives supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes immunologiques sous-jacents à ces associations et pour développer des stratégies thérapeutiques optimisées visant à minimiser le risque d'inhibiteurs tout en maximisant l'efficacité clinique du traitement.

3.3 Discussion des facteurs de risque indépendamment associés avec le développement des d'inhibiteurs

Cette analyse, centrée sur la survenue des inhibiteurs chez des patients hémophiles, se positionne dans la lignée des recherches antérieures en identifiant des facteurs de risque et en proposant un score prédictif. Les résultats univariés ont mis en évidence cinq variables potentiellement associées au développement d'inhibiteurs : la sévérité de la maladie, l'âge au moment du diagnostic, l'âge au début du traitement, le délai diagnostic-traitement et le type de concentré (plasma-dérivé vs recombinant).

La régression logistique multivariée confirme deux facteurs de risque indépendants pour le développement d'inhibiteurs : le type de concentré recombinant et un âge de début de traitement précoce (< 6 mois). La formalisation d'un score prédictif basé sur ces variables offre une piste pour personnaliser la prise en charge des patients hémophiles et prévenir l'apparition des anticorps neutralisants.

Plusieurs études de cohorte ont exploré des facteurs similaires. Le *SIPPET* a démontré un risque accru d'inhibiteurs avec les concentrés recombinants comparés aux produits plasma-dérivés ($RR \approx 1,87$) et une incidence plus élevée chez les nourrissons traités tôt.

Le *RODIN* et l'étude *CANAL* ont souligné l'importance de l'âge au premier traitement et de l'intensité de la thérapie (pics de dose) comme déterminants indépendants de l'apparition d'inhibiteurs [461]. Notre analyse univariée corrobore ces constats : un début de traitement précoce (<6 mois) et l'utilisation de concentrés recombinants sont significativement associés à la formation d'anticorps neutralisants ($p=0,004$ et $p=0,006$ respectivement).

L'âge au diagnostic et le délai entre diagnostic et traitement, moins souvent rapportés, ont été identifiés comme facteurs de risque dans d'autres cohortes.

Par exemple, une étude multicentrique a trouvé que retarder le traitement après le diagnostic diminuait le risque d'inhibiteurs, probablement en réduisant l'exposition précoce du système immunitaire au FVIII exogène [462].

Dans le modèle de régression logistique multivariée, seuls deux facteurs sont restés significatifs

- **Type de concentré (recombinant)** : OR ajusté = 7,72 (CI 95 % : 1,4–43,7, $p=0,02$), soit un risque multiplié par 7,7 comparé aux concentrés plasma-dérivés.
- **Age de début de traitement < 6 mois** : OR ajusté = 10,37 (CI 95 % : 1,6–64,3, $p=0,01$), soit un risque multiplié par 10,4 chez les nourrissons (Tableau 1).

La variable de modalité de traitement (prophylaxie vs à la demande) n'a pas atteint le seuil de signification ($p=0,2$), suggérant que ce paramètre joue un rôle secondaire comparé aux deux facteurs retenus dans le modèle.

Développement et mise en œuvre d'un score

La construction d'un score prédictif à partir de ces deux variables permettrait de stratifier le risque dès l'instauration du traitement. En reprenant l'approche du score de ter Avest et al. (2008), on pourrait attribuer :

- 2 points pour l'utilisation de concentré recombinant
- 3 points pour un début de traitement avant 6 mois

Un seuil de score ≥ 3 pourrait identifier les patients à haut risque d'inhibiteurs, justifiant une surveillance accrue et l'adaptation du protocole thérapeutique (choix de concentré, délai de démarrage, schéma de prophylaxie).

Les limites concernent la taille d'échantillon et l'absence de validation externe du modèle. Des études prospectives, idéalement multicentriques et incluant les mutations du gène F8 et les polymorphismes immunorégulateurs, sont nécessaires pour affiner la performance prédictive (calibration, AUC) et ajuster les coefficients du score.

Enfin, l'intégration de données biologiques (anticorps non neutralisants prétraitement, profil transcriptomique) pourrait renforcer le modèle, comme suggéré par des analyses transcriptomiques récentes mettant en lumière le rôle des réponses de l'immunité adaptative dans la survenue des inhibiteurs [463].

3.4 Difficultés pratiques et limites de l'étude

Au cours de cette étude, plusieurs obstacles et défis pratiques ont marqué le déroulement de la recherche, reflétant les réalités terrain du travail scientifique en contexte algérien.

La réalisation d'une étude diagnostique et moléculaire complète sur les inhibiteurs d'hémophilie exige un plateau technique de haut niveau, particulièrement pour les analyses de génotypage du gène FAH. Notre centre, bien qu'équipé de l'analyseur d'hémostase STA Compact MAX 3 pour les tests de coagulation, a dû faire face à une contrainte majeure concernant les techniques de biologie moléculaire avancées. Le génotypage du gène F8 par détection des inversions d'intron 22 et intron 1, mutations génétiques majeures associées à la formation d'inhibiteurs, nécessite des réactifs spécifiques (amorces PCR-SSP validées, enzymes de restriction haute-fidélité, kits commerciaux standardisés) dont le coût est extrêmement onéreux.

Ces réactifs, importés de fournisseurs internationaux spécialisés, représentent un investissement financier considérable par patient analysé, rendant impossible une analyse systématique de l'ensemble de la cohorte dans un contexte de ressources limitées. Cette limitation financière nous a contraints à restreindre l'analyse génétique à une sous-population sélectionnée, expliquant le nombre faible de patients ayant bénéficié d'étude génétique.

Une autre difficulté technique majeure a concerné la mise en place et la standardisation de la technique LD-PCR (Long Distance-PCR), essentielle pour détecter les grandes délétions et réarrangements du gène F8 non identifiables par PCR-SSP seule. La mise en œuvre de cette technique requiert une optimisation méthodologique rigoureuse, avec validation préalable des conditions de réaction (température d'hybridation, concentration en magnésium, fidélité de la Taq polymérase haute-fidélité), la conception de paires d'amorces spécifiques couvrant différents segments du gène F8, et l'interprétation correcte des profils d'amplification.

Malgré ces obstacles, l'étude a pu se dérouler et produire des résultats informatifs pour le contexte local. Les effectifs réduits et la puissance statistique limitée impliquent que certaines associations potentielles (comme avec le génotype F8) n'ont pu être détectées, et la performance du score prédictif développé (AUC corrigée 0,499) reflète en partie ces contraintes, justifiant le besoin d'une validation externe sur une cohorte indépendante plus importante avant toute application clinique. Néanmoins, notre étude fournit une description détaillée de la situation locale, des taux d'incidence et de prévalence documentés, et met en évidence des facteurs de risque pertinents pour la population étudiée.

RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES

Recommandations

Renforcement du diagnostic précoce et du dépistage génétique

- Mettre en place un programme national de dépistage précoce de l'hémophilie, incluant le diagnostic moléculaire systématique pour les formes sévères et les cas familiaux complexes, afin d'identifier rapidement les patients à risque de développer des inhibiteurs et d'orienter la prise en charge.
- Sensibiliser les professionnels de santé à l'importance du diagnostic précoce et du conseil génétique, notamment dans les régions à forte consanguinité, pour réduire la morbidité liée aux complications hémorragiques.

Individualisation de la prise en charge thérapeutique

- Adapter les schémas thérapeutiques en fonction du profil de risque génétique et clinique de chaque patient, en privilégiant la prophylaxie primaire dès le plus jeune âge, surtout chez les patients porteurs de mutations majeures du gène F8 ou ayant des antécédents familiaux d'inhibiteurs.
- Préférer l'utilisation de concentrés recombinants de facteur VIII ou IX, lorsque cela est possible, pour réduire le risque d'immunisation, et éviter les changements fréquents de produits qui constituent un facteur de risque d'apparition d'inhibiteurs.

Surveillance rapprochée et suivi multidisciplinaire

- Instaurer un suivi biologique régulier, incluant la recherche systématique d'inhibiteurs après chaque exposition au traitement substitutif, particulièrement durant les 50 premiers jours d'exposition.
- Développer des centres de référence multidisciplinaires pour l'hémophilie, dotés de moyens diagnostiques avancés (tests de Bethesda, dosage chromogénique, analyse moléculaire), afin d'assurer une prise en charge optimale et homogène sur le territoire national.

Optimisation de la prévention et de la gestion des inhibiteurs

- Mettre en œuvre des protocoles nationaux actualisés pour la prévention et la prise en charge des inhibiteurs, incluant des stratégies d'induction de tolérance immune (ITI) adaptées aux ressources et aux spécificités de la population algérienne.
- Promouvoir l'accès aux nouvelles thérapeutiques (agents de rééquilibrage hémostatique, anticorps bispécifiques comme l'émicizumab, thérapie génique) pour les patients réfractaires ou présentant des inhibiteurs persistants.

Renforcement de l'éducation thérapeutique et du soutien aux familles

- Développer des programmes d'éducation thérapeutique du patient et de sa famille, axés sur la reconnaissance précoce des complications, l'observance du traitement et la prévention des situations à risque.
- Encourager la création d'associations de patients et de réseaux de soutien pour améliorer la qualité de vie et l'intégration sociale des hémophiles.

Amélioration de l'accès aux soins et équité territoriale

- Garantir l'approvisionnement régulier en produits de substitution et en traitements innovants, en réduisant les disparités régionales d'accès aux soins¹.
- Mettre en place un registre national de l'hémophilie et des inhibiteurs pour assurer un suivi épidémiologique précis et orienter les politiques de santé publique.

Perspectives**Développement d'un score prédictif personnalisé**

- Finaliser et valider un score prédictif de développement des inhibiteurs, intégrant les variables génétiques, cliniques et thérapeutiques identifiées dans cette étude, afin de stratifier les patients selon leur risque et d'adapter les stratégies de prévention.

Recherche translationnelle et innovation thérapeutique

- Encourager la recherche sur les facteurs immunogénétiques spécifiques à la population algérienne, pour mieux comprendre les mécanismes de l'immunisation et développer des approches personnalisées de tolérance immune.
- Participer à des essais cliniques multicentriques sur les nouvelles molécules (anticorps anti-TFPI, agents de rééquilibrage, thérapie génique) pour offrir aux patients un accès précoce à l'innovation thérapeutique.

Renforcement de la coopération nationale et internationale

- Développer des collaborations avec des centres de référence internationaux et des réseaux de recherche pour l'hémophilie, afin de mutualiser les données, harmoniser les pratiques et bénéficier des avancées scientifiques récentes.

Évaluation médico-économique et politique de santé

- Réaliser des études médico-économiques pour évaluer le coût global de la prise en charge des inhibiteurs et l'impact des nouvelles stratégies thérapeutiques sur la qualité de vie des patients et le système de santé¹.
- Adapter les politiques de remboursement et de financement des traitements innovants en fonction des résultats de ces évaluations.

Sensibilisation et formation continue

- Renforcer la formation continue des professionnels de santé sur l'hémophilie, les inhibiteurs et les avancées thérapeutiques, pour garantir une prise en charge actualisée et fondée sur les recommandations internationales.

CONCLUSION

Notre étude menée à Annaba met en évidence la complexité clinique, biologique et génétique de l'hémophilie, avec un profil épidémiologique régional marqué par un ratio HA/HB distinctif et une prédominance des formes sévères d'hémophilie A. Le recours à une approche diagnostique exhaustive, incluant le dosage différentiel FVIII/FIX, la méthode chromogénique et l'exclusion systématique de la maladie de Willebrand, a permis d'affiner la classification des formes modérées et mineures et de garantir une prise en charge optimale adaptée au contexte local.

La fréquence élevée des inhibiteurs retrouvée chez les hémophiles A (23,1%) essentiellement des formes persistantes—et le fait qu'aucun cas n'a été relevé parmi les hémophiles B, s'inscrivent dans les tendances mondiales et illustrent la double influence des facteurs génétiques régionaux et des pratiques thérapeutiques. Les analyses multivariées identifient l'instauration précoce du traitement (< 6 mois) et l'utilisation de concentrés recombinants comme principaux facteurs de risque indépendants pour le développement d'inhibiteurs, ce qui conforte la nécessité d'individualiser le calendrier thérapeutique et le choix du concentré selon le profil immunologique et familial du patient.

Sur le plan thérapeutique, nos résultats montrent une supériorité clinique et pharmacocinétique des concentrés plasma-dérivés en termes de contrôle des saignements, de réduction du risque d'inhibiteur et de préservation articulaire, plaçant pour leur utilisation préférentielle dans les populations à haut risque, notamment les patients non préalablement exposés. Par ailleurs, l'adoption de la prophylaxie régulière, malgré ses contraintes économiques dans notre contexte, se confirme comme la stratégie la plus protectrice face aux complications hémorragiques et orthopédiques ; il reste donc indispensable de promouvoir son accessibilité, y compris à travers des schémas adaptés à faibles doses dans les régions à ressources limitées.

Les paramètres épidémiologiques, comme la jeunesse relative de la cohorte, la proportion élevée d'antécédents familiaux et la prévalence de la consanguinité dans l'hémophilie B,

doivent être davantage explorés via des études multicentriques nationales et l'intégration systématique de l'étude génétique, tant pour optimiser la stratégie de dépistage que pour adapter les recommandations thérapeutiques et vaccinales.

En définitive, l'évolution de la prise en charge algérienne de l'hémophilie, grâce au renforcement des registres, au diagnostic moléculaire et à l'élargissement de l'accès aux traitements innovants, ouvre des perspectives majeures pour le pronostic des patients. Une médicalisation de proximité, associée à une individualisation thérapeutique fondée sur les profils de risque—immunogène, génotypique et socio-économique—établit désormais le standard d'un accompagnement moderne de l'hémophilie dans notre région. Le développement d'options thérapeutiques émergentes, telles que les anticorps monoclonaux ou les facteurs à demi-vie prolongée, constitue le prochain défi pour garantir à chaque patient hémophile en Algérie un accès équitable à la prévention des complications et à l'amélioration de la qualité de vie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Abdesslam A: **Évaluation de dosage par méthode chromogénique du Facteur VIII chez la population hémophile A de Tlemcen.** Université Aboubakr Belkaïd – Tlemcen; 2021.
2. Mehadjiba R, Mekhzoumi YH: **Etude des facteurs de risque du développement des inhibiteurs chez les hémophiles A sévères au CHU de Blida.** Université Saad Dahlab Blida 1; 2017.
3. Gitschier J, Wood WI, Goralka TM, Wion KL, Chen EY, Eaton DH, Vehar GA, Capon DJ, Lawn RM: **Characterization of the human factor VIII gene.** *Nature* 1984, **312**(5992):326–330.
4. Poustka A, Dietrich A, Langenstein G, Toniolo D, Warren ST, Lehrach H: **Physical map of human Xq27-qter: localizing the region of the fragile X mutation.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1991, **88**(19):8302–8306.
5. Thompson AR: **Structure and function of the factor VIII gene and protein.** *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2003, **29**(1):11–22.
6. Wed elbahar A, Satti MM, Mansoor MM: **Two novel mutations in six exons of factor VIII gene in sudanese patients with hemophilia A.** *International Journal of Advanced Research* 2016, **4**:1268–1274.
7. Peters MF, Ross CA: **Isolation of a 40-kDa Huntingtin-associated protein.** *J Biol Chem* 2001, **276**(5):3188–3194.
8. Naylor JA, Buck D, Green P, Williamson H, Bentley D, Giannelli F: **Investigation of the factor VIII intron 22 repeated region (int22h) and the associated inversion junctions.** *Hum Mol Genet* 1995, **4**(7):1217–1224.
9. Casaña P, Cabrera N, Cid AR, Haya S, Beneyto M, Espinós C, Cortina V, Dasí MA, Aznar JA: **Severe and moderate hemophilia A: identification of 38 new genetic alterations.** *Haematologica* 2008, **93**(7):1091–1094.
10. Castaldo G, D'Argenio V, Nardiello P, Zarrilli F, Sanna V, Rocino A, Coppola A, Di Minno G, Salvatore F: **Haemophilia A: Molecular insights.** *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2007, **45**(4):450–461.
11. Yoshitake S, Schach BG, Foster DC, Davie EW, Kurachi K: **Nucleotide sequence of the gene for human factor IX (antihemophilic factor B).** *Biochemistry* 1985, **24**(14):3736–3750.
12. Anson DS, Choo KH, Rees DJ, Giannelli F, Gould K, Huddleston JA, Brownlee GG: **The gene structure of human anti-haemophilic factor IX.** *The EMBO Journal* 1984, **3**(5):1053–1053.
13. Davies N, Austen DEG, Wilde MD, Darlington GJ, Brownlee GG: **Clotting factor IX levels in C/EBP alpha knockout mice.** *British journal of haematology* 1997, **99**(3):578–579.
14. Reijnen MJ, Sladek FM, Bertina RM, Reitsma PH: **Disruption of a binding site for hepatocyte nuclear factor 4 results in hemophilia B Leyden.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1992, **89**(14):6300–6303.
15. Funnell APW, Wilson MD, Ballester B, Mak KS, Burdach J, Magan N, Pearson RCM, Lemaigre FP, Stowell KM, Odom DT *et al*: **A CpG mutational hotspot in a ONECUT binding site accounts for the prevalent variant of hemophilia B Leyden.** *American journal of human genetics* 2013, **92**(3):460–467.
16. Funnell APW, Crossley M: **Hemophilia B Leyden and once mysterious cis-regulatory mutations.** *Trends in Genetics* 2014, **30**(1):18–23.
17. Schved J-F: **Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires.** *EMC - Hématologie* 2008, [13-021-B-10]
18. Hoyer LW: **The Factor VIII Complex: Structure and Function.** *Blood* 1981, **58**(1):1–13.

19. Lavigne-Lissalde G, Rothschild C, Pouplard C, Lapalud P, Gruel Y, Schved JF, Granier C: **Characteristics, mechanisms of action, and epitope mapping of anti-factor VIII antibodies.** *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 2009, **37**(2):67–79.
20. Trossaërt M: **Etude phénotypique et génotypique de patients hémophiles A modérés ou atténués avec anomalie qualitative : rapports structure / fonction du facteur VIII.** Thèse de Doctorat. Université de Nantes; 2008.
21. Pittman DD, Rakhe S, Bowley SR, Jasuja R, Barakat A, Murphy JE: **Hemostatic efficacy of marstacimab alone or in combination with bypassing agents in hemophilia plasmas and a mouse bleeding model.** *Research and practice in thrombosis and haemostasis* 2022, **6**(2).
22. Fijnvandraat K, Berntorp E, Ten Cate JW, Johnsson H, Peters M, Savidge G, Tengborn L, Spira J, Stahl C: **Recombinant, B-domain deleted factor VIII (r-VIII SQ): Pharmacokinetics and initial safety aspects in hemophilia A patients.** *Thrombosis and Haemostasis* 1997, **77**(2):298–302.
23. Toole JJ, Pittman DD, Orr EC, Murtha P, Wasley LC, Kaufman RJ: **A large region (approximately equal to 95 kDa) of human factor VIII is dispensable for in vitro procoagulant activity.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1986, **83**(16):5939–5939.
24. Kaufman RJ, Pipe SW: **Regulation of factor VIII expression and activity by Von Willebrand factor.** *Thrombosis and Haemostasis* 1999, **82**(2):201–208.
25. Pratt KP, Shen BW, Takeshima K, Davie EW, Fujikawat K, Stoddard BL: **Structure of the C2 domain of human factor VIII at 1.5 Å resolution.** *Nature* 1999 **402**:6760 1999, **402**(6760):439–442.
26. Pittman DD, Kaufman RJ: **Structure-function relationships of factor VIII elucidated through recombinant DNA technology.** *Thromb Haemost* 1989, **61**(2):161–165.
27. Hollestelle MJ, Thinnis T, Crain K, Stiko A, Kruijt JK, van Berkel TJ, Loskutoff DJ, van Mourik JA: **Tissue distribution of factor VIII gene expression in vivo--a closer look.** *Thromb Haemost* 2001, **86**(3):855–861.
28. Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ: **Haemophilias A and B.** *Lancet (London, England)* 2003, **361**(9371):1801–1809.
29. Vysotchin A, Medved LV, Ingham KC: **Domain structure and domain-domain interactions in human coagulation factor IX.** *Journal of Biological Chemistry* 1993, **268**(12):8436–8446.
30. Schmidt AE, Bajaj SP: **Structure-function relationships in factor IX and factor IXa.** *Trends Cardiovasc Med* 2003, **13**(1):39–45.
31. Liu J, Jonebring A, Hagström J, Nyström AC, Lövgren A: **Improved expression of recombinant human factor IX by co-expression of GGCX, VKOR and furin.** *Protein Journal* 2014, **33**(2):174–183.
32. Jacquemin M, Neyrinck A, Hermanns MI, Lavend'homme R, Rega F, Saint-Remy JM, Peerlinck K, Van Raemdonck D, Kirkpatrick CJ: **FVIII production by human lung microvascular endothelial cells.** *Blood* 2006, **108**(2):515–517.
33. Hollestelle MJ, Geertzen HGM, Straatsburg IH, van Gulik TM, van Mourik JA: **Factor VIII expression in liver disease.** *Thrombosis and Haemostasis* 2004, **91**(2):267–275.
34. Wion KL, Kelly D, Summerfield JA, Tuddenham EG, Lawn RM: **Distribution of factor VIII mRNA and antigen in human liver and other tissues.** *Nature* 1985, **317**(6039):726–729.
35. Arruda VR: **The search for the origin of factor VIII synthesis and its impact on therapeutic strategies for hemophilia A.** *Haematologica* 2015, **100**(7):849–850.
36. Pipe SW, Morris JA, Shah J, Kaufman RJ: **Differential interaction of coagulation factor VIII and factor V with protein chaperones calnexin and calreticulin.** *J Biol Chem* 1998, **273**(14):8537–8544.
37. Kaufman RJ, Pipe SW, Tagliavacca L, Swaroop M, Moussalli M: **Biosynthesis, assembly and secretion of coagulation factor VIII.** *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997, **8 Suppl 2**:S3–14.

38. Cunningham MA, Pipe SW, Zhang B, Hauri HP, Ginsburg D, Kaufman RJ: **LMAN1 is a molecular chaperone for the secretion of coagulation factor VIII.** *J Thromb Haemost* 2003, **1**(11):2360–2367.
39. Medzihradszky KF, Besman MJ, Burlingame AL: **Structural characterization of site-specific N-glycosylation of recombinant human factor VIII by reversed-phase high-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry.** *Anal Chem* 1997, **69**(19):3986–3994.
40. Pittman DD, Wang JH, Kaufman RJ: **Identification and functional importance of tyrosine sulfate residues within recombinant factor VIII.** *Biochemistry* 1992, **31**(13):3315–3325.
41. Kaufman RJ, Wasley LC, Dorner AJ: **Synthesis, processing, and secretion of recombinant human factor VIII expressed in mammalian cells.** *J Biol Chem* 1988, **263**(13):6352–6362.
42. Orlova NA, Kovnir SV, Vorobiev, II, Gabibov AG, Vorobiev AI: **Blood Clotting Factor VIII: From Evolution to Therapy.** *Acta Naturae* 2013, **5**(2):19–39.
43. Kiouptsi K, Reinhardt C: **Physiological Roles of the von Willebrand Factor-Factor VIII Interaction.** *Subcell Biochem* 2020, **94**:437–464.
44. Fortuna A: **Therapeutic Monitoring-Guided Dosing of Factor VIII in Hemophilia A: From Pharmacodynamics and Pharmacokinetics toward Precision Therapy.** *Bioequivalence & Bioavailability International Journal* 2023, **7**:1–29.
45. Kurachi S, Pantazatos DP, Kurachi K: **The carboxyl-terminal region of factor IX is essential for its secretion.** *Biochemistry* 1997, **36**(14):4337–4344.
46. Branchini A, Baroni M, Burini F, Puzzo F, Nicolosi F, Mari R, Gemmati D, Bernardi F, Pinotti M: **The carboxyl-terminal region is NOT essential for secreted and functional levels of coagulation factor X.** *J Thromb Haemost* 2015, **13**(8):1468–1474.
47. Branchini A, Rizzotto L, Mariani G, Napolitano M, Lapecorella M, Giansily-Blaizot M, Mari R, Canella A, Pinotti M, Bernardi F: **Natural and engineered carboxy-terminal variants: decreased secretion and gain-of-function result in asymptomatic coagulation factor VII deficiency.** *Haematologica* 2012, **97**(5):705–709.
48. Chavali S, Mahajan A, Ghosh S, Mondal B, Bharadwaj D: **Protein molecular function influences mutation rates in human genetic diseases with allelic heterogeneity.** *Biochem Biophys Res Commun* 2011, **412**(4):716–722.
49. Fay PJ: **Activation of factor VIII and mechanisms of cofactor action.** *Blood Rev* 2004, **18**(1):1–15.
50. Nogami K, Zhou Q, Wakabayashi H, Fay PJ: **Thrombin-catalyzed activation of factor VIII with His substituted for Arg372 at the P1 site.** *Blood* 2005, **105**(11):4362–4368.
51. Camire RM, Bos MH: **The molecular basis of factor V and VIII procofactor activation.** *J Thromb Haemost* 2009, **7**(12):1951–1961.
52. Fay PJ, Jenkins PV: **Mutating factor VIII: lessons from structure to function.** *Blood Rev* 2005, **19**(1):15–27.
53. Fay PJ, Smudzin TM: **Characterization of the interaction between the A2 subunit and A1/A3-C1-C2 dimer in human factor VIIIa.** *J Biol Chem* 1992, **267**(19):13246–13250.
54. Wakabayashi H, Varfaj F, Deangelis J, Fay PJ: **Generation of enhanced stability factor VIII variants by replacement of charged residues at the A2 domain interface.** *Blood* 2008, **112**(7):2761–2769.
55. Wakabayashi H, Fay PJ: **Identification of residues contributing to A2 domain-dependent structural stability in factor VIII and factor VIIIa.** *J Biol Chem* 2008, **283**(17):11645–11651.
56. Lenting PJ, van Mourik JA, Mertens K: **The Life Cycle of Coagulation Factor VIII in View of Its Structure and Function.** *Blood* 1998, **92**(11):3983–3996.
57. Fay PJ, Beattie TL, Regan LM, O'Brien LM, Kaufman RJ: **Model for the factor VIIIa-dependent decay of the intrinsic factor Xase. Role of subunit dissociation and factor IXa-catalyzed proteolysis.** *The Journal of biological chemistry* 1996, **271**(11):6027–6032.

58. Nogami K, Shima M, Matsumoto T, Nishiya K, Tanaka I, Yoshioka A: **Mechanisms of plasmin-catalyzed inactivation of factor VIII: a crucial role for proteolytic cleavage at Arg336 responsible for plasmin-catalyzed factor VIII inactivation.** *The Journal of biological chemistry* 2007, **282**(8):5287–5295.
59. Nogami K, Wakabayashi H, Fay PJ: **Mechanisms of Factor Xa-catalyzed Cleavage of the Factor VIIIa A1 Subunit Resulting in Cofactor Inactivation.** *Journal of Biological Chemistry* 2003, **278**(19):16502–16509.
60. Nogami K, Ogiwara K, Matsumoto T, Nishiya K, Takeyama M, Shima M: **Mechanisms of human neutrophil elastase-catalysed inactivation of factor VIII(a).** *Thrombosis and haemostasis* 2011, **105**(6):968–980.
61. Wang W, Wang YJ, Kelner DN: **Coagulation factor VIII: structure and stability.** *Int J Pharm* 2003, **259**(1-2):1–15.
62. Vadivel K, Bajaj SP: **Structural biology of factor VIIa/tissue factor initiated coagulation.** *Frontiers in bioscience (Landmark edition)* 2012, **17**(7):2476–2494.
63. Geng Y, Verhamme IM, Sun MF, Bajaj SP, Emsley J, Gailani D: **Analysis of the factor XI variant Arg184Gly suggests a structural basis for factor IX binding to factor XIa.** *J Thromb Haemost* 2013, **11**(7):1374–1384.
64. Gailani D, Geng Y, Verhamme I, Sun MF, Bajaj SP, Messer A, Emsley J: **The mechanism underlying activation of factor IX by factor XIa.** *Thrombosis research* 2014, **133** Suppl 1(0 1).
65. Bovenschen N, Herz J, Grimbergen JM, Lenting PJ, Havekes LM, Mertens K, van Vlijmen BJ: **Elevated plasma factor VIII in a mouse model of low-density lipoprotein receptor-related protein deficiency.** *Blood* 2003, **101**(10):3933–3939.
66. Lenting PJ, CJ VANS, Denis CV: **Clearance mechanisms of von Willebrand factor and factor VIII.** *J Thromb Haemost* 2007, **5**(7):1353–1360.
67. Lenting PJ, Christophe OD, Guéguen P: **The disappearing act of factor VIII.** *Haemophilia* 2010, **16**(102):6–15.
68. Pegon JN, Kurdi M, Casari C, Odouard S, Denis CV, Christophe OD, Lenting PJ: **Factor VIII and von Willebrand factor are ligands for the carbohydrate-receptor Siglec-5.** *Haematologica* 2012, **97**(12):1855–1855.
69. Bovenschen N, Mertens K, Hu L, Havekes LM, Van Vlijmen BJM: **LDL receptor cooperates with LDL receptor-related protein in regulating plasma levels of coagulation factor VIII in vivo.** *Blood* 2005, **106**(3):906–912.
70. Oldenburg J, Ananyeva NM, Saenko EL: **Molecular basis of haemophilia A.** *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2004, **10** Suppl 4(4):133–139.
71. Turecek PL, Johnsen JM, Pipe SW, O'Donnell JS: **Biological mechanisms underlying inter-individual variation in factor VIII clearance in haemophilia.** *Haemophilia* 2020, **26**(4):575–583.
72. Strickland DK, Medved L: **Low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP)-mediated clearance of activated blood coagulation co-factors and proteases: clearance mechanism or regulation?** *J Thromb Haemost* 2006, **4**(7):1484–1486.
73. Rohlena J, Kolkman JA, Boertjes RC, Mertens K, Lenting PJ: **Residues Phe342-Asn346 of activated coagulation factor IX contribute to the interaction with low density lipoprotein receptor-related protein.** *J Biol Chem* 2003, **278**(11):9394–9401.
74. Brooks AR, Sim D, Gritzan U, Patel C, Blasko E, Feldman RI, Tang L, Ho E, Zhao XY, Apeler H et al: **Glycoengineered factor IX variants with improved pharmacokinetics and subcutaneous efficacy.** *J Thromb Haemost* 2013, **11**(9):1699–1706.
75. Steen M, Heijnen L, Tans G, Rosing J: **The role of activated factor VIII in the tissue factor-induced activation of factor X by activated factor VII.** *J Thromb Haemost* 2004, **2**(9):1523–1531.

76. Mertens K, Celie PHN, Kolkman JA, Lenting PJ: **Factor VIII-factor IX interactions: Molecular sites involved in enzyme-cofactor complex assembly.** *Thrombosis and Haemostasis* 1999, **82**(2):209–217.
77. Brandstetter H, Bauer M, Huber R, Lollar P, Bode W: **X-ray structure of clotting factor IXa: active site and module structure related to Xase activity and hemophilia B.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995, **92**(21):9796–9800.
78. Mann KG, Butenas S, Brummel K: **The dynamics of thrombin formation.** *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2003, **23**(1):17–25.
79. Rawala-Sheikh R, Ahmad SS, Ashby B, Walsh PN: **Kinetics of coagulation factor X activation by platelet-bound factor IXa.** *Biochemistry* 1990, **29**(10):2606–2611.
80. Tanaka A, Fukutake K: **Hemophilia A.** *The New England journal of medicine* 1994, **330**(1):423–426.
81. Pierce GF: **Hemophilia A.** *The New England journal of medicine* 1994, **330**(22):1617–1617.
82. Cahill MR, Colvin BT: **Haemophilia.** *Postgraduate Medical Journal* 1997, **73**(858):201–206.
83. Ingram GI: **The history of haemophilia.** *J Clin Pathol* 1976, **29**(6):469–479.
84. Blanchette VS, Srivastava A: **Definitions in Hemophilia: Resolved and Unresolved Issues.** *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2015, **41**(8):819–825.
85. Franchini M, Mannucci PM: **The history of hemophilia.** *Semin Thromb Hemost* 2014, **40**(5):571–576.
86. Jayandharan G, Srivastava A: **Hemophilia: Genetics, Diagnosis and Treatment.** 2011.
87. Schramm W: **The history of haemophilia – a short review.** *Thrombosis Research* 2014, **134**:S4–S9.
88. Lannoy N: **Molecular analysis of simple and complex genetic variants in a cohort of patients with hemophilia A: Mechanisms and diagnostic implications.** *Thèse de Doctorat en sciences biomédicales et pharmaceutiques.* Université Catholique de Louvain (UCL); 2015.
89. Skinner MW: **WFH: closing the global gap--achieving optimal care.** *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2012, **18** Suppl 4(SUPPL.4):1–12.
90. World Federation of Hemophilia: **Annual Global Survey.** In.; 2023.
91. Iorio Al, A., Stonebraker, J. S., Chambost, H.: **Global prevalence of haemophilia A and B: an updated estimate based on registry data from high-income countries.** *Haemophilia* 2024, **(30)**2 123–132.
92. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J: **Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.** *Thrombosis and haemostasis* 2001, **85**(3):560–560.
93. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC *et al*: **Guidelines for the management of hemophilia.** *Haemophilia* 2013, **19**(1):e1–e47.
94. Tantawy AAG: **Molecular genetics of hemophilia A: Clinical perspectives.** *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 2010, **11**(2):105–114.
95. Alli N, Vaughan J, Louw S, Schapkaitz E, Mahlangu J: **Inherited bleeding disorders.** *South African Medical Journal* 2018, **108**:9–15.
96. Ray M, Sathe P, Vaideeswar P, Marathe SP: **The Ring-and-Sling complex - Does it "Ring" true?** *Indian J Pathol Microbiol* 2021, **64**(4):683–686.
97. Leuer M, Oldenburg J, Lavergne JM, Ludwig M, Fregin A, Eigel A, Ljung R, Goodeve A, Peake I, Olek K: **Somatic mosaicism in hemophilia A: a fairly common event.** *Am J Hum Genet* 2001, **69**(1):75–87.
98. Bowen DJ: **Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights.** *Mol Pathol* 2002, **55**(2):127–144.

99. Peyvandi F, Asselta R, Mannucci PM: **Autosomal recessive deficiencies of coagulation factors.** *Rev Clin Exp Hematol* 2001, **5**(4):369–388.
100. Miller CH, Bean CJ: **Genetic causes of haemophilia in women and girls.** *Haemophilia* 2021, **27**(2):e164–e179.
101. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J *et al*: **WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition.** *Haemophilia* 2020, **26** Suppl 6:1–158.
102. DiMichele DM, Wheeler AP: **Hemophilia in females: Genetic and clinical considerations.** *Blood Reviews* 2019, **38**:100592.
103. van Galen KPM, d'Oiron R, James P, Abdul-Kadir R, Kouides PA, Kulkarni R, Mahlangu JN, Othman M, Peyvandi F, Rotellini D *et al*: **A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC of the ISTH.** *J Thromb Haemost* 2021, **19**(8):1883–1887.
104. Ljung RC, Sjörin E: **Origin of mutation in sporadic cases of haemophilia A.** *Br J Haematol* 1999, **106**(4):870–874.
105. Kasper CK, Lin JC: **Prevalence of sporadic and familial haemophilia.** *Haemophilia* 2007, **13**(1):90–92.
106. Konkle BA, Johnsen JM, Wheeler M, Watson C, Skinner M, Pierce GF: **Genotypes, phenotypes and whole genome sequence: Approaches from the My Life Our Future haemophilia project.** *Haemophilia* 2018, **24** Suppl 6(Suppl 6):87–94.
107. Li T, Miller CH, Payne AB, Craig Hooper W: **The CDC Hemophilia B mutation project mutation list: a new online resource.** *Mol Genet Genomic Med* 2013, **1**(4):238–245.
108. Lakich D, Kazazian HH, Jr., Antonarakis SE, Gitschier J: **Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A.** *Nat Genet* 1993, **5**(3):236–241.
109. Oldenburg J: **Mutation profiling in haemophilia A.** *Thromb Haemost* 2001, **85**(4):577–579.
110. Bowen DJ: **Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights.** *Mol Pathol* 2002, **55**(1):1–18.
111. Kembell-Cook G, Gomez K: **Molecular Basis of Hemophilia A.** In: *Textbook of Hemophilia.* edn.; 2014: 21–32.
112. Youssoufian H, Antonarakis SE, Bell W, Griffin AM, Kazazian HH, Jr.: **Nonsense and missense mutations in hemophilia A: estimate of the relative mutation rate at CG dinucleotides.** *Am J Hum Genet* 1988, **42**(5):718–725.
113. El-Maarri O, Olek A, Balaban B, Montag M, van der Ven H, Urman B, Olek K, Caglayan SH, Walter J, Oldenburg J: **Methylation levels at selected CpG sites in the factor VIII and FGFR3 genes, in mature female and male germ cells: implications for male-driven evolution.** *Am J Hum Genet* 1998, **63**(4):1001–1008.
114. Oldenburg J, El-Maarri O: **New insight into the molecular basis of hemophilia A.** *Int J Hematol* 2006, **83**(2):96–102.
115. Rafati M, Ravanbod S, Hoseini A, Rassoulzadegan M, Jazebi M, Enayat MS, Ala FA, Ghaffari SR: **Identification of ten large deletions and one duplication in the F8 gene of eleven unrelated Iranian severe haemophilia A families using the multiplex ligation-dependent probe amplification technique.** *Haemophilia* 2011, **17**(4):705–707.
116. Rost S, Löffler S, Pavlova A, Müller CR, Oldenburg J: **Detection of large duplications within the factor VIII gene by MLPA.** *J Thromb Haemost* 2008, **6**(11):1996–1999.
117. Zimmermann MA, Oldenburg J, Müller CR, Rost S: **Characterization of duplication breakpoints in the factor VIII gene.** *J Thromb Haemost* 2010, **8**(12):2696–2704.
118. Giannelli F, Green PM, Sommer SS, Poon M, Ludwig M, Schwaab R, Reitsma PH, Goossens M, Yoshioka A, Figueiredo MS *et al*: **Haemophilia B: database of point mutations and short additions and deletions--eighth edition.** *Nucleic Acids Res* 1998, **26**(1):265–268.
119. Ljung R, Nilsson IM: **Hemophilia B Leyden and a similar variant of hemophilia A.** *N Engl J Med* 1982, **307**(14):897–898.

120. Castaman G, Matino D: **Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences.** *Haematologica* 2019, **104**(9):1702–1709.
121. Braunstein KM, Noyes CM, Griffith MJ, Lundblad RL, Roberts HR: **Characterization of the defect in activation of factor IX Chapel Hill by human factor XIa.** *J Clin Invest* 1981, **68**(6):1420–1426.
122. Diuguid DL, Rabiet MJ, Furie BC, Liebman HA, Furie B: **Molecular basis of hemophilia B: a defective enzyme due to an unprocessed propeptide is caused by a point mutation in the factor IX precursor.** *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1986, **83**(16):5803–5807.
123. Gomez K, Chowdary P: **Hemophilia B: Molecular Basis.** In: *Textbook of Hemophilia*. edn.; 2014: 95–102.
124. Pezeshkpoor B, Oldenburg J, Pavlova A: **Insights into the Molecular Genetic of Hemophilia A and Hemophilia B: The Relevance of Genetic Testing in Routine Clinical Practice.** *Hamostaseologie* 2022, **42**(6):390–399.
125. Jayandharan GR, Srivastava A, Srivastava A: **Role of molecular genetics in hemophilia: from diagnosis to therapy.** *Semin Thromb Hemost* 2012, **38**(1):64–78.
126. Mann KG: **Biochemistry and physiology of blood coagulation.** *Thromb Haemost* 1999, **82**(2):165–174.
127. Alcalay M, Durand G: **Manifestations musculaires, articulaires et osseuses de l'hémophilie.** *EMC - Appareil Locomoteur* 2008, [14-280-A-10].
128. Bhat R, Cabey W: **Evaluation and Management of Congenital Bleeding Disorders.** *Hematol Oncol Clin North Am* 2017, **31**(6):1105–1122.
129. de Tezanos Pinto M, Fernandez J, Perez Bianco PR: **Update of 156 episodes of central nervous system bleeding in hemophiliacs.** *Haemostasis* 1992, **22**(5):259–267.
130. Alcalay M: **[Muscular complications of hemophilia].** *Arch Pediatr* 2009, **16**(2):196–200.
131. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goedert JJ: **Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs.** *Haemophilia* 2007, **13**(3):279–286.
132. Goudemand J: **Urgences hémorragiques chez l'hémophile.** In: *3ème Congrès de la Société Française de Médecine d'Urgence*. Edited by SFMU. Paris, Palais des Congrès: 3-5 Juin; 2009.
133. Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation (CRH): **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Hemophilie.** In.: Haute Autorité de Santé (HAS); 2023.
134. Bowyer AE, Gosselin RC: **Factor VIII and Factor IX Activity Measurements for Hemophilia Diagnosis and Related Treatments.** *Semin Thromb Hemost* 2023, **49**(6):609–620.
135. Moser KA, Adcock Funk DM: **Chromogenic factor VIII activity assay.** *Am J Hematol* 2014, **89**(7):781–784.
136. Potgieter JJ, Damgaard M, Hillarp A: **One-stage vs. chromogenic assays in haemophilia A.** *Eur J Haematol* 2015, **94 Suppl 77**:38–44.
137. Nordic Hemophilia Council (NHC): **Nordic Hemophilia Council Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hemophilia.** In. OSLO; 2024.
138. Espitia O, Fouassier M: **Le test de génération de thrombine.** *La Revue de Médecine Interne* 2015, **36**(10):690–693.
139. Sidonio RF, Jr., Hoffman M, Kenet G, Dargaud Y: **Thrombin generation and implications for hemophilia therapies: A narrative review.** *Res Pract Thromb Haemost* 2023, **7**(1):100018.
140. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, Germini F: **Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries.** *Ann Intern Med* 2019, **171**(8):540–546.
141. Moreau A: **Anticorps anti-facteur VIII chez l'homme sain et en pathologie.** Thèse de Doctorat. Université Paris 7; 2003.

142. Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, Di Minno G, d'Oiron R, Salaj P, Jiménez-Yuste V: **International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A.** *haematologica* 2020, **105**(7):1791.
143. Casonato A, Galletta E, Sarolo L, Daidone V: **Type 2N von Willebrand disease: Characterization and diagnostic difficulties.** *Haemophilia* 2018, **24**(1):134–140.
144. López-Arroyo JL, Pérez-Zúñiga JM, Merino-Pasaye LE, Saavedra-González A, Alcivar-Cedeño LM, Álvarez-Vera JL, Anaya-Cuellar I, Arana-Luna LL, Ávila-Castro D, Bates-Martín RA *et al*: **Consensus on hemophilia in Mexico.** *Gac Med Mex* 2021, **157**(Suppl 1):S1–s35.
145. Raffini L, Manno C: **Modern management of haemophilic arthropathy.** *British Journal of Haematology* 2007, **136**(6):777–787.
146. Mauser-Bunschoten EP, Posthouwer D, Fischer K, van den Berg HM: **Safety and efficacy of a plasma-derived monoclonal purified factor VIII concentrate during 10 years of follow-up.** *Haemophilia* 2007, **13**(6):697–700.
147. Tapper ML: **Emerging viral diseases and infectious disease risks.** *Haemophilia* 2006, **12** Suppl 1(Suppl 1):3–7; discussion 26–28.
148. Norja P, Lassila R, Makris M: **Parvovirus transmission by blood products - a cause for concern?** *Br J Haematol* 2012, **159**(4):385–393.
149. Knight R, Stanley S, Wong M, Dolan G: **Hemophilia therapy and blood-borne pathogen risk.** *Semin Thromb Hemost* 2006, **32** Suppl 2:3–9.
150. Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, Schwartz RS: **Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors.** *Kogenate Previously Untreated Patient Study Group.* *N Engl J Med* 1993, **328**(7):453–459.
151. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, Baldacci E, Ferretti A, Riccardi F, Tagliaferri A: **Inhibitors in Hemophilia B.** *Semin Thromb Hemost* 2018, **44**(6):578–589.
152. Gilles JG, Arnout J, Vermynen J, Saint-Remy JM: **Anti-factor VIII antibodies of hemophiliac patients are frequently directed towards nonfunctional determinants and do not exhibit isotypic restriction.** *Blood* 1993, **82**(8):2452–2461.
153. Algiman M, Dietrich G, Nydegger UE, Boieldieu D, Sultan Y, Kazatchkine MD: **Natural antibodies to factor VIII (anti-hemophilic factor) in healthy individuals.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992, **89**(9):3795–3799.
154. Whelan SFJ, Hofbauer CJ, Sokolowska J: **Immunoglobulin G subclass distribution of anti-factor VIII antibodies in patients with hemophilia A.** *Haemophilia* 2013, **19**(2):254–260.
155. Peter C-É: **Les inhibiteurs du facteur VIII de coagulation : approche immunologique de l'hémophilie A avec inhibiteurs et de l'hémophilie A acquise.** 2020.
156. Jacquemin M, Benhida A, Peerlinck K, Desqueper B, Vander Elst L, Lavend'homme R, d'Oiron R, Schwaab R, Bakkus M, Thielemans K *et al*: **A human antibody directed to the factor VIII C1 domain inhibits factor VIII cofactor activity and binding to von Willebrand factor.** *Blood* 2000, **95**(1):156–163.
157. Peerlinck K, Arnout J, Di Giambattista M, Gilles JG, Laub R, Jacquemin M, Saint-Remy JM, Vermynen J: **Factor VIII inhibitors in previously treated haemophilia A patients with a double virus-inactivated plasma derived factor VIII concentrate.** *Thromb Haemost* 1997, **77**(1):80–86.
158. Jardim LL, Chaves DG, Rezende SM: **Development of inhibitors in hemophilia A: An illustrated review.** *Res Pract Thromb Haemost* 2020, **4**(5):752–760.
159. Lacroix-Desmazes S, Bayry J, Misra N, Horn MP, Villard S, Pashov A, Stieltjes N, d'Oiron R, Saint-Remy JM, Hoebeke J *et al*: **The prevalence of proteolytic antibodies against factor VIII in hemophilia A.** *N Engl J Med* 2002, **346**(9):662–667.
160. Reipert BM: **B-cell memory against factor VIII.** *Cell Immunol* 2016, **301**:49–58.
161. Rossi G, Sarkar J, Scandella D: **Long-term induction of immune tolerance after blockade of CD40-CD40L interaction in a mouse model of hemophilia A.** *Blood* 2001, **97**(9):2750–2757.

162. Qian J, Borovok M, Bi L, Kazazian HH, Jr., Hoyer LW: **Inhibitor antibody development and T cell response to human factor VIII in murine hemophilia A.** *Thromb Haemost* 1999, **81**(2):240–244.
163. Kurosaki T, Kometani K, Ise W: **Memory B cells.** *Nat Rev Immunol* 2015, **15**(3):149–159.
164. Nutt SL, Hodgkin PD, Tarlinton DM, Corcoran LM: **The generation of antibody-secreting plasma cells.** *Nat Rev Immunol* 2015, **15**(3):160–171.
165. Lebreton A, Lavigne G: **Les anticorps anti-FVIII et anti-FIX.** *Revue Francophone des Laboratoires* 2012, **2012**(443):55–62.
166. Ananyeva NM, Lacroix-Desmazes S, Hauser CA, Shima M, Ovanesov MV, Khrenov AV, Saenko EL: **Inhibitors in hemophilia A: mechanisms of inhibition, management and perspectives.** *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004, **15**(2):109–124.
167. Healey JF, Parker ET, Barrow RT, Langley TJ, Church WR, Lollar P: **The humoral response to human factor VIII in hemophilia A mice.** *J Thromb Haemost* 2007, **5**(3):512–519.
168. Foster PA, Fulcher CA, Houghten RA, Zimmerman TS: **Synthetic factor VIII peptides with amino acid sequences contained within the C2 domain of factor VIII inhibit factor VIII binding to phosphatidylserine.** *Blood* 1990, **75**(10):1999–2004.
169. Jacquemin MG, Desqueper BG, Benhida A, Vander Elst L, Hoylaerts MF, Bakkus M, Thielemans K, Arnout J, Peerlinck K, Gilles JG *et al*: **Mechanism and kinetics of factor VIII inactivation: study with an IgG4 monoclonal antibody derived from a hemophilia A patient with inhibitor.** *Blood* 1998, **92**(2):496–506.
170. Scandella D, Gilbert GE, Shima M, Nakai H, Eagleson C, Felch M, Prescott R, Rajalakshmi KJ, Hoyer LW, Saenko E: **Some factor VIII inhibitor antibodies recognize a common epitope corresponding to C2 domain amino acids 2248 through 2312, which overlap a phospholipid-binding site.** *Blood* 1995, **86**(5):1811–1819.
171. Lenting PJ, van de Loo JW, Donath MJ, van Mourik JA, Mertens K: **The sequence Glu1811-Lys1818 of human blood coagulation factor VIII comprises a binding site for activated factor IX.** *J Biol Chem* 1996, **271**(4):1935–1940.
172. Nogami K, Soeda T, Matsumoto T, Kawabe Y, Kitazawa T, Shima M: **Routine measurements of factor VIII activity and inhibitor titer in the presence of emicizumab utilizing anti-idiotypic monoclonal antibodies.** *J Thromb Haemost* 2018, **16**(7):1383–1390.
173. Lapan KA, Fay PJ: **Localization of a factor X interactive site in the A1 subunit of factor VIIIa.** *J Biol Chem* 1997, **272**(4):2082–2088.
174. Saenko EL, Scandella D: **The acidic region of the factor VIII light chain and the C2 domain together form the high affinity binding site for von willebrand factor.** *J Biol Chem* 1997, **272**(29):18007–18014.
175. Hay CR: **Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A.** *Haemophilia* 1998, **4**(4):558–563.
176. Lacroix-Desmazes S, Sooryanarayana, Moreau A, Kazatchkine MD, Kaveri SV: **Factor VIII inhibitor with catalytic activity towards factor VIII.** *Haematologica* 2000, **85**(10 Suppl):89–92.
177. Sébastien L-D, Alexandre M, Jagadeesh B, Michel DK, Srinivas VK: **Activité hydrolytique des anticorps anti-F VIII inhibiteurs chez les patients hémophiles A.** *Hématologie* 2003, **8**(6):422–426.
178. DiMichele D: **Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention.** *Br J Haematol* 2007, **138**(3):305–315.
179. Christophe OD, Lenting PJ, Cherel G, Boon-Spijker M, Lavergne JM, Boertjes R, Briquel ME, de Goede-Bolder A, Goudemand J, Gaillard S *et al*: **Functional mapping of anti-factor IX inhibitors developed in patients with severe hemophilia B.** *Blood* 2001, **98**(5):1416–1423.
180. Wan YO: **Diagnostic and clinical evaluation of inhibitors in a cohort of haemophilia patients in a Quaternary Care Centre.** Research report submitted to the Faculty of Health Sciences in

- partial fulfilment of the requirements for the degree of Master of Medicine in Haematology. University of the Witwatersrand, Johannesburg; 2016.
181. Lorenzo JL, López A, Altisent C, Aznar JA: **Incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia: the importance of patient age.** *Br J Haematol* 2001, **113**(3):600–603.
 182. Jenny G: **Evaluation de l'incidence de survenue des inhibiteurs anti-facteur VIII dans l'hémophilie.** *Sang Thrombose Vaisseaux* 2001, **13**(3):31–37.
 183. Oldenburg J, El-Maarri O, Schwaab R: **Inhibitor development in correlation to factor VIII genotypes.** *Haemophilia* 2002, **8 Suppl 2**:23–29.
 184. Boekhorst J, Lari GR, D'Oiron R, Costa JM, Nováková IR, Ala FA, Lavergne JM, WL VANH: **Factor VIII genotype and inhibitor development in patients with haemophilia A: highest risk in patients with splice site mutations.** *Haemophilia* 2008, **14**(4):729–735.
 185. Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J, Astermark J, de Groot PG, Margaglione M, Thompson AR, van Heerde W, Boekhorst J, Miller CH *et al*: **F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis.** *Blood* 2012, **119**(12):2922–2934.
 186. Eckhardt CL, Menke LA, van Ommen CH, van der Lee JH, Geskus RB, Kamphuisen PW, Peters M, Fijnvandraat K: **Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593-->Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A.** *J Thromb Haemost* 2009, **7**(6):930–937.
 187. Fakharzadeh SS, Kazazian HH, Jr.: **Correlation between factor VIII genotype and inhibitor development in hemophilia A.** *Semin Thromb Hemost* 2000, **26**(2):167–171.
 188. Astermark J, Oldenburg J, Escobar M, White GC, 2nd, Berntorp E: **The Malmö International Brother Study (MIBS). Genetic defects and inhibitor development in siblings with severe hemophilia A.** *Haematologica* 2005, **90**(7):924–931.
 189. Andersson NG, Labarque V, Kartal-Kaess M, Pinto F, Mikkelsen TS, Ljung R, Group PS: **Factor VIII genotype and the risk of developing high-responding or low-responding inhibitors in severe hemophilia A: data from the PedNet Hemophilia Cohort of 1,202 children.** *Haematologica* 2024, **109**(4):1293–1296.
 190. Hay CR, Ollier W, Pepper L, Cumming A, Keeney S, Goodeve AC, Colvin BT, Hill FG, Preston FE, Peake IR: **HLA class II profile: a weak determinant of factor VIII inhibitor development in severe haemophilia A.** *UKHCDO Inhibitor Working Party. Thromb Haemost* 1997, **77**(2):234–237.
 191. Pavlova A, Delev D, Lacroix-Desmazes S, Schwaab R, Mende M, Fimmers R, Astermark J, Oldenburg J: **Impact of polymorphisms of the major histocompatibility complex class II, interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha and cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 genes on inhibitor development in severe hemophilia A.** *J Thromb Haemost* 2009, **7**(12):2006–2015.
 192. Astermark J, Oldenburg J, Pavlova A, Berntorp E, Lefvert AK: **Polymorphisms in the IL10 but not in the IL1beta and IL4 genes are associated with inhibitor development in patients with hemophilia A.** *Blood* 2006, **107**(8):3167–3172.
 193. Zhang LL, Yu ZQ, Zhang W, Cao LJ, Su J, Bai X, Ruan CG: **[Relationship between factor VIII inhibitor development and polymorphisms of TNFα and CTLA-4 gene in Chinese Han patients with hemophilia A].** *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2011, **32**(3):168–172.
 194. Astermark J, Oldenburg J, Carlson J, Pavlova A, Kavakli K, Berntorp E, Lefvert AK: **Polymorphisms in the TNFA gene and the risk of inhibitor development in patients with hemophilia A.** *Blood* 2006, **108**(12):3739–3745.
 195. Qian J, Collins M, Sharpe AH, Hoyer LW: **Prevention and treatment of factor VIII inhibitors in murine hemophilia A.** *Blood* 2000, **95**(4):1324–1329.
 196. Gouw SC, van den Berg HM: **The multifactorial etiology of inhibitor development in hemophilia: genetics and environment.** *Semin Thromb Hemost* 2009, **35**(8):723–734.
 197. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E, Chambost H, Kurnik K, Liesner R, Petrini P *et al*: **Intensity of factor VIII treatment and inhibitor**

- development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood* 2013, **121**(20):4046–4055.
198. Maclean PS, Richards M, Williams M, Collins P, Liesner R, Keeling DM, Yee T, Will AM, Young D, Chalmers EA: **Treatment related factors and inhibitor development in children with severe haemophilia A.** *Haemophilia* 2011, **17**(2):282–287.
 199. Pradeu T, Jaeger S, Vivier E: **The speed of change: towards a discontinuity theory of immunity?** *Nat Rev Immunol* 2013, **13**(10):764–769.
 200. Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W, Chehadeh H, Reipert B, Auerswald G: **New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development.** *Haemophilia* 2010, **16**(2):256–262.
 201. Hironaka T, Furukawa K, Esmon PC, Fournel MA, Sawada S, Kato M, Minaga T, Kobata A: **Comparative study of the sugar chains of factor VIII purified from human plasma and from the culture media of recombinant baby hamster kidney cells.** *J Biol Chem* 1992, **267**(12):8012–8020.
 202. Behrmann M, Pasi J, Saint-Remy JM, Kotitschke R, Kluft M: **Von Willebrand factor modulates factor VIII immunogenicity: comparative study of different factor VIII concentrates in a haemophilia A mouse model.** *Thromb Haemost* 2002, **88**(2):221–229.
 203. Wight J, Paisley S, Knight C: **Immune tolerance induction in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review.** *Haemophilia* 2003, **9**(4):436–463.
 204. Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S, Goldenberg N, Marchesini E, Marcucci M, Young G, Bidlingmaier C, Brandao LR, Ettingshausen CE *et al*: **Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review.** *J Thromb Haemost* 2010, **8**(6):1256–1265.
 205. Delignat S, Repessé Y, Gilardin L, Dimitrov JD, Lone YC, Kaveri SV, Lacroix-Desmazes S: **Predictive immunogenicity of Refacto AF.** *Haemophilia* 2014, **20**(4):486–492.
 206. Delignat S, Repessé Y, Navarrete AM, Meslier Y, Gupta N, Christophe OD, Kaveri SV, Lacroix-Desmazes S: **Immunoprotective effect of von Willebrand factor towards therapeutic factor VIII in experimental haemophilia A.** *Haemophilia* 2012, **18**(2):248–254.
 207. Dasgupta S, Navarrete AM, Bayry J, Delignat S, Wootla B, André S, Christophe O, Nascimbeni M, Jacquemin M, Martinez-Pomares L *et al*: **A role for exposed mannosylations in presentation of human therapeutic self-proteins to CD4+ T lymphocytes.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007, **104**(21):8965–8970.
 208. Kallas A, Kuuse S, Maimets T, Pooga M: **von Willebrand factor and transforming growth factor-beta modulate immune response against coagulation factor VIII in FVIII-deficient mice.** *Thromb Res* 2007, **120**(6):911–919.
 209. Qadura M, Waters B, Burnett E, Chegeni R, Bradshaw S, Hough C, Othman M, Lillicrap D: **Recombinant and plasma-derived factor VIII products induce distinct splenic cytokine microenvironments in hemophilia A mice.** *Blood* 2009, **114**(4):871–880.
 210. 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.
 211. Kempton CL, White GC, 2nd: **How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor.** *Blood* 2009, **113**(1):11–17.
 212. Kasper CK, Aledort L, Aronson D, Counts R, Edson JR, van Eys J, Fratantoni J, Green D, Hampton J, Hilgartner M *et al*: **Proceedings: A more uniform measurement of factor VIII inhibitors.** *Thromb Diath Haemorrh* 1975, **34**(2):612.
 213. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E: **The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: Improved specificity and reliability.** *Thrombosis and Haemostasis* 1995, **73**(2):247–251.

214. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Jacobson LJ: **Heparin neutralization is essential for accurate measurement of factor VIII activity and inhibitor assays in blood samples drawn from implanted venous access devices.** *J Lab Clin Med* 2000, **136**(1):74–79.
215. Barnbrock A, Heller C, Königs C, Budde U, Schwabe D: **Lupus anticoagulants associated inhibitor against factor IX in a young patient with haemophilia B.** *Haemophilia* 2016, **22**(5):e437–439.
216. Miller CH: **Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: A review.** *Haemophilia* 2018, **24**(2):186–197.
217. Klinge J, Auerswald G, Budde U, Klose H, Kreuz W, Lenk H, Scandella D: **Detection of all anti-factor VIII antibodies in haemophilia A patients by the Bethesda assay and a more sensitive immunoprecipitation assay.** *Haemophilia* 2001, **7**(1):26–32.
218. Calvez T, Chambost H, d'Oiron R, Dalibard V, Demiguel V, Doncarli A, Gruel Y, Huguenin Y, Lutz P, Rothschild C *et al*: **Analyses of the FranceCoag cohort support differences in immunogenicity among one plasma-derived and two recombinant factor VIII brands in boys with severe hemophilia A.** *Haematologica* 2018, **103**(1):179–189.
219. Marchesini E, Morfini M, Valentino L: **Recent Advances in the Treatment of Hemophilia: A Review.** *Biologics* 2021, **15**:221–235.
220. Negrier C, Dargaud Y, Bordet JC: **Basic aspects of bypassing agents.** *Haemophilia* 2006, **12 Suppl 6**:48–52; discussion 52–43.
221. Giansily-Blaizot M, Schved JF: **Recombinant human factor VIIa (rFVIIa) in hemophilia: mode of action and evidence to date.** *Ther Adv Hematol* 2017, **8**(12):345–352.
222. Negrier C, Voisin S, Baghaei F, Numerof R, Novack A, Doralt JE, Romanov V, Gringeri A: **Global Post-Authorization Safety Surveillance Study: real-world data on prophylaxis and on-demand treatment using FEIBA (an activated prothrombin complex concentrate).** *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016, **27**(5):551–556.
223. Chamberland ME: **Surveillance for transfusion-transmitted viral infections in the United States.** *Biologicals* 1998, **26**(2):85–88.
224. Farrugia A: **Guide for the assessment of clotting factor concentrates**, 3rd edition edn. Montréal, Québec H3G 1T7 CANADA: World Federation of Hemophilia; 2017.
225. Mannucci PM: **Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: The first 20 years.** *Blood* 1997, **90**(8):2515–2521.
226. Castaman G, Linari S: **Desmopressin in the management of hemophilia A and von Willebrand disease.** *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2019, **45**(5):473–480.
227. Mannucci PM, Cattaneo M: **Desmopressin: a nontransfusional treatment of hemophilia and von Willebrand disease.** *Haemostasis* 1992, **22**(5):276–280.
228. Kamhieh Y, Fox H: **Tranexamic acid in epistaxis: a systematic review.** *Clin Otolaryngol* 2016, **41**(6):771–776.
229. Hunt BJ: **The use of antifibrinolytic drugs to prevent bleeding in surgery.** *British Journal of Anaesthesia* 2015, **114**(3):367–374.
230. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, Schmitt C, Jiménez-Yuste V, Kempton C, Dhalluin C *et al*: **Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors.** *N Engl J Med* 2018, **379**(9):811–822.
231. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, Santagostino E, Kruse-Jarres R, Negrier C, Kessler C *et al*: **Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors.** *N Engl J Med* 2017, **377**(9):809–818.
232. Butterfield JSS, Hege KM, Herzog RW, Kaczmarek R: **A Molecular Revolution in the Treatment of Hemophilia.** *Mol Ther* 2020, **28**(4):997–1015.
233. Peyvandi F, Garagiola I, Biguzzi E: **Advances in the treatment of bleeding disorders: Rebalancing the hemostatic system.** *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2021, **19**(2).
234. Machin N, Ragni MV: **An investigational RNAi therapeutic targeting antithrombin for the treatment of hemophilia A and B.** *J Blood Med* 2018, **9**:135–140.

235. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, Mant T, Creagh MD, Lissitchkov T, Bevan D, Austin S, Hay CR, Hegemann I *et al*: **Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy**. *N Engl J Med* 2017, **377**(9):819–828.
236. Ragni MV, Georgiev P, Desmond Creagh M, Lissitchkov TJ, Austin SK, Hay CRM, Hegemann I, Kazmi SRS, Chowdary P, Rangarajan S *et al*: **The Role of Antithrombin Lowering in Patients with Hemophilia: Hemostatic Control Pre- and Post-Fitusiran Dosing Interruption**. *Blood* 2018, **132**(Supplement 1):2477–2477.
237. Baugh RJ, Broze GJ, Jr., Krishnaswamy S: **Regulation of extrinsic pathway factor Xa formation by tissue factor pathway inhibitor**. *J Biol Chem* 1998, **273**(8):4378–4386.
238. Korte W, Graf L: **The Potential Close Future of Hemophilia Treatment - Gene Therapy, TFPI Inhibition, Antithrombin Silencing, and Mimicking Factor VIII with an Engineered Antibody**. *Transfus Med Hemother* 2018, **45**(2):92–96.
239. Peterson JA, Maroney SA, Mast AE: **Targeting TFPI for hemophilia treatment**. *Thromb Res* 2016, **141** Suppl 2(Suppl 2):S28–30.
240. Pittman DD, Rakhe S, Bowley SR, Jasuja R, Barakat A, Murphy JE: **Hemostatic efficacy of marstacimab alone or in combination with bypassing agents in hemophilia plasmas and a mouse bleeding model**. *Res Pract Thromb Haemost* 2022, **6**(2):e12679.
241. Mahlangu JN: **Progress in the Development of Anti-tissue Factor Pathway Inhibitors for Haemophilia Management**. *Front Med (Lausanne)* 2021, **8**:670526.
242. Pelland-Marcotte MC, Carcao MD: **Hemophilia in a Changing Treatment Landscape**. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019, **33**(3):409–423.
243. Nathwani AC: **Gene therapy for hemophilia**. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2022, **2022**(1):569–578.
244. Strike K, Mulder K, Michael R: **Exercise for haemophilia**. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, **12**(12):Cd011180.
245. Van den Bossche D, Peerlinck K, Jacquemin M: **New challenges and best practices for the laboratory monitoring of factor VIII and factor IX replacement**. *Int J Lab Hematol* 2018, **40** Suppl 1:21–29.
246. Makris M: **Prophylaxis in haemophilia should be life-long**. *Blood Transfus* 2012, **10**(2):165–168.
247. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM: **A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study)**. *J Thromb Haemost* 2011, **9**(4):700–710.
248. Collins PW, Fischer K, Morfini M, Blanchette VS, Björkman S: **Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia**. *Haemophilia* 2011, **17**(1):2–10.
249. Blanchette VS, Manco-Johnson M, Santagostino E, Ljung R: **Optimizing factor prophylaxis for the haemophilia population: where do we stand?** *Haemophilia* 2004, **10** Suppl 4:97–104.
250. Srivastava A, Chuansumrit A, Chandy M, Duraiswamy G, Karagus C: **Management of haemophilia in the developing world**. *Haemophilia* 1998, **4**(4):474–480.
251. Hotea I, Brinza M, Blag C, Zimta AA, Dirzu N, Burzo C, Rus I, Apostu D, Benea H, Marian M *et al*: **Current therapeutic approaches in the management of hemophilia-a consensus view by the Romanian Society of Hematology**. *Ann Transl Med* 2021, **9**(13):1091.
252. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC *et al*: **Guidelines for the management of hemophilia**. *Haemophilia* 2013, **19**(1):e1–e47.
253. Hanley J, McKernan A, Creagh MD, Classey S, McLaughlin P, Goddard N, Briggs PJ, Frostick S, Giangrande P, Wilde J *et al*: **Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline**. *Haemophilia* 2017, **23**(4):511–520.

254. Coppola A, Di Capua M, Di Minno MN, Di Palo M, Marrone E, Ieranò P, Arturo C, Tufano A, Cerbone AM: **Treatment of hemophilia: a review of current advances and ongoing issues.** *J Blood Med* 2010, **1**:183–195.
255. Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, Blanchette VS, Collins PW, Dimichele D, Escuriola C, Hay CR, Hoots WK, Leissinger CA *et al*: **Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference.** *Haemophilia* 2006, **12 Suppl 6**:1–7.
256. DiMichele DM, Hoots WK: **The role of comprehensive hemophilia treatment centers in the management of inhibitors.** *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2010, **36**(4):423–431.
257. Kempton CL, Meeks SL: **Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia.** *Blood* 2014, **124**(23):3365–3372.
258. Franchini M, Mannucci PM: **Inhibitor eradication with rituximab in haemophilia: where do we stand?** *Br J Haematol* 2014, **165**(5):600–608.
259. Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, Fukazawa N, Yoneyama K, Yoshida H, Nogami K: **Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A.** *N Engl J Med* 2016, **374**(21):2044–2053.
260. Carcao M, Goudemand J: **Inhibitors in hemophilia : A primer What are inhibitors ?**, Fifth Edition edn. Montréal, Québec H3G 1T7 Canada: World Federation of Hemophilia (WFH); 2018.
261. Schep SJ, Schutgens REG, Fischer K, Boes ML: **Review of immune tolerance induction in hemophilia A.** *Blood Rev* 2018, **32**(4):326–338.
262. DiMichele DM, Kroner BL, North American Immune Tolerance Study G: **The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors.** *Thromb Haemost* 2002, **87**(1):52–57.
263. SFAR: **Prise en charge d'une personne atteinte d'hémophile A avec inhibiteur traitée par emicizumab (Hemlibra®) dans un contexte de chirurgie ou d'hémorragie.** In.: Propositions communes MHEMO, CRH, GIHP; 2019.
264. Mannucci PM, Tuddenham EGD: **Schematic Representation of Int22h Regions in the Factor VIII (F8) Gene on the X Chromosome.** In: *Hemophilia: From Basic Science to Clinical Practice.* edn. Edited by Mannucci PM, Tuddenham EGD. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2020: 112–115.
265. Peyvandi F, Garagiola I: **Schematic Representation of Inversions in Intron 1 of the F8 Gene Involving Int1h-1 and Int1h-2 Regions.** *Haemophilia* 2019, **25**(3):321–328.
266. Berntorp E, Shapiro AD: **Modern haemophilia care.** *Lancet (London, England)* 2012, **379**(9824):1447–1456.
267. Nekkal S, Bensadok M, Feroudj N, Belhani M, Salhi N, Sidi Mansour N, Ouchenane Z, Djenouni A, Grifi F: **Etude épidémiologique de l'hémophilie en Algérie. Le point en 2022.** In: *XVIIIe Congrès National d'hématologie.* Edited by SAHTS. Bordj El Kiffan - Alger; 2022.
268. Messaoudi R, Saidi D, Rahal Y, Bensahli M, Touhami H, Moueden M, Adria A: **Etat des lieux en 2022 des complications articulaires et musculaires au niveau des centres pédiatriques et hématologiques de suivi des hémophilies en Algérie : Etude multicentrique nationale.** In: *XVIIIe Congrès National d'hématologie.* Edited by SAHTS. Bordj El Kiffan - Alger; 2022.
269. Kourta D: **Prise en charge thérapeutique de l'hémophilie : de nouvelles directives en attendant les molécules innovantes.** 2025.
270. Dorgalaleh A, Dadashizadeh G, Bamedi T: **Hemophilia in Iran.** *Hematology* 2016, **21**(5):300–310.
271. Diop S, Seck M, Sy-Bah D, Faye BF, Sow-Ndoye A, Guèye YB: **Haemophilia care in Africa: A Senegalese experience.** *Haemophilia* 2014, **20**(1):55–60.
272. Franchini M, Mannucci PM: **The history of hemophilia.** In: *Seminars in thrombosis and hemostasis: 2014:* Thieme Medical Publishers; 2014: 571–576.
273. Bensadok M, Ferroudj N, Miloudi H, Belkaid S, Zidouni T, Benizid A, Chennoukh K, Zidani N, S. N: **Prophylaxie des patients hémophiles, intérêt de la pharmacocinétique et de la**

- prophylaxie personnalisée.** In: *XVIIIe Congrès National d'hématologie*. Edited by SAHTS. Bordj El Kiffan - Alger; 2022.
274. Ministère de la Santé A: **Rapport d'exploitation des données du baromètre de l'hémophilie en Algérie. Mai 2022 (V4).** In. Alger: Ministère de la Santé; 2022: 45.
275. World Federation of H: **WFH Guidelines for the Management of Hemophilia.** In.; 2022.
276. Fédération mondiale de lh: **Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie.** In.; 2020.
277. Coffin D, Gouider E, Konkle B, Hermans C, Lambert C, Diop S, Ayoub E, Tootoonchian E, Youttananukorn T, Dakik P *et al*: **The World Federation of Hemophilia World Bleeding Disorders Registry: insights from the first 10,000 patients.** *Res Pract Thromb Haemost* 2023, **7**(8):102264.
278. Diop S, Thiam D, Toure Fall AO, Diakhate L: **[Epidemiologic aspects and medical-social impact of hemophilia at the University Hospital Center in Dakar].** *Med Trop (Mars)* 2003, **63**(2):139–142.
279. Tagny CT, Moudourou S, Ndoumba A, Mbanya D: **Haemophilia in developing countries: an analysis of the first data in Cameroon.** *Haemophilia* 2014, **20**:125.
280. John MJ, Tanuja T, Mathew A, Philip CC, Singh J, Dinakaran M, Vandhiyadevan G, Mathangi S, Singh S, Mashon RS: **Demographic profile and real world data of persons with hemophilia in a resource constrained setup.** *CHRISMED Journal of Health and Research* 2018, **5**(3):214–220.
281. Lin W, Jiaan-Der W, Tsan Y, Chan W, Tong K, Shin-Tsu C, Yuan-Yang C: **Comparison of Total Joint Replacement Rate Between Patients With Hemophilia A and Patients With Hemophilia B: A Population-Based and Retrospective Cohort Study.** *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2018.
282. Office National des S: **54% de la population est âgée de moins de 30 ans : L'Algérie est toujours jeune.** 2019.
283. Djenouni AA: **Hémophile constitutionnelle et inhibiteurs : Etude nationale multicentrique.** In: *XVIIIe Congrès National d'hématologie*. Edited by SAHTS. Bordj El Kiffan - Alger; 2022.
284. Todorov V, Maksimova S: **Blood Type Systems in Heamofilia A.** 2012 2012.
285. Debadrita R, Narender K, Chander H, Anita K, Jain R, Bansal D, Trehan A, Arihant J, Malhotra P, Ahluwalia J: **Impact of ABO Blood Group Antigens on Residual Factor VIII Levels and Risk of Inhibitor Development in Hemophilia A.** *Blood Research* 2023.
286. **Fréquences alléliques et modèle de distribution dans un échantillon aléatoire.** Blida, Algérie.
287. Rejtő J, Königsbrügge O, Grilz E, Hofer S, Mauracher LM, Gabler C, Schuster G, Feistritzer C, Sunder-Plaßmann R, Quehenberger P *et al*: **Influence of blood group, von Willebrand factor levels, and age on factor VIII levels in non-severe haemophilia A.** *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020, **18**(5):1081–1086.
288. Jenkins PV, O'Donnell JS: **ABO blood group determines plasma von Willebrand factor levels: a biologic function after all?** *Transfusion* 2006, **46**(10):1836–1844.
289. Gallinaro L, Cattini MG, Sztukowska M, Padrini R, Sartorello F, Pontara E, Bertomoro A, Daidone V, Pagnan A, Casonato A: **A shorter von Willebrand factor survival in O blood group subjects explains how ABO determinants influence plasma von Willebrand factor.** *Blood* 2008, **111**(7):3540–3545.
290. Franchini M, Coppola A, Mengoli C, Rivolta G, Riccardi F, Minno G, Tagliaferri A, *et al*: **Blood Group O Protects Against Inhibitor Development in Severe Hemophilia A Patients.** *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2016.
291. Lateef IA, Hamood HJ, Khaleel OA: **Spectrum of hemophilia in Diyala-Iraq.** *Diyala Journal of Medicine* 2016, **10**(1):53–58.
292. Ayyed Mohammed Namooos ALZ: **Descriptive Study of Hemophilia in Al-Ramadi City.** 2014 2014.

293. Abood GM, Dehiol RK, Mones HM: **Prevalence of Hemophilia and Clinicodemographic Characteristics of Hemophilic Patients Aged ≤ 18 Years in Thi-Qar, Iraq.** *Global Pediatric Health* 2024, **11**.
294. Shakouri M, Hosseini M, Dorgalaleh A, Shahidi M, Zaker F: **Complete Genotype and Clinical Phenotype of Hemophilia B: A Study on Iranian Patients.** In: 2021; 2021.
295. Bawazir O, Alharbi I: **Circumcision in Hemophilia: A Multicenter Experience.** *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2020.
296. Haghpanah S, Ardeshiri R, Zahedi Z, Golzadeh MH, Silavizadeh S, Mehran K: **Attitudes and Practices with Regard to Circumcision in Haemophilia Patients in Southern Iran.** *Haemophilia* 2013.
297. Elalfy M, Elbarbary N, Mohamed SE, Azza SED: **Risk of Bleeding and Inhibitor Development After Circumcision of Previously Untreated or Minimally Treated Severe Hemophilia A Children.** *Pediatric Hematology & Oncology* 2012.
298. Nekkal S, Aissaoui A, Mesli N, Benmegherbi F, Salhi N, Cherif N, Khedim H, Bioud B: **POSA81 Microcosting Approach for Cost of Circumcision in Hemophilia a in Algeria.** *Value in Health* 2022.
299. Widjajanto PH, Hadi N, Saputro IO, Wibowo A, Budiono N, Tusino A, Sutowo DW: **Circumcision in subject with hemophilia: the Yogyakarta Method.** *Paediatrica Indonesiana* 2024, **64**(3):244–249.
300. Seck M, Sagna A, Guèye M, Faye B, Sy D, Touré SA, Sall A, Touré A, Diop S: **Circumcision in Hemophilia Using Low Quantity of Factor Concentrates: Experience from Dakar, Senegal.** *BMC Hematology* 2017.
301. Santagostino E, Riva A, Cesaro S, Esposito S, Martino D, Mazzucchelli RI, Molinari AC, Mura R, Notarangelo LD, Tagliaferri A *et al*: **Consensus statements on vaccination in patients with haemophilia—Results from the Italian haemophilia and vaccinations (HEVA) project.** *Haemophilia* 2019, **25**(4):656–667.
302. Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, Rumi MG, Rafanelli D, Rocino A, Schiavoni M, Chistolini A, Di Bona E, Muleo G: **Accelerated schedule of hepatitis B vaccination in patients with hemophilia.** *J Med Virol* 1993, **41**(2):95–98.
303. Brydak LB, Rokicka-Milewska R, Machala M, Klukowska A, Łaguna P, Sikorska-Fic B: **Efficacy of subunit trivalent influenza vaccine in previously vaccinated children suffering from hemophilia.** *Clinical Microbiology and Infection* 1998, **4**(10):589–593.
304. Kocher F, Seeber A, Fauser J, Petzer V, Wolf D, Feistritzer C: **High SARS-CoV-2 vaccination coverage but still room for improvement in patients with haemophilia: A single-centre analysis.** *Haemophilia* 2022, **28**(2):e71–e72.
305. National Bleeding Disorders F: **MASAC Document 236. Recommendations on standardized testing and surveillance for inhibitors in patients with hemophilia A and B.** In.
306. Anupam D, Luish B, Papori G: **Seroprevalence of Hepatitis B and Hepatitis C in People with Haemophilia at a Tertiary Care Centre, Assam, India: A Cross-Sectional Study.** *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2024.
307. Ag E, Naeimi B, Yarali N, Shahramian I, Bazi A, Sargolzaei N: **Impact of blood transfusion on the prevalence of HHpV-1, HPgV-1, and B19V among Iranian HCV-infected patients with hemophilia.** *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2020, **42**(8):e737–e740.
308. Ahmed SG, Umar BA, Kwaru AH, Hassan AA, Ibrahim UA: **Prevalence, pattern and clinical implications of transfusion transmissible viral infections among paediatric haemophiliacs in Northern Nigeria.** *The Journal of Haemophilia Practice* 2018, **5**(1):38–46.
309. Ghosh K, Shetty S, Jijina F, Mohanty D: **Transfusion transmitted diseases in haemophilics from Western India.** *Indian Journal of Medical Research* 2000, **112**:110–114.
310. Mittal M, Ghosh K: **Transfusion transmitted infections in patients with hemophilia.** 2013.
311. Sharifian R, Hosseini M, Ardeshiri R: **Prevalence of inhibitors in a population of 1280 hemophilia A patients in Iran.** 2003.

312. Singh Y, Vohra D: **Epidemiological Profile of Patients with Hemophilia at Tertiary Care Center of Western Uttar Prades.** *International Journal of Contemporary Medicine Surgery and Radiology* 2018.
313. Dutta A, Ray S: **Seroprevalence of Hepatitis B and Hepatitis C in people with haemophilia.** *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2024, **18**(2):DC01–DC04.
314. Dubey A, Verma A, Elhence P, Agarwal P: **Evaluation of transfusion-related complications along with estimation of inhibitors in patients with hemophilia: A pilot study from a single center.** *Asian Journal of Transfusion Science* 2013, **7**(1).
315. Mittal M, Shamsuz Z, Bhatnagar N, Gajjar M: **Transfusion Transmitted Infections In Patients With Hemophilia: A Study From A Tertiary Care Hospital In Western India.** 2013 2013.
316. Barbosa AP, Lourenço JD, Bordin JO, Bertuzzo CS: **Prevalence of hepatitis C virus infection among hemophiliacs in Central Brazil.** *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 2002, **97**(5):643–644.
317. Yazdani M, Rezaie N, Saidi M: **Hepatitis C virus infection in patients with hemophilia in Isfahan, Iran.** *International Journal of Preventive Medicine* 2012, **3**(Suppl 1):S89–S93.
318. Spanoudaki A, Papadopoulos N, Trifylli E-M, Koustas E, Vasileiadi S, Deutsch M: **Hepatitis C Virus Infections in Patients with Hemophilia: Links, Risks and Management.** *Journal of Multidisciplinary Healthcare* 2022, **Volume 15**:2301–2309.
319. Yedale K, Kalita JM, Gadepalli R: **Transfusion Transmitted Infections in Patients with Haemophilia, a Study from Western Rajasthan, India.** *Haematol Int J* 2020, **4**(2):00065.
320. Santos EM, Silva JDM, Barbosa AN, Pontes GS: **Clinico-epidemiological and sociodemographic profile of patients with hemophilia in the Brazilian Amazon: High prevalence of hepatitis C infection and its possible correlation with inhibitor development.** *Frontiers in Public Health* 2022, **10**.
321. Vasava R, Shastri M, Rathod VM, Laha G, Vaishnovi V, Patel NJ, Deshagani R, Singh P, Joshi N, Raval DM: **A Study of Clinical Profile and Treatment in Adult Hemophilia Patients with Special Reference to the Inhibitor Levels.** *Cureus* 2024.
322. Mishra S, Kumar S, Panwar A, Bhagchandani D, Aneja GK, Verma N, Kumar P: **A clinical profile of hemophilia patients and assessment of their quality of life in Western Uttar Pradesh, India: An observational study.** *Medical Journal of Dr DY Patil Vidyapeeth* 2016, **9**(3):320–324.
323. Adriana PB, Martins R, Teles S, Silva SA, Oliveira JM, Yoshida C: **Prevalence of Hepatitis C Virus Infection Among Hemophiliacs in Central Brazil.** *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz* 2002.
324. Mousavi SH, Khaikhah N, Bahri TD, Anvar A, Saraji AA, Behnava B, Alavian SM, Namvar A: **First Report of Prevalence of Blood-Borne Viruses (HBV, HCV, HIV, HTLV-1 and Parvovirus B19) Among Hemophilia Patients in Afghanistan.** *Sci Rep* 2019, **9**(1):7259.
325. Agence Nationale du S: **Arrêté du 24 mai 1998 fixant les règles de bonnes pratiques de qualification biologique du don de sang.** *Journal officiel de la République algérienne démocratique et populaire* 1998.
326. Belhani M: **Le facteur VIII : Passé – Présent – Futur.** In: *Société algérienne d'hématologie et de transfusion sanguine; Journée post-WFH, 16 déc 2016.* hematologie-dz.com; 2016.
327. Centre National de Pharmacovigilance et de M: **Actualisation du calendrier national de vaccination.** 2018.
328. Thornburg CD, Friedman KD, Guerrera MF, He C, Malec LM, Simpson ML, Tarantino MD, Van Den Berg HM, Watson C, Carpenter SL: **U.S. Cohort Study of Previously Untreated Patients with Congenital Hemophilia (ATHN 8: PUPs Study): Association between Family History and Age of Diagnosis.** *Blood* 2020, **136**(Supplement 1):39–40.
329. Barrai I, Cann H, Cavalli-Sforza L, Barbujani G, Nicola Pd: **Segregation Analysis of Hemophilia A and B.** *American Journal of Human Genetics* 1979.
330. Singh M, Kaur H: **Assessment of the Carrier Status by Pedigree Analysis in Some Families from India.** *Haemophilia* 2002.

331. Antonarakis S, Rossiter J, Young M, Horst J, Moerloose P, Sommer S, Ketterling R, et al.: **Factor VIII Gene Inversions in Severe Hemophilia A: Results of an International Consortium Study.** *Blood* 1995.
332. Ljung R, Petrini P, Tengborn L, Sjörin E: **Haemophilia B Mutations in Sweden: A Population-based Study of Mutational Heterogeneity.** *British Journal of Haematology* 2001.
333. Buckner TW, Carpenter SL, Daoud N, Hirsh N, McLean TW, O'Neill C, Raffini LJ, Zia A, Recht M: **Hemophilia Natural History Study (ATHN 7): Safety of Current Therapies for People with Hemophilia A or B.** *Blood* 2021, **138**(Supplement 1):2105–2105.
334. Chambost H, Gaboulaud V, Coatmélec B, Rafowicz A, Schneider P, Calvez T: **What Factors Influence the Age at Diagnosis of Hemophilia? Results of the French Hemophilia Cohort.** *Jornal de Pediatria* 2002.
335. Uijl ID, Bunschoten E, Roosendaal G, Schutgens R, Douwe B, Grobbee DE, Fischer K: **Clinical Severity of Haemophilia A: Does the Classification of the 1950s Still Stand?** *Haemophilia* 2011.
336. Angchaisuksiri P, Amurao-Abiera M, Chou SC, Chewcharat P, Chozie NA, Gomez R, Leng TS, Lin PC, Mai NT, Muda Z et al: **Haemophilia care in Asia: Learning from clinical practice in some Asian countries.** *Haemophilia* 2024, **30**(3):609–616.
337. Tsiba FGA, Ngolet OL, Ngakengni N, Ikobo LOO, Nziengui-Mboumba JV, Dokékias AE: **Clinical Profile of Children with Haemophilia at the University Hospital of Brazzaville.** 2020 2020.
338. Inas Muayad Mohammed A, Ashwaq Ali H, Israa Mustafa Salih A-M, Sabeeha Sahib Hadi H, Naus Salih K, Abdulkareem Alaiwi J: **Epidemiological Profile of Hemophilia A in Karbala-Iraq.** *Journal of Medicine and Life* 2023.
339. Soucie JM, Evatt B, Jackson D: **Occurrence of Hemophilia in the United States.** 1998 1998.
340. Zhao H, Linhua Y, Chao L, Yulin G, Ruihong W, Xiue L, Xiuyu Q, Hongzheng L, and Duan Z: **Hemophilia care in China: review of care for 417 hemophilia patients from 11 treatment centers in Shanxi Province.** *Expert Review of Hematology* 2015, **8**(4):543–550.
341. Kang P, Fang Y, Cheng Y, Zhang X, Wang J, Li H, Zhang X: **Analysis of haemophilia case information of Shandong Province in China: Data from 2010 to 2017.** *Haemophilia* 2019, **25**(3):e209–e211.
342. Scholz U, Syrbe G, Koscielny J, Klamroth R: **Haemophilia A, B or von Willebrand disease type 3. Census of patients in Eastern Germany.** *Hämostaseologie* 2008, **28**(5):373–378.
343. Iorio A, Jeffrey SS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, Germini F: **Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males.** *Annals of Internal Medicine* 2019.
344. Zhang W, Song X, Dou X, Poon M-C, Liu W, Chen L, Zhang L, Xue F, Yang R: **Demographics, clinical profile and treatment landscape of patients with haemophilia B in China.** *Haemophilia* 2022, **28**(2):e56–e60.
345. Álvarez Román MT, Bonanad S, Calvo Villas JM, López MF, Marco P, Núñez R, Benítez O, López-Jaime FJ: **Moderate haemophilia A: Recommendations from a Spanish panel of experts.** *Haemophilia* 2025, **31**(1):39–47.
346. Clausen N, Petrini P, Claeysens-Donadel S, Samantha CG, Liesner R: **Similar Bleeding Phenotype in Young Children with Haemophilia A or B: A Cohort Study.** *Haemophilia* 2014.
347. Labarque V, Mancuso M, Kartal-Kaess M, Ljung R, Mikkelsen T, Andersson N: **F8/F9 Variants in the Population-Based PedNet Registry Cohort Compared with Locus-Specific Genetic Databases of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders and the Centers for Disease Control and Prevention Hemophilia A or Hemophilia B Mutation Project.** *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2023.
348. Han JH, Dupervil B, Mahajerin A, Kulkarni R, Manco-Johnson M, Thornburg C: **Clinical and treatment characteristics of infants and toddlers less than 2 years of age with hemophilia.** *Blood Advances* 2024, **8**(11):2707–2717.
349. Male C, Andersson NG, Rafowicz A, Liesner R, Kurnik K, Fischer K, Platokouki H, Santagostino E, Chambost H, Nolan B et al: **Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously**

- untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematologica* 2020, **106**(1):123–129.
350. Abdi A, Kloosterman FR, Eckhardt CL, Male C, Castaman G, Fischer K, Beckers EAM, Kruij MJHA, Peerlinck K, Mancuso ME *et al*: **The factor VIII treatment history of non-severe hemophilia A.** *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020, **18**(12):3203–3210.
 351. Thankamony D, A S, S M: **Clinical profile of hemophilia patients in a tertiary care hospital in Kerala, India: A cross-sectional study.** *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology* 2023.
 352. Zhang L, Zhang P, Chen W: **Overview of Patients with Hemophilia in China: Demographics, Diseases, Treatment, and Health Status.** *Patient Preference and Adherence* 2024, **Volume 18**:101–109.
 353. Wang W, Xu L, Wu J, Liu W, Jin J, Huang J, Xu Z, Huang Y, Li B, Liu Y *et al*: **Clinical analysis and quality of life survey of hemophilia B patients in the central and western regions of China.** *Frontiers in Pediatrics* 2024, **12**.
 354. Sun J, Zhou X, Hu N: **Factor VIII replacement prophylaxis in patients with hemophilia A transitioning to adults: a systematic literature review.** *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2021, **16**(1).
 355. Calvez T, Chambost H, d'Oiron R, Vincent D, Demiguel V, Doncarli A, Gruel Y, *et al*.: **Analyses of the FranceCoag Cohort Support Differences in Immunogenicity Among One Plasma-Derived and Two Recombinant Factor VIII Brands in Boys with Severe Hemophilia A.** *Haematologica* 2017.
 356. Stonebraker JS, Brooker M, Amand RE, Farrugia A, Srivastava A: **A study of reported factor VIII use around the world.** *Haemophilia* 2010, **16**(1):33–46.
 357. Mannucci PM: **Viral safety of coagulation factor concentrates: memoirs from an insider.** *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2018, **16**(4):630–633.
 358. Peyvandi F, Garagiola I, Young G: **The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications.** *The Lancet* 2016, **388**(10040):187–197.
 359. Munawar Ali R, Abid M, Zafar S, Ali MS, Nadeem R, Ahmed R, Borhany M: **Management of Severe Hemophilia A: Low-Dose Prophylaxis vs. On-Demand Treatment.** *Cureus* 2023.
 360. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, Peterfy C, Raunig D, Werk M, *et al*. **Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial.** *J Thromb Haemost.* 2017;**15**(11):2115-2124.
 361. Fischer K, Steen Carlsson K, Petrini P, Holmström M, Ljung R, Van Den Berg HM, Berntorp E: **Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s.** *Blood* 2013, **122**(7):1129–1136.
 362. Verma SP, Dutta TK, Mahadevan S, Nalini P, Basu D, Biswal N, Ramesh A, Charles D, Vinod KV, Harichandra Kumar KT: **A randomized study of very low-dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia - A success story from a resource limited country.** *Haemophilia* 2016, **22**(3):342–348.
 363. Fischer K, Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Berg HM: **Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters.** *Haemophilia* 2005, **11**(1):43–48.
 364. Nagel K, Walker I, Decker K, Anthony KCC, Pai M: **Comparing Bleed Frequency and Factor Concentrate Use Between Haemophilia A and B Patients.** *Haemophilia* 2011.
 365. Nolan B, Mahlangu J, Perry D, Young G, Liesner R, Konkle B, Rangarajan S, Brown S, Hanabusa H, Pasi KJ *et al*: **Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) in subjects with haemophilia A.** *Haemophilia* 2016, **22**(1):72–80.
 366. Soucie M, Monahan P, Kulkarni R, Konkle B, Mazepa M: **The Frequency of Joint Hemorrhages and Procedures in Nonsevere Hemophilia A Vs B.** *Blood Advances* 2018.

367. Di Minno MND, Ambrosino P, Franchini M, Coppola A, Di Minno G: **Arthropathy in Patients with Moderate Hemophilia A: A Systematic Review of the Literature.** *Semin Thromb Hemost* 2013, **39**(07):723–731.
368. Windyga J, Lopaciuk S, Stefanska E, Juszyński A, Wozniak D, Strzelecki O, Szczepanik A: **Haemophilia in Poland.** *Haemophilia* 2006.
369. Bordbar G: **Skeletal complications in patients with hemophilia: a single-center experience.** *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 2023.
370. Melchiorre D: **Evaluation of clinical and radiological characteristics and disability in hemophilic arthropathy.** *Haemophilia* 2016.
371. Wilkins BS: **Most subjectively affected joints in patients with haemophilia – what has changed after 20 years in Germany?** *Haemophilia* 2022.
372. Chen Y-C: **Correlation of Joint Symptoms and Imaging Studies among Patients with Hemophilia.** *Rehabilitation Practice and Science* 2011, **39**(2).
373. Tantawy AAG: **Musculoskeletal complications in Egyptian children with haemophilia: influence of therapy on joint health.** *Pediatr Hematol Oncol* 2021.
374. Payal V: **Joint Health Status of Hemophilia Patients in Jodhpur Region.** *J Clin Diagn Res* 2015.
375. Vantaku VV, K JP, M MM, D M: **Clinical profile of hemophilia children admitted in a tertiary care hospital in South India: a cross sectional study.** *International Journal of Contemporary Pediatrics* 2023, **10**(11):1652–1657.
376. Goudarzi R, Seraji S, Amiresmaili MR, Gharibnavaz H: **Safety and Efficacy of Secondary Prophylactic in Patients with Severe Hemophilia Type A and B: A Systematic Review and Meta-Analysis Study.** *Health Technology Assessment in Action* 2021.
377. Jiménez-Yuste V, Álvarez-Román MT, Martín-Salces M, De La Corte-Rodríguez H, Bonanad S, Núñez R, Fernández-Mosteirín N, García-Frade LJ, Martinoli C, Kim HK: **Comparative analysis of Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US) scores in persons with nonsevere hemophilia A and B reveals a high degree of joint damage in both disease types.** *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2023, **7**(7):102207.
378. Franchini M, Mannucci PM: **Haemophilia B is clinically less severe than haemophilia A: further evidence.** *Blood Transfus* 2018, **16**(2):121–122.
379. Mannucci PM, Canciani MT, Rota L, Donovan BS: **Response of factor VIII/von Willebrand factor to DDAVP in healthy subjects and patients with haemophilia A and von Willebrand's disease.** *Br J Haematol* 1981, **47**(2):283–293.
380. Lalezari S, Martinowitz U, Windyga J, Enriquez MM, Delesen H, Schwartz L, Scharrer I: **Correlation between endogenous <scp>VWF</scp>:Ag and <scp>PK</scp> parameters and bleeding frequency in severe haemophilia <scp>A</scp> subjects during three-times-weekly prophylaxis with rFVIII-<scp>FS</scp>.** *Haemophilia* 2014, **20**(1):e15–e22.
381. Fijnvandraat K, Peters M, ten Cate JW: **Inter-individual variation in half-life of infused recombinant factor VIII is related to pre-infusion von Willebrand factor antigen levels.** *Br J Haematol* 1995, **91**(2):474–476.
382. Van Moort I, Bukkems LH, Heijdra JM, Schutgens REG, Laros-Van Gorkom BAP, Nieuwenhuizen L, Van Der Meer FJM, Fijnvandraat K, Ypma P, De Maat MPM *et al*: **von Willebrand Factor and Factor VIII Clearance in Perioperative Hemophilia A Patients.** *Thrombosis and Haemostasis* 2020, **120**(07):1056–1065.
383. Parquet-Gernez A, Mazurier C, Goudemand M: **Functional and immunological assays of FVIII in 133 haemophiliacs--characterization of a subgroup of patients with mild haemophilia A and discrepancy in 1- and 2-stage assays.** *Thromb Haemost* 1988, **59**(2):202–206.
384. Mikaelsson M, Oswaldsson U: **Assaying the circulating factor VIII activity in hemophilia A patients treated with recombinant factor VIII products.** *Semin Thromb Hemost* 2002, **28**(3):257–264.
385. World Federation of H: **Inhibitors in Hemophilia: A Primer.** In.

386. Shah S, et al.: **Prevalence of Inhibitors in Hemophilia Patients and its Clinical Implications: A Study of 276 Patients in Western India.** *Global Journal of Tropical Medicine* 2019, **1**(4):8–12.
387. Owaidah T, et al.: **The prevalence of factor VIII and IX inhibitors among Saudi patients with hemophilia: Results from the Saudi national hemophilia screening program.** *Medicine* 2017, **96**(2):e5456.
388. Chozie NA, Gatot D, Sudarmanto B, Susanah S, Purnamasari R, Widjajanto PH, Nugroho S, Rasiyanti O, Puspitasari D, Riza M et al: **FVIII inhibitor surveillance in children with hemophilia A in Indonesia: a report from the Indonesian Pediatric Hematology-Oncology Working Group.** *Blood Research* 2022, **57**(4):272–277.
389. Wang X, Zhao Y, Yang R, Wu J, Sun J, Zhang XS, Ding Q, Hai-liang G, Wang H: **The Prevalence of Factor VIII Inhibitors and Genetic Aspects of Inhibitor Development in Chinese Patients with Haemophilia A.** *Haemophilia* 2010.
390. Mousavi SH, Mesbah-Namin S, Rezaie N, Jazebi M, Zeinali S: **Prevalence of Factor VIII Inhibitors Among Afghan Patients with Hemophilia A: A First Report.** *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2018.
391. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, Windyga J, Iorio A, Estelle G, Makris M: **Inhibitor Development in Haemophilia According to Concentrate.** *Thrombosis and Haemostasis* 2015.
392. Arshad S, et al.: **Prevalence of inhibitors in hemophilia A patients in North India.** *Acta Medica Iranica* 2018, **56**(1):66–68.
393. Sharifian R, Hosseini M, Safai R, Tugeh G, Ehsani A, Lak M, Jazebi M: **PREVALENCE OF INHIBITORS IN A POPULATION OF 1280 HEMOPHILIA A PATIENTS IN IRAN.** 2003 2003.
394. Tatiana B, Alban Z, Houssou B, Massi R, Charlotte Orou G, Ludovic A, Gazard D, Awa Omar Touré F: **Study of Factor VIII Inhibitor and F8 Gene Mutations in Persons with Hemophilia A from Benin.** *International Blood Research & Reviews* 2024.
395. Ullman M, Manco-Johnson M, Jonathan CR, Crook N, Rahul K, Decker-Palmer M, Baker J, et al.: **Association of Hemophilia a Inhibitor Status and Patient-Reported Outcomes with Work Productivity and Health-Related Quality of Life.** *Blood* 2021.
396. Pinto P, Shelar T, Nawadkar V, Mirgal D, Mukaddam A, Nair P, Kasatkar P, et al.: **The Epidemiology of FVIII Inhibitors in Indian Haemophilia A Patients.** *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion* 2014.
397. Martins I: **Hemophilia A patients with transient inhibitors to factor VIII can usually delay therapy.** 2016.
398. Abdulqader AMR, Mohammed AI, Rachid S, Ghoraishizadeh P, Mahmood SN: **Identification of the Intron 22 and Intron 1 Inversions of the Factor VIII Gene in Iraqi Kurdish Patients With Hemophilia A.** *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2020, **26**:107602961988829.
399. Luna-Záizar H, González-Alcázar J, Evangelista-Castro N, Aguilar-López LB, Ruiz-Quezada SL, Beltrán-Miranda CP, Jaloma-Cruz AR: **F8 inversions of introns 22 and 1 confer a moderate risk of inhibitors in Mexican patients with severe hemophilia A. Concordance analysis and literature review.** *Blood Cells Mol Dis* 2018, **71**:45–52.
400. Sherief LM, Gaber OA, Youssef HM, Sherbiny HS, Mokhtar WA, Ali AAA, Kamal NM, Abdel Maksoud YH: **Factor VIII inhibitor development in Egyptian hemophilia patients: does intron 22 inversion mutation play a role?** *Italian Journal of Pediatrics* 2020, **46**(1).
401. Rastegar Lari G, Enayat MS, Arjang Z, Lavergne JM, Ala F: **Identification of intron 1 and 22 inversion mutations in the factor VIII gene of 124 Iranian families with severe haemophilia A.** *Haemophilia* 2004, **10**(4):410–411.
402. van Dijk K, van der Bom JG, Lenting PJ, de Groot PG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Grobbee DE, van den Berg HM: **Factor VIII half-life and clinical phenotype of severe hemophilia A.** *Haematologica* 2005, **90**(4):494–498.

403. Zanon E, De Cristofaro R, Franchini M, Morfini M, Pasut G, Molinari AC, Santoro C, Santoro RC, Coppola A, Rocino A: **Bioequivalence of recombinant factor VIII products: a position paper from the Italian Association of Hemophilia Centers.** *Blood Transfus* 2023, **21**(5):441–451.
404. Iorio A, Shah A, Talach R, Makris M, Manko J, Kühn J: **Recommendations and communication from the ISTH Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders: 2020 update on the clinical use of pharmacokinetics for dosing FVIII and FIX concentrates in persons with haemophilia.** *J Thromb Haemost* 2020, **18**(12):3182–3185.
405. Mannucci PM: **Plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates for the treatment of haemophilia A: plasma-derived is better.** *Blood Transfus* 2010, **8**(4):288–291.
406. DiMichele D: **Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention.** *British Journal of Haematology* 2007, **138**(3):305–315.
407. Berntorp E: **Plasma-derived versus recombinant factor concentrates in PUPs: a never ending debate?** *Hamostaseologie* 2017, **37**(1):53–57.
408. Manco-Johnson M, Thomas CA, Shapiro A, Riske B, Michele RH, Kilcoyne R, Ingram JD, et al.: **Prophylaxis Versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia.** *New England Journal of Medicine* 2007.
409. Eshghi P, Sadeghi E, Tara SZ, Habibpanah B, Hantooshzadeh R: **Iranian Low-dose Escalating Prophylaxis Regimen in Children with Severe Hemophilia A and B.** *Clin Appl Thromb Hemost* 2018, **24**(3):513–518.
410. St-Louis J, Abad A, Funk S, Tilak M, Classey S, Zourikian N, McLaughlin P, Lobet S, Hernandez G, Akins S et al: **The Hemophilia Joint Health Score version 2.1 Validation in Adult Patients Study: A multicenter international study.** *Res Pract Thromb Haemost* 2022, **6**(2):e12690.
411. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Gatt A, Gouw SC, Hollingsworth R, Lambert T, Kaczmarek R, Carbonero D, Makris M: **Inhibitor development according to concentrate after 50 exposure days in severe hemophilia: data from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS).** *Res Pract Thromb Haemost* 2024, **8**(4):102461.
412. Oudat R, Al-Maharmeh M, Al-Ghrayeb R, Ogeilat T, Mustafa MK: **Prevalence of FVIII Inhibitors Among Children with Hemophilia A: Experience at the Jordanian Royal Medical Services.** *Med Arch* 2020, **74**(3):187–190.
413. Ghali O, El Borgi W, El Mahmoudi H, Ben Lakhal F, Fekih Salem S, Achour M, Meddeb B, Gouider E: **Prévalence des inhibiteurs anti-fviii chez les enfants hemophiles A : Experience d'un centre d'hemophilie et revue de la litterature.** *Journal de l'Information Médicale de Sfax* 2019.
414. Hay CRM, Palmer B, Chalmers E, Liesner R, Maclean R, Rangarajan S, Williams M, Collins PW: **Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom.** *Blood* 2011, **117**(23):6367–6370.
415. Mauser-Bunschoten EP, Den Uijl IEM, Schutgens REG, Roosendaal G, Fischer K: **Risk of inhibitor development in mild haemophilia A increases with age.** *Haemophilia* 2012, **18**(2):263–267.
416. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, Eshghi P, Hanagavadi S, Varadarajan R, Karimi M et al: **A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A.** *N Engl J Med* 2016, **374**(21):2054–2064.
417. Franchini M, Coppola A, Santoro C, Cristofaro RD, Barillari G, Giordano P, Gresele P, et al.: **ABO Blood Group and Inhibitor Risk in Severe Hemophilia A Patients: A Study from the Italian Association of Hemophilia Centers.** *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2021.
418. Arshad S, Singh A, Awasthi NP, Kumari S, Husain N: **Clinicopathological parameters influencing inhibitor development in patients with hemophilia A receiving on-demand therapy.** *Therapeutic Advances in Hematology* 2018, **9**(8):213–226.
419. Torghabeh HM, Pourfathollah A, Shooshtari MM, Yazdi ZR: **Relation of Factor VIII and IX Inhibitors with ABO Blood Groups in 150 Patients with Haemophilia A and B.** *Iranian Journal of Allergy* 2006.

420. Franchini M, Coppola A, Rocino A, Santagostino E, Tagliaferri A, Zanon E, Morfini M: **Systematic Review of the Role of FVIII Concentrates in Inhibitor Development in Previously Untreated Patients with Severe Hemophilia A: A 2013 Update.** *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2013.
421. Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette V, Kern M, Leggo J, Stain A, Brooker L, Carcao M: **Intensive Exposure to Factor VIII Is a Risk Factor for Inhibitor Development in Mild Hemophilia A.** *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003.
422. Ehrenforth S, Kreuz W, Linde R, Funk M, Güngör T, Krackhardt B, Kornhuber B, Scharrer I: **Incidence of Development of Factor VIII and Factor IX Inhibitors in Haemophiliacs.** *The Lancet* 1992.
423. Gouw S, Bom JGvd, Berg HMvd, Zewald R, Amstel JKPv, Mauser-Bunschoten E: **Influence of the Type of F8 Gene Mutation on Inhibitor Development in a Single Centre Cohort of Severe Haemophilia A Patients.** *Haemophilia* 2011.
424. Gouw S, Berg H, Cessie S, Bom J, Bom J: **Treatment Characteristics and the Risk of Inhibitor Development: A Multicenter Cohort Study Among Previously Untreated Patients with Severe Hemophilia A.** *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007.
425. Fijnvandraat K, Hart DP, Voorberg J: **Inhibitor development in mild hemophilia A.** *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association* 2013, **7**:79–86.
426. Ragni MV, Ojeifo O, Feng J, Yan J, Hill KA, Sommer SS, Trucco MN, Brambilla DJ: **Risk factors for inhibitor formation in haemophilia: a prevalent case-control study.** *Haemophilia* 2009, **15**(5):1074–1082.
427. Ray D, Kumar N, Hans C, Kler A, Jain R, Bansal D, Trehan A, Jain A, Malhotra P, Ahluwalia J: **Inhibitor; An Uncommon But Vexing Challenge In North Indian Patients With Hemophilia A.** *Indian J Hematol Blood Transfus* 2022, **38**(4):703–709.
428. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, Ettinghausen CE, Tedgard U, van den Berg HM: **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, **109**(11):4693–4697.
429. Şaşmaz I, Antmen B, Leblebisatan G, Karagün BŞ, Kiliç Y, Tuncer R: **Circumcision and Complications in Patients with Haemophilia in Southern Part of Turkey: Çukurova Experience.** *Haemophilia* 2012.
430. Santagostino E, Mancuso M, Rocino A, Mancuso G, Mazzucconi M, Tagliaferri A, Messina M, Mannucci P: **Environmental Risk Factors for Inhibitor Development in Children with Haemophilia A: A Case-Control Study.** *British Journal of Haematology* 2005.
431. Astermark J, Altisent C, Batorova A, Diniz MJ, Gringeri A, Holme PA, Karafoulidou A, Lopez-Fernandez MF, Reipert BM, Rocino A *et al*: **Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report.** *Haemophilia* 2010, **16**(5):747–766.
432. Platokouki H, Fischer K, Gouw S, Rafowicz A, Carcao M, Kenet G, Liesner R, Kurnik K, Rivard G, Berg H: **Vaccinations Are Not Associated with Inhibitor Development in Boys with Severe Haemophilia A.** *Haemophilia* 2018.
433. Karin K, Bidlingmaier C, Werner E, Chehadeh H, Reipert B, Auerswald G: **New Early Prophylaxis Regimen That Avoids Immunological Danger Signals Can Reduce FVIII Inhibitor Development.** *Haemophilia* 2010.
434. Kaczmarek R, Bertolini T, Herzog RW: **Revisiting the "Danger Theory": Toll-like Receptor 9 Stimulation Triggers Activation of Conventional CD8 α + and Plasmacytoid Dendritic Cells En Route to Enhancing FVIII Inhibitor Formation.** *Blood* 2020, **136**(Supplement 1):1–1.
435. Astermark J, Berntorp E, Gilbert CW, Kroner B: **The Malmö International Brother Study (MIBS): Further Support for Genetic Predisposition to Inhibitor Development.** *Haemophilia* 2001.

436. Avest PCT, Kathelijin F, Mancuso M, Santagostino E, Yuste VJ, Berg HM, Bom JG, Bom JG: **Risk Stratification for Inhibitor Development at First Treatment for Severe Hemophilia A: A Tool for Clinical Practice.** *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2008.
437. Astermark J, Oldenburg J, Escobar M, White GC, Berntorp E: **The Malmö International Brother Study (MIBS). Genetic defects and inhibitor development in siblings with severe hemophilia A.** *Haematologica* 2005, **90**(7):924–930.
438. Mahmoud Abu Arra C, Samarah F, Sudqi Abu Hasan N: **Factor VIII intron 22 inversion in severe hemophilia A patients in Palestine.** *Scientifica* 2020, **2020**(1):3428648.
439. Ashfaq J, Ahmed R, Tariq F, Abedin QU, Abid M, Borhany M: **Frequency of Intron 22 Inversion in Severe Hemophilia A Patients.** *Cureus* 2022.
440. Al-Maaroof ZW: **Factor VIII Intron 22 Inversion Mutation in Samples of Iraqi Patients with Hemophilia A.** *Medical Journal of Babylon* 2024, **21**(2):399–404.
441. Brinza M, Grigore A, Dragomir M, Jordan D, Jordan C, Balanescu P, Tarniceriu CC, Badulescu OV, Blag C, Tomuleasa C *et al*: **Large Intron Inversions in Romanian Patients with Hemophilia A—First Report.** *Medicina* 2023, **59**(10):1821.
442. Gouw SC, Van Den Berg HM, Oldenburg J, Astermark J, De Groot PG, Margaglione M, Thompson AR, Van Heerde W, Boekhorst J, Miller CH *et al*: **F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis.** *Blood* 2012, **119**(12):2922–2934.
443. Schwaab R, Brackmann HH, Meyer C, Seehafer J, Kirchgesser M, Haack A, Olek K, Tuddenham EG, Oldenburg J: **Haemophilia A: mutation type determines risk of inhibitor formation.** *Thromb Haemost* 1995, **74**(6):1402–1406.
444. Roozafzay N, Kokabee L, Zeinali S, Karimipoor M: **Evaluation of intron 22 and intron 1 inversions of the factor 8 gene using an inverse shifting PCR method in severe haemophilia A patients.** *Sci Asia* 2013, **39**(2):174–178.
445. Rothschild C, Laurian Y, Satre EP, Borel Derlon A, Chambost H, Moreau P, Goudemand J, Parquet A, Peynet J, Vicariot M *et al*: **French previously untreated patients with severe hemophilia A after exposure to recombinant factor VIII : incidence of inhibitor and evaluation of immune tolerance.** *Thromb Haemost* 1998, **80**(5):779–783.
446. Sawecka J, Skulimowska J, Windyga J, Lopaciuk S, Kościelak J: **Prevalence of the intron 22 inversion of the factor VIII gene and inhibitor development in Polish patients with severe hemophilia A.** *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2005, **53**(4):352–356.
447. Pandey GS, Yanover C, Miller-Jenkins LM, Garfield S, Cole SA, Curran JE, Moses EK, Rydz N, Simhadri V, Kimchi-Sarfaty C *et al*: **Endogenous factor VIII synthesis from the intron 22-inverted F8 locus may modulate the immunogenicity of replacement therapy for hemophilia A.** *Nat Med* 2013, **19**(10):1318–1324.
448. Ghosh K, Shetty S, Madkaikar M, *et al*: **Development of inhibitors in patients with haemophilia.** *Haemophilia* 2001, **7**(6):534–538.
449. Fukuda K, Naka H, Morichika S, Shibata M, Tanaka I, Shima M, Yoshioka A: **Inversions of the factor VIII gene in Japanese patients with severe hemophilia A.** *Int J Hematol* 2004, **79**(3):303–306.
450. McGill JR, Simhadri VL, Sauna ZE: **HLA Variants and Inhibitor Development in Hemophilia A: A Retrospective Case-Controlled Study Using the ATHNdataset.** *Frontiers in Medicine* 2021, **8**.
451. van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K, van den Berg HM: **Age at first treatment and immune tolerance to factor VIII in severe hemophilia.** *Thrombosis and Haemostasis* 2003, **89**(3):475–479.
452. Carcao M, Schiavulli M, Kulkarni R, Rendo P, Foster M, Santagostino E, Casiano S, Königs C: **A post hoc analysis of previously untreated patients with severe hemophilia A who developed inhibitors in the PUPs A-LONG trial.** *Blood Advances* 2024, **8**(6):1494–1503.

453. Iorio A, et al.: **Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates.** *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2010, **8**(6):1256–1265.
454. Gouw S, Bom JGvd, Ljung R, Escuriola C, Cid A, Claeysens-Donadel S, Geet Cv, et al.: **Factor VIII Products and Inhibitor Development in Severe Hemophilia A.** *New England Journal of Medicine* 2013.
455. Volkers P, Hanschmann KM, Calvez T, Chambost H, Collins PW, Demiguel V, Hart DP, Hay CR, Goudemand J, Ljung R: **Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A: combined analysis of three studies.** *Haemophilia* 2019, **25**(3):398–407.
456. Königs C, Ozelo MC, Dunn A, Kulkarni R, Nolan B, Brown SA, Schiavulli M, Gunawardena S, Mukhopadhyay S, Jayawardene D et al.: **First study of extended half-life rFVIIIc in previously untreated patients with hemophilia A: PUPs A-LONG final results.** *Blood* 2022, **139**(26):3699–3707.
457. Ettingshausen C, Zyschka A, Saguer IM, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W: **The Role of Age at First Exposure and Therapy Regimen on the Development of Neutralizing FVIII Antibodies in Hemophilia A.** 2004 2004.
458. Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W, Chehadeh H, Reipert B, Auerswald G: **New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development.** *Haemophilia* 2010, **16**(2):256–262.
459. Pipe SW, Collins P, Dhalluin C, Kenet G, Schmitt C, Buri M, Jiménez-Yuste V, Peyvandi F, Young G, Oldenburg J et al.: **Emicizumab prophylaxis in infants with hemophilia A (HAVEN 7): primary analysis of a phase 3b open-label trial.** *Blood* 2024, **143**(14):1355–1364.
460. Marcucci M, Maria Elisa M, Santagostino E, Kenet G, Elalfy M, Holzhauser S, Bidlingmaier C, Ettingshausen CE, Iorio A, Nowak-Göttl U: **Type and Intensity of FVIII Exposure on Inhibitor Development in PUPs with Haemophilia A.** *Thrombosis and Haemostasis* 2015.
461. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al.: **Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A.** *New England Journal of Medicine* 2013, **368**(3):231–239.
462. Dmitriev EV, Liubushkin AV: **Risk factors for coagulation inhibitor development in children with severe hemophilia A.** *PHOI* 2023, **22**(3):58–64.
463. Batty P, Watson D, Wozniak E, Mein C, Barnes M: **Transcriptomic Profiling to Understand Inhibitor Development in Previously Untreated Patients with Severe Hemophilia a.** *Blood* 2023, **142**(Supplement 1):1227–1227.

ANNEXES

FICHE DE RENSEIGNEMENT

Nom et prénom		Wilaya	
Age		N° Téléphone	
Groupe sanguine			

Caractéristiques de l'hémophilie

Type de l'hémophilie		Taux de Facteur	
Degré de sévérité		Age de diagnostic	

Traitement

Modalité thérapeutique		Age de première injection	
Type du facteur		Tye de concentré	
Nom du traitement utilisé			

Données sur l'inhibiteur

Antécédents familiaux		Taux	
Date d'apparition		Niveau	
Présence d'inhibiteur	☐ Non ☐ Oui	Type	

Antécédents personnels et familiaux

Infections transmissibles sanguines		Circoncision	Transfusions antérieures	Antécédents familiaux
Sérologie	Résultat	Réalisée :	Antécédent transfusionnel	Consanguinité parentale :
VIH	☐ Négatif ☐ Positif	☐ Non ☐ Oui	☐ Non ☐ Oui	☐ Non ☐ Oui
VHB (HBsAg)	☐ Négatif ☐ Positif	Âge à la	Nombre d'expositions transfusionnelles :	Vaccination ☐ Non ☐ Oui
VHC (Anti-VHC)	☐ Négatif ☐ Positif	circoncision :	Dernière transfusion : (date)	
Syphilis	☐ Négatif ☐ Positif	 ans/mois	Produit	

Paramètres biologiques

Bilan biologique de 1 ^{ère} intention		Dosage spécifique		Dosage post injection		Recherche d'inhibiteur	
Paramètre	Résultat	Paramètre	Résultat	Paramètre	Résultat	Paramètre	Résultat
TP		FVIII		Taux FVIII		Taux FVIII	
TCK		FIX		Temps		Activité résiduelle	
		FVW				Titre	
		FVIII chromo					

Données génétiques

Étude génétique réalisée	☐ Non ☐ Oui	Type de mutation	Inversion intron 22 ☐ Oui ☐ Non	Inversion intron 1 ☐ Oui ☐ Non

Données cliniques

Articulation Cible	☐ Non ☐ Oui	ABR	
Localisation		Temps jusqu'au premier saignement	
Gonflement		Durée de gonflement	
Atrophie musculaire		Crépus à la mobilisation	
Perte d' amplitude en flexion		Perte d' amplitude en extension	
Douleur articulaire		Force musculaire	

RESUME

Introduction

L'hémophilie, maladie héréditaire de la coagulation liée à un déficit en facteur VIII (A) ou IX (B) et touchant principalement les hommes, demeure un défi thérapeutique du fait du risque de survenue d'inhibiteurs, anticorps neutralisants qui compliquent le traitement substitutif et alourdissent la prise en charge. Notre étude, menée dans la région d'Annaba, vise à évaluer l'efficacité clinico-biologique des traitements chez les hémophiles, à préciser la prévalence et la typologie des inhibiteurs, et à explorer les facteurs de risque associés dans le contexte régional.

Matériels et méthodes

L'étude a porté sur 72 patients (52 hémophilie A, 20 hémophilie B) suivis dans plusieurs centres d'Annaba. Les données recueillies étaient d'ordre socio-démographique, clinique, biologique, familial et thérapeutique. Le diagnostic d'hémophilie reposait sur l'allongement du TCK corrigé par plasma normal et le dosage spécifique du facteur déficitaire. La détection des inhibiteurs était réalisée par le test Bethesda. L'analyse génétique incluait la recherche de l'inversion de l'intron 22/1 par PCR. Une analyse univariée puis multivariée par régression logistique a permis d'identifier les facteurs indépendamment associés à la survenue d'inhibiteurs.

Résultats et discussion

L'hémophilie A était majoritaire (72,2 %) avec prédominance des formes sévères et un diagnostic plus précoce que la B. La consanguinité, plus fréquente dans la B, n'influence pas le risque d'inhibiteurs. L'efficacité thérapeutique s'avère supérieure avec les concentrés plasma-dérivés (moins de saignements, demi-vie prolongée, moindre immunogénicité). La prévalence des inhibiteurs dans l'HA est de 23,1 % (0 % dans la B) ; l'analyse multivariée identifie la sévérité, l'utilisation de concentré recombinant (OR = 7,7), et l'instauration du traitement avant 6 mois (OR = 10,4) comme principaux facteurs de risque.

Conclusion

Cette étude met en évidence une forte prévalence d'inhibiteurs chez les hémophiles A sévères (23,1 %), principalement de forme persistante. Les principaux facteurs de risque indépendants sont l'utilisation de concentrés recombinants et le début du traitement avant 6 mois. L'efficacité supérieure des concentrés plasma-dérivés, tant sur le contrôle des saignements que sur le risque immunologique, soutient leur préférence chez les patients à haut risque. Nos résultats rappellent la nécessité d'une stratégie thérapeutique personnalisée, orientée par l'évaluation du risque d'inhibiteur et le choix optimal du concentré pour améliorer la prise en charge régionale.

Mots clés : hémophilie, inhibiteurs, prévalence, facteurs de risque, sévérité, concentrés recombinants, pharmacocinétique

ABSTRACT

Introduction:

Hemophilia, an inherited bleeding disorder caused by a deficiency in factor VIII (A) or IX (B) and primarily affecting males, remains a therapeutic challenge due to the risk of inhibitor development—neutralizing antibodies that complicate replacement therapy and increase the burden of patient management. Our study, conducted in the Annaba region, aims to assess the clinical and biological effectiveness of treatments in hemophiliacs, determine the prevalence and types of inhibitors, and explore associated risk factors within the regional context.

Materials and Methods:

The study included 72 patients (52 with hemophilia A, 20 with hemophilia B) followed at several centers in Annaba. Collected data included socio-demographic, clinical, biological, familial, and therapeutic information. The diagnosis of hemophilia was based on prolonged activated partial thromboplastin time (aPTT) corrected by normal plasma, and specific factor assays. Inhibitors were detected using the Bethesda assay. Genetic analysis included searching for the inversion of intron 22/1 by PCR. Univariate and then multivariate logistic regression analyses were performed to identify factors independently associated with inhibitor development.

Results and Discussion:

Hemophilia A was predominant (72.2%) with a majority of severe forms and an earlier diagnosis compared to B. Consanguinity, more frequent in B, did not influence the risk of inhibitors. Therapeutic efficacy was superior with plasma-derived concentrates (fewer bleeding episodes, longer half-life, lower immunogenicity). The prevalence of inhibitors in hemophilia A was 23.1% (0% in B); multivariate analysis identified severity, use of recombinant concentrate (OR = 7.7), and initiation of treatment before 6 months (OR = 10.4) as the main risk factors.

Conclusion:

This study highlights a high prevalence of inhibitors in severe hemophilia A patients (23.1%), mainly of the persistent type. The main independent risk factors were the use of recombinant concentrates and starting treatment before 6 months. The higher efficacy of plasma-derived concentrates, both in bleeding control and lowering immunological risk, supports their preference in high-risk patients. Our findings underscore the necessity for a personalized therapeutic strategy guided by inhibitor risk assessment and optimal concentrate selection to improve regional patient care.

Keywords: hemophilia, inhibitors, prevalence, risk factors, severity, recombinant concentrates, pharmacokinetics,

ملخص

المقدمة

تُعتبر الهيموفيليا، وهي مرض وراثي يصيب عملية التخثر نتيجة لنقص عامل النسيج الثامن (A) أو التاسع (B)، ويؤثر بشكل رئيسي على الرجال، تحديًا كبيرًا في العلاج بسبب خطر تكوّن المثبّطات، وهي أجسام مضادة تعيق العلاج البديل وتزيد من تعقيد عملية الرعاية. تهدف دراستنا، التي أجريت في منطقة عناية، إلى تقييم الفعالية السريرية والبيولوجية للعلاجات لدى مرضى الهيموفيليا، وتحديد انتشار ونوعية المثبّطات، واستكشاف العوامل المرتبطة بالمخاطر في السياق الإقليمي.

المواد والطرق

شملت الدراسة 72 مريضًا (52 هيموفيليا A و 20 هيموفيليا B) تم متابعتهم في عدة مراكز في عناية. تم جمع البيانات الاجتماعية والديموغرافية والسريرية والبيولوجية والأسرية والعلاجية. تم وضع تشخيص الهيموفيليا بناءً على تأخير زمن التخثر المعدل بالبلازما الطبيعية وقياس العامل الناقص بشكل محدد. تم اكتشاف المثبّطات باستخدام اختبار بيتيسدا. شمل التحليل الجيني البحث عن انعكاس الإنترون 1/22 بواسطة تفاعل البلمرة السلسلي. استخدم التحليل الإحصائي الأحادي المتغير ثم التحليل الإحصائي متعدد المتغيرات بواسطة الانحدار اللوجستي لتحديد العوامل المرتبطة بشكل مستقل بظهور المثبّطات.

النتائج والمناقشة

كانت الهيموفيليا A الأكثر شيوعًا (72.2%) مع سيطرة الأشكال الشديدة وتشخيص أسرع من النوع B. لم تؤثر القرابة الزوجية، التي هي أكثر انتشارًا في النوع B، على خطر المثبّطات. ثبتت فعالية العلاج البديل باستخدام مراكز البلازما المستمدة (أقل نزفًا، نصف عمر أطول، أقل قدرة على الإثارة المناعية). بلغت انتشار المثبّطات في النوع 0% (23.1% A في النوع B)؛ وحدد التحليل المتعدد المتغيرات الشدة، واستخدام المركز المعاد تكوينه (OR = 7.7)، وبدء العلاج قبل 6 أشهر (OR = 10.4) كعوامل رئيسية للمخاطر.

الخلاصة

تبرز هذه الدراسة انتشارًا عاليًا للمثبّطات لدى مرضى الهيموفيليا A الشديدة (23.1%)، بشكل رئيسي في شكل مستمر. العوامل المستقلة الرئيسية للمخاطر هي استخدام مراكز المعاد تكوينه وبدء العلاج قبل 6 أشهر. تدعم فعالية مراكز البلازما المستمدة، سواء في السيطرة على النزف أو في المخاطرة المناعية، تفضيلها لدى المرضى ذوي المخاطر العالية. تذكر نتائجنا ضرورة استراتيجية علاجية شخصية، توجهت بتقييم المخاطر المثبطة واختيار المركز المثالي لتحسين الرعاية الصحية الإقليمية.

الكلمات الأساسية: المثبّطات، انتشار، عوامل الخطر، شدة، مراكز المعاد تكوينه، الصيدلانيات

Résumé

Introduction : L'hémophilie, maladie héréditaire de la coagulation liée à un déficit en facteur VIII (A) ou IX (B) et touchant principalement les hommes, demeure un défi thérapeutique du fait du risque de survenue d'inhibiteurs, anticorps neutralisants qui compliquent le traitement substitutif et alourdissent la prise en charge. Notre étude, menée dans la région d'Annaba, vise à évaluer l'efficacité clinico-biologique des traitements chez les hémophiles, à préciser la prévalence et la typologie des inhibiteurs, et à explorer les facteurs de risque associés dans le contexte régional.

Matériels et méthodes : L'étude a porté sur 72 patients (52 hémophilie A, 20 hémophilie B) suivis dans plusieurs centres d'Annaba. Les données recueillies étaient d'ordre socio-démographique, clinique, biologique, familial et thérapeutique. Le diagnostic d'hémophilie reposait sur l'allongement du TCK corrigé par plasma normal et le dosage spécifique du facteur déficitaire. La détection des inhibiteurs était réalisée par le test Bethesda. L'analyse génétique incluait la recherche de l'inversion de l'intron 22/1 par PCR. Une analyse univariée puis multivariée par régression logistique a permis d'identifier les facteurs indépendamment associés à la survenue d'inhibiteurs.

Résultats et discussion : L'hémophilie A était majoritaire (72,2 %) avec prédominance des formes sévères et un diagnostic plus précoce que la B. La consanguinité, plus fréquente dans la B, n'influence pas le risque d'inhibiteurs. L'efficacité thérapeutique s'avère supérieure avec les concentrés plasma-dérivés (moins de saignements, demi-vie prolongée, moindre immunogénicité). La prévalence des inhibiteurs dans l'HA est de 23,1 % (0 % dans la B) ; l'analyse multivariée identifie la sévérité, l'utilisation de concentré recombinant (OR = 7,7), et l'instauration du traitement avant 6 mois (OR = 10,4) comme principaux facteurs de risque.

Conclusion : Cette étude met en évidence une forte prévalence d'inhibiteurs chez les hémophiles A sévères (23,1 %), principalement de forme persistante. Les principaux facteurs de risque indépendants sont l'utilisation de concentrés recombinants et le début du traitement avant 6 mois. L'efficacité supérieure des concentrés plasma-dérivés, tant sur le contrôle des saignements que sur le risque immunologique, soutient leur préférence chez les patients à haut risque. Nos résultats rappellent la nécessité d'une stratégie thérapeutique personnalisée, orientée par l'évaluation du risque d'inhibiteur et le choix optimal du concentré pour améliorer la prise en charge régionale.

Mots clés : hémophilie, inhibiteurs, prévalence, facteurs de risque, sévérité, concentrés recombinants, pharmacocinétique

Abstract

Introduction: Hemophilia, an inherited bleeding disorder caused by a deficiency in factor VIII (A) or IX (B) and primarily affecting males, remains a therapeutic challenge due to the risk of inhibitor development—neutralizing antibodies that complicate replacement therapy and increase the burden of patient management. Our study, conducted in the Annaba region, aims to assess the clinical and biological effectiveness of treatments in hemophiliacs, determine the prevalence and types of inhibitors, and explore associated risk factors within the regional context.

Materials and Methods: The study included 72 patients (52 with hemophilia A, 20 with hemophilia B) followed at several centers in Annaba. Collected data included socio-demographic, clinical, biological, familial, and therapeutic information. The diagnosis of hemophilia was based on prolonged activated partial thromboplastin time (aPTT) corrected by normal plasma, and specific factor assays. Inhibitors were detected using the Bethesda assay. Genetic analysis included searching for the inversion of intron 22/1 by PCR. Univariate and then multivariate logistic regression analyses were performed to identify factors independently associated with inhibitor development.

Results and Discussion: Hemophilia A was predominant (72.2%) with a majority of severe forms and an earlier diagnosis compared to B. Consanguinity, more frequent in B, did not influence the risk of inhibitors. Therapeutic efficacy was superior with plasma-derived concentrates (fewer bleeding episodes, longer half-life, lower immunogenicity). The prevalence of inhibitors in hemophilia A was 23.1% (0% in B); multivariate analysis identified severity, use of recombinant concentrate (OR = 7.7), and initiation of treatment before 6 months (OR = 10.4) as the main risk factors.

Conclusion: This study highlights a high prevalence of inhibitors in severe hemophilia A patients (23.1%), mainly of the persistent type. The main independent risk factors were the use of recombinant concentrates and starting treatment before 6 months. The higher efficacy of plasma-derived concentrates, both in bleeding control and lowering immunological risk, supports their preference in high-risk patients. Our findings underscore the necessity for a personalized therapeutic strategy guided by inhibitor risk assessment and optimal concentrate selection to improve regional patient care.

Keywords: hemophilia, inhibitors, prevalence, risk factors, severity, recombinant concentrates, pharmacokinetics