

**UNIVERSITE MOHAMMED V**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

**ANNEE: 2010**

**THESE N°: 77**

Depistage des inhibiteurs dans l'hémophilie :  
Etude retrospective a propos de 121 cas

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

**Mlle. Fatima Zahra ZIZI**

*Née le 20 Août 1984 à Rabat*

Pour l'Obtention du Doctorat en  
Pharmacie

**MOTS CLES:** Hémophilie – Facteur VIII plasmatique – Facteur IX plasmatique –  
Dépistage des inhibiteurs.

JURY

**Mr. M. KHATTAB**

Professeur de Pédiatrie

**PRESIDENT**

**Mr. A. MASRAR**

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

**RAPPORTEUR**

**Mme. C. BENABDALLAH**

Professeur d'Hématologie

**Mr. M. BENKIRANE**

Professeur d'Hématologie

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Ali BEN OMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur El Hassan AHELLAT

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1967**

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

**Février, Septembre, Décembre 1973**

2. Pr. ARCHANE My Idriss\* Pathologie Médicale  
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie  
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique  
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Février 1977**

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie  
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie  
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

**Février Mars et Novembre 1978**

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie  
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

**Mars 1979**

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

**Mars, Avril et Septembre 1980**

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie  
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

**Mai et Octobre 1981**

- 15. Pr. BENOMAR Said\*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed\*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid\*

Anatomie Pathologique  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

- 22. Pr. ABROUQ Ali\*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUDA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib\*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Biophysique  
Chirurgie Maxillo-faciale  
Physiologie

**Novembre 1983**

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

**Décembre 1984**

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed\*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek \*
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

**Novembre et Décembre 1985**

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALIM Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain \*
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor\*  
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne  
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENMAMOUCHE Mohamed Najib  
58. Pr. DAFIRI Rachida  
59. Pr. FAIK Mohamed  
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine  
61. Pr. HERMAS Mohamed  
62. Pr. TOULOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Urologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia  
64. Pr. ACHOUR Ahmed\*  
65. Pr. ADNAOUI Mohamed  
66. Pr. AOUNI Mohamed  
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR\*  
68. Pr. BENAMEUR Mohamed\*  
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali  
70. Pr. CHAD Bouziane  
71. Pr. CHKOFF Rachid  
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH  
73. Pr. HACHIM Mohammed\*  
74. Pr. HACHIMI Mohamed  
75. Pr. KHARBACH Aïcha  
76. Pr. MANSOURI Fatima  
77. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda  
78. Pr. SEDRATI Omar\*  
79. Pr. TAZI Saoud Anas  
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah\*

Cardiologie  
Chirurgicale  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Radiologie  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Pédiatrique  
Médecine-Interne  
Urologie  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Dermatologie  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
82. Pr. ATMANI Mohamed\*  
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim  
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa  
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif  
88. Pr. BENSOUHA Yahia  
89. Pr. BERRAHO Amina  
90. Pr. BEZZAD Rachid  
91. Pr. CHABRAOUI Layachi  
92. Pr. CHANA El Houssaine\*  
93. Pr. CHERRAH Yahia  
94. Pr. CHOKAIRI Omar  
95. Pr. FAJRI Ahmed\*  
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
97. Pr. KHATTAB Mohamed  
98. Pr. NEJMI Maati  
99. Pr. OUAALINE Mohammed\*

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Ophtalmologie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida  
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

102. Pr. AHALLAT Mohamed  
103. Pr. BENOUDA Amina  
104. Pr. BENSOUA Adil  
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
107. Pr. CHAKIR Nouredine  
108. Pr. CHRAIBI Chafiq  
109. Pr. DAOUDI Rajae  
110. Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
113. Pr. FELLAT Rokaya  
114. Pr. GHAFIR Driss\*  
115. Pr. JIDDANE Mohamed  
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
117. Pr. TAGHY Ahmed  
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

**Mars 1994**

119. Pr. AGNAOU Lahcen  
120. Pr. AL BAROUDI Saad  
121. Pr. ARJI Moha\*  
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha  
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine  
124. Pr. BENJELLOUN Samir  
125. Pr. BENRAIS Nozha  
126. Pr. BOUNASSE Mohammed\*  
127. Pr. CAOUI Malika  
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah  
130. Pr. EL AOUDAD Rajae  
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
132. Pr. EL HASSANI My Rachid  
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*  
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader  
136. Pr. ESSAKALI Malika  
137. Pr. ETTAYEBI Fouad  
138. Pr. HADRI Larbi\*  
139. Pr. HDA Ali\*  
140. Pr. HASSAM Badredine  
141. Pr. IFRINE Lahssan  
142. Pr. JELTHI Ahmed  
143. Pr. MAHFOUD Mustapha  
144. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
145. Pr. MOSSERDAQ Rachid\*  
146. Pr. OULBACHA Said  
147. Pr. RHRAB Brahim

Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Chirurgie Générale  
Biophysique  
Pédiatrie  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métabolique  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumatologie Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Cardio- Vasculaire  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima  
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire

**Mars 1994**

150. Pr. ABBAR Mohamed\*  
151. Pr. ABDELHAK M'barek  
152. Pr. BELAIDI Halima  
153. Pr. BARHMI Rida Slimane  
154. Pr. BENTAHILA Abdelali  
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
157. Pr. CHAMI Ilham  
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
159. Pr. EL ABBADI Najia  
160. Pr. HANINE Ahmed\*  
161. Pr. JALIL Abdelouahed  
162. Pr. LAKHDAR Amina  
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie -Obstétrique  
Traumatologie -Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

**Mars 1995**

164. Pr. ABOUQUAL Redouane  
165. Pr. AMRAOUI Mohamed  
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz  
167. Pr. BARGACH Samir  
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria  
169. Pr. BEDDOUCHE Amograne\*  
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha  
171. Pr. CHAARI Jilali\*  
172. Pr. DIMOU M'barek\*  
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*  
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes  
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
176. Pr. FERHATI Driss  
177. Pr. HASSOUNI Fadil  
178. Pr. HDA Abdelhamid\*  
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa  
182. Pr. BENOMAR ALI  
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam  
184. Pr. ER RIHANI Hassan  
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima  
186. Pr. KABBAJ Najat  
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)  
188. Pr. OUTIFA Mohamed\*

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique

**Décembre 1996**

189. Pr. AMIL Touriya\*  
190. Pr. BELKACEM Rachid  
191. Pr. BELMAHI Amin  
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Parasitologie

195. Pr. GAMRA Lamiae  
196. Pr. GAOUZI Ahmed  
197. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
200. Pr. MOULINE Soumaya  
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
202. Pr. OUZEDDOUN Naima  
203. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumo-phtisiologie  
Traumatologie – Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

**Novembre 1997**

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
205. Pr. BEN AMAR Abdeselem  
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
207. Pr. BIROUK Nazha  
208. Pr. BOULAICH Mohamed  
209. Pr. CHAOUIR Souad\*  
210. Pr. DERRAZ Said  
211. Pr. ERREIMI Naima  
212. Pr. FELLAT Nadia  
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
214. Pr. HAIMEUR Charki\*  
215. Pr. KADDOURI Nouredine  
216. Pr. KANOUNI NAWAL  
217. Pr. KOUTANI Abdellatif  
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
220. Pr. NAZZI M'barek\*  
221. Pr. OUAHABI Hamid\*  
222. Pr. SAFI Lahcen\*  
223. Pr. TAOUFIQ Jallal  
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
O.RL.  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie – Pédiatrique  
Physiologie  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

**Novembre 1998**

225. Pr. BENKIRANE Majid\*  
226. Pr. KHATOURI Ali\*  
227. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

**Novembre 1998**

228. Pr. AFIFI RAJAA  
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
230. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
231. Pr. LACHKAR Azouz  
232. Pr. LAHLOU Abdou  
233. Pr. MAFTAH Mohamed\*  
234. Pr. MAHASSINI Najat  
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz\*  
237. Pr. NASSIH Mohamed\*  
238. Pr. RIMANI Mouna  
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Oto- Rhino- Laryngologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale  
Anatomie Pathologique  
Neurologie



**Janvier 2000**

240. Pr. ABID Ahmed\*  
241. Pr. AIT OUMAR Hassan  
242. Pr. BENCHERIF My Zahid  
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
245. Pr. CHAOUI Zineb  
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
248. Pr. EL FTOUH Mustapha  
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
250. Pr. EL OTMANYAzzedine  
251. Pr. GHANNAM Rachid  
252. Pr. HAMMANI Lahcen  
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
254. Pr. ISMAILI Hassane\*  
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
257. Pr. TACHINANTE Rajae  
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

**Novembre 2000**

259. Pr. AIDI Saadia  
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed  
261. Pr. AJANA Fatima Zohra  
262. Pr. BENAMR Said  
263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha  
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile\*  
265. Pr. BOUTALEB Najib\*  
266. Pr. CHERTI Mohammed  
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
268. Pr. EL HASSANI Amine  
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
270. Pr. EL KHADER Khalid  
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
273. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
274. Pr. MANSOURI Aziz  
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
276. Pr. RZIN Abdelkader\*  
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Génétique  
Réanimation Médicale

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Décembre 2001**

279. Pr. ABABOU Adil  
280. Pr. AOUAD Aicha  
281. Pr. BALKHI Hicham\*  
282. Pr. BELMEKKI Mohammed  
283. Pr. BENABDELJLIL Maria  
284. Pr. BENAMAR Loubna  
285. Pr. BENAMOR Jouda  
286. Pr. BENELBARHDADI Imane

Anesthésie-Réanimation  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie

287. Pr. BENNANI Rajae  
 288. Pr. BENOUACHANE Thami  
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
 290. Pr. BERRADA Rachid  
 291. Pr. BEZZA Ahmed\*  
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 295. Pr. CHAT Latifa  
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia  
 297. Pr. DAALI Mustapha\*  
 298. Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed  
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 302. Pr. EL MADHI Tarik  
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed  
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
 306. Pr. ETTAIR Said  
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 308. Pr. GOURINDA Hassan  
 309. Pr. HRORA Abdelmalek  
 310. Pr. KABBAJ Saad  
 311. Pr. KABIRI El Hassane\*  
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 313. Pr. LEKEHAL Brahim  
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 315. Pr. MEDARHRI Jalil  
 316. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 317. Pr. MOHSINE Raouf  
 318. Pr. NABIL Samira  
 319. Pr. NOUINI Yassine  
 320. Pr. OUALIM Zouhir\*  
 321. Pr. SABBAH Farid  
 322. Pr. SEFIANI Yasser  
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie  
 Urologie

#### Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 326. Pr. AMEUR Ahmed\*  
 327. Pr. AMRI Rachida  
 328. Pr. AOURARH Aziz\*  
 329. Pr. BAMOU Youssef \*  
 330. Pr. BELGHITI Laila  
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima  
 333. Pr. BENZEKRI Laila  
 334. Pr. BENZOUBEIR Nadia\*  
 335. Pr. BERADY Samy\*  
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 337. Pr. BICHERA Mohamed Zakarya  
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim \*

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Gastro – Enterologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale

339. Pr. CHKIRATE Bouchra  
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 344. Pr. EL MANSARI Omar\*  
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 347. Pr. HADDOUR Leila  
 348. Pr. HAJJI Zakia  
 349. Pr. IKEN Ali  
 350. Pr. ISMAEL Farid  
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 352. Pr. KRIOULE Yamina  
 353. Pr. LAGHMARI Mina  
 354. Pr. MABROUK Hfid\*  
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 359. Pr. OUIJILAL Abdelilah  
 360. Pr. RACHID Khalid \*  
 361. Pr. RAISS Mohamed  
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 363. Pr. RHOU Hakima  
 364. Pr. RKIOUAK Fouad\*  
 365. Pr. SIAH Samir \*  
 366. Pr. THIMOU Amal  
 367. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 368. Pr. ZRARA Ibtisam\*

**Janvier 2004**

369. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 370. Pr. AMRANI Mariam  
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 375. Pr. BOULAADAS Malik  
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 377. Pr. CHERRADI Nadia  
 378. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 379. Pr. EL HANCHI Zaki  
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 382. Pr. HACHI Hafid  
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 385. Pr. KHABOUZE Samira  
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 387. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 388. Pr. MOUGHIL Said  
 389. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 390. Pr. SAADI Nozha

- Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Urologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Néphrologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

- Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique

391. Pr. SASSENOU Ismail\*  
392. Pr. TARIB Abdelilah\*  
393. Pr. TIJAMI Fouad  
394. Pr. ZARZUR Jamila

Gastro-Entérologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

**Janvier 2005**

395. Pr. ABBASSI Abdelah  
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
398. Pr. ALLALI fadoua  
399. Pr. AMAR Yamama  
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
401. Pr. AZIZ Nouredine\*  
402. Pr. BAHIRI Rachid  
403. Pr. BARAKAT Amina  
404. Pr. BENHALIMA Hanane  
405. Pr. BENHARBIT Mohamed  
406. Pr. BENYASS Aatif  
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
408. Pr. BOUKALATA Salwa  
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
412. Pr. HAJJI Leila  
413. Pr. HESSISSEN Leila  
414. Pr. JIDAL Mohamed\*  
415. Pr. KARIM Abdelouahed  
416. Pr. KENDOUCI Mohamed\*  
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
418. Pr. LYACOUBI Mohammed  
419. Pr. NIAMANE Radouane\*  
420. Pr. RAGALA Abdelhak  
421. Pr. REGRAGUI Asmaa  
422. Pr. SBIHI Souad  
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Néphrologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio Vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anatomie Pathologique  
Histo Embryologie Cytogénétique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

**Avril 2006**

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
426. Pr. AFIFI Yasser  
427. Pr. AKJOUJ Said\*  
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
430. Pr. BENCHEIKH Razika  
431. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
436. Pr. DOGHMI Nawal  
437. Pr. ESSAMRI Wafaa  
438. Pr. FELLAT Btissam  
439. Pr. FAROUDY Mamoun

Rhumatologie  
Dermatologie  
Radiologie  
Dermatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie – Pédiatrique  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation

- 440. Pr. GHADOUANE Mohammed\*
- 441. Pr. HARMOUCHE Hicham
- 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed\*
- 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
- 444. Pr. JROUNDI Laila
- 445. Pr. KARMOUNI Tariq
- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz\*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid\*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya\*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo-Phtisiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

### **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES** **PROFESSEURS**

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida\*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie  
 Pharmacologie  
 Histologie – Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Applications Pharmaceutiques  
 Microbiologie  
 Chimie Analytique  
 Pharmacognosie  
 Zootechnie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Pharmacognosie  
 Chimie Organique

\* *Enseignants Militaires*

# Dédicaces



## *Je dédie ce modeste travail :*

*A mes très chers parents, Dr. ZIZI Mohammed et ELMANJRA Souad,*

*Aucune dédicace et aucun mot ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et la reconnaissance que je porte à votre égard.*

*Votre amour, votre sagesse et vos sacrifices ont été pour moi l'exemple de persévérance.*

*Ce travail n'est que le fruit de votre encouragement, votre patience et votre bonne éducation.*

*Que Dieu vous garde et vous accorde longue vie afin que je puisse à mon tour vous combler.*

### *A la mémoire de mes grands-parents :*

*Je prie le grand Dieu qu'il ait pitié de leurs âmes et de celles de tous les croyants.*

### *A ma grand-mère Fatima et ma grand-mère Zhor :*

*Pour votre soutien morale et vos prières, puisse Dieu vous prêter santé et bonheur afin de voir vos enfants et vos petits-enfants comme vous le souhaitez.*



*A mes chers frères Yahiya et Abderrahman, et mes chères sœurs Zaineb, Dr.*

*Hind, Hajar et la petite Oumaima :*

*Votre gentillesse et votre soutien m'ont été d'un grand réconfort tout au long de mes études, vous étiez pour moi, source de joie et de gaieté.*

*Acceptez ce travail en gage de ma tendresse et mon amour.*

*Que dieu vous protège et vous accorde le meilleurs avenir.*

*A mes oncles et tantes, cousins et cousines :*

*Que ce travail soit le témoin de toute mon affection, ma gratitude, mon estime et mon attachement.*

*A mes chères amis Asmae, Sara et les autres :*

*Au nom de notre tendre complicité et en souvenir de tous ces moments qu'on a passé ensemble, je vous offre ce travail en témoignage de mon immense affection.*

*A Madame Souad BENKIRANE, Professeur Assistante d'Hématologie  
Biologique,*

*Je vous exprime ma profonde reconnaissance et mes sincères remerciements, c'est grâce à votre précieuse et généreuse aide que nous avons pu réaliser ce travail.*

*Votre compétence et votre sérieux sont pour nous un noble idéal.*

*A mes enseignants et tous ceux qui ont contribué de proche ou de loin à la réalisation de ce travail.*





# Remerciements



*A notre maitre et président de thèse,  
Monsieur Mohammed KHATTAB,  
Professeur de Pédiatrie.*

*Permettez-nous de vous exprimer nos sincères remerciements. Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse.*

*Vous nous avez ouvert les portes de votre service avec toute la gentillesse et la modestie qui vous caractérisent.*

*J'espère que ce travail sera à la hauteur de l'enseignement que vous nous avez dispensé, veuillez trouver Monsieur, l'expression de notre haute gratitude et notre grande estime.*



*A notre maitre et rapporteur de thèse,  
Monsieur Azlarab MASRAR,  
Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique.*

*Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail et de nous avoir accordé votre confiance pour la réalisation de ce travail.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.*

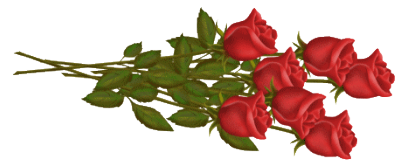


*A notre maitre et juge de thèse,  
Madame Chahrazad BENABDELLAH,  
Professeur d'Hématologie.*

*Nous vous remercions et nous avons un grand honneur que vous soyez  
membre de notre jury de thèse.*

*Nous avons eu le privilège de profiter de votre précieux enseignement  
dont nous garderons un souvenir vivant.*

*Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude,  
respect et admirations les plus sincères.*



*A notre maitre et juge de thèse,  
Monsieur Majid BENKIRANE.  
Professeur d'Hématologie*

*Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez  
accepté de juger ce travail.*

*Vous nous faites le grand honneur et plaisir de siéger à notre jury de  
thèse.*

*Votre simplicité et vos qualités professionnelles et humaines font de  
vous un maitre respecté et apprécié de tous.*

*Permettez-nous de vous exprimer notre respect, admiration et gratitude  
les plus sincères.*



## Liste des abréviations

- **FVIII** : Facteur VIII
- **FIX** : Facteur IX
- **FVIIIa** : Facteur VIII activé
- **FIXa** : Facteur IX activé
- **FX** : Facteur X
- **FXa** : Facteur X activé
- **FVII** : Facteur VII
- **FVIIa** : Facteur VII activé
- **rFVIIa** : Facteur VII activé recombinant
- **FII** : Facteur II
- **FIIa** : Facteur II activé
- **Kb** : Kilobase
- **FFP** : Plasma Frais Congelé
- **ARNm** : Acide Ribonucleique messenger
- **vWF** : Facteur von Willebrande
- **KDa** : KiloDalton
- **TAT** : Complexe Thrombine-Antithrombine
- **FT** : Facteur Tissulaire
- **TFPI** : Tissue factor pathway inhibitor (ou inhibiteur de la voie du facteur tissulaire)
- **WFH** : La fédération mondiale de l'hémophilie
- **TCA** : Temps de Céphaline et Activateur.
- **TQ** : Temps de Quick.
- **m + t** : malade et témoin.

- **N** : Normal
- **P** : pathologique
- **PFA** : Platelet Function Analyser.
- **V** : Volume.
- **ITI** : Induction de Tolérance Immune
- **Protein Ca** : Proteine C activé
- **JPCA** : Jours Cumulés de Présence de l'Antigène
- **FAH** : Facteur Anti-Hémophilique
- **IL** : InterLeukine
- **TNF-alpha** : Facteur de nécrose tumoral Alpha
- **cTL4** : Lymphocyte T4 Cytotoxique
- **ACC** : Anticorps Circulants
- **IV** : Intra-Veineuse
- **MHAI** : Hémophile A Modéré ou Mineur avec Inhibiteurs
- **MHA** : Hémophile A Modéré ou Mineur
- **PUPs** : Patients non traités ultérieurement
- **PD-FVIII** : Dérivé Plasmatique de facteur VIII
- **UB** : Unité Béthesda
- **µl** : Microlitre
- **CaCl2** : Chlorure de calcium

## Liste des Figures:

Figure 1 : Analyseur semi-automatique St art* .....	6
Figure 2 : Courbe d'étalonnage.....	12
Figure 3 : Courbe théorique d'étalonnage pour la méthode Nijmegen.....	16
Figure 4 : Représentation de différentes tranches d'âges des patients.....	18
Figure 5 : Représentation des différents âges des hémophiles inhibiteurs positifs.	18
Figure 6 : Représentation des cas positifs et négatifs d'inhibiteurs en pourcentage. ....	19
Figure 7 : Répartition des patients selon le type de l'hémophilie.....	20
Figure 8 : Représentation des hémophiles inhibiteurs positifs par type de l'hémophilie. ....	20
Figure 9 : Représentation en pourcentage des différents degrés de sévérité de l'hémophilie. ....	21
Figure 10 : Répartition des hémophiles en pourcentage selon la sévérité de l'hémophilie. ....	21
Figure 11 : Représentation des différents types et degré de sévérité de l'hémophilie en pourcentage.....	22
Figure 12 : Répartition des inhibiteurs positifs selon le type et le degré de sévérité de l'hémophilie en pourcentage.....	23
Figure 13 : Représentation des différents types de traitement pris par les patients, en pourcentage.....	24
Figure 14 : Représentation des différents traitements reçus par les patients détectés inhibiteur positifs.....	25
Figure 15 : Représentation des taux d'inhibiteurs chez les patients inhibiteurs positifs en UB/ml. ....	26



Figure 16 : Répartition des inhibiteurs faibles et forts répondeurs .....	26
Figure 17 : Représentation du pourcentage d'inhibiteurs chez les patients inhibiteurs positifs.....	27
Figure 18 : Gène du facteur VIII (FVIII).....	29
Figure 19 : Représentation schématique de la structure du facteur VIII (FVIII) et FVIIIa.....	31
Figure 20 : Gène du facteur IX (FIX), et FIXa.....	32
Figure 21 : Mécanisme d'action schématique du facteur VII activé recombinant, au sein d'une lésion vasculaire.....	53
Figure 22 : Développement d'inhibiteur par type de concentrés de FVIII.....	62
Figure 23 : Incidence de développement d'inhibiteurs par type de traitement.....	63

## **Liste des tableaux :**

Tableau I: Bilan d'hémostase type d'un hémophile sévère. ....	7
Tableau II: Représentation des cas positifs et négatifs d'inhibiteurs.....	19
Tableau III: Répartition des patients selon le type et la sévérité de l'hémophilie, par effectif. ....	22
Tableau IV: Prévalence des inhibiteurs chez les hémophiles dans les autres études.....	56
Tableau V : Incidence des inhibiteurs chez l'hémophile A sévère. ....	59



# Sommaire



<b>A- Introduction</b> .....	1
<b>B- Matériel et méthodes</b> .....	4
I- Matériel.....	5
II- Méthodes .....	6
a- Tests de diagnostic de l'hémophilie.....	6
a.1- Phase pré-analytique .....	7
a.2- Principe des tests .....	8
a.2.1- Temps de céphaline et activateur (TCA).....	8
a.2.2- Dosage spécifique des facteurs anti-hémophiliques .....	8
a.3- Protocole des tests utilisés.....	9
a.3.1- Temps de céphaline et activateur .....	9
a.3.2- Dosage des facteurs anti-hémophiliques VIII et IX .....	10
b- Les tests concernant le dépistage et le titrage des inhibiteurs .....	13
b.1- Test de correction.....	13
b.2- Titrage de l'inhibiteur .....	14
b.2.1- Méthode Béthesda.....	14
b.2.2- Méthode Nijmegen.....	15
<b>C- Résultats</b> .....	17
I- Répartition des patients selon les tranches d'âge .....	18
II- Répartition des patients selon la présence ou l'absence d'inhibiteur .....	19
III- Répartition des patients selon le type de l'hémophilie .....	20
IV- Répartition selon le degré de sévérité de l'hémophilie .....	21
V- Répartition selon le type et le degré de sévérité de l'hémophilie .....	22
VI- Répartition des patients selon le type de traitement et sa régularité .....	24
VII- Taux des inhibiteurs et pourcentage d'inhibition.....	26

<b>D- Discussion</b> .....	28
I- Description des facteurs antihémophiliques FVIII et FIX .....	29
1- Le facteur antihémophilique FVIII .....	29
a- Structure du FVIII .....	29
b- Activation et inactivation du FVIII.....	30
2- Le facteur antihémophilique FIX.....	32
a- Structure du FIX.....	32
b- Activation et inactivation du FIX .....	33
3- Conséquence du déficit en facteurs antihémophiliques sur l'hémostase....	33
II- Génétique de l'hémophilie .....	36
1- L'hémophilie A .....	36
2- L'hémophilie B .....	37
III- Développement des alloanticorps inhibiteurs chez l'hémophile .....	38
1- Caractéristiques de ces anticorps .....	38
a- Isotypes et sous-classes des anticorps anti-FVIII .....	38
b- Classification des inhibiteurs anti-FVIII.....	39
c- Mécanismes d'action des inhibiteurs anti-FVIII.....	40
d- Anticorps inhibiteurs du FIX .....	47
2- Facteurs de risque de survenue d'inhibiteurs.....	48
3- Traitement des hémophiles avec inhibiteurs.....	49
a- Traitement alternatifs à la substitution habituelle .....	49
b- L'induction de tolérance immune (ITI) .....	51
c- Le facteur VII activé recombinant (rFVIIa).....	53
IV- Discussion des résultats de la présente étude .....	55
1- Age des patients et développement d'inhibiteurs .....	55

2- Proportion des hémophiles inhibiteurs positifs par rapport à l'ensemble des hémophiles .....	55
3- Type de l'hémophilie et apparition des inhibiteurs.....	56
4- Degré de sévérité de l'hémophilie et apparition d'inhibiteurs.....	57
5- L'apparition des inhibiteurs selon le type et la sévérité de l'hémophilie ...	58
6- Le type de traitement et la survenue d'inhibiteurs.....	60
7- Le taux et le pourcentage d'inhibition chez les patients inhibiteurs positifs .....	64
8- Historique familial et incidence des inhibiteurs.....	65
<b>E- Conclusion</b> .....	66
<b>Résumés</b>	
<b>Références</b>	



# A- Introduction



L'hémophilie est une maladie hémorragique grave et contraignante, transmise de manière héréditaire selon un mode récessif liée au chromosome X, cette anomalie génétique se traduit par un déficit en un facteur de coagulation, le FVIII qui définit le type A de l'hémophilie, ou le FIX qui définit le type B de la maladie. [1]

La fédération mondiale de l'hémophilie (WFH) estime un nombre de 3000 hémophiles au Maroc, à raison d'une prévalence de 1/10 000. [2]

Il n'existe pas de traitement curatif [3], le traitement substitutif repose sur la perfusion d'un concentré de haute pureté du facteur VIII ou IX (selon le type de l'hémophilie), ayant préalablement subi un traitement Solvant-Détergent pour l'inactivation virale (surtout le VIH - Hépatites) [4].

Cependant ces traitements présentent le risque d'une double complication ; d'abord les complications infectieuses, mais surtout la complication devenue le problème majeur de la prise en charge de ces patients, il s'agit de l'apparition d'allo-anticorps anti-FVIII ou anti-FIX appelés aussi anticorps inhibiteurs.

Ces inhibiteurs compliquent la prise en charge transfusionnelle du sujet hémophile ; ils entraînent une résistance à la thérapie habituelle de l'hémophile. [5]

Ces allo-anticorps ont des propriétés catalytique et celle d'hydrolyser les antigènes dont ils sont spécifiques.

Le diagnostic biologique est simple. Leur dépistage doit être systématique chez tout patient ayant reçu un traitement substitutif. [5]



Le développement d'inhibiteurs est, de nos jours, la préoccupation principale des médecins. De nombreux travaux de recherche se sont concentrés sur ce domaine et de nombreuses études ont été effectuées à ce propos.

Malheureusement on n'a trouvé que des études timides à ce sujet au Maroc.

Notre étude va mettre le point sur le développement des inhibiteurs chez l'hémophile au Maroc, d'étudier sa prévalence et apprécier les circonstances de sa survenue.



## B- Matériel et Méthodes



## **I/ Matériel :**

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a concerné 121 cas hémophiles, avec ses deux types A et B et ses différents degrés de sévérité (mineurs, modérés et sévère). Ces patients ont été recueillis et diagnostiqués au sein du laboratoire et du centre de traitement de l'hémophilie, à l'hôpital d'enfants de Rabat durant une période de 15 mois (du 04/2008 au 07/2009).

Aussi a-t-on recueilli les résultats regroupés par les laboratoires (Novonordisk).

### **La fiche des patients contient les informations suivantes :**

- Les caractéristiques épidémiologiques : nom, âge, poids.
- Les caractéristiques concernant la maladie : type de l'hémophilie, degré de sévérité, âge de découverte, présence ou non d'inhibiteurs, date de recherche des inhibiteurs.
- Les dosages et tests effectués : TCA, dosage des FVIII et FIX, dosage des inhibiteurs et le pourcentage d'inhibition.
- Le traitement pris : type de traitement et sa régularité.
- Autres informations tel l'historique familiale, la couverture sociale, patient hospitalisé ou non, vacciné ou non et la symptomatologie qu'il présente.

## **II/ Méthodes :**

Les tests réalisés sont répartis en des tests permettant de s'assurer de l'atteinte hémophilique et son évolution, et des tests permettant de déceler la présence d'inhibiteurs et de doser leur taux. Tous ces tests sont réalisés sur l'analyseur semi-automatique ST art\*. (Figure 1).



**Figure 1: Analyseur semi-automatique ST art\***

### **a/ Tests de diagnostic de l'hémophilie :**

Dans l'hémophilie, le temps de céphaline et activateur (TCA) est allongé, tandis que le temps de Quick (TQ), temps de thrombine, temps de saignement ou test d'occlusion sur PFA et le taux de plaquettes sont normaux. La combinaison d'un résultat normal de TQ et d'un allongement du TCA localise l'anomalie au niveau des facteurs contacts dont le déficit n'entraîne pas d'hémorragie, mais aussi au niveau du facteur XI et des facteurs VIII et IX.

Le dosage spécifique des facteurs précise le type de l'hémophilie et sa gravité. [6]

**Tableau I : Bilan d'hémostase type d'un hémophile sévère.**

	Témoin	Hémophile A sévere	Hémophile A sévere avec anticoagulant	Hémophile A modéré
Temps de saignement (min)	4-8	7	7	7
Temps de Quick (%)	100	100	100	100
Temps de Céphaline activée (sec)	32	95 (1)	90 (1)	48
Temps de Thrombine (sec)	18	18	18	18
Facteur VIII (%)	50-200	<1	<1	15
Temps de céphaline activée corrigé par le témoin (sec)	-	38	85	33

### **a.1- Phase pré-analytique:**

Le prélèvement sanguin est effectué par ponction veineuse franche dans des tubes sous vide contenant du citrate trisodique (0,109M) comme anticoagulant. Le mélange sang/anticoagulant (9V/1V) est assuré immédiatement par retournements successifs et lents, pour éviter tout début de coagulation. Le délai entre le prélèvement et le traitement des échantillons doit être le plus court possible, environ 2 heures [7].

Le prélèvement subit deux centrifugations successives à 2500g pendant 15min puis il est congelé à -80°C.

**NB :** Les échantillons congelés doivent être incubés, avant tout test, dans le bain marie pendant 10 minutes à 37°C et laisser pendant 10 min à température ambiante.

## a.2- Principe des tests :

### *a.2.1- Temps de céphaline et activateur (TCA) :*

Le TCA est le temps de coagulation d'un plasma pauvre en plaquettes à 37 °C en présence de phospholipides (céphaline), d'un activateur de la phase contact (acide ellagique, silice micronisée, kaolin, célite, citrate) et de chlorure de calcium. La concentration en phospholipides apportés par la céphaline étant optimale, ce test explore la voie intrinsèque de la coagulation (il explore tous les facteurs de la coagulation à l'exception du FVII). Il est par ailleurs très sensible aux conditions de prélèvement.

Les résultats sont exprimés par le rapport TCA malade/TCA témoin ; on admet comme normal, des valeurs inférieures ou égales à 1,2 chez l'adulte. [8]

Des valeurs relatives à l'âge de l'enfant ont été rapportées.

**NB:** L'activation de la coagulation, liée à une ponction traumatique et/ou au maintien prolongé du garrot, conduit à une consommation des facteurs de coagulation et à un temps faussement allongement du TCA, notamment chez l'enfant.

### *a.2.2- Dosage spécifique des facteurs anti-hémophiliques :*

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.

### **a.3- Protocole des tests utilisés :**

Les réactifs qui ont été utilisés sont :

- Temps de Céphaline / Activateur (PTTA 5, Stago\*),
- Dosage de l'activité FVIIIc (STA déficient VIII, Stago\*),
- Dosage de l'activité FIXc (STA déficient IX, Stago\*).

#### *a.3.1- Temps de céphaline et activateur :*

##### **- Préparation du réactif du TCA (PTT 5 Automate\*):**

On ajoute 5 ml d'eau distillée à chaque flacon de « PTT 5 Automate\* », on laisse la solution se stabiliser pendant 30 minutes à température ambiante (18-25°C). Puis, on homogénéise avant emploi.

##### **- Protocole :**

50µl de plasma citraté sont incubés à 37°C avec 50 µl d'un mélange de céphaline et d'un activateur (silice dans ce réactif) pendant exactement 3 minutes. Durant ce temps, il y a activation du système contact et génération du FXIa. Après les 3 minutes, on ajoute 50 µl de CaCl<sub>2</sub> (STA®-CaCl<sub>2</sub>\*) et on chronomètre le temps que met un caillot de fibrine pour se former, ce temps est donné directement par le semi-automate.

##### **- Les valeurs usuelles du TCA:**

Les résultats sont exprimés en ratio : TCA patient / TCA témoin

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

- de 0 à 1 mois..... Ratio < 1,6
- de 1 à 3 mois..... Ratio <1,5

- de 3 mois à 12 ans..... Ratio <1,3
- après 12 ans..... Ratio <1,2

***a.3.2- Dosage des facteurs antihémophiliques VIII et IX :***

**- On a besoin de : [9]**

- Plasma étalon titré à 100% en FVIII ou FIX (STA®-Unicalibrator\*).
- Diluant: tampon PH 7,35 (Owner-Kaolin\*).
- Plasma déficient en FVIII (STA®-déficient VIII\*) ou FIX (STA®-déficient IX\*).
- Plasma contrôle : N(Normal) + P(Pathologique).
- Céphaline + activateur (PTT 5 Automate\*).
- CaCl<sub>2</sub> 0,025M ((STA®-CaCl<sub>2</sub>\*).

**- Préparation des réactifs :**

On ajoute 1 ml d'eau distillée dans le flacon de déficient VIII et pour le déficient IX on ajoute 1,15ml, on laisse les réactifs se stabiliser pendant 30 minutes à température ambiante (18-25°C). Puis on agite doucement pour obtenir une solution homogène.

**- Protocole :**

**\* Dilution des plasmas :**

On répartit sur les tubes, 100µl de l'unicalibrateur et 100µl de plasma (pour le blanc on ajoute 100µl de tampon), on aura une dilution de 1/2. Puis on incube dans le bain marie à 37° pendant 2 heures (la T° ne doit pas dépasser 37°).



**\* Dosage des facteurs :**

Dans une cuvette à 37C°, on met:

- 50 µl de plasma dilué du malade par un tampon PH 7.35 ou dilution d'étalonnage, 50 µl de plasma exempt de facteur VIII (STA®-déficient VIII\*) ou de facteur IX (STA®-déficient IX\*), 50 µl de (PTT 5 Automate\*) et on Incube pendant exactement 3 minutes.
- Ensuite on ajoute 50 µl de CaCl<sub>2</sub> (STA®-CaCl<sub>2</sub>\*) préchauffé à 37°C. On déclenche en même temps le chronomètre et on note le temps de coagulation, ce temps est donné directement par le semi-automate et il sera convertit en pourcentage de facteurs VIII ou IX par l'appareil selon un papier bi-logarithmique portant en abscisse les taux en pourcentage (%) des facteurs VIII ou IX des différents points de la gamme d'étalonnage et en ordonnée les temps de coagulation correspondants en secondes.

Les taux des facteurs VIII ou IX sont déduits à partir de la droite d'étalonnage.

**\* Les valeurs usuelles :**

Le taux plasmatique du facteur VIII et IX est compris entre 50 et 140%.

**\* Préparation de la gamme d'étalonnage :**

Une gamme d'étalonnage est préparée à partir de l'unicalibrateur (STA®-Unicalibrator), considéré à 100% en facteurs VIII ou IX.

Dilution	1/10	1/20	1/40	1/80
Activité	100%	50%	25%	12.5%

- Gamme haute : [9]

Des dilutions du plasma étalon sont réalisées pour avoir des concentrations de FVIII et IX de 10 à 100% (le titre 100% en FVIII ou IX correspond à la dilution d'étalon 1/10). (Figure 2)

- Gamme fine :

Des dilutions du plasma étalon sont réalisées pour obtenir des concentrations du FVIII ou IX de 1 à 10%.

**NB** : un test avec plasma déficient en VIII ou IX doit être effectué et le facteur VIII ou IX doit être inférieur à 1%.

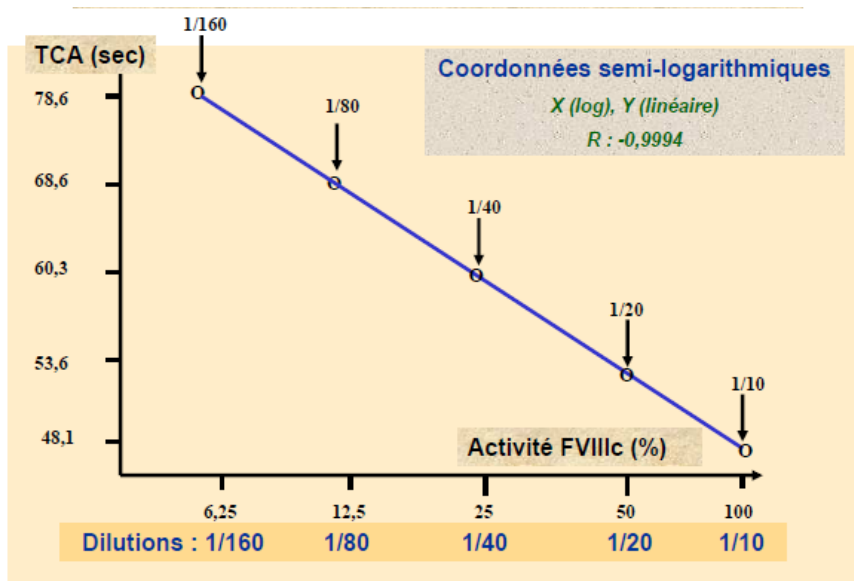


Figure 2 : Courbe d'étalonnage.

## **b/ Les tests concernant le dépistage et le titrage des inhibiteurs :**

La présence d'inhibiteurs est suspectée devant un allongement du TCA non corrigé par un plasma témoin normal (test de transfert) [5]. Elle est confirmée par le dosage du facteur antihémophilique correspondant, celui-ci revient à une valeur plus basse que la valeur habituelle du patient. En effet, lorsqu'on effectue un mélange à parties égales de plasma hémophile et celui d'un témoin normal, on s'attend théoriquement à ce que le taux du facteur VIII ou IX dans le mélange soit au moins égale à 50%. Si le mélange contient une valeur moindre, cela signifie qu'il y'a un inhibiteur du FVIII ou du FIX dans le plasma du malade. Le titrage de l'anticorps est effectué par la méthode de dilution du plasma malade par du sérum physiologique et de plasma témoin. Ceci permet de neutraliser le FVIII dans le plasma malade. L'inverse de cette dilution définit l'unité Bethesda. [5]

### **b.1 /Le test de correction :**

#### **- Protocole :**

Les plasmas des patients sont décongelés pendant 10mn à 37°C, ensuite ils sont incubés à 56°C pendant 30minutes exactement.

#### **- Préparation des échantillons plasmatiques :**

- ▶ Etalon de référence (1V étalon 100% FVIII (ou IX) et 1V diluant)
- ▶ Mélange m+t (1V plasma patient et 1V étalon 100% FVIII (ou IX))
- ▶ Toujours réaliser un double de chaque test.
- ▶ On incube les tubes à 37°C pendant 2 heures.

- ▶ On réalise les dosages du FVIII (ou IX) selon la méthode chromométrique.

**- Résultats :**

Validation des résultats (courbe d'étalonnage et contrôles).

- Sont considérées comme positives, les recherches qui ont perdu au minimum ¼ de l'activité FVIII par rapport à l'étalon de référence.

Le résultat peut être exprimé par l'indice de Rosner : [10]

- Calcul de l'indice de Rosner : avant et après incubation à 37°C.

$$\frac{\text{TCA (m + t)} - \text{TCA (t)}}{\text{TCA (m)}} \times 100$$

Indice de Rosner <12 : absence d'effet inhibiteur

12-15 : état douteux

> 15 : présence d'effet inhibiteur.

**b.2/ Titrage de l'inhibiteur:**

***b.2.1- Méthode Béthesda :***

- Source de FVIII : étalon 100% FVIII.
- Diluant : eau physiologique.

>>> Variante Nijmegen comprend deux modifications :

- Diluant : tampon pH 7,35

- Plasma déficient FVIII remplace le tampon dans le mélange contrôle.

*b.2.2- Méthode Nijmegen :*

- Le plasma du patient doit être incubé 30mn à 56°C.
- Mélanges tests: 1V plasma étalon + 1V plasma patient à différentes dilutions (pur, au 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32...). Dilution: tampon pH 7,35.
- Mélange témoin : 1V plasma étalon + 1V plasma déficient VIII.
- Laisser incuber les mélanges 2 heures à 37°C.
- Dosage du FVIII des mélanges :
  - ✓ FVIII des mélanges tests (patient+étalon) sont notés R2.
  - ✓ FVIII du mélange étalon+déficient VIII est noté R1.
  - ✓ Taux FVIII résiduel: 

$\frac{R2 \times 100}{R1}$
----------------------------
- Choisir la dilution qui donne un taux FVIII résiduel voisin de 50%.
- Lire le nombre d'unité Bethesda/ml sur la courbe théorique d'étalonnage (Figure 3).

**NB :** Une unité « Bethesda » est définie comme la quantité d'anticorps neutralisant 50% du facteur VIII du plasma de référence, le titre est l'inverse de la dilution du plasma malade laissant un facteur VIII résiduel de 50%. [11]

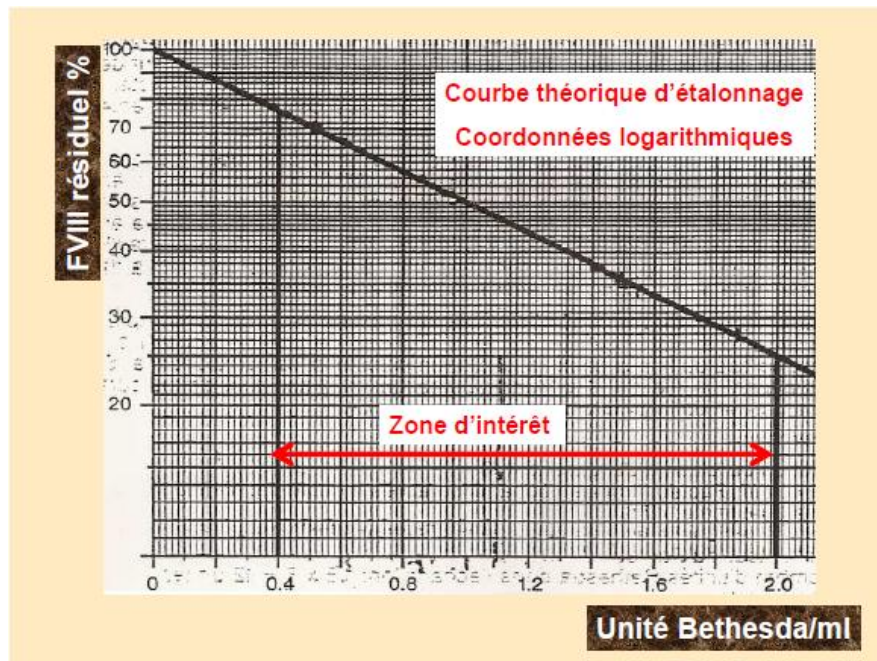


Figure 3 : Courbe théorique d'étalonnage pour la méthode Nijmegen.

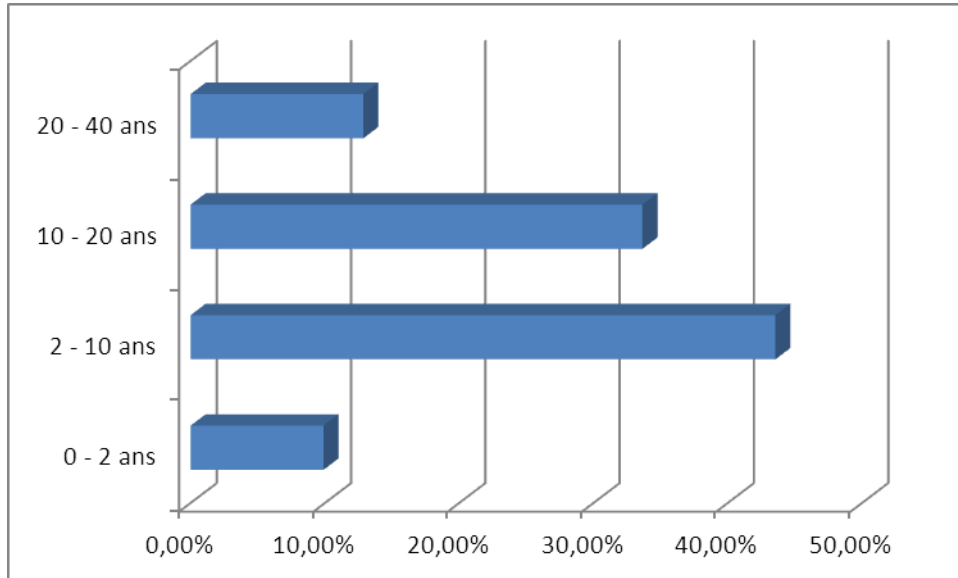


## C- Résultats



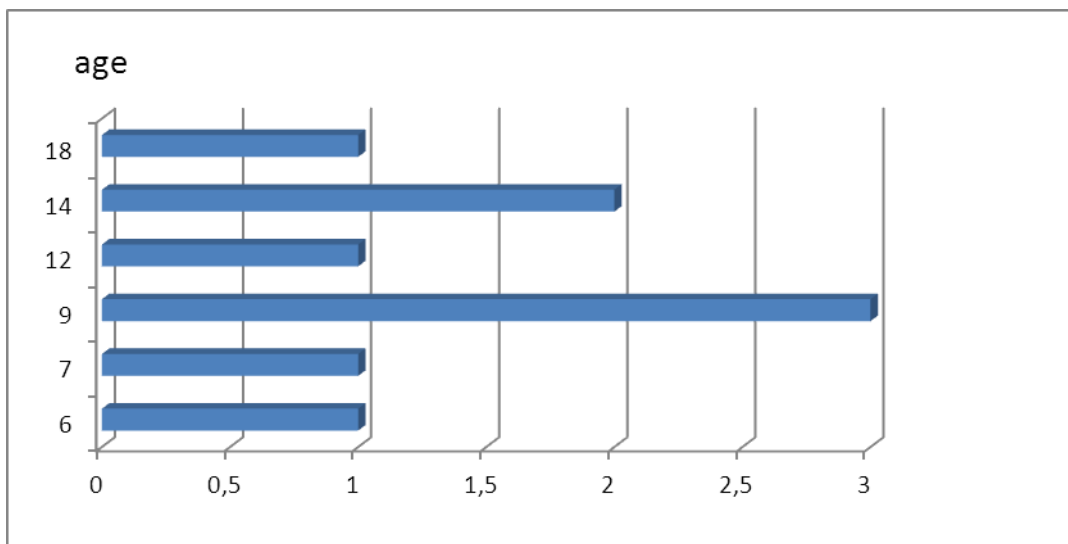
## I/ Répartition des patients selon les tranches d'âge :

L'étude a porté sur 121 cas d'hémophiles d'une tranche d'âge située entre 4 mois et 38 ans (âge moyen est de 12 ans), répartis comme suit : (figure 4)



**Figure 4 : Représentation de différentes tranches d'âge des patients.**

Cependant les hémophiles révélés inhibiteurs positifs étaient répartis comme suit : (figure5)



**Figure 5 : Représentation des différents âges des hémophiles inhibiteurs positifs.**



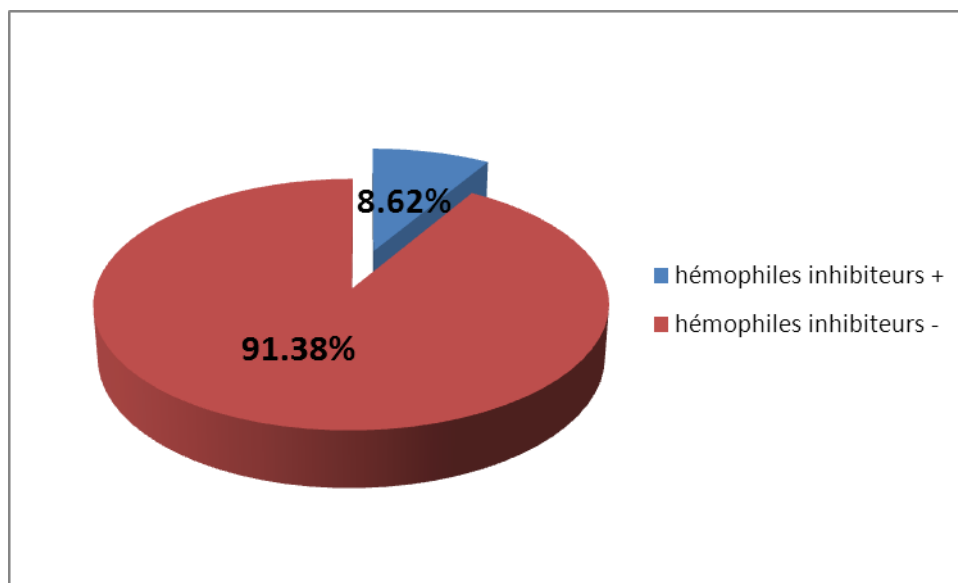
## II/ Répartition selon la présence ou l'absence d'inhibiteurs :

Parmi les 121 patients hémophiles recueillis au service d'hématologie, 10 patients se sont révélés inhibiteurs positifs, 106 n'avaient pas développés d'inhibiteurs. (tableau II, figure 6)

**NB** : Pour 5 patients les informations étaient incomplètes et ne peuvent être exploités.

**Tableau II : Représentation des cas positifs et négatifs d'inhibiteurs.**

	Hémophiles inhibiteurs +	Hémophiles inhibiteurs -	Total
Effectif	10	106	116
Pourcentage	8.62%	91.38%	100%



**Figure 6 : Représentation des cas positifs et négatifs d'inhibiteurs en pourcentage.**

### III/ Répartition selon le type de l'hémophilie :

Nos patients étaient répartis en 91 hémophiles A et 25 hémophiles B représentés comme suit. (figure7)

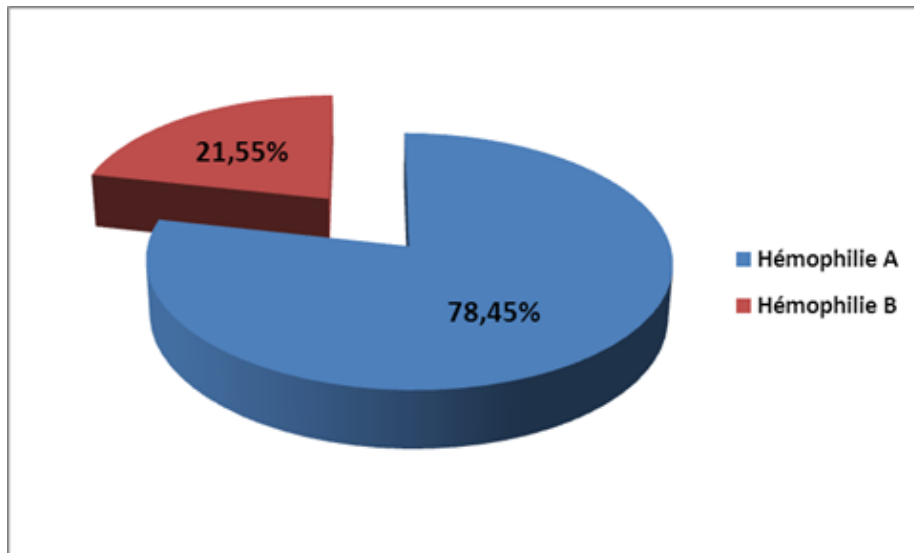


Figure 7 : Répartition des patients selon le type de l'hémophilie

Les 10 patients qui ont développés des inhibiteurs étaient tous des hémophiles A. (figure 8)

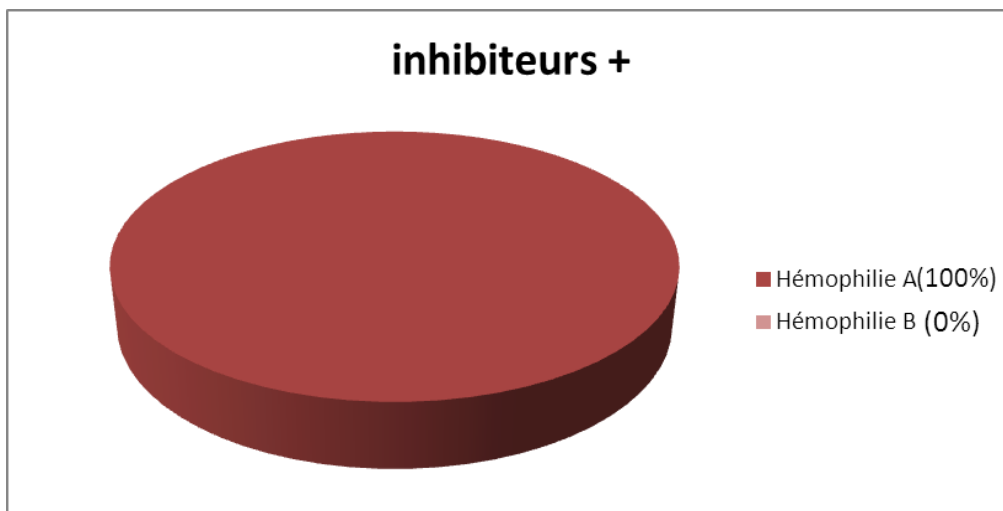
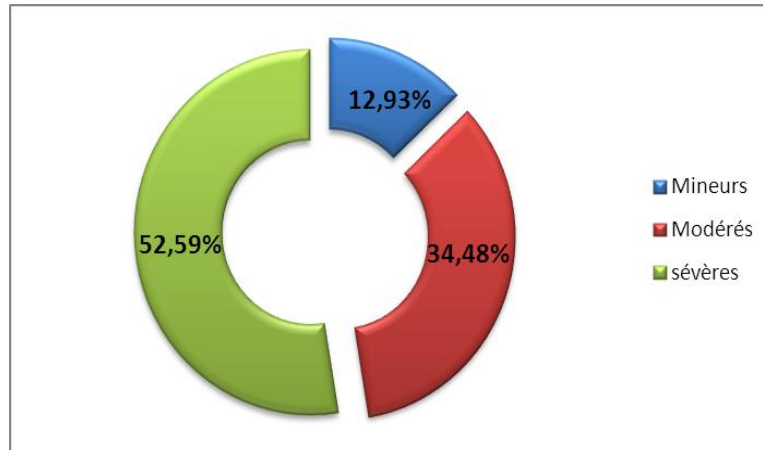


Figure 8 : Représentation des hémophiles inhibiteurs positifs par type de l'hémophilie.

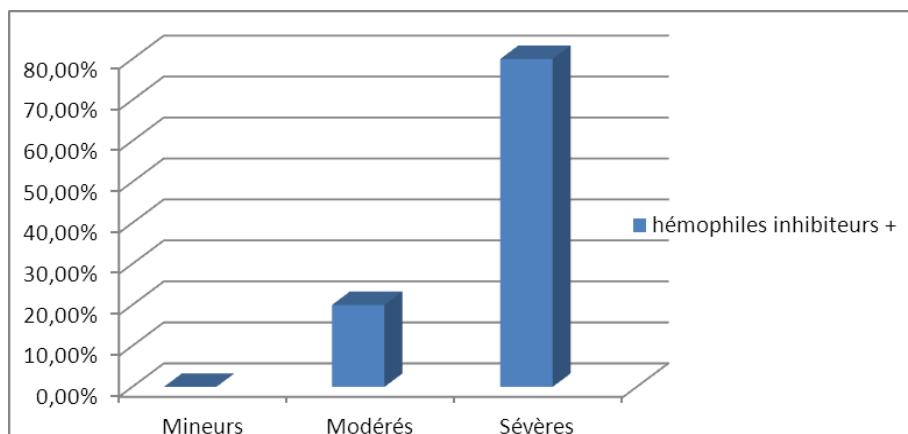
#### IV/ Répartition selon le degré de sévérité de l'hémophilie :

Les patients hémophiles étaient répartis selon le degré de sévérité de l'hémophilie en 61 hémophiles sévères, 40 hémophiles modérés et 15 hémophiles mineurs représentés comme suit : (figure 9)



**Figure 9 : Représentation en pourcentage des différents degrés de sévérité de l'hémophilie.**

Parmi les 10 hémophiles inhibiteurs positifs, 8 patients avaient une hémophilie sévère et 2 patients avaient une hémophilie modérée tandis qu'aucun hémophile mineur n'a présenté d'inhibiteur ; les résultats sont représentés comme suit : (figure 10)



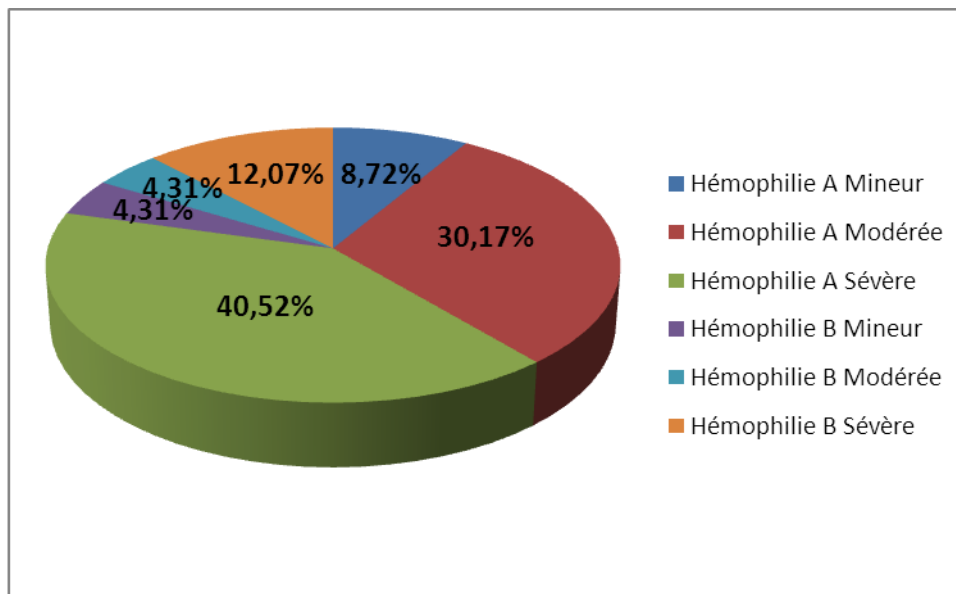
**Figure 10 : Répartition des hémophiles en pourcentage selon la sévérité de l'hémophilie.**

## V/ Répartition des patients selon le type et le degré de sévérité de l'hémophilie :

D'après le type et la sévérité de l'hémophilie, les patients étaient répartis comme suit : (tableau III, figure 11)

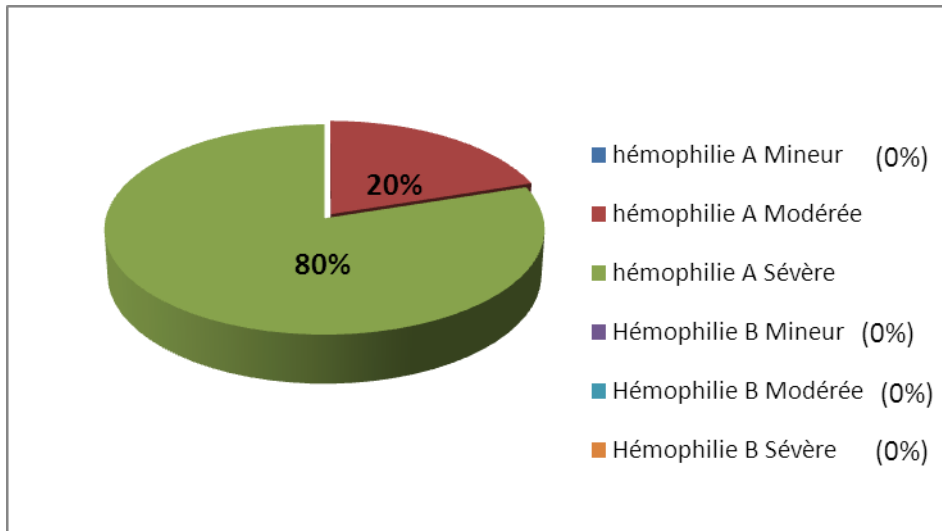
**Tableau III : Répartition des patients selon le type et la sévérité de l'hémophilie, par effectif.**

<b>Type</b>	<b>Hémophilie A</b>			<b>Hémophilie B</b>		
<b>Degré de sévérité</b>	Mineur	Modérée	Sévère	Mineur	Modérée	Sévère
<b>Nombre des patients</b>	10	35	47	5	5	14



**Figure 11 : Représentation des différents types et degrés de sévérité de l'hémophilie en pourcentage.**

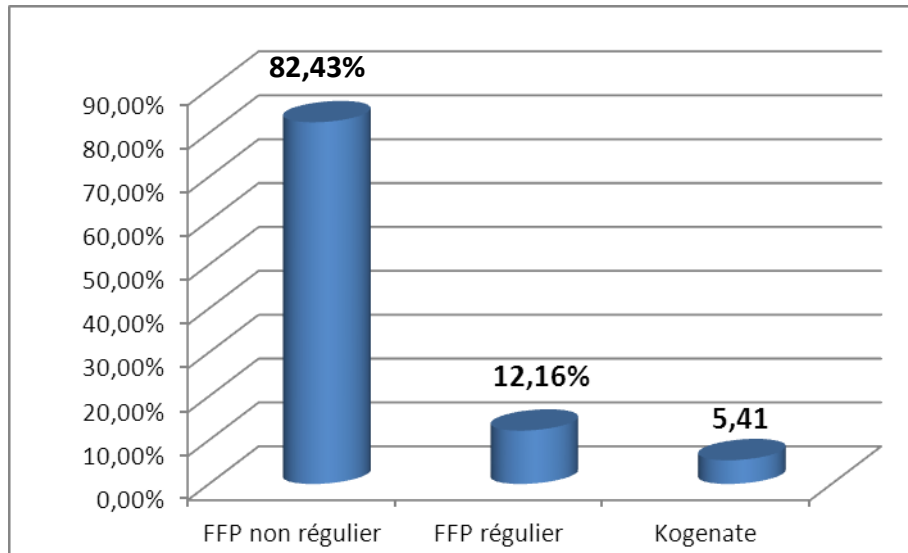
Pour les patients inhibiteurs positifs on a observé que 2 cas des inhibiteurs positifs étaient des hémophiles A modérés et 8 cas étaient des hémophiles A sévères. (figure 12)



**Figure 12 : Répartition des inhibiteurs positifs selon le type et le degré de sévérité de l'hémophilie en pourcentage.**

## VI/ Répartition selon le type de traitement et sa régularité :

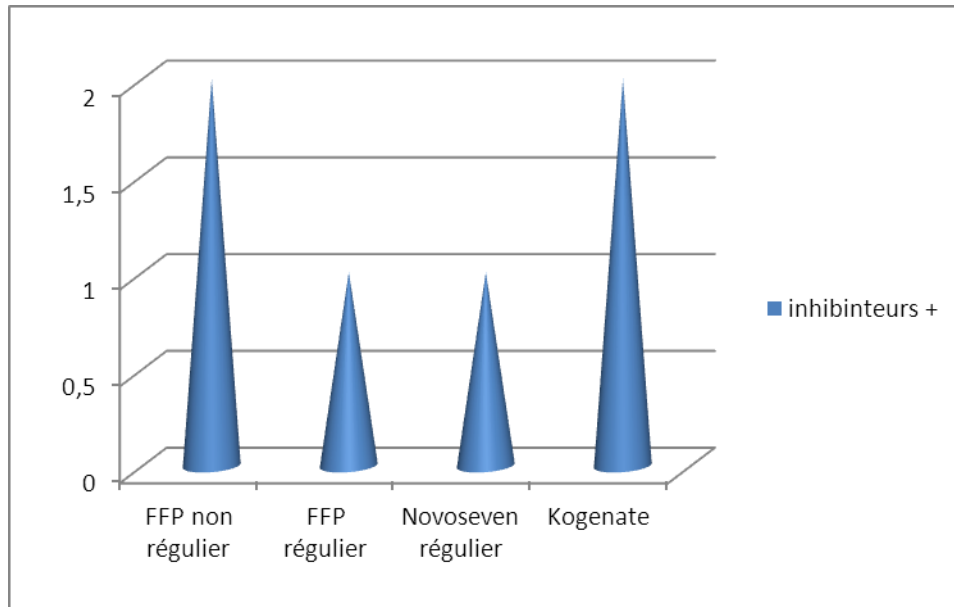
Parmi les patients recueillis, 61 patients ont subi un traitement non régulier à l'aide du FFP (Plasma Frais Congelé), 9 patients ont eu du FFP régulier et 4 patients ont reçu du Kogenate\*. (figure13)



**Figure 13 : Représentation des différents types de traitements pris par les patients en pourcentage.**

Deux patients parmi les hémophiles qui ont subi un traitement substitutif non régulier à l'aide du plasma frais congelé (FFP), ont développés des inhibiteurs et deux patients traités par du Kogenate\* avaient développés des inhibiteurs. Par ailleurs, on a signalé la présence d'inhibiteurs chez un seul patient traité régulièrement par du FFP.

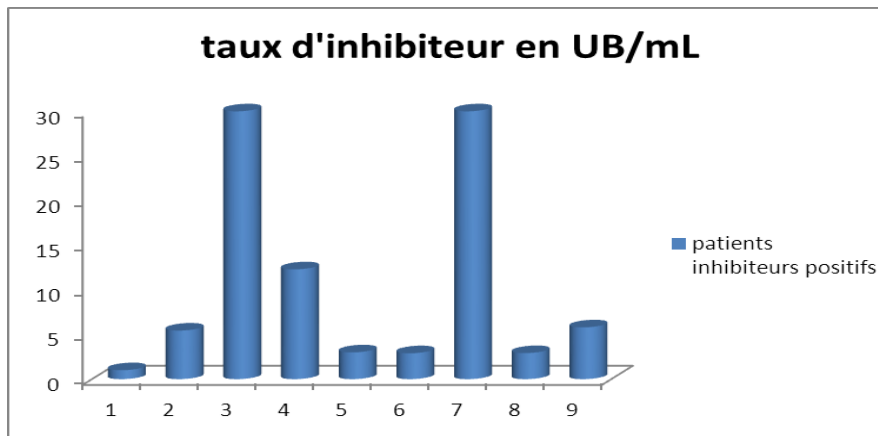
Pour le Novoseven\*(FVIIa), il a été donné dans un seul cas comme traitement pour un patient qui a développé des inhibiteurs et qui a été hospitalisé pour des hémarthroses au niveau du genou. (figure 14)



**Figure 14 : Représentation des différents traitements reçus par les patients détectés inhibiteurs positifs**

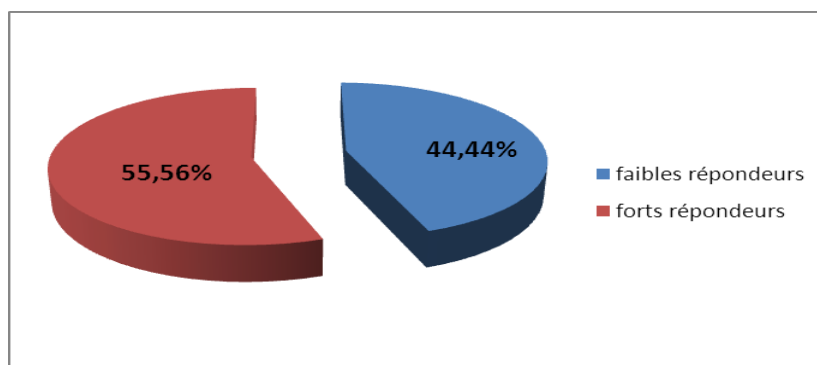
## VII/ Taux des inhibiteurs et pourcentage d'inhibition :

Le taux d'inhibiteurs était variable de 1 à >30 UB/ml. (figure 15)



**Figure 15 : Représentation des taux d'inhibiteurs chez les patients inhibiteurs positifs en UB/ml.**

Parmi ces patients inhibiteurs positifs, on a dépisté 4 cas d'inhibiteurs faibles répondeurs ( $\leq 5$ UB/ml) ce qui présente un pourcentage de 44,44% ; et 5 cas d'inhibiteurs forts répondeurs ( $> 5$  UB/ml), ce qui présente un pourcentage de 55,56%. (figure 16)



**Figure 16 : Répartition des inhibiteurs faibles et forts répondeurs**

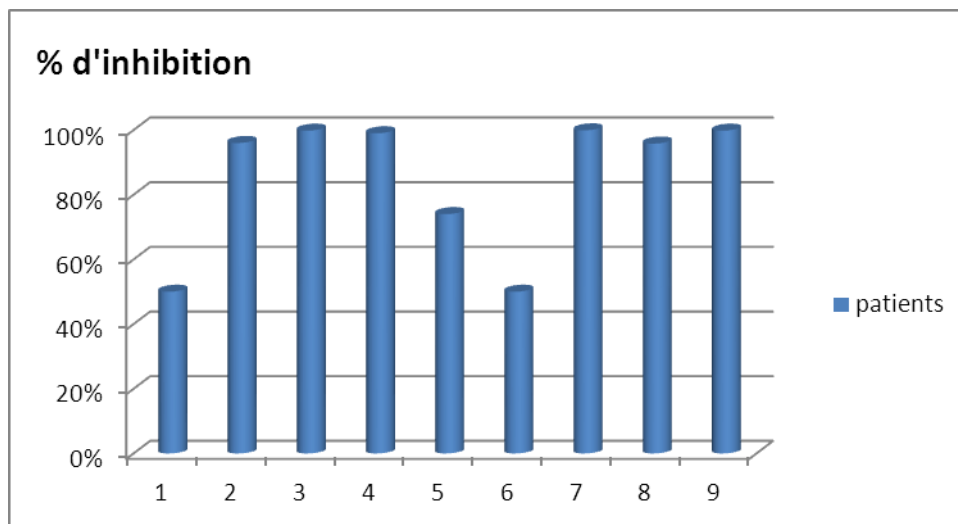
**NB :** Pour le 10ème patient inhibiteur positif, le dosage était en cours .



### Pour le pourcentage d'inhibition chez les hémophiles inhibiteurs +:

Le pourcentage d'inhibition aussi été variable de 50% à 99,9%. (figure 17)

Six patients avaient des pourcentages d'inhibition supérieur à 90% ce qui présente un pourcentage de 66,67%, 2 patients avaient un taux de 50% d'inhibition ce qui présente un pourcentage de 22,22%, et un patient avait un taux de 74%, ce qui présente un pourcentage de 11,11% ; tandis qu'on avait pas noté le taux chez le 10 ème patient car il était en cours de dosage.



**Figure 17 : Représentation du pourcentage d'inhibition chez les patients inhibiteurs positifs.**

**NB :** Pour dire qu'un hémophile a développé des inhibiteurs et il qu'il est positif, il faut que le taux d'inhibition soit  $>$  ou  $=$  à 50%.



## D- Discussion



## I- Description des facteurs antihémophilique FVIII et FIX:

### 1- Le facteur antihémophilique VIII :

#### a- Structure du FVIII :

Le facteur VIII est une protéine de 2332 acides aminés [12], codée par un gène de 186 kb situé sur l'extrémité du bras long du chromosome X (Xq28) et comportant 26 exons et 25 introns et codant un acide ribonucléique messager (ARNm) de 9 kb [13,14]. Parmi ceux-ci, 24 exons font entre 69 et 262 paires de base, alors que l'exon 14 est composé de 3 106 paires de bases et que l'exon 26 en comporte 1 958. Cependant, une grande partie de l'exon 26 est dans l'extrémité 3', non transcrite, ce qui fait de l'exon 14 la plus grande séquence exonique qui code le domaine B de la molécule. [1]

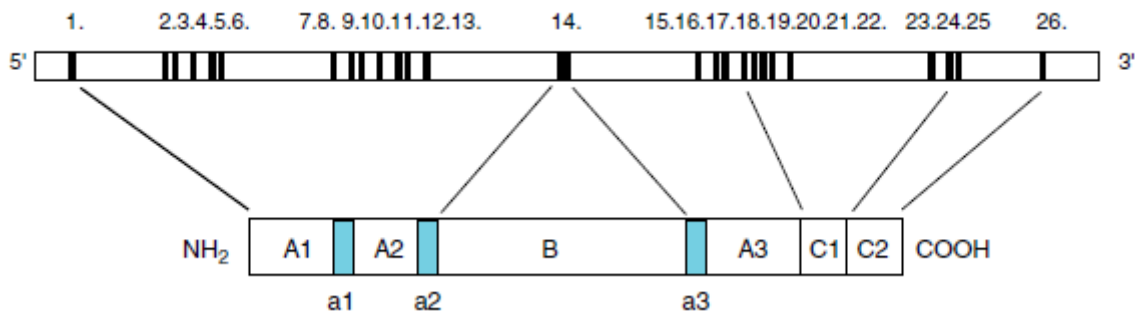


Figure 18 : Gène du facteur VIII (FVIII).

Le facteur VIII est composé de plusieurs domaines contenant deux types de répétitions ; la première consiste en un module triplé, les domaines A (A1, A2 et A3). Une région acide a1 sépare les domaines A1 et A2. Une seconde région acide a2, relie A2 à un large domaine fortement glycosylé, le domaine B ; ceci conduit à une troisième région acide a3, qui connecte ce dernier au domaine A3. La seconde répétition interne, une duplication, appelée domaine C (C1 et C2), se

trouve dans la partie C-terminale de la molécule. Au final, ces différentes régions sont assemblées dans l'ordre suivant : A1-a1-A2-a2-B-a3-A3-C1-C2. Le FVIII circule dans le plasma sous forme d'hétérodimères formés d'une chaîne légère (a3-A3-C1-C2) de taille constante, et d'une chaîne lourde de taille variable (A1-a1-A2-a2, avec différentes longueurs du domaine B). [12] L'association entre les chaînes lourdes et légères est médiée par un cation divalent. [1]

Il existe une grande homologie parmi les espèces pour les acides aminés des trois domaines A et des deux domaines C. Les trois domaines A, essentiels pour l'activité cofacteur, présentent une homologie avec ceux du facteur V de la coagulation et de la céruloplasmine. Une grande partie du domaine B peut être déléetée sans perte de l'activité. [15-16]

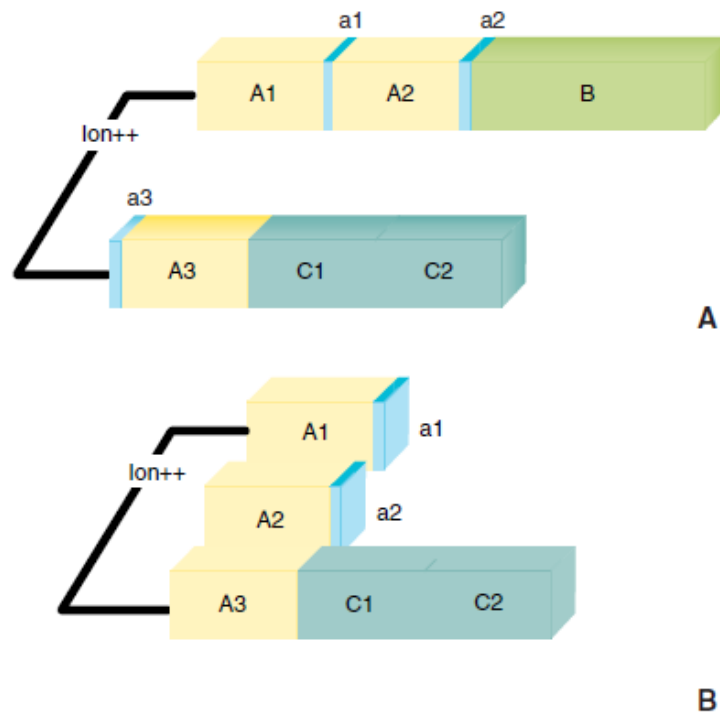
Le facteur VIII est produit essentiellement par les cellules endothéliales et les hépatocytes, mais les reins, la rate, le placenta et les ganglions lymphatiques peuvent également constituer des lieux de sécrétion.

Le FVIII est une coenzyme du FIXa, sans activité catalytique, son taux plasmatique est faible : 0,10 à 0,20 mg/l. [1]

### **b- Activation et inactivation du F VIII :**

Immédiatement après sa libération dans la circulation, il forme un complexe non covalent avec le facteur von Willebrand (vWF) pour lequel il a une très forte affinité ( $k_d < 0,5 \text{ nM}$ ). Deux régions de la chaîne légère du FVIII sont impliquées dans la liaison avec le vWF : la région a3, qui précède le domaine A3, et une ou plusieurs régions des domaines C1 et C2. Dans le complexe [vWF-FVIII], le facteur VIII est protégé de l'action catalytique de la

protéine C activée, du FIXa et du facteur X activé (FXa), permettant de maintenir un taux de FVIII normal dans le plasma avant son activation. [17]



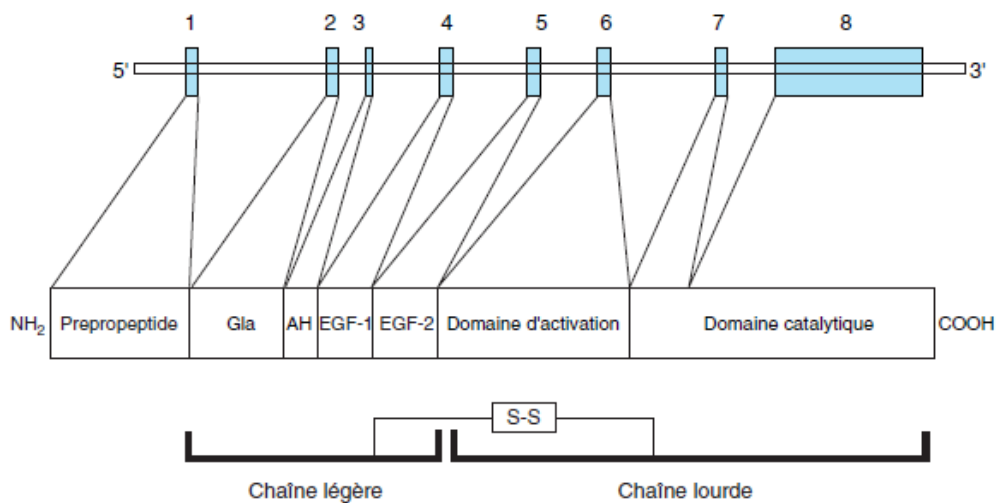
**Figure 19 : Représentation schématique de la structure du facteur VIII (FVIII) et FVIIIa.**

- A.** La molécule FVIII comporte une chaîne lourde de 93 kDa, constituée de trois sous-unités : A1, A2 et B, et une chaîne légère de 80 kDa constituée de trois sous-unités : A3, C1 et C2. Entre ces domaines ont été isolées des régions acides. Ces chaînes sont liées par un ion divalent.
- B.** Le FVIII activé est un hétérotrimère, comportant la sous-unité A1 associée à la région acide a1, la sous-unité A2 avec la région acide a2 et les sous-unités A3-C1-C2.

## 2- Le facteur antihémophilique IX :

### a- Structure du FIX :

Le gène codant le facteur IX de la coagulation est un gène de 34kb situé sur le bras long du chromosome X (Xq29). Il est constitué de 9 exons et de 7 introns, l'ARN messager correspondant de 2,8 kb [18-19], est traduit en une chaîne de 415 acides aminés organisés en plusieurs domaines [20]. Le second exon code le domaine Gla ; le 3<sup>ème</sup> pour un petit domaine hydrophobe (AH) ; le 4<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> les domaines EGF ; le 6<sup>ème</sup> le peptide d'activation et les 7<sup>ème</sup> et 8<sup>ème</sup>, le domaine catalytique.



**Figure 20 : Gène du facteur IX (FIX), FIX et FIXa.**

Il existe une homologie de séquence avec le FVII, le FX et la protéine C qui fait évoquer un ancêtre commun. [21]

Le FIX est une sérine protéase plasmatique circulante de 57 kDa de poids moléculaire. Il comporte certains domaines ou structures caractéristiques : vers la partie N-terminale se trouvent 12 résidus gammacarboxylés (domaine GLA)

qui permettent la liaison du FIX aux phospholipides par l'intermédiaire d'ions calcium. Cette propriété est commune à tous les facteurs vitamine K-dépendants : FII, facteur VII (FVII), FIX, FX, protéine C et protéine S. Les deux domaines suivants sont de type epidermal growth factor (EGF). Le premier domaine, de type B, contient des résidus impliqués dans la liaison de haute affinité avec le calcium ; le second domaine, de type A, pourrait jouer un rôle dans la liaison du FIX avec les plaquettes et dans l'interaction du FIXa avec son cofacteur, le FVIII. Après les domaines EGF-like se situe un peptide d'activation de 35 acides aminés qui précède le domaine sérine protéase, avec la triade catalytique histidine-aspartate-sérine. [1]

### **b- Activation et inactivation du FIX :**

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

L'inactivation plasmatique du FIXa est due à l'antithrombine, qui forme un complexe stoechiométrique 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. [1]

### **3- Conséquences du déficit en facteur antihémophilique sur l'hémostase : [1]**

Les deux facteurs antihémophiliques, FVIII et FIX, sont très différents. Le FIX a une activité enzymatique, forte lorsqu'il est dans sa forme active FIXa ; il est vitamine K-dépendant et n'a aucune homologie avec le FVIII. Le FVIII n'a

pas d'activité enzymatique, c'est un cofacteur, non vitamine K-dépendant, labile. Néanmoins, le déficit congénital en l'un de ces deux facteurs crée la même pathologie, l'hémophilie. Les manifestations cliniques de ces deux déficits sont similaires. Ceci conduit à étudier les conséquences d'une anomalie du complexe antihémophilique sur la coagulation. [1]

Différents modèles ont été proposés [22, 23]. L'un consiste à étudier dans des plasmas normaux ou issus de patients hémophiles la cinétique d'activation de la coagulation in vitro, d'après la cinétique d'apparition de métabolites liés à la génération de thrombine : les complexes thrombine-antithrombine (TAT) et le fibrinopeptide A. Dans le plasma issu d'hémophilie A, de la thrombine est générée, mais avec retard et en quantité moindre. Le retard dans la génération de thrombine indique un ralentissement de la coagulation. Ce ralentissement est corrigé par l'ajout de FVIII recombinant. Il existe aussi chez l'hémophile un ralentissement de la génération du facteur V activé, alors que l'activation des plaquettes est ralentie mais non réduite. Ainsi, dans le plasma déficient en FVIII, l'activation de la coagulation se fait, mais de façon retardée, alors que l'activation plaquettaire est pratiquement normale. L'activation plaquettaire est largement indépendante de la ténase intrinsèque. Ceci confirme les anciennes observations faites chez l'hémophile à partir du temps de saignement [24] : la formation initiale du caillot plaquettaire est normale, permettant à l'hémophile d'avoir un temps de saignement normal ; en revanche, le caillot hémostatique secondaire, composé normalement en périphérie du caillot plaquettaire et en son centre d'un caillot riche en fibrine, est anormal chez l'hémophile, ne contenant que peu de fibrine. Ces données ont été confirmées dans un autre modèle [23] étudiant en vidéomicroscopie la croissance du caillot à la surface d'une couche



monocellulaire de fibroblastes en culture. L'activation de la coagulation est déclenchée par le FT exprimé à la surface des fibroblastes. Cette technique permet de visualiser l'existence de deux phases dans la croissance du caillot : une phase d'initiation, localisée directement à la surface activatrice et à proximité, et une phase d'expansion, qui se fait à partir de ce caillot et diffuse dans le plasma. Dans le plasma d'hémophile, cette deuxième phase est très altérée ; la croissance du caillot représente environ 30% de celle mesurée dans un plasma normal. [1]

Ces données permettent de mieux approcher le déroulement du processus d'hémostase chez l'hémophile[25]. L'adhésion plaquettaire se fait normalement sur le site de la lésion vasculaire, où la présence de FT exprimé à la surface des cellules permet l'initiation de la coagulation, générant des traces de thrombine et de FXa. En présence de quantités réduites de FVIII ou de FIX, la phase d'initiation est modérément ralentie [26]. Les plaquettes n'exprimant pas de FT, les faibles quantités de thrombine et de FXa produites le sont à la surface d'autres cellules : fibroblastes, monocytes, cellules périvasculaires, voire cellules endothéliales. En revanche, en l'absence d'une ténase intrinsèque fonctionnelle, du fait soit d'un déficit de l'enzyme FIXa, soit d'un déficit du cofacteur, le FVIIIa ne permet pas l'activation de FX à la surface des plaquettes. En outre, l'activation du FX par le FVIIa est bloquée par le TFPI, tandis que l'antithrombine circulante inhibe les FXa et FIIa non liés à des phospholipides. Enfin, l'adhésion des plaquettes au niveau de la lésion tend à occulter les sites d'expression du FT [27], empêchant la migration du FXa et des autres facteurs vers la lumière vasculaire où il pourrait, grâce au FT natif circulant (blood-borneTF), participer à la propagation du caillot. En l'absence d'un complexe

antihémophilique fonctionnel, il ne peut pas y avoir cette « explosion de thrombine » nécessaire à la phase de propagation et indispensable pour conférer une structure stable au caillot. L'hémophilie apparaît ainsi essentiellement comme un défaut de la génération de thrombine à la surface des plaquettes [25], conduisant à la génération plus lente d'un caillot de structure altérée.

## **II- Génétique de l'hémophilie :**

### **1- L'hémophilie A :**

La maladie est causée par une mutation hétérogène dans le gène codant pour le F VIII, localisé sur Xq28. Les anomalies génétiques responsables de la maladie incluent de larges délétions dans le gène du F VIII, des inversions de séquence, la présence de codons « stop », de mutations non-sens et de petites délétions dans le gène. [28]

- **Les délétions partielles ou totales du gène [29] :** ces délétions représentent 5% des anomalies génétiques dans l'hémophilie A (92 délétions de 1 à 210 kb ont été décrites dans l'hémophilie A sévère). Les délétions larges sont responsables de déficits sévères en FVIII. Les conséquences des délétions de fragments plus petits sont variables. Une délétion, même minime, d'un nombre de nucléotides non multiple de 3 engendre un décalage du cadre de lecture (mutation frameshift) à l'origine d'une protéine aberrante, voire de l'apparition d'un codon stop prématuré, responsable d'un déficit très sévère. À l'inverse, la délétion en phase d'un ou de plusieurs codons triplets pourra n'entraîner qu'un déficit partiel.

- **Les insertions rares ou les duplications :** (2 cas décrits : insertion de 2.1 ou 3.1 kb de séquence de type LINE). [6-30]

- **Les mutations ponctuelles** : 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. Les conséquences des mutations ponctuelles sont variables selon leur localisation. Les mutations non-sens sont habituellement sévères(elles sont retrouvés 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. [6]

- **Un phénomène d'inversion [29]**: plus fréquente, ou recombinaison intrachromosomique au niveau de l'intron 22. [31]

Cette dernière anomalie rend compte de plus de la moitié des cas d'hémophilie A sévère. L'intron 22 renferme 2 gènes appelés F8A et F8B. Dans le cas de l'inversion de l'intron 22, il y a une recombinaison entre le gène F8A et l'un de ses homologues près du télomère. Il en résulte une absence d'épissage entre l'exon 22 et l'exon 23. Une autre forme d'inversion a été décrite, portant sur l'intron 1, liée à une recombinaison avec une zone télomérique. Elle est à l'origine de 3% à 5% des déficits sévères en FVIII. [32]

## **2- L'hémophilie B :**

Près de 800 mutations du gène du FIX, ont été décrites ; ici encore même constatation que pour l'hémophilie A [6], peu de délétions insertions de grande taille, beaucoup de mutations ponctuelles (95%) affectant souvent les ilots CpG. [29]

Ces mutations sont réparties dans l'ensemble du gène. Les mutations non-sens ou décalantes induisent en général des déficits sévères, CRM-. Les mutations faux-sens représentent deux tiers des mutations décrites. La responsabilité de ces mutations faux-sens est parfois difficile à établir. [30]

Certaines mutations dans la zone du promoteur induisent un déficit particulier par son profil évolutif : sévère dans l'enfance, ce déficit se corrige partiellement ou totalement à la puberté. La forme typique est la mutation Leyden, responsable de l'hémophilie B du même nom [29]. Elle induit une modification des sites de liaison des facteurs de transcription et une réduction de celle-ci. Après la puberté, le déficit de transcription est corrigé par les androgènes, qui seraient capables de réactiver le promoteur muté.

On note aussi la présence de certaines mutations chez un nombre important de malades, d'origine géographique et ethnique différentes.

### **III- Développement des alloanticorps inhibiteurs chez l'hémophile :**

#### **1- Caractéristiques de ces anticorps : [12]**

##### **a- Les isotypes et sous-classes des anticorps anti-FVIII :**

La majorité des anti-FVIII est constituée d'anticorps d'isotypes IgG. Les travaux de Gilles et al [33], étudiant des préparations polyclonales d'anti-FVIII, ont montré que la distribution isotypique des anti-FVIII présente une prédominance pour la sous-classe des IgG4, puis à un moindre degré des IgG1 [34-35]. La contribution prédominante des IgG4 parmi le répertoire des inhibiteurs s'expliquerait par les administrations répétées de FVIII. En effet, une

exposition prolongée aux allergènes s'accompagne d'une formation préférentielle d'anticorps de la sous-classe des IgG4. [36]

En 2007, Healey et al. [37] ont montré, à partir d'un modèle murin, que les anticorps reconnaissant le domaine A2 étaient préférentiellement issus de la sous-classe des IgG1, alors que ceux reconnaissant le domaine C2 étaient préférentiellement issus des IgG2a. Ainsi, Van Helden et al. ont identifié, lors d'une étude longitudinale, les sous-classes d'IgG des inhibiteurs présents chez 14 patients en cours d'ITI. Ils ont montré que la contribution relative des sous-classes d'IgG était similaire dans la majorité des patients analysés ; et que le taux d'anticorps anti-FVIII de classes IgG1 et IgG4 étaient bien corrélés avec les titres d'inhibiteurs mesurés par la méthode Bethesda. Chez les patients avec de faibles titres d'inhibiteurs, les anticorps anti-FVIII sont essentiellement de classe IgG1, alors que ceux des classes IgG4 sont plus importants chez les patients forts répondeurs[38]. Ces résultats suggèrent que le contexte immunologique et/ou l'intensité du traitement peuvent accroître le changement de classe des anticorps anti-FVIII vers le type IgG4.

### **b- Classification des inhibiteurs : [12]**

On distingue deux types d'inhibiteurs en fonction de leur cinétique. Les inhibiteurs de cinétique type I inhibent complètement, de manière dose-dépendante, l'activité du FVIII, alors que les inhibiteurs de type II présentent une inactivation du FVIII incomplète [39]. Cette différence s'expliquerait par une spécificité épitopique différente. Les inhibiteurs de type I reconnaîtraient des régions antigéniques essentielles à l'activité procoagulante tandis que les types II reconnaîtraient des épitopes distants de ces mêmes régions. Le mécanisme responsable du profil cinétique des anticorps de type II

s'expliquerait par une compétition entre le vWF et l'inhibiteur [39]. En l'absence de vWF, la majorité des inhibiteurs de type II se comporterait comme des types I. cependant, certains d'entre eux inhiberaient partiellement le FVIII même en l'absence de vWF [40], et d'autres inhiberaient le FVIII seulement s'il est associé au vWF [41]. Par conséquent, la population des anticorps de type II apparaît très hétérogène. En pratique, les inhibiteurs de type I sont le plus souvent observés chez des hémophiles congénitaux sévères, les inhibiteurs de type II étant observés préférentiellement chez les hémophiles modérés ou dans l'hémophilie acquise [42]. La réponse thérapeutique au FVIII est meilleure avec les inhibiteurs de type I.

### **c- Mécanisme d'action des inhibiteurs : [12]**

Les inhibiteurs bloquent la fonction procoagulante du FVIII en perturbant sa liaison à l'un de ses partenaires : phospholipides, vWF, FIX, ou FX. Il est établi, à l'échelle moléculaire, que les épitopes essentiellement reconnus par les inhibiteurs sont localisés au niveau des domaines A2, C2 et A3, et que cette réponse est additive [43-44]. En fonction de leur localisation épitopique, plusieurs mécanismes permettant de rendre compte de leur activité inhibitrice sur l'activité procoagulante du FVIII ont été décrits.

#### **c.1- Les inhibiteurs anti-domaine A2 :**

Ces inhibiteurs affectent l'interaction entre le domaine A2 et le FIX activé (FIXa) de manière non compétitive, la résultante est donc la formation d'un complexe FVIIIa /FIXa/Phospholipides et FX inactif [45-46]. L'épitope majoritairement reconnu par ces anticorps anti-domaine A2 est principalement localisés dans la région Arg484-Ile508 et le représentant de ces anticorps est l'anticorps murin 413[47]. Certains inhibiteurs se lient au domaine A2, ce qui

bloque par gêne stérique le site de clivage de la thrombine, situé entre les domaines A1 et A2. [48-49]

### **c.2- Les inhibiteurs anti-domaine C2 :**

En fonction de leur localisation épitopique, deux mécanismes d'inactivation sont possibles.

Le premier est fondé sur l'inhibition de la liaison FVIIIa /vWF [50] et celle du FVIIIa avec les phospholipides [51]. L'un des représentants de cette catégorie est l'anticorps Bo2C11 [52]. L'étude cristallographique de l'anticorps Bo2C11 avec le domaine C2 a permis de mieux comprendre ce mécanisme d'inactivation [53]. L'anticorps Bo2C11 reconnaît un épitope discontinu, constitué de résidus localisés dans la partie N-terminale du domaine C2, ainsi que dans la partie C-terminale, épitope qui chevauche le site de liaison aux phospholipides. Notamment, les quatre résidus hydrophobes (Met2199, Phe2200, Leu2251 et Leu2252) impliqués dans cette liaison sont enfuis dans le paratope de l'anticorps de sorte que la majorité des résidus clés de la liaison aux phospholipides est séquestrée par l'anticorps Bo2C11, ainsi le FVIIIa est incapable de se lier aux phospholipides. Nogami et al ont montré que la substitution de l'Ile2317 et la Met2321, essentielles à la liaison aux phospholipides, diminue à plus de 90% l'effet inhibiteur de l'anticorps [54] et que le peptide 2315-2330 neutralisait les inhibiteurs [55]. D'autres inhibiteurs dirigés contre le domaine C2 sont exclusifs de la liaison FVIIIa-vWF. Ils sont représentés par un anticorps monoclonal murin ESH8 qui reconnaît un épitope localisé au niveau des résidus 2218-2307 [56-57]. L'anticorps ESH8 est capable de ralentir la dissociation du FVIIIa au vWF, empêchant ainsi indirectement la liaison du FVIIIa aux phospholipides [58]. Lors de l'activation par la thrombine,

l'élimination de la région acide a3 entraîne un changement conformationnel au niveau du domaine C2, qui engendre la perte de la liaison au vWF [59-60]. La liaison de l'anticorps ESH8, avant l'activation par la thrombine activée, empêche ce changement de conformation par suite le FVIIIa conserve alors son affinité pour le vWF [60]. On observe un retard dans la libération du FVIIIa au vWF qui est suffisant pour que l'inactivation du FVIIIa (par dissociation de la sous-unité A2-a2 du dimère) s'enclenche avant sa participation dans le complexe tenace. Jusqu'ici, cet épitope était peu représenté parmi les épitopes majoritairement reconnus par les inhibiteurs de patients traités. Toutefois, depuis les travaux récents de l'équipe de Lollar, la connaissance de la réponse épitopique dirigée contre le domaine C2 a été approfondie. En effet, il semblerait que de nombreux sites épitopiques soient des cibles possibles reconnus par des inhibiteurs développés par les patients.

### **c.3- Les inhibiteurs anti-domaine A3 :**

L'unique épitope identifié dans le domaine A3 est localisé dans la région 1811-1818 [61-62]. Plusieurs observations suggèrent que ces inhibiteurs neutralisent l'activité procoagulante du FVIII en l'empêchant d'interagir avec le FIXa. On a montré qu'un inhibiteur alloanticorps humain, reconnaissant la région 1778-1823, interférait avec la liaison du FIXa à la chaîne légère. D'autres alloanticorps anti-domaine A3, ainsi que le monoclonal CLB-Cag A, dont l'épitope est compris entre les résidus 1804-1818 [61], sont capable d'inhiber la liaison FVIIIa-FIXa à plus de 90% [62].



#### **c.4- Les inhibiteurs anti-régions acides a1 et a3 :**

Plusieurs mécanismes d'action des inhibiteurs anti-région a1 sont possibles, étant donné le rôle stratégique de cette région ; qui est encadrée par deux sites de clivages : celui de la thrombine (IIa) ou du FXa après l'Arg372 qui active le FVIII et celui de la IIa, la protéine Ca et le FXa après l'Arg336 qui inactive le FVIII [63]; cette région a1 permet l'association de la sous-unité A2-a2 au dimère et donc participe à la formation du trimère actif [64] ; elle constitue aussi l'une des composantes du site de liaison du FXa [65]. La liaison des anticorps à cette région peut soit bloquer stériquement le site de clivage de la IIa soit le rendre inaccessible par une induction de changements conformationnels au niveau du FVIII. Parallèlement, d'autres mécanismes d'inactivation doivent exister car l'anticorps monoclonal C5, représentatif des anti-a1, incubé avec du FVIII radiomarqué et en présence de IIa, ne perturbe nullement le profil de digestion [66], n'interfère pas avec le clivage par la IIa, et doit plutôt agir en perturbant l'interaction du FVIII à d'autres facteurs de la coagulation, éventuellement la liaison au FX, qui dispose d'un site de liaison au niveau des résidus Met337-Arg372 [65]. Les inhibiteurs dirigés contre la région acide a3, qui sont faiblement représentés, ont un mécanisme d'action fondé sur l'inhibition de la liaison FVIII-vWF. En effet, la région acide a3 contient le second site de liaison au vWF [59].

#### **c.5- Les inhibiteurs anti-domaine C1 :**

Très peu d'anticorps anti-FVIII dirigés contre le domaine C1 ont été rapportés. Toutefois, certains d'entre eux ont été principalement retrouvés chez des patients hémophiles A modéré [67]. Les inhibiteurs dirigés spécifiquement contre des épitopes dans le domaine C1 sont reconnus mais leur mécanisme

d'action sur le FVIII reste encore inconnu. Les caractéristiques de cet anticorps sont les suivantes :

- il inhibe à 85% l'activité procoagulante d'un FVIII exogène dans un test fonctionnel ;
- il n'inhibe pas le FVIII endogène du patient qui possède la mutation Arg2150His dans le domaine ; en revanche, il se lie au niveau du domaine C1 du FVIII sauvage qui ne possède pas la mutation. Ainsi on a suggéré que l'Arg2150 participerait directement ou indirectement à la liaison du FVIII et du vWF.

### **c.6- Les anticorps catalytiques :**

Le concept selon lequel certains anticorps pourraient posséder une activité enzymatique a été énoncé pour la première fois par Linus Pauling en 1942, selon lui [68], si la structure des sites de liaison des anticorps à l'antigène était produite de manière aléatoire, on pourrait alors trouver des anticorps dont les sites de liaison ressemblent aux sites actifs d'enzymes et envisager que ces anticorps soient dotés d'une activité enzymatique. Il fallut attendre les travaux de Kohler et Milstein [69] permettant la production d'anticorps monoclonaux pour confirmer cette hypothèse : les premiers anticorps catalytiques, ou «abzymes », furent produits en 1986. Des abzymes sont produits de manière naturelle par le système immunitaire, en l'absence d'immunisation délibérée. Il a été proposé que les anticorps catalytiques naturels puissent participer directement à l'élimination des débris qu'engendre le métabolisme de l'organisme dans les conditions physiologiques. La présence dans le lait humain d'anticorps catalytiques dotés d'une activité protéine kinase et d'anticorps à activité DNase suggère un rôle protecteur des abzymes dans les conditions

physiologiques. Lacroix-Desmazes et al [70] ont décrit la présence d'anticorps capables d'hydrolyser le FVIII chez les patients hémophiles A sévères qui développent des inhibiteurs. Ils ont montré que ces anticorps sont présents chez plus de 50% des hémophiles sévères ayant des inhibiteurs. Les paramètres cinétiques de l'hydrolyse du FVIII par les anticorps anti-FVIII, leur quantité et leur demi-vie, suggèrent que la réponse immunitaire catalytique pourrait jouer un rôle dans l'inactivation du FVIII in vivo. Au sein d'un mélange polyclonal d'allo-anticorps anti-FVIII différant par leurs propriétés fonctionnelles, les anticorps catalytiques pourraient neutraliser l'activité du FVIII à des vitesses supérieures à celles des anticorps inhibiteurs non catalytiques. Les anticorps catalytiques anti-FVIII constituent le premier exemple dans lequel l'hydrolyse de la molécule cible par des anticorps protéolytiques pourrait être directement impliquée dans l'étiologie de la maladie [71]. Les IgG purifiées semblaient capables d'hydrolyser le FVIII de manière significative par rapport à des IgG de donneurs. Ces données préliminaires suggèrent que l'hydrolyse du FVIII par les IgG participe au moins en partie à l'inactivation du FVIII endogène.

La cinétique de dégradation du FVIII par ces anticorps hydrolysant semble compatible avec un rôle pathogénique de ces anticorps catalytiques. Ces anticorps présentent de multiples sites de clivage sur le FVIII et hydrolysent préférentiellement les liaisons peptidiques contenant des acides aminés basiques [72].

### **c.7- Les anticorps anti-FVIII « non fonctionnels » :**

Certains auteurs ont décrit la présence d'anticorps anti-FVIII qui n'interagissent pas avec les propriétés fonctionnelles du FVIII et sont donc non détectables par la technique Bethesda [73-74]. Ces anticorps dénués d'activité

inhibitrice et dirigés contre des épitopes dits « non fonctionnels », sont mis en évidence, entre autre, par la technique ELISA et peuvent exister chez des patients hémophiles avec ou sans inhibiteurs [75-76]. Les anticorps dirigés contre des épitopes du domaine B font partie de cette catégorie. Certains auteurs [76] ont déjà évoqué leur rôle sur l'augmentation de la clairance plasmatique du FVIII en augmentant la capture de complexes immuns (FVIII-immunoglobulines) par les cellules du système macrophagique. Dans un travail préliminaire, Lavigne et al [74] se sont intéressés aux anticorps anti-FVIII, plus particulièrement ceux dirigés contre le domaine B. En immunisant des souris Xenomouse avec du Kogenate\*, 12 anticorps monoclonaux humains dirigés contre ce rFVIII ont été produits. Six d'entre eux avaient la capacité de se lier in vitro au rFVIII entier mais pas au FVIII délété du domaine B, suggérant ainsi que leurs épitopes pouvaient être localisés au niveau de ce domaine. Trois de ces épitopes reconnaissent un épitope linéaire avec une liaison indépendante des sites de glycosylation. La présence de ces anticorps dans la réponse immunitaire anti-FVIII laisse suspecter qu'ils jouent un rôle probablement non négligeable. Cependant leurs mécanismes d'action restent à élucider et la détection de tels anticorps n'entraîne à ce jour aucune modification dans la prise en charge thérapeutique du patient.

### **c.8- Les anticorps anti-idiotypes :**

Chez les patients sains [77], comme chez les patients en cours d'ITI [78], la neutralisation des anticorps anti-FVIII semble reposer sur la présence d'anticorps anti-idiotypiques. Ces anticorps sont dirigés contre la partie variable des anticorps « pathogéniques ». Sakurai et al [79] ont montré que ces anticorps anti-idiotypes existent non seulement chez les patients dont l'ITI est réussie,

mais également chez les patients en échec de sensibilisation. Les auteurs avancent qu'il existerait donc un mécanisme d'ITI associé au développement d'anti-idiotypes. Partant du principe que la majorité des anticorps anti-FVIII réagissent avec le domaine C2, et en immunisant des souris contre l'anticorps le plus représentatif de cette catégorie, l'anticorps B02C11, Gilles et al ont produit un anticorps anti-idiotypes, l'Ac14c12. Ce dernier prévient la liaison de l'anticorps B02C11 au domaine C2 de façon spécifique et neutralise complètement ses propriétés inhibitrices. Cet anticorps neutralise aussi plus de 50% d'anticorps anti-C2 polyclonaux [80]. Ces résultats très encourageants apportent des arguments intéressants sur la possibilité de neutralisation de l'activité inhibitrice des anti-FVIII par un cocktail d'anticorps anti-idiotypes spécifique.

#### **d- Anticorps inhibiteurs du FIX :**

Si le développement d'anti-IX est possible dans l'hémophilie B, la plupart des études cliniques montrent une prévalence faible, chiffrée entre 1% et 3% [81]. Seule une étude suédoise a montré une prévalence d'anti-IX plus élevée, estimée à 23%. L'une des raisons avancées pour cette faible prévalence est la moindre fréquence des mutations non-sens dans l'hémophilie B, mutations qui, tout comme les grandes délétions, induisent l'absence de traces de FIX circulant.

D'autres facteurs ont été évoqués ; on constate en effet que dans les formes liées à une mutation non-sens, la prévalence d'inhibiteurs est moindre dans l'hémophilie B (6% contre 30% dans l'hémophilie A). D'autre part, la grande homologie du FIX avec les autres facteurs vitamine K-dépendants et la plus large distribution extravasculaire du FIX, du fait de son faible poids moléculaire, pourraient aussi être des facteurs de protection contre la réponse immune.

Dans l'hémophilie B, les anticorps inhibiteurs sont des IgG de type IgG1 et IgG4, en général ces IgG sont dirigés contre le domaine GLA et contribuent en l'inhibition de l'interaction du FIX aux phospholipides et son interaction avec la chaîne légère du FVIII. [82]

L'origine ethnique ou le type de produit, plasmatique ou recombinant, ne semblent pas modifier la prévalence des anti-IX chez l'hémophile B. Enfin, cliniquement, la réponse immune anti-IX s'accompagne fréquemment de réactions allergiques sévères, témoignant probablement d'une réponse immune particulière. [6]

## **2- Facteurs de risque de survenu des inhibiteurs :**

En général les inhibiteurs apparaissent tôt, dans les 10 à 50 (au maximum 100) premiers jours d'exposition au produit de substitution (JCPA : journées cumulées en présence de l'antigène. Le risque d'inhibiteur est environ quatre fois plus élevé en cas d'hémophilie A sévère qu'en cas d'hémophilie modérée ou mineure. En effet certains inhibiteurs, surtout de titre faible, peuvent disparaître spontanément.

En fait :

- l'hémophile sévère (FAH < 1%) est à plus haut risque que les autres hémophiles mineurs et modérés. (incidence de 8 à 35% selon les séries). [83]
- l'hémophile A est à plus haut risque que l'hémophile B (l'incidence moyenne des inhibiteurs dans l'hémophilie A est de 15% contre 3% dans l'hémophilie B). [84]

- l'incidence d'inhibiteurs chez les sujets d'ethnie noir est beaucoup plus grande que celle observée chez les autres races [85].
- l'anomalie génétique joue aussi un rôle dans l'hémophilie sévère : grande délétion, mutation stop et dans l'hémophilie A, présence de l'inversion de l'intron 22. [86]
- développement d'inhibiteurs chez un autre hémophile de la famille. [84]
- le type de produit de substitution utilisé dans le traitement, sa pureté ainsi que l'exposition à une multiplicité de produits [87].
- il a également été démontré que les polymorphismes dans les régions promotrices des gènes immunomodulateurs comme, par exemple, ceux contrôlant l'interleukine 10 (IL-10), le TNF-alpha et CTL4, augmentent le risque de développement d'inhibiteurs.

D'autres facteurs de risque, telle l'intensité du traitement substitutif ou une vaccination concomitante au traitement par un FAH, ont été soulevés mais ceci reste à démontrer. [84]

### **3- Traitement des hémophiles avec inhibiteurs :**

#### **a- traitement alternatif à la substitution habituelle :**

La prise en charge de l'hémophile avec anticoagulants circulants nécessite le traitement efficace du syndrome hémorragique d'une part et la suppression de la réponse immune par les immunosuppresseurs d'autre part. Le traitement du syndrome hémorragique dépend du titre de l'anticorps circulant (ACC), de la gravité de l'hémorragie et de la durée prévisible du traitement. Il est basé sur la

saturation de l'anticorps par un apport de fortes quantités de FVIII ajoutée à une dose hémostatique :

(Dose de saturation = volume plasmatique  $\times$  nombre d'unités Bethesda  $\times 0.5$ . la dose hémostatique est de 50U/Kg).

Le traitement d'entretien est équivalent au total de la dose de saturation ajoutée à la dose hémostatique répartie en 24 heures. L'apport d'unités de FVIII se fait par des concentrés, sinon par des cryoprécipités ou des plasmas frais congelés. Rappelons que ces deux derniers nécessitent un apport massif, et exposent à des complications sévères. Lorsque l'hémorragie est étendue et/ou lorsque les tentatives de saturation s'avèrent inefficace, on peut avoir recours à une épuration des anticorps par échange plasmatique ou immuno-adsorption et l'utilisation éventuelle de produits activés (AUTOPLEX\*, FEIBA\*).[5]

Pour les patients hémophiles porteurs d'un anticorps inhibiteur, on distingue deux cas de figure : [83]

- la première situation concerne les patients faibles répondeurs, pour lesquels le traitement substitutif de référence par concentrés de FAH reste habituellement efficace, sous réserve d'utiliser une posologie plus forte, avec une dose de charge initiale destinée à saturer l'anticorps. L'étude des paramètres pharmacocinétiques tel que la récupération et la durée de demi-vie du facteur antihémophilique permet d'adapter le traitement pour parvenir à une hémostase optimale dans ce contexte.
- la seconde situation concerne les patients forts répondeurs dont la réponse immune est plus puissante. Dans ce cas le traitement par



FAH devient totalement inefficace et doit être relayé par un médicament capable d'induire la coagulation en l'absence de facteur VIII ou IX. Deux types de produits dits de « by-pass », le complexe prothrombique activé (FEIBA\*) et le facteur VII activé recombinant (r-VIIa, Novoseven\*) utilisé à forte dose sont actuellement disponibles dans cette indication. L'origine recombinante et les faibles volumes de reconstitution sont des avantages pour le r-VIIa, notamment dans les indications pédiatriques. Le r-VIIa qui, contrairement au complexe prothrombique, ne contient pas le FIX, et tout particulièrement indiqué chez les hémophiles B avec inhibiteur, pour éviter les risques de relance anamnétique, voire d'anaphylaxie liés à la réexposition au FIX.

#### **b- L'induction de tolérance immune (ITI) : [83]**

Le moyen le plus sûr pour garantir l'hémostase chez un patient hémophile étant de restaurer l'efficacité du traitement substitutif par FAH, on recommande chez les patients avec inhibiteur de tenter de faire disparaître cet anticoagulant par un traitement de fond. Les régimes d'induction de tolérance immune, traitements substitutifs qui consistent à répéter les infusions de concentrés de FAH à rythme soutenu, procurent de bons résultats, y compris chez les patients forts répondeurs [88]. Différents régimes ont été décrits, allant de traitement très intensifs, avec plus de 200UI de FVIII par jour à des schémas semblables à la prophylaxie, avec 25 UI/Kg 3 fois par semaine. On peut au minimum recommander de démarrer un traitement substitutif par FAH en régime de prophylaxie dès l'apparition d'un inhibiteur de faible titre dans une perspective d'induction de tolérance précoce. Pour les forts répondeurs, le régime optimal

pour induire une tolérance immune n'est actuellement pas connu et des éléments de réponse sont attendus d'un essai international randomisé. L'obtention de la tolérance est définie non seulement par la disparition de l'activité inhibitrice titrable, mais aussi par la restauration d'un certain niveau de récupération et de durée de vie plasmatique du FAH injecté.

Il faut souligner les contraintes majeures que représente un protocole de tolérance immune, notamment pour les très jeunes enfants, chez qui on rencontre des difficultés d'accès veineux. Les enjeux de la réussite du traitement justifient la mise en place d'un cathéter central, avec préférence pour les dispositifs implantables, dès que cela est techniquement possible. Ces cathéters doivent faire l'objet d'une attention très particulière du fait de l'incidence élevée des complications à type d'hématomes et d'infections rapportées sur ce terrain [89]. On a décrit pour les patients avec inhibiteurs une fréquence significativement plus élevée de ces complications par rapport à la pratique en prophylaxie, ce qui est vraisemblablement lié à une utilisation plus intensive du cathéter et aussi au traitement moins efficace des saignements. Outre leur gravité potentielle propre, les infections et hématomes sur cathéter semblent aussi délétères pour l'induction d'une tolérance immune. Dans tous les cas, la grande difficulté de prise en charge immédiate et les enjeux à long terme imposent, pour les jeunes enfants qui développent un anticorps inhibiteur, le recours à une équipe spécialisée alliant les compétences dans les domaines de la pédiatrie et de l'hémostase.

### c- Le facteur VII activé recombinant (FVIIa) :

#### c.1- Mécanisme d'action : [90-91]

Le rFVIIa active l'hémostase de deux manières :

- à l'endroit du traumatisme vasculaire/tussilaire : indépendamment de la présence des facteurs VIII et IX, il forme un complexe avec le facteur tissulaire (FT) libéré localement. Ce complexe active à son tour le facteur X. le facteur Xa transforme la prothrombine (II) en thrombine (IIa), qui à son tour transforme le fibrinogène en fibrine, active le facteur XIII en XIIIa qui stabilise le caillot et active un inhibiteur de la fibrinolyse.
- à la surface des plaquettes activées situées au niveau de la lésion tissulaire, il active directement le FX indépendamment du FT, d'où une production locale du FIIa et de la fibrine.

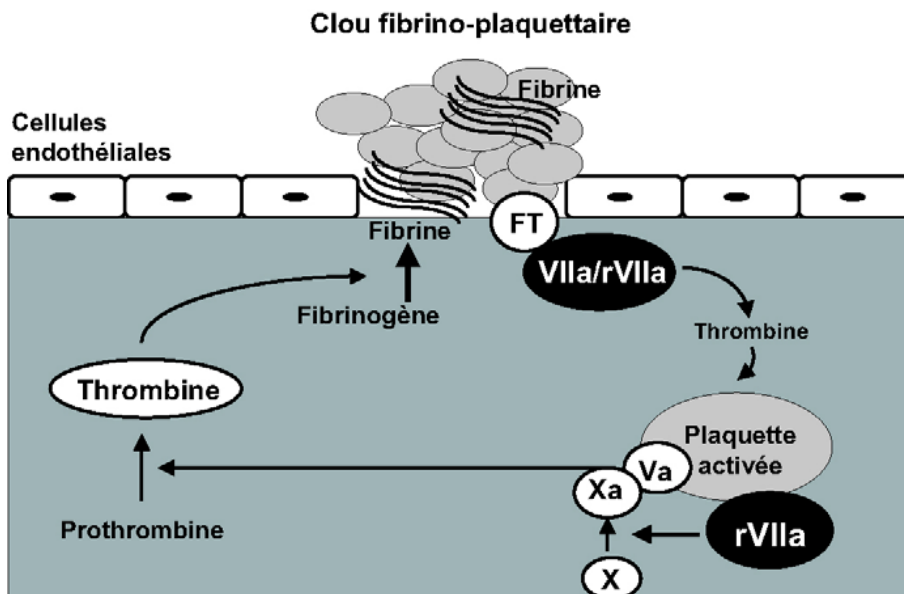


Figure 21 : Mécanisme d'action schématique du facteur VII activé recombinant au sein d'une lésion vasculaire. [90]

### **c.2- Caractéristiques pharmacocinétiques :**

La demi-vie plasmatique du rFVIIa est courte, entre 2,7 et 3,1 heures chez l'adulte, et entre 1,3 et 2,6 heures chez l'enfant hémophile de deux à 12ans, chez qui la clairance est plus élevée. C'est pourquoi un intervalle d'environ 2 heures est recommandé entre deux doses successives.

### **c.3- Schémas thérapeutique : [90]**

Le rFVIIa est destiné à être administré par injection IV directe en bolus de deux à cinq minutes. La dose habituelle pour les hémophiles Aet B en présence d'anticorps inhibiteurs dirigés contre les FVIII ou FIX est de : 90µg/kg en deux à cinq minutes, puis toutes les deux heures.

Le traitement par rFVIIa ne nécessite pas de surveillance biologique spécifique. C'est la sévérité de l'hémorragie et la réponse clinique à l'administration du produit qui doivent guider l'adaptation posologique.

### **c.4- Efficacité et risque : [91]**

Aucune méthode de mesure spécifique n'a encore été mise au point pour surveiller l'efficacité d'un traitement par rFVIIa : l'évaluation de son efficacité repose donc sur la diminution des besoins transfusionnels.

Etant donné qu'il est un puissant agent procoagulant, et malgré son mécanisme d'action localisé au niveau des lésions vasculaires, l'administration de rFVIIa entraîne un risque de thrombose.

## **IV- Discussion des résultats de la présente étude :**

La fréquence de survenue des anticorps anti-FVIII est appréciée par deux paramètres, la prévalence et l'incidence.

La prévalence des inhibiteurs se réfère au nombre de personnes ayant développé un inhibiteur parmi les hémophiles traités observés à un instant donné [92].

L'incidence est définie comme le nombre de nouveaux cas d'inhibiteur survenant chez les hémophiles traités durant une période de surveillance donnée que ces anticorps soient ou non persistants [92]

### **1/Ages des patients et le développement d'inhibiteurs :**

La population hémophile étudiée était de différents âges entre 4 mois et 40 ans cependant il y'avait une prédominance de la tranche d'âge située entre 2 ans et 10 ans avec une proportion de 43,56%. Pour les hémophiles qui ont développés des inhibiteurs, ils étaient de différents âges entre 6 et 18 ans avec une moyenne de 11 ans, mais la grande partie (33,33%) était située entre 9 et 10 ans.

Ceci concorde avec la littérature où il a été rapporté que chez 50% des hémophiles, les inhibiteurs apparaissent avant l'âge de 20 ans et chez 70% environ avant l'âge de 30 ans [92].

### **2/ Proportion des hémophiles inhibiteurs positifs par rapport à l'ensemble des hémophiles :**

Dans notre étude on a dépisté 10 cas d'hémophiles avec inhibiteurs parmi 121 cas d'hémophiles, avec ces deux types A et B, ce qui présente une prévalence de 8,62%.

Ces résultats concorde avec des études antécédentes qui décrivent que cette prévalence varie assez largement entre 5 et 26% (tableau IV ), cette variation est en fonction de la proportion d'hémophiles sévères inclus dans l'étude, de la définition du seuil de sévérité, la prise en compte ou non d'antécédents d'inhibiteur, l'âge des patients et leur origine géographique [92].

**Tableau IV : Prévalence des inhibiteurs chez les hémophiles dans les autres études.**

Réf.			Prévalence au moment de l'étude (%)	Prévalence tenant compte des antécédents d'inhibiteur
Gill <i>et al.</i> 1984 [21]	États-Unis	1 522	13	14 %
Schwarzinger <i>et al.</i> 1987 [22]	Autriche	115	14,5	
Rasi <i>et al.</i> 1990 [23]	Finlande	110	17	
Ehrenforth <i>et al.</i> 1992 [24]	Allemagne	46	9	
Sultan <i>et al.</i> 1992 [25]	France	2 870	7	
Rosendaal <i>et al.</i> 1993 [26]	Pays-Bas	410	6	11 %
Peerlinck <i>et al.</i> 1993 [27]	Belgique	234	5	
Aronis <i>et al.</i> 1995 [28]	Grèce	82	7	26 %
Rieger <i>et al.</i> 1999 [29]	Brésil	1 345	19	

La grande majorité des inhibiteurs surviennent en fait précocement chez de jeunes enfants dans les 50 premiers jours d'exposition au produit, encore appelés JCPA (journées cumulées de présence de l'antigène), en général même dans les dix premiers jours [93].

### **3/ Le type de l'hémophilie et l'apparition des inhibiteurs :**

Parmi 91 hémophiles A, 10 ont développés des inhibiteurs, ce qui présente une incidence de 11% ; dans la littérature il a été rapporté qu'environ 25% des personnes atteintes d'hémophilie A développent un jour ce type de complications [94]; cependant parmi les 25 hémophiles B aucun d'entre eux n'a

montré d'inhibiteurs, l'incidence était alors de 0%, ce qui paraît loin de la littérature qui décrit que les inhibiteurs affectent 1 à 4% des hémophiles B traités [95-96].

D'après ces résultats il paraît évident que les hémophiles A sont plus exposés au développement d'inhibiteurs que les hémophiles B ; en effet d'après la littérature les hémophiles B seraient 5 à 10 fois moins exposés à l'apparition des inhibiteurs que les hémophiles A. [82]

#### **4/ Degré de sévérité de l'hémophilie et le développement d'inhibiteurs :**

Dans notre étude les patients étaient répartis selon la sévérité de l'hémophilie en 52,59% hémophiles sévères, ce qui est proche de la littérature qui détermine le pourcentage des hémophiles sévères en 50% ; pour les hémophiles modérés ils représentaient 34,48% ,ce qui présente une valeur supérieur à ce qui est définis dans la littérature et qui donne un taux de 10% ; en ce qui concerne les hémophiles mineurs, le taux était de 12,93% ce qui est une valeur moindre et ne concorde pas avec la littérature qui détermine ce taux en 40%. [28]

Parmi les 52,59% hémophiles sévères, 13,11% ont développés des inhibiteurs, ces résultats s'approchent de ce qui a été annoncé dans la littérature et qui détermine que les allo-anticorps inhibiteurs apparaissent chez 15 à 30% des hémophiles sévères [12].

Pour les hémophiles modérés, parmi 34,48% hémophiles modérés, 5% ont développés des inhibiteurs ce qui concorde avec l'énoncé de la littérature qui détermine la survenue des inhibiteurs chez ce même degré en une valeur de 5 à

15%. [97-98] Alors qu'on n'a pas dépisté d'inhibiteurs chez les hémophiles mineurs.

Donc parmi la totalité des hémophiles qui ont développés des inhibiteurs, 22,22% étaient des hémophiles modérés et 77,78% étaient des hémophiles sévères, ceci montre que la plupart des hémophiles qui développent des inhibiteurs sont les hémophiles sévères, en effet dans la littérature, il a été rapporté que l'apparition d'anticorps inhibiteurs affecte essentiellement l'hémophile sévère [82].

### **5 / L'apparition des inhibiteurs selon le type et le degré de sévérité de l'hémophilie :**

On a noté une incidence de 17% d'inhibiteurs chez les hémophiles A sévères ; ces résultats s'approchent des autres études qui détermine l'incidence des inhibiteurs chez les hémophiles A sévères dans 20 à 30% des patients atteints d'hémophilie A sévère (Scharrer et al 1999; Wight and Paisly 2003; UK Haemophilia Center Doctors' Organization (UKHCDO) 2004) [99].

Tandis que pour les hémophiles A modérés on a signalé une incidence de 5,71% d'inhibiteurs ce qui concorde avec la littérature qui détermine cette incidence de 3 à 13% des hémophiles modérés ou mineurs [100-101]. Cependant pour les hémophiles A mineurs aucun cas d'inhibition n'a été révélé.

Dans la littérature, le risque d'inhibiteur est environ quatre fois plus faible en cas d'hémophilie A modérée ou mineure comparée à l'hémophilie A sévère [102]. Dans une cohorte de 26 patients atteint d'hémophilie A modérée ou mineur avec inhibiteurs (MHAI) décrite par Hay et al, [103] une incidence annuelle de 0,84 pour 1000 patients par an pour (MHA) a été signalé,



comparativement à 3,5 par an pour les patients atteints d'hémophilie A sévère. [114]

Le tableau V donne des valeurs d'incidence d'inhibiteur en cas d'hémophilie A sévère relevées dans neuf études dont les périodes d'observation varient de 4 [104] à 30 ans [105].

**Tableau V : Incidence des inhibiteurs chez l'hémophile A sévère.**

	<b>Schwarzinger <i>et al.</i> 1987</b>	<b>McMillan <i>et al.</i> 1988</b>	<b>Rasi <i>et al.</i> 1990</b>	<b>Ehrenforth <i>et al.</i> 1992</b>	<b>Ljung <i>et al.</i> 1992</b>	<b>Lorenzo <i>et al.</i> 1992</b>	<b>Addiego <i>et al.</i> 1993</b>	<b>Rosendaal <i>et al.</i> 1993</b>	<b>de Biasi <i>et al.</i> 1994</b>
Pays :	Autriche	États-Unis	Finlande	Allemagne	Suède	Espagne	États-Unis	Pays-Bas	Italie
Produit :	plasmatiques variés	plasmatiques variés	plasmatiques variés	plasmatiques variés	plasmatiques variés	plasmatiques variés	plasmatiques variés	plasmatiques variés	plasmatiques variés
Période :	60-86	75-79	60-89	76-91	70-90	75-92	75-85	84-89	76-92
Seuil de sévérité :	< 5 %	≤ 3 %	< 1 %	< 1 %	ND	< 5 %	< 1 %	< 1 %	< 5 %
Nombre de patients :	62	919	60	27**	77	52	89	99	48
Inhibiteur :	13	29	9	14	16	10	25	2	11
n° et (%) :	(21 %)	(3 %)	(15 %)	(51 %)	(21 %)	(19 %)	(28 %)	(2 %)	(23 %)
Limite faible/ fort répondeur :	> 5 UB	> 10 UB	ND*	> 5 UB	≥ 10 UB	> 5 UB	> 5 UB	> 10 UB	> 5 UB
Inhibiteur fort répondeur :	11	13	ND	12	6	10	21	2	9
n° et (%) :	(18 %)	(1,5 %)		(44 %)	(8 %)	(19 %)	(23,5 %)	(2 %)	(19 %)
Réf.	[22]	[30]	[23]	[24]	[31]	[32]	[33]	[26]	[34]

\* ND : non disponible.

\*\* : dont deux patients traités par recombinant.

Pour nos patients hémophiles B, on n'a pas dépisté d'inhibiteurs chez aucun de ces patients de tous les degrés de sévérité, cependant selon la littérature, les inhibiteurs apparaissent chez 5% ou moins des hémophiles B sévères, dont 80% sont de type fort répondeurs. [99]

Il a été décrit que pour l'hémophilie B sévère, ces inhibiteurs surviennent en général à un âge plus tardif qu'en cas d'hémophilie A sévère, souvent après un traitement intensif. Le titre est en général faible mais des inhibiteurs de type « fort répondeur » ne sont pas exceptionnels. [92]

## 6/ Le type de traitement et la survenu des inhibiteurs :

Les patients hémophiles ont subits différents traitements substitutifs plasmatiques (FFP) et recombinants (KOGENATE\*), de façon régulière et non régulière.

Malheureusement vu la fréquence des hémorragies et le manque de couverture sociale, chez la majorité des hémophiles, le traitement le plus fréquent est l'injection de plasma. Les traitements à base de produits recombinants restent inaccessibles pour la plupart des patients vu leur cout élevé.

Chez 61patients traités non régulièrement par du plasma frais congelé (FFP), on a révélé 2 cas de patients qui ont développé des inhibiteurs, ce qui représente une incidence de 3,28% ; cela parait loin des autres études qui ont montré que l'incidence des alloanticorps se développant chez les PUPs (patients non traités antérieurement) en réponse aux perfusions de FVIII, se situent entre 15 et 32%, alors que des produits récents montrent une incidence progressivement décroissante [106-107].

Un cas parmi les 9 patients traités régulièrement par le FFP a développé des inhibiteurs, ce qui présente une incidence de 11,11%. Cette incidence est supérieure à celle des patients traités à la demande et de façon non régulière. Cependant pour les patients traités par le FVIII recombinant, à savoir le KOGENATE\*, 2 patients parmi 4 ont développé des inhibiteurs, ce qui présente une incidence de 50%, ces patients étaient tous des hémophiles A sévères. Ces résultats parait un peu loin de la littérature, où une étude a montré que l'incidence des inhibiteurs anti-F VIII chez les hémophiles sévères traités exclusivement par produits recombinants est de l'ordre de 30%, [108], d'autres

études ont montrés que l'incidence de développement d'inhibiteurs chez les patients traités par du Kogénate est de 29,2% [106-107].

**NB** : Un seul patient avait reçu un traitement par FVIII et après le développement d'inhibiteurs on lui a changé le traitement et on lui a proposé le facteur VIIa recombinant (NOVOSEVEN\*).

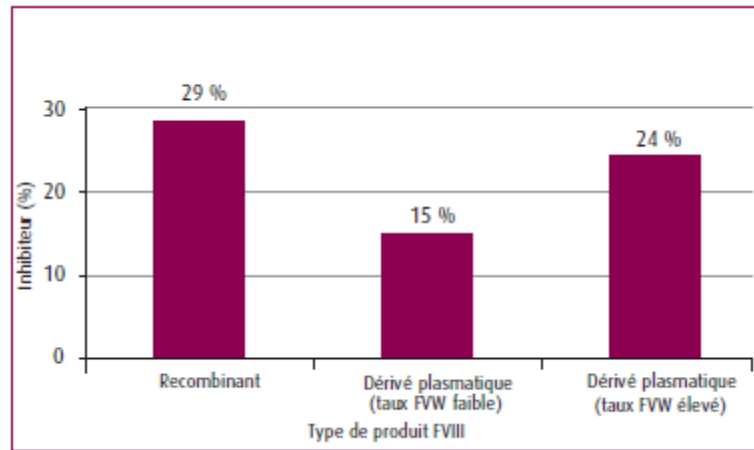
D'une manière générale, d'après les résultats de notre étude, on peut conclure que l'incidence d'inhibiteurs chez les hémophiles traités par produits plasmatiques à la demande est inférieure à celle observée avec les patients traités de façon régulière avec ces mêmes produits. Ces résultats ne sont pas identiques à une étude, qui a déterminé que les patients sous prophylaxie standard ont observé un risque cumulé de développement d'inhibiteurs inférieur de 60% au risque d'inhibiteurs chez les patients traités à la demande. [109]

Aussi on peut conclure que cette incidence est plus importante en cas des patients traités par produits recombinants qu'en cas des patients traités par produits plasmatiques. Ces résultats concordent avec les résultats d'une étude rétrospective française publiée en 2006, qui est en faveur d'une incidence d'inhibiteurs plus élevée chez les patients traités par des produits d'origine recombinante que ceux traités par produits plasmatiques. [110]

Selon les auteurs, le faible nombre d'inhibiteurs dans les produits d'origine plasmatique serait lié à la présence de cofacteurs immunomodulateurs du FVIII ; autre hypothèse propose la présence du vWF qui se fixe sur des sites dans le domaine C2 qui sont reconnus par les anticorps [12].

Cependant selon l'étude « CANAL », aucune preuve n'a confirmé la supériorité d'un type de concentrés de FVIII sur les autres en ce qui concerne le

développement d'inhibiteurs : le risque était comparable entre le rFVIII et le PD-FVIII (figure 22) [111].



**Figure 22 : Développement d'inhibiteurs par type de concentrés de FVIII.**

FVW = Facteur von Willebrand.

Par définition, une faible teneur en FVW est inférieure à 0,01 UI d'antigène FVW par UI de facteur VIII antigène ; une forte teneur en FVW est supérieure à 0,01 UI d'antigène FVW par UI de facteur VIII antigène.

Source : Gouw, 2007 [111].

Selon la littérature, les anticorps anti-facteur VIII (F VIII) apparaissent dans les 50 premiers jours d'exposition aux concentrés de F VIII dont ils compromettent l'efficacité. [108]

Une étude réalisée sur 366 patients, non préalablement traités et nés entre 1990 et 2000, a montré que, 87 (24%) ont développé des inhibiteurs, dont 69 (19%) à fort titre d'inhibiteurs. Cette étude a montré une corrélation entre le développement d'inhibiteurs et l'âge lors du premier traitement, avec une

incidence décroissante partant de 41% avec le traitement débuté à un âge inférieur à 1 mois, jusqu'à 18% pour ceux ayant reçu leur traitement après l'âge de 18 mois [112]. Néanmoins, cette association disparaît après ajustement avec l'intensité du traitement et d'autres facteurs confondant, ceci est conforme aux résultats d'autres études [107]. De plus, les patients ayant reçu le traitement pendant au moins cinq jours consécutifs à la suite d'un saignement ou lors d'une chirurgie présentaient un risque statistique (3,3 fois plus élevé) de développer des inhibiteurs que les patients traités pendant un maximum de quatre jours [112]. Effectivement, les patients traités lors d'une chirurgie ont fait face à un risque de développement d'inhibiteurs très élevé (65%) comparé aux patients traités pour saignements (23%) ou ceux sous prophylaxie (22%) (figure 23). En particulier, les patients sous prophylaxie standard ont observé un risque cumulé de développement d'inhibiteurs inférieur de 60% au risque d'inhibiteurs chez les patients traités à la demande.

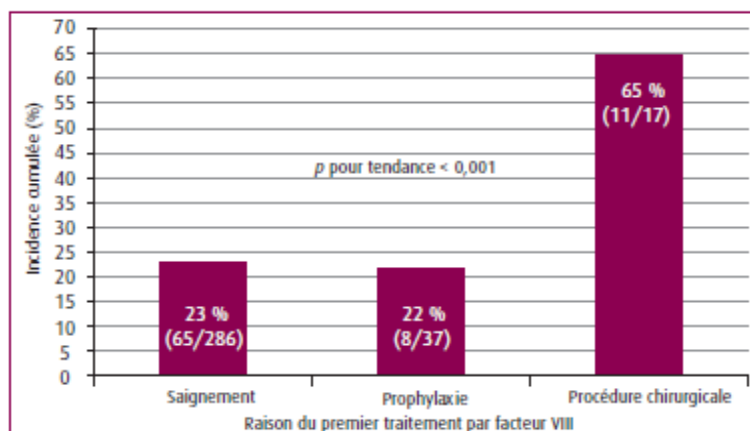


Figure 23 : Incidence de développement d'inhibiteurs par type de traitements.

Source : Gouw, 2007 [111].

Des chercheurs ont également découvert que le fait de passer de produits recombinants à des produits dérivés du plasma ne créait aucune différence significative sur le plan clinique en matière de développement d'inhibiteurs [111].

### **7/ le taux et pourcentage d'inhibition chez les patients :**

Le taux d'inhibiteurs était variable de 1 à >30 UB/ml. Le pourcentage d'inhibition aussi était variable de 50% à 99,9%.

Parmi ces patients inhibiteurs positifs, on a dépisté 4 cas d'inhibiteurs faibles répondeurs ( $\leq 5$ UB/ml) ce qui présente un pourcentage de 44,44% ; et 5 cas d'inhibiteurs forts répondeurs ( $> 5$  UB/ml), ce qui présente un pourcentage de 55,56% ; cependant selon la littérature, environ 70% des inhibiteurs chez des patients hémophile A sont dues à des anticorps fort répondeurs qui montrent une augmentation substantielle de titre (5 BU ou plus) dans les 4-6 jours d'exposition au FVIII (réponse anamnétique). [99]

Parmi les inhibiteurs forts répondeurs 4 patients étaient des hémophiles A sévères et 1 patient était hémophile A modéré. Pour les inhibiteurs faibles répondeurs, 3 patients étaient des hémophiles A sévères et 1 patient était hémophile A modéré, cela signifie que 6,56% des patients hémophiles sévères ont développés des inhibiteurs fort répondeurs, ces résultats paraient un peu loin de la littérature qui détermine que 10% à 20% des hémophiles sévères développent un inhibiteur de titre élevé. [108]

On a aussi remarqué que les patients traités par le KOGENATE\* ont développés des inhibiteurs tous de type forts répondeurs ; alors que dans la littérature il a été décrit que l'incidence des inhibiteurs forts répondeurs varie de 12% à 22% pour les produits recombinants. [108]

Selon la littérature, le titre des anticorps forts répondeurs augmente très vite après ré-exposition au F VIII alors que cet effet de relance est très faible voire absent en cas d'inhibiteur faible répondeur. [108]

### **8/ Historique familiale et développement d'inhibiteurs :**

Les informations pour l'historique familial ne sont pas suffisantes pour conclure en son rôle comme facteur favorisant ou non l'apparition des inhibiteurs.

Dans la littérature, les patients avec des antécédents familiaux de développement d'inhibiteurs présentent un risque significativement plus élevé que ceux sans antécédents familiaux (48% de risque contre 15%) ce qui présente un risque relatif de 3,2 [113]. Dans d'autres études, les patients atteints de MHA peuvent avoir une prédisposition familiale au développement d'inhibiteurs en fait dans la cohorte de patients atteints de MHAI décrit par Hay et al, 41% des membres de la famille ont eu un traitement contre des inhibiteurs de FVIII. [114]



## Conclusion





La survenue d'un anticorps inhibiteur représente la complication résiduelle majeure du traitement substitutif, notamment pour les jeunes enfants atteints d'hémophilie A sévère. En cas de développement d'un inhibiteur, le plus souvent anti-facteur VIII, le traitement des accidents hémorragiques fait appel à des facteurs de coagulation activés, de maniement délicat. L'administration de très fortes doses de facteur VIII vise à induire une tolérance immune.

Cependant, même si les nouvelles ressources thérapeutiques ont apporté des améliorations notables pour les patients hémophiles avec inhibiteur, malgré leur demi-vie courte et leur coût élevé ; on cherche à mieux comprendre les circonstances favorisantes, afin de tenter de prévenir cette complication.

La complexité de la prise en charge des hémophiles, impose que ces derniers soient suivis dans des centres de référence, par des équipes spécialisées multidisciplinaires. L'avenir voit se profiler deux types de traitements : les facteurs antihémophiliques à longue durée de vie et la thérapie génique.

La présente étude ne représente que le prélude à des enquêtes nationales de plus grande envergure.



# Résumés



## Résumé

**Titre :** Dépistage des inhibiteurs dans l'hémophilie : étude rétrospective à propos de 121 cas.

**Auteur :** Mlle Fatima Zahra ZIZI

**Mots-clés :** Hémophilie - Facteur VIII - Facteur IX – Dépistage des inhibiteurs.

**Introduction :** L'hémophilie est une maladie hémorragique liée à un déficit en facteurs de la coagulation (déficit en FVIII pour hémophilie A et déficit en FIX pour hémophilie B). La fédération mondiale de l'hémophilie (WFH) estime un nombre de 3000 hémophiles au Maroc. Le traitement substitutif repose sur la perfusion d'un concentré du facteur VIII ou IX. Cependant ces traitements présentent le risque de survenu d'allo-anticorps anti-FVIII ou anti-FIX appelés aussi anticorps inhibiteurs. Ces anticorps entraînent une résistance à la thérapie substitutive de l'hémophile et par conséquent conduit à l'échec de la prise en charge de l'hémophile. L'objectif de notre travail est de faire une étude rétrospective des cas de dépistage des anticorps inhibiteurs dans l'hémophilie au Maroc.

**Matériel et méthodes :** dépistage des inhibiteurs à l'aide de la méthode de Nijmegen chez 121 hémophiles durant une période de 15 mois (Avril 2008-juillet 2009) au laboratoire d'hématologie et centre de traitement de l'hémophilie, service d'Oncohématologie de l'hôpital d'Enfants Rabat.

**Résultats :** 10 cas sur 91 hémophiles A ont présenté des inhibiteurs soit 11% des cas. 55,56% de ces patients ont développés des inhibiteurs forts répondeurs et 44,44% des inhibiteurs faibles répondeurs, avec un pourcentage d'inhibition variable de 50% à 99,90% .

**Discussion :** Les résultats obtenus concordent en partie avec ceux de la littérature, cependant la prévalence des inhibiteurs varie d'un sujet à un autre selon plusieurs critères, malheureusement les informations recueillies étaient insuffisantes pour pouvoir décrire le rôle et l'importance d'un facteur de risque dans le développement d'inhibiteurs.

## Summary

**Title :** Screening of inhibitors in hemophilia: a retrospective study about 121 cases.

**Author:** Ms. Fatima Zahra ZIZI

**Keywords:** Hemophilia - Factor VIII – Factor IX – screening of inhibitors

**Introduction:** Hemophilia is a bleeding disorder serious and binding related to a deficiency of coagulation factors (FVIII deficiency in hemophilia A and FIX deficiency in hemophilia B). The World Federation of Hemophilia (WFH) estimates a number of 3,000 hemophiliacs in Morocco. The replacement therapy is based on the infusion of a concentrate of high purity factor VIII or IX; however, these treatments have occurred in the risk of allo-anti-FVIII or anti-FIX, also called inhibitors antibodies. These antibodies lead to resistance to standard therapy of hemophilia and consequently led to the failure of the management of hemophilia. The aim of our work is to make a retrospective study of case screening inhibitory antibodies in hemophilia in Morocco.

**Material and Methods:** Screening of inhibitors using the method of Nijmegen in 121 hemophiliacs during a period of 15 months (April 2008-July 2009) in laboratory hematology and treatment centers of hemophilia, service oncohematology of Children's Hospital of Rabat.

**Results:** 10 cases from 91 hemophilia A has developed inhibitors, which represent 11% of cases. 55.56% of these patients have developed high responder inhibitors and 44.44% low responder inhibitors, with a variable percentage of inhibition from 50% to 99.90%.

**Discussion:** The results we obtained are partly agree with other studies made on the same subject, However, the prevalence of inhibitors varies from one patient to another according to several criteria. Unfortunately, the information collected was insufficient to describe the role and importance of a risk factor in the development of inhibitors.

## ملخص

**العنوان:** الكشف عن المثبطات في مرض الناعور: دراسة بأثر رجعي عن 121 حالة.

**المؤلف:** الأنسة فاطمة الزهراء زيزي

**الكلمات الأساسية:** الناعور – عامل التخثر الثامن – عامل التخثر التاسع – التنقيب عن المثبطات.  
**مقدمة:** الناعور هو اضطراب نزيفي خطير وملزم. الاتحاد العالمي للهيموفيليا (إ.ع.ه) يقدر عدد مرضى الناعور في المغرب بحوالي 3000 حالة. ويستند العلاج البديل على حقن تراكيز من العامل الثامن أو التاسع عالية النقاء ، ولكن هذه العلاجات تؤدي إلى الوقوع في خطر تكوين أجسام مضادة ذاتية ضد عامل التخثر الثامن أو التاسع تسمى أيضا الأجسام المضادة المثبطة . هذه الأجسام المضادة تؤدي إلى مقاومة العلاج المعتاد للناعور ، وتؤدي بالتالي إلى فشل إدارة هذا المرض.

**الآليات و الأساليب:** اكتشفنا وجود أو عدم وجود مثبطات عند 121 من مرضى الناعور على مدى 15 شهرا وذلك باستخدام محلل شبه آلي.

**النتائج:** اكتشفنا أن 8,62% من المرضى هم إيجابيو المثبطات. 55,56% من هؤلاء المرضى طوروا مثبطات قوية الإجابة و 44,44%, مثبطات ضعيفة الإجابة, مع نسبة تثبيط مختلفة من 50% إلى 99,90%.

**المناقشة:** النتائج التي حصلنا عليها, تتطابق نسبيا مع النتائج المحصل عليها من الدراسات الأخرى التي أجريت في نفس الموضوع, لكن انتشار المثبطات يتغير من شخص لآخر حسب عدة خصائص. للأسف المعلومات المحصل عليها كانت غير كافية لتقييم دور و أهمية عوامل الخطر في نشوء المثبطات.



# Références



- [1] **Schved J.-F.** Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-021-B-10, 2008.
- [2] **AMH.** Agissons Ensemble Pour La Disponibilité Du Médicament Pour Tous Les Hémophiles, 2010.
- [3] **Schved J.-F.** Traitements de l'hémophilie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-021-B-20,2009.
- [4] **Bhattacharyya MS, Singh J, Soni P, Banerjee UC.** Recombinant factor VIII for haemophilia. An overview of production technologies. Crips 2003;4:2-8.
- [5] **M. El Khorassani \*, N. Benkirane.** Anticoagulant circulant anti-facteur viii chez l'hémophile A. Médecine du Maghreb 1999 n°73.
- [6] **Dr Marie-Louise Wiesel.** Hémophilie : diagnostic, génétique, complications et traitement. Maladies du Sang et Transfusion. 2006 ; Item 339
- [7] **Sampol J, Arnoux D, Boutière B.** Manuel d'hémostase. Paris : Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier, 1995.
- [8] **Nathan N.,Julia A.** Trouble de l'hémostase aux urgences. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-080-A-20. 2007.
- [9] **Pr Azlarab.MASRAR ;** Laboratoire d'Hématologie, Hôpital d'Enfants Rabat ; Dépistage et titrage des anti FVIII, Aspects techniques ; Avril 2008.

- [10] **Horellou MH, Conard J et Samama M.** Allongement du temps de céphaline + activateur. Encycl Méd Chir ( Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droit réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 1-1175,2001,4p.
- [11] **H. Lévesque<sup>1</sup>, J.Y. Borg, P. Bossi, J. Goudemand, B. Guillet, J. Cabane.** L'hémophilie acquise : approches diagnostiques et thérapeutiques actuelles. Rev Méd Interne 2001 ; 22 : 854-66.
- [12] **P. Lapalud, J-F. Schved, C. Granier, S. Villard-Saussine, G. Lavigne-Lissalde.** Les anticorps anti-FVIII : caractérisation, mécanismes d'action et méthodes de détection. Hématologie 2008 ; 14 (6) : 453-66.
- [13] **Gitschier J, Wood WI, Goralka TM, Wion KL, Chen EY, Eaton DH, et al.** Characterization of the human factor VIII gene. Nature 1984;312:326-30.
- [14] **Toole JJ, Knopf JL, Wozney JM, Sultzman LA, Buecker JL, Pittman DD, et al.** Molecular cloning of a cDNA encoding human antihemophilic factor. Nature 1984;312:342-7.
- [15] **Saenko E, Ananyeva NM, Tuddenham EG, Kemball-Cook G.** Factor VIII. Novel insight into form and function. Br J Haematol 2002;119:323-31.
- [16] **Peake I.** The molecular basis of haemophilia A. Haemophilia 1998;4:346-9.



- [17] **Khrenov AV, Ananyeva NM, Saenko EL.** Role of the B domain in proteolytic inactivation of activated coagulation factor VIII by activated protein C and activated factor X. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:379-88.
- [18] **Anson DS, Choo KH, Rees DJ, Giannelli F, Gould K, Huddleston JA, et al.** The gene structure of human anti-hemophilic factor IX. *EMBO J* 1984;3:1053-60.
- [19] **Yoshitake S, Schach BG, Foster DC, DavieEW, Kurachi K.** Nucleotide sequence of the gene for human factor IX (antihemophilic factor B). *Biochemistry* 1985;24:3736-50.
- [20] **Lillicrap D.** The molecular basis of hemophilia B. *Haemophilia* 1998; 4:350-7.
- [21] **Leytus SP, Foster DC, Kurachi K, DavieEW.** Gene for human factor X: a blood coagulation factor whose gene organisation is essentially identical with that of factor IX and protein C. *Biochemistry* 1986;25:5098-102.
- [22] **Cawthern KM, van't Veer C, Lock JB, DiLorenzo ME, Branda RF, Mann KG.** Blood coagulation in hemophiliaAand hemophilia C. *Blood* 1998;91:4581-92.
- [23] **OvanesovMV, Lopatina EG, Saenko EL,AnanyevaNM,Ul'yanova LI, Plyushch OP, et al.** Effect of factor VIII on tissue factor-initiated spatial clot growth. *Thromb Haemost* 2003;89:235-42.

- [24] **Sixma JJ, van den Berg A.** The haemostatic plug in haemophilia A: a morphological study of haemostatic plug formation in bleeding time skin wounds of patients with severe haemophilia A. *Br J Haematol* 1984;58:741-53.
- [25] **Monroe DM, Hoffman M.** What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:41-8.
- [26] **Mann KG.** Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thromb Haemost* 1999;82:165-74.
- [27] **Hathcock JJ, Nemerson Y.** Platelet deposition inhibits tissue factor activity: in vitro clot are impermeable to factor Xa. *Blood* 2004;104:123-7.
- [28] **Sébastien Lacroix-Desmazes, Alexandre Moreau, Jagadeesh Bayry, Michel D. Kazatchkine, Srinivas V. Kaveri, Inserm U.** Activité hydrolytique des anticorps anti-F VIII inhibiteurs chez les patients hémophiles A. *Hématologie*. Volume 8, Numéro 6, 422-6, Novembre - Décembre 2002, Revues et mini-revues.
- [29] **Mr M'hamed BASSA.** Diagnostic biologique de l'hémophilie: Enquête prospective à propos de 124 cas. Thèse 2009 Pharmacie.
- [30] **Christine Vinciguerra.** Laboratoire hémostase, Hopital Edouard Herriot. *BASES MOLECULAIRES DES HEMOPHILIES*, 2008.

- [31] **Lakich D, Kazazian HH, Antonarakis SE, Gitschier J.** Inversion disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe hemophilia A. *Nat Genet* 1993;5:236-41.
- [32] **Bagnall RD, Waseem N, Green PM, Giannelli F.** Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. *Blood* 2002;99:168-74.
- [33] **Gilles JG, Arnaut J, Vermylen 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: 2452-61.
- [34] **Algiman M, Dietrich G, Nydegger UE, Boieldieu D, Sultan Y, Kazatchine MD.** Natural antibodies to factor VIII (antihemophilic factor) in healthy individuals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3795-9.
- [35] **Shapiro SS.** The immunologic character of acquired inhibitors of antihemophilic globulin (factor VIII) and the kinetics of their interaction with the factor VIII. *J Clin Invest* 1967; 46(2): 147-56.
- [36] **Aalbers RC, van des Gaag R, van Leeuwen J.** Serologic aspects of IgG4 antibodies.I. Prolonged immunization results in an IgG4-restricted response. *J immunol* 1983; 130:722-6.
- [37] **Healy JF, Prker ET, Barrow RT, Langley TJ, Church WR, Lollar P.** The humoral response to human factor VIII in hemophilia A mice. *J Thromb haemost* 2007; 5:512-9.

- [38] **Var Helcen PM, Van den Berg HM, GOUW SC, et al.** IgG subclasses of anti-FVIII antibodies during immune tolerance induction in patients with hemophilia A. *Br J Haematol* 2008; 142: 644-52.
- [39] **Gawryl MS, Hayer LW.** Inactivation of factor VIII coagulant activity by two different types of human antibodies. *Blood* 1982; 60: 1103-9.
- [40] **Jaquemin M, Benhida A, Peerlinck, et al.** A human antibody directed to the factor C1 domain inhibits factor VIII cofactor activity and binding to von Willebrand factor. *Blood* 2000; 95: 156-63.
- [41] **Peerlinck K, Jacquemin MG, Arnout J, et al.** Antifactor VIII antibody inhibiting allogeneic but not autologous factor VIII in patients with mild haemophilia A. *Blood* 1999; 93: 2267-73.
- [42] **Peerlinck K, Arnout J, Gilles JG, Saint-Remy JM, Vermeylen.** A higher than expected incidence of factor VIII inhibitors in multitransfused haemophilia A patients treated with an intermediate purity pasteurized factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* 1993; 69: 115-8.
- [43] **Scandella D, Mondorf W, Klinge J.** the natural history of the immune response to exogenous factor VIII in severe haemophilia A. *Haemophilia* 1998; 4: 546-51.
- [44] **Scandella D.** human anti-factor VIII antibodies: epitope localization and inhibitory function. *Vox Sang* 1996; 70: 9-14.

- [45] **Fay PJ, Koshiu K, Mastri M.** The A1 and A2 subunits of factor VIIIa synergistically stimulate factor IXa catalytic activity. *J Biol Chem* 1999; 274: 15401-6.
- [46] **Scandella D.** Epitope specificity and inactivation mechanisms of factor VIII inhibitor antibodies. *Vox sang* 1999; 77 (suppl.1): 17-20.
- [47] **Healey JF, Lubin IM, Nakai H, et al.** Residues 484-508 contain a major determinant of the inhibitory epitope in the A2 domain of human factor VIII. *J Biol Chem* 1995; 270: 14505-9.
- [48] **Foster PA, Fulcher CA, Houghten RA, de Graaf Mahoney S, Zimmerman TS.** Localization of the binding regions of a murine monoclonal anti-FVIII procoagulant activity, to amino acid residues threonine 351-serine 365 of the factor VIII heavy chain. *J Clin Invest* 1988; 82: 123-8.
- [49] **Lubahn BC, Ware J, Stafford DW, Reisner HM.** Identification of a FVIII epitope recognized by a human hemophilic inhibitor. *Blood* 1989; 73: 497-9.
- [50] **Saenko EL, Shima M, Rajalakshmi KJ, Scandella D.** A role for the C2 domain of factor VIII in binding to von Willebrand factor. *J Biol Chem* 1994; 269: 11601-5.
- [51] **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: 1999-2004.

- [52] **Jacquemin MG, Desqueper BG, Benhida A, 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: 496-506.
- [53] **Spiegel PC, Jacquemin M, Sain-Remy JM, Stoddard BL, Pratt KP.** Structure of a factor VIII C2 domain-immunoglobulinG4Kappa Fab complex: identification of an inhibitory antibody epitope the surface of factor VIII. *Blood* 2001; 98:13-9.
- [54] **Nogami K, Shima M, Giddings JC, Takeyama M, Tanaka L, Yachioka A.** Relationship between the binding sites for von Willebrand factor, phospholipids and human factor VIII C2 inhibitor alloantibodies within the factorc VIII C2 domain. *Int J Hematol* 2007; 85:317-22.
- [55] **Nogami K, Shima M, Nakai H, et al.** Identification of a factor VIII peptide, residues 2315-2330, wich neutralizes human factor VIII C2 inhibitor alloantibodies: requirement of Cys2326 and Glu2327 for maximum effect.
- [56] **Scandella D, Gilbert GE, Shima M, et al.** some factor VIII inhibitor antibodies recognize a common epitope corresponding to C2 domain amino acids 2248 through 2312, wich overlap a phospholipid binding site. *Blood* 1995; 86:1811-9.

- [57] **Villard S, Piquer D, Raut S, Leonetti JP, Saint-Remy JM, Granier C.** Low molecular weight peptides restore the procoagulant activity of factor VIII in the presence of the potent inhibitor antibody ESH8. *J Biol Chem* 2002; 277: 27232-9.
- [58] **Saenko EL, Shima M, Gilbert GE, Scandella D.** Slowed release of thrombin-cleaved factor VIII from von Willebrand factor by a monoclonal and a human antibody is a novel mechanism for factor VIII inhibition. *J Biol Chem* 1996; 271:27424-31.
- [59] **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: 18007-14.
- [60] **Saenko EL, Scandella D, Yakhyaev AV, Greco NJ.** Activation of factor VIII by thrombin Increases Affinity for Binding to Synthetic phospholipid Membranes and activated Platelets. *J Biol Chem* 1998; 273: 27918-26.
- [61] **Lenting PJ, Van de Loo JHP, Donath Mish, van Mourik JA, Maertens K.** the sequence Glu 1811 of human blood coagulation factor VIII comprises a binding site for activated factor IX. *J Biol Chem* 1996; 271: 1935-40.
- [62] **Zhong D, Saenko EL, Shima M, Felch M, Scandella D.** Some human inhibitor antibodies interfere with factor VIII binding to factor IX. *Blood* 1998; 91: 136-42.

- [63] **Eatan D, Rodriguez H, Vehar GA.** Proteolytic processing of human factor VIII. Correlation of specific cleavages by thrombin, factor Xa, and activated protein C with activation and inactivation of factor VIII coagulant activity. *Biochemistry* 1986; 25: 505-12.
- [64] **Pittman DD, Millenson M, Marquette K, Bauer K, Kaufman RJ.** A2 domain of human recombinant-derived factor VIII is required for procoagulant activity but not for thrombin cleavage. *Blood* 1992;79: 389-97.
- [65] **Lapan KA, Fay PJ.** Localization of a factor X interactive site in the A1 subunit of a factor VIIIa. *J Biol Chem* 1997; 272: 2082-8.
- [66] **Foster PA, Fulcher CA, Houghten RA, de Graaf Mahaney S, Zimmerman TS.** A murine monoclonal anti-factor VIII inhibitory antibody and two human human factor VIII inhibitors binding different areas within a twenty amino acid segment of the acidic region of factor VIII heavy chain. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1990; 1: 9-15.
- [67] **Hay CRM, Ludlam CA, Calvin BT, et al. On behalf of of the UK Haemophilia Centre Directors Organisation and Berntrop E, Mauser-Bunschoten EP, Fijnvandraat K, Kasper CK, White G, Santagostino E.** Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Thromb Haemost* 1998; 79: 762-6.
- [68] **Pauling L.** Nature of forces between large molecules of biological interest. *Nature* 1984; 161: 707-9.



- [69] **Kohler G, Milstein C.** Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-7.
- [70] **Lacroix-Desmazes S, Mareau A, Sooryanarayana, et al.** Catalytic activity of antibodies against factor VIII in patients with hemophilia A. *Nat Med* 1999; 5: 1044-7.
- [71] **Lacroix-Desmazes S, Sooryanarayana, Mareau A, Kazatchkine MD, Kaveri SV.** Factor VIII inhibitor with catalytic activity towards factor VIII. *Haematologica* 2000; 85 (10 Suppl): 89-92.
- [72] **Lacroix-Desmazes S, Wootla B, Dasgupta S, et al.** Catalytic IgG from patients with hemophilia A inactivate therapeutic factor VIII. *J immunol* 2006; 177: 1355-63.
- [73] **Gilles JG, Jacquemin MG, Saint-Remy JM.** Factor VIII inhibitors. *Thromb Haemost* 1997; 78: 641-6.
- [74] **Lavigne-Lissalde G, Lacroix-Desmazes S, Wootla B, et al.** Molecular characterization of human B domain-specific anti-factor VIII monoclonal antibodies generated in transgenic mice. *Thromb Haemost* 2007; 98: 138-47.
- [75] **Gilles JG, Lavend homme R, Peerlinck K, et al.** Some factor VIII (FVIII) inhibitors recognise a FVIII epitope(s) that is present only on FVIII-vWF complexes. *Thromb Haemost* 1999; 82: 40-5.

- [76] **Kazatchkine MD, Sultan Y, Burton-Kee EJ, Mowbray JF.** Circulating immune complexes containing anti-VIII antibodies in multi-transfused patients with haemophilia A. *Clin Exp Immunol* 1980; 39: 315-20.
- [77] **Gilles JG, Saint-Remy JM.** Healthy subjects produce both anti-factor VIII and specific anti-idiotypic antibodies. *J Clin invest* 1994; 94: 1496-505.
- [78] **Gilles JG, Desqueper B, Lenk H, Vermylen J, Saint-Remy.** Neutralising anti-idiotypic antibodies to factor VIII inhibitors after desensitization in patients with haemophilia A. *J Clin Invest* 1996; 97: 1382-8.
- [79] **Sakurai Y, Shima M, Tanaka I, Fukuaa K, Yochima , Yochiyoka A.** Association of anti- idiotypic antibodies with immune tolerance induction for the treatment of hemophilia A with inhibitors. *Haematologica* 2004; 89: 696-703.
- [80] **Gilles JG, Grailly SC, De Maeyer M, Jacquemin MG, Von derElst LP, Saint-Remy JM.** In vivo neutralization of a C2 domain-specific human anti-Factor VIII inhibitor by an anti-idiotypic antibody. *Blood* 2004; 103: 2617-23.
- [81] **Di Michele D.** Inhibitor development in haemophilia B: an orphan Disease in need of attention. *Br J Haematol* 2007; 138:305-15.

- [82] **Dr. O. Christophe**, Inserm U. 143, Paris. Localisation fonctionnelle des inhibiteurs du facteur IX développés chez certains hémophiles B sévères ; STV n° spécial, vol. 15, janvier 2003.
- [83] **H. Chambosta, S. Meunier**. Enjeux d'une prise en charge pédiatrique précoce de l'hémophilie sévère ; Archives de pédiatrie 13 (2006) 1423–1430.
- [84] **C. Rothschild**. Hopital Necker, Paris. Le jeune hémophile, les inhibiteurs et la tolérance immune ; Maladies de l'hémostase ; Transfus Clin Biol 1999 ; 6 : 191-4.
- [85] **Addiego JE, Kasper C, Abildgaard C. Lusher J. Hilgartner M. Glader, et al.** Increased frequency of inhibitors in African American hemophilia A patients. Blood 1994 ; 84, Suppl I : 943a.
- [86] **Schwaab R. Brackmann HH. Meyer C. Seehafer J, Kirchgesser M. Haack A. et al.** Haemophilia A. Mutation Type determines Risk of inhibitor Formation. Thromb Haemost 1995 ; 74 : 1402-6.
- [87] **Moreau A, Lacroix-Desmazes S, Stieltjes N, Saenko E, Kaveri SV, d'Oiron R, Sultan Y, Scandella D, Kazatchkine M.** Antibodies to the light chain that neutralize F VIII procoagulant activity are present in plasma of nonresponder patients with severe haemophilia A and in natural polyclonal human IgG. Blood 2000; 95: 3435-1.
- [88] **Wight J, Paisley S, Knight C.** Immune tolerance induction in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. Haemophilia 2003;9:436–63.

- [89] **Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, et al.** Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10:134–46.
- [90] **C. Boyer-Neumann, F.-J. Mercier, A. Veyradier.** Facteur VII active recombinant (NovoSeven®) : indications et limites ; *Réanimation* 15 (2006) 576–583.
- [91] **F. Veyckemans.** Place du facteur VII active recombinant dans les hémorragies graves de l'enfant ; Congrès de l'Adarpef ; *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 28 (2009) 676–677.
- [92] **Jenny Goudemand, Laboratoire d'hématologie, hôpital cardiologique, bd du Pr-J.-Leclercq.** Les anticorps anti-facteur VIII chez l'hémophile ; *Hématologie*. Volume 7, Numéro 3, 170-83, Mai - Juin 2001, Revues.
- [93] **Ehrenforth S, Kreuz W, Scharrer I, Linde R, Funk M, Güngör T, Brackhardt B, Kornhuber B.** Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992 ; 339 : 594-8.
- [94] Gérer les inhibiteurs, une tâche délicate mais importante. *Dernière mise à jour* : (14-01-2006).
- [95] **Briet E, Reisner HM, Roberts HR.** In: Hoyer LW, eds. *Inhibitors in Christmas disease*. AR, New York: Liss, 1984: 123-39.
- [96] **Kamiya T, Takahachi I, Saito H.** retrospective study of inhibitor formation in japanaise hemophiliacs. *Int J Hematol* 1995; 62: 175-81.

- [97] **Hay, CR.** Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia* 1998 ; 4 : 558-63.
- [98] **Scharrer I, Bray GL, Neutzling O.** Incidence of inhibitors in haemophilia A patients-a review of recent studies of recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates. *Haemophilia* 1999 ; 5 :145-54.
- [99] **Geir E Tjønnfjord, Pål Andre Holme.** Factor eight inhibitor bypass activity (FEIBA) in the management of bleeds in hemophilia patients with high-titer inhibitors; *Vascular Health and Risk Management* 2007:3(4) 527–531.
- [100] **Sultan Y and the French Haemophilia Study Group.** Prevalence of inhibitors in a population of 3,435 hemophilia A patients in France. *Thromb Haemost* 1992 ; 67 : 600-2.
- [101] **Rizza CR, Spooner RGD.** Treatment of haemophilia and related disorders in Britain and Northern Ireland during 1976-80: report on behalf of the directors of haemophilia centres in the United Kingdom. *Br Med J* 1983 ; 286 : 929-32.
- [102] **Hay CRM, Ludlam CA, Colvin BT, Hill FGH, Preston FE, Wasseem N, Bagnall R, Peake IR,** on behalf of the UK Haemophilia Centre Directors Organisation and Berntorp E, Mauser-Bunschoten EP, Fijnvandraat K, Kasper CK, White G, Santagostino E. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Thromb Haemost* 1998 ; 79 : 762-6.

- [103] **Hay CRM, Ludlam CA, Colvin BT, Hill FGH, Preston FE, Wasseem N, et al:** Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Thromb Haemost* 79:762-766, 1998.
- [104] **McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, Hoyer LW, Rao AV, Lazerson J and the Haemophilia Study Group.** The natural history of factor VIII:C inhibitors in patients with haemophilia A: a national cooperative study. II Observation on the initial development of factor VIII:C inhibitors. *Blood* 1988 ; 71 : 344-8.
- [105] **Rasi V, Ikkala E.** Haemophiliacs with factor VIII inhibitors in Finland: prevalence, incidence and outcome. *Br J Haematol* 1990 ; 76 : 369-71.
- [106] **Wight J, Paisley S,** The epidemiology of inhibitors in haemophilia A : (L'épidémiologie des inhibiteurs dans l'hémophilie A) a systematic review, *Haemophilia*, 2003;9:418–35.
- [107] **Kreuz W, Gill JC, Rothschild C, et al.,** Full-length sucrose formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A, Results of an international clinical investigation, *Thromb Haemost*, 2005;93:457–67.
- [108] **Jenny Goudemand.** Evaluation de l'incidence de survenue des inhibiteurs anti-facteur VIII dans l'hémophilie ; *Sang Thrombose Vaisseaux*. Volume 13, 31-7, Supplément, Mars 2001, Session 2. Hémophilie et maladie de Willebrand.

- [109] **J Blatny, J Ingerslev, A Huth-Kühne, T Lambert, J Windyga.** Traitement de l'hémophilie - Défis actuels et futurs; Rapport basé sur les présentations faites durant le symposium satellite sponsorisé par Bayer Schering Pharma dans le cadre du Consortium Européen sur l'Hémophilie, Septembre 2008 – Dublin. Presse Med 2009;38:1-9.
- [110] **Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V, et al.** FVIII-LFB and recombinant FVIII study groups . Influence of the type of factor FVIII concentrate on the incidence of FVIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. Blood 2006; 107: 46-51.
- [111] **Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald Gunter, et al.** Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study, Blood, 2007;109:4693–7.
- [112] **Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg M for the CANAL Study Group,** Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study, Blood, 2007;109:4648–54.
- [113] **Astermark J, Berntorp E, White GC, et al., The Malmö International Brother Study (MIBS):** further support for genetic predisposition to inhibitor development in hemophilia patients, Haemophilia, 2001;7:267–72.

- [114] **Roseline d'Oiron, F. Volot, J. Reynaud, K. Peerlinck, J. Goudemand, C. Guérois, C. Rothschild, H. Chambost, A. Borel-Derlon, V. Roussel-Robert, A. Marquès-Verdier, A. Lienhart, A.M. Berthier, P. Moreau, and T. Lambert, for the MHAI Study Group.** Impact of Choice of Treatment for Bleeding Episodes on Inhibitor Outcome in Patients With Mild/Moderate Hemophilia A and Inhibitors; 8th Novo Nordisk Symposium on Haemostasis Management. 10.1053/j.seminhematol.2005.11.002.



# Serment de Galien

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- ❖ *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- ❖ *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

# قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

## أقسم بالله العظيم

- ❖ أن أراقب الله في مهنتي
- ❖ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيها لتعاليمهم.
- ❖ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ❖ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ❖ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ❖ لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 77

سنة : 2010

الكشف عن المثبطات في مرض الناعور:  
دراسة بأثر رجعي بصدد 121 حالة

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

الآنسة: فاطمة الزهراء زيزي  
المزداة في: 20 غشت 1984 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الناعور – عامل التخثر الثامن – عامل التخثر التاسع – التنقيب عن المثبطات.  
تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

السيد: محمد خطاب

أستاذ في أمراض الأطفال

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ مبرز في علم الدم البيولوجي

السيدة: شهرزاد بن عبد الله

أستاذة في علم الدم

السيد: مجيد بن كيران

أستاذ في علم الدم

أعضاء

}