

Chapitre 8

INHIBITEURS DES FACTEURS DE COAGULATION

Margaret V. Ragni, Erik Berntorp, Manuel Carcao, Carmen Escuriola Ettingshausen, Augustas Nedzinskas, Margaret C. Ozelo, Enrique D. Preza Hernández, Andrew Selvaggi, H. Marijke van den Berg, Glenn F. Pierce, Alok Srivastava

INHIBITEURS

Les **inhibiteurs** sont des alloanticorps IgG des facteurs de coagulation exogènes VIII (FVIII) ou IX (FIX) qui neutralisent la fonction des concentrés de facteur de coagulation.



Les inhibiteurs constituent l'une des plus graves complications dans le traitement de l'hémophilie.



Les inhibiteurs sont plus courants en cas d'hémophilie A que d'hémophilie B.



Les inhibiteurs sont associés à des contraintes plus lourdes de la maladie : plus d'hémorragies, de complications, d'hospitalisations et un taux de mortalité plus important.

DÉPISTAGE ET SURVEILLANCE DES INHIBITEURS

Les inhibiteurs sont détectés et mesurés au moyen de la méthode Bethesda ou de la méthode Bethesda modifiée par Nijmegen. Un inhibiteur est considéré positif lorsque le titre Bethesda est $> 0,6$ unité Bethesda (UB) pour le facteur VIII et $\geq 0,3$ UB pour le facteur IX. Il est indispensable de dépister les inhibiteurs aussi vite que possible pour s'assurer que le patient bénéficie d'un traitement adapté.

Dépistage et surveillance des inhibiteurs

- ✓ Après l'exposition initiale au facteur, tous les 6 à 12 mois, ensuite une fois par an
- ✓ Absence de réponse à un traitement avec facteur de remplacement adapté
- ✓ Après une exposition intensive aux concentrés de facteur de coagulation, par exemple, exposition quotidienne au-delà de cinq jours dans les quatre semaines suivant la dernière injection
- ✓ Avant toute chirurgie importante et en cas de réponse postopératoire sous-optimale à l'administration d'un traitement avec concentrés de facteur de coagulation
- ✓ Faible réponse clinique au traitement avec concentrés de facteur de coagulation

Les inhibiteurs se divisent en deux catégories en fonction du titrage observé :

Inhibiteurs à faible répondeur
 $< 5,0$ UB, habituellement transitoire

Inhibiteur à fort répondeur
 $\geq 5,0$ UB, habituellement persistant

Chapitre 8 INHIBIDORES DEL FACTOR DE COAGULACIÓN

Les personnes atteintes d'hémophilie A ou B sont susceptibles de développer des inhibiteurs, mais il existe des différences dans leur prise en charge et leur réponse aux traitements.

PRISE EN CHARGE DES HÉMORRAGIES AIGÜES

Le traitement doit tenir compte du type d'hémophilie (A ou B), du titrage des inhibiteurs (fort ou faible), de la réponse clinique au médicament, du traitement en cours, des réactions aux injections, de la localisation et de la nature de l'hémorragie, ainsi que de la disponibilité du produit dans le pays.

Prise en charge des saignements chez les patients avec inhibiteurs				
	Hémophilie A		Hémophilie B	
	Faible répondeur	Fort répondeur	Faible répondeur	Fort répondeur
Agent	FVIII	rFVIIa* ou aPCC ou FVIII	FIX	rFVIIa ou aPCC
Surveillance	Test de l'activité du FVIII (FVIII:C)	Thromboélastographie ou test de génération de thrombine	Test de l'activité du FIX (FIX:C)	Thromboélastographie ou test de génération de thrombine

aPCC, concentré de complexe de prothrombine activé; FVIII, facteur VIII; FVIII:C, activité du FVIII; rFVIIa, facteur VII activé recombinant.

*Pour les personnes atteintes d'hémophilie A avec inhibiteurs sous prophylaxie à l'emicizumab, il est préférable d'utiliser du facteur VII activé recombinant plutôt que du concentré de complexe de prothrombine activé en raison du risque de microangiopathie thrombotique

SUPPRESSION DES INHIBITEURS

Hémophilie A

La suppression des inhibiteurs par induction de la tolérance immune (ITI) est efficace chez 70 à 80 % des patients atteints d'hémophilie A sévère. On estime qu'une ITI a échoué lorsqu'après deux à trois ans de traitement, les inhibiteurs sont toujours présents.

Hémophilie B

En raison de la faible prévalence des inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie B, les données sur l'ITI sont très limitées et, par conséquent, aucune recommandation n'est formulée pour l'utilisation de l'ITI en cas d'hémophilie B.



- Toute personne atteinte d'hémophilie devrait tenter une ITI.
- L'ITI devrait être démarrée dès le dépistage d'inhibiteurs, quel que soit le titrage.
- Il n'existe pas de protocole optimal pour l'ITI. Toutefois, le dosage privilégié est le suivant : 100 UI/kg/jour de facteur VIII.

VOIR LE CHAPITRE 8 DES LIGNES DIRECTRICES POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'HÉMOPHILIE POUR DÉCOUVRIR L'INTÉGRALITÉ DES RECOMMANDATIONS.

La présente ressource pédagogique a été conçue grâce au soutien de l'Hemophilia Alliance.

Pour plus d'informations sur les Lignes directrices de la FMH pour la prise en charge de l'hémophilie, rendez-vous au www.wfh.org/TGresourcehub/FR