

Que sont les inhibiteurs?



FÉDÉRATION MONDIALE DE
L'**HÉMOPHILIE**

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA
FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA

Traitement pour tous



TABLE DES MATIÈRES

Publié par la **Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH)**

© Fédération mondiale de l'hémophilie, 2010

La FMH encourage la redistribution de ses publications à des fins éducatives par des organismes à but non lucratif qui se consacrent à l'hémophilie et aux troubles de coagulation.

Pour obtenir l'autorisation de réimprimer, diffuser ou traduire le présent livret, veuillez contacter le Département de communication à l'adresse ci-dessous.

Cette publication est disponible en anglais, en français, en espagnol, en arabe, en russe et en chinois (format PDF) dans le site Web de la FMH, à l'adresse www.wfh.org.

Pour commander d'autres exemplaires imprimés :

Fédération mondiale de l'hémophilie

1425, boulevard René-Lévesque Ouest, bureau 1010

Montréal (Québec) H3G 1T7

CANADA

Tél. : 514-875-7944

Télé. : 514-875-8916

Courriel : wfh@wfh.org

La Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH) n'est engagée dans aucune pratique médicale et elle ne recommande en aucun cas un traitement précis à qui que ce soit. Les posologies et les schémas thérapeutiques sont constamment modifiés, et on note régulièrement de nouveaux effets secondaires. La FMH ne se prononce ni explicitement ni implicitement sur la valeur des doses ou des traitements indiqués dans la présente publication. Il est donc fortement conseillé de demander l'avis d'un médecin et/ou de consulter les instructions écrites de la société pharmaceutique avant l'administration de l'un des médicaments mentionnés dans ce livret. La FMH ne favorise pas de traitement ou de fabricant particulier, et la mention du nom d'un produit ne signifie pas que la FMH en fait la promotion.

Que sont les inhibiteurs?	2
Qui risque de développer des inhibiteurs?.....	4
Quels autres facteurs peuvent influencer sur le risque de développer des inhibiteurs?	5
Quels signes et symptômes révèlent la présence d'inhibiteurs?	6
Comment dépiste-t-on les inhibiteurs?	6
Quelles options de traitement s'offrent aux personnes qui ont des inhibiteurs?	8
Comment fonctionne le traitement d'induction de la tolérance immune?	11
Quels facteurs influent sur les chances de réussite du protocole d'induction de la tolérance immune?	12

QUE SONT LES INHIBITEURS?

Les inhibiteurs sont un problème médical grave qui se produit quand la personne hémophile soignée avec des concentrés de facteur de coagulation a une réaction immunitaire au traitement.

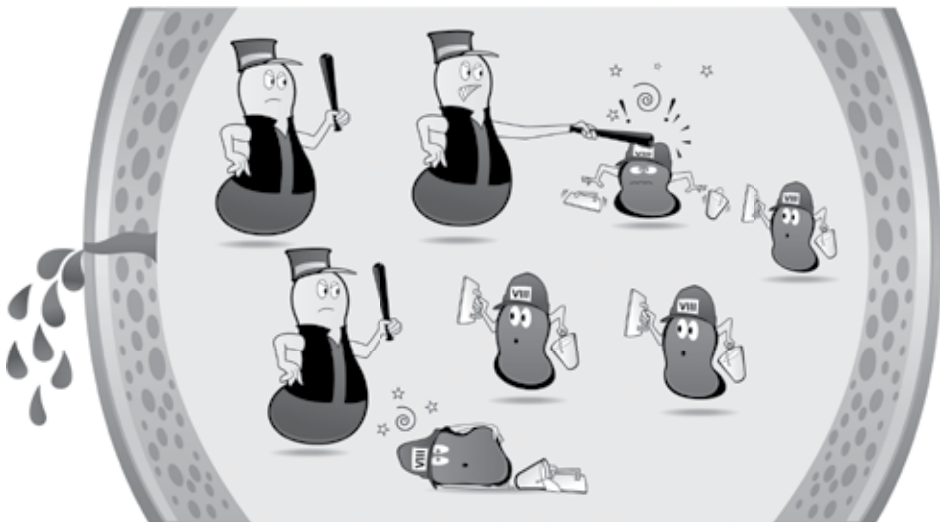
Le système immunitaire protège l'organisme contre les virus et les microbes qui pourraient le rendre malade. Quand le système immunitaire ne reconnaît pas les protéines présentes dans les concentrés de facteur de coagulation, il réagit comme s'il s'agissait d'une substance nuisible. Quand cela se produit, il se met à fabriquer des inhibiteurs (ou anticorps) qui sont libérés dans le sang pour détruire les protéines perçues comme étrangères. Dès lors, le concentré de facteur ne peut agir pour stopper un saignement.

Il est très difficile de maîtriser les saignements chez la personne hémophile qui développe des inhibiteurs. Ces personnes souffrent et saignent davantage parce que la thérapie à base de concentré de facteur ne fonctionne pas pour elles. Si les saignements qui affectent les muscles et les articulations (type de saignement le plus commun chez les hémophiles) ne sont pas maîtrisés, les lésions résultantes risquent d'être permanentes.

À l'heure actuelle, les inhibiteurs constituent l'une des plus grandes complications associées aux soins hémophiliques. L'induction de la tolérance immunitaire est une technique qui permet d'éliminer les inhibiteurs (voir la page 11). Cependant, elle exige une expertise médicale spécifique, elle est coûteuse, et elle prend beaucoup de temps.

Des médicaments appelés agents de contournement peuvent être administrés pour déjouer les inhibiteurs et aider le sang à coaguler.

Comment les inhibiteurs neutralisent les produits de traitement



QUI RISQUE DE DÉVELOPPER DES INHIBITEURS?

Les personnes atteintes d'hémophilie sévère sont plus susceptibles de développer des inhibiteurs que celles qui ont les formes modérée ou légère de la maladie (voir l'encadré ci-dessous). Dans la plupart des cas, les inhibiteurs se manifestent pendant les 75 premières expositions aux concentrés de facteur, le risque étant le plus aigu entre le 10e et le 20e traitement. Autrement dit, les inhibiteurs sont plus fréquents chez les enfants souffrant d'hémophilie sévère, mais ils peuvent aussi se produire plus tard dans la vie chez les personnes atteintes d'hémophilie modérée ou légère qui ont reçu du concentré de facteur.

Environ 25 à 30 % des enfants atteints d'hémophilie A sévère (carence en facteur VIII) développent des inhibiteurs, comparativement à 1 à 6 % des sujets atteints d'hémophilie B (carence en facteur IX). On dispose donc de moins d'information sur le risque de fabrication d'inhibiteurs associé

Les degrés de l'hémophilie

L'hémophilie est plus ou moins grave selon la quantité de facteur de coagulation manquante dans le sang.

HÉMOPHILIE LÉGÈRE 6% - 24% de l'intervalle normal d'activité du facteur de coagulation	<ul style="list-style-type: none">▪ Risque de saignement prolongé après une intervention chirurgicale ou une blessure grave.▪ Peut ne jamais présenter de trouble de coagulation.▪ Saignements rares.▪ Pas de saignement à moins d'une blessure.
HÉMOPHILIE MODÉRÉE 1% - 5% de l'intervalle normal d'activité du facteur de coagulation	<ul style="list-style-type: none">▪ Risque de saignement prolongé après une intervention chirurgicale, une blessure grave ou une intervention dentaire.▪ Peut présenter des épisodes de saignement environ une fois par mois.▪ Saigne rarement, voire jamais, sans raison évidente.
HÉMOPHILIE SÉVÈRE moins de 1% de l'intervalle normal d'activité du facteur de coagulation	<ul style="list-style-type: none">▪ Saignements fréquents au niveau des muscles ou des articulations (principalement les genoux, les coudes et les chevilles).▪ Peut présenter des épisodes de saignement une ou deux fois par semaine.▪ Peut saigner sans raison évidente.

aux concentrés de facteur IX. On sait par contre que certains hémophiles B qui développent des inhibiteurs peuvent avoir une réaction allergique grave, appelée anaphylaxie, s'ils continuent de recevoir des concentrés de facteur IX. Étant donné ce risque, il est très important que les personnes atteintes d'hémophilie B soient soignées dans un centre de traitement de l'hémophilie, particulièrement lors des 10 à 20 premiers traitements à base de concentrés de facteur IX.

Dans des conditions idéales, il faut contrôler la présence d'inhibiteurs chez les enfants et les adultes nouvellement diagnostiqués à intervalles réguliers entre la 1re et la 50e exposition aux concentrés de facteur. Même passé le cap de la 50e exposition, des vérifications devraient être faites au moins deux fois par an jusqu'à ce que la 150e à 200e exposition, et une fois par an par la suite. Un test de dépistage d'inhibiteurs devrait également être administré avant toute chirurgie importante.

QUELS AUTRES FACTEURS PEUVENT INFLUER SUR LE RISQUE DE DÉVELOPPER DES INHIBITEURS?

D'autres facteurs sont associés à un risque accru de développer des inhibiteurs, à savoir :

- antécédents d'inhibiteurs dans la famille;
- anomalies graves au niveau du gène du facteur;
- descendance africaine;
- traitement précoce intensif avec de fortes doses de concentré de facteur (particulièrement les 50 premières doses);

Certaines études ont montré que les personnes qui reçoivent régulièrement des concentrés de facteur pour prévenir les saignements (prophylaxie ou soins prophylactiques) courent un moindre risque de développer des inhibiteurs. On ignore

si le type de concentrés de facteur (produit recombinant ou dérivé de plasma) a une incidence sur le risque de développer des inhibiteurs. Les recherches à ce sujet se poursuivent.

QUELS SIGNES ET SYMPTÔMES RÉVÈLENT LA PRÉSENCE D'INHIBITEURS?

L'état d'une personne hémophile qui développe des inhibiteurs ne s'améliore pas après un traitement à base de concentrés de facteur. Il faut donc soupçonner la présence d'inhibiteurs lorsque le patient, ses proches ou le personnel médical remarquent que le traitement n'est pas aussi efficace qu'il l'était avant. Les signes et symptômes suivants, entre autres, sont associés aux inhibiteurs :

- un saignement qui n'est pas promptement maîtrisé par l'administration de la dose habituelle de concentré de facteur;
- le traitement normal semble de moins en moins efficace;
- les saignements sont de plus en plus difficiles à maîtriser.

Un diagnostic établi à partir des signes et symptômes associés aux inhibiteurs devrait être confirmé par des tests en laboratoire répétés. Il arrive aussi que les inhibiteurs soient révélés par une analyse sanguine de routine.

COMMENT DÉPISTE-T-ON LES INHIBITEURS?

La présence d'inhibiteurs est souvent révélée par une analyse sanguine de routine appelée temps de céphaline activée (TCA). Le TCA mesure le temps que met le sang à coaguler. Quand des inhibiteurs sont présents, le sang prend plus de temps à coaguler et il ne coagule jamais complètement, même après l'ajout de plasma normal. La présence

d'inhibiteurs est confirmée au moyen d'un test Bethesda ou d'une variante appelée méthode de Nimègue. Ce test mesure le taux (ou titre) d'inhibiteurs présents dans le sang. Toutefois, bien des laboratoires ne peuvent effectuer ce test parce qu'il exige une expertise spécialisée.

Le titre d'inhibiteurs présents dans le sang varie d'une personne à l'autre. Il peut aussi varier chez la même personne selon le moment du test. Les titres sont exprimés en unités Bethesda (UB) et sont soit « élevé » (taux dépassant 5 UB), soit « faible » (taux inférieur à 5 BU). En général, les patients qui ont un titre élevé ont une réaction aiguë et rapide quand ils sont exposés à un concentré de facteur tandis que cette réaction est moins prononcée et moins rapide chez ceux qui ont un titre faible, mais ce n'est pas toujours le cas.

Les patients qui ont des inhibiteurs sont aussi classés selon que leur réponse immunitaire provoquée par la mémoire de l'exposition initiale aux concentrés de facteur est « faible » ou « forte » quand ils y sont exposés de nouveau. C'est ce qu'on appelle la réponse anamnétique. On dit qu'un patient a une réponse forte si son titre d'inhibiteurs dépasse 5 BU à au moins une reprise et si la fabrication de nouveaux inhibiteurs débute rapidement quand il est exposé à nouveau au concentré de facteur. La réponse est dite faible si le titre d'inhibiteurs du patient ne dépasse jamais 5 BU et si la fabrication d'inhibiteurs en réponse aux concentrés de facteur est lente.

TITRE D'INHIBITEURS ÉLEVÉ

> 5 BU

- Réponse immunitaire forte
- Le facteur est rapidement neutralisé

RÉPONSE IMMUNITAIRE FORTE

- Le titre d'inhibiteurs a dépassé 5 BU au moins une fois
- L'exposition répétée au facteur provoque rapidement la fabrication de nouveaux inhibiteurs

INHIBIDORES DE TÍTULO BAJO

< 5 BU

- Moindre réponse immunitaire
- Le facteur est neutralisé lentement

RÉPONSE IMMUNITAIRE FAIBLE

- Le titre d'inhibiteurs n'a jamais dépassé 5 BU
- L'exposition répétée au facteur provoque lentement la fabrication de nouveaux inhibiteurs

QUELLES OPTIONS DE TRAITEMENT S'OFFRENT AUX PERSONNES QUI ONT DES INHIBITEURS?

Par rapport aux personnes qui n'ont pas d'inhibiteurs, le traitement et la prise en charge des patients qui ont des inhibiteurs sont plus compliqués. Il existe différentes approches thérapeutiques. Les décisions à ce chapitre doivent prendre en compte le titre d'inhibiteurs du patient et sa réponse anamnétique, le foyer et la gravité du saignement et si le patient suit un protocole d'induction de la tolérance immunitaire ou s'il est prévu qu'il en suive un (voir la page 11). Idéalement, les patients ayant des inhibiteurs doivent être soignés dans un centre de traitement de l'hémophilie qui dispose d'une expertise spécialisée en la matière.

- **FORTES DOSES DE CONCENTRÉ DE FACTEUR :** Chez les patients dont la réponse immunitaire est faible, l'administration de concentrés de facteur en doses plus fortes ou à des intervalles plus rapprochés, ou les deux, est le traitement à privilégier pour maîtriser les saignements graves. Il faut vérifier le titre de facteur du patient immédiatement après chaque perfusion pour s'assurer que les niveaux thérapeutiques ciblés sont atteints. La perfusion continue est parfois indiquée. L'administration de fortes doses de concentrés de facteur est aussi la solution à retenir en cas de saignements aigus chez les patients ayant une réponse immunitaire forte et dont le titre d'inhibiteurs est actuellement faible; par contre, il faut absolument tenir compte du fait que la réponse anamnétique s'intensifie dans les cinq à sept jours suivant l'administration de facteur et qu'il faudra à ce moment-là passer à un traitement de dérivation.
- **AGENTS DE CONTOURNEMENT :** Les agents de contournement, notamment les concentrés de complexe prothrombique activé (APCC) et le facteur VIIa recombinant

(rFVIIa), sont utilisés pour soigner les saignements aigus chez les patients ayant un titre d'inhibiteurs élevé. Cependant, ces produits sont coûteux et ils ne sont pas disponibles partout.

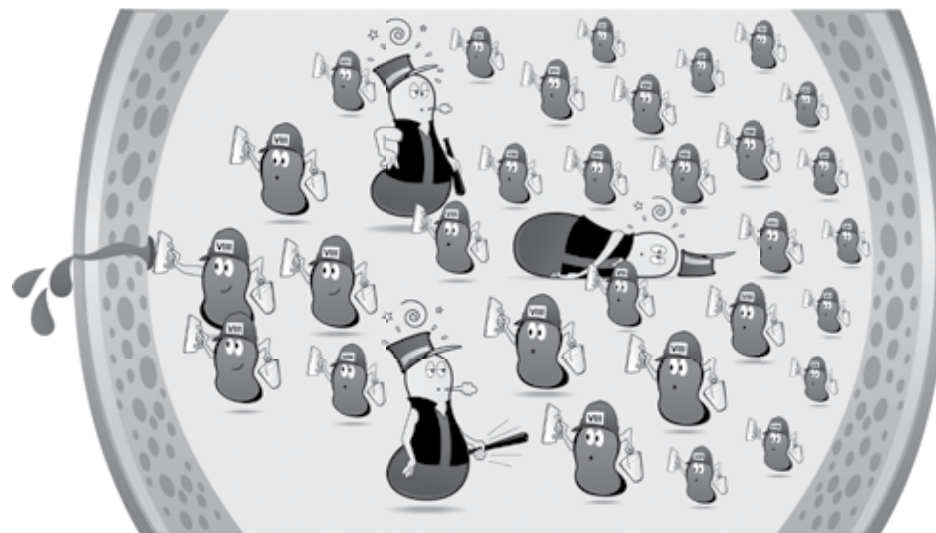
- Les APCC, comme le traitement de dérivation de l'inhibiteur du facteur VIII (FEIBA®), sont des produits dérivés de plasma humain qui renferment plus ou moins de facteur de coagulation comme le facteur VII, IX et X. Ils sont administrés souvent (habituellement toutes les 8 à 12 heures), mais il ne faut pas dépasser cinq doses consécutives. L'utilisation de ce produit est associée à une augmentation du risque de formation de caillots de sang.
- Le facteur VIIa recombinant (rFVIIa, NovoSeven®) est un produit synthétique qui doit aussi être administré fréquemment (habituellement toutes les 2 à 3 heures), ce qui peut causer des problèmes d'accès veineux.
- **ACIDE TRANEXAMIQUE :** L'acide tranexamique est un médicament antifibrinolytique qui peut être administré comme thérapie complémentaire, sous forme de comprimé ou par intraveineuse pour empêcher les caillots sanguins nouvellement formés de se désintégrer. Il est particulièrement utile lorsque le saignement survient au niveau des membranes muqueuses, comme dans le nez ou la bouche. Par contre, il ne peut être administré en même temps que les APCC.
- **ACIDE EPSILON-AMINOCAPROÏQUE (AMICAR^{MD}) :** L'acide epsilon-aminocaproïque est un médicament antifibrinolytique qui peut être administré comme thérapie complémentaire, sous forme de comprimé ou par intraveineuse pour aider à tenir en place les caillots formés dans certaines parties du corps, comme la bouche, la vessie et l'utérus.

- **PLASMAPHÉRÈSE :** La plasmaphérèse est une technique qui permet d'éliminer les inhibiteurs du sang du patient. On y a recours habituellement lorsqu'il faut abaisser rapidement le titre d'inhibiteurs (par exemple, avant une intervention chirurgicale majeure ou en cas d'hémorragie grave qui n'est pas maîtrisée par des agents de contournement).
- **TRAITEMENT D'INDUCTION DE LA TOLÉRANCE IMMUNE :** Le traitement d'induction de la tolérance immune repose sur l'administration fréquente de concentrés de facteur pendant plusieurs mois, voire des années, pour apprendre à l'organisme à reconnaître le produit thérapeutique et à ne pas y réagir. Ce mécanisme s'appelle l'induction de la tolérance. Chez le patient qui prévoit suivre ce traitement, mais qui ne l'a pas encore commencé, il vaut mieux éviter les concentrés de facteur pour soigner les saignements aigus tant que le traitement d'induction n'a pas débuté parce que ces produits sont susceptibles de hausser le titre d'inhibiteurs.

COMMENT FONCTIONNE LE TRAITEMENT D'INDUCTION DE LA TOLÉRANCE IMMUNE?

Le protocole d'induction de la tolérance immune prévoit l'administration régulière de concentrés de facteur pendant une certaine période, jusqu'à ce que l'organisme reconnaisse le produit de traitement sans y réagir. Quand le traitement réussit et que la tolérance est induite, les inhibiteurs disparaissent et la réponse immunitaire du patient aux concentrés de facteur revient à la normale. Chez la majorité des patients, la tolérance au concentré de facteur est rétablie dans les 12 mois, mais chez les cas les plus résistants, le traitement peut durer deux ans, voire plus longtemps.

L'induction de la tolérance immune



Plusieurs schémas de dosage sont associés au protocole d'induction de la tolérance immune, et il reste encore à établir lequel est le plus efficace comme moyen d'éliminer les inhibiteurs. Si l'administration de fortes doses de facteur peut induire la tolérance plus vite, elle coûte cependant plus cher et comporte des risques autres que ceux associés au recours à des doses moins fortes administrées moins souvent.

Une étude en cours, appelée *Immune Tolerance Induction Study* (www.itistudy.com), porte sur la rentabilité et la sécurité comparative des divers schémas de traitement. Les résultats de cette étude aideront à améliorer le traitement d'induction de la tolérance immune pour les patients ayant des inhibiteurs de facteur VIII autant dans les pays développés que dans le monde en développement.

QUELS FACTEURS INFLUENT SUR LES CHANCES DE RÉUSSITE DU PROTOCOLE D'INDUCTION DE LA TOLÉRANCE IMMUNE?

On ne sait pas encore pourquoi le traitement d'induction de la tolérance immune est plus efficace pour certaines personnes et non pour d'autres. Les facteurs suivants ont été associés à la réussite du protocole d'induction de la tolérance immune, entre autres :

- un titre d'inhibiteurs inférieur à 10 UB/mL – et idéalement inférieur à 5 UB/mL – avant le début du traitement;
- l'absence d'antécédents de titres supérieurs à 200 UB/mL, et idéalement, d'antécédents de titres supérieurs à 50 UB/mL);
- un délai de moins de cinq ans entre le dépistage des inhibiteurs et le début de traitement d'induction de la tolérance immune.

L'interruption précoce ou provisoire du traitement (doses manquées) peut compromettre la réussite du traitement ou prolonger le temps requis pour induire la tolérance.

Les chercheurs tentent aussi de déterminer si le type ou la marque de concentré de facteur (concentré de facteur dérivé de plasma de haute pureté ou de pureté moyenne, ou produit recombinant) ont une incidence sur la réussite de l'induction de la tolérance immune. Jusqu'à présent, aucune distinction ne s'est manifestée quant aux taux de réussite associés aux produits recombinants et aux produits dérivés de plasma.

Pour d'autres renseignements sur les inhibiteurs, visitez le site Web de la Fédération mondiale de l'hémophilie à l'adresse www.wfh.org.

Cette publication a été rendue possible
par des subventions discrétionnaires
accordées à titre éducatif par
Novo Nordisk et CSL Behring

Fédération mondiale de l'hémophilie

1425, boulevard René-Lévesque Ouest, bureau 1010

Montréal (Québec) H3G 1T7

CANADA

Tél. : 514-875-7944

Télec. : 514-875-8916

Courriel : wfh@wfh.org

Site Web : www.wfh.org

FÉDÉRATION MONDIALE DE
L'**HÉMOPHILIE**

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA
FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA

Traitement pour tous

