



HAL
open science

Hemlibra®, une avancée dans le traitement des hémophiles A ayant développé un inhibiteur anti-FVIII ?

Anna Calvez

► To cite this version:

Anna Calvez. Hemlibra®, une avancée dans le traitement des hémophiles A ayant développé un inhibiteur anti-FVIII?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02892143

HAL Id: dumas-02892143

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02892143>

Submitted on 7 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'ordre :

ANNÉE 2019



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Anna Calvez

**Hemlibra® , une
avancée dans le
traitement des
hémophiles A ayant
développé un
inhibiteur anti-FVIII ?**

**Thèse soutenue à Rennes
le 25 juin 2019**

devant le jury composé de :

David GILOT

Maître de conférence + Université Rennes 1 /
Président et directeur de thèse

Thomas GICQUEL

Maître de conférence + Université Rennes 1 /
Membre du jury

Claire LE MONS

Pharmacien d'officine / *Membre du jury*

Liste des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques de Rennes pour l'année 2018-2019

PROFESSEURS		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BOUSTIE Joël	X	HDR	
2	BURGOT Gwenola	X	HDR	X
3	DONNIO Pierre Yves	X	HDR	X
4	FAILI Ahmad		HDR	
5	FARDEL Olivier	X	HDR	X
6	FELDEN Brice	X	HDR	
7	GAMBAROTA Giulio		HDR	
8	GOUGEON Anne	X	HDR	
9	LAGENTE Vincent	X	HDR	
10	LE CORRE Pascal	X	HDR	X
11	LORANT (BOICHOT) Elisabeth		HDR	
12	MOREL Isabelle	X	HDR	X
13	SERGENT Odile	X	HDR	
14	SPARFEL-BERLIVET Lydie	X	HDR	
15	TOMASI Sophie	X	HDR	
16	URIAC Philippe	X	HDR	
17	VAN DE WEGHE Pierre		HDR	
18	VERNHET Laurent	X	HDR	

PROFESSEURS ASSOCIES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BUREAU Loïc	X		
2	DAVOUST Noëlle	X		

PROFESSEURS EMERITES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	CILLARD Josiane	X	HDR	
2	GUILLOUZO André		HDR	

MAITRES DE CONFERENCES

		Pharmacien	HDR	Hospitaio-U
1	ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence		
2	ANINAT	Caroline	X	HDR
3	AUGAGNEUR	Yoann		
4	BEGRICHE	Karima		
5	BOUSARGHIN	Latifa		HDR
6	BRANDHONNEUR	Nolwenn		
7	BRUYERE	Arnaud	X	
8	BUNETEL	Laurence	X	
9	CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X	
10	COLLIN	Xavier	X	
11	CORBEL	Jean-Charles	X	HDR
12	DAVID	Michèle	X	HDR
13	DELALANDE	Olivier		
14	DELMAIL	David		
15	DION	Sarah		
16	DOLLO	Gilles	X	HDR X
17	GICQUEL	Thomas	X	X
18	GILOT	David		HDR
19	GOUAULT	Nicolas		HDR
20	HITTI	Eric		
21	JEAN	Mickaël		
22	JOANNES	Audrey		
23	LEUREUR	Valérie		HDR
24	LE FERREC	Eric	X	
25	LE GALL-DAVID	Sandrine		
26	LE PABIC	Hélène		
27	LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice		
28	LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	
29	MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR
30	MINET	Jacques	X	HDR
31	NOURY	Fanny		
32	PINEL-MARIE	Marie-Laure		
33	PODECHARD	Normand		
34	POTIN	Sophie	X	X
35	RENAULT	Jacques	X	HDR
36	ROUILLON	Astrid		

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)

		Pharmacien	HDR	Hospitaio-U
1	BACLE	Astrid	X	X
2	BOUVRY	Christelle	X	X

ATER

1	PALAZZO	Claudio		
2	VICTONI	Tatiana	X	

Remerciements

Je tiens à remercier l'ensemble des membres de mon jury de thèse :

A Monsieur David Gilot, directeur de cette thèse, qui a également accepté la présidence du jury. Merci de m'avoir accompagné tout au long de ce travail.

A Monsieur Thomas Gicquel, qui a accepté de faire partie du jury.

A Madame Claire Le Mons, qui m'a transmis son expérience avec bienveillance et enthousiasme lors de mon stage de 6^{ème} année.

J'adresse également mes remerciements :

A ma mère, qui aurait été très fière de me voir diplômée. Merci de m'avoir toujours soutenue et de m'avoir fait confiance lorsque j'ai décidé de m'inscrire à la faculté de pharmacie. Je te dédie cette thèse, l'aboutissement de ces longues années d'études.

A mon père, pour m'avoir encouragé et transmis de grandes valeurs qui me sont précieuses.

A ma sœur, nos différences sont une force.

A Hugo, qui m'apporte un soutien sans faille. Merci pour ton optimisme et ta générosité au quotidien.

A Sarah, pour ton amitié fidèle.

A mes amis finistériens : Clément, Enora, Alexandre, Morgane, Maxime, Elsa, Jérôme, Cyndia, Tanguy et Johann.

A Camille, qui m'a donné envie de travailler sur ce sujet de thèse.

A mes amis pharmaciens : Julie, Perrine, Amélie, Debora, Maëlle, Nathan, Malo, Paul. Grâce à vous, ces années d'études resteront inoubliables !

A l'équipe de la pharmacie Grand Quartier.

Table des matières

Introduction.....	10
1 Hémophilie A.....	11
1.1 Place du facteur VIII dans la coagulation	11
1.2 Sévérité de la maladie.....	13
1.3 Génétique	14
1.3.1 Gène du facteur VIII	14
1.3.2 Transmission	16
1.4 Manifestations cliniques	17
1.4.1 Hémarthroses	17
1.4.2 Hématomes	19
1.4.3 Hémorragies des cavités naturelles.....	21
1.4.4 Hémorragies du système nerveux central	21
1.5 Diagnostic.....	21
1.6 Quotidien d'un patient hémophile	24
2 Traitements actuels et leurs limites	26
2.1 Stratégie thérapeutique	26
2.2 Notion d'inhibiteurs anti-FVIII.....	29
2.3 Traitement de l'hémophilie A sans inhibiteurs	32
2.3.1 Traitement substitutif	32
2.3.2 Desmopressine	35
2.3.3 Antifibrinolytiques	35
2.4 Prise en charge de l'hémophilie A avec inhibiteur.....	36
2.4.1 Induction de tolérance immune.....	36
2.4.2 Agents « by-passant »	38
3 Hemlibra, un médicament innovant dans la prise en charge des hémophiles A avec inhibiteur anti-FVIII	40
3.1 Besoin médical	40
3.2 Mode d'action	41
3.3 Posologie et mode d'administration	44
3.4 Efficacité.....	45
3.4.1 HAVEN 1	45
3.4.2 HAVEN 2	50
3.5 Qualité de vie	54
3.6 Tolérance.....	57
3.6.1 Effets indésirables	57
3.6.2 Evènements importants	57
3.7 Place dans la stratégie thérapeutique	59
3.8 Impact budgétaire.....	61
3.9 Limites du traitement.....	64
Conclusion et perspectives	66

Liste des figures

Figure 1 : Schéma de la cascade de coagulation	11
Figure 2 : Comparaison du caillot sanguin d'un individu sain (à gauche) à celui d'un patient hémophile (à droite) (7).....	13
Figure 3 : Corrélation entre la gravité du saignement et le taux des facteurs de coagulation (1)	13
Figure 4 : Structure du facteur VIII (6)	15
Figure 5 : Transmission de l'hémophilie (12).....	16
Figure 6 : Développement d'une hémarthrose (15).....	18
Figure 7 : Arthropathie hémophilique du genou droit chez un patient de 18 ans atteint d'hémophilie sévère n'ayant pas bénéficié de prophylaxie dans l'enfance (8)	19
Figure 8 : Hématomes de localisation dangereuse (17)	20
Figure 9 : Arbre décisionnel d'une suspicion d'hémophilie (2).....	22
Figure 10 : Répartition des centres de traitement de l'hémophilie sur le territoire français (15)	24
Figure 11 : Impact d'un traitement prophylactique et d'un traitement à la demande sur le nombre d'hémorragies mensuelles (23)	27
Figure 12 : Proportion de patients sous traitement prophylactique par tranche d'âge entre 1999-2001 et 2009-2011 (27)	28
Figure 13 : Différents mécanismes d'action des anticorps anti-FVIII (6)	29
Figure 14 : Représentation schématique du mode d'action d'emicizumab (40)	41
Figure 15 : Représentation schématique du mode d'action du FVIIIa (40)	42
Figure 16 : Représentation des différents flacons d'Hemlibra® commercialisés (42).....	44
Figure 17 : Représentation schématique de l'étude HAVEN 1 (43).....	46
Figure 19 : Comparaison de l'impact de la prophylaxie par Hemlibra® et de la prophylaxie antérieure par BPA sur les saignements traités (45).....	49
Figure 20 : Comparaison de l'impact de la prophylaxie par Hemlibra® et du traitement antérieur par BPA à la demande sur les saignements traités (45)	50

Liste des tableaux

Tableau I : Données démographiques concernant l'hémophilie A (3)	14
Tableau II : Facteurs influençant le risque de développer un inhibiteur (6)	31
Tableau III : Résumé des principaux protocoles d'induction de tolérance immune chez les patients atteints d'hémophilie A (28)	37
Tableau IV : Taux de saignement annuels (ABR) sous traitement par agent by-passant à la demande (bras B) et sous prophylaxie par Hemlibra® (bras A) (45)	47
Tableau V : Comparaison des taux annualisés de saignement dans le bras Ceni (prophylaxie antérieure par BPA) et dans le bras C (prophylaxie par Hemlibra®) (39)	48
Tableau VI : Résultats de la prophylaxie par Hemlibra® chez des enfants de 2 à 12 ans (39)	52
Tableau VII : Comparaison de l'impact d'un traitement antérieur par BPA à la demande et de la prophylaxie par Hemlibra® sur les saignements traités (39)	53
Tableau VIII : Scores du questionnaire Haem-A-QoL chez l'adulte dans le bras A et B après 24 semaines de traitement (39)	55
Tableau IX : Tests dont les résultats sont modifiés ou non par Hemlibra® (47)	59
Tableau X : Coûts totaux et QALYs des traitements par emicizumab et agents by-passant (ABP) chez l'hémophile avec inhibiteur en fonction de la classe d'âge (49)	62
Tableau XI : Coût totaux et QALYs des traitements par emicizumab et agents by-passant chez l'adulte hémophile A avec inhibiteur anti-FVIII (49)	63

Abréviations

ABR : taux annualisé d'hémorragie

ADN : acide désoxyribonucléique

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : autorisation de mise sur le marché

ARN : acide ribonucléique

BHK : cellules rénales de hamster nouveau-né

BPA : agent by-passant

CHO : cellules ovariennes de hamster chinois

CoMETH : Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement des maladies Hémorragiques constitutionnelles

CRTH : centre régional de traitement de l'hémophilie

CTH : centre de traitement de l'hémophilie

CTLA-4 : Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4

DDAVP : 1-désamino-8-D-arginine vasopressine

EFS : établissement français du sang

EGF-1 : facteur de croissance épidermique 1

EGF-2 : facteur de croissance épidermique 2

EVA : échelle visuelle analogique

FDA : Food and Drug Administration

FVIII : facteur VIII

FVIIIa : facteur activé

FII : prothrombine

FIIa : thrombine

FAH : facteurs antihémophiliques

FDA : Food and Drug Administration

FMH : Fédération Mondiale de l'Hémophilie

FT : facteur tissulaire

GIHP : groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire

HAS : Haute Autorité de Santé

HEK : cellules rénales embryonnaires humaines

HIC : hémorragie intracrânienne

IgG4 : immunoglobuline G4

IL-10 : interleukine 10

IRM : imagerie par résonance magnétique

ITI : induction de tolérance immune

J1 : 1^{er} jour

MAT : microangiopathie thrombotique

MHEMO : filière des maladies hémorragiques constitutionnelles

NFS : numération de formule sanguine

PPSB : prothrombin-proconvertin-Stuart Factor-Antihemophilic factor B

QALY : quality-adjusted life year

RCP : résumé des caractéristiques du produit

RDCCR : ratio différentiel coût-résultat

rFVIIa : facteur VII recombinant activé

RTU : recommandation temporaire d'utilisation

SA : semaine d'aménorrhée

TCA: temps de céphaline activé

TFPI: Tissue factor pathway inhibitor

TNF α : facteur de nécrose tumorale

TQ : temps de Quick

UB : unité Bethesda

UI : unité internationale

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus d'immunodéficience acquise

vMCJ : variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

vWF : facteur de Willebrand

Introduction

Chez tout individu, une brèche au niveau de la paroi endothéliale des vaisseaux sanguins se traduit par un saignement. Un ensemble de mécanismes complexes se met alors en place afin d'interrompre le saignement et d'éviter une hémorragie, c'est le phénomène d'hémostase. La coagulation sanguine est une étape de l'hémostase dans laquelle des protéines plasmatiques appelées « facteurs de coagulation » réagissent dans une cascade complexe. Lorsque la cascade de coagulation est perturbée, le saignement persiste plus longtemps que la normale. C'est le cas de l'hémophilie, une maladie hémorragique héréditaire due au déficit constitutionnel d'un facteur de coagulation.

L'hémophilie A, liée à un déficit de facteur VIII, représente 80 à 85% de la population hémophile globale (1). L'hémophilie B, quant à elle, est liée à un déficit de facteur IX. La sévérité de la maladie est directement proportionnelle à la sévérité du déficit en facteur de coagulation. Le déficit provient de mutations génétiques sur le chromosome X qui porte les gènes des facteurs de coagulation, les patients sont donc très majoritairement de sexe masculin. L'hémophilie A est une maladie rare estimée à un cas sur 10 000 naissances ou un nouveau-né de sexe masculin sur 5000 (2). La prévalence de la maladie est identique dans le monde entier. En France, 6338 patients atteints d'hémophilie A sont suivis par le réseau FranceCoag (3). La vie des patients hémophiles est ponctuée d'épisodes hémorragiques à répétition touchant majoritairement les muscles et les articulations.

A ce jour, l'hémophilie est une maladie incurable. L'objectif de la prise en charge de l'hémophilie A est de contrôler et de prévenir les épisodes hémorragiques afin de limiter, à long terme, les complications articulaires invalidantes. Le traitement consiste à pallier le déficit en FVIII à l'aide de facteurs antihémophiliques : les concentrés de facteurs VIII. Ils peuvent être perfusés « à la demande » lors d'un épisode hémorragique ou en prophylaxie afin de prévenir l'apparition des saignements (2). Dans certains cas, les concentrés de facteurs VIII sont responsables de l'apparition d'anticorps anti-FVIII appelés « inhibiteurs » qui compromettent l'efficacité de la prise en charge. Le développement d'inhibiteurs chez les patients hémophiles est une complication majeure nécessitant le recours à des thérapeutiques complexes et aléatoires qui représentent un fardeau pour les patients (4). Les recherches menées sur des thérapeutiques novatrices chez le patient hémophile ayant développé un inhibiteur anti-FVIII ont abouti, entre autres, à la conception d'Emlibra® par le laboratoire Roche en partenariat avec Chugai.

1 Hémophilie A

1.1 Place du facteur VIII dans la coagulation

L'hémostase est un processus physiologique qui permet d'arrêter un saignement suite à une brèche vasculaire. L'hémostase primaire, caractérisée par l'activation et l'agrégation plaquettaire, a pour but de former un clou plaquettaire afin d'obturer la brèche. Elle est suivie de l'hémostase secondaire également appelée la coagulation plasmatique, une cascade enzymatique d'activation de facteurs de coagulation qui a pour but de former un caillot de fibrine qui consolidera le clou plaquettaire. Enfin, la fibrinolyse dégrade progressivement le caillot formé une fois la cicatrisation terminée. La coagulation met en jeu des protéines plasmatiques (facteurs de la coagulation), des protéines transmembranaires (facteur tissulaire), des ions calcium et des phospholipides. Elle se divise en trois phases : l'initiation, l'amplification et la fibrinoformation qui aboutissent à la formation de thrombine qui transforme le fibrinogène en fibrine, un composant majeur du caillot fibrino-plaquettaire. (5)

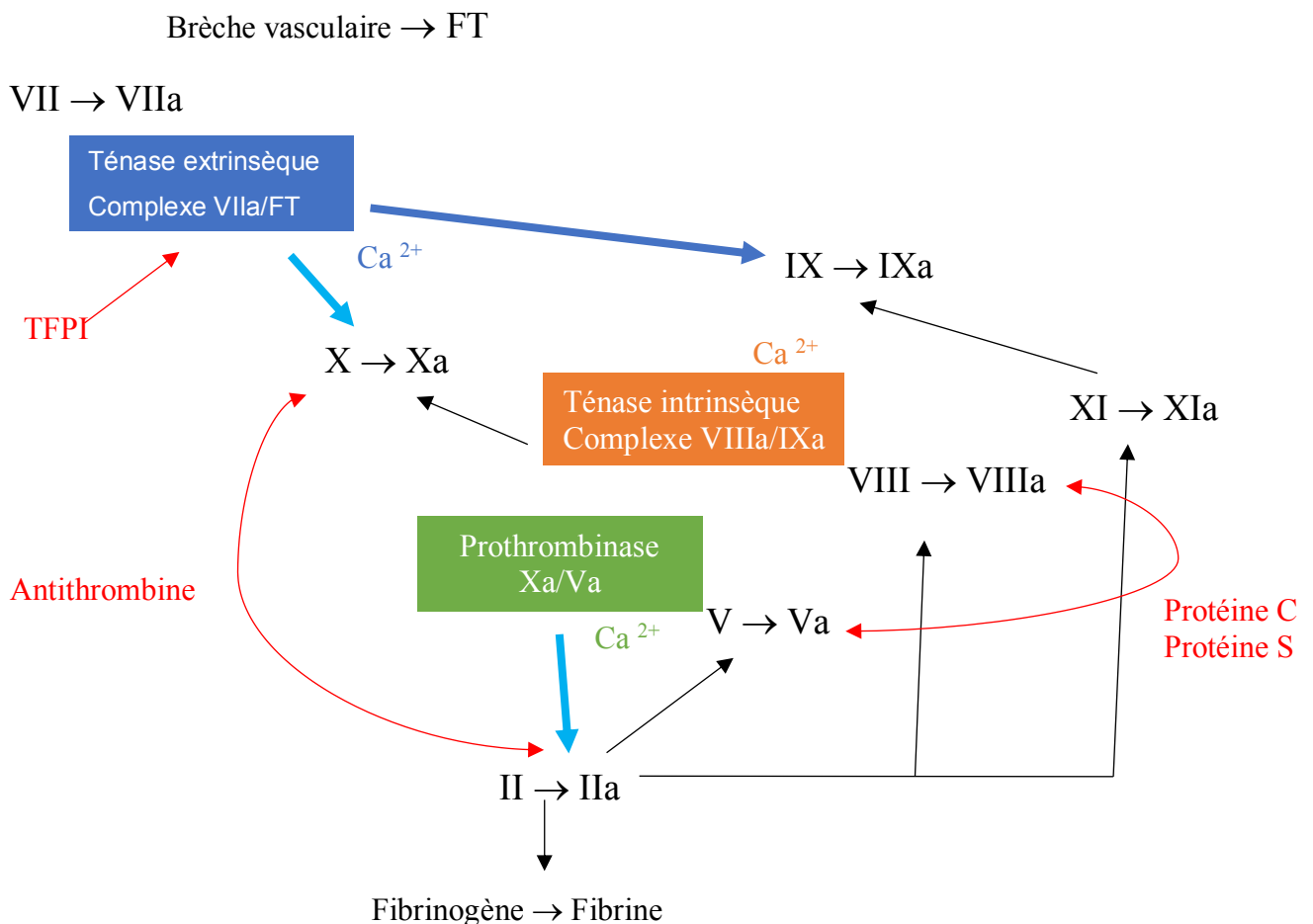


Figure 1: Schéma de la cascade de coagulation

L'initiation de la coagulation est déclenchée par une brèche vasculaire, le sang circulant rentre en contact avec le facteur tissulaire (FT) qui est présent au niveau du sous-endothélium. Le FT fixe le FVII et le FVIIa, à l'état de trace dans le sang circulant. On observera alors une activation du FVII en FVIIa en présence du FT (**Figure 1**). Puis le complexe ténase extrinsèque FT/FVIIa, en présence de phospholipides (PL) et de calcium, active le FX en FXa et le FIX en FIXa. Les phospholipides proviennent des cellules vasculaires lésées et des plaquettes activées. A son tour, le FXa se lie au FVa et active la prothrombine (FII) et génère les premières traces de thrombine (FIIa) (6). A ce stade, la quantité de thrombine générée ne suffit pas pour produire la fibrine nécessaire à la constitution du caillot.

La phase d'amplification peut alors démarrer : la faible quantité de thrombine (FIIa) générée entraîne l'activation et le recrutement de nouvelles plaquettes, l'activation des cofacteurs FV et FVIII, l'activation du FXI en FXIa. Le FIXa généré pendant la phase d'initiation se fixe à la surface des plaquettes où il se lie au FVIII en présence de calcium pour former le complexe ténase intrinsèque activateur du FX qui rejoint la voie de coagulation initiée par le FT. Dans la circulation, le FVIII est transporté par le facteur de willebrand qui le protège de la dégradation enzymatique. Par la suite, le FXa s'associe au FVa à la surface des plaquettes, c'est le complexe prothrombinase qui transforme d'importantes quantités de prothrombine (FII) en thrombine (FIIa) en présence de calcium. On observe alors un pic de thrombine à l'issue de la phase d'amplification. La thrombine est capable d'amplifier la cascade de coagulation et donc sa propre formation. De même, elle active les plaquettes et favorise l'hémostase primaire. (5)

Le pic de thrombine provoque la fibrinoformation c'est-à-dire la transformation du fibrinogène en fibrine aboutissant à la formation d'un caillot de fibrine.

La coagulation possède également un système naturel inhibiteur qui permet sa régulation. L'antithrombine inhibe la thrombine et les facteurs Xa, IXa, XIa, XIIa. La protéine C clive et inactive les facteurs VIII et V en présence de son cofacteur la protéine S. Le TFPI, inhibiteur de la voie du facteur tissulaire inhibe le facteur VIIa couplé au facteur tissulaire.

Dans le cas de l'hémophilie A, on observe un défaut d'amplification de la génération de thrombine qui se traduit par un allongement du temps de céphaline activé (TCA). Contrairement au caillot d'un individu sain qui est très organisé, dense, chez le patient hémophile de type A le caillot est moins organisé, moins dense et plus épais, donc moins solide (**Figure 2**).

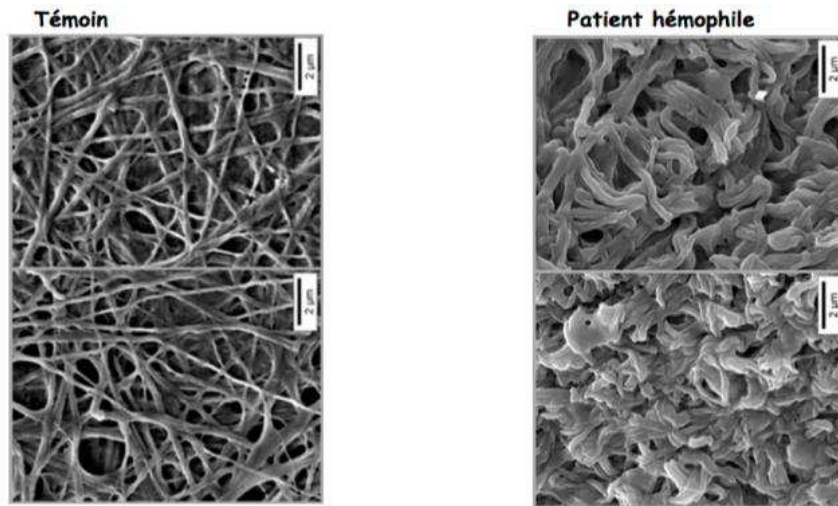


Figure 2 : Comparaison du caillot sanguin d'un individu sain (à gauche) à celui d'un patient hémophile (à droite) (7)

1.2 Sévérité de la maladie

Différentes mutations génétiques sont responsables de l'hémophilie A. Selon la nature de la mutation, et en fonction du taux de FVIII on peut définir trois niveaux de sévérité dans l'hémophilie : sévère, modéré, mineur (**Figure 3**)

GRAVITÉ	TAUX DES FACTEURS DE COAGULATION	ÉPISODES HÉMORRAGIQUES
Sévère	< 1 IU/dl (< 0,01 IU/ml) ou < 1 % du taux normal	Saignement spontané dans les articulations ou les muscles, principalement en l'absence de cause hémorragique identifiable
Modérée	1-5 IU/dl (0,01 à 0,05 IU/ml) ou 1 à 5 % du taux normal	Saignement spontané occasionnel ; saignement prolongé lors d'un traumatisme mineur ou d'une intervention chirurgicale
Légère	5-40 IU/dl (0,05 à 0,40 IU/ml) ou 5-<40 % du taux normal	Hémorragie lors d'un traumatisme majeur ou d'une intervention chirurgicale. Le saignement spontané est rare.

Figure 3 : Corrélation entre la gravité du saignement et le taux des facteurs de coagulation (1)

Les taux de facteurs de coagulation chez un individu sain sont compris entre 0,5 et 1,5 UI/mL (8). Si l'activité biologique du facteur de coagulation est inférieure à 1% (< 0,01 UI/mL) du taux normal, l'hémophilie est dite sévère et se manifeste par des saignements spontanés fréquents en l'absence de cause identifiable.

Si elle est comprise entre 1 et 5%, l'hémophilie est dite modérée et se traduit par des saignements spontanés occasionnels (4 à 6 par an) et des saignements prolongés suite à une blessure mineure ou lors d'une intervention chirurgicale.

Si elle est comprise entre 5 et 40 %, l'hémophilie est mineure : des saignements anormaux apparaissent des suites d'une blessure mineure ou d'une chirurgie.

Le réseau FranceCoag est un registre national de patients atteints de déficits héréditaires en protéines coagulantes. Il permet notamment d'établir la répartition démographique et les caractéristiques de la population hémophile et de surveiller son évolution. Selon les données du réseau, 6268 hémophiles A sont suivis en France (**Tableau I**). 30% d'entre eux manifestent une forme sévère de la maladie, 13% une forme modérée et 56% une forme mineure. L'âge médian est d'environ 30 ans quel que soit la sévérité de l'hémophilie (3). Le déficit en facteur de coagulation provenant de mutations génétiques sur le chromosome X, la majorité des patients hémophiles est de sexe masculin.

Tableau I : Données démographiques concernant l'hémophilie A (3)

	Hémophilie sévère	Hémophilie modérée	Hémophilie mineure	Total
Patients	1938 (30%)	846 (13%)	3584 (56%)	6368
Age* (ans)				
Médiane	27.1	29.3	30.1	
(min-max)	(0.0-93.6)	(0.0-97.3)	(0.0-94.3)	
Sexe				
Homme	1932	837	3300	6069
Femme	6	9**	284**	299

* Age à la dernière visite des patients actuellement suivis.

** Les femmes atteintes d'hémophilie modérée et mineure sont considérées comme conductrices.

1.3 Génétique

1.3.1 Gène du facteur VIII

Le gène du facteur VIII se situe à l'extrémité distale du bras long du chromosome X au locus Xq28. C'est un gène de 186 kb comportant 26 exons. Il code une glycoprotéine de 2332 acides aminés : le facteur VIII. (9)

Des inversions interrompant le gène du FVIII au niveau des introns 1 ou 22 résultant de la recombinaison intrachromosomique entre deux séquences homologues sont respectivement responsables de 3% et 45% d'une hémophilie A sévère (10). La plupart des insertions ainsi que certaines délétions concernent également la sévérité de l'hémophilie : 5% sont dus à de grands réarrangements tels que des délétions de grande taille. Les mutations ponctuelles, quant à elles, peuvent survenir dans toutes les formes d'hémophilie : 75% d'entre elles induisent une mutation faux-sens, 15% aboutissent à un codon stop et 10% altèrent ou suppriment les sites d'épissage (8). Cependant, dans environ 3% des formes sévères et environ 10% des formes modérées et mineures, aucune anomalie moléculaire n'est identifiée par les techniques de biologie moléculaire actuellement utilisées en routine (10).

Les bénéfices d'une transplantation hépatique chez un hémophile A sévère ont démontré le rôle majeur du foie dans la production de facteur VIII. L'ARNm du facteur VIII a été retrouvé dans d'autres types cellulaires, mais les études actuelles s'accordent à dire que la synthèse principale du FVIII est d'origine hépatique. (11)

Le facteur VIII est composé d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère, reliées entre elles par un ion divalent et organisées en domaines (**Figure 4**). La chaîne lourde se compose des domaines A1, A2 et d'un domaine B de longueur variable. Ce domaine B est clivé lors de l'activation du FVIII et n'intervient pas dans les fonctions procoagulantes du FVIII. La chaîne légère est composée du domaine C2, C1 et A3. (6)

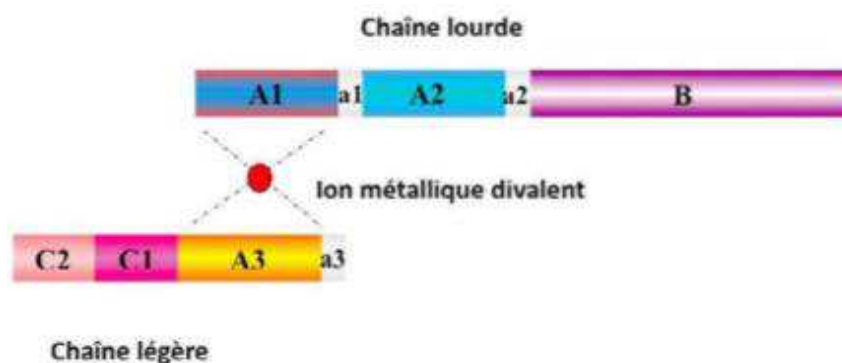


Figure 4 : Structure du facteur VIII (6)

Le facteur VIII circule dans le plasma lié au facteur de Willebrand qui le protège d'une action catalytique de la protéine C activée, du FIXa et du FXa. Il a alors une demi-vie d'environ 10 à 16 heures contre 2 heures sous sa forme libre (11). Lors de son activation par la thrombine, le FVIII est transformé en un hétérodimère (FVIIIa) qui intervient en tant que cofacteur du FIXa.

1.3.2 Transmission

Le mode de transmission de l'hémophilie étant lié à l'X, les femmes sont dites « conductrices » et, par conséquent, leurs fils peuvent être hémophiles.

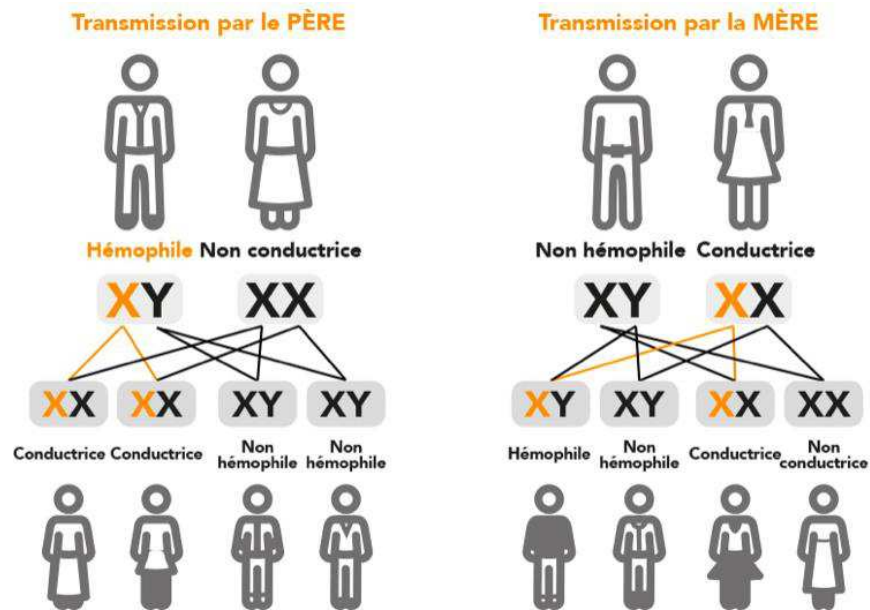


Figure 5 : Transmission de l'hémophilie (12)

Dans le cas du père hémophile et de la mère non conductrice, la transmission de l'hémophilie s'effectue par le père (**Figure 5**). Chez les garçons il n'y a pas de transmission de l'hémophilie puisqu'ils héritent du chromosome Y du père et du chromosome X de la mère, tous deux sains. Toutefois, les filles seront porteuses du gène de l'hémophilie situé sur le chromosome X provenant du père et du chromosome X normal provenant de la mère : elles seront dites « conductrices ».

A l'inverse, si le père est non hémophile et la mère conductrice, les garçons ont une probabilité de 50% d'hériter du gène défectueux situé sur un des chromosomes X provenant de la mère. Leur père leur transmettra le chromosome Y normal et ils seront, en fonction de la transmission de la mère, hémophiles ou non. Concernant les filles, elles ont également une probabilité de 50% de posséder le gène défectueux sur le chromosome X provenant de leur mère. Elles hériteront dans tous les cas du chromosome X provenant du père, et en fonction de la transmission de la mère, elles seront conductrices ou non.

La plupart des femmes conductrices de la maladie sont asymptomatiques grâce au phénomène d'inactivation de l'X ou lyonisation. Leur taux de facteur de coagulation se situe à 50% par rapport aux taux constatés dans la population saine. Cependant il arrive que les taux se situent entre 40 et 60 %, et par conséquent les femmes conductrices peuvent présenter des tendances accrues aux hémorragies. Il se peut que chez certaines femmes conductrices, les taux de facteurs de coagulation se situent dans les valeurs légères de l'hémophilie, et dans de rares cas dans les valeurs modérées à sévères. Dans ce dernier cas, la femme est alors conductrice à taux bas et donc porteuse symptomatique de l'hémophilie. (1)

Cependant, dans 30% des cas, il n'y a pas d'antécédents familiaux d'hémophilie. La mutation a été effectuée de novo et sera transmissible à la descendance. (2)

1.4 Manifestations cliniques

L'hémophilie se manifeste par des épisodes hémorragiques liés à un traumatisme, un geste chirurgical ou invasif, ou d'apparition spontanée sans cause apparente. Ils atteignent de préférence les muscles et les articulations, mais peuvent également se produire dans les tissus sous-cutanés, les parties molles, les viscères et engendrer des hémorragies internes ou extériorisées (digestives, urinaires), des compressions vasculonerveuses et viscérales. (13)

1.4.1 Hémarthroses

Les hémarthroses sont des épanchements sanguins intra-articulaires qui représentent 70 à 80% des manifestations hémorragiques de l'hémophilie. Elles débutent à l'acquisition de la marche dans l'enfance, le plus souvent avant l'âge de 2 ans, et leur fréquence augmente avec l'âge (13). Les hémarthroses touchent préférentiellement les articulations soumises à des pressions importantes (chevilles, genoux, hanches) ou peu protégées (poignets, coudes) (14). Le tableau débute par une sensation de gêne et une diminution de l'amplitude fonctionnelle de l'articulation qui définissent l'hémarthrose aiguë. En l'absence de traitement, l'articulation devient très douloureuse, chaude, gonflée, et on constate une impotence fonctionnelle de celle-ci (**Figure 6**).

L'atteinte hémorragique d'une articulation entraîne une inflammation locale et une hypervascularisation synoviale la prédisposant à des hémarthroses ultérieures. En effet, les hémarthroses ont tendance à récidiver au niveau d'une même articulation appelée « articulation cible » (8).

Au stade d'hémarthrose récidivante, des signes cliniques d'atteinte articulaire sont décelables avec une diminution de mobilité et un gonflement articulaire dans lequel peuvent intervenir un épanchement liquidien articulaire chronique, une hypertrophie synoviale et des atteintes ligamentaires.

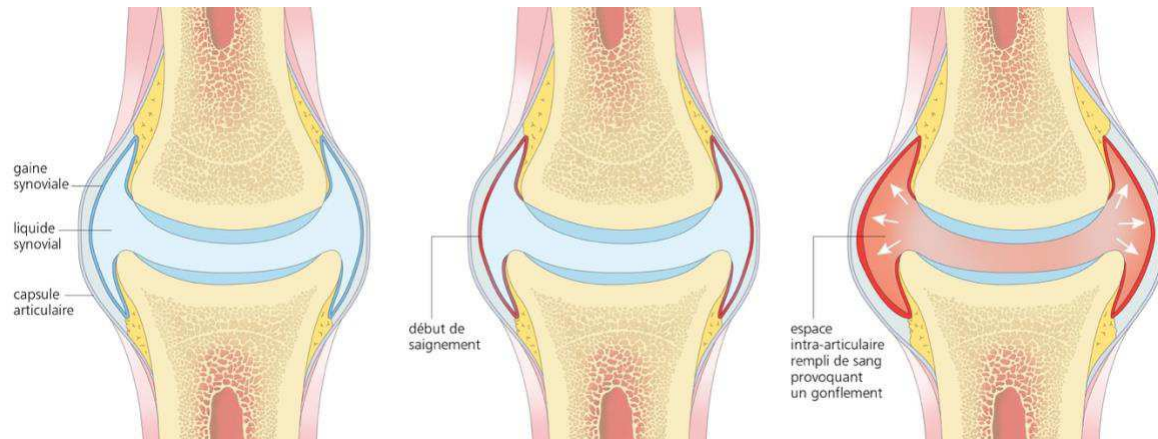


Figure 6 : Développement d'une hémarthrose (15)

La répétition du saignement est responsable d'une synovite chronique favorisant la destruction progressive du cartilage puis de l'os sous-jacent, définissant ainsi l'arthropathie hémophilique. Cette complication concerne principalement les hémophiles sévères ou modérés. L'arthropathie hémophilique est responsable de douleurs chroniques, de déformations articulaires et d'atrophie musculaire, réelle source de handicap locomoteur (8).

Dans le cas de l'arthropathie du genou, on observe une augmentation du volume articulaire, une limitation du mouvement de flexion-extension, une amyotrophie du quadriceps et une tendance au flexum (enraidissement en flexion) entraînant à son tour le flexum de la hanche (**Figure 7**). (13)

La prévention de l'arthropathie hémophilique représente un enjeu essentiel dans la prise en charge de l'hémophilie sévère. Pour cela, toutes les hémarthroses sont traitées le plus rapidement possible et des traitements prophylactiques sont mis en place dès le plus jeune âge. Depuis près de 20 ans en France, la mise en place de la prophylaxie précoce et continue a permis de limiter l'apparition de l'arthropathie hémophilique. Cette complication concerne aujourd'hui essentiellement les patients plus âgés qui n'ont pas bénéficié enfant de cette prophylaxie. (8)



Figure 7 : Arthropathie hémophilique du genou droit chez un patient de 18 ans atteint d'hémophilie sévère n'ayant pas bénéficié de prophylaxie dans l'enfance (8)

1.4.2 Hématomes

Les hématomes sont également une manifestation fréquente de l'hémophilie. Contrairement aux hémarthroses, ils ne sont pas spontanés et succèdent le plus souvent à un traumatisme. La simple pression peut provoquer l'apparition de ces hématomes, fréquemment situés au niveau thoracique, abdominal et lombaire. Les muscles fléchisseurs sont plus souvent concernés que les muscles extenseurs (16). Ils peuvent présenter un danger en fonction de leur volume et de leur localisation (**Figure 8**). Les hématomes superficiels, accompagnés d'ecchymoses se résorbent spontanément contrairement aux hématomes profonds généralement musculaires qui peuvent être le siège de complications.

Très fréquent, l'hématome du psoas est une manifestation grave pouvant conduire à une paralysie crurale et engendrer des séquelles fonctionnelles. Les signes cliniques évocateur d'une hémarthrose de la hanche ou d'une appendicite retardent souvent le diagnostic (16). La localisation d'un hématome à proximité des paquets vasculonerveux ainsi que dans une zone ne permettant pas son expansion peut compromettre le pronostic fonctionnel du patient. En effet, la formation d'un œdème peut entraîner des compressions vasculaires ou neurologiques parfois graves. Les hématomes peuvent comprimer le tronc nerveux et entraîner par exemple une sciatique, ou une réaction tendineuse dans le syndrome de Volkmann. D'autres hématomes peuvent entraîner de lourdes conséquences tels que les hématomes péri-rachidiens (paraplégie), hématomes périorbitaires (cécité) et les hématomes intracrâniens. Une douleur abdominale doit également faire suspecter la présence d'un hématome. De discrets traumatismes, passés inaperçus, peuvent créer des atteintes viscérales pouvant évoluer vers une hémorragie intrapéritonéale. (14)

D'autres hématomes plus graves, localisés au niveau de la tête et du cou sont susceptibles d'engager le pronostic vital du patient hémophile. L'hématome du plancher buccal, par exemple, est à l'origine d'une obstruction des voies respiratoires et d'une asphyxie du patient.

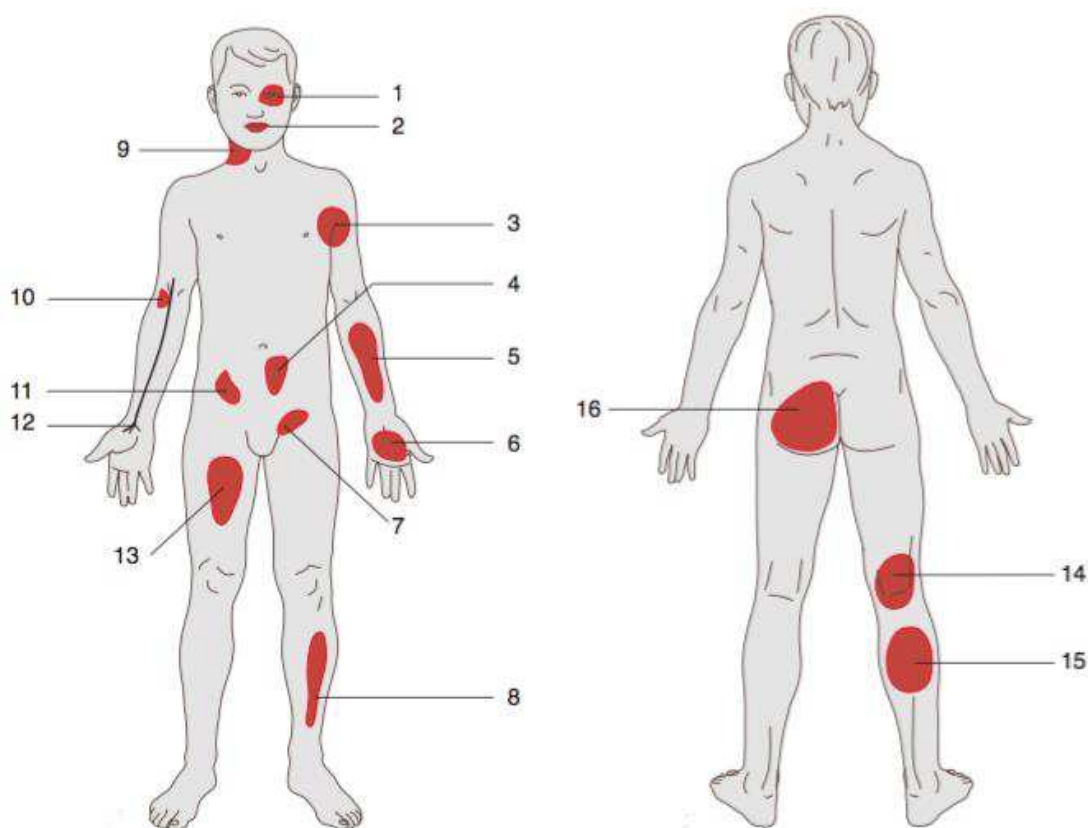


Figure 8 : Hématomes de localisation dangereuse (17)

La prise en charge des hématomes doit être effectuée dans les plus brefs délais avec un traitement adapté afin de limiter le risque de complication. Un hématome musculaire non résorbé ou mal traité, peut entraîner l'apparition de pseudotumeurs hémophiliques, une complication rare survenant chez 1 à 2% des patients. Autour de l'hématome, se crée une coque fibreuse adhérent aux tissus environnants. Les hémorragies répétées entraînent alors un accroissement de ces pseudotumeurs qui envahissent les tissus adjacents et atteignent les structures osseuses. (18)

1.4.3 Hémorragies des cavités naturelles

Les hémorragies buccales constituent régulièrement un des premiers motifs de traitements chez l'enfant : morsure de la langue, plaies buccales, hémorragies de la lèvre supérieure ou du frein de la langue, etc. En l'absence de traitement, l'hémorragie peut entraîner une anémie parfois sévère. (17)

Les hématuries spontanées sont moins fréquentes mais peuvent se compliquer de coliques néphrétiques par migration d'un caillot dans les voies urinaires. Le plus souvent, aucune cause particulière n'est retrouvée et les hématuries disparaissent parfois spontanément en quelques jours. En cas de persistance ou de récurrence, un bilan fonctionnel rénal est nécessaire.

Les hémorragies digestives hautes sont responsables d'hématémèse (hémorragie extériorisée par vomissements) ou de melaena (évacuation anale de sang) et présentent un risque d'anémie important. Les causes les plus fréquentes sont les ulcères duodénaux, les gastrites ou les varices œsophagiennes. (16)

1.4.4 Hémorragies du système nerveux central

Les saignements profonds les plus graves concernent le système nerveux central. Les hémorragies intracrâniennes entraînent un risque de séquelles neurologiques ou de décès. Le risque d'hémorragie intracrânienne (HIC) est 20 à 50 fois supérieur chez les patients hémophiles par rapport à la population normale. Ils sont généralement secondaires à un traumatisme pouvant passer inaperçu notamment chez l'enfant. Les signes d'appel les plus fréquents chez l'enfant sont l'apathie, les troubles du comportement, les vomissements, le coma et la pâleur. Ils nécessitent une prise en charge en urgence absolue car ils mettent en jeu le pronostic vital ou neurologique du patient. (16)

1.5 Diagnostic

Dans environ un tiers des cas, l'hémophilie survient chez un patient sans antécédent familial. Des hémorragies provoquées par un traumatisme minime ou modéré, ou de survenue retardée par rapport à sa cause ainsi que des saignements articulaires chez le garçon sont un caractère évocateur des hémorragies de l'hémophilie. L'hémophilie sévère est diagnostiquée de façon précoce étant donné que les hémarthroses surviennent à l'acquisition de la marche. Quant aux formes légères à modérées, elles peuvent être diagnostiquées plus tard à l'occasion d'un traumatisme important ou d'une chirurgie.

Dans un contexte clinique significatif, un bilan de première intention est instauré afin d'explorer la numération de la formule sanguine (NFS), le temps de Quick (TQ) et le temps de céphaline activé (TCA) (**Figure 9**). Un allongement isolé du TCA associé à un TQ normal doit faire suspecter une hémophilie. (2)

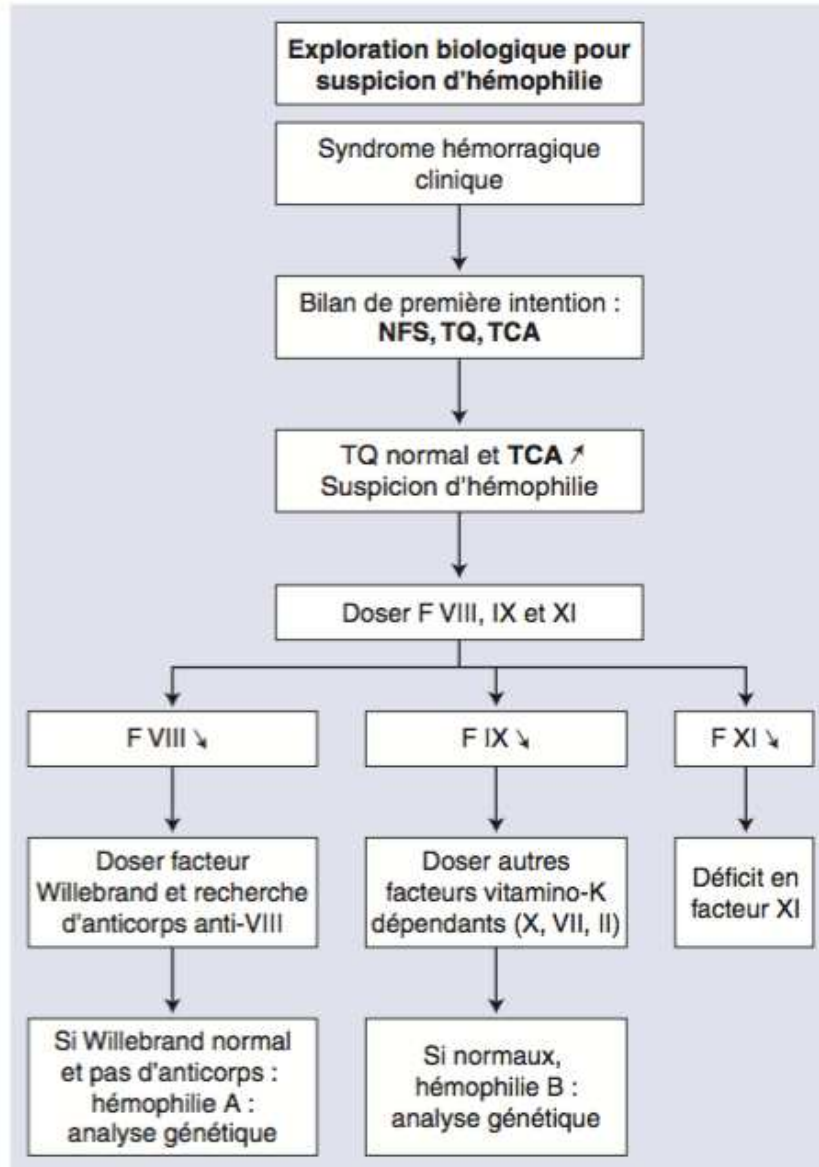


Figure 9 : Arbre décisionnel d'une suspicion d'hémophilie (2)

Afin de confirmer le diagnostic préétabli, l'exploration biologique nécessite le dosage des facteurs de la coagulation FVIII, FIX et FXI, responsables d'un allongement isolé du TCA. En pratique courante, c'est par une méthode chromométrique que l'activité coagulante du facteur VIII est évaluée.

Elle consiste en une mesure du temps de coagulation d'un mélange à volume égal du plasma du malade dilué au 1/10^{ème} et du réactif déficient en FVIII. Les valeurs de référence chez l'enfant et l'adulte sont de 50 à 150%, sachant que 100% correspond à 1 UI/mL. (8)

A ce stade, un taux de FVIII ou de FIX inférieur à la normale ne suffit pas à confirmer l'hypothèse d'une hémophilie de type A ou B. Un diagnostic différentiel sera alors primordial afin de préciser l'origine du déficit en FVIII ou FIX. Si le déficit concerne le FIX et que le taux des autres facteurs vitamino-K dépendants (X, VII et II) est normal, c'est une hémophilie B. Si le taux des facteurs X, VII et II est abaissé, c'est probablement une hypovitaminose K. Les principales causes d'une diminution du taux de facteur VIII sont constitutionnelles pour l'hémophilie A congénitale et la maladie de Willebrand et acquises pour l'hémophilie A acquise. La maladie de Willebrand présente un tableau d'hémorragies cutanéomuqueuses, un allongement du TS et une diminution de l'activité du facteur de Willebrand. L'hémophilie acquise, quant à elle, est liée à un déficit en FVIII d'apparition brutale causé par des auto-anticorps inhibiteurs dirigés contre le FVIII. Ces anticorps sont le plus souvent associés à une pathologie auto-immune (lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde, etc.). Contrairement à l'hémophilie A congénitale, il n'y pas de correction de l'allongement du TCA du plasma du malade avec du plasma sain dans l'hémophilie acquise. (8)

Un diagnostic anténatal peut également être effectué lorsque la mutation génétique est connue dans la famille ou s'il y a une suspicion d'hémophilie sévère. Il consiste en une ponction de trophoblastes entre 10 et 12 semaines d'aménorrhée (SA) ou une amniocentèse à partir de 15 SA. En fonction du résultat, le choix est donné aux futurs parents de poursuivre ou non la grossesse. De même, un diagnostic est proposé aux couples ne souhaitant pas donner naissance à un enfant atteint d'hémophilie. (8)

Le statut de femme conductrice d'hémophilie A est uniquement déterminé par la recherche de l'anomalie moléculaire identifiée dans l'entourage familial puisque la plupart d'entre elles présente un taux de FVIII normal. Etant donné le risque de transmission à la descendance, il est impératif d'identifier les conductrices afin d'organiser une prise en charge adaptée en cas de grossesse. (19)

1.6 Quotidien d'un patient hémophile

Le patient hémophile a pour objectif de mener une vie aussi normale que possible en intégrant cette maladie chronique qui nécessite un traitement délicat et chronophage. C'est dans ce contexte que des centres de soins spécialisés ont été mis en place : Centres de traitement de l'hémophilie (CTH) et Centres régionaux de traitement de l'hémophilie (CRTH) répartis sur le territoire français (**Figure 10**).



Figure 10 : Répartition des centres de traitement de l'hémophilie sur le territoire français (15)

La gestion des épisodes hémorragiques chez l'hémophile nécessitant une réactivité importante, les CRTH disposent en général d'astreinte 24h/24h afin de répondre aux éventuelles questions et d'orienter au mieux les patients dans l'urgence. Au sein de ces centres, le patient est entouré d'une équipe pluridisciplinaire composée, entre autres, de médecins, infirmiers, psychologues, spécialistes de l'appareil locomoteur (rhumatologue, kinésithérapeute) qui répondent aux multiples besoins liés à sa pathologie. (20)

La mise en place de ces centres spécialisés a permis une avancée thérapeutique considérable dans la prise en charge de l'hémophilie. Parallèlement, l'émergence de nouveaux traitements a permis une amélioration significative de l'espérance de vie et du quotidien des patients hémophiles.

Les études ont démontré que plus le saignement est traité précocement, moins il a de risque d'entraîner des complications. Les centres spécialisés ont mis en place l'éducation thérapeutique des parents et de leur enfant ou du patient adulte : elle a pour but de les former à l'auto-injection du traitement et d'approfondir leurs connaissances sur la maladie afin d'adopter les bons réflexes. Lors de la survenue d'un épisode hémorragique, le patient peut s'auto-injecter le traitement le plus rapidement possible (20). Le traitement à domicile a ainsi permis aux patients d'envisager un avenir sur le plan personnel, social et professionnel. Les voyages sont envisageables à condition que le patient prenne au préalable rendez-vous au CTH afin de préparer au mieux le départ. Il doit se renseigner sur les CTH du lieu de vacances, prévoir une trousse de secours complète et penser à respecter la conservation des médicaments. Certains médicaments sont à proscrire tels que l'aspirine, les AINS et les anticoagulants. (19)

Pour préparer l'entrée à l'école de l'enfant hémophile, un projet d'accueil individualisé a vu le jour. Il précise les adaptations nécessaires à la prise en charge de l'enfant en collectivité afin qu'il puisse suivre une scolarité normale. (21) Par exemple, la pratique de sport n'est plus à proscrire mais certains sports sujets à traumatismes sont tout de même déconseillés tels que la boxe, le rugby, le hockey sur glace, les arts martiaux et l'équitation. (2)

Chez le patient adulte, l'avenir professionnel et notamment le choix du métier peut être une préoccupation. Les métiers recommandés doivent limiter les sollicitations excessives des articulations, les chocs répétés, la station debout prolongée ou l'effort intense. L'hémophilie nécessite une prise en charge tout au long de la vie du patient, une consultation régulière est alors indispensable pour surveiller l'évolution de la maladie. Les horaires doivent être le plus souvent aménagés afin de libérer du temps pour les rendez-vous médicaux et les actes de soin. Des associations œuvrent pour la reconnaissance et l'équité pour les patients afin que l'hémophilie ne devienne pas un fardeau financier. Des aides à l'emploi ainsi que des aides financières ont émergé par la reconnaissance du statut de travailleur handicapé. (22)

2 Traitements actuels et leurs limites

2.1 Stratégie thérapeutique

L'objectif de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A est de contrôler et de prévenir les épisodes hémorragiques et leurs complications à long terme. Il n'existe pas de traitement curatif, le principe repose sur la substitution par les facteurs antihémophiliques appelés concentrés de facteur VIII. En cas d'épisode hémorragique ou en situation à risque (chirurgie, traumatisme), les concentrés de facteur VIII sont perfusés dans l'urgence afin d'arrêter de manière immédiate le saignement. Malgré cela, ce mode de traitement n'empêche pas la répétition des épisodes hémorragiques, pouvant conduire à l'arthropathie hémophilique. Contrairement aux hémophiles sévères, les patients atteints d'hémophilie modérée présentant un taux de facteur de coagulation supérieur à 1 UI/dL ne subissent que rarement des saignements spontanés et préservent davantage leur fonction articulaire.(20) C'est de cette observation qu'un autre mode de traitement a vu le jour, la prophylaxie, qui reproduit les conditions de l'hémophilie modérée chez l'hémophile sévère en maintenant un taux plasmatique résiduel de facteurs antihémophiliques aux environs de 2 à 3 %. Au début des années 1960, des équipes suédoises ont entrepris l'injection progressive de facteur de coagulation à des doses allant de 25 à 40 UI/kg 3 fois par semaine chez de jeunes patients. Les résultats ont permis de conclure que l'injection régulière de facteurs antihémophiliques dès le plus jeune âge et de façon systématique permettait de prévenir les complications orthopédiques. (23)

Plus récemment, en 2007, une étude menée par Manco-Johnson a comparé l'impact d'un traitement à la demande par rapport à un traitement prophylactique dans la prévention des complications articulaires chez 65 jeunes garçons atteints d'hémophilie A (**Figure 11**). Une réduction annuelle de 87% des saignements articulaires a été observée sous prophylaxie en comparaison à un traitement à la demande, ainsi qu'une diminution du nombre total de saignements sur l'année de 81,5%. Le critère d'évaluation principal était l'incidence des dommages au niveau des articulations (chevilles, genoux, coudes) évalués grâce à l'imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Par rapport au groupe sous traitement prophylactique avec des concentrés de FVIII recombinant, celui traité à la demande présentait un risque relatif de lésion d'une ou plusieurs articulations de 6,1. La prophylaxie avec le FVIII recombinant permet de réduire l'incidence des hémorragies articulaires et autres hémorragies et de ralentir la progression des lésions articulaires chez les enfants atteints d'hémophilie A sévère. (24)

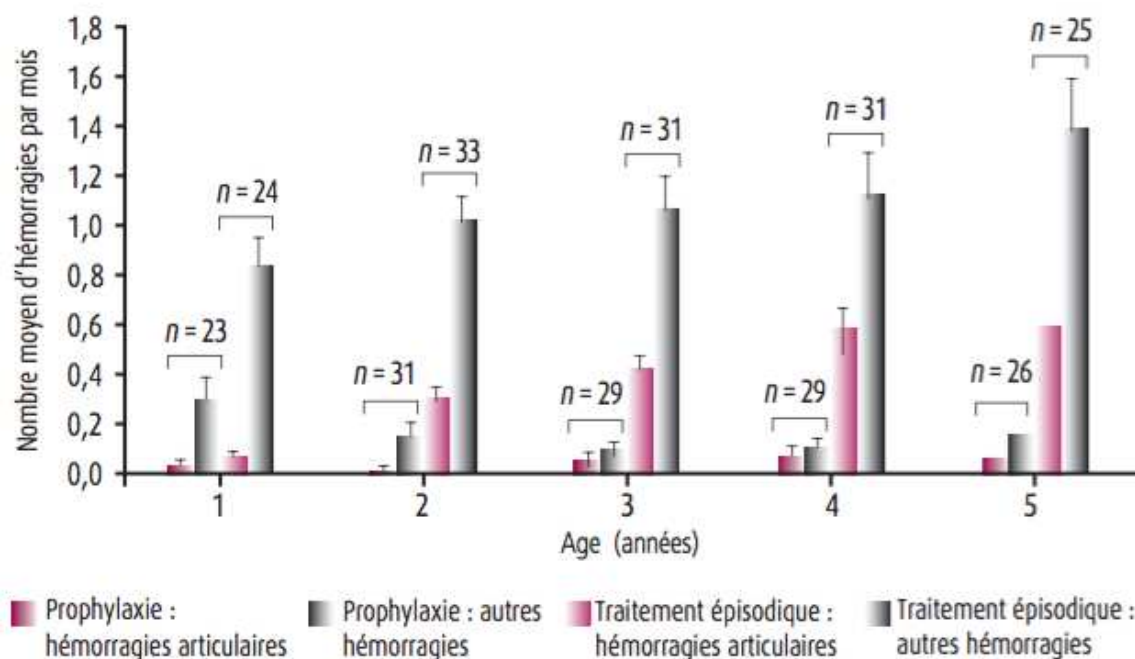


Figure 11 : Impact d'un traitement prophylactique et d'un traitement à la demande sur le nombre d'hémorragies mensuelles (23)

Il existe différents protocoles de thérapie de remplacement des facteurs qui doivent être personnalisés, en fonction de l'âge, de l'accès veineux, du type et de la gravité du saignement. Lorsque la prophylaxie est initiée précocement chez le jeune enfant avant toute atteinte articulaire, on parle de prophylaxie primaire. La prophylaxie secondaire concerne les patients plus âgés dont les lésions articulaires ont déjà débuté (> 2 saignements). Enfin, la prophylaxie tertiaire débute dès l'apparition d'une articulation cible visible par des techniques d'imagerie médicale. Il est largement reconnu que la prophylaxie primaire limite l'apparition d'arthropathie alors que les prophylaxies secondaires et tertiaires ne font que ralentir la progression des lésions articulaires existantes.

En France, depuis 2006, la Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement des maladies Hémorragiques constitutionnelles (CoMETH) recommande une prophylaxie précoce et de longue durée comme traitement de référence des enfants atteints d'hémophilie sévère. Le principe thérapeutique consiste en une escalade de dose par paliers. Le premier palier initie l'injection de concentrés de FVIII à raison de 50UI/kg une fois par semaine. Le second consiste à injecter au patient une dose de 30UI/kg deux fois par semaine. L'injection de 25 UI/kg à J1 et à J3 puis 30 UI/kg à J5 ou de 30UI/kg toutes les 72h, constitue le 3^{ème} palier. Le dernier palier est le traitement classique de 25 à 30 UI/kg tous les deux jours. (25) (26)

En cas de survenue de deux hémarthroses en moins de 6 mois, il est conseillé de passer au palier supérieur. La désescalade ne s'envisage qu'après une année sans hémarthrose, sans descendre sous le palier 2 jusqu'à la fin de la croissance.

D'après la cohorte prospective FranceCoag qui suit les patients atteints de troubles de la coagulation, la proportion de patients sous prophylaxie a été multipliée par 3 en 10 ans chez les enfants de moins de 3 ans (**Figure 12**). Entre 3 et 21 ans, 86% des patients ont adopté un traitement prophylactique en 2009-2011 contre 51% en 1999-2001. Chez le patient adulte, la question de la prophylaxie est plus discutée et les chiffres s'en ressentent : environ 21% des patients étaient sous prophylaxie en 1999-2001 contre 44% dix ans plus tard.

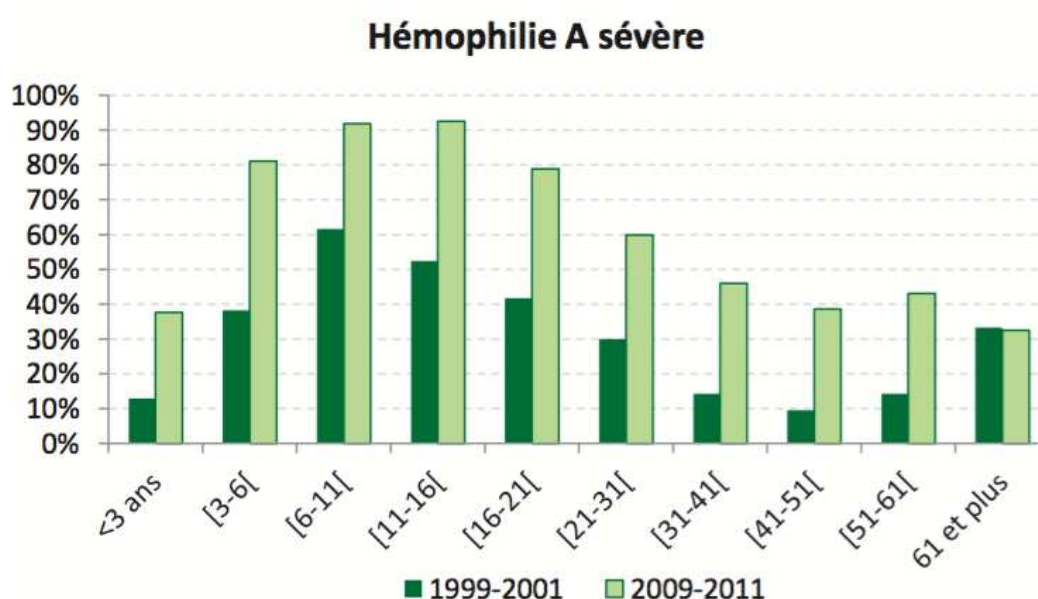


Figure 12 : Proportion de patients sous traitement prophylactique par tranche d'âge entre 1999-2001 et 2009-2011 (27)

Ainsi, les recommandations françaises préconisant l'instauration d'un traitement prophylactique se sont accompagnées d'une nette augmentation du nombre de patients sous ce mode de traitement, d'une diminution significative de l'âge de la mise en place de la prophylaxie et d'une acceptation du principe thérapeutique de l'escalade de dose.

2.2 Notion d'inhibiteurs anti-FVIII

L'apparition d'inhibiteurs anti-FVIII dans le traitement de l'hémophilie A est à l'heure actuelle la complication la plus grave. Ces anticorps inhibent l'activité procoagulante des facteurs antihémophiliques et compromettent l'efficacité des traitements substitutifs utilisés. Leur survenue nécessite le recours à des thérapeutiques lourdes, complexes et coûteuses.

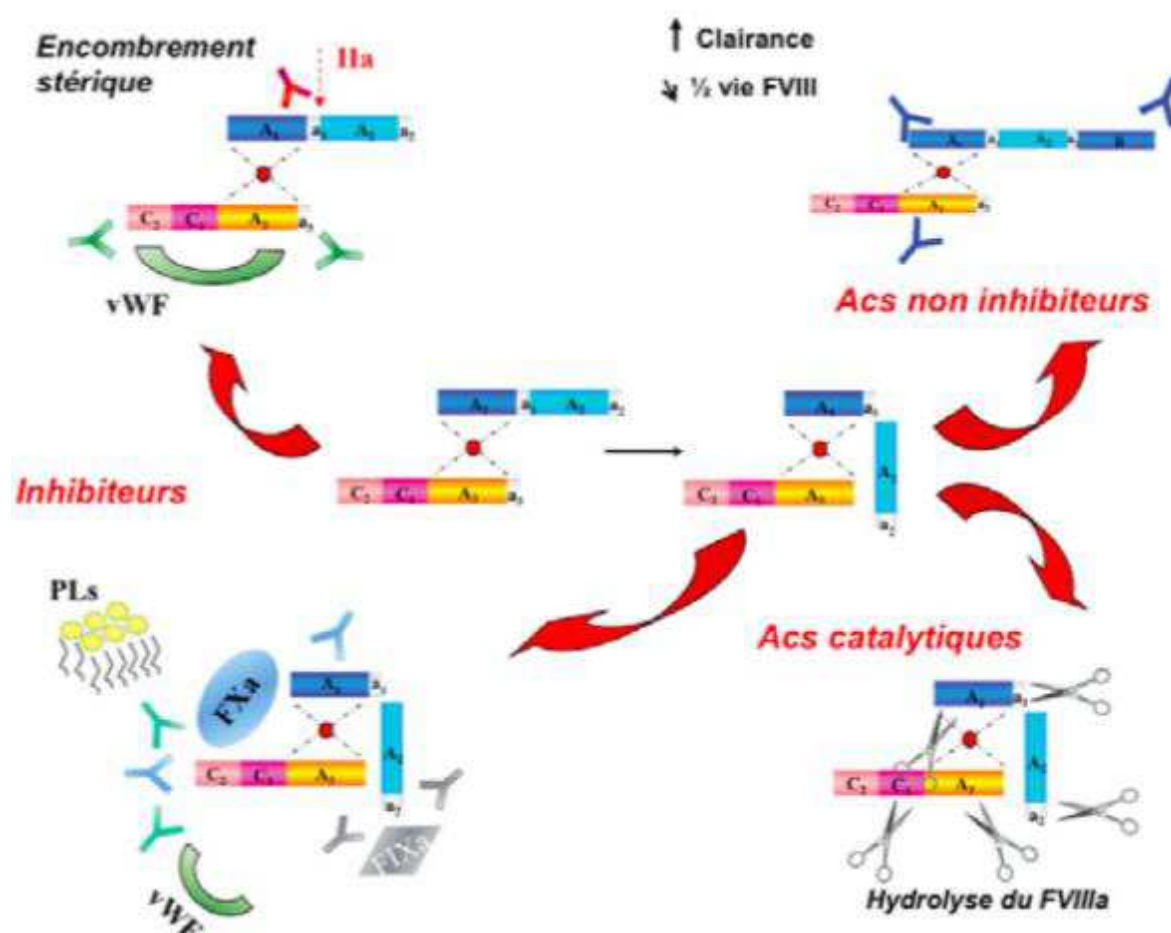


Figure 13 : Différents mécanismes d'action des anticorps anti-FVIII (6)

Les anticorps anti-FVIII sont le plus souvent dirigés contre les domaines A2 ou C2 du FVIII (**Figure 13**). Chez les hémophiles de type A, ce sont les anticorps anti-domaine C2 qui sont les plus fréquemment rencontrés. Par encombrement stérique, ils peuvent inhiber la liaison du FVIII aux phospholipides et également empêcher l'activation du FVIII en FVIIIa par la thrombine.

Certains anticorps dirigés contre les domaines C2 et A3 perturbent la liaison du FVIII au facteur de Willebrand (vWF). Normalement protégé par le vWF dans la circulation sanguine, le FVIII désormais sous sa forme libre, se retrouve plus sensible aux protéases qui l'inactivent.

L'interaction avec le FIXa est parfois perturbée par les anticorps dirigés contre les domaines A3 et A2. Ils entraînent alors un blocage de la formation du complexe ténase intrinsèque.

Par ailleurs, il existe des anticorps non inhibiteurs qui peuvent être dirigés contre les domaines A1 ou C1. Ce mécanisme d'inhibition engendre la formation de complexes immuns phagocytés responsables d'une augmentation de la clairance et donc d'une baisse de la demi-vie du FVIII.

Enfin, un dernier mécanisme est l'hydrolyse directe du FVIII par les anticorps catalytiques. L'incubation de FVIII en présence d'anticorps anti-FVIII issus de patients hémophiles avec inhibiteur, induit une dégradation du FVIII. Cette activité catalytique serait présente chez plus de 50% des hémophiles de type A avec inhibiteurs alors qu'elle est totalement absente chez les hémophiles ne présentant pas d'inhibiteurs et dans la population saine. (6) (5)

Le risque de développer un anticorps anti-FVIII concerne principalement l'hémophilie A sévère. Il survient chez 20 à 30% des hémophiles sévères et 5 à 10% des patients atteints d'hémophilie légère à modérée. Les inhibiteurs se développant généralement au cours des 20 premières journées d'exposition au traitement substitutif, il constitue un réel problème chez les jeunes patients sous traitement prophylactique dès le plus jeune âge (28). En effet, les enfants de moins de 5 ans seraient jusqu'à 9 fois plus concernés que les plus de 15 ans. (29)

La présence d'un inhibiteur est déterminée en laboratoire d'analyse par la méthode Bethesda. Le titre plasmatique d'anticorps anti-FVIII détermine une réponse immunologique de type faible répondeur (< 5 UB) ou fort répondeur (> 5 UB) qui aura un impact clinique significativement différent. Dans le cas d'inhibiteurs forts répondeurs, on observe une relance anamnestic lorsque la production d'anticorps est de nouveau stimulée lors des réexpositions à l'antigène FVIII. Leur survenue justifie alors le recours à des médicaments alternatifs au FVIII : le facteur VII activé recombinant ou le concentré de facteurs du complexe prothrombique activé. Chez les patients faibles répondeurs, l'inhibiteur peut être saturé par l'antigène et le traitement substitutif garde une certaine efficacité. Il arrive tout de même que le titre d'un inhibiteur faible répondeur augmente secondairement, le transformant en fort répondeur. Par précaution le dépistage d'inhibiteur doit être effectué chez tous les patients ayant été traités de façon intensive pendant plus de 5 jours, et ce, dans les quatre semaines suivant la dernière injection. (29)

Tableau II : Facteurs influençant le risque de développer un inhibiteur (6)

Facteurs augmentant le risque de développer un inhibiteur.		
Facteurs génétiques	Génotype FVIII	Mutations non sens Inversion intron 22 Large délétions
	Antécédents familiaux d'inhibiteurs	1 ^{er} degré surtout
	Ethnie	Non caucasien
	Génotype de certains gènes	TNF alpha IL 10
Facteurs non génétiques	Modalités thérapeutiques	Traitement à la demande Diffusion/injection sous cutanée de FVIII Chirurgie Age à la première injection Traitement intensif pour hémorragie majeure
Facteurs diminuant le risque de développer un inhibiteur		
Facteurs génétiques	Génotype de certains gènes	CTLA-4
Facteurs non génétiques	Modalités thérapeutiques	Prophylaxie régulière

Il existe différents facteurs de risque d'apparition d'un inhibiteur qui peuvent être partiellement dépendants de l'hémophilie et de ses caractéristiques génétiques mais également dépendants des modalités thérapeutiques (**Tableau II**). Le type de mutation dans le génotype du FVIII influe sur la probabilité de développer un inhibiteur. Les patients ayant une déficience moléculaire importante (large délétion, mutation non-sens ou inversion de l'intron 22) au niveau du gène du FVIII, ont une prévalence estimée à 7 à 10 fois plus élevée en comparaison à une déficience plus faible telle qu'une petite délétion. Des antécédents d'inhibiteurs survenus chez les parents du patient hémophile multiplieraient par 2 le risque de développer un inhibiteur. Aussi, l'éthnie a été identifiée comme un facteur de risque important : la prévalence d'inhibiteurs est deux fois plus élevée dans les populations afro-américaines que dans les populations caucasiennes. Enfin, certains polymorphismes du TNF α et de l'IL-10 seraient associés à un risque plus élevé de développer un inhibiteur alors que certains polymorphismes du gène CTLA-4 diminueraient ce risque.

Les modalités de traitement influent également sur l'apparition d'inhibiteurs. Le traitement à la demande entrainerait un risque plus élevé comparativement au traitement prophylactique régulier. L'âge de la première exposition pourrait également jouer un rôle mais il n'existe aucune étude qui le confirme pour l'instant. De même, l'injection de facteur durant une chirurgie ou une hémorragie majeure ainsi que la diffusion sous-cutanée favoriserait le développement d'inhibiteurs. (6) (29) (5) (4)

2.3 Traitement de l'hémophilie A sans inhibiteurs

2.3.1 Traitement substitutif

Le traitement de l'hémophilie A sans apparition d'inhibiteurs fait appel aux concentrés de facteur VIII perfusés à la demande lors de la survenue d'un accident hémorragique ou en prophylaxie de façon continue ou intermittente. Ils peuvent également être employés avant un acte à risque d'hémorragie (ex : chirurgie). Ces facteurs sont dérivés du plasma et issus de donateurs volontaires (FVIII plasmatiques) ou obtenus par génie génétique (FVIII recombinant). La Fédération Mondiale de l'Hémophilie (FMH) n'exprime pas de préférence pour les concentrés recombinants par rapport aux concentrés dérivés de plasma. (1)

2.3.1.1 Facteurs VIII plasmatiques

C'est en 1968 que les premiers concentrés plasmatiques, obtenus par purification à partir du plasma de donateurs de sang, arrivent sur le marché. Le succès de cette innovation, sera vite entaché par l'affaire du sang contaminé. En effet, l'émergence et la transmission du VIH, du VHB et du VHC par des facteurs de coagulation d'origine plasmatique ont provoqué une augmentation de la mortalité dans la population hémophile dans les années 1980. Les recherches se sont alors concentrées sur des procédés capables d'inactiver les virus afin de mettre au point les premiers concentrés plasmatiques inactivés en 1985. (30)

Désormais les concentrés dérivés du plasma sont fabriqués selon les normes de bonnes pratiques de fabrication et les étapes d'inactivation virale leur confèrent un haut niveau de sécurité vis à vis des virus tels que le VIH, VHB et VHC. Cependant, la crainte de l'apparition ou de la réapparition d'infections qui ne sont pas adaptées aux mesures actuelles de réduction des risques demeure. En effet, les prions et les virus qui n'ont pas d'enveloppe lipidique sont difficilement diagnostiqués, et de ce fait, mal éliminés (1). En 1996 au Royaume-Uni, est apparue une forme variante de la maladie Creutzfeldt-Jakob (vMCJ), transmissible par le sang. Elle est due à l'ingestion de dérivés bovins contaminés par une protéine prion responsable de l'encéphalopathie spongiforme bovine. Un probable cas de transmission après l'administration de facteur VIII plasmatique chez un patient hémophile de type A a été rapporté en 2010 au Royaume-Uni. Par précaution, les plasmas des donateurs à risques sont écartés mais il n'est pas exclu que de nouveaux cas surviennent dans les années à venir. Dans ce contexte, l'établissement français du sang (EFS) a mis au point depuis 2016 un test biologique capable de détecter dans le sang le prion responsable de vMCJ, qui permettra à terme d'évaluer l'efficacité de l'ensemble des méthodes actuelles d'élimination des prions. (31) (32)

Actuellement, les facteurs VIII plasmatiques disponibles en France sont nommés Factane® et Octanate® (33). Ces deux produits ont l'avantage d'être actifs très rapidement afin de pallier le déficit en facteur VIII et limiter les complications liées au saignement. Il n'y a pas de risque d'accumulation et leur dosage est simple en laboratoire, ce qui permet un suivi précis du traitement.

Les concentrés de facteur VIII ont permis une grande avancée dans le traitement de l'hémophilie mais ils comportent tout de même quelques limites. Tout d'abord, le mode d'administration par voie intraveineuse est contraignant et comporte un risque infectieux non négligeable. Ceci est d'autant plus vrai chez le jeune enfant où l'accès veineux est problématique et peut nécessiter la pose d'un cathéter veineux central. De plus, les concentrés de FVIII possèdent une demi-vie courte imposant des injections répétées pouvant aller de 3 à 7 fois par semaine. La correction du déficit en facteur VIII est également complexe à établir car la réponse fluctue d'un patient à un autre. Il est donc difficile de définir le traitement de substitution optimal c'est à dire la quantité requise, le nombre d'injection et les moments de prise. De ce fait, l'individualisation du traitement demande une exigence et une connaissance parfaite de la pharmacocinétique des concentrés de FVIII et des caractéristiques propres à chaque patient. (30)

Néanmoins, la complication la plus redoutée actuellement est l'apparition d'inhibiteurs spécifiques dirigés contre le FVIII qui rend le traitement substitutif inefficace et exige une prise en charge plus complexe et coûteuse. (34)

2.3.1.2 Facteurs VIII recombinants

Les concentrés recombinants, obtenus par génie génétique, ont apporté un caractère innovant et sécuritaire dès leur mise à disposition au début des années 1990. Ils ont notamment permis une diminution du risque infectieux relatif aux produits d'origine plasmatique. Cette production, non dépendante du plasma humain, permettrait de garantir une production « illimitée » et diminuerait les éventuels risques de pénuries.

Malgré tout, la question de l'existence ou non d'un risque accru de survenue d'inhibiteur par rapport aux produits plasmatiques se pose. Théoriquement, les produits recombinants sont plus immunogènes puisqu'ils ont été modifiés par rapport aux produits plasmatiques. A ce jour, des résultats contradictoires selon les études ne permettent pas de mettre en évidence une efficacité supérieure de l'un ou l'autre. (32)

En France, nous disposons actuellement de 10 facteurs VIII recombinants. Cinq sont produits par la technique de l'ADN recombinant sur des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) : Advate® (octocog alfa), Novoeight® (turoctocog alfa), Refacto® (moroctocog alfa), Afstyla® (lonoctocog alfa) et Adynovi® (rurioctocog alfa pégol).

Trois sont produits à partir de cellules rénales de hamster nouveau-né (BHK) : Kogenate®, Helixate® et Kovaltry® (octocog alfa). Compte-tenu de la probabilité supérieure de développer des anticorps inhibiteurs par rapport aux autres concentrés de FVIII recombinants, la Haute Autorité de Santé (HAS) considère désormais que ce sont des traitements de dernière intention chez les patients atteints d'hémophilie A sévère non préalablement traités.

Nuwiq® (simoctocog alfa) et Elocta® (efmoroctocog alfa), quant à eux, ont été produits à partir de cellules rénales embryonnaires humaines (HEK). Elocta®, possède une demi-vie prolongée par rapport aux produits recombinants cités ci-dessus, ce qui pourrait diminuer le nombre d'injections et donc améliorer la qualité de vie des patients. Malgré tout, il n'existe pas d'étude démontrant à l'heure actuelle une diminution du risque d'apparition d'inhibiteur avec Elocta®. (33)

Afin de déterminer la dose de facteur VIII (recombinant ou plasmatique) à administrer au patient, on part du principe que chaque unité de facteur VIII par kg de poids corporel administrée par voie intraveineuse augmente le taux de facteur VIII plasmatique d'environ 2 UI/dL. Le nombre d'unités de facteur VIII à administrer est calculé selon l'opération suivante :

$\text{Poids (kg)} \times \text{hausse du taux de facteur (UI/dL)} \times 0,5 = \text{nombre d'unités de facteur VIII}$

Pour obtenir une plus grande précision, compte tenu de variabilités interindividuelles, une étude pharmacocinétique est couramment entreprise chez le patient avec le concentré de facteur VIII qu'il utilise. Elle consiste à injecter une dose précise de facteur VIII et de mesurer les taux à différents instants. On peut alors déterminer le taux de récupération du patient, mesuré immédiatement après l'injection. Une récupération plus faible que la normale requiert, par exemple, des doses initiales supérieures. L'autre paramètre cinétique important est la demi-vie de la molécule qui permet d'estimer l'intervalle de temps nécessaire entre deux injections. (20) (4)

2.3.2 Desmopressine

La desmopressine ou DDAVP (1-désamino-8-D-arginine vasopressine) est un analogue de synthèse de la vasopressine qui permet d'augmenter les taux de facteurs VIII et du facteur de Willebrand. Elle peut être administrée par injection intraveineuse avec Minirin® ou par voie nasale avec Octim® et serait capable d'augmenter le taux de facteur VIII de 2 ou 3 fois.

Dans certains cas, la DDAVP est le traitement privilégié de l'hémophilie A légère et modérée lorsque le FVIII peut être augmenté à un taux thérapeutique satisfaisant. Il est cependant important d'effectuer au préalable un test thérapeutique afin d'évaluer la réponse du patient à la DDAVP. Lorsque la réponse est positive chez un patient, elle permet notamment d'éviter le traitement substitutif. De même, la desmopressine a montré son efficacité dans la prévention et le traitement des saignements chez les femmes conductrices.

La desmopressine a l'avantage d'être beaucoup moins coûteuse que les produits du plasma, et elle ne présente aucun risque de transmission d'infections virales. Des précautions sont cependant à prendre : la desmopressine étant antidiurétique, il est important d'envisager des restrictions hydriques. De plus, elle ne doit pas être utilisée plus de trois jours de suite car elle expose à un risque de tolérance. (20) (33) (1)

2.3.3 Antifibrinolytiques

L'acide tranexamique (Exacyl®) est un antifibrinolytique fréquemment utilisé hors AMM, qui inhibe l'activation du plasminogène en plasmine. Il peut être utilisé seul ou en complément du traitement correcteur de l'hémostase afin de limiter les saignements muqueux (bucco-dentaires, épistaxis ou ménorragie). Il est fréquemment utilisé dans les interventions chirurgicales dentaires pour maîtriser le saignement associé à une extraction par exemple.

L'acide tranexamique est le plus souvent administré par voie orale à raison de 3 à 4 fois par jour, mais il peut être utilisé par voie intraveineuse 2 à 3 fois par jour et en bain de bouche. (20) (33) (1)

2.4 Prise en charge de l'hémophilie A avec inhibiteur

La prise en charge des patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteur s'articule principalement autour de deux axes : l'éradication de l'inhibiteur par la mise en place d'un protocole d'Induction de Tolérance Immune (ITI) et l'administration d'agents by-passants pour traiter ou prévenir les saignements. Lorsque le titre de l'inhibiteur est faible chez le patient, une augmentation de la dose du traitement de substitution peut suffire à saturer les anticorps dirigés contre le FVIII. L'action inhibitrice des anticorps anti-FVIII n'est malheureusement pas surmontable chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur et le recours à des agents by-passant est alors nécessaire.

2.4.1 Induction de tolérance immune

D'après les recommandations actuelles, l'ITI doit être envisagée en première intention chez tout hémophile A sévère chez lequel un inhibiteur anti-FVIII est découvert et confirmé. L'objectif de l'induction de tolérance immune est d'éradiquer les inhibiteurs par des injections répétées de concentrés de FVIII dans le but d'obtenir une transformation de la réponse immune passant du rejet à la tolérance (33). L'ITI doit préférentiellement être initiée avec le concentré de FVIII qui avait été choisi pour traiter le patient et sous lequel le patient a développé l'inhibiteur (20). Seul Factane® dispose d'une AMM dans cette indication, les autres sont utilisés dans le cadre de protocoles temporaires de traitement.

De nombreux facteurs entrent en jeu dans la réussite d'une induction de tolérance immune. Le titre de l'inhibiteur au moment de l'induction est le principal facteur prédictif : il détermine la probabilité de faire disparaître l'inhibiteur. On estime que s'il est inférieur à 10 UB, la probabilité de réussite atteint 85% contre 43% s'il est supérieur à 10 UB. Le pic de l'inhibiteur avant et après instauration de l'ITI nous renseigne également sur les chances de réussite de l'éradication de l'inhibiteur. Un taux d'inhibiteur dépassant 500 UB, surtout s'il est atteint en cours de traitement, réduit les chances de réussite. Enfin, le délai entre la détection de l'inhibiteur et l'initiation de l'ITI doit être le plus court possible afin que l'inhibiteur puisse être saturé plus facilement. De même que l'ITI serait plus facile à obtenir chez le jeune enfant. (20)

Divers protocoles d'induction de tolérance immune existent afin d'éradiquer l'anticorps anti-FVIII (**Tableau III**). Le protocole de Bonn consiste à administrer de fortes doses de FVIII associé à un agent by-passant (Feiba®). Le protocole de Van Creveld utilise un régime de faibles doses de FVIII. Enfin, pour les patients difficiles à traiter, le protocole de Malmö est une autre alternative associant l'apport de FVIII avec un traitement immunosuppresseur. (4) (28)

Tableau III : Résumé des principaux protocoles d'induction de tolérance immune chez les patients atteints d'hémophilie A (28)

Nom du protocole	Régime thérapeutique
Bonn	Régime à haute dose incluant un agent by-passant FVIII : 100-150 UI/kg 2 fois par jour FEIBA : 50-100 UI/kg 2 fois par jour
Van Creveld	Régime à faible dose FVIII : 25-50 UI/kg 2 fois par jour (1 à 2 semaines) puis 25 UI/kg tous les jours
Malmö	Régime à haute dose + immunomodulation Cyclophosphamide : 12-15 mg/kg/jour en IV à J1 et J2 Cyclophosphamide : 2-3 mg/kg/jour per os J3 à J10 FVIII pour maintenir en circulation un taux de FVIII de 40 à 100% FVIII perfusion toutes les 8 à 12 heures pour maintenir en circulation un taux de FVIII de 30 à 80% Immunoglobulines IV 2,5 à 5 g à J1 et 0,4g/kg/j à J4 et J5

Chez le patient faible répondeur avec un titre d'inhibiteur de 0,6 à 5 UB, une injection de doses comprises entre 50 UI/kg 3 fois par semaine à 100UI/kg tous les jours est recommandée. L'injection peut être poussée à 50 ou 100 UI/kg 3 fois par semaine et jusqu'à 100 ou 300UI/kg tous les jours chez un patient fort répondeur (titre > 5UB).

L'ITI est un succès lorsque pendant une période 72h sans injection de FVIII, l'anticorps est indétectable (< 0,5UB), la demi-vie du FVIII est supérieure à 6h et la récupération après injection est supérieure à 66%. Lors de l'ITI, le titre de l'inhibiteur doit être évalué au moins tous les mois jusqu'à ce qu'il ne soit plus détectable. Une diminution progressive en paliers mensuels peut alors être envisagée. L'ITI est habituellement suivie d'un traitement prophylactique. (4) (35)

Le schéma thérapeutique restrictif de l'induction de tolérance immune représente une contrainte majeure pour le patient. Les injections de FVIII sont quotidiennes pendant une durée moyenne de 2 ans et nécessitent un abord veineux que l'on sait difficile chez l'enfant (36). L'autre difficulté réside dans le fait que l'inhibiteur doit être inférieur à 10UB pour initier une ITI, ce qui peut retarder la prise en charge de 3 à 6 mois et nécessiter alors l'usage d'agents by-passant.

2.4.2 Agents « by-passant »

Dans certains cas, la répétition des hémorragies en cas d'échec d'ITI ou si celle-ci est non recommandée, peut justifier l'instauration d'une prophylaxie par agent by-passant. Elle ne concerne que les patients présentant de nombreux épisodes hémorragiques spontanés susceptibles de remettre en cause le pronostic fonctionnel. Les facteurs de coagulation activés sont indiqués dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients avec inhibiteurs. Ils sont envisagés afin de ralentir ou éviter la dégradation articulaire et de prévenir les saignements graves. A ce jour, deux médicaments sont disponibles en France : le complexe prothrombique activé Feiba® et le facteur VII recombinant activé Novoseven®. Leur efficacité est plus aléatoire que le traitement par FVIII et le suivi reste délicat car il n'existe aucun marqueur biologique fiable.

2.4.2.1 Concentré de complexe prothrombique activé (FEIBA®)

Le complexe prothrombique activé est un PPSB (prothrombin-proconvertin-Stuart Factor-Antihemophilic factor B) d'origine plasmatique contenant des formes activées de facteur II, VII, IX et des phospholipides, c'est-à-dire des facteurs de coagulation court-circuitant l'inhibiteur du FVIII. Le médicament Feiba® possède une AMM dans le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur VIII dans l'hémophilie A chez les patients forts répondeurs ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII.

Une posologie de 50 à 100 U/kg à renouveler toutes les 8 à 12h si besoin est recommandée pour le traitement des épisodes hémorragiques. En prophylaxie, une injection à raison de 3 fois par semaine en fonction du phénotype hémorragique et de la réponse individuelle peut être envisagée. (33)

L'utilisation de Feiba® chez l'hémophile avec inhibiteur se heurte à plusieurs problématiques : grande variabilité interindividuelle de la réponse, absence de test biologique fiable et standardisé pour prédire les effets et demi-vie non évaluable (association de facteurs). De plus, Feiba® contient des traces de FVIII qui peuvent relancer la production d'un anticorps anti-FVIII : il provoquerait une réponse anamnestic chez environ 30% des patients avec inhibiteur (4). Ce risque est à prendre en compte si le patient a, au moment du traitement, un inhibiteur de titre faible. De rares événements thrombotiques, majoritairement des infarctus du myocarde ont également été cités lors de l'utilisation de Feiba®.

2.4.2.2 Facteur VII activé recombinant (NOVOSEVEN®)

La substance active de Novoseven®, l'éptacog alfa, agit de la même façon que le facteur VII. Ce facteur VII recombinant activé (rFVIIa) initie l'hémostase au niveau de la brèche vasculaire en formant un complexe avec le facteur tissulaire (FT) présent à la surface des cellules endothéliales. Le complexe rFVIIa/FT génère une petite quantité de thrombine qui permet l'activation des plaquettes. Puis, le rFVIIa active directement le FX en FXa à la surface des plaquettes activées. Le FXa permet alors l'activation de la prothrombine en thrombine qui transforme le fibrinogène en fibrine, permettant la formation d'un caillot de fibrine stable au niveau du site de la lésion vasculaire. De plus, le rVIIa est capable d'activer le FX directement à la surface des plaquettes activées, indépendamment du FT. (37)

Novoseven® est indiqué dans le traitement et dans la prévention des épisodes hémorragiques survenant lors d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives chez les patients ayant une hémophilie congénitale avec inhibiteurs dirigés contre FVIII de titre > 5UB ou chez des patients ayant une hémophilie congénitale pour lesquels une forte réponse anamnétique à l'administration de FVIII est prévisible. La dose préconisée est de 90 µg/kg toutes les 2 à 6 heures ou 270 µg/kg en une fois. (33)

Depuis 2017, Novoseven® a obtenu une RTU dans le traitement prophylactique chez l'hémophile A avec inhibiteur hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et en l'absence d'alternative thérapeutique. (33)

Le rFVIIa a l'avantage de ne pas relancer l'anticorps contrairement à Feiba® qui contient des traces de FVIII. Cependant, sa demi-vie très brève (2,5 heures chez l'hémophile avec inhibiteur) impose des injections pluri-hebdomadaires, voire quotidiennes nécessitant parfois la mise en place d'une chambre implantable. D'autre part, Novoseven® étant un puissant agent procoagulant, il augmente la potentialité de complications thrombotiques qui restent cependant rares. (4)

3 Hemlibra®, un médicament innovant dans la prise en charge des hémophiles A avec inhibiteur anti-FVIII

3.1 Besoin médical

La préoccupation principale dans la prise en charge de l'hémophilie A sévère est de limiter la survenue répétée d'hémarthroses qui conduisent à l'arthropathie hémophilique, réelle source d'handicap pour le patient. La prévention des complications liées au saignements s'effectue au moyen d'une perfusion régulière de facteur VIII qui permet de pallier le déficit congénital en FVIII. Ce traitement de référence a donné lieu, au-delà de diminuer les complications articulaires, à une réelle amélioration de la qualité de vie et une augmentation de l'espérance de vie des patients hémophiles. La perfusion de FVIII de remplacement peut être réalisée selon un mode à la demande lors d'épisodes hémorragiques, ou selon un régime prophylactique. Des études ont confirmé une nette supériorité de la prophylaxie par rapport au traitement à la demande dans la prévention des séquelles orthopédiques. Les recommandations actuelles privilégient ainsi le début précoce de la prophylaxie chez les enfants hémophiles sévères et sa poursuite pendant toute la période de croissance.

Bien que le traitement prophylactique actuel soit très efficace pour réduire le nombre d'épisodes hémorragiques, il ne les élimine pas complètement et l'impact à long terme de ces saignements est l'arthropathie hémophilique (38). De plus, les bénéfices de la prophylaxie sont limités par le développement d'inhibiteur anti-FVIII, qui se manifestent dans 30% des hémophilies A sévères. On sait aujourd'hui que les patients avec inhibiteurs ont une espérance de vie inférieure aux patients sans inhibiteur et leurs complications orthopédiques invalidantes représentent un réel poids économique.

En présence d'inhibiteur, le patient hémophile A sévère a recours au protocole d'induction de tolérance immune, qui a pour but d'éradiquer les anticorps anti-FVIII par des injections fréquentes de FVIII. L'ITI n'est pas toujours couronnée de succès, les taux de réussite varient entre 60 et 70% chez les enfants et elle fonctionne beaucoup moins chez les adultes. Dans le cas d'un patient non éligible à l'ITI ou si celle-ci s'avère un échec, un traitement par agents by-passant est envisagé. Le concentré de complexe prothrombique activé (Feiba®) est recommandé en prophylaxie chez les patients forts répondeurs et le FVII activé recombinant (Novoseven®) est utilisé s'il n'y a pas d'autres alternatives thérapeutiques disponibles. Néanmoins, ces thérapeutiques complexes et aléatoires sont moins efficaces que le traitement de substitution par des concentrés de FVIII chez l'hémophile sans inhibiteur.

Nécessitant des injections pluri-hebdomadaires voire pluri-quotidiennes et un suivi dans des structures spécialisées, la prise en charge d'un inhibiteur représente un fardeau dans la vie des patients hémophiles sévères.

Le besoin médical, très partiellement couvert dans la prise en charge des patients hémophiles avec inhibiteur relevant d'une prophylaxie, fait de cette maladie rare, une cible attrayante pour des stratégies de traitement novatrices. L'objectif est de s'affranchir de la contrainte liée à l'accès veineux et de limiter la fréquence des injections afin d'améliorer la qualité de vie des patients. C'est dans ce contexte que le laboratoire Roche en partenariat avec Chugai, a conçu Hemlibra® (emicizumab). (38)

3.2 Mode d'action

Hemlibra® a pour principe actif emicizumab, un anticorps monoclonal humanisé modifié de type immunoglobulines G4 (IgG4) qui possède une structure bispécifique. Emicizumab est fabriqué grâce à la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules CHO (ovaires de hamster de Chine). Il « mime » la fonction coagulatrice du facteur VIII en se liant au facteur IXa et au facteur X pour restaurer la fonction du facteur VIIIa, nécessaire à une hémostasie suffisante (**Figure 14**). (33) (39)

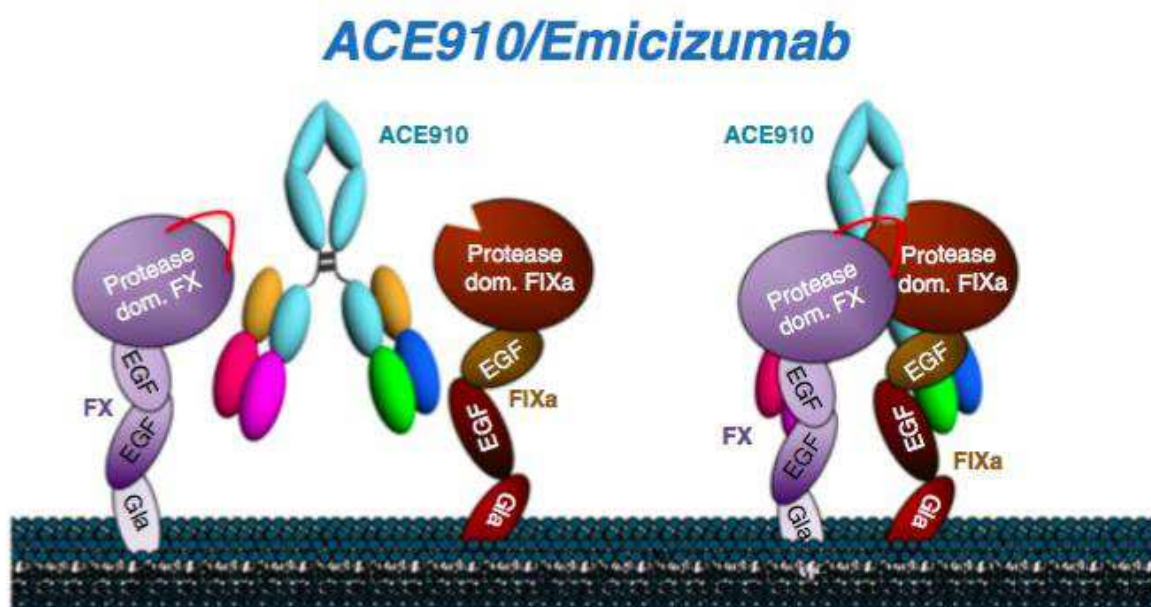


Figure 14 : Représentation schématique du mode d'action d'emicizumab (40)

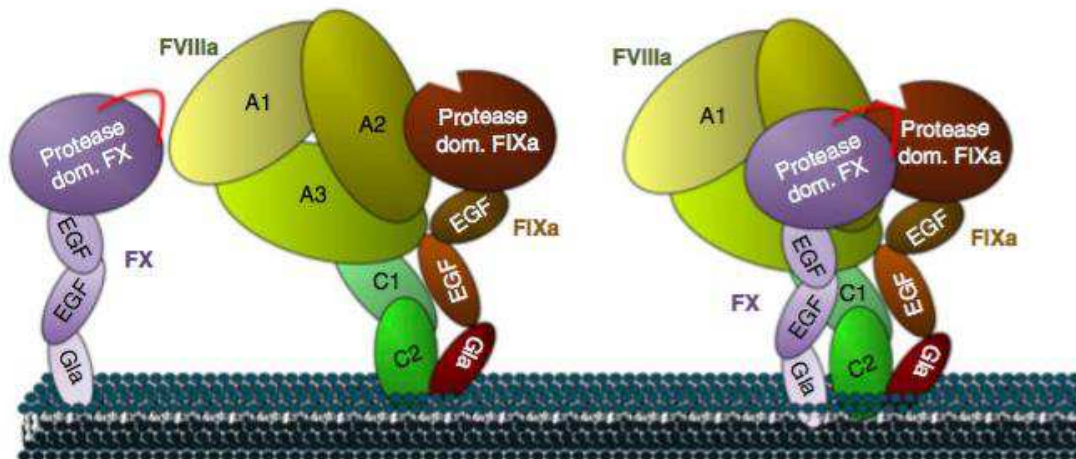
FVIIIa

Figure 15 : Représentation schématique du mode d'action du FVIIIa (40)

Les concentrés de facteurs VIII et Hemlibra® établissent tous deux la liaison entre le FX et le FIXa, afin de restaurer la fonction du FVIIIa, indispensable à la cascade de coagulation. Cependant, ils interagissent avec l'enzyme et le substrat de manière distincte. L'interaction du FVIIIa avec le FIXa et avec le FX implique plusieurs sites de liaison différents situés dans les chaînes lourdes et légères de chaque protéine (**Figure 15**). De son côté, emicizumab se lie à un seul site avec le domaine EGF-1 du FIX et EGF-2 du FX.

De même, le FVIIIa et emicizumab ont une affinité différente avec l'enzyme et le substrat. En l'absence de phospholipides, le FVIIIa se lie au FIXa avec une forte affinité (de l'ordre du nanomolaire) tandis qu'emicizumab se lie au FIXa avec une faible affinité (de l'ordre du micromolaire). L'affinité du FVIIIa pour le FX est également six fois supérieure à celle d'emicizumab pour le FX.

Les concentrations plasmatiques de ces deux protéines sont également différentes. La concentration du FVIII est de 0,4 nM alors que celle d'emicizumab devrait atteindre 0,37 μ M lors du traitement prophylactique. Les concentrations plasmatiques de FIX et FX étant respectivement de l'ordre de 90 nM et 135 nM, l'enzyme et le substrat sont en excès par rapport au cofacteur. L'activité du complexe d'activation du FX est alors limitée par la quantité de FVIIIa générée au cours de la réponse procoagulante. A l'inverse, l'anticorps emicizumab est en excès par rapport à l'enzyme et le substrat, c'est-à-dire que le facteur limitant la génération de FXa n'est plus le FVIIIa mais la quantité de FIXa générée. (40)

Contrairement à emicizumab, le FVIII nécessite une activation pour exercer son activité de cofacteur. C'est par protéolyse que le FVIII est libéré du facteur de Willebrand et que les FIX et FVIII sont respectivement activés en FIXa et FVIIIa. L'activation de cofacteurs représente un « switch on » pour la ténase intrinsèque, complexe activateur de FX (5). Dans le cas d'emicizumab, la distinction entre précurseurs et dérivés activés est absente : l'anticorps présente une affinité similaire pour la FIX et le FIXa et pour le FX et le FXa. Tant que le FIXa est présent, emicizumab reste en position « on » et reconnaît le FIX et le FIXa. En définitive, le FVIIIa a un mécanisme « on/off » alors qu'emicizumab est toujours en position « on ».

Le FVIIIa stimule la génération de FXa en favorisant la localisation de FIXa à la surface des phospholipides, via une stabilisation appropriée du site actif de FIXa et en rapprochant FIXa et FX. Contrairement au mode d'action multiple du FVIIIa, emicizumab permet uniquement la proximité de l'enzyme et de son substrat afin de permettre la liaison entre le FIXa et le FX.

Concernant le lieu de génération de FXa, des études ont démontré que la fibrine présente à la surface des plaquettes activées était un élément essentiel de la liaison du FVIIIa à la surface des plaquettes activées. La liaison du FVIIIa à la fibrine liée aux plaquettes peut favoriser l'assemblage du complexe ténase à la surface des plaquettes. Emicizumab n'ayant pas cette capacité, la génération de FXa en présence d'emicizumab pourrait être localisée aux zones d'exposition accrue à la phosphatidyl-sérine.

Il existe un mécanisme d'auto-régulation important du FVIIIa. En effet, le complexe ténase intrinsèque est capable de neutraliser l'activité du cofacteur FVIIIa en suivant 2 voies d'inactivation : la dissociation spontanée du domaine A2 ou la dégradation protéolytique par des sérines protéases comme la protéine C. De plus, le FIXa est sensible à l'inhibition par des anticoagulants naturels. L'activité de la ténase étant limitée par son activité de cofacteur, l'inactivation du FVIIIa est un moyen important de contrôler la génération de FXa, ce qui n'est pas le cas d'emicizumab. (40)

Malgré le fait qu'emicizumab et le FVIIIa permettent la liaison du FIXa au FX et donc la génération de FXa, la comparaison de ces deux protéines révèle qu'elles sont fondamentalement différentes. De ce fait, Hemlibra® n'induit pas le développement d'anticorps anti-FVIII, une complication majeure à l'utilisation des concentrés de facteur VIII.

3.3 Posologie et mode d'administration

Hemlibra® possède une demi-vie de 4 semaines, ce qui permet de réduire la fréquence des injections prophylactiques. Ainsi, la posologie consiste en une injection sous-cutanée de 3mg/kg par semaine au cours des quatre premières semaines (dose de charge) et de 1,5mg/kg par semaine en dose d'entretien. La recommandation est identique chez l'enfant et chez l'adulte. (41)

La dose d'Hemlibra® à injecter est obtenue par la formule suivante : (33)

Quantité totale d'emicizumab à administrer (mg) = poids corporel du patient (kg) x dose (1,5 ou 3mg/kg)

Hemlibra® est disponible en tant que solution pour injection sous-cutanée en 2 concentrations différentes (30mg et 150mg d'emicizumab par mL) et 4 flacons unidoses (30mg/1mL, 60mg/0,4mL, 105mg/0,7mL et 150mg/1mL) (**Figure 16**).

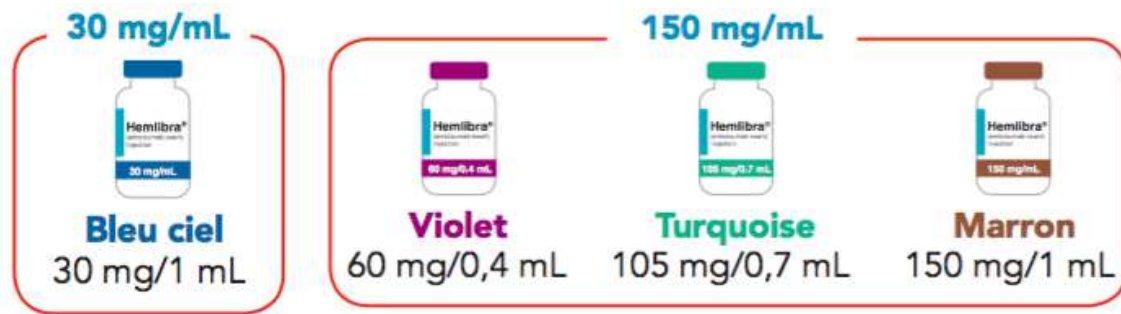


Figure 16 : Représentation des différents flacons d'Hemlibra® commercialisés (42)

Le volume total de Hemlibra® à injecter est calculé comme suit : (42)

Volume total à injecter = Quantité totale d'emicizumab + concentration du flacon (mg/mL)

Le volume injecté ne doit pas dépasser 2 mL par injection. Les sites d'injection recommandés sont l'abdomen, les parties supérieures externes des cuisses et des bras. L'injection dans la face supérieure externe du bras doit être effectuée par un professionnel de santé ou un soignant. Après une éducation thérapeutique appropriée, les patients âgés d'au moins 7 ans peuvent s'auto-administrer Hemlibra®. (41)

3.4 Efficacité

3.4.1 HAVEN 1

HAVEN 1 est une étude de phase III randomisée comparative en ouvert menée chez 109 patients âgés de 12 à 75 ans ayant développé un inhibiteur anti-FVIII de type fort répondeur. Parmi les 109 patients recrutés, 66 étaient issus d'une étude observationnelle BH29768 qui évaluait la survenue de saignements chez des patients hémophiles de type A traités par agents by-passant en pratique courante.

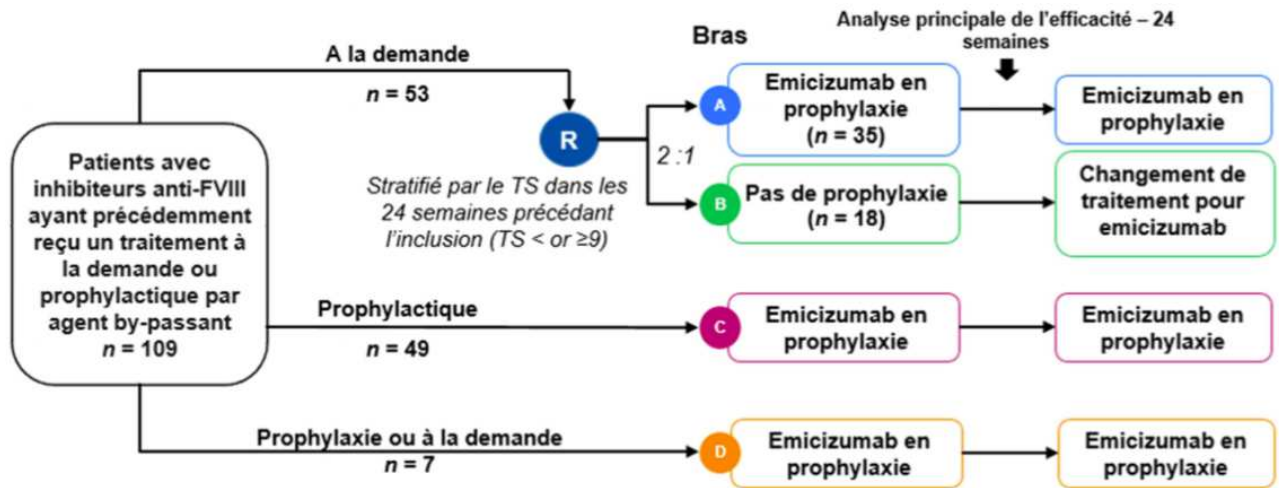
Pour être inclus, les patients devaient être âgés d'au moins 12 ans, peser au moins 40 kg et avoir un pic historique d'inhibiteur (> 5UB/mL). Ils devaient également avoir reçu un traitement par agent by-passant (BPA) au moins pendant les 24 dernières semaines précédant l'étude. Durant cette période de traitement par BPA, ils devaient avoir déclaré au moins 6 épisodes hémorragiques sur un mode à la demande ou au moins 2 épisodes hémorragiques sur un mode prophylactique.

Les patients suivant un protocole ITI ou une prophylaxie par FVIII n'étaient pas inclus dans l'étude. Cependant, les patients ayant été sous traitement prophylactique par FVIII et sous traitement prophylactique par BPA dans le même temps pouvaient intégrer l'étude. Les traitements en cours ou programmés au cours de l'année pour une maladie thromboembolique ou les chirurgies programmées durant l'étude étaient des critères de non inclusion. Enfin, les patients à haut risque de microangiopathies thrombotiques (MAT) avaient été écartés en cours d'étude suite à l'apparition de 2 cas.

En cas de saignements intercurrents lors de l'étude clinique, l'ensemble des patients pouvait recevoir un traitement concomitant à la demande par BPA. Cependant, 2 cas de microangiopathies thrombotiques et 2 événements thromboemboliques ont été rapportés suite à l'association de Feiba® et Hemlibra®. Il a donc été conclu en cours d'étude qu'il était préférable d'éviter le traitement par Feiba® chez les patients sous Hemlibra® et de privilégier dans ce cas le Novoseven® ainsi qu'administrer ces BPA à la plus petite dose nécessaire pour obtenir une hémostase.

Durant l'étude HAVEN 1, les patients pouvaient recevoir une prophylaxie par Hemlibra® (bras A, C et D) ou être traités à la demande par agents by-passant (bras B) (**Figure 17**). Hemlibra® était administré à la posologie de 3mg/kg/semaine pendant 1 mois puis 1,5mg/kg/semaine.

Une randomisation selon un ratio 2:1 a été effectuée entre le bras A et le bras B, stratifiée sur le nombre de saignement au cours des 24 semaines précédant l'inclusion du patient dans l'étude (<9 ou ≥ 9). Le bras D correspond à 7 patients ajoutés en cours de protocole, précédemment traités par BPA en prophylaxie ou à la demande dans le cadre de l'étude observationnelle BH29768. (43) (44)



Posologie : 3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines puis 1,5 mg/kg/semaine à partir de la semaine 5

Figure 17 : Représentation schématique de l'étude HAVEN 1 (43)

Le but de cette étude était d'évaluer chez les patients précédemment traités à la demande par des agents by-passant, l'efficacité d'une prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra® (bras A) en comparaison à un traitement à la demande par BPA (bras B) sur le nombre de saignements nécessitant un traitement par des facteurs de coagulation pendant au moins 24 semaines.

Dans un second temps, la comparaison des bras A et B a permis d'évaluer l'efficacité de Hemlibra® sur la réduction de différents types de saignements ainsi que l'évolution de la qualité de vie des patients.

Le principal critère de jugement de l'efficacité d'Hemlibra® est le taux annualisé d'hémorragies (ABR). Il était donc utile de comparer les taux annuels des différents types de saignement nécessitant un traitement entre le bras A (n=35) et le bras B (n=18) à 24 semaines de traitement (**Tableau IV**).

Tableau IV : Taux de saignement annuels (ABR) sous traitement par agent by-passant à la demande (bras B) et sous prophylaxie par Hemlibra® (bras A) (45)

ABR*

Prophylaxie par HEMLIBRA® (n = 35) vs BPA On-Demand (n = 18)[†]

Saignements traités**	BPA On-Demand		Prophylaxie par HEMLIBRA®	
	ABR*	Réduction (%)	ABR*	Réduction (%)
Patients ne présentant aucun saignement (%)	5.6%	62.9%		
ABR médian	18.8	0		
ABR*	23.3	2.9		
Réduction (%)	87%, p < 0.0001			

Saignements articulaires traités**	BPA On-Demand		Prophylaxie par HEMLIBRA®	
	ABR*	Réduction (%)	ABR*	Réduction (%)
ABR*	6.7	0.8		
Réduction (%)	89%, p = 0.005			

Saignements spontanés traités**	BPA On-Demand		Prophylaxie par HEMLIBRA®	
	ABR*	Réduction (%)	ABR*	Réduction (%)
ABR*	16.8	1.3		
Réduction (%)	92%, p < 0.0001			

Tous les saignements***	BPA On-Demand		Prophylaxie par HEMLIBRA®	
	ABR*	Réduction (%)	ABR*	Réduction (%)
ABR*	28.3	5.5		
Réduction (%)	80%, p < 0.0001			

Entre le bras A sous prophylaxie par Hemlibra® et le bras B sous traitement à la demande par agents by-passant, un ensemble de 53 patients a été randomisé. Concernant les saignements traités, c'est-à-dire les saignements ayant nécessité d'un traitement médicamenteux, le taux annualisé d'hémorragies était inférieur chez les patients sous prophylaxie par Hemlibra® (2,9) par rapport à celui des patients traités à la demande par BPA (23,3). A 24 semaines de traitement, la prophylaxie par Hemlibra® a donc permis une réduction de près de 87% des saignements traités. De plus, 62,9% des patients sous Hemlibra® n'ont pas saigné au cours des 24 semaines de traitement contre 5,6% dans le groupe traité à la demande par BPA.

Le taux annuel de saignements articulaires traités était inférieur dans le bras A (0,8) par rapport au bras B (6,7) avec une réduction de près de 89% des saignements. La prophylaxie par Hemlibra® a également permis une réduction de 92% des saignements spontanés traités avec un ABR de 1,3 chez les patients sous prophylaxie par Hemlibra® et un ABR de 16,8 chez ceux traités par BPA à la demande. Enfin, l'injection hebdomadaire d'Hemlibra® a permis une réduction de 80% de tous les types de saignements, c'est-à-dire signalés comme tels par le patient, qu'ils soient traités ou non par des agents by-passant. (43) (39)

Quel que soit le type de saignement, le taux annualisé d'hémorragie a donc été plus faible chez les patients sous prophylaxie par Hemlibra® que chez ceux traités à la demande par agents by-passant.

L'étude HAVEN 1 a également évalué l'efficacité de la prophylaxie par Hemlibra® par rapport à un traitement antérieur à la demande ou prophylactique par des agents by-passant (Feiba® et Novoseven® confondus) chez des patients ayant participé à l'étude observationnelle BH29768 avant l'inclusion (bras A et C).

Une première comparaison intra-individuelle a pu être réalisée entre les patients sous prophylaxie par Hemlibra® (bras C) et les patients ayant reçu une prophylaxie de plus de 12 semaines par BPA à l'occasion de l'étude BH29768 (bras Ceni) (**Tableau V**). Chez ces 24 patients, les taux annualisés de saignement étaient nettement inférieurs sous prophylaxie par Hemlibra® (3,3) par rapport à la prophylaxie antérieure par BPA (15,7) avec une réduction de 79% des saignements traités par une injection hebdomadaire d'Hemlibra®. (39) (43)

Tableau V : Comparaison des taux annualisés de saignement dans le bras Ceni (prophylaxie antérieure par BPA) et dans le bras C (prophylaxie par Hemlibra®) (39)

Critère	Bras C _{ENI} : traitement précédant par une prophylaxie avec un agent by-passant	Bras C: Hemlibra 1,5 mg/kg par semaine
	n = 24	n = 24
Saignements traités		
ABR (IC à 95 %)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
% de patients avec 0 saignement (IC à 95 %)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
ABR médian (EQ)	12,0 (5,73; 24,22)	0,0 (0,00; 2,23)
% de réduction (RR) valeur de p	79 % (0,21), 0,0003	

Il en allait de même pour les saignements de toute nature : un ABP de 5,5 pour la prophylaxie par Hemlibra® et de 24,3 pour la prophylaxie par ABP. Dans cette comparaison intra-individuelle, 12,5% des patients (n=24) n'ont pas déclaré de saignement nécessitant un traitement lors de leur prophylaxie antérieure par BPA (**Figure 18**), 16,7% ont déclaré entre 1 et 3 saignements traités et 70,8% ont déclaré au moins 4 saignements traités. Lors de la prophylaxie par Hemlibra®, 62,5% des patients n'ont présenté aucun saignement traité, 25% ont présenté entre 1 et 3 saignements traités et 12,5% ont déclaré au moins 4 saignements traités.

En définitive, la majorité des patients (62,5%) sous prophylaxie par Hemlibra® n'a présenté aucun saignement nécessitant un traitement alors que la majorité des patients sous prophylaxie antérieure (70,8%) par agents by-passant a déclaré 4 saignements traités ou plus.

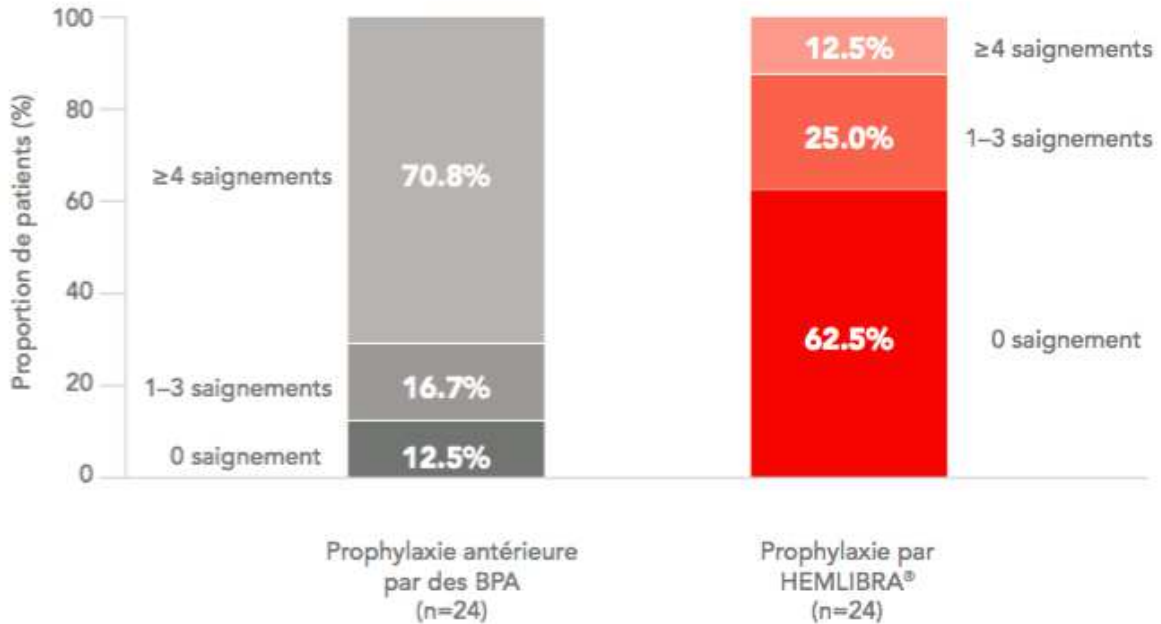


Figure 18 : Comparaison de l'impact de la prophylaxie par Hemlibra® et de la prophylaxie antérieure par BPA sur les saignements traités (45)

La deuxième étude comparative intra-individuelle concernait les patients sous prophylaxie par Hemlibra® pendant au moins 24 semaines (bras A) et ceux traités à la demande par BPA pendant au moins 12 semaines au cours de l'étude observationnelle. Les patients ont rapporté un taux de saignement annuel inférieur sous Hemlibra® par rapport à un traitement antérieur à la demande par BPA concernant les saignements de toute nature (4,1 vs 37,7) et les saignements traités (1,7 vs 21,6) (43). De plus, 8,3% des patients précédemment traités par des agents by-passant à la demande n'ont présenté aucun saignement traité (**Figure 19**), 25% ont présenté 1 à 3 saignements traités et 66,7% ont déclaré au moins 4 saignements traités. A l'inverse, 66,7% des patients sous prophylaxie par Hemlibra® n'ont déclaré aucun saignement nécessitant un traitement, 29,2% ont déclaré entre 1 et 3 saignements traités et 4,1% ont déclaré au moins 4 saignements traités. En résumé, la même proportion de patients (66,7%) n'a présenté aucun saignement nécessitant un traitement sous prophylaxie par Hemlibra® et a déclaré 4 saignements traités sous traitement antérieur à la demande par agents by-passant.

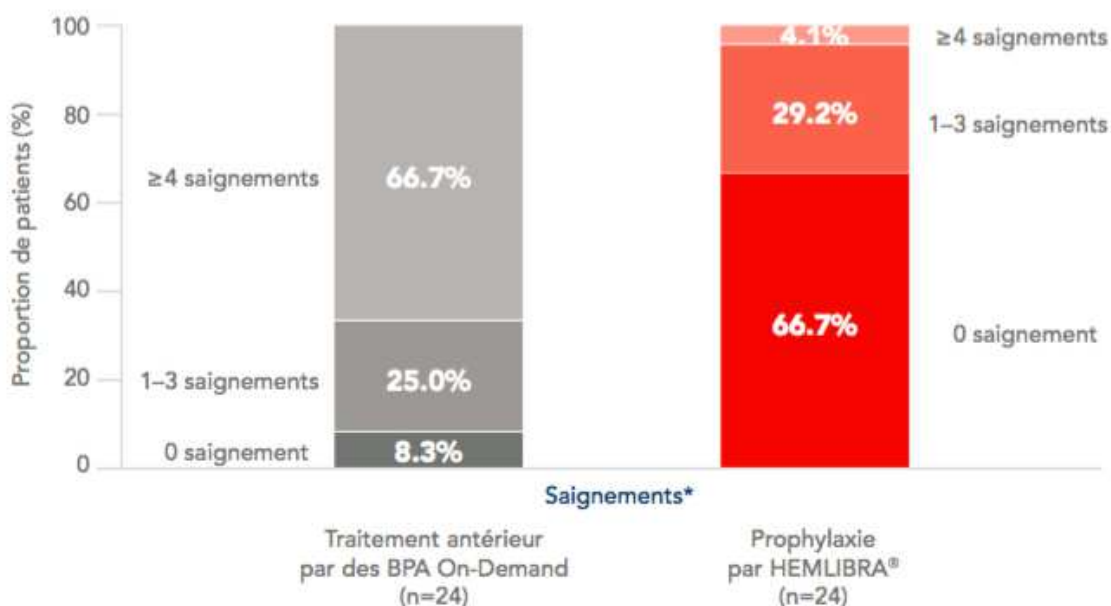


Figure 19 : Comparaison de l'impact de la prophylaxie par Hemlibra® et du traitement antérieur par BPA à la demande sur les saignements traités (45)

En conclusion, les résultats l'étude HAVEN 1 montrent une efficacité supérieure du traitement prophylactique par Hemlibra® par rapport au traitement prophylactique et à la demande par agents by-passant sur les saignements.

3.4.2 HAVEN 2

HAVEN 2 est une étude simple bras, en ouvert, chez des hémophiles de type A âgés de moins de 12 ans ou de 12 à 17 ans avec inhibiteur anti-FVIII. L'étude a débuté le 22 juillet 2016 et elle est toujours en cours. 60 enfants ont été inclus dans l'étude au gel des données le 8 mai 2017 et 19 d'entre eux avaient participé à l'étude observationnelle BH29768. (43)

Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique d'emicizumab administré en prophylaxie au long cours par voie sous-cutanée chez les patients hémophiles A avec inhibiteur, traités au préalable par agents by-passant à la demande ou en prophylaxie.

Les patients inclus dans l'étude sont des enfants âgés de moins de 12 ans atteints d'hémophilie A avec un pic historique d'inhibiteur (titre ≥ 5 UB) et pesant plus de 3 kg lors du consentement.

Certains patients âgés de 12 à 17 ans et pesant moins de 40 kg ainsi que des enfants de moins de 2 ans pouvaient également être inclus s'ils respectaient les autres critères d'inclusion. L'ensemble des patients devait bénéficier d'un traitement à la demande ou prophylactique par BPA à l'inclusion de l'étude. Pour inclure les enfants de plus de 2 ans, ils devaient présenter un taux de saignement annuel supérieur ou égal à 6 sous traitement à la demande par BPA ou présenter un contrôle inadéquat du saignement ou un accès veineux central impossible sous prophylaxie par BPA. L'investigateur devait estimer que le besoin médical était très insuffisamment couvert afin d'inclure les patients âgés de moins de 2 ans.

N'étaient pas inclus au protocole, les patients sous ITI ou prophylaxie par FVIII en cours ou prévue lors de l'étude. Contrairement à l'étude HAVEN 1, les patients en attente d'ITI étaient éligibles. Lors d'un échec d'ITI, une période de 72h était nécessaire avant l'administration d'Hemlibra®. En cas de traitement en cours ou prévu dans les 12 mois suivants pour une maladie thromboembolique ou de chirurgie programmée, ainsi qu'en cas de haut risque de MAT (d'après l'amendement au protocole), les patients n'étaient pas inclus dans l'étude clinique.

L'étude consistait en une injection hebdomadaire d'emicizumab suivie d'une analyse finale de l'efficacité au terme des 52 semaines. La prophylaxie par Hemlibra® commence par l'injection d'une dose de charge de 3mg/kg par semaine pendant un mois puis d'une dose d'entretien de 1.5mg/kg les semaines suivantes. Les traitements concomitants par agents by-passant étaient interdits sauf en cas de traitement intermittent des saignements ou de prévention de courte durée (ex : chirurgie). Des analyses intermédiaires ont été effectuées le 28 octobre 2016 (suivi à 12 semaines) et le 8 mai 2017 (suivi à 38 semaines).

Avant l'inclusion, près de ¾ des patients suivaient une prophylaxie, essentiellement par BPA et avaient reçu un protocole d'ITI. Le nombre moyen de saignements dans les 24 semaines précédant l'étude était de 11,4. 70% des patients avaient au moins une articulation cible au début de l'étude. (43) (39)

L'efficacité d'Hemlibra® a été évaluée chez les patients traités pendant au moins 12 semaines à la même dose, soit 23 enfants âgés de 2 à 12 ans (**Tableau VI**). 87% des patients n'ont présenté aucun saignement traité. 34,8% des patients déclarent n'avoir présenté aucun saignement de tout type. La proportion de patients n'ayant présenté aucun saignement spontané traité et de saignements articulaires traités est dans les deux cas de 95,7%. Concernant les articulations cibles, aucun saignement n'a nécessité de traitement.

Tableau VI : Résultats de la prophylaxie par Hemlibra® chez des enfants de 2 à 12 ans (39)

Critère	1,5 mg/kg HEMLIBRA hebdomadaire		
	^a ABR* (IC à 95 %)	^a ABR médian (EQ)	% 0 saignement (IC à 95 %)
^b n=	23	23	23
Saignements traités	0,2 (0,06; 0,62)	0,0 (0,00; 0,00)	87,0 (66,4; 97,2)
Tout type de saignements	2,9 (1,75; 4,94)	1,5 (0,00; 4,53)	34,8 (16,4; 57,3)
Saignements spontanés traités	0,1 (0,001; 0,47)	0,0 (0,00; 0,00)	95,7 (78,1; 99,9)
Saignements articulaires traités	0,1 (0,001; 0,47)	0,0 (0,00; 0,00)	95,7 (78,1; 99,9)
Saignements traités dans les articulations cibles	^c Évaluation impossible	0,0 (0,00; 0,00)	100,0 (85,2; 100,0)

^a Calcul avec le modèle RBN (régression binomiale négative).
^b Données d'efficacité de patients traités âgés de \geq 12 ans, ayant participé à l'étude BH29992 pendant 12 semaines au minimum (n = 23), étant donné que l'étude devait porter principalement sur l'effet du traitement par rapport à l'âge.
^c Aucun traitement de saignements dans les articulations cibles n'a été indiqué.
^d ABR calculé.

L'étude prévoyait également des comparaisons intra-individuelles pour les 19 patients issus de l'étude observationnelle. 13 patients ont reçu ensuite Hemlibra® au moins 12 semaines dans HAVEN 2 (**Tableau VII**). A la date de l'analyse intermédiaire, l'ABR moyen pour les saignements traités était de 0,2 dans HAVEN 2 (sous prophylaxie par Hemlibra®) contre 17,2 dans l'étude observationnelle (BPA en prophylaxie pour 12 patients et à la demande pour 1 patient). Ces résultats suggèrent une diminution de 99% du taux annualisé d'hémorragie par rapport au traitement antérieur par BPA. De même, 84,6% des patients ayant reçu une prophylaxie par Hemlibra® n'ont pas évoqué de saignement contre 7,7% chez les patients précédemment traités par agent by-passant.

Concernant les enfants de moins de 2 ans, il y a peu de données disponibles. A la date de l'analyse intermédiaire, 5 patients de moins de 2 ans avaient été inclus dont 4 traités au moins 12 semaines. Aucun saignement n'avait été rapporté sur cette période. (43) (39)

Tableau VII : Comparaison de l'impact d'un traitement antérieur par BPA à la demande et de la prophylaxie par Hemlibra® sur les saignements traités (39)

Critère	Traitement précédant avec des agents by-passants	1,5 mg/kg Hemlibra hebdomadaire
	n=13	n=13
Saignements traités		
ABR (IC à 95 %)	17,2 (12,38; 23,76)	0,2 (0,06; 0,76)
% de réduction RR (IC à 95 %)	99 % 0,01 (0,004; 0,044)	
% de patients avec 0 saignement (IC à 95 %)	7,7 (0,2; 36,0)	84,6 (54,6; 98,1)
ABR médian (EQ)	14,3 (11,02; 24,35)	0,0 (0,00; 0,00)
<p><i>Risque relatif et intervalle de confiance provenant du modèle RBN (régression binomiale négative). Données de comparaison intra-patient provenant de l'étude non-interventionnelle (ENI) BH29768. L'étude comptait seulement des patients < 12 ans ayant participé à l'étude ENI BH29768 et au minimum pendant 12 semaines à l'étude BH29992. Saignements traités: saignements traités par des agents by-passants. Saignements: Définitions basées sur les critères de l'ISTH. ABR = Taux de saignements annualisé; IC = intervalle de confiance; RR = risque relatif. Remarque: traitement prophylactique préalable par des agents by-passants pour 12 patients; traitement épisodique préalable pour 1 patient.</i></p>		

Les résultats des études HAVEN 1 et HAVEN 2 sont tout de même à nuancer. Le choix du taux de saignement traité comme critère principal de jugement de l'efficacité du traitement est pertinent mais son évaluation comporte une part de subjectivité. En effet, il est impossible de valider scientifiquement tous les saignements d'un patient hémophile, ce qui sous-entend des résultats probablement optimistes. Chez l'adulte notamment, les saignements déclarés par le patient peuvent être confondus avec une poussée d'arthrose. (46)

Dans un second temps, la comparaison entre la prophylaxie par Hemlibra® et le traitement par agent by-passant (à la demande ou prophylactique) est effectuée de façon indirecte, c'est-à-dire à partir des données précédemment collectées lors de l'étude observationnelle BH29768 dans la pratique courante. Une interrogation demeure sur les conditions de cette étude. L'observance des patients sous prophylaxie par Feiba® a d'ailleurs été analysée, elle met en évidence une mauvaise observance au traitement. Cette différence d'observance entre l'étude HAVEN et l'étude BH29768 pourrait alors surestimer l'efficacité de la prophylaxie par Hemlibra®. De plus, les comparaisons n'ont pas différencié les agents by-passant Feiba® et Novoseven® alors que la question d'une efficacité supérieure d'un BPA par rapport à l'autre se pose. (43)

3.5 Qualité de vie

La qualité de vie évalue les répercussions de la maladie et de son traitement sur la perception de bien-être du patient. Depuis quelques années, l'évaluation de la qualité de vie fait partie intégrante de la prise en charge des patients hémophiles dans leur globalité. C'est un concept difficile à mesurer car il est subjectif et soumis à l'influence de multiples facteurs. D'un individu à l'autre, la maladie est vécue de manière différente sur le plan psychologique, physique et social.

Dans l'étude HAVEN 1, 3 questionnaires étaient complétés toutes les 4 semaines à partir de la première semaine de l'étude afin d'évaluer la qualité de vie des patients. 2 questionnaires étaient spécifiques à l'hémophilie : Haem-A-QoL pour les adultes et Haem-A-QoL SF pour les adolescents de 12 à 17 ans. Le troisième était un questionnaire générique (EQ-5D-5L), c'est-à-dire destiné à la population générale sans pathologie particulière.

Pour les adultes, le questionnaire Haem-A-QoL portait sur la santé physique, la perception de soi, l'impression de bien-être, les sports et loisirs, le travail, l'adaptation à la maladie, le traitement en lui-même, l'avenir, la planification familiale, la vie de couple et la sexualité.

Le taux de remplissage du questionnaire pendant l'étude a été de 94,1% pour le bras concernant la prophylaxie Hemlibra® (bras A) et 91% dans le bras traitement à la demande par agents by-passant (bras B). Le seuil de pertinence était fixé à 7 points pour le score global et de 10 points pour la santé physique sur une échelle de 0 à 100. Le score le plus bas correspondait à la meilleure qualité de vie.

A l'inclusion, les scores du questionnaire Haem-A-QoL étaient très proches. Concernant le score total : 41,1 pour la prophylaxie par Hemlibra® contre 44,6 pour le traitement BPA à la demande. Dans le domaine de la santé physique, le score était de 52,4 pour le bras A et 57,2 pour le bras B. C'est à la 24ème semaine que l'écart s'est creusé. Le score total était de 43,2 pour le bras B et 29,2 pour le bras A (**Tableau VIII**). Le score concernant la santé physique était de 32,6 pour le bras A et 54,2 pour le bras B. Les résultats suggèrent donc que les patients sous traitement prophylactique par Hemlibra® ont une meilleure qualité de vie que ceux traités à la demande par agents by-passant à 24 semaines. (43) (39)

Tableau VIII : Scores du questionnaire Haem-A-QoL chez l'adulte dans le bras A et B après 24 semaines de traitement (39)

Scores au questionnaire Haem-A-QoL après 24 semaines	Groupe B : agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII de façon épisodique (au besoin) (n = 16)	Groupe A : 1,5 mg/kg de Hemlibra par semaine (n = 31)
Score total		
n	14 ^a	25 ^a
Moyenne ajustée	43,2	29,2
Différence des moyennes ajustées (IC à 95 %)	14,0 (5,6, 22,5)	
Valeur <i>p</i>	0,0019	
Santé physique		
N	14	25
Moyenne ajustée	54,2	32,6
Différence des moyennes ajustées (IC à 95 %)	21,6 (7,9, 35,2)	
Valeur <i>p</i>	0,0029	
Groupe B : comprend la période sans prophylaxie seulement. Patients exposés à l'émicizumab en commençant par une dose de charge de 3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines Un score plus faible indique une meilleure qualité de vie liée à la santé. Différence cliniquement significative : score total : 7 points; santé physique : 10 points * Seuls les patients âgés de ≥ 18 ans ont rempli le questionnaire Haem-A-QoL.		

Les résultats du questionnaire Haem-A-QoL SF pour les adolescents âgés de 12 à 17 ans n'étaient pas exploitables en raison du très faible échantillon de patients évaluables (3 patients dans le bras A et 2 dans le bras B).

Le questionnaire générique EQ-5D-5L était complété toutes les 4 semaines ainsi qu'au moment de chaque saignement. Les critères évalués étaient le score de l'échelle visuelle analogique (EVA) qui évaluait de 0 à 100 l'état de santé général et le score de l'index d'utilité déterminé à partir de 5 échelles (mobilité, autonomie, activités courantes, douleurs/gêne, anxiété/dépression). A l'inverse de Haem-A-QoL, un score élevé révèle un bon état de santé. Les questionnaires ont été remplis par 82% des patients du bras A et 89% du bras B à 24 semaines de traitement. 49% des patients du bras Hemlibra® ont rapporté une amélioration du score EVA par rapport à l'inclusion contre 16,7% dans le groupe traité à la demande par BPA. Une amélioration du score d'index d'utilité a été rapporté chez 43% des patients sous prophylaxie Hemlibra® et 16,7% dans le groupe BPA. (43) (39)

Lors des 24 semaines de traitement, 7 patients n'ont pas été absent au travail sur les 11 sous prophylaxie Hemlibra® alors que les 7 patients sous traitement à la demande par BPA ont été absent au moins un jour. De même, le bras A a enregistré un nombre moyen de 1,9 jours d'hospitalisation contre 4,2 jours dans le bras B.

Dans HAVEN 2, la qualité de vie a été évaluée chez les enfants de moins de 12 ans. Les aidants ont complété tous les 3 mois à partir du début de l'étude deux questionnaires : Inhib-QoL spécifique à l'hémophilie avec inhibiteur et Haemo-QoL-SF, comme précédemment, orienté pour les enfants de plus de 8 ans.

Le questionnaire InhibQoL permettait d'évaluer l'état fonctionnel de l'enfant en prenant compte de sa santé physique et du poids de son traitement sur une échelle de 0 à 100. Un deuxième volet, questionnait l'aidant sur sa perception de la maladie de l'enfant. Plus le score est bas, meilleure est la qualité de vie. L'analyse a porté sur 20 patients pour lesquels les données étaient disponibles à l'inclusion de l'étude et au moment de l'analyse. A la 13^{ème} semaine de traitement prophylactique par Hemlibra®, un score moyen de 3,6 a été enregistré contre 37,2 à l'inclusion concernant la santé physique. Le traitement inscrit un score moyen de 32,8 à l'inclusion contre 11,4 à la 13^{ème} semaine. Enfin un score moyen total de 42,2 à l'inclusion a été enregistré et une nette diminution à la 13^{ème} semaine avec un score de 19,9. Pour les autres critères évalués, la variation entre l'inclusion et la S13 a été comprise entre -7,8 pour la perception de leur état et -25,6 pour la vie de famille.

Le questionnaire Haem-A-QoL SF destinés aux patients âgés de 8 à 12 ans évoquait la santé physique du patient, la perception de soi, l'impression de bien-être, le sport et l'école, les amis, le rapport aux autres, l'adaptation à l'hémophilie et le traitement en lui-même. Chez les 9 patients concernés, les taux de remplissage étaient de 81,8% à l'inclusion puis de 100% à la 13^{ème} semaine. Pour le score total, une diminution moyenne de -6,9 points a été observé entre l'inclusion et la semaine 13. La santé physique a vu son score diminuer en moyenne de -13,2 points.

Les résultats sur l'ensemble des questionnaires suggèrent une nette amélioration de la qualité de vie chez les enfants bénéficiant du traitement prophylactique par Hemlibra®. Cependant, le caractère subjectif des questionnaires portant sur la qualité de vie ne permet pas de formellement le démontrer. (43) (39)

3.6 Tolérance

3.6.1 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez plus de 10% des patients ayant reçu au moins une injection de Hemlibra® sont des réactions au site d'injection (érythème, prurit et douleurs) et des céphalées. Les diarrhées, les myalgies, les arthralgies et les pyrexies sont également fréquentes. Plus exceptionnels, les thromboses du sinus caverneux, les thrombophlébites superficielles et les nécroses cutanées peuvent apparaître. (41) (33)

3.6.2 Évènements importants

Lors des études cliniques, trois cas de micro-angiopathies thrombotiques (MAT) sont survenus après le traitement concomitant par Feiba® à la dose cumulée moyenne supérieure à 100 unités/kg/24h administrés pendant 24 heures ou plus. Les patients ont présenté une thrombocytopénie, une anémie hémolytique microangiopathique et une insuffisance rénale aiguë. Dans la semaine suivant l'arrêt de Feiba® et Hemlibra®, des signes d'amélioration de la MAT ont été observés. Une fois celle-ci résolue, le patient a pu reprendre sa prophylaxie par Hemlibra® en toute sécurité. Par précaution, une attention particulière est portée lors du traitement des patients à haut risque de MAT (patients ayant des antécédents médicaux ou familiaux de MAT) ou chez les patients suivant un traitement à risque de développement de MAT (ex : ciclosporine, quinine, tacrolimus). (41) (43)

Deux évènements thromboemboliques graves ont également été rapporté lors du traitement concomitant par Feiba® et Hemlibra® : une thrombophlébite superficielle associée à une nécrose cutanée qui a nécessité un arrêt définitif du traitement et une thrombose du sinus caverneux, qui après résolution, a permis au patient de reprendre le traitement.

Dans ce contexte, des recommandations ont été établies en cas d'utilisation d'agents by-passants chez des patients sous traitement prophylactique par Hemlibra®. Tout d'abord, le traitement par agents by-passant doit être interrompu la veille de l'instauration du traitement par Hemlibra®. Si l'utilisation d'agent by-passant est nécessaire, il est préférable de recourir au Novoseven® étant donné qu'aucun cas de MAT ou d'événement thrombotique n'a été constaté lors de son utilisation concomitante avec Hemlibra®. L'utilisation de Feiba® doit être écartée, sauf si aucune autre alternative thérapeutique n'est disponible. (33) (41)

En fonction de l'état clinique du patient ainsi que la localisation et la sévérité du saignement, le médecin détermine la posologie d'agent by-passant à administrer. La dose d'agent by-passant peut être inférieure à celle prescrite seul étant donné qu'Hemlibra® augmente la capacité de coagulation du patient. En cas de recours à Feiba® chez un patient sous prophylaxie par Hemlibra®, la posologie initiale maximale est de 50UI/kg et la dose journalière totale ne doit pas excéder 100 U/kg. Une surveillance biologique (fonction rénale et numération plaquettaire) étroite est indispensable, de même qu'une évaluation de la thrombose. Compte tenu de la demi-vie prolongée d'Hemlibra®, les recommandations doivent être poursuivies au moins 6 mois après l'arrêt de la prophylaxie. (33)

Une autre mise en garde concerne la perturbation des examens biologiques de coagulation par Hemlibra® (**Tableau IX**). En effet, emicizumab affecte les examens de laboratoire basés sur la voie intrinsèque de la coagulation tels que le temps de céphaline activé (TCA) et le temps de coagulation activé. Contrairement au FVIII activé en FVIIIa par la thrombine, emicizumab ne nécessite pas d'activation pour son activité de cofacteur. Par conséquent, le temps de coagulation est raccourci en présence d'emicizumab et interfère ainsi avec les dosages de facteurs de coagulation basés sur le TCA tels que les dosages de l'activité du FVIII en un temps (méthode chronométrique). De ce fait, le TCA très raccourci et l'activité rapportée du FVIII probablement surestimée ne reflètent pas l'effet hémostatique réel *in vivo* mais fournissent une indication relative de l'effet pro-coagulant d'Hemlibra®. (41) (33) (47)

De plus, emicizumab interfère dans les dosages chromogéniques du FVIII (mesure de l'activité du FVIII) utilisant des réactifs d'origine humaine. En revanche, les tests utilisant des facteurs de coagulation d'origine bovine sont insensibles à emicizumab et peuvent être utilisés pour surveiller les paramètres de la coagulation lors du traitement. De même, pour titrer un inhibiteur anti-FVIII, c'est la méthode Bethesda chromogénique utilisant des réactifs d'origine bovine qui est recommandée. Emicizumab étant actif en présence d'un inhibiteur anti-FVIII, il entraîne un résultat faussement négatif dans les tests utilisant la méthode Bethesda basée sur le dosage chronométrique du FVIII. (47)

Tableau IX : Tests dont les résultats sont modifiés ou non par Hemlibra® (47)

Tests dont les résultats sont modifiés par Hemlibra®	Tests dont les résultats ne sont pas modifiés par Hemlibra®
<ul style="list-style-type: none"> • Temps de céphaline activé • Recherche et titrage de l'inhibiteur anti-FVIII par la méthode Bethesda (mesure FVIII :C en un temps) • Dosages chronométriques des facteurs de coagulation en un temps basé sur le TCA • Résistance à la protéine C activée basée sur le TCA • Temps de coagulation activé 	<ul style="list-style-type: none"> • Temps de thrombine • Recherche et titrage de l'inhibiteur anti-FVIII par le méthode Bethesda chromogénique utilisant un réactif d'origine bovine • Dosages chronométriques des facteurs de coagulation en un temps basé sur le taux de prothrombine • Dosages chromogéniques d'un seul facteur (autre que FVIII) • Dosages immunologiques • Analyse moléculaire des facteurs de coagulation

3.7 Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge d'une hémophilie de type A ayant développé un inhibiteur est complexe et diffère selon les patients. Elle repose essentiellement sur l'induction de tolérance immune afin d'éradiquer l'inhibiteur ou sur les agents by-passant pour traiter ou prévenir les saignements. Le choix entre ces stratégies s'effectue au cas par cas par le médecin spécialiste et dépend, entre autres, du type d'inhibiteur développé par le patient. Chez les patients dits « forts répondeurs », les anticorps anti-FVIII n'ont presque aucune chance de disparaître, ce qui constitue un réel impact délétère sur la prise en charge, la morbidité et la qualité de vie du patient hémophile.

L'induction de tolérance immune constitue le traitement de 1^{ère} intention des patients hémophiles de type A ayant développé un inhibiteur. Les chances de réussite sont très aléatoires et dépendent de nombreux facteurs tels que l'âge et le titre de l'inhibiteur au moment de l'induction. Il n'existe pas de moyen fiable pour prédire formellement le succès ou l'échec d'une induction de tolérance immune. (46)

Ce traitement très lourd est difficilement vécu par les enfants qui nécessitent souvent la pose d'une voie veineuse centrale associée à un risque infectieux non négligeable. De plus, les patients restent exposés aux saignements tant que l'ITI ne fonctionne pas et les dégâts articulaires occasionnés sont malheureusement irréversibles. (46)

L'injection d'agents by-passant par voie intraveineuse 3 à 7 fois par semaine pour traiter ou prévenir les saignements, intervient de façon concomitante à l'ITI ou en cas d'échec, de rechute ou d'inéligibilité. Cette option est réservée aux patients présentant de nombreux épisodes hémorragiques spontanés susceptibles de remettre en cause leur pronostic fonctionnel. Le complexe prothrombique activé Feiba® est utilisé chez les patients « fort répondeurs » et le concentré de facteur de coagulation VII activé Novoseven® dans le cadre d'une RTU s'il n'y a pas d'alternatives. Les injections intraveineuses pluri-hebdomadaires voire quotidiennes liées à l'induction de tolérance immune ou aux agents by-passant incarnent un fardeau pour les patients hémophiles A avec inhibiteur.

Dans ce contexte, Hemlibra® représente une alternative aux agents by-passant et à l'induction de tolérance immune dans la population de fort répondeur, notamment en cas d'échec ou d'inéligibilité à l'ITI. Cet anticorps monoclonal bispécifique n'ayant aucune homologie avec le FVIII, n'induit pas la formation d'anticorps anti-FVIII et la présence d'inhibiteur n'affecte pas son mode d'action. Depuis le 23 février 2018, Hemlibra® possède une AMM dans le traitement prophylactique de première intention pour les patients atteints d'hémophilie A congénitale ayant développé un inhibiteur de type fort répondeur. En effet, les études HAVEN 1 et 2 ont suggéré une efficacité supérieure de Hemlibra® par rapport aux agents by-passant dans la prévention au long cours des saignements. Lors de ces études cliniques de phase III, une grande majorité des patients sous prophylaxie par Hemlibra® n'a présenté aucun saignement nécessitant un traitement en comparaison à un traitement par BPA (à la demande ou en prophylaxie). (43)

Au-delà de son efficacité prophylactique, le principal intérêt de ce nouveau médicament repose sur ses modalités d'administration, moins contraignantes que les autres alternatives. La voie d'injection sous-cutanée ainsi que la fréquence d'administration réduite à une injection par semaine auront un impact significatif sur la réduction de la charge thérapeutique des patients. Ainsi, les bénéfices attendus sont une nette amélioration de la qualité de vie des patients hémophiles ayant développé un inhibiteur ainsi qu'une meilleure observance du traitement.

Hemlibra® s'adressera essentiellement à la population pédiatrique atteinte d'hémophilie sévère ayant développé un inhibiteur de type fort répondeur et aux patients présentant de nombreux épisodes hémorragiques. D'après les données du réseau FranceCoag, on estimerait la proportion de patients avec inhibiteur dans la population des hémophiles A à environ 3,5%. 210 patients présentaient un inhibiteur sur les 5997 hémophiles suivis en février 2018. Il est cependant difficile de connaître la proportion de patients avec inhibiteur de type « fort répondeur ». L'intérêt d'une prophylaxie par Hemlibra® chez le patient hémophile adulte est moins tranché étant donné qu'il est le plus souvent traité « à la demande » lors d'un épisode hémorragique. (43) (3)

3.8 Impact budgétaire

La prise en charge de l'hémophilie nécessite le recours à des facteurs antihémophiliques (FAH) très onéreux. Une étude rétrospective a été menée entre 2014 et 2015 à l'hôpital Cochin sur les patients hémophiles hospitalisés ayant reçu au moins une injection de FAH (au total 51 patients et 68 hospitalisations). Cette étude avait pour but d'évaluer le coût des traitements chez les patients hémophiles hospitalisés. A l'évidence, les dépenses liées aux facteurs antihémophiliques varient en fonction du motif d'hospitalisation, de la sévérité de l'hémophilie et de la durée du séjour. La répétition des hémarthroses au niveau des articulations cibles entraîne une destruction progressive du cartilage et de l'os, responsable de douleurs chroniques voire de handicap. Les motifs d'hospitalisation les plus fréquents sont donc les chirurgies majeures avec notamment l'arthroplastie du genou et de la hanche, les chirurgies mineures (ex : synoviorthèse, infiltration) et la rééducation. Nécessitant des posologies de FAH élevées ainsi que des séjours à l'hôpital prolongés, les chirurgies majeures et la rééducation représentent les motifs d'hospitalisation les plus coûteux. (48)

Chez les 38 patients hémophiles de type A, la durée médiane de séjour était de 6 jours et pouvait aller de 1 à 46 jours. Les facteurs antihémophiliques représentent la part la plus importante du coût global d'hospitalisation d'un patient hémophile de type A (66%). Pour les hémophiles sévères et ceux ayant développé un inhibiteur, cette part est supérieure et s'élève respectivement à 71% et 75%. La part élevée des FAH dans le coût d'hospitalisation des patients avec inhibiteur s'explique par le coût très élevé des agents by-passant Feiba® et Novoseven®. Les coûts médians de FAH par hospitalisation s'élèvent à 14 335 € chez les hémophiles de type A avec des coûts extrêmes de 1470€ à 282 432 €. Le coût médian double dans le cas d'une hémophilie sévère atteignant 28 670 €. Lors de la survenue de la complication majeure de l'hémophile à savoir le développement d'un inhibiteur, le coût médian des FAH atteint 31 282 €. (48)

L'apparition d'anticorps anti-FVIII a un réel impact délétère sur la prise en charge et la qualité de vie du patient hémophile et s'avère également un fardeau économique compte tenu du coût très élevé des agents by-passant. La Haute Autorité de Santé a publié en octobre 2018, l'avis d'efficacité de la prophylaxie par Hemlibra® dans la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients hémophiles A ayant développé un inhibiteur anti-FVIII. Il apparaît que l'efficacité d'emicizumab varie en fonction de l'âge d'initiation du traitement. (49)

Chez les patients ayant développé un inhibiteur, plus particulièrement chez les enfants, la stratégie la plus utilisée est la prophylaxie par agents by-passant. Concernant la tranche d'âge de 0 à 11 ans, le bénéfice de la prophylaxie par agents by-passant est estimé à 2,6 QALYs (année de vie pondérée par la qualité) pour un coût de 1 504 050 € sur une durée de 5 ans, soit 300 810 € par an (**Tableau X**). Ce coût total double pratiquement (x1.9) pour les patients âgés de 12 à 17 ans et s'élève à 2 987 378 €, soit 597 475 € par an. (49)

Tableau X : Coûts totaux et QALYs des traitements par emicizumab et agents by-passant (ABP) chez l'hémophile avec inhibiteur en fonction de la classe d'âge (49)

	Emicizumab	ABP
Classe d'âge des 0-11 ans		
Coût totaux	1 210 182 €	1 504 050 €
QALYs	3,5	2,6
Classe d'âge des 12-17 ans		
Coût totaux	2 776 857 €	2 987 378 €
QALYs	3,5	2,6

Sur cette même période de simulation, le bénéfice de la prophylaxie par Hemlibra® est estimé à 3,5 QALYs pour un coût total de 1 210 182 € chez les enfants 0 à 11 ans. Le coût est plus que doublé (x2.3) chez les enfants âgés de 12 à 17 ans et s'élève à 2 776 857€.

Par conséquent, la prophylaxie par Hemlibra® est plus efficace et moins coûteuse que le traitement prophylactique par agents by-passant chez les patients de moins de 18 ans. Sur une durée de 5 ans, la probabilité du traitement par emicizumab d'être coût-efficace est de 100% chez les moins de 12 ans pour des dispositions à payer allant jusqu'à 100 000€/QALY et de 90% chez adolescents de 12 à 17 ans pour des dispositions à payer jusqu'à 200 000€/QALY. (49)

Chez l'adulte, la question d'une prophylaxie est plus discutée étant donné que la majorité des patients sont traités « à la demande ». La probabilité d'Hemlibra® d'être coût-efficace atteint un plateau d'environ 70% à partir d'une disposition à payer de 400 000 €/QALY.

Sur une durée de 5 ans, le bénéfice estimé d'emicizumab chez l'adulte est supérieur à celui des agents by-passant : 3,2 QALYs pour un coût total de 3 M€ contre 2,4 QALYs pour un coût total de 3,2M€ (**Tableau XI**). Le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) estime la quantité de ressources que le produit implique de mobiliser pour gagner une unité de santé supplémentaire (QALY). Le RDCR est de 189 860€/QALY pour le traitement par agents by-passant chez l'adulte. Les coûts totaux sont plus élevés chez l'adulte que chez l'enfant étant donné que les dosages des traitements par BPA ou emicizumab sont corrélés au poids du patient. (49)

Tableau XI : Coût totaux et QALYs des traitements par emicizumab et agents by-passant chez l'adulte hémophile A avec inhibiteur anti-FVIII (49)

	Emicizumab	ABP
Coût totaux	3 194 653 €	3 029 239 €
QALYs	3,2	2,4
RDCR (€/QALY)		189 860 €

Le coût annuel des traitements prophylactiques par ABP s'élève à 39 millions d'euros (M€) et celui de la prise en charge des saignements à 45M€. Ainsi, le coût d'un traitement par agents by-passant dans sa globalité, toutes classes d'âge confondues, est de 85M€ par an.

Selon les hypothèses de l'industriel, la prise en charge de Hemlibra® chez les patients pour lesquels une ITI n'est pas envisagée ou a été inefficace permettra une économie sur les dépenses de l'assurance maladie de l'ordre de 47,5M€ cumulés sur 5 ans toutes classes d'âge confondues. L'arrivée d'emicizumab dans le traitement prophylactique de l'hémophilie sera associée à un coût de 60M€ mais permettra, en contrepartie, une économie de 106 M€ liée au traitement des saignements par les BPA ainsi qu'une économie de 1,4 M€ dans la prise en charge des événements indésirables et des hospitalisations. Les patients en attente d'une ITI n'étant pas pris en compte, cette estimation ne quantifie pas l'ensemble de la population ciblée par l'AMM de Hemlibra®. (49)

3.9 Limites du traitement

L'arrivée sur le marché d'un médicament efficace apportant une nette amélioration de la qualité de vie des hémophiles A avec inhibiteur était très attendue. En dépit d'une efficacité significative dans les études cliniques, Hemlibra® comporte tout de même des limites. Cet anticorps est capable de prévenir la plupart des saignements mais son action atteint un plateau maximal insuffisant pour traiter un accident hémorragique (50). En effet, son action n'étant pas immédiate, il ne peut pas être utilisé pour un traitement « à la demande » lors d'un saignement aigu. Or, ces événements imprévisibles peuvent survenir fréquemment et pourraient s'avérer complexes à prendre en charge s'ils se produisaient à distance d'un centre de référence (46). Le patient aurait alors nécessairement recours aux agents by-passant, l'inhibiteur anti-FVIII étant toujours présent.

Des études cliniques ont révélé un risque de survenue d'évènements thromboemboliques et de microangiopathies thrombotiques lors de l'utilisation concomitante d'Hemlibra® et du concentré de facteurs du complexe prothrombique Feiba®. L'éducation thérapeutique du patient sera alors primordiale afin de connaître la démarche à suivre en cas d'accident hémorragique sous traitement prophylactique par Hemlibra®. En effet, si cet événement imprévisible se produit, le patient doit impérativement contacter son centre de référence. Le médecin déterminera la dose et la durée du traitement par agents by-passants en fonction de la sévérité et de la localisation du saignement ainsi que de l'état clinique du patient. Par précaution, l'agent by-passant Novoseven® doit être préférentiellement utilisé. Cependant, lorsqu'il n'y a pas d'autres alternatives à Feiba®, des recommandations précises d'utilisation et de surveillance biologique ont été établies afin de sécuriser son emploi. (50)

Les hémophiles A traités par Hemlibra® peuvent également nécessiter une chirurgie en urgence impliquant éventuellement le recours à un traitement hémostatique complémentaire. La sécurité et l'efficacité d'Hemlibra® lors des chirurgies étant peu documentées, la filière des maladies hémorragiques constitutionnelles (MHEMO) en collaboration avec le Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GIHP) a récemment émis des propositions de prise en charge des hémophiles avec inhibiteur sous traitement par Hemlibra®. Le traitement hémostatique complémentaire dépend de la nature et de la sévérité du saignement, de la localisation et des circonstances de survenue. Trois niveaux de traitement ont été proposés. En cas de chirurgie mineure, l'acide tranexamique peut suffire à cesser le saignement. En revanche l'utilisation de Novoseven® est nécessaire en pré-opératoire ainsi qu'en post-opératoire. (51)

Si Novoseven® est inefficace, le recours à des concentrés de FVIII peut être envisagé lorsque le titre d'anticorps anti-FVIII est inférieur à 5 UB/mL. Chez les patients forts répondeurs (titre > 5UB/mL), Feiba® peut être utilisé en dernier recours, à faible dose. (51)

Lors d'une prophylaxie par Hemlibra®, il existe également un risque d'erreur d'interprétation des tests de coagulation pouvant entraîner une prise en charge sous-optimale des patients présentant des épisodes hémorragiques, et dans le pire scénario, engager le pronostic vital des patients. En effet, Hemlibra® perturbe certains tests basés sur la voie intrinsèque de la coagulation. De ce fait, les examens habituellement utilisés en routine ne peuvent pas être utilisés pour surveiller l'activité d'emicizumab, ni pour doser le facteur de substitution ou le facteur anticoagulant, ni pour titrer les inhibiteurs anti-FVIII. Des recommandations ont donc été fournies par le laboratoire pour la réalisation et l'interprétation des tests de coagulation chez les patients traités par Hemlibra®. (47)

Un autre point suscite des questionnements quant à l'utilisation d'Hemlibra® à long terme. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) mentionne l'existence d'un risque de réponse immunitaire chez les patients traités par Hemlibra®. En effet, 2,1% des patients testés ont présenté des résultats positifs sur la formation d'anticorps anti-emicizumab non neutralisants. La réapparition d'épisodes hémorragiques chez un patient sous traitement prophylactique par Hemlibra®, doit faire suspecter le développement d'anticorps dirigés contre le médicament responsable d'une baisse de son efficacité. Seule une évaluation à plus long terme permettra de déterminer l'impact réel de cette réponse immunitaire. (41) (43)

Hemlibra® est un traitement innovant susceptible de bouleverser la prise en charge des hémophiles de type A ayant développé un inhibiteur anti-FVIII ainsi que leur quotidien. Cependant, les risques doivent être mis dans la balance des bénéfices attendus en fonction de la situation de chaque patient. Tous les patients ne trouveront pas un intérêt à ce traitement prophylactique par Hemlibra® à raison d'une injection sous-cutanée hebdomadaire. Certains patients saignent peu fréquemment et se satisfont d'un traitement « à la demande » par agent by-passant. (46)

Conclusion et perspectives

Hemlibra® est un anticorps monoclonal bispécifique qui reproduit dans une certaine mesure l'activité du FVIII. Le traitement prophylactique par Hemlibra® est une alternative aux agents by-passant et à l'induction de tolérance immune chez les patients ayant développé un inhibiteur de type « fort répondeur ». Il est le premier médicament nécessitant une seule injection sous-cutanée hebdomadaire pour la prophylaxie des épisodes hémorragiques. Contrairement au traitement de substitution, Hemlibra® n'induit pas l'apparition d'inhibiteurs du FVIII et il n'est pas neutralisé par ceux-ci. Les essais cliniques de phase III, HAVEN 1 et HAVEN 2 ont démontré une réduction significative des saignements chez les enfants, adolescents et adultes sous prophylaxie par Hemlibra® en comparaison au traitement « à la demande » ou prophylactique par agents by-passant. De plus, la majorité des patients n'a présenté aucun saignement nécessitant un traitement durant les études. Hemlibra® a présenté un bon profil de tolérance, les effets indésirables sont essentiellement liés à l'injection en elle-même. Hemlibra® pourrait apporter une réelle amélioration de la qualité de vie des patients ayant développé un inhibiteur anti-FVIII et permettrait de faire des économies sur les dépenses de l'assurance maladie en comparaison à un traitement par agents by-passant.

Cependant, la prophylaxie par Hemlibra® comporte tout de même quelques limites. Le traitement par Hemlibra® est uniquement prophylactique et ne permet pas la prise en charge d'accidents hémorragiques. Dans ce cas de figure, le recours aux agents by-passant sera alors indispensable étant donné que l'inhibiteur anti-FVIII est toujours présent. Or, l'utilisation concomitante de Feiba® et Hemlibra® présente un risque de survenue d'évènements thromboemboliques et de microangiopathies thrombotiques. De même, peu de données sont disponibles quant à l'efficacité et la sécurité des chirurgies chez des patients sous traitement par Hemlibra®. Ce médicament a permis une réduction significative des saignements mais des interrogations demeurent concernant l'impact à long terme d'Hemlibra® sur les articulations.

Malgré tout, grâce à un mode d'administration facilité et une efficacité supérieure aux agents by-passant, le traitement prophylactique par Hemlibra® représente une réelle avancée dans la prise en charge des patients hémophiles A ayant développé un inhibiteur anti-FVIII. Ce nouveau médicament pourrait bouleverser le quotidien de ces patients et permettre une nette réduction des complications articulaires. Hemlibra® a obtenu l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) en novembre 2017 puis celle de l'Europe en février 2018 dans cette indication.

La prophylaxie par Hemlibra® fait actuellement ses preuves chez les patients avec inhibiteurs mais pourrait satisfaire une population plus large de l'hémophilie A. Le traitement prophylactique par des concentrés de FVIII est actuellement le traitement le plus efficace afin de prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients hémophiles A sans inhibiteurs. Néanmoins, certains patients présentent toujours des saignements qui entraînent à long terme des lésions articulaires. De ce fait, d'autres études de phase III ont évalué l'efficacité du traitement prophylactique chez les patients ne présentant pas d'inhibiteurs anti-FVIII.

L'étude clinique HAVEN 3 de phase III a été menée dans le but d'évaluer la réduction du taux de saignement suite à l'injection sous-cutanée d'Hemlibra® en prophylaxie une fois par semaine, et une fois toutes les deux semaines chez des patients hémophiles A âgés de plus de 12 ans n'ayant pas développé d'inhibiteurs anti-FVIII. Les résultats évoquent une réduction des saignements traités respectivement de 96% et 97% chez les patients sans inhibiteurs anti-FVIII ayant reçu une injection toutes les semaines et ceux ayant reçu une injection toutes les deux semaines, en comparaison à un traitement à la demande par des concentrés de FVIII. De plus, aucun saignement nécessitant un traitement n'a été déclaré chez 55,6% des patients ayant reçu une injection hebdomadaire et chez 60% des patients ayant reçu une injection toutes les deux semaines. En comparaison, tous les patients ont déclaré au moins un saignement sous traitement à la demande par des concentrés de FVIII. Une étude intra-individuelle, a également permis d'observer une réduction de 68% des saignements traités par rapport à une prophylaxie antérieure par des concentrés de FVIII, le traitement habituel des patients sans inhibiteurs anti-FVIII. (52) (53)

L'étude clinique HAVEN 4 de phase III a évalué l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique d'une injection sous-cutanée mensuelle d'Hemlibra® chez des patients hémophiles A âgés de plus de 12 ans présentant ou non un inhibiteur anti-FVIII. Les résultats de l'étude évoquent un contrôle cliniquement significatif des saignements avec une injection mensuelle d'Hemlibra®. 56,1% des patients n'ont pas présenté de saignement et 90,2% ont présenté moins de trois saignements traités.

Au vu des résultats de ces dernières études, Hemlibra® pourrait bénéficier d'une extension d'indication dans le traitement prophylactique des patients atteints d'hémophilie A sans inhibiteur anti-FVIII. La FDA a d'ailleurs qualifié Hemlibra® de « traitement innovant » pour les patients avec ou sans inhibiteurs en avril 2018. (52)

Bibliographie

1. Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie [Internet]. 2012. Disponible sur: <https://www.wfh.org/fr/resources/wfh-treatment-guidelines-fr>
2. Théron A, Schved J-F. Hémophilie. EMC - Hématologie [Internet]. 2018 [cité 21 avr 2019]; Disponible sur: https://www-em-premium-com.passerelle.univ-rennes1.fr/showarticlefile/1217145/tm-74032_plus.pdf
3. Réseau Francecoag - Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille [Internet]. <https://www.francecoag.org>. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats_page.jsp?stat2=on
4. Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par Facteur VIII ou IX d'origine plasmatisque ou recombinante [Internet]. Afssaps; 2006 p. 69. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ec94eda837a7c67a8faa130b9f211dc.pdf
5. Schved J-F. Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires. EMC - Hématologie. janv 2008;3(2):1-14.
6. Lebreton A, Lavigne G. Les anticorps anti-FVIII et anti-FIX. Revue Francophone des Laboratoires. 1 juin 2012;2012(443):55-62.
7. Christophe N, Herriot HE. Comprendre la coagulation. :34.
8. Gillet B, Trossaert M. Hémophilies. EMC - Hématologie [Internet]. 2017 [cité 21 avr 2019]; Disponible sur: https://www-em-premium-com.passerelle.univ-rennes1.fr/showarticlefile/1128928/13-74213_plus.pdf
9. Henneuse A, Frère C. Facteur VIII ou antihémophilique A. Biologie médicale. 2019;8.
10. Costa C, Fretigny M, Boisseau P, Zawadski C. Stratégies d'études des gènes F8 et F9 impliqués dans les hémophilie A et B [Internet]. <https://anpgm.fr>. 2015 [cité 2 mai 2019]. Disponible sur: https://anpgm.fr/media/documents/ANPGM_080-v2-Hemophilie.pdf
11. FACTEUR VIII [Internet]. <https://www.eurofins-biomnis.com>. 2012 [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/FACTEUR_VIII.pdf
12. L'hémophilie dans ta vie – Hémophile en mouvement [Internet]. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.hemophileenmouvement.fr/category/enfant-ado-hemophile/lhemophilie-dans-ta-vie/>
13. Alcalay M, Durand G. Manifestations musculaires, articulaires et osseuses de l'hémophilie. EMC - Appareil locomoteur. janv 2008;3(1):1-15.
14. Pernod G. L'hémophilie [Internet]. <http://www-sante.ujf-grenoble.fr>. 2005 [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hemato/hemothromb/339a/leconimprim.pdf>
15. L'hémophilie [Internet]. MHEMO. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: <https://mhemo.fr/les-pathologies/lhemophilie/>

16. Goudemand J. Urgences hémorragiques chez l'hémophile. 2009;20.
17. Lambert T, Rafowicz A, Dommergues J. Enfant hémophile. 1999 [cité 21 avr 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.passerelle.univ-rennes1.fr/showarticlefile/1687/04-22792.pdf>
18. Leroy M. Atteintes ostéoarticulaires dans l'hémophilie. 2019;14.
19. L'hémophilie [Internet]. <http://www.orpha.net>. 2006 [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646v01.pdf>
20. Schved J-F. Traitements de l'hémophilie. EMC - Hématologie. janv 2009;4(1):1-11.
21. Hémophilie - l'élève hémophile va à l'école comme les autres | AFPSSU [Internet]. Association Française de Promotion de la Santé Scolaire et Universitaire | Afpssu. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.afpssu.com/dossier/hemophilie-leleve-hemophile-va-a-lecole-comme-les-autres/>
22. Mon Espace Hémophilie - Adulte & Jeune Actif - Adulte hémophile - Vie professionnelle [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.monespacehemophilie.com/adulte/adulte-vieprofessionnelle.html>
23. Blatny J, Ingerslev J, Huth-Kühne A, Lambert T, Windyga J. Traitement de l'hémophilie - Défis actuels et futurs. La Presse Médicale. sept 2009;38(9):H1-9.
24. Manco-Johnson MJ, Riske B, Manco-Johnson ML, Hoots WK, Brown D, Matsunaga A, et al. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *n engl j med*. 2007;10.
25. Prophylaxie de longue durée chez les enfants hémophiles a et b sévères en prévention de l'arthropathie hémophilique. *Archives de Pédiatrie*. 1 déc 2009;16(12):1571-8.
26. Etat des connaissances | CoMETH [Internet]. <http://www.cometh.net>. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.cometh.net/content/etat-des-connaissances#.XLzMay3pMdV>
27. Réseau FranceCoag : la prise en charge des patients atteints d'une maladie hémorragique héréditaire [Internet]. <https://www.francecoag.org>. 2015 [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/pdfs/Plaquette_03-2015.pdf
28. Ljung R, Auerswald G, Benson G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, et al. Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. *European Journal of Haematology*. 2019;102(2):111-22.
29. Chambost H, Guillaume Y, Falaise C, Roux C, Monpoux F. Actualité sur le risque de survenue d'inhibiteur à l'initiation du traitement par concentré de facteur VIII dans l'hémophilie A sévère. *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique*. 1 juin 2015;3(2):78-87.
30. Hermans C, Lambert C. Les nouveaux traitements de l'hémophilie : état des lieux [Internet]. AHVH. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.ahvh.be/images/articles/HemoDay2018/Les%20nouveaux%20traitements%20de%20l'h%C3%A9mophilie%20CH%20V2.pdf>

31. Maladie de Creutzfeldt-Jakob : une équipe de recherche met au point un test biologique [Internet]. <https://www.efs.sante.fr>. 2016 [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: /maladie-de-creutzfeldt-jakob-une-equipe-de-recherche-met-au-point-un-test-biologique
32. Schved J-F. Maladies hémorragiques congénitales : quel avenir pour les dérivés plasmatiques par rapport aux recombinants et aux produits sanguins labiles ? *Transfusion Clinique et Biologique*. 1 août 2015;22(3):85-9.
33. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. VIDAL. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
34. Martin A-C, Samama C-M. Médicaments dérivés du plasma: fractions coagulantes et anticoagulantes. EMC - Hématologie [Internet]. 2014 [cité 21 avr 2019]; Disponible sur: https://www-em-premium-com.passerelle.univ-rennes1.fr/showarticlefile/898935/36-57419_plus.pdf
35. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). *British Journal of Haematology*. janv 2013;160(2):153-70.
36. Chambost H, Meunier S. Enjeux d'une prise en charge pédiatrique précoce de l'hémophilie sévère. *Archives de Pédiatrie*. 1 nov 2006;13(11):1423-30.
37. Boyerneumann C, Mercier F, Veyradier A. Facteur VII active recombinant (NovoSeven®): indications et limites. *Réanimation*. déc 2006;15(7-8):576-83.
38. Rodriguez-Merchan EC, Valentino LA. Emicizumab: Review of the literature and critical appraisal. *Haemophilia*. janv 2019;25(1):11-20.
39. Information professionnelle (Hemlibra) [Internet]. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: https://www.roche-online.ch/content/dam/hcp-portals/switzerland/documents/french/hemlibra/Hemlibra_Fachinformation_F_Nov_2018.pdf
40. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood*. 07 2017;130(23):2463-8.
41. Résumé des caractéristiques du produit (Hemlibra) [Internet]. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: http://www.roche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/doc/Produits/Hemlibra/Hemlibra%2030%20mg-mL%20solution%20injectable_RCP_210319.pdf
42. Informations relatives au dosage d'Hemlibra [Internet]. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: https://www.roche-online.ch/content/dam/hcp-portals/switzerland/documents/french/hemlibra/Hemlibra_Dosierungskarte_F.pdf
43. Commission de la transparence [Internet]. <https://www.has-sante.fr>. 2018 [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16921_HEMLIBRA_PIC_Ins_Avis2_CT16921.pdf
44. Wada H, Matsumoto T, Katayama N. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 30 2017;377(22):2193-4.

45. Plaquette Hemlibra [Internet]. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: https://www.roche-online.ch/content/dam/hcp-portals/switzerland/documents/french/hemlibra/Hemlibra_Produktfolder_F.pdf
46. Commission evaluation initiale du rapport entre les benefices et les risques des produits de sante. 2018;22.
47. Guide biologie (Hemlibra).
48. Randuineau P, Stieltjes N, Perut V, Paubel P, Lopez I. Coût des facteurs antihémophiliques en hospitalisation. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 1 sept 2018;76(5):361-7.
49. Hemlibra (emicizumab) - Avis d'efficience. <https://www.has-sante.fr>. 2018.
50. AFH. Emicizumab : une avancée importante pour les hémophiles A avec inhibiteur [Internet]. AFH. 2018 [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: <https://afh.asso.fr/2018/12/18/emicizumab-avancee-importante-hemophiles-a-inhibiteur/>
51. Susen S, Gruel Y, Negrier C. Prise en charge d'une personne atteinte d'hémophilie A avec inhibiteur traitée par emicizumab dans un contexte de chirurgie ou d'hémorragie [Internet]. <https://sfar.org>. 2019 [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: <https://sfar.org/wp-content/uploads/2019/04/prise-en-charge-personne-hemophile-a-avec-inhibiteur-traitee-par-emicizumab-dans-contexte-chirurgie-ou-hemorragie.pdf>
52. Ltd FH-LR. Roche's Hemlibra reduced treated bleeds by 96 percent compared to no prophylaxis in phase III HAVEN 3 study in haemophilia A without factor VIII inhibitors. :13.
53. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 30 2018;379(9):811-22.

U.F.R. DE PHARMACIE DE RENNES		N°
<p>CALVEZ, Anna - Hemlibra® : une avancée dans le traitement des hémophiles A ayant développé un inhibiteur anti-FVIII ?</p> <p>71 feuilles., 20 figures, 11 tableaux, 30 cm. - Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2019 ; N°</p>		
<p>Résumé français</p> <p>L'hémophilie A est une maladie hémorragique liée à un déficit constitutionnel en facteur VIII (FVIII). Le mode de transmission, récessif liée à l'X, concerne essentiellement les hommes. Le traitement actuel repose sur des concentrés de FVIII administrés par voie intraveineuse. Dans certains cas, ces traitements sont responsables de l'apparition d'inhibiteurs, c'est-à-dire d'anticorps anti-FVIII. C'est une complication redoutable car elle compromet l'efficacité du traitement mis en place et nécessite le recours à des alternatives thérapeutiques au maniement complexe et aux résultats aléatoires. C'est dans ce contexte, que l'anticorps monoclonal bispécifique emicizumab (Hemlibra®) a été développé par le laboratoire Roche et Chugai. Grâce à son mode d'administration facilité et au vu des résultats dans les études cliniques, Hemlibra® pourrait représenter une avancée majeure dans la prise en charge des patients hémophiles A ayant développé un inhibiteur anti-FVIII de type fort répondeur.</p>		
Rubrique de classement :		HEMATOLOGIE
Mots-clés :		Hémophilie A, facteur VIII de la coagulation, inhibiteurs, anticorps monoclonal bispécifique
Mots-clés anglais MeSH :		Hemophilia A, coagulation factor VIII, inhibitors, bispecific monoclonal antibodies
JURY :	Président :	Monsieur GILOT David
	Assesseurs :	Monsieur GILOT David Monsieur GICQUEL Thomas Madame LE MONS Claire

