

Efficacité et tolérance de l'emicizumab dans la prévention des saignements chez l'hémophile A sévère : expérience d'un centre de prise en charge de l'hémophilie d'un pays à ressources limitées.

Efficacy and tolerability of emicizumab in preventing bleeding in severe haemophilia A: experience of a haemophilia treatment centre in a resource-limited country.

Diakalia Siaka BERTHE^{1,2}, Lassine BERTHE³, Yacouba FOFANA⁴, Mariam KANTA², Youssouf TRAORE⁵, Djakaridja TRAORE⁵, Sékou KENE², Mahamoud Mahamadou KOUREICHI², Moussa DEMBELE⁶, Mamadou DOUMBERE³, Aboubacar SAMAKE³, Baba FANE⁵, Boubacari Ali TOURE^{1,2}, Yeya dit Sadio SARRO^{2,7}, Aldiouma GUINDO^{2,7}, Dapa Aly DIALLO⁸, Yacouba Lazare DIALLO³.

¹Faculté de médecine et d'odontostomatologie, ²Centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose, ³Hôpital du Mali, ⁴Centre hospitalier universitaire du Point G, ⁵Centre nationale de transfusion sanguine, ⁶Hôpital de district de la commune IV, ⁷Faculté de pharmacie, ⁸Université Kankou Moussa.

Adresse de correspondance

Diakalia Siaka BERTHE, Centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose, Bamako, Mali. Téléphone : +223 76337274, Courriel : berthediak80@gmail.com

Résumé : L'hémophilie A est une coagulopathie congénitale rare, responsable de saignements sévères et invalidants surtout dans les formes sévères. L'introduction de l'emicizumab, a révolutionné la prophylaxie, notamment dans les pays en développement. Le but de ce travail était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de cette nouvelle molécule chez des patients atteints d'hémophilie A sévère dans un contexte de ressources limitées.

Il s'agissait d'une étude observationnelle, descriptive et analytique avec recueil prospectif des données, du 1^{er} janvier au 31 décembre 2022 à l'Hôpital du Mali de Bamako, Mali. Les patients atteints d'hémophilie A sévère, avec ou sans inhibiteur du facteur VIII, ont été inclus. La survenue d'événements hémorragiques et des effets indésirables, a été étudiée.

Au total 32 patients atteints d'hémophilie A sévère de sexe masculin, ont été inclus. L'âge moyen des patients était de $15,6 \pm 9$ ans. Trois patients 9,4 % avaient un inhibiteur du facteur VIII. L'introduction d'un traitement par emicizumab a réduit significativement les épisodes de saignement de $2,3 \pm 0,9$ épisodes à $0,05 \pm 0,1$ ($p < 0,001$). Trois événements indésirables mineurs ont été rapportés 9 %, sans impact sur la poursuite du traitement. Une corrélation significative a été observée entre l'âge des patients et la survenue d'épisodes hémorragiques sous emicizumab $p = 0,02$.

Ce travail montre une efficacité sans événements indésirables majeurs de l'emicizumab chez des patients atteints d'hémophilie A sévère au Mali. Les résultats encourageant dans un contexte de ressource limitées, méritent d'être confortés.

Mots clés : Efficacité, emicizumab, hémophilie A, inhibiteur du facteur VIII, Mali, tolérance.

Abstract: Hemophilia A is a rare congenital coagulopathy responsible for severe and disabling bleeding, particularly in patients with severe forms. The introduction of emicizumab has revolutionized prophylaxis, especially in developing countries. The aim of this study was to assess the efficacy and tolerability of this new molecule in patients with severe hemophilia A in a resource-constrained setting. This observational, descriptive, and analytical study collected prospective data from January 1 to December 31, 2022, at Mali Hospital in Bamako, Mali. The study included patients with severe hemophilia A, with or without factor inhibitors. Bleeding events and adverse effects were recorded in individual patient records.

Thirty-two male patients with severe hemophilia A were included, with a mean age of 15.6 ± 9 years. Three patients (9.4%) had a factor VIII inhibitor. Emicizumab treatment significantly reduced bleeding episodes from 2.3 ± 0.9 to 0.05 ± 0.1 ($p < 0.001$). Three minor adverse events (9%) were reported, none impacting treatment continuation. Patient age was significantly correlated with bleeding episodes under emicizumab ($p = 0.02$).

This study demonstrates the efficacy of emicizumab without major adverse events in patients with severe hemophilia A, with or without factor VIII inhibitors. These encouraging results, in a context of limited resources, deserve to be confirmed by long-term cohort studies.

Keywords: Efficacy, emicizumab, factor VIII inhibitor, hemophilia A, Mali, tolerability.

Pour citer cet article : BERTHE DS, BERTHE L, FOFANA Y, KANTA M, DIALLO YL et al. Efficacité et tolérance de l'emicizumab dans la prévention des saignements chez l'hémophile A sévère : expérience d'un centre de prise en charge de l'hémophilie d'un pays à ressources limitées. Remapath 2025;9:13-17.

Introduction

L'hémophilie A est une maladie hémorragique héréditaire liée au chromosome X, caractérisée par un déficit partiel ou complet en facteur VIII (FVIII), une protéine essentielle à la cascade de coagulation. Sa prévalence pour 100 000 hommes est de 17,1 cas pour toutes les formes de gravité de l'hémophilie A [1]. Cette affection, lorsqu'elle est sévère (taux de FVIII < 1 %), se manifeste par des hémorragies spontanées ou provoquées, notamment au niveau articulaire (hémarthroses) et musculaire, qui compromettent à long terme la qualité de vie des patients. Elle entraîne des arthropathies invalidantes, une douleur chronique, et parfois une mortalité précoce en cas d'hémorragie intracrânienne. Le traitement classique de l'hémophilie A repose sur l'administration substitutive de concentrés de FVIII recombinante ou d'origine plasmatisque. Toutefois, ce traitement présente plusieurs limites, notamment la nécessité d'injections intraveineuses fréquentes, une demi-vie courte du FVIII, et surtout le développement d'inhibiteurs, des anticorps neutralisants qui surviennent chez 20 à 30 % des patients, rendant le traitement inefficace [2]. Ces limites sont amplifiées dans les pays à ressources limitées, où les contraintes logistiques, économiques et infrastructurelles restreignent l'accès au traitement prophylactique optimal. L'introduction récente de l'emicizumab, un anticorps monoclonal humanisé bispécifique qui mime l'activité du FVIII en pontant les facteurs IXa et X, représente une avancée thérapeutique majeure. Administré par voie sous-cutanée et doté d'une longue demi-vie, il permet une prophylaxie efficace et continue, réduisant significativement la fréquence des hémorragies, y compris chez les patients porteurs d'inhibiteurs [3]. Des essais cliniques multicentriques (HAVEN 1 à 4) ont confirmé son efficacité et sa sécurité à long terme dans diverses populations de patients atteints d'hémophilie A [4,5]. Cependant, les données sur l'utilisation de l'emicizumab dans les contextes africains restent rares, bien que ce traitement représente une opportunité stratégique pour améliorer la prise en charge dans des systèmes de santé confrontés à des limitations logistiques et financières. Le Mali, comme beaucoup de pays d'Afrique subsaharienne, est confronté à un sous-diagnostic de l'hémophilie et à un accès limité aux produits de substitution du FVIII. Ce pays dépend des dons de concentrés de facteur du programme humanitaire de la Fédération Mondiale de l'Hémophilie (FMH). Depuis 2019, ce programme met à disposition, un anticorps monoclonal pour la prise en charge prophylactique des événements hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A. Dans ce contexte, l'utilisation de l'emicizumab à l'Hôpital du Mali pourrait transformer la stratégie thérapeutique et améliorer significativement la qualité de vie des patients. Il nous est apparu nécessaire d'évaluer l'impact de cette nouvelle thérapeutique sur la survenue d'accidents hémorragiques, et

sa tolérance chez des patients atteints d'hémophilie A sévère dans un service de prise en charge de l'hémophilie au Mali.

Méthodologie

Nous avons réalisé une étude observationnelle, descriptive et analytique avec recueil prospectif des données du 01 janvier au 31 décembre 2022. L'étude a inclus tous les patients atteints d'hémophilie congénitale de type A sévère avec ou sans inhibiteur du facteur VIII recevant régulièrement le traitement prophylactique à base d'emicizumab et qui ont accepté de participer à cette étude. Le traitement prophylactique consistait à administrer par voie sous-cutanée de l'emicizumab selon le schéma suivant : une dose de charge de 3 mg/kg une fois par semaine pendant 4 semaines ; puis une dose d'entretien de 6 mg/kg une seule fois toutes les 4 semaines. L'étude a été conduite dans le service de médecine et d'endocrinologie de l'Hôpital du Mali. Ce service regroupe cinq spécialités dont l'hématologie qui constitue le pôle de référence de la prise en charge de l'hémophilie au Mali. Le recueil des données sociodémographiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives des patients atteints d'hémophilie, a été fait à partir des dossiers médicaux, des carnets de suivi des patients et du registre national des coagulopathies du Mali. Les variables étudiées sur le plan sociodémographiques étaient l'âge, le sexe, l'activité socioprofessionnelle, et la résidence ; sur le plan clinique, le nombre d'épisodes hémorragiques et d'atteintes articulaires, les effets indésirables cliniques de l'emicizumab ; sur le plan biologique les résultats de la recherche d'inhibiteur du FVIII, le bilan d'hémostase spécifique en cas d'évènement hémorragique (taux de prothrombine, temps de céphaline activé corrigé, taux de FVIII) ; sur le plan imagerie, les anomalies décelées à l'échographie, à la radiographie et à la tomodensitométrie en cas d'atteinte articulaire (hémarthrose, arthropathie hémophilique) ou de certaines manifestations cliniques sévères (localisation dangereuse d'hématome, hémorragie digestive ou intracrânienne). Le traitement et l'analyse des données ont été faites à l'aide du logiciel IBM SPSS version 26.0. Les résultats ont été exprimés en moyennes, ($\pm$ écart-types) pour les variables quantitatives et en fréquence pour les variables qualitatives. Pour la comparaison le test exact de Fisher a été utilisé (avec $p < 0,05$ considéré comme significatif). Nos figures ont été réalisées à l'aide du logiciel Microsoft Excel version 2016.

Aspect éthique et déontologique : L'étude a été conduite dans le cadre des activités de routine de prise en charge des hémophiles. Il n'y avait pas de risque supplémentaire pour les participants, néanmoins nous avons pris la précaution d'obtenir le consentement éclairé, libre et volontaire pour l'inclusion et la collecte des données des participants. Le principal critère d'inclusion était l'obtention préalable de ce consentement libre et éclairé du patient ou de son tuteur. Ainsi tous les patients

répondant aux critères d'inclusion, ont été sollicités tout en laissant la liberté de choix à tous de participer ou de se retirer à tout moment. Le refus du patient de ne pas participer à l'étude n'affectait en rien la qualité de la prise en charge et son suivi dans le service. Le traitement des données collectées a été faite de façon anonyme.

Résultats

A la fin de notre étude, 32 patients hémophiles A sévère avec ou sans inhibiteur du FVIII de sexe masculin ont été inclus. L'âge moyen était de $15,6 \pm 9,0$ ans avec des extrêmes de 4 ans et 38 ans. La tranche d'âge pédiatrique 4-12 ans représentait 46,8 % des patients (tableau 1). Il s'agissait d'enfants scolarisés du niveau primaire 65,6 % et des étudiants 12,5 %. Ils résidaient à Bamako dans 78,1 % des cas. Avant le début de la prophylaxie par l'emicizumab, 46,9 % des patients présentaient deux (2) épisodes hémorragiques par mois. Soixante-quinze pourcent 75 % des patients n'avaient aucun épisode hémorragique mensuel au cours du traitement prophylactique par l'emicizumab (tableau 2). Les épisodes hémorragiques étaient spontanément résolutifs dans 25% des cas au cours de cette prophylaxie. Un épisode hémorragique articulaire d'origine traumatique a nécessité un traitement à la demande (Tableau 2). Douze mois après l'instauration de la prophylaxie par emicizumab nous avons observé une diminution des événements hémorragiques $2,3 \pm 0,9$ (1 et 4 événements hémorragiques) à $0,05 \pm 0,1$ (extrêmes de 0 et 0,25 événement) ($p < 0,001$). Trois (3) patients soit 9,4 % avec inhibiteurs du FVIII, ont été sensibilisés au cours du traitement. La tolérance a été marquée par la survenue de deux (2) cas de céphalées et un (1) cas de myalgie. Il existait un lien statistiquement significatif entre l'âge des patients et la survenue des épisodes hémorragiques sous traitement prophylactique par l'emicizumab $p = 0,022$.

Discussion

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de cette nouvelle thérapeutique sur la survenue d'accidents hémorragiques, et sa tolérance chez des patients atteints d'hémophilie A sévère dans le centre de traitement des hémophiles au Mali. Nous avons inclus trente-deux (32) patients d'hémophiles A sévère de sexe masculin. L'âge moyen des patients était de $15,6 \pm 9$ ans avec des extrêmes de 4 et 38 ans. Dans cette population, 46,8 % appartenaient à la tranche d'âge (4-12 ans), 40,7 % au groupe adulte jeune (13-29 ans) et 12,5 % au groupe adulte (30-38 ans). Ce résultat était proche de celui de Kechnaoui [6] qui avait rapporté dans une étude transversale rétrospective à Marrakech, une moyenne d'âge de 18 ans avec des extrêmes de 1 an et 61 ans. Ce travail a permis de démontrer une réduction remarquable de la fréquence des épisodes hémorragiques, passant de $2,3 \pm 0,9$ à $0,05 \pm 0,1$ épisodes par mois, chez des patients atteints d'hémophilie A sévère sous emicizumab. Ce

résultat corrobore ceux des études internationales, telles que HAVEN 3 et 4. En effet ces études avaient rapporté une baisse significative du taux annuel d'événements hémorragiques chez les patients sans inhibiteurs du facteur VIII, atteignant 0,9 épisodes par an après 217 à 240 semaines de traitement [7]. Une revue générale publiée en 2024, a rapporté une réduction du taux annuel de saignements de 53,6 % à 2,4 % après traitement par l'emicizumab, accompagnée d'une amélioration significative de la qualité de vie des patients [8]. Dans la présente étude, 9,4 % des patients qui avaient des inhibiteurs du facteur VIII, ont été sensibilisés sous emicizumab. Cette observation est cohérente avec les données de la littérature, notamment une revue systématique qui avait confirmé l'efficacité de l'emicizumab dans la réduction des saignements chez les patients avec inhibiteurs [9]. Le traitement par emicizumab a été bien toléré dans notre cohorte, avec seulement 9 % des patients ayant rapporté des effets indésirables mineurs tels que des céphalées et des myalgies. Nous n'avons pas pu établir un lien formel entre ces événements et le traitement par emicizumab. Shima et al, [10] dans une étude multicentrique avaient rapporté un seul événement indésirable (réaction au site d'injection) et pas d'événement thromboembolique ou microangiopathie thrombotique, alors que Ebbert et al [11] notaient dans leur travail, des réactions cutanées locales survenues dans trois cas et des céphalées dans un cas. Ces résultats concordent avec les données de sécurité à long terme issues des études HAVEN 1 à 4, qui n'ont pas identifié de nouveaux signes d'intolérance significatifs après près de cinq ans d'exposition au médicament [12]. Cependant, des analyses post-commercialisation ont rapporté une incidence plus élevée d'événements thromboemboliques associés à l'emicizumab par rapport aux produits à base de facteur VIII, soulignant la nécessité d'une surveillance continue [13]. Une corrélation statistiquement significative a été observée entre l'âge des patients et la survenue des épisodes hémorragiques après l'instauration de la prophylaxie par l'emicizumab ($p = 0,02$). Cette observation suggère que l'âge pourrait influencer la réponse au traitement, bien que des études supplémentaires soient nécessaires pour élucider cette relation. L'efficacité et la tolérance de l'emicizumab observées dans cette étude soutiennent son utilisation comme option thérapeutique viable pour la prophylaxie de l'hémophilie A dans les pays à ressources limitées. La facilité d'administration sous-cutanée et la réduction des besoins en perfusion intraveineuse de facteurs de coagulation pourraient améliorer l'accessibilité et l'observance du traitement dans ces contextes. Il nous semble devoir rappeler toute fois que le suivi de nos patients a été fait sur une durée d'observation d'un an, ce qui ne donne pas assez de recul pour apprécier l'incidence d'événements indésirables retardés notamment les accidents thromboemboliques [13]. Il paraît donc nécessaire d'initier d'autres études de cohortes sur

une période plus longue afin d'étudier l'efficacité et la tolérance sur le long terme.

Conclusion

L'introduction de l'émicizumab dans la prise en charge de l'hémophilie A à l'Hôpital du Mali a apporté une amélioration significative du contrôle des saignements, avec un bon profil de tolérance. Ce traitement représente une avancée significative pour les pays à ressources limitées, en offrant une alternative efficace et accessible à la prophylaxie traditionnelle.

Références bibliographiques

1. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, Germini F, et al. *Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries*. Annals of Internal Medicine. 2019 ;171(8):540-546.
2. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med. 17 janv 2013;368(3):231-9.
3. Midori Shima, Hideji Hanabua, Masahi Taki, Tadashi Matsushita, et al. Fonction mimétique du facteur VIII d'un anticorps bispécifique humanisé dans l'hémophilie A. N Engl J Med. 26 mai 2016 ;374(21):2044-53.
4. 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 août 2018 ;379(9):811-22.
5. Callaghan MU, Recht M, Valentino LA, et al. Long-term safety of emicizumab in people with haemophilia A: Updated data from HAVEN 1–4. Haemophilia. 2021 ;27(1):101-109.
6. Kechnaoui S. Les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de l'hémophilie dans la région de Marrakech. 2019 ;
7. Mahlangu J, Oldenburg J, Pipe SW, et al. Innocuité et efficacité à long terme de la prophylaxie par émicizumab chez les personnes atteintes d'hémophilie A sans inhibiteurs du facteur VIII : résultats définitifs des études HAVEN 3 et HAVEN 4. Haemophilia. 2024; 30(2) : 345-356.
8. Borhany M, Arshad A, Qureshi H, Nadeem R, Jamal A, Ahmed Khan R. Emicizumab Prophylaxis in Patients with Severe Hemophilia A: Insights from A Resource Limited Country. Clin Appl Thromb. janv 2024; 30:10760296231224357.
9. Prudente TP, Camelo RM, Guimarães RA, Roberti MDRF. Emicizumab prophylaxis in people with hemophilia A and inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Sao Paulo Med J. 2024;142(5):e2023102.
10. Shima M, Nogami K, Nagami S, Yoshida S, Yoneyama K, Ishiguro A, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. Haemophilia. nov 2019;25(6):979-87.
11. Ebbert PT, Xavier F, Seaman CD, Ragni MV. Emicizumab prophylaxis in patients with haemophilia A with and without inhibitors. Haemophilia. janv 2020;26(1):41-6.
12. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, Chebon S, Lehle M, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. Blood. 22 avr 2021;137(16):2231-42.
13. Cho H, Yoo KY, Shin JY, Lee EK, Choi B. Comparison of thrombotic adverse events in patients treated with factor VIII products and emicizumab using the 2018-2022 US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System data. J Thromb Haemost JTH. juin 2024;22(6):1640-8.

Tableau 1 : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge et de la fréquence de survenue des hémorragies au cours de la prophylaxie par Emicizumab

	Hémorragie au cours du traitement par Emicizumab		P
	Non	Oui	
Tranche d'âge	[4-12]	11(45,8 %)	0,022
	[13-21]	10(41,7 %)	
	[22-29]	2(8,3 %)	
	[30-38]	1(4,2 %)	
	Total	24(100 %)	
		8(100 %)	

Tableau 2 : Répartition des patients en fonction des épisodes hémorragiques traités et non traités au cours de la prophylaxie par Emicizumab

Critères mineurs d'efficacité	Effectifs (n= 32)	Pourcentage (%)
Saignements absents	24	75
Saignements articulaires traités	1	3,10
Saignements spontanément traités	7	21,9

Tableau 3 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients

Caractéristiques n (%)	Total (N=32)
Âge (années), moyen (extrêmes)	15,56 ans $\pm$ 9,0 (4-38 ans)
Residence	
Bamako	25 (78,1)
Koulikoro	3 (9,4)
Segou	1 (3,1)
Sikasso	3 (9,4)
Tolerance	
Céphalées	3 (9)
Myalgie	1 (3,1)
Inhibiteurs	
Absents	29 (91)
Présent	3 (9)
Nombre d'épisodes hémorragiques mensuels sans Emicizumab	
UN	6 (18,7)
DEUX	15 (46,9)
TROIS	8 (25)
QUATRE	3 (9,4)
Nombre d'épisodes hémorragiques mensuels avec Emicizumab	
0	24 (75)
0,16	6 (18,7)
0,25	2 (6,2)