

IDENTIFICATION OF MUTATIONS ASSOCIATED WITH HAEMOPHILIA A & B : A FRENCH CARIBBEAN EXPERIENCE

O.Pierre-Louis^{2,3} ; S.Mayeur³ ; C.Vinciguerra⁶ ; C.Négrier⁶ ; C.Gonin⁴ ; I.Citony⁴ ; F.Michel⁵ ; A.Brebion³ ; J.Rabout¹ ; R. Césaire⁴ ; J.Smith-Ravin² ; J.Véronique-Baudin³ ; M.Vestris³ and S.Pierre-Louis^{1,3}



- ¹ Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie (UF3237) ; Hôpital Pierre Zobda Quitman, Fort de France, Martinique
² Université des Antilles et de la Guyane (EA929) ; Département des Sciences Inter-facultés, Schœlcher, Martinique
³ Pôle de cancérologie (UF1441) ; Hôpital Pierre Zobda Quitman, Fort de France, Martinique
⁴ Pôle de biologie-pathologie (EA4537) ; Hôpital Pierre Zobda Quitman, Fort de France, Martinique
⁵ Pharmacie ; Hôpital Pierre Zobda Quitman, Fort de France, Martinique
⁶ Centre de Traitement de l'Hémophilie ; Groupement Hospitalier Edouard Herriot, Lyon

La Martinique est une île peuplée d'environ 4.10⁵ habitants, fortement métissés et pour la plupart d'origine africaine. L'hémophilie est une maladie rare (1/5.10³ garçons pour l'hémophilie A (HA) et 1/3.10⁴ pour l'hémophilie B (HB)), constitutionnelle (transmission récessive liée au chromosome X), hémorragique et secondaire à un déficit des facteurs de la coagulation VIII (HA), ou IX (HB). Les manifestations hémorragiques apparaissent dès les premières années de vie lors de traumatismes minimes chez les hémophiles sévères (taux de facteurs <1%). Chez les hémophiles modérés (Facteurs de 1% à 5%), ou mineurs (Facteurs de 5% à 40%), elles apparaissent lors des traumatismes peu importants, ou post-chirurgicaux.

Localisation des mutations ponctuelles

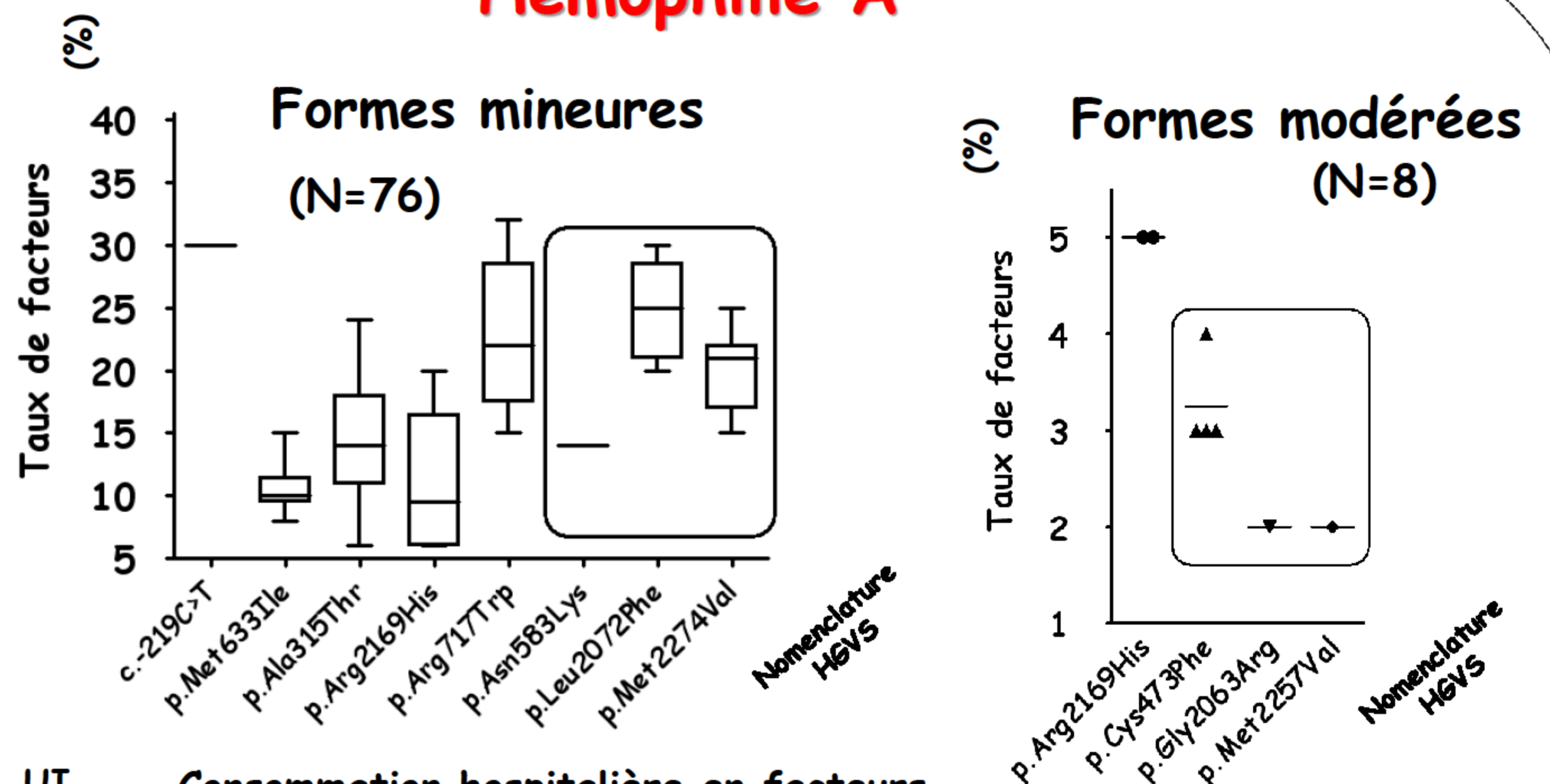
Factor VIII protein ; Homo sapiens (GenBank: CAD97566.1)

FORME **mineure**, **modérée**, **mineure**, non décrite (→) ; Polymorphisme (☆)

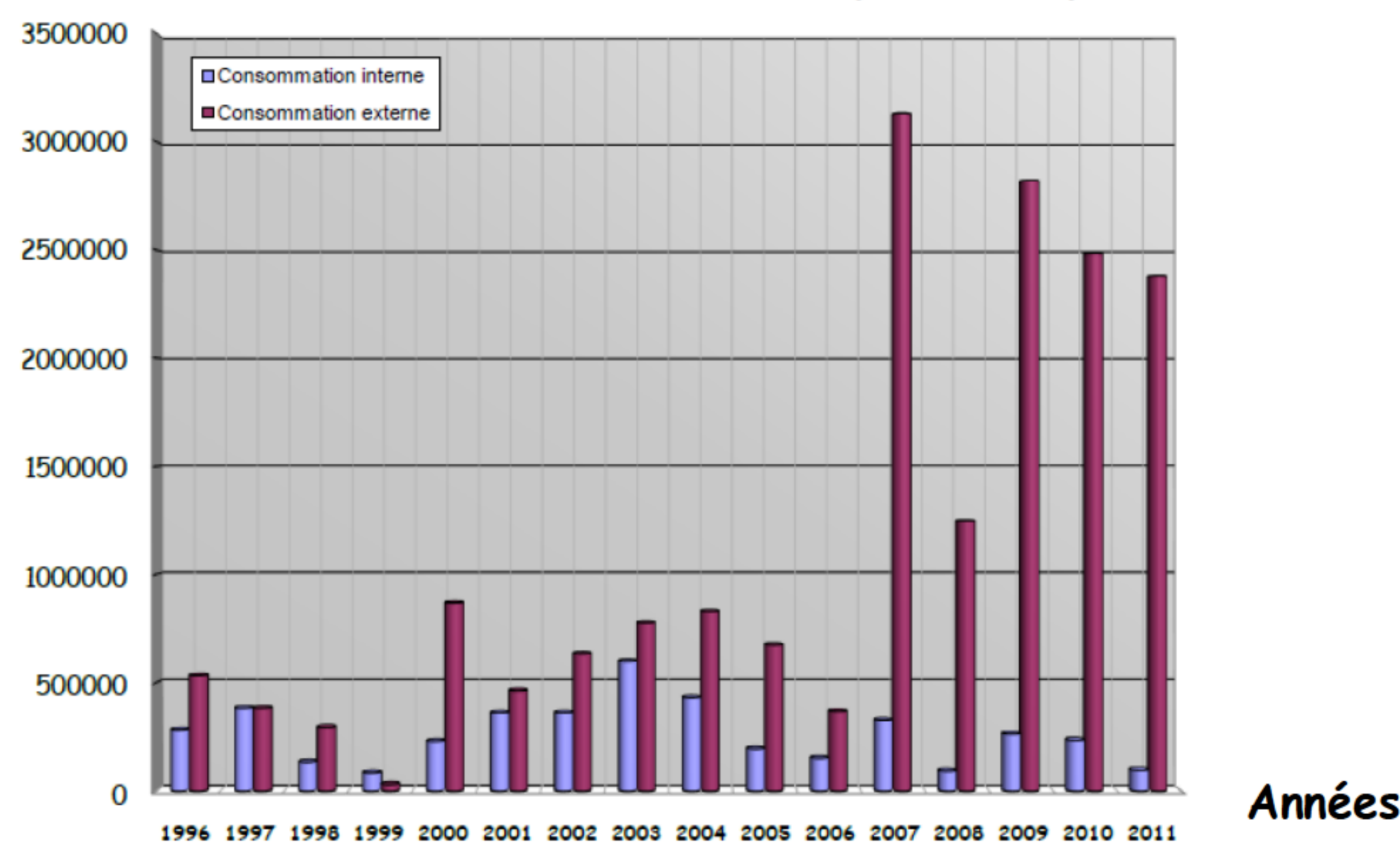
```

1 Mgielotoff lcllrscfca trryylgavc lowdymgdl gelpvdarfp prvpkafpfn
61 tsvvykklif veflvhlfini akprppmgl lqptlgaevv dtvvtllkmn ashpshhav
121 gvasywkaseg aeyddqtsqr ekeddktvfg gshlyvwwvl kengpmasdp icitysyian
181 vdlvkdlnsq liqallvcre qslakektqr lkhfillfav fdeqskwhse tknslmqdrd
241 aasaraapk m hrvngyvnr lpgligcgrk svywhvimg ttpvshsifi eghtflvrns
301 rqsalsleipi lflglllm dlqgflfch issqhgdmge aykvdsdce epqlmknne
361 eaedydddit dsemvvrtd ddnspstiqi rvaktkhpk wnyiaaeed dwdyaplvla
421 pddrsksqy lnnqpariqr kykkvrfmay tdetfktrea iqhesqilq llyqevgdtl
481 lirknqaar pyniyphgit dvrplyarri pkvvkhkldt pilpgeitky kwvtvvedgp
541 tksdprcltr yvssfvnmr dlasqliqpl llykesvdq rncimsdkr nvlifsvfde
601 nrawyltani qrtlppnagv qledpafgas nshsingyv fdsllqlavc hevaywyils
661 iqatdfllsv ffsqytfkhk myvedtitif pfsqetvfms nshpqlwilg chnsdfrarg
721 mtaillkvasc dknrgdyved syedisayll sknnaieprs tsqnarbpst rqqfntatti
781 pendiektdp wfahrtmpk iqnvssedll mllrqspth glsldlqea kyetfddps
841 pgaidnssl semthfripq hhsqdvfvp esglqlrle klgttaatel kklfdkvsst
901 snnlstips dnlaagtndt ssgppmpvf hydsgidtl fglkksplte sggplslsee
961 nndoklleag lmnqesowg knvosteogr lfkgrkrag alltkdnalf kvoiolktn
1021 ktensnatr kthidgspil ienspsvwn ilsdtefkk vtplihdml mdknatairl
1081 nhmonkttos kmemvqgk egpippdaqr pcmoffkmlf lpearwiqr thgklnalng
1141 qgpapqlvs lqpeksvevg nlfseknkv vkgfektvd glkemvfps rnlfltnld
1201 lhenanthqe kkiqeeiekk etligenvvl pqtivvtgk nfmknllis trqnvegsye
1261 qayavvlqdf rslndstnr kkhtahfesk qeenleqlq nqtqiveky acttrispnt
1321 sqqnfvtqrs kralkqfrlp leetelekri ivddtstqws kmkhltpst ltqidyneke
1381 kqaitqpls dcltrshsip qanrspia kvssfsipr iytrvlfdq nshlpaasy
1441 rkkdsqvcs shflqqakn nslalitle mtqdqrevqs lqtsatnsvt ykkventvlp
1501 kpdipktsqk vellpkvhiy qkdlfptets nqspqhdlv eqsllqteq aikwneanrp
1561 qkvpflrvat essaktpskl ldplawdny qtqipkeew sqekspekta fkkkdtlsl
1621 nacesnhaia aineqknpe ievtwakqr terlcsqnp vlkrhreit rttlqsdqee
1681 idyddtisve mkkedfdiy edengsprf qktrhyfia averlwdyqm sspvhlrnr
1741 aqsqvppqk kvfgefddq sftqplyrge lnehllqllp yiraavedni mvtfrnqasr
1801 pysfysslis yeedqrqae prknfvkpe tktyfwkvgh hmaptkdefd ckawayfsdv
1861 dekdvhvql iqpllvchtn tlnpahqrqv tvqefalfit ifdetkswyf temnercra
1921 pcniqmedpt fkenyrfhai ngymdlpvg lvmaqdrir wyllsmgsne nihsihfsgb
1981 vftvkkkey kmalynlpg vftvempks kagiwrvecl igeהלhags tlflyvsnkc
2041 qtplqmasqh irdfqtasq qvqwpakla rlyhsqsina wstkepfswi kvdlapmi
2101 hqiktqgarq kfslyisqf iimysldgkk wlyrgnslg llmvffgnvd ssgikhnlfn
2161 ppiaryi hpthysirst lrmelmgcdl nscsmpgme skaisdaqit assyftmfma
2221 twspokarlh lqgronawrp qvnpkewlq vdfqkvt gvtqgkol ltoavvkefl
2201 issaqdghw tlfqngkvk vfgnqdsft pvnslapll ltrylrihpq svwhqialrm
2341 evlgceaqdl y
    
```

Hémophilie A



UI Consommation hospitalière en facteurs VIII recombinants et plasmatiques

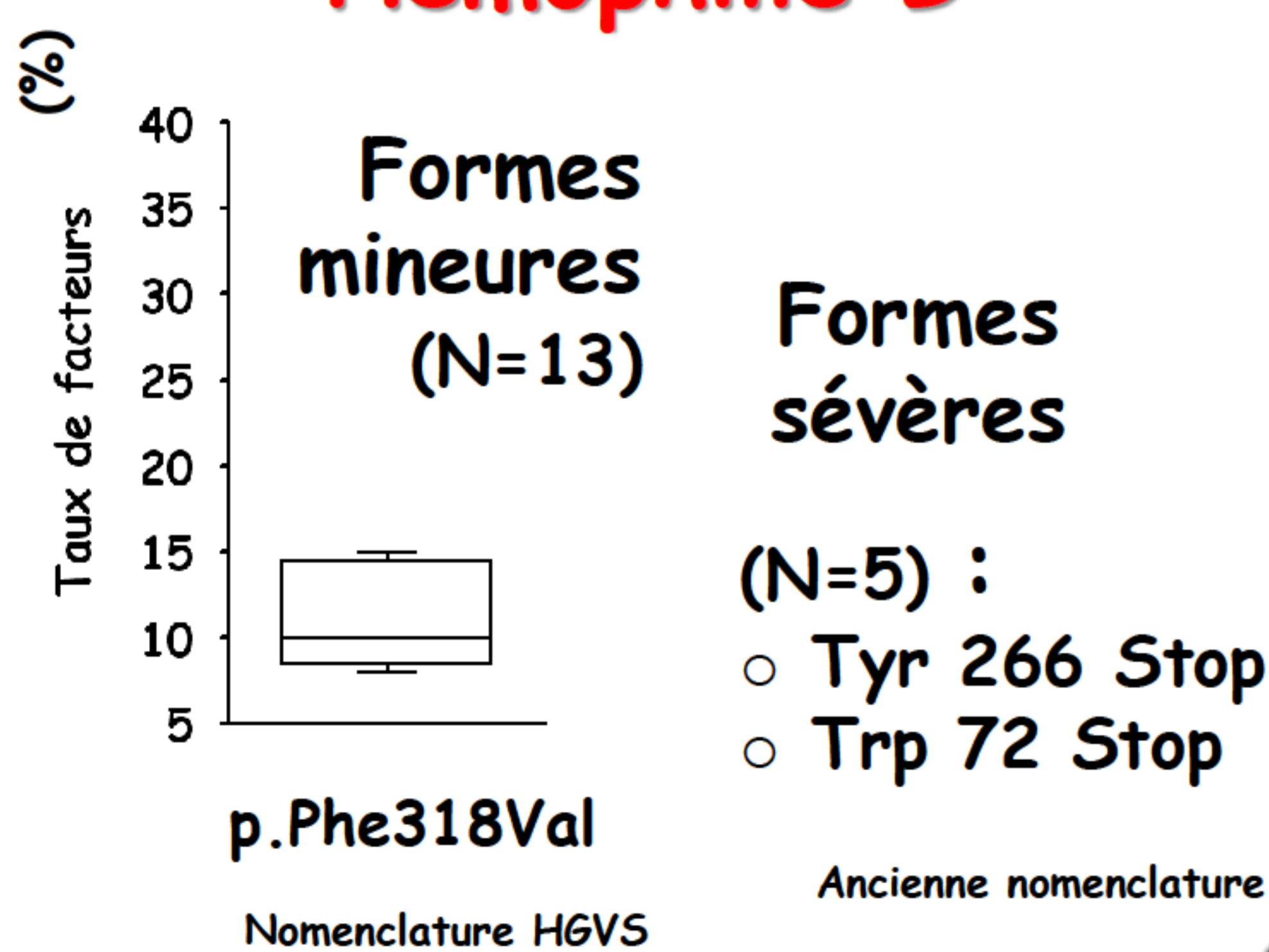


HA sévères

- (N=6) :
- c.6760delC
 - inv IVS22
 - del (exons 1-6)

Nomenclature H6VS

Hémophilie B



L'apparition des facteurs anti-hémophiliques A et B recombinants nous a conduit à traiter un bébé hémophile A sévère en situation hémorragique traumatique, puis chirurgicale (hernie inguinale bilatérale étranglée) par du *Recombine®*. L'apparition d'un inhibiteur à fort titre (514UB) a été trouvé au 5^{ème} jour de l'acte opératoire. Nous utilisons depuis du facteur VIII plasmatique (*Factane®*, puis *Octanate®*) pour les hémophiles A sévères et le (*Betafact®*, puis *Octafix®*) pour tous les hémophiles B. Les produits recombinants sont utilisés pour les hémophiles A modérés et mineurs non répondeurs à la desmopressine.

L'étude des anomalies génétiques réalisées chez ces patients peut-elle prédire un risque d'apparition d'inhibiteurs et permettre de déterminer le choix du facteur VIII pour le traitement des patients ? Il serait souhaitable d'étudier l'ensemble de la population hémophile Martiniquaise et Guadeloupéenne vivant en métropole pris en charge par les autres CRTH pour évaluer l'incidence des inhibiteurs par rapport au choix thérapeutique et à l'anomalie génétique responsable du déficit. En raison du polymorphisme varié du facteur VIII (H1/H2 pour les types caucasiens et H3/H4/H5 pour les patients d'origine africaine), n'y aurait-il pas un intérêt à étudier ce polymorphisme au sein de notre population fortement métissée ?

Du fait de la diversité génétique des hémophilies A et B martiniquaises et afin d'améliorer la prise en charge de ces patients, l'étude des facteurs de risque d'apparition d'inhibiteurs se révèle indispensable.



Remerciements : OCTAPHARMA, BAYER, LFB

