



Vers un suivi biologique de l'hémophilie acquise ?

H. Lévesque, Rouen

Liens d'intérêts

- Consultant et/ou participation à des symposia ou projets de recherche avec Novo Nordisk ou Baxalta-Shire
- Membre du groupe d'experts ayant établi les recommandations internationales sur la prise en charge de l'hémophilie acquise (Haematologica 2010)
- Coordination du registre SACHA (Hemophilia 2013) et co-coordination du registre EACH 2 (JTH 2012, Blood 2012, BJO 2012)
- Investigateur principal du PHRC CREHA



Hémophilie acquise

- Affection rare,
- Prévalence augmente avec l'âge
- Meilleure connaissance par les registres
- Diagnostic en règle aisé
- Urgence thérapeutique
 - Diminution de la mortalité hémorragique avec les agents by-passants
 - Mais critères de choix encore trop subjectifs
 - Introduction
 - Critères d'efficacité ou au contraire d'échec
 - Durée du traitement

	Etudes	années	n	incidence	Age moyen	ratio H/F
Green USA	Rétrospective	< 1981	215	-	-	52,7/47,3
Delgado	Métanalyse	1984-2002	249	-	64 (8-93)	45/55
UK Register	Prospective	2001-2003	172	1,48/M/an	78 (2-98)	43/57
South Austalian	Rétrospective	1997-2008	25	1,2/M/an	78 (27-99)	48/52
EACH2 Europe	Prospective	2007-2008	501	-	73 (61-80)	53/47
SACHA France	Prospective	2001-2005	82	-	76 (25-103)	61/39
Tawain Centers	Rétrospective	1987-2010	65	-	64 (18-94)	64/36
German/ Austrian/ Swiss	Prospective	2010-2013	102	-	74 (26-97)	58/42
USA	Rétrospective	2000-2011	166	-	65	53/47

Green Thromb Haemost 1981, Delgado Br J Haematol 2003, Collins Blood 2007, Tay Thromb Haemst 2009, Knoebl J Thromb Haemost 2012, Borg Haempohilia 2013, Huang J Formos Med 2015, Tiede Blood 2015, Kessler Blood Coag Fibrinol 2016

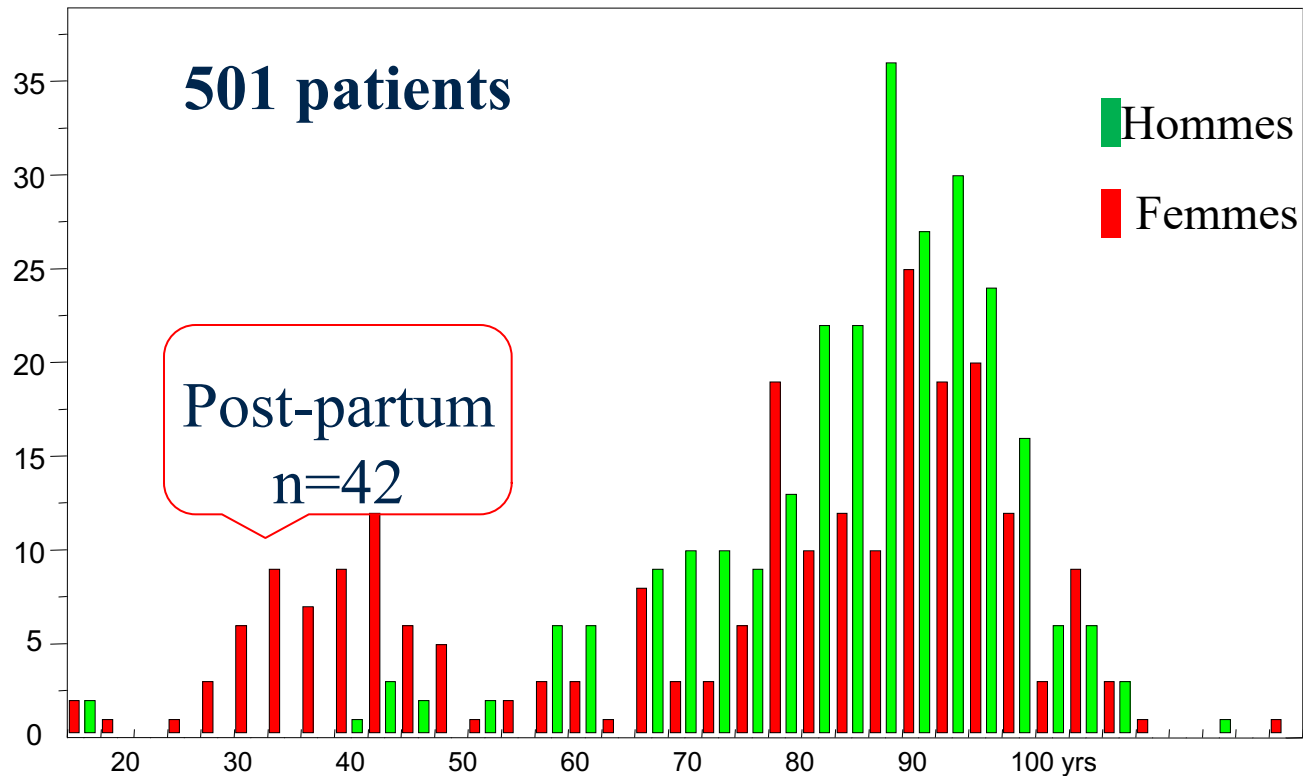
	Etudes	années	n	incidence	Age moyen	ratio H/F
Green USA	Rétrospective	< 1981	215	-	-	52,7/47,3
Delgado	Méta-analyse	1984-2002	249	-	64 (8-93)	45/55
UK Register	Prospective	2001-2003	172	1,48/M/an	78 (2-98)	43/57
South Austalian	Rétrospective	1997-2008	25	1,2/M/an	78 (27-99)	48/52
EACH2 Europe	Prospective Rétrospective	2007-2008	501	-	73 (61-80)	53/47
SACHA France	Prospective	2001-2005	82	-	76 (25-103)	61/39
Tawain Centers	Rétrospective	1987-2010	65	-	64 (18-94)	64/36
German/ Austrian/ Swiss	Prospective	2010-2013	102	-	74 (26-97)	58/42
USA	Rétrospective	2000-2011	166	-	65	53/47

Green Thromb Haemost 1981, Delgado Br J Haematol 2003, Collins Blood 2007, Tay Thromb Haemst 2009, Knoebl J Thromb Haemost 2012, Borg Haempohilia 2013, Huang J Formos Med 2015, Tiede Blood 2015, Kessler Blood Coag Fibrinol 2016

Hémophilie acquise : une maladie du sujet âgé

Age moyen post-partum
33.9 ans

Age moyen au diagnostic
73.9 ans



EACH 2 : J Thromb Haemost 2012 ; 10 : 622-31

Incidence : 1.48 / million/an

Mais < 0.3 avant 65 ans, 6 entre 65 et 85 et 15 après 85 ans.

UK register. P Collins Blood 2007; 109: 1870-7

HA : diagnostic souvent aisé...

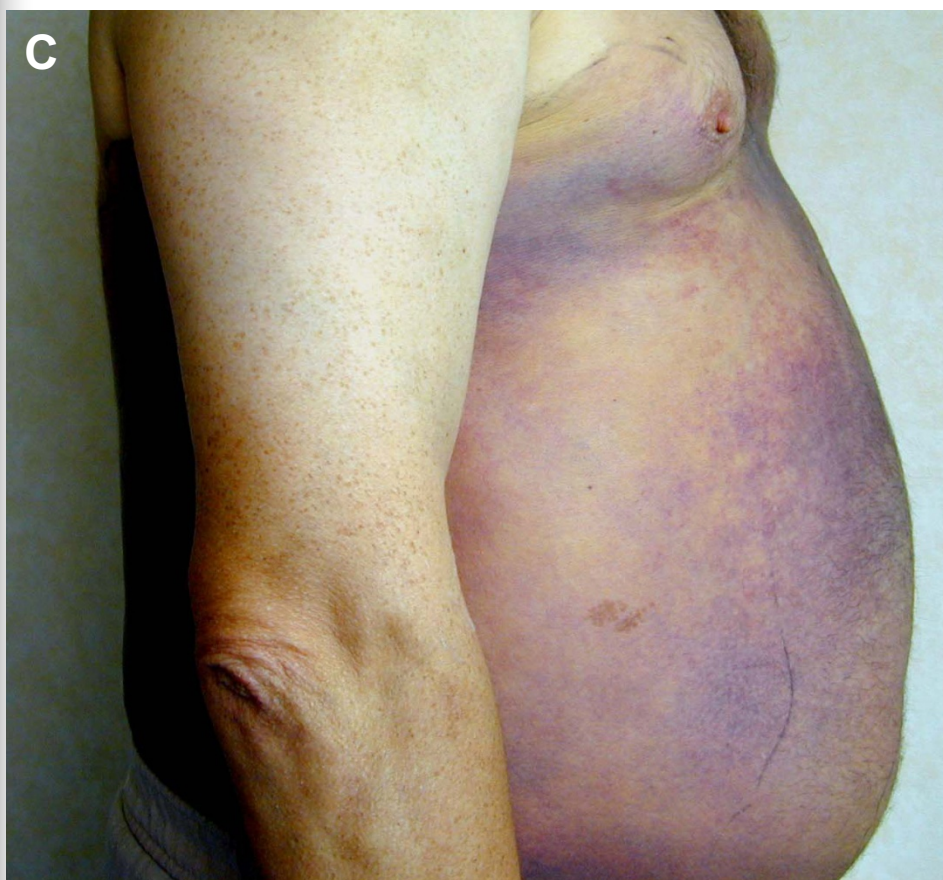
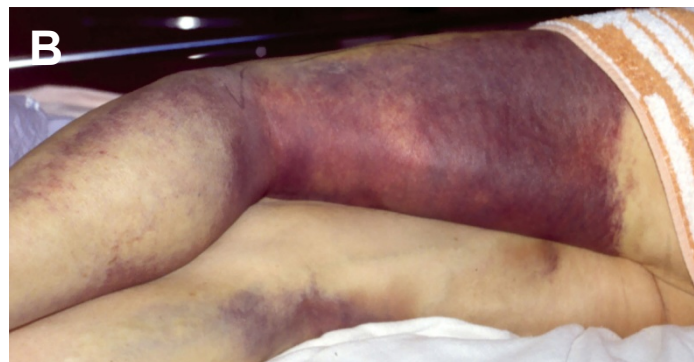
Syndrome hémorragique diffus

Hématomes sous-cutanés +++

Hématomes profonds

Rarement des hémarthroses







***NE PAS NEGLIGER
les formes apparemment
minimes***



Critères diagnostiques

- FVIII abaissé $< 30\%$
- Ac anti FVIII $> 0,6$ u Bethesda

Patients

n = 501

EACH 2

Age moyen

73.9 (61.4-80.4)

H/F

266/235

FVIII

< 1 %

89 (17.8%)

1-5 %

290 (57.9%)

> 5 %

122 (24.3%)

Titre inhibiteur

12.8 (4.3-42.4)

0-10

225 (44.9%)

11-100

214 (42.7%)

101-1000

62 (12.4%)

Hb (g/dl)

9.0 (7.5-11.3)

**Absence de corrélation
entre taux FVIII ou inhibiteur
ET
le risque ou la sévérité
hémorragique**

**corrélation inverse entre
titre d'inhibiteur**

ET

**le taux de FVIII résiduel
 $r = -0.47$
 $P < 0.001$**



Circonstances du diagnostic

SACHA

- **Syndrome hémorragique : 90 % des cas** (71/82)
 - Dans 47/82 cas, des premiers signes datant de moins de 30 jours, mais évocateur d'HA
- TCA allongé : (11) *Haemophilia 2013; 19: 564-70*
 - antécédents hémorragiques 5/11
 - Totalement asymptomatique 6 (7%)

UK Register

- **Syndrome hémorragique (95% des cas)** *Blood 2007; 109:1870-7*

EACH 2

- **Syndrome hémorragique 467/501 (89%)**
- TCA allongé isolé 48/501 *J Thromb Haemost 2012; 10: 622-31*
- Délai moyen entre hémorragies et diagnostic : 3 jours,
- Mais 22% entre 7 et 30 jours, 9% entre 30 et 180 jours !!!

Attention au délai diagnostic +++

Manifestations hémorragiques initiales : facteurs étiologiques

EACH 2. Blood 2012; 120 : 39-46

	All	Severe	Non severe	P*
Total no. of bleeding episodes [n (%)]	474	333 (70.3)	137 (28.9)	NA
Cause [n (%)]				
Spontaneous	367 (77.4)	250 (76.0)	113 (83.7)	NS
Trauma	40 (8.4)	33 (10.0)	7 (5.2)	NS
Surgery	39 (8.2)	30 (9.1)	9 (6.7)	NS
Peripartum	17 (3.6)	14 (4.3)	2 (1.5)	NS
Other	13 (2.7)	8 (2.4)	4 (3.0)	NS

Manifestations hémorragiques initiales: localisations

EACH 2. Blood 2012; 120 : 39-46

	All	Severe	Non severe	P*
Total no. of bleeding episodes [n (%)]	474	333 (70.3)	137 (28.9)	NA
Site/type [n (%)]				
Skin	252 (53.2)	152 (46.2)	97 (71.9)	<0.0001
Deep	238 (50.2)	214 (65.0)	21 (15.6)	<0.0001
Mucosa	150 (31.6)	113 (34.4)	35 (25.9)	NS
Haemarthrosis	23 (4.9)	17 (5.2)	6 (4.4)	NS
CNS	5 (1.1)	5 (1.5)	0 (0)	NS

Deep; musculoskeletal or retroperitoneal
CNS; central nervous system

Récidives hémorragiques :

EACH 2. Blood 2012; 120 : 39-46

Total [n]	474
1 bleeding episode without relapse [n (%)]	315 (66.5%)
> 1 bleeding episodes [n (%)]	159 (33.5%)
2 bleeding events	108
3 bleeding events	35
4 – 7 bleeding events	16
Median time between 1st and 2nd bleeding episode	28 days (IQR 14-69)



Hémophilie acquise et hémorragies :

- Urgence thérapeutique
- Milieu spécialisé dès que possible ++
- Grands principes thérapeutiques :
 - Eviter les gestes à risque iatrogène : PL, IM, chirurgie, g.d.s, KT, etc., sans traitement spécifique préalable
 - Discuter un traitement anti-hémorragique
 - Transfusion éventuelle
 - Surveillance clinique et biologique +++
 - Surveillance efficacité du traitement ?



Suivi pour le clinicien

■ Données cliniques

- Nouveaux hématomes ?
- (Diffusion hématomes sous-cutanés)

■ Données biologiques

– NFS

- Stable ou non ?

– TCA

- Amélioration ? corrélation avec FVIII ?

– *FVIII et anticorps anti-FVIII*

- *Délais de réponse*



Mortalité et hémorragies

- **Hémorragies mortelles non rares**
 - 22% à 31% dans les séries anciennes
 - 9% (13/143) UK study
 - 3.5% (3/82) étude SACHA
 - 3% (16/501) registre EACH2
- **Décès précoces**
 - Hémorragies digestives et pulmonaires
- **Décès tardifs**
 - Hémorragies intra-cérébrales ou rétropéritonéales
- Des hémorragies mortelles décrites plus de 6 mois après le diagnostic, si l'anticorps persiste !



Faut-il ou non proposer un traitement anti-hémorragique ?

■ Traitement anti-hémorragique

– SACHA : 46% (44/82) :

FVII, ACCP

– UK register 82% (141/172)

FVII, CCP, FVIII, desmopressine

– EACH2 61% (307/501) :

FVII, CCP, FVIII, Desmopressine

■ Quels critères pour débuter un tel traitement ?

Homme de 51 ans, exogénose, HTA sous Lodoz, Tabac 20 paquets/an
Apparition d'écchymoses 5 jours auparavant

SU : NFS 12,6g/dl, VGM 102, plaquettes 196 G /l

TCA 2,35, TP 86%

FVIII < 1%

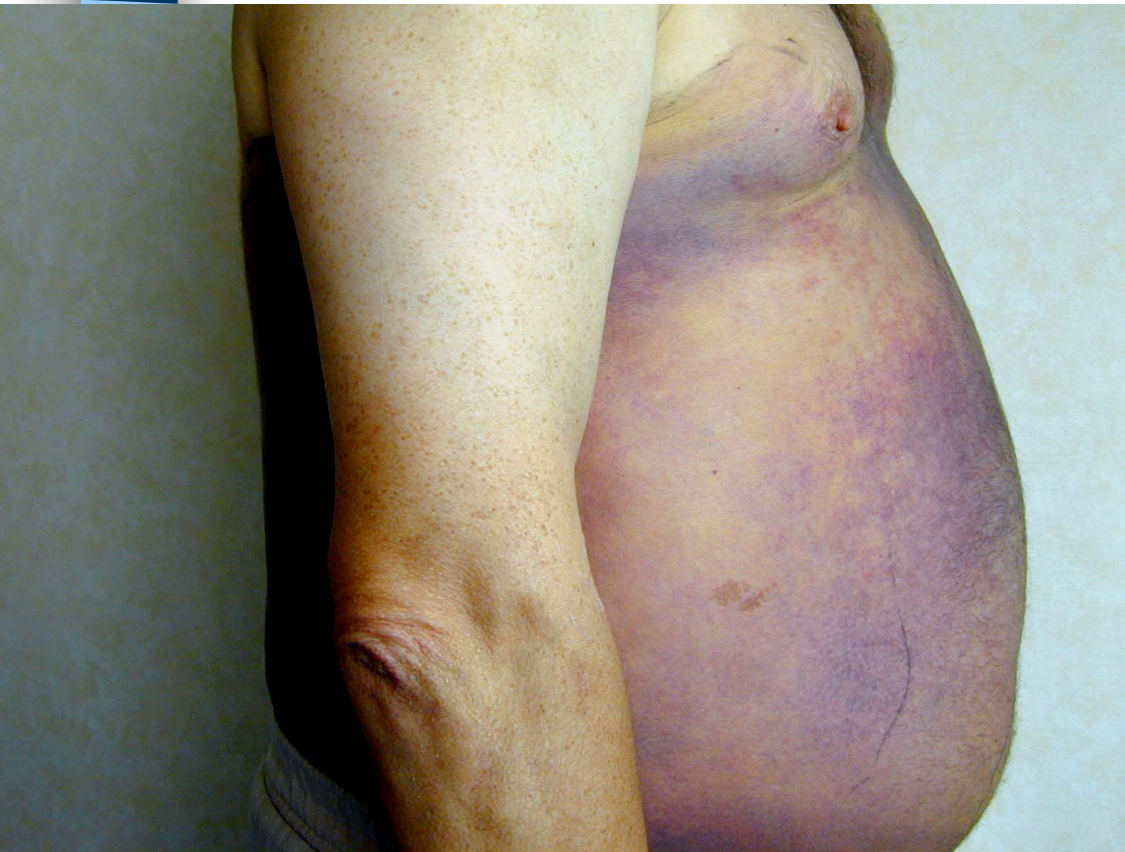
Anticorps anti FVIII 88 uiB



Pas de traitement anti-hémorragique

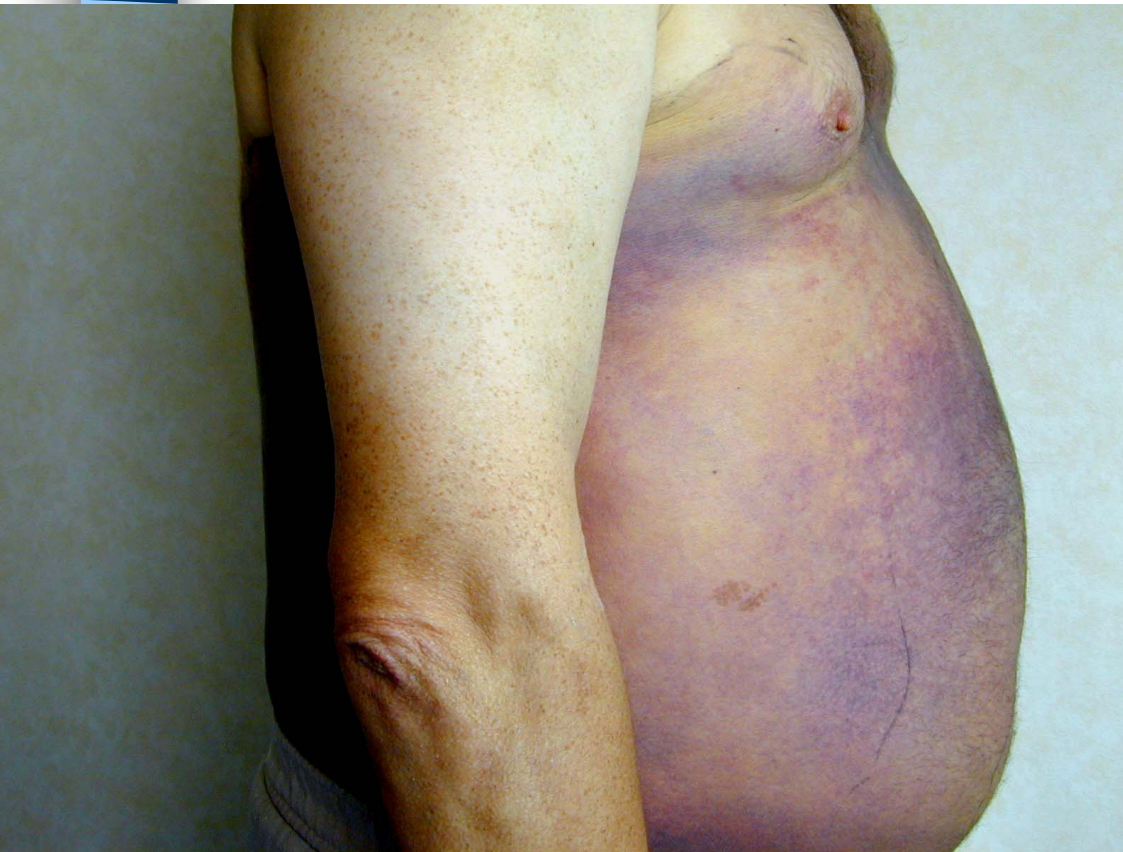
Cortancyl 1mg/kg + cyclophosphamide 2 mg/kg

	J15	J30	J45
FVIII	2%	2%	3%
Anti-VIII	80ui	76ui	80ui



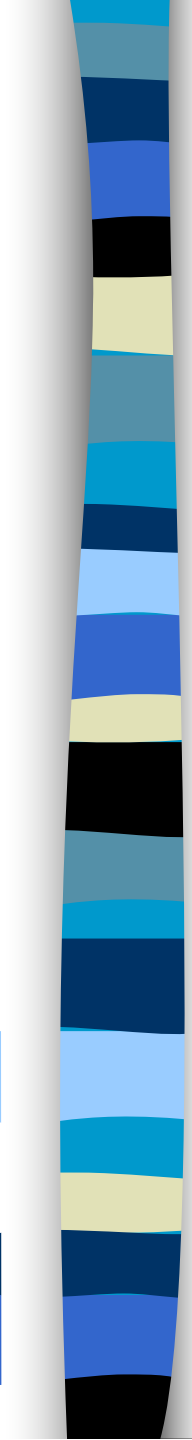
Pas de traitement anti-hémorragique
Cortancyl 1mg/kg + endoxan 2 mg/kg

	J15	J30	J45
FVIII	2%	2%	3%
Anti-VIII	80ui	76ui	80ui



Mais, qq jours plus tard
hématome intra-cérébral
Perfusion d'agents by-passant

Décès à moins de 2 mois.



Hémorragies, traitements anti-hémorragiques et hémophilie acquise

■ Hémorragies nécessitant des agents by-passants

- H rétroperitonéales ou des psoas
- Sd des loges
- H cervicales ou rétropharyngées
- Hématomes intra-cérébraux
- Hématomes périorbitaires
- Hgies digestives ou pulmonaires
- Hémorragies post-opératoires
- H nécessitant une hospitalisation en réanimation
- Hématomes musculaires sans sd des loges
- Hématomes multisites ou multiples

■ Hémorragies nécessitant une surveillance

- Echymoses isolées mêmes étendues
- Hématomes sous-cutanés mêmes diffus, notamment s'ils paraissent anciens avec une Hb stable



Homme de 75 ans

Antécédents :

HTA, Diabète insulino-requérant, Tabac, AOMI stent iliaque gauche en 2016 (Kardégic)

Rupture anévrisme communicante antérieure traitée par voie endoluminale en 2012

HDM :

28/04 Suspicion TVP MIG, mise sous Xarelto, arrêté le 30/04 car pas de TVP à l'écho-doppler

1/05/2018 ecchymoses+++, pas de saignement extériorisé, mais Hg 6,9G, transfusions 3 CG au SAU

Gastroskopie 4/05 : bulbe érythémateux, ulcère pylore

Transfert en MI 8/05 car TCA allongé

Multiples ecchymoses sous-cutanées

Pas de maelena





Homme de 75 ans (suite)

Biologie :

GR 2,95G/l, Hb 9,4 G/dl, Ht 28% Réticulocytes 241

TCA 2,28 - FVIII < 1% - Anticorps anti FVIII 450 ui/B

Inclusion **protocole CREHA** : cortancyl + cyclophosphamide
(Hospitalisation du 8 au 22/5/2018 soit 14 jours)

ETUDE CREHA

ETUDE PROSPECTIVE RANDOMISÉE

COMPARATIVE

PREDNISONE/CYCLOPHOSPHAMIDE VERSUS

PREDNISONE/RITUXIMAB AU COURS DE

L'HÉMOPHILIE ACQUISE

Investigateur coordonnateur : Pr Hervé LEVESQUE (Service de Médecine Interne)

Investigateur Associé : Dr Jeanne Yvonne BORG (Laboratoire d'Hématologie)

Promoteur : CHU de Rouen

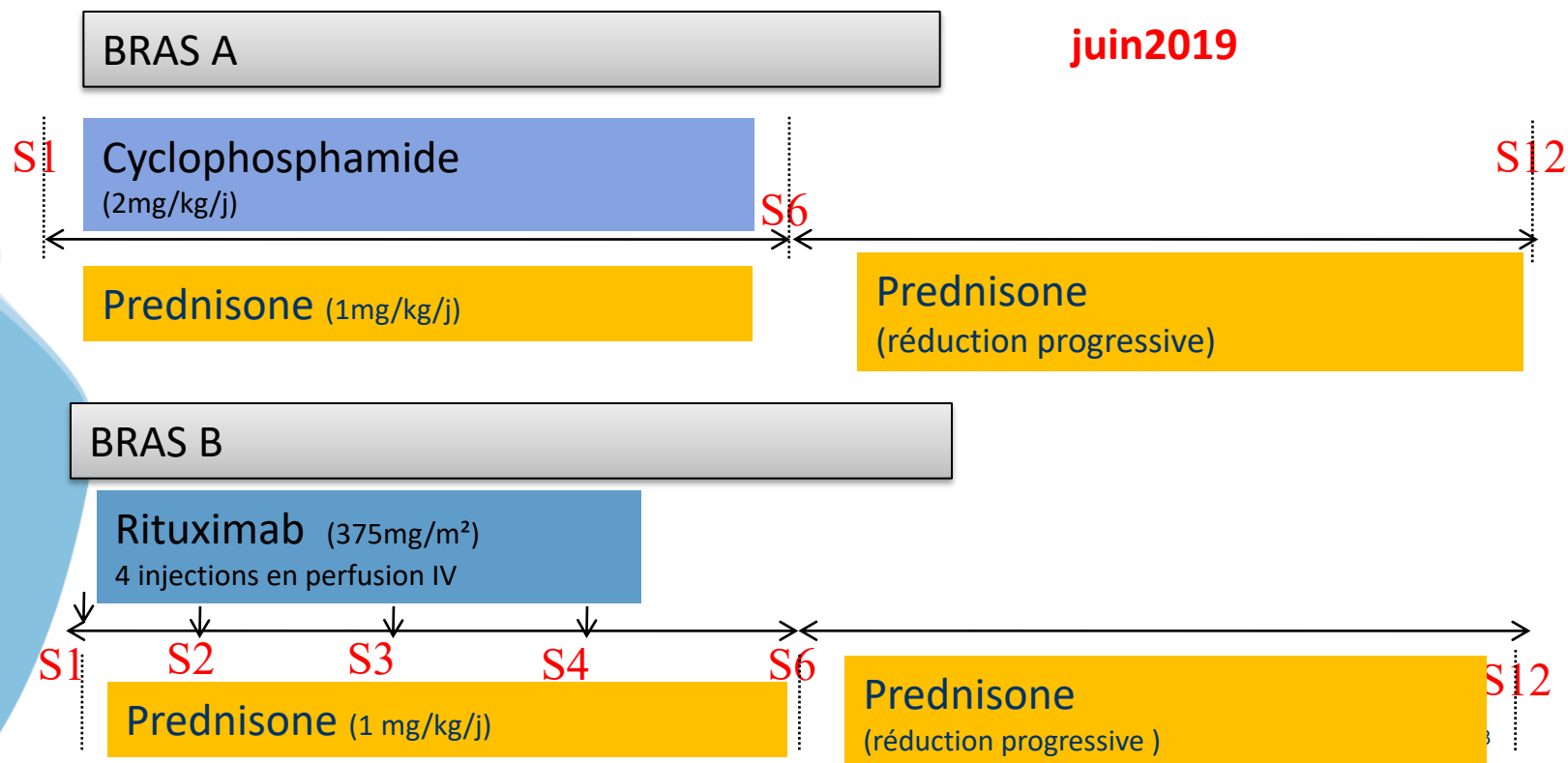
Financement : PHRC 2011

Rituximab fourni par le promoteur, temps ARC et TEC

Soutien : SNFMI, SFH, GEHT, COMETH

Design de l'étude

- Etude prospective, thérapeutique, randomisée, ouverte et multicentrique
- Durée prévue de l'étude : 4 ans d'inclusion et 18 mois de suivi
- **164 patients (82 par bras) ; 104 malades inclus, arrêt inclusions**



29/05/2018 : chute à domicile (alcool), confusion, SAU Dieppe
2CG transfert Rouen (melaena, Hb à l'arrivée 8,6g), hémarthrose



Biologie :

GR 2,95G/l, Hb 9,4 G/dl, Ht 28% Réticulocytes 241

TCA 2,28 - FVIII < 1% - Anticorps anti FVIII 450 ui/B

rFVII (H0, H+2, H+6)

Inclusion **protocole CREHA** : cortancyl + cyclophosphamide
(Hospitalisation du 8 au 22/5/2018 soit 14 jours)

29/05/2018 : chute à domicile (alcool), confusion, SAU Dieppe
2CG transfert Rouen (melaena, Hb à l'arrivée 8,6g), hémarthrose
rFVII : 3 injections (H0, H2, H6, H12)

30/05 Gastroskopie : saignement actif pylore clip + adrénaline
rFVII : avant gastroskopie, (H2, H6, H12 H18)

01/06 contrôle gastroskopie (réapparition melaena) : pas de
saignement gastrique

Mise sous FEIBA

Date	30/05	31/05	1/06	2/06	3/06
Hb (g/dl)	8,5	7,4	5,7	7,8	7,2

Homme de 75 ans (suite)

Persistance maelena et chute Hb

5/06 sous AG coloscopie + Gastroskopie

(meleana à la colo, pas d'hémorragie gastrique)

8/06 vidéocapsule : sang dès le pylore, sang noir et rouge dans le jéjunum (origine ?)

12/06 entéroscopie pas d'ulcération

à partir du 12/06 Hb stable > 8 g/dl

apcc poursuivi du 2/06 au 13/06 : 2 injections/jour

Transfusion : 14 CG

Date	22/5	1/6	9/6	18/6	19/6	24/6
FVIII	2%	9%	19%	43%	60%	72%
Ac-antiVIII	165	55	35	10	2	1,2

Homme de 75 ans (suite)

Persistance maelena et chute Hb

5/06 sous AG coloscopie + Gastrocopie

(melaena à la colo, pas d'hémorragie gastrique)

8/06 vidéocapsule : sang dès le pylore, sang noir et rouge dans le jéjunum (origine ?)

12/06 entéroscopie pas d'ulcération

à partir du 12/06 Hb stable > 8 g/dl

apcc poursuivi du 2/06 au 13/06 : 2 injections/jour

Transfusion : 14 CG

Date	22/5	1/6	9/6	18/6	19/6	24/6
FVIII	2%	9%	19%	43%	60%	72%
Ac-antiVIII	165	55	35	10	2	1,2
					RAD	CS

Décès brutal (retrouvé dans son lit) : le 29/06/2018 !!



Questions :

- Switch rFVII vers apcc à J3 (échec ?)
- Hémorragie digestive +++
 - 3 jours de rFVII
 - 11 jours d' apcc alors que FVIII remontait
 - Décès précoce alors que rémission
 - Lien avec hémophilie acquise (a priori non)
 - Lien avec le traitement (a priori non)
 - Lien avec les agents by-passants ?
 - Ré-ascension rapide du FVIII ?

Mr T. né en 1937

Antécédents :

AC/FA Xarelto 20 mg/j

HTA

BPCO post tabagique

Coloscopie 11/2017 normale

5/1/2018, chute, hématome main D

Pansement compressif,

Mise à plat 7/1/2018

8/1/2018 déglobulisation 2 CG, arrêt

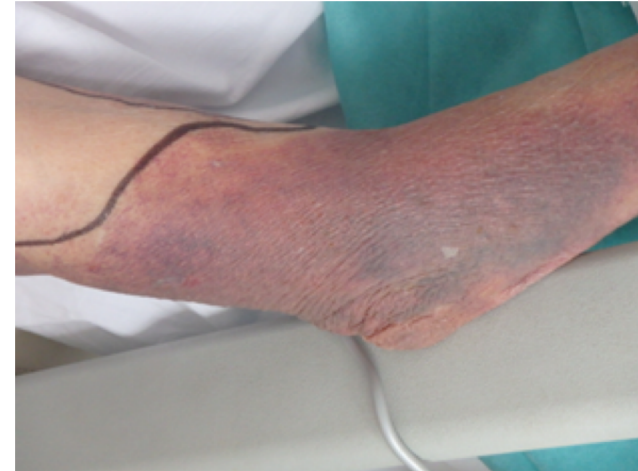
Xarelto,

puis 2 autres CG le 9 et le 10/01/2018

11/01/2018 nouveau drainage, exacyl

Hémorragies 2 CG

TCA allongé transfert au CHU



Mr T né en 1937

A l'arrivée, ecchymoses sous cutanées, plaie avec perte de substance (plastie rapide souhaitable)

GR 3,52, Hb 9,8G/dl, Ht 31%, réticulocytes 333

TCA 2,57, FVIII < 1%, anti-FVIII 16 uiB

Rein foie normal


Hypogammaglobulinémie : IgG 3,1, IgA 1,7, IgM 0,2

Décision d'un traitement corticoïde seul





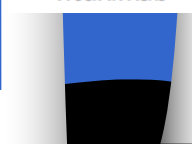
Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance

Rebecca Kruse-Jarres¹  | Christine L. Kempton² | Francesco Baudo³ |
Peter W. Collins⁴ | Paul Knoebl⁵ | Cindy A. Leissinger⁶ | Andreas Tiede⁷ |
Craig M. Kessler⁸

Am J Hematol. 2017;92:695–705.

TABLE 4 Options for first-line immunosuppression in AHA

Recommended first-line immunosuppression	Recommended dose	Comment
Corticosteroids alone	Prednisone 1 mg/kg PO daily (alternative dexamethasone 40 mg PO daily \times 4–7 d) ^a	Unlikely to be effective in ≤ 3 wk in patients with FVIII < 1 IU/dL or inhibitor > 20 BU/mL at presentation Monitor for adverse events (elevated glucose, infection, psychiatric disorders)
Corticosteroid and cyclophosphamide	Corticosteroid same as above; cyclophosphamide 1–2 mg/kg PO daily (alternative ~ 5 mg/kg IV q 3–4 wk) ^a	May have faster response rate than steroids alone, but higher adverse event profile Associated with the highest CR rate Monitor for marrow suppression (WBC, platelets) and infection
Corticosteroids and rituximab	Corticosteroid same as above; rituximab 375 mg/m ² IV weekly \times 4 (alternative 100 mg weekly \times 4) ^a	Rituximab is not recommended as initial monotherapy unless other IST is contraindicated



Mr T né en 1937

A l'arrivée, ecchymoses sous cutanées, plaie avec perte de substance (plastie rapide souhaitable)

GR 3,52, Hb 9,8g/dl, Ht 31%, réticulocytes 333

TCA 2,57, FVIII < 1%, anti-FVIII 16 ub

Rein foie normal

Mais hypogammaglobulinémie : IgG 3,1, IgA 1,7, IgM 0,2

Décision d'un traitement corticoïde seul

Date	17/1	29/1	2/2	14/2	24/4	4/9
FVII	<1%	14%	22%	53%	136%	171%
Anti-FVIII	16ub	11ub	5ub	<0,4ub	0	0

Mr T né en 1937

Demande insistante des chirurgiens plastiques d'une chirurgie

21/01 : détersion greffe (crainte hématome)

Quelle prévention ?, quelle durée ?, critères d'efficacité ?



Mr T né en 1937

Demande insistante des chirurgiens plastiques d'une chirurgie

21/01 : détersion greffe (crainte hématome)

Apcc matin et soir avant intervention puis jusqu'à J3

24/01 : greffe prise à 80%, pas d'hématome

Poursuite Apcc jusqu'à J5

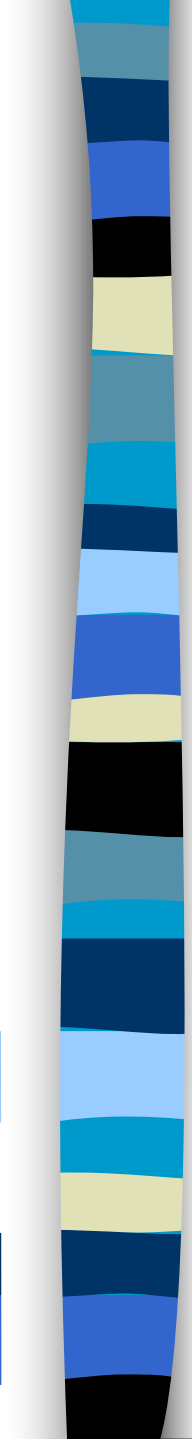
Sortie J7

Cicatrisation complète

« Guérison » mars 2018

Corticoïdes arrêtés fin mars 2018





Hémorragies, traitements anti-hémorragiques et hémophilie acquise

■ Hémorragies nécessitant des agents by-passants

- H rétroperitonéales ou des psoas
- Sd des loges
- H cervicales ou rétropharyngées
- Hématomes intra-cérébraux
- Hématomes périorbitaires
- Hgies digestives ou pulmonaires
- Hémorragies post-opératoires
- H nécessitant une hospitalisation en réanimation
- Hématomes musculaires sans sd des loges
- Hématomes multisites ou multiples

■ Hémorragies nécessitant une surveillance

- Echymoses isolées mêmes étendues
- Hématomes sous-cutanées mêmes diffus, notamment s'ils paraissent anciens avec une Hb stable



Traitement anti-hémorragique

■ +++ agents by-passant

- Novoseven RFVII AMM
- FEIBA Apcc AMM

■ Traitement substitutif

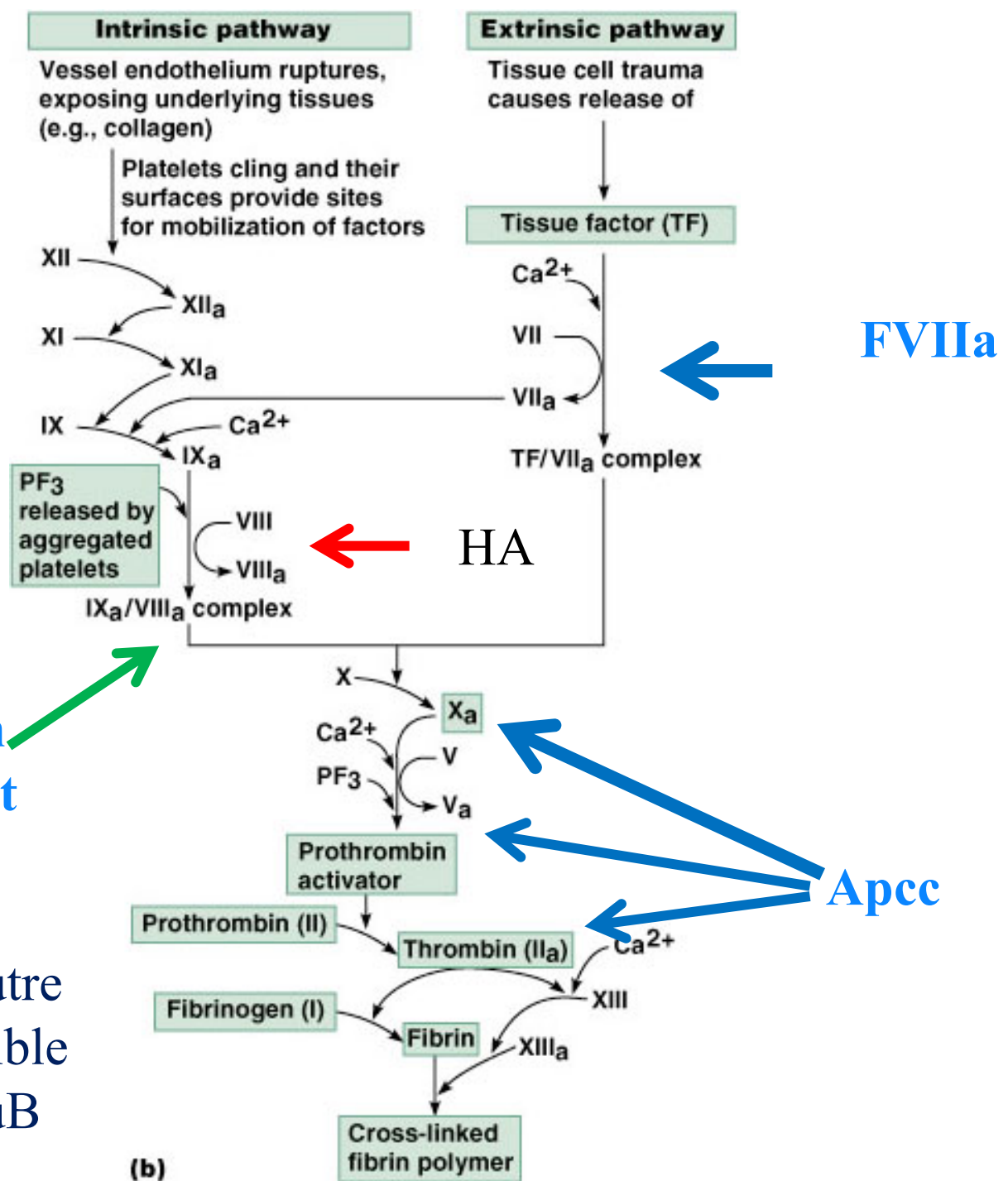
- FVIII non
- FVIII porcin plus disponible
- FVIII porcin recombinant

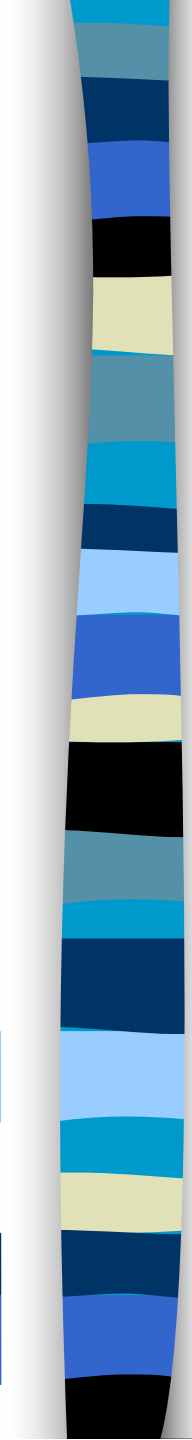
Ozibur

Disponible janvier 2019

**FVIII porcin
Recombinant
(Ozibur)**

*FVIII !!! non
Sauf si pas autre
chose disponible
ou si inh < 5uB*





Traitement anti-hémorragique et HA

recommandations actuelles

Première intention

- rFVIIa (Novoseven)
- aPCC (FEIBA)

Traitement alternatif

– si agents by-passants
non disponibles

- FVIII humain (à éviter)
- DDAVP ?

Traitement alternatif

– si échec du traitement
de première intention

- Changer d'agent by-passant
 - FVIII porcin recombinant
(Ozibur)
 - Immunoadsorption et/ou
plasmaphérèses
-

Traitement du syndrome hémorragique

EACH 2. Blood 2012; 120: 39-46

Unmatched groups

Bypassing agent
91.8%

Replacement therapy
69.6%

FVIII
70.1%

DDAVP
64.3%

rFVIIa
91.2%

aPCC
93.3%

PS-matched groups

Bypassing agent
93.3%

Replacement therapy
68.3%

rFVIIa
93.0%

aPCC
93.0%

Contrôle hémorragique > avec agents “by-passants”
Pas de différence entre rFVIIa ou aPCC



FVIII porcin recombinant (Obizur)

- Principe : avoir un FVIII modifié non reconnu par l'inhibiteur, qui se fixe sur les domaines A2 et C2 du FVIII
- FVIII porcin intéressant car homologie entre les domaines recombinant d'origine porcine synthétisé par une lignée de cellules de hamster et FVIII
- Mais risque d'ac anti FVIII porcin
- Nécessité d'avoir concentration d'ac anti hFVIIIh et pFVIII pour prédire efficacité (laboratoire spécialisé)
- Possibilité de surveiller l'activité du FVIII après l'injection

ORIGINAL ARTICLE *Clinical haemophilia*

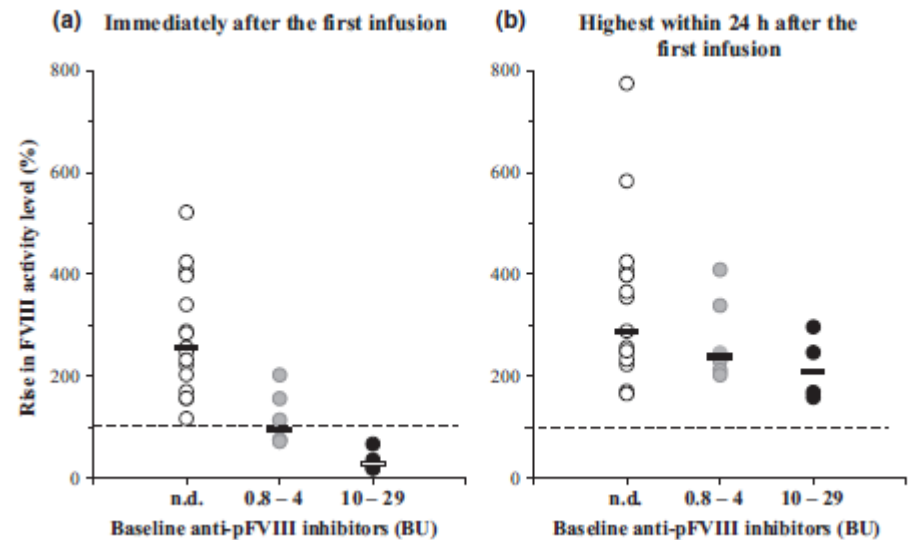
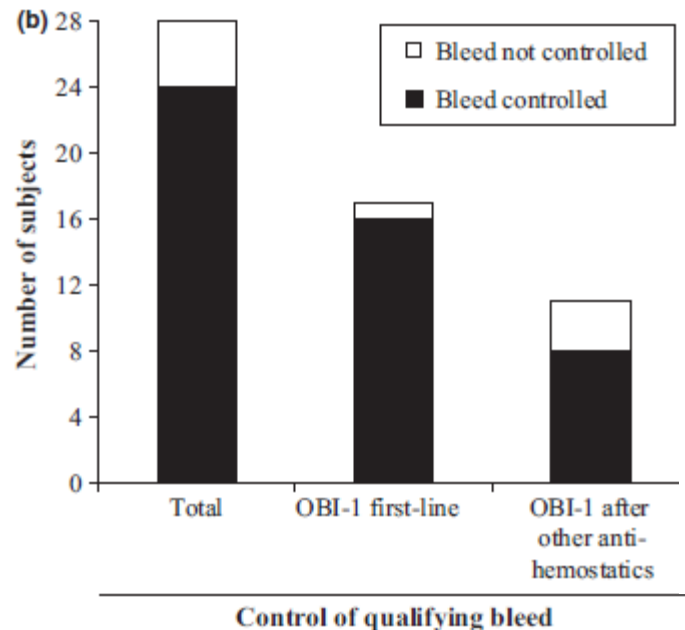
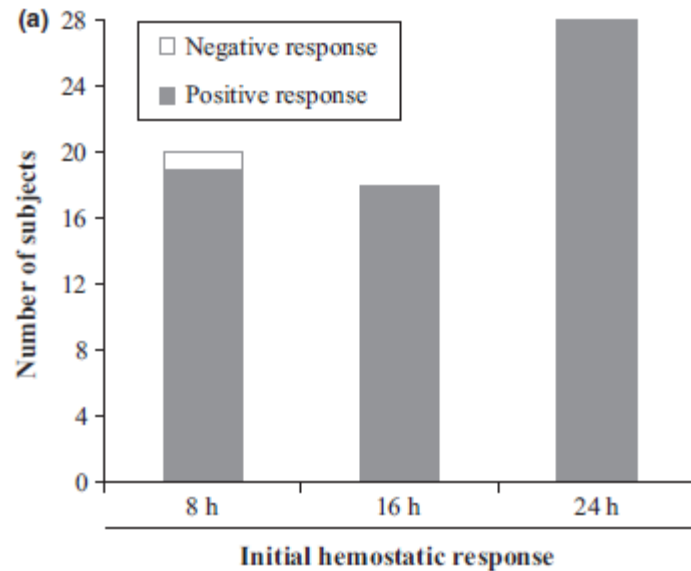
Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A

Étude chez 28 sujets

Bonne efficacité clinique

Activité FVIII >100% à H24

FVIII entre 112 et 522% en l'absence d'ac anti pFVIII



Agent	Recommended dose	Comments
Replacement therapy		
Recombinant porcine FVIII (rpFVIII)	<p><i>If no anti-porcine FVIII inhibitor^a:</i> 50–100 U/kg initially then monitor every 2–3 h with FVIII activity and redose as needed</p> <p><i>If detectable anti-porcine FVIII inhibitor^a:</i> 200 U/kg initially for severe bleeding 50–100 U/kg for less severe bleeding Monitor and redose as above</p>	<p>ADVANTAGE</p> <p>Can be monitored with one stage FVIII clotting assay</p> <p>Replaces missing component</p> <p>Proven efficacy</p> <p>DISADVANTAGE</p> <p>Less effective in case of cross-reactive anti-porcine antibody</p> <p>May develop anti-porcine FVIII antibody during therapy = needs close monitoring</p> <p>CONSIDER First LINE</p> <p>Where drug readily available</p> <p>No underlying rpFVIII inhibitor</p> <p>FVIII activity measurement readily available</p> <p>Life-threatening/limb-threatening bleeding</p>
Bypassing Therapy		
Activated prothrombin complex concentrate (aPCC)	50–100 U/kg every 8–12 h Do not exceed 200 U/kg/d	<p>ADVANTAGE</p> <p>Proven efficacy for clinical bleeding</p> <p>DISADVANTAGE</p> <p>No laboratory to monitor underdosing or overdosing</p> <p>Potential arterial or venous thrombotic risk</p> <p>CONSIDER First LINE</p> <p>Where drug readily available</p> <p>If underlying high titer rpFVIII inhibitor (>10 BU)</p> <p>FVIII activity measurement not readily available</p> <p>Non-life-threatening/limb-threatening bleeding</p>
Recombinant FVII activated (rFVIIa)	70–90 mcg/kg every 2–3 h until hemostasis achieved, then prolong dosing interval	<p>ADVANTAGE</p> <p>Proven efficacy for clinical bleeding</p> <p>DISADVANTAGE</p> <p>No laboratory to monitor underdosing or overdosing</p> <p>Short half-life (2 h)</p> <p>Potential arterial or venous thrombotic risk</p> <p>CONSIDER First LINE</p> <p>Where drug readily available</p>



Points clés

- Tableau clinique dominé par ecchymoses diffuses
- Pas de corrélation entre le taux de facteur VIII et le risque hémorragique
- Novoseven et Feiba = traitement des hémorragies sévères
- Place du FVIII porcin recombinant à définir
- Mortalité hémorragique faible
- Mais clinique parfois insuffisant pour affirmer l'efficacité du traitement antihémorragique
- Durée du traitement trop subjective
- Aide biologique souhaitable

Vers un suivi biologique des complications hémorragiques de l'hémophilie A acquise

Jean-François Schved

Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie
CHU Montpellier

UFR Médecine
Université de Montpellier

Diagnostic biologique de l'hémophilie Acquise

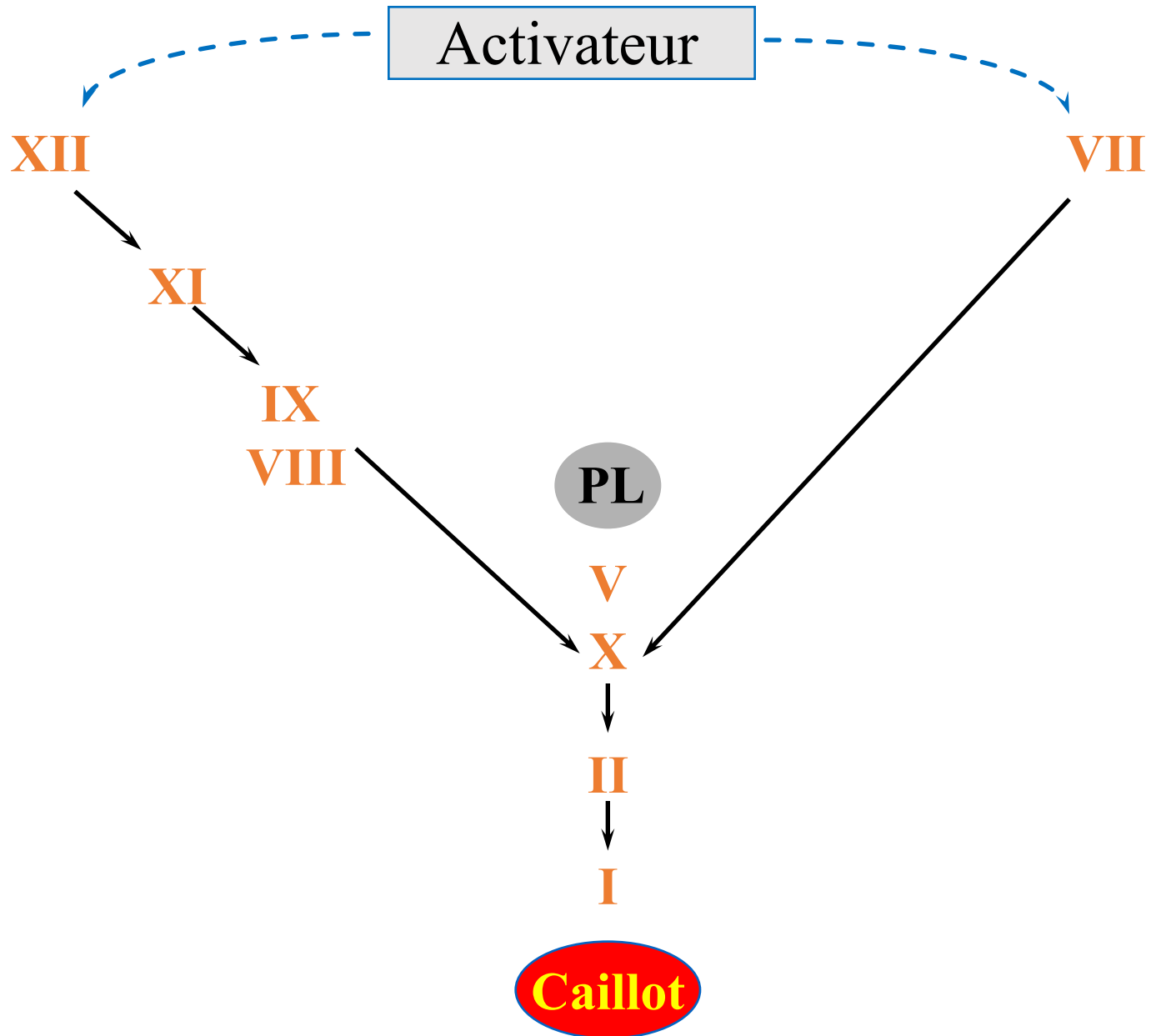
1. Diagnostic biologique d'un déficit en facteur VIII
2. Diagnostic biologique et titrage d'un anticorps anti-facteur VIII
3. Suivi biologique d'une hémophilie acquise

SYNDROME HEMORRAGIQUE: BILAN

4 Examens:

- Numération plaquettaire ➤ Normale
- Temps de Quick (“TP”) ➤ Normal
- Temps de Céphaline + activateur ➤ **Allongé**
- Fibrinogène ➤ Normal

EXPLORATION DE LA COAGULATION



TCA ↗

TQ *NI*

Sans syndrome hémorragique

XII

XI

IX

VIII

VII

Déficit XII, XI, PK, KHPM
Lupus anticoagulant
Présence antithrombotique

V

X

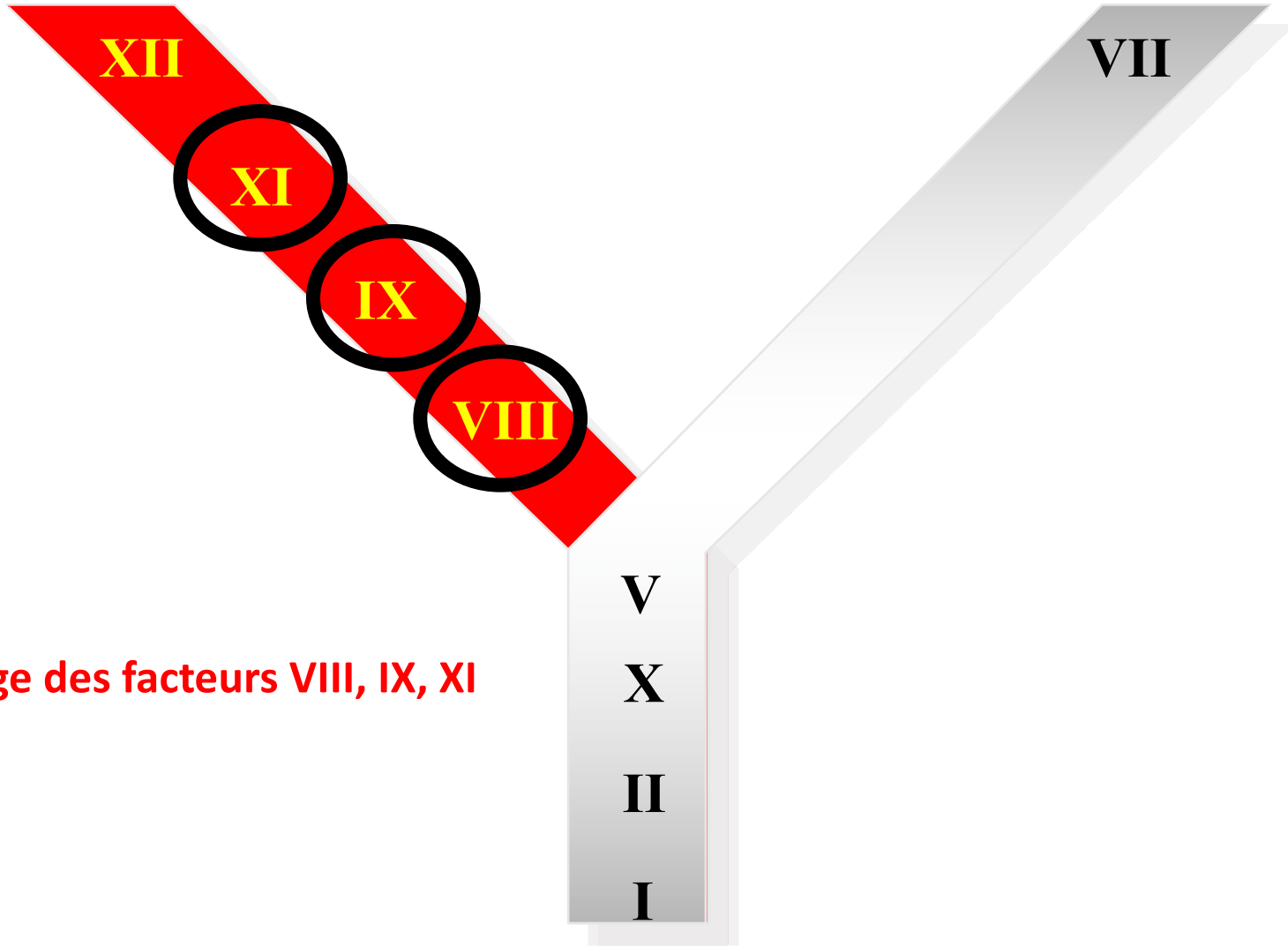
II

I

TCA ↗

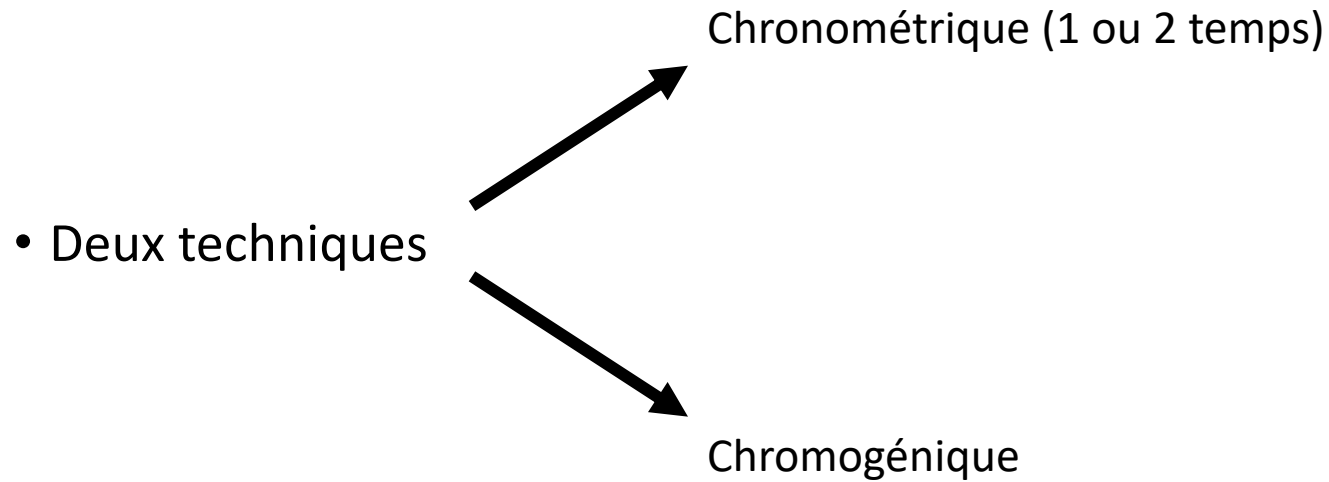
TQ *Nl*

Avec syndrome hémorragique

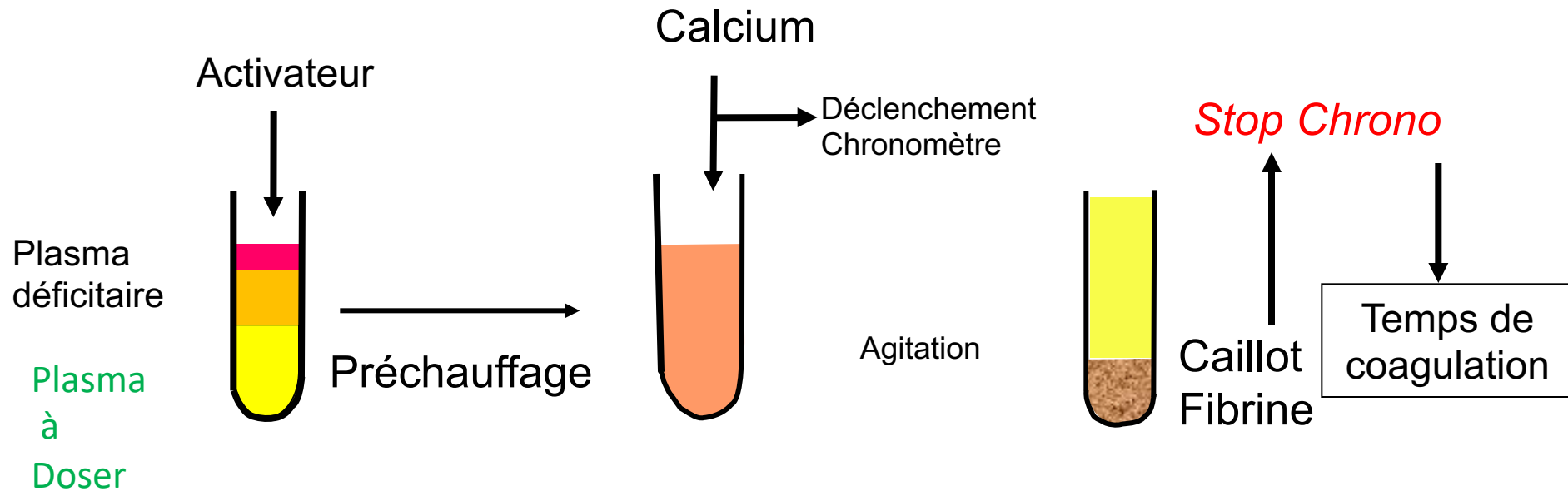


=> Dosage des facteurs VIII, IX, XI

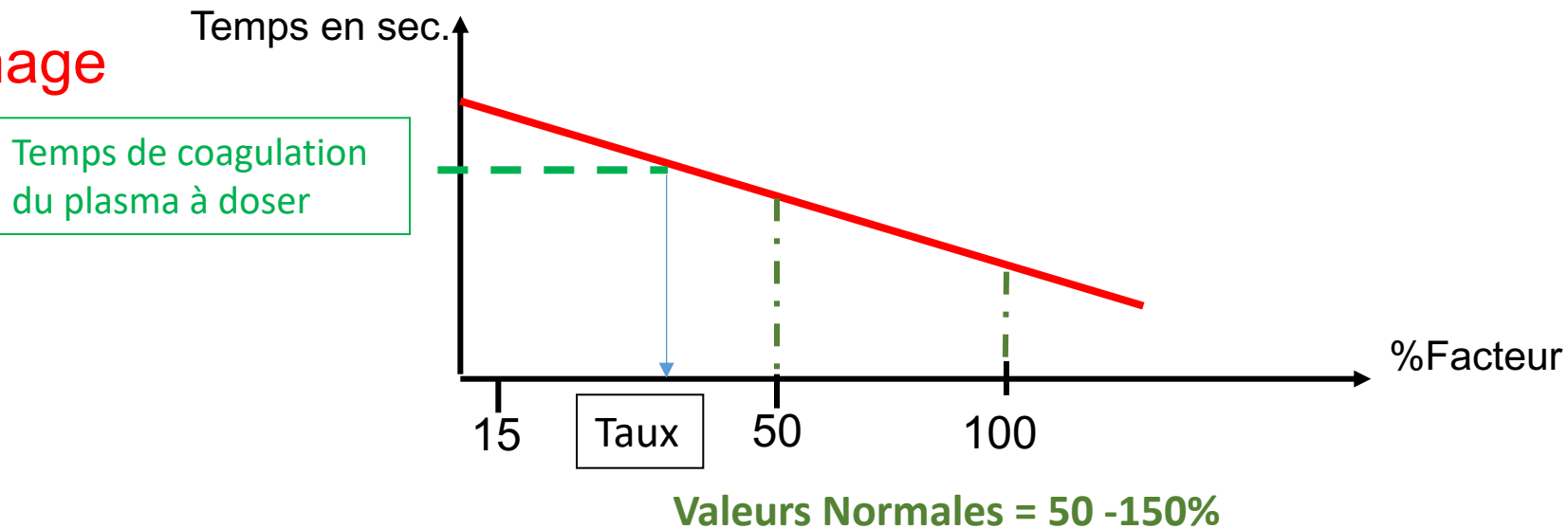
DOSAGE DU FACTEUR VIII



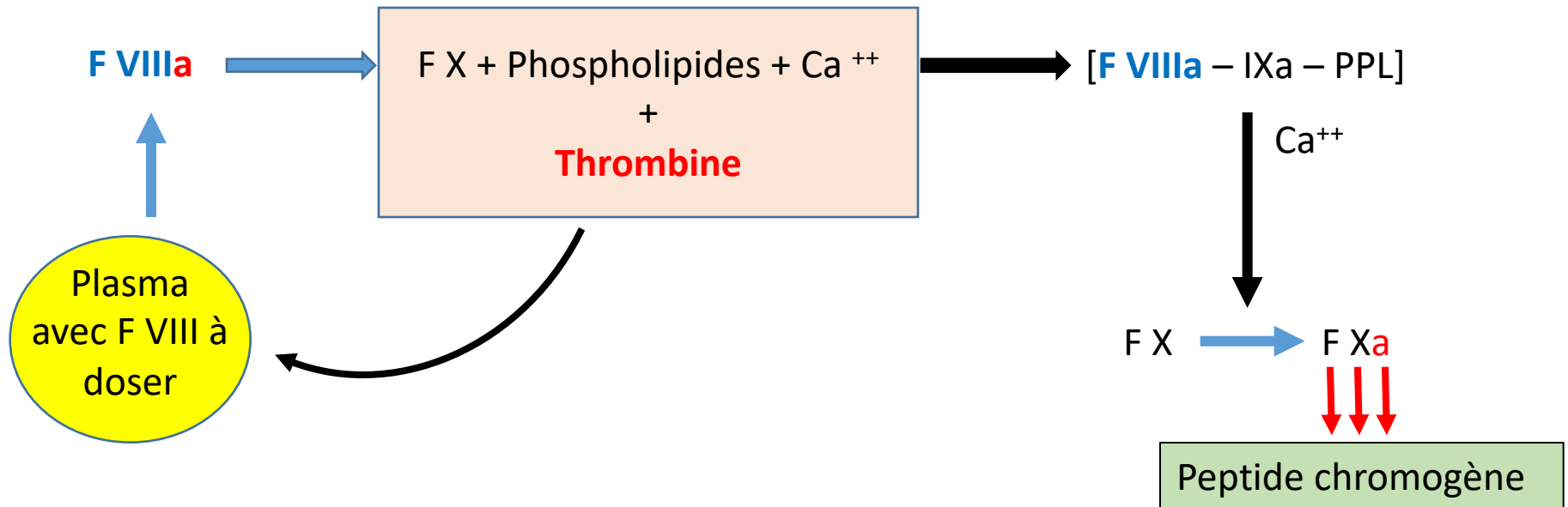
Dosage chronométrique d'un facteur de coagulation



Etalonnage



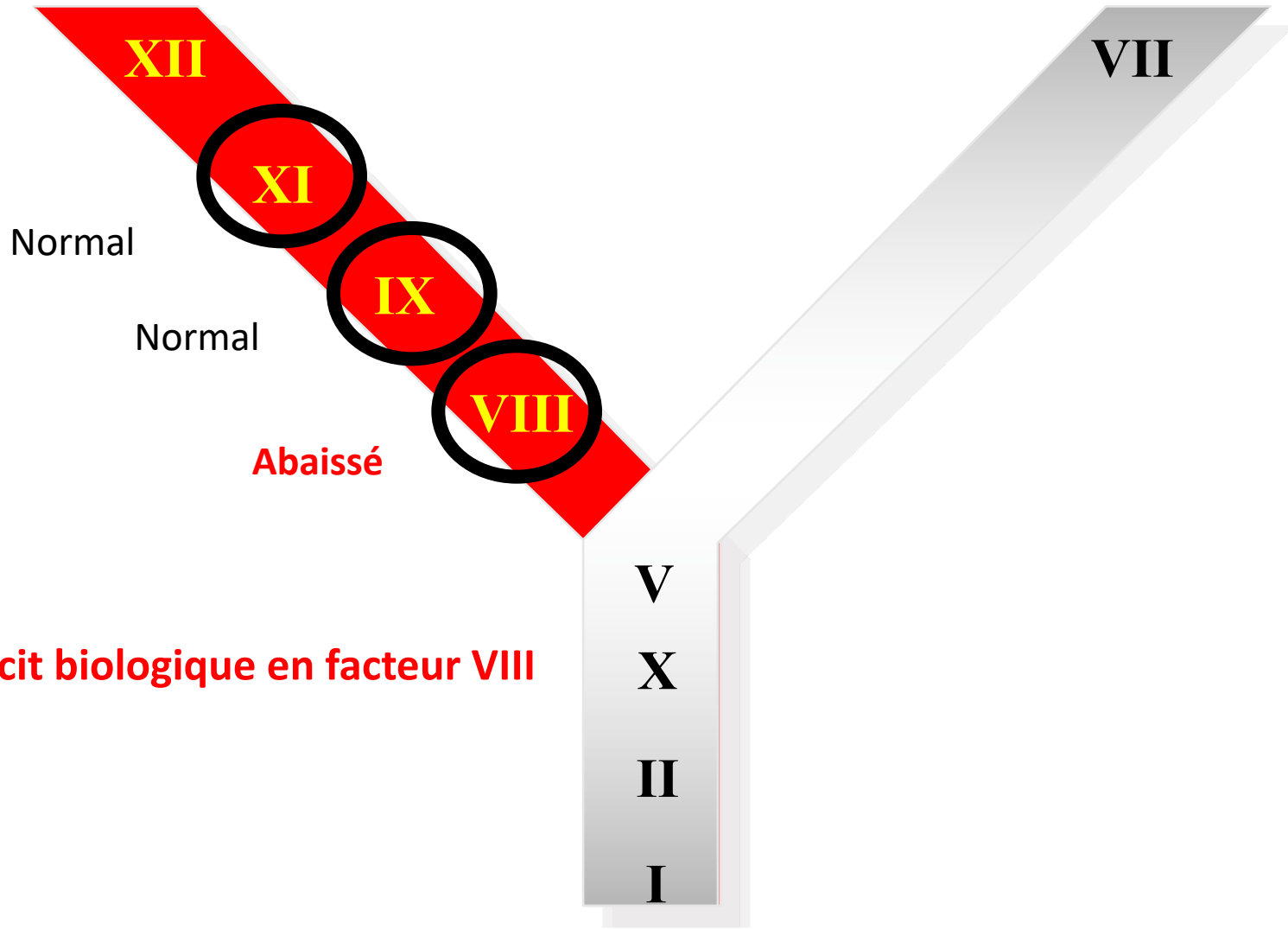
Dosage chromogénique d'un facteur de coagulation



TCA ↗

TQ *NI*

Avec syndrome hémorragique







=> Déficit biologique en facteur VIII

Diagnostic biologique de l'hémophilie Acquise

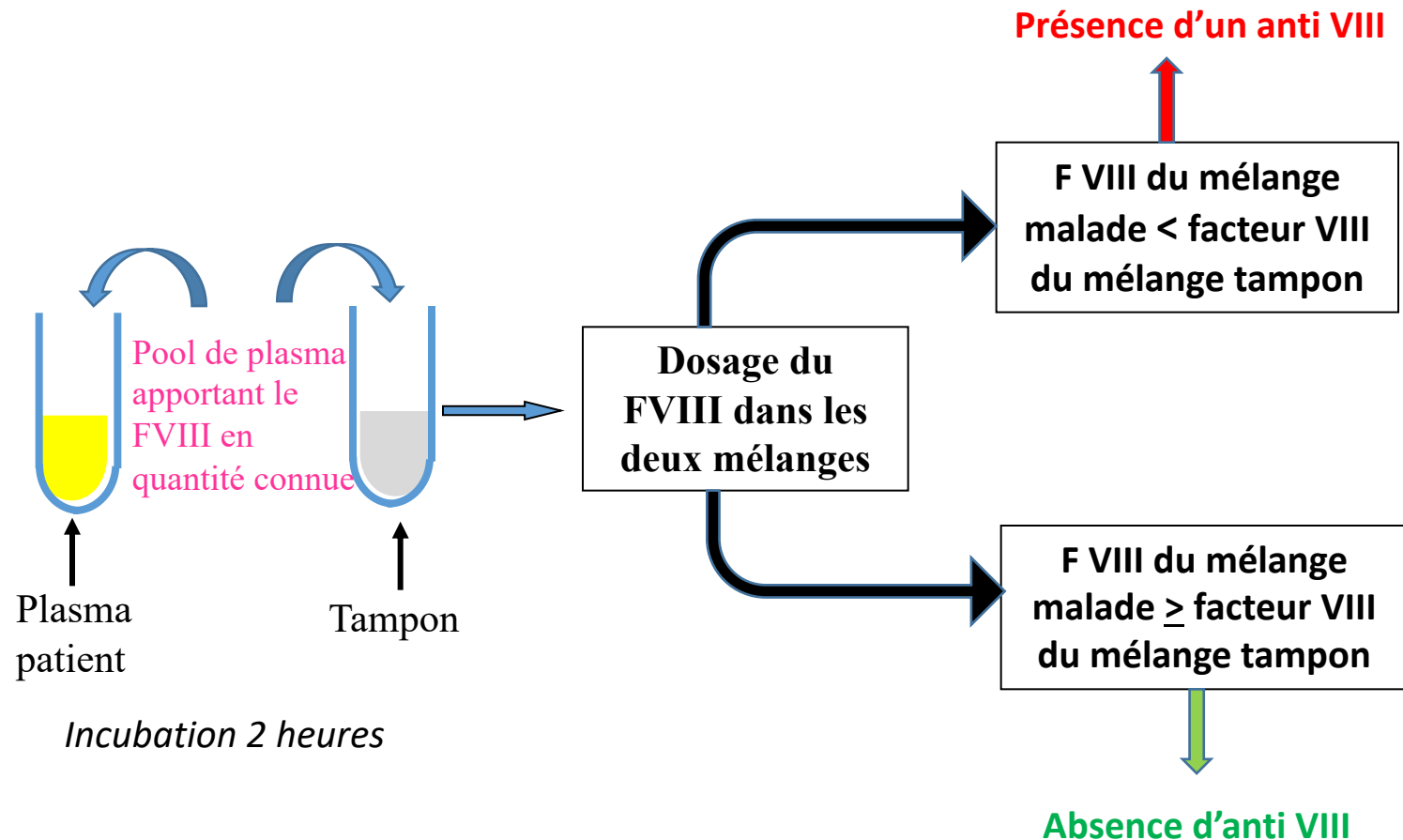
1. Diagnostic biologique d'un déficit en facteur VIII
2. Diagnostic biologique et titrage d'un anticorps anti-facteur VIII
3. Suivi biologique d'une hémophilie acquise

Déficit biologique Facteur VIII





	Facteur VIII	F Willebrand	Test mélange
• Hémophilie A congénitale		N	
• Hémophilie acquise		N	
• Maladie de Willebrand			

DÉPISTAGE D'UN ANTICORPS ANTI-FACTEUR VIII

Test du mélange

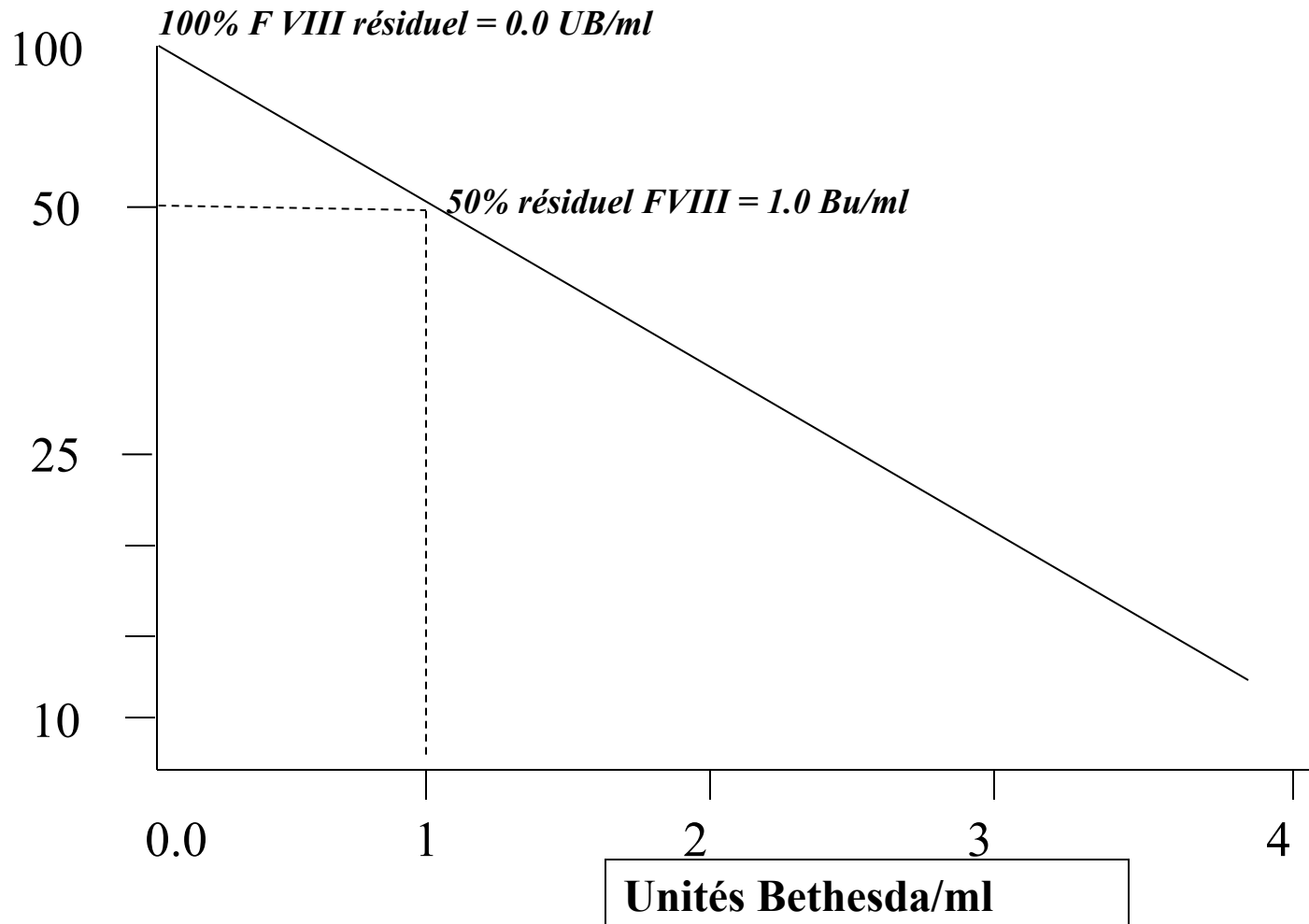


Déficit biologique Facteur VIII

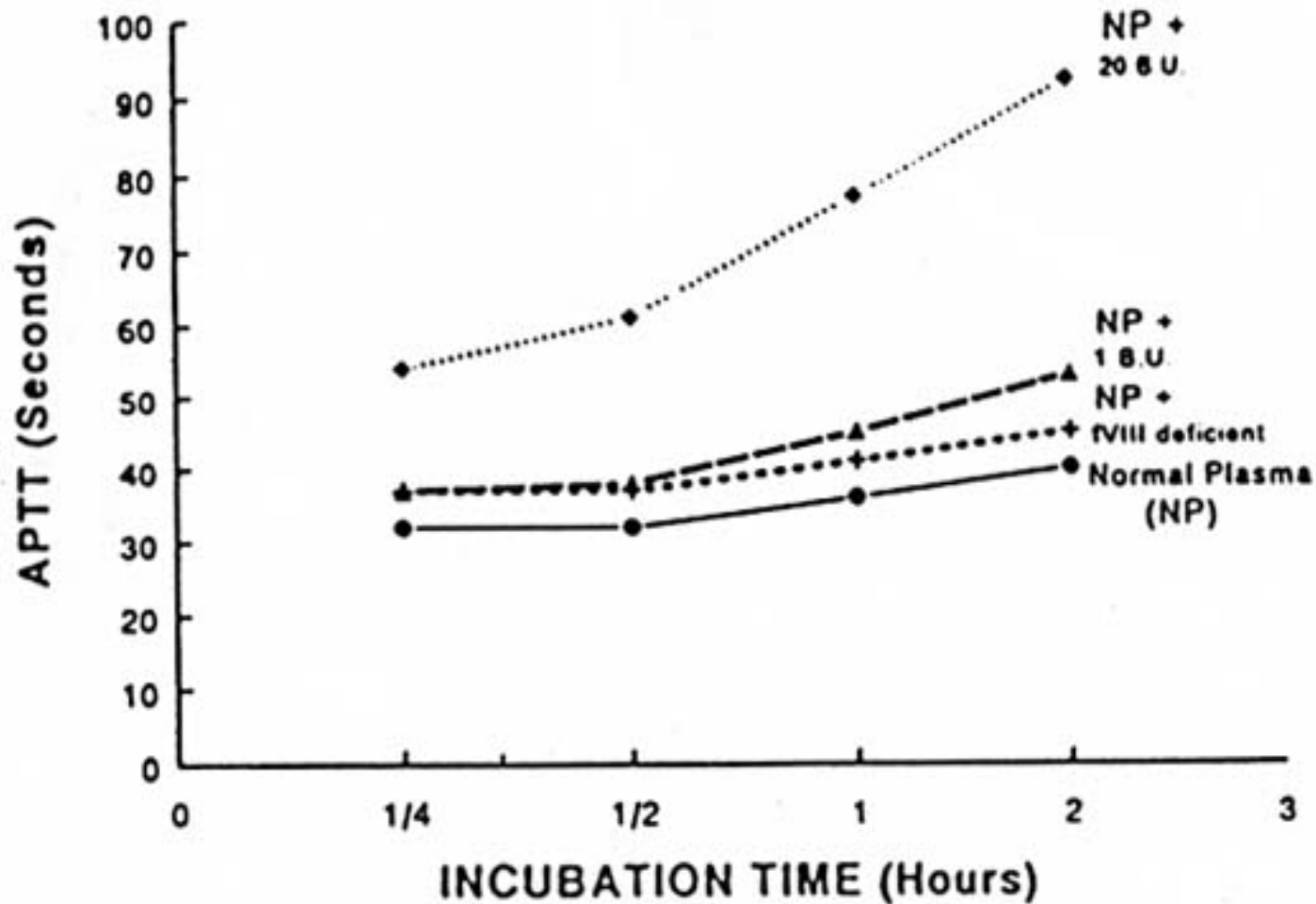
	Facteur VIII	F Willebrand	Test mélange
• Hémophilie A congénitale		N	Négatif
• Hémophilie acquise		N	Positif
• Maladie de Willebrand			Négatif

Titration d'un anticorps anti FVIII

Activité F VIII
résiduelle (%)



Dépistage d'un inhibiteur anti VIII: Influence de la durée d'incubation



(Goldsmith 1994)

TITRAGE D'UN ANTICORPS ANTI-FACTEUR VIII

Comment l'interpréter?

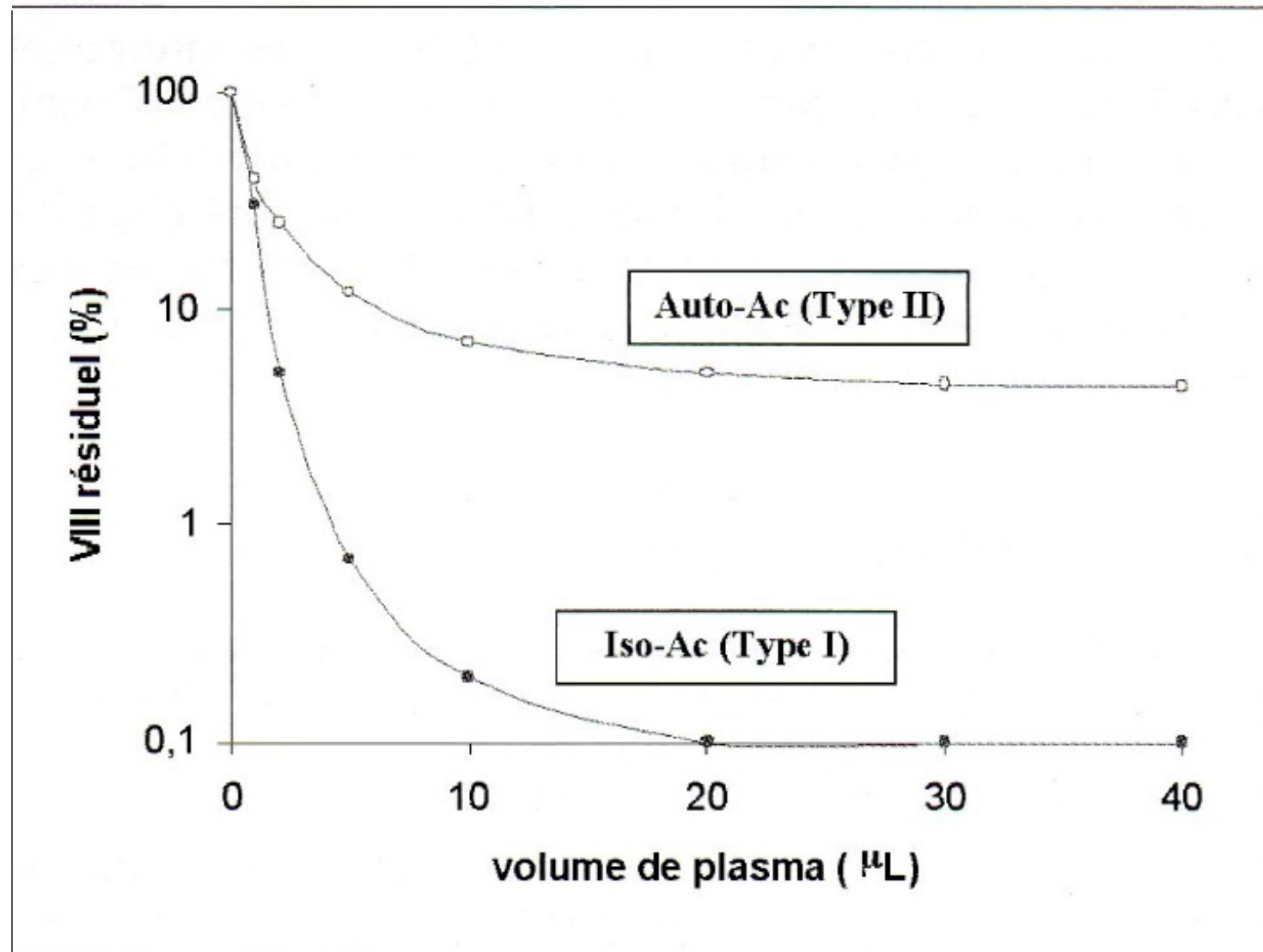
- **Dépistage positif => Titrage**

- Se fait en utilisant des dilutions progressives du plasma du patient
- Permet de quantifier le degré d'immunisation anti VIII
- S'exprime en « unités Bethesda » (UB)
- Il existe une variante appelée modification Nijmegen: interprétation identique

- **Interprétation**

- **Positif si titre > 0,6 UB**
- Dans l'hémophilie congénitale
 - Immunisation faible si < 5 UB : « faible répondeur »
 - Immunisation forte si > 5UB: « Fort répondeur »
- Dans l'hémophilie acquise: non applicable

Allo et auto-anticorps anti VIII



Dosage d'inhibiteur dans l'hémophilie A: linéarité

Dilution du plasma à tester	FVIII:C (%) résiduel	Taux d'inhibiteur
1 : 4	33%	6.4 u/ml
1 : 8	61%	5.6 u/ml
1 : 16	75%	6.3 u/ml

D'après Steve Kitchen

Hémophilie acquise: absence de linéarité

Dilution du plasma à tester	FVIII:C résiduel (%)	Taux estimé
Pur	16%	-
1 : 2	20%	-
1 : 5	21%	-
1 : 10	44%	11 u/ml
1 : 100	71%	50 u/ml

D'après Steve Kitchen

Titration of anti-VIII inhibitor: Quality control

Table 1 Results of Anti-Factor VIII (FVIII) Inhibitor Assays (Antihuman) Different Centers: Samples from Subjects with FVIII Inhibitors

Sample Identification Code	<i>n</i>	Human		
		Median, U/mL	Range, U/mL	CV, %
Congenital-1994	56	11.5	3.5–26	33
Acquired-1996	67	1.4	0–136	390
Congenital-1997	62	14.2	3.6–101	89
Congenital-2001	60	2.2	0.6–8	47
Congenital-2007	113	5.0	0–64	106

Diagnostic biologique de l'hémophilie Acquise

1. Diagnostic biologique d'un déficit en facteur VIII
2. Diagnostic biologique et titrage d'un anticorps anti-facteur VIII
3. Suivi biologique d'une hémophilie acquise
 - Traitement immédiat de l'hémorragie
 - Traitement de fond de la maladie

Surveillance biologique du traitement d'une hémorragie lors de l'hémophilie acquise

➤ Traitement de l'hémorragie

- Concentrés de facteur VIII forte dose: rarement efficace
- Desmopressine rarement efficace
- Nécessité de recourir aux **agents by-passants**
 - Facteur VII activé recombinant: Facteur VII recombinant activé
 - Complexe prothrombinique activé: Concentré de complexe prothrombinique activé
- Nouvelle approche
 - **Facteur VIII porcin recombinant**

➤ Surveillance biologique

- De l'hémorragie: hémogramme
- Des agents by-passants: aucune
- Facteur VIII porcin : **dosage de Facteur VIII**

Hémophilie A: Dose de facteur VIII à injecter

$$\text{Nb de d'UI} = \text{Poids (kg)} \times \text{Augmentation souhaitée (\%)} \times 0,5$$

Exemple

- *Adulte 60 Kg, Hémophile sévère (<1%)*
- *Objectif: 40%*
- *Dose: $60 \times 40 \times 0,5 = 1200 \text{ UI}$*

Titration of anti-VIII inhibitor: Quality control

Table 1 Results of Anti-Factor VIII (FVIII) Inhibitor Assays (Antihuman) and Antiporcine FVIII Inhibitor Assays in Different Centers: Samples from Subjects with FVIII Inhibitors

Sample Identification Code	n	Human			n	Porcine		
		Median, U/mL	Range, U/mL	CV, %		Median, U/mL	Range, U/mL	CV, %
Congenital-1994	56	11.5	3.5–26	33	35	8.5	4.3–44	67
Acquired-1996	67	1.4	0–136	390	42	1.25	0–3.7	64
Congenital-1997	62	14.2	3.6–101	89	40	1.5	0–5.6	72
Congenital-2001	60	2.2	0.6–8	47	—	—	—	—
Congenital-2007	113	5.0	0–64	106	—	—	—	—

n, number of centers reporting results; data shown are U/mL of inhibitory FVIII activity, as well as interlaboratory coefficient of variation (CV).

Surveillance du traitement d'une hémophilie A acquise

1 - Surveillance du taux de l'inhibiteur

- A interpréter avec prudence

2 - Surveillance de la coagulation

- Dosage du facteur VIII circulant par **méthode chromogénique**
- La **méthode chromométrique** est possible mais après validation de la technique et de son étalonnage
- Indiquer au laboratoire qu'il s'agit d'un patient sous facteur VIII porcin recombinant (droites d'étalonnage différent)

Complications hémorragiques de l'hémophilie acquise: conclusions sur le suivi biologique

➤ **Diagnostic de l'hémophilie acquise**

- Y penser
- Informer le laboratoire du contexte et lui demander spécifiquement cette recherche

➤ **Biologie complexe**

- Différentes techniques de dosage du F VIII: résultats discordants
- Prudence dans l'interprétation des dosages d'inhibiteur

➤ **Surveillance des traitements anti-hémorragiques**

- By-passants: pas de suivi biologique
- Facteur VIII porcin recombinant: possibilité d'un suivi biologique en respectant strictement les recommandations

Indication : Traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie acquise due aux anticorps contre le facteur VIII.

- OBIZUR est indiqué chez les adultes

Avis de la CT du 30 novembre 2016

- OBIZUR a l'AMM uniquement dans le traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie acquise, due aux anticorps contre le facteur VIII.
- Il permet un suivi biologique de son efficacité fondé sur la mesure de l'activité du FVIII, en complément du suivi clinique.
- Les données cliniques d'efficacité sont limitées et le profil de tolérance peu documenté. On ne dispose pas d'informations cliniques sur le développement d'anticorps inhibiteurs anti OBIZUR après administrations répétées, principal risque lié au traitement

Objectif d'un Registre

- Surveillance des médicaments mis sur le marché
- Objectif
 - caractériser et quantifier les risques associés à un médicament
 - prévenir ou de mieux maîtriser les risques associés à un médicament
 - compléter les données mises à disposition lors de l'AMM avec celles obtenues en conditions réelles d'utilisation.

Suite avis HAS, mise en place d'un registre observationnel en vie réelle

Risques identifiés importants	Risques potentiels importants	Informations manquantes
Anticorps inhibiteurs dirigés contre OBIZUR	<p>Hypersensibilité et réactions allergiques à la substance active, à l'un des excipients ou aux protéines BHK</p> <p>Manque d'efficacité due à la présence d'anticorps inhibiteurs neutralisant dirigés contre OBIZUR</p> <p>Evénements de type thrombotique</p> <p>Complications liées au cathéter</p> <p>Erreurs de dosage administré</p>	<p>Absence de données sur femme enceinte et allaitante ou sur la fertilité</p> <p>Données insuffisantes chez les patients < 18 ans</p> <p>Données insuffisantes sur l'utilisation d'OBIZUR chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale avec inhibiteurs</p>

Prospective, non-interventional study to evaluate the safety and effectiveness of Obizur in real-life practice

Primary objective

- The primary objective is to document the safety of subjects treated with Obizur in real-life clinical practice (any Adverse Event [AE]), including, but not limited to hypersensitivity reactions, thromboembolic events and dose dispensing medication errors

Secondary Objective(s)

- To monitor Obizur use in real-life clinical practice including:
 1. Immunogenicity corresponding to the development of newly recognised anti-porcine FVIII (pFVIII) inhibitors or an increase in titre of pFVIII inhibitors from pre-treatment levels (if known).
 2. To describe the haemostatic effectiveness of Obizur in the treatment of bleeding episodes.
 3. To describe the frequency, total dose, and total number of infusions of Obizur administered to control bleeding episodes.
 4. To describe concomitant medication use.

Prospective, non-interventional study to evaluate the safety and effectiveness of Obizur in real-life practice

Inclusion Criteria

Subjects who meet **ALL** of the following criteria are eligible for this study:

- Adult subject (or legal representative) is willing to provide informed consent
- Subject is being treated or was treated (treatment initiation within 30 days) with Obizur in routine clinical practice

Exclusion Criteria

Subjects who meet **ANY** of the following criteria are not eligible for this study:

- Subject has participated in a clinical study involving a medicinal product or device within 30 days prior to enrolment or is scheduled to participate in a clinical study involving a medicinal product or device at study entry
- Subject has known anaphylactic reactions to the active substance, hamster protein, or to any of the excipients listed in section 6.1. of the SPC :
- Polysorbate 80, Sodium chloride, Calcium chloride dihydrate, Sucrose, Tris Base, Tris HCl, Tri-sodium citrate dihydrate ; Sterilised water for injections