

Comment diminuer le risque de développer un inhibiteur ?

**Dr Nicolas von der Weid
PD et MER1**

**Centre de Traitement
de l'Hémophilie - Enfants
1011 Lausanne-CHUV**

Journée Romande ASH, 28 mai 2011, Yverdon-les-Bains



Personnes concernées

- **PAH avec déficit sévère (<1%)**
- **Enfants / PUPs**
- **Prophylaxie : début, stratégie**

Guidelines Prophylaxie

- **Primaire / Précoce** : ≤ 12 mois
- **Régulière** : q 2j ou 3x/sem (FVIII)
- **Basée sur l'évidence** :

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 9, 2007

VOL. 357 NO. 6

Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease
in Boys with Severe Hemophilia

Marilyn J. Manco-Johnson, M.D., Thomas C. Abshire, M.D., Amy D. Shapiro, M.D.,
Brenda Riske, M.S., M.B.A., M.P.A., Michele R. Hacker, Sc.D., Ray Kilcoyne, M.D., J. David Ingram, M.D.,
Michael L. Manco-Johnson, M.D., Sharon Funk, B.Sc., P.T., Linda Jacobson, B.S., Leonard A. Valentino, M.D.,
W. Keith Hoots, M.D., George R. Buchanan, M.D., Donna DiMichele, M.D., Michael Recht, M.D., Ph.D.,
Deborah Brown, M.D., Cindy Leissing, M.D., Shirley Bleak, M.S.N., Alan Cohen, M.D., Prasad Mathew, M.D.,
Alison Matsunaga, M.D., Desiree Medeiros, M.D., Diane Nugent, M.D., Gregory A. Thomas, M.D.,
Alexis A. Thompson, M.D., Kevin McRedmond, M.D., J. Michael Soucie, Ph.D., Harlan Austin, Ph.D.,
and Bruce L. Evatt, M.D.

Problèmes de la Prophylaxie I

- **Accès veineux :**
- **AVTI** souvent indispensable !
(grosse variation selon les régions)
- **AVTI** = chirurgie
= exposition « intense »
au FVIII ou FIX
= **signal de Danger !**

Complications du traitement de l'hémophilie

- « blood »- borne **infections** (HBV, HCV, HIV1/2, vCJD)
 - Risque minime avec produits plasmatiques actuels
 - Risque inexistant avec produits recombinants
- Développement d' **inhibiteurs** (Ac neutralisants) contre le FVIII (25 - 50%, fréquents) ou le FIX (1 - 3%, rares)



Les Inhibiteurs représentent la complication
la plus importante du Traitement !!

Haemophilia (2003), 9, 418–435

The epidemiology of inhibitors in haemophilia A:
a systematic review

J. WIGHT and S. PAISLEY

SCHARR, University of Sheffield, Sheffield, S1 4DA, UK



Inhibiteurs : Facteurs de Risque

- **Non-modifiables**
 - **Race** (*Afro-Américains*)
 - **Sévérité de la maladie** (*sévères*)
 - **Type de mutation FVIII ou FIX**
(*Inversions, codons stop et grandes del*)
 - **Anamnèse familiale positive pour un inhibiteur**
 - **Groupe HLA (rôle exact ?)**

Inhibiteurs : Facteurs de Risque

- **Modifiables / influençables :**
 - **Type de facteur utilisé (?)**
 - (plasmatisque vs recombinant, high- vs low-purity, autres éléments dans le processing ?)
 - **Age au premier tx (< 6 mois)**
 - **Age au début de prophylaxie (> 12 mois)**
 - **Doses et fréquence d'application**

Inhibiteurs : Facteurs de Risque

- **Modifiables / influençables :**

- ◆ Alimentation au sein
- ◆ Schéma de **vaccination**
- ◆ **Infections** (antibiotiques)
- ◆ Type d'hémorragies subies
(intra-musculaires, intra-crâniennes)
- ◆ **Chirurgie**
- ◆ **Cathéters centraux (PAC)**
- ◆ **Autres ?**

Signaux de Danger !!

Inhibiteurs : caractéristiques

- **Apparition précoce !**
 - **Chez PUP : après 10 (-20) expositions en moyenne**
 - **Rare après 100 expositions**
- **Clinique :**
 - **Sans signes cliniques (surtout LR)**
 - **Hémorragies massives, intraitables (surtout HR) → prise en charge par un Centre de Compétence !**

Prophylaxie primaire : Un nouveau paradigme ?

Haemophilia



Haemophilia (2010), 16, 256–262

DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02122.x

ORIGINAL ARTICLE *Clinical haemophilia*


New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development

K. KURNIK,* C. BIDLINGMAIER,* W. ENGL,† H. CHEHADEH,† B. REIPERT† and G. AUERSWALD‡

**Klinikum der Universität München, Dr. von Haunersches Childrens Hospital, Munich, Germany; †Baxter Innovations GmbH, Vienna, Austria; and ‡Prof. Hess Childrens Hospital, Klinikum Bremen-Mitte, Bremen, Germany*

« Nouvelle » stratégie pour la prophylaxie I

- **Early** : entre 6 et 12 mois vie
- **Low-dose** : 250 U, 1x/sem
- **Progressive** : 1x/sem puis 2x/sem, puis 3x/sem, selon clinique de l'enfant
- **VVP**, aucun PAC, vaccins s.c.
- Pas de Chir. pdt premiers 20 ED
- Hémorragies : 1x 50U/kg



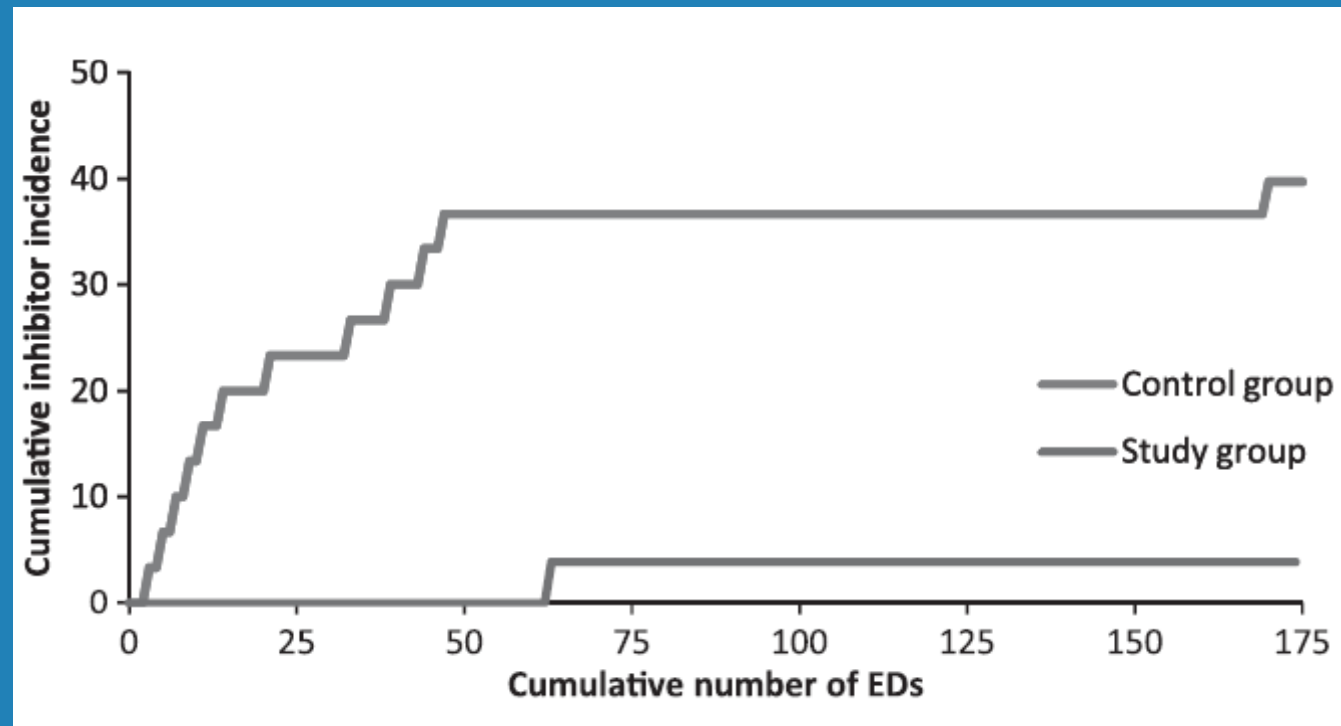
Expérience-pilote à Munich (dès 2005) et à Bremen (dès 2001)

- **Comparaison de 2 cohortes PUPs**
- **N comparable (26 vs. 30; 11 PUPs/an)**
- **Ethnicité comparable (tous Cauc)**
- **Tous FVIII < 1%**
- **Risque génétique de développer
Inh comparable (% mutations HR)**
- **Proportion comparable de
patients sous pd vs. rec FVIII**

Résultats

- **Inhibiteurs FVIII :**
 - **Contrôles:** 47% Inh (27% HR, 20% LR)
 - **New Prophy:** 4% Inh (0% HR)
- **Age au début Prophylaxie :**
 - **Contrôles :** 19 mois (1 - 87)
 - **New Prophy :** 11 mois (0.5 - 24)
- **Nombre de ED avant Prophy :**
 - **Contrôles :** 30 (1 - infini)
 - **New Prophy :** 1 (0 - 14)

Incidence cumulée des Inhibiteurs au cours du temps





Summary

