

Traitement de l'hémophilie A : quelle place pour le Facteur VIII plasmatique en 2018 ?

Cedric Hermans

Treatment of hemophilia A: Which role for plasma-derived factor VIII in 2018?

After thousands of hemophilic patients were infected with HIV and HCV, and thanks to major advances in biotechnology, recombinant factor VIII has emerged as a first-line or reference treatment for most factor VIII-deficient patients (hemophilia A).

The development of neutralizing antibodies (inhibitors) is currently the most severe and feared complication in hemophilia A replacement therapy. The respective immunogenicity of plasma and recombinant factor VIII concentrates has been debated for many years, with multiple studies providing contradictory results.

More recent large-scale studies conducted with rigorous methodology have demonstrated lower immunogenicity of plasma factor VIII as compared to recombinant FVIII. In addition, so-called non-substitutive therapeutic approaches for hemophilia are available or under validation. However, most of these treatments cannot be used alone without additional factor VIII and do not allow inducing tolerance to exogenous factor VIII. Thus, factor VIII concentrates with low immunogenicity are and remain an essential option in the treatment of hemophilia.

This article sought to review the respective immunogenicity of plasma and recombinant factor VIII, while highlighting the essential current and future role of factor VIII in the treatment of hemophilia. Furthermore, we reviewed the characteristics and properties of a plasma factor VIII concentrate subjected to a unique double nanofiltration process during its purification (Factane®, LFB), making it a treatment option of choice in many indications.

KEY WORDS

Hemophilia, factor VIII, plasma-derived factor VIII, recombinant factor VIII, inhibitor

Suite à la contamination de milliers de patients hémophiles par le VIH et le virus de l'hépatite C et grâce aux progrès majeurs de la biotechnologie, le FVIII recombinant s'est imposé comme un traitement de premier choix sinon de référence pour une majorité des patients présentant un déficit en FVIII (Hémophilie A).

Le développement d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) représente actuellement la complication la plus sévère et la plus redoutée du traitement substitutif de l'hémophilie A. Depuis de nombreuses années, le débat fait rage concernant l'immunogénicité respective des concentrés de FVIII plasmatiques et recombinants, de multiples études ayant fourni des résultats contradictoires.

Des initiatives plus récentes de large envergure, menées avec une méthodologie rigoureuse, démontrent une immunogénicité moindre du FVIII plasmatique par rapport au FVIII recombinant. Par ailleurs, des approches thérapeutiques dites non-substitutives de l'hémophilie sont disponibles ou en cours de validation. La plupart de ces traitements ne peuvent toutefois pas être utilisés en monothérapie sans nécessiter de FVIII et ne permettent en outre pas d'induire une tolérance au facteur VIII.

Dans ce contexte, la disponibilité d'un concentré de FVIII peu immunogène constitue et demeure un aspect important du traitement de l'hémophilie.

Cet article se propose de faire le point sur l'immunogénicité respective du FVIII plasmatique et recombinant, souligne le rôle actuel et futur important du FVIII dans le traitement de l'hémophilie et revoit les caractéristiques et propriétés d'un FVIII plasmatique soumis lors de sa purification à un processus unique de double nanofiltration (Factane®, LFB), ce qui en fait un FVIII plasmatique de choix dans de nombreuses indications.

INTRODUCTION

Le titre quelque peu provoquant et interpellant de cet article pose une question d'actualité et importante pour la communauté des patients hémophiles. Durant des décennies, les patients hémophiles ont été traités par du facteur VIII (FVIII) d'origine plasmatique, qu'il s'agisse de plasma frais, de cryoprécipité et plus récemment de concentrés de FVIII plasmatique de pureté croissante (1). La contamination de milliers de patients hémophiles par le VIH et le virus de l'hépatite C a motivé le développement par biotechnologie de concentrés synthétiques de FVIII (2). Ceci a été possible grâce à l'identification du gène du FVIII et aux progrès majeurs de la biotechnologie. En parallèle, la sécurité des concentrés de FVIII a été améliorée par de multiples procédés physiques ou chimiques de telle sorte que, depuis le début des années 1990, aucun cas d'infection par le VIH ou le virus de l'hépatite C de patient hémophile n'a été rapporté dans le monde.

Malgré cette sécurisation des produits plasmatiques, de nombreux pays ont adopté les concentrés recombinants de FVIII comme traitement substitutif de préférence sinon exclusif des patients hémophiles. Ceci s'explique notamment par le risque surtout théorique de transmission de prions et d'agents infectieux émergents ou non encore identifiés par les concentrés plasmatiques. La sécurisation infectieuse des traitements de l'hémophilie a mis en premier plan un autre risque du traitement, le risque immunitaire lié au développement d'anticorps neutralisants dirigés contre le FVIII exogène.

Tout patient hémophile A, surtout s'il présente une hémophilie A sévère, est exposé à ce risque significatif lié au caractère particulièrement immunogène du FVIII. Le développement d'anticorps anti-FVIII représente la complication la plus redoutable du traitement. Ces conséquences sont en effet majeures, sous forme d'hémorragies difficiles à contrôler et potentiellement fatales. La prise en charge des inhibiteurs est très complexe et associe le recours à des agents hémostatiques permettant de prévenir ou de contrôler les hémorragies en présence d'anticorps anti-FVIII et surtout une thérapie d'éradication basée sur une désensibilisation obtenue moyennant l'exposition prolongée et intense du patient à du FVIII exogène, une modalité de traitement contraignante, coûteuse et dont l'efficacité n'est pas complète.

Depuis des décennies, le débat fait rage concernant l'immunogénicité respective du FVIII plasmatique et du FVIII recombinant rendant le choix du traitement particulièrement difficile. Si de nombreuses études n'ont pas permis de trancher, des données récentes, indépendantes, issues d'études rigoureuses semblent suggérer une moindre immunogénicité du FVIII plasmatique par rapport au FVIII recombinant. Les résultats de ces études ont relancé le débat, semé le doute et inspiré des changements de pratique de telle sorte que dans de nombreux centres d'hémophilie dans le monde, le FVIII plasmatique est désormais privilégié comme traitement

de substitution de choix chez les jeunes hémophiles A sévères non traités antérieurement (Previously untreated patients ou PUPs) (3). Parallèlement, plusieurs études suggèrent également une immunogénicité différente des divers concentrés synthétiques, de telle sorte que certains FVIII synthétiques ne sont actuellement plus prescrits chez les jeunes hémophiles. Il s'agit de données pertinentes, à interpréter avec rigueur et prudence et dont l'impact sur la prise en charge des patients doit être pris en compte. C'est ce que se propose de faire cet article.

LES INHIBITEURS DU FVIII : GÉNÉRALITÉS

Le traitement de l'hémophilie A repose sur l'administration régulière de concentrés de FVIII, débutée le plus précocement, afin de prévenir les complications hémorragiques spontanées. Ce traitement est initié le plus rapidement possible en tenant compte des difficultés d'accès vasculaires justifiant parfois la mise en place d'un accès veineux central chez les jeunes enfants. La complication la plus redoutée au début du traitement est le développement d'anticorps neutralisants le FVIII exogène appelés inhibiteurs (INH) (Figure 1). Il s'agit d'une complication imprévisible même si divers facteurs de risque ont été identifiés (nature de l'anomalie génétique, traitement intensif dans un environnement d'activation du système immunitaire (« danger signals »), certains polymorphismes du système immunitaire,...) (4). Ce risque est plus faible si un traitement prophylactique sous forme d'injections régulières est d'emblée instauré. L'incidence est variable et suivant les études fluctue entre 15 et 30 %, voire davantage. Les 50 premiers jours d'exposition au FVIII constituent la période à risque maximal.

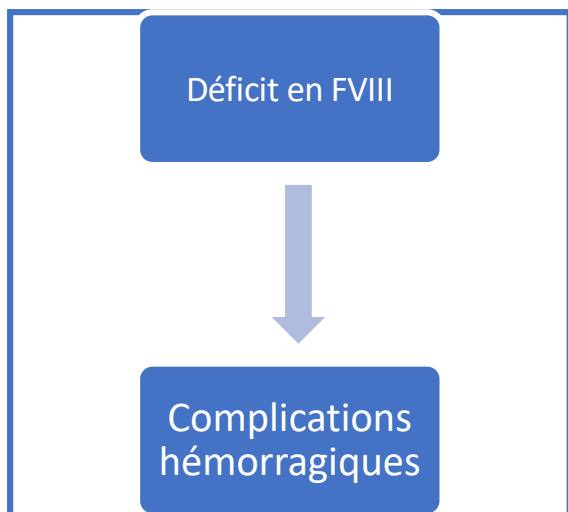
La présence d'un inhibiteur est suspectée en cas de moindre réponse au traitement et confirmée par des tests de laboratoires, essentiellement le test de Bèthesda. Il est important de souligner la grande hétérogénéité du développement des INH, de leur impact et de leur présentation clinique. Chez certains patients, le titre de l'inhibiteur demeure faible, chez d'autres ce titre est élevé voir très élevé. Certains inhibiteurs disparaissent plus ou moins rapidement moyennant une intensification du traitement, chez d'autres patients le titre de l'inhibiteur se majore et persiste avec comme conséquences la totale inefficacité de doses plus élevées de FVIII, la nécessité d'avoir recours à d'autres agents hémostatiques court-circuitant le FVIII – agents de bypass et finalement l'instauration d'un traitement d'éradication basée sur l'induction d'une tolérance immune – immunotolérance dont il existe de multiples modalités.

EST-IL POSSIBLE DE PRÉVENIR OU DE RÉDUIRE LE RISQUE DE DÉVELOPPEMENT D'INHIBITEUR ?

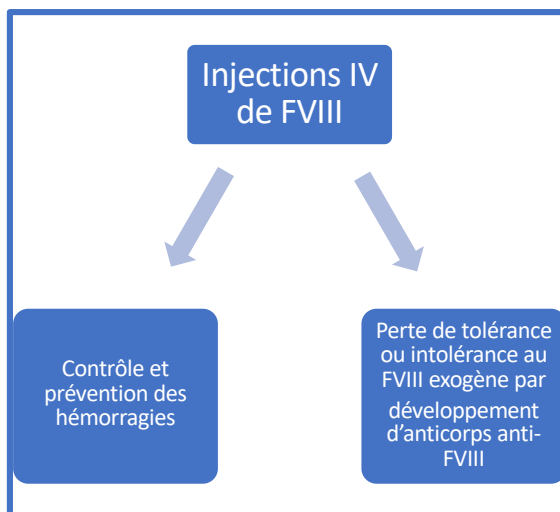
Pour la plupart des jeunes enfants chez lesquels le traitement substitutif par FVIII est initié, il est impossible d'estimer le risque de développement d'un INH. Toutefois,

Figure 1.

Conséquences de l'hémophilie A



Impacts du traitement de substitution de l'hémophilie par administration de FVIII



certaines facteurs de risque peuvent être pris en compte : génétique, antécédents familiaux (si présents), certains polymorphismes du système immunitaire (rarement pris en compte en routine clinique), les circonstances d'initiation du traitement (traitement intense dans un contexte d'activation immunitaire) (Figure 2).

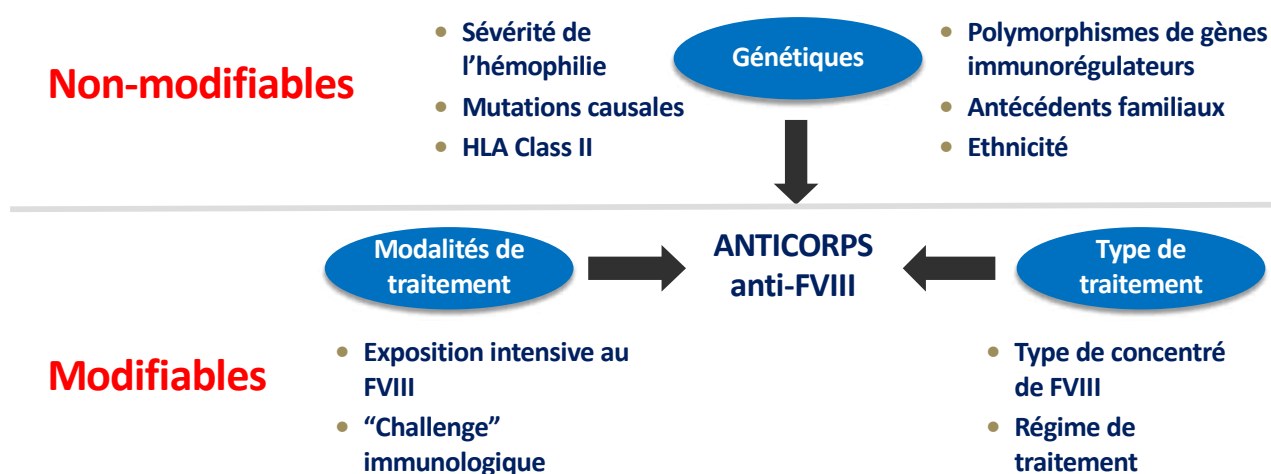
Certaines stratégies permettent probablement de réduire ce risque : initiation d'un traitement prophylactique, à petites doses, en l'absence de stimulation immunitaire, en évitant l'extravasation du concentré lors de l'administration. L'impact de ces diverses stratégies sur le risque de développement d'un inhibiteur est toutefois difficile à évaluer objectivement. Se pose la question du choix du concentré. Faut-il privilégier un concentré de FVIII plasmatique ou recombinant et parmi les nombreux concentrés disponibles, qu'ils soient plasmatiques ou recombinants, faut-il privilégier un dérivé particulier et en exclure d'autres ?

QUELLE EST L'IMMUNOGÉNÉICITÉ RESPECTIVE DU FVIII SYNTHÉTIQUE ET PLASMATIQUE ?

DONNÉES DES ÉTUDES OBSERVATIONNELLES ET DES MÉTA-ANALYSES.

Il s'agit d'une question débattue depuis plusieurs décennies. Plusieurs études rétrospectives non-randomisées et plusieurs méta-analyses ont tenté de répondre à cette question. Certaines études ont suggéré une moindre incidence de développement d'inhibiteur avec les dérivés plasmatiques (5) alors que d'autres, telles que les études CANAL et RODIN, n'ont pas démontré de différence (6,7). De même plusieurs méta-analyses ont tantôt démontré une différence tantôt pas (8,9). Plusieurs explications ont été avancées pour expliquer ces résultats discordants : taille des populations étudiées, hétérogénéité génétique, modalités de traitement des patients étudiés très variables, fréquence du dépistage des inhibiteurs, sensibilité des techniques de dosage, ...

Figure 2. Facteurs de risque de développement d'anticorps anti-FVIII (inhibiteurs)



Etude SIPPET – étude prospective et randomisée

Cette étude ambitieuse et unique a évalué si l'origine plasmatique ou recombinante du FVIII influence le risque de développement d'anticorps inhibiteurs chez les hémophiles A sévères non traités (PUPs) ou traités de façon minimale avant inclusion (10). SIPPET est une étude internationale, multicentrique, prospective, contrôlée, et surtout randomisée qui visait à tester l'hypothèse que des concentrés de FVIII issus du plasma sont moins immunogènes que des concentrés recombinants. L'étude a en effet comparé deux catégories de produits et non pas deux produits spécifiques appartenant à ces classes. SIPPET a en effet supposé que tous les concentrés de FVIII sont également efficaces et largement équivalents en ce qui concerne leur capacité de contrôler les saignements.

L'étude SIPPET a été menée entre janvier 2010 et décembre 2014, a impliqué 42 sites dans 14 pays sur 5 continents, et a inclus 251 enfants âgés < 6 ans avec l'hémophilie sévère A. Après randomisation, 125 patients ont reçu du FVIII plasmatique et 126 du FVIII recombinant. 76 patients ont développé un inhibiteur, dont 50 étaient des titres élevés. L'incidence des inhibiteurs cumulatifs était de 35,4% (intervalle de confiance de 95% : 28,9-41,9%). 90% des inhibiteurs se sont développés endéans les 20 premiers jours d'exposition, tant pour tous les inhibiteurs que pour les inhibiteurs de haut-titre. Les facteurs de confusion étaient également répartis entre les deux classes de produit. Il y avait 29 inhibiteurs (20 titres élevés) dans le groupe traité avec la classe de FVIII plasmatique

et 47 (30 titres élevés) chez ceux traités avec du FVIII recombinant. L'incidence cumulée de développement d'un inhibiteur était de 26,7% (IC 95 % : 18,3-35,1%) pour le FVIII plasmatique et de 44,5% (IC 95 % : 34,7-54,3%) pour le FVIII recombinant. Pour les inhibiteurs de titres élevés, l'incidence cumulée était de 18,5% (IC 95 % : 12,1-26,9%) pour les FVIII plasmatiques et de 28,4% (IC 95 % : 19,6-37,2%) pour les FVIII recombinants.

L'essai SIPPET fournit une preuve assez forte que, chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, le recours au FVIII recombinant augmente le risque de développer des inhibiteurs de haut-titre par rapport à du FVIII plasmatique. Le nombre requis pour nuire, calculé à partir de ces données, était de 10. En d'autres termes, pour 10 patients qui sont traités avec du FVIII recombinant par opposition à du FVIII plasmatique, un patient de plus développera un inhibiteur de haut-titre.

L'étude FranceCoag

En France, les pouvoirs publics ont mis en place dès 1994 un dispositif de pharmaco-surveillance spécifique concernant les produits destinés au traitement de l'hémophilie. Ce dispositif, actuellement dénommé "FranceCoag", entièrement financé par l'état, est coordonné depuis janvier 2017 par l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille dans le cadre de la filière des maladies hémorragiques constitutionnelles (MHEMO).

En septembre 2017, près de 10 500 patients dont 6300 hémophiles A ont été inclus dans ce dispositif. Après la publication d'un premier article en 2014, un groupe de chercheurs et de cliniciens participant à FranceCoag a poursuivi l'analyse des données collectées dans la cohorte d'enfants atteints d'hémophilie A sévère. L'objectif était de compléter la première étude en prenant en compte un plus grand nombre de patients, un suivi plus long, mais aussi et surtout d'étudier les incidences d'inhibiteurs chez les enfants traités par un FVIII plasmatique (11).

Au moment où les données ont été extraites (décembre 2016), 649 enfants issus de 35 centres de traitement avaient été inclus dans la cohorte PUPs (Previously Untreated Patients – patients non antérieurement traités) FranceCoag. Cette cohorte, dédiée notamment à l'analyse des facteurs de risque d'inhibiteur, est constituée d'enfants atteints d'hémophilie A avec un taux de FVIII inférieur à 2% inclus dès leurs premières injections de FVIII (PUPs). Après exclusion de divers groupes de patients non pertinents pour cette étude (patients atteints d'HA modérée ou traités par des FVIII qui ne sont plus commercialisés et/ou qui sont utilisés par trop peu de patients pour pouvoir être étudiés), 395 garçons traités entre 2001 et 2016 ont été pris en compte : 131 traités par Advate®, 137 traités par Kogenate Bayer® (ou Helixate® Nexgen®) et 127 traités par un concentré unique de FVIII plasmatique, le Factane®. Un inhibiteur (validé par un comité *ad hoc*) a été diagnostiqué chez 121 enfants. Dans 70 cas, il s'agissait d'un inhibiteur de concentration élevée (supérieure ou égale à 5 unités Bethesda). L'incidence cumulée de ces inhibiteurs après 75 journées d'injections a été estimée à 12,7 % dans le groupe Factane®, 20,4% dans le groupe Advate® et 31,6% dans le groupe Kogenate Bayer®. Après prise en compte des autres facteurs de risque d'inhibiteur enregistrés (anomalie du gène FVIII responsable de l'hémophilie, antécédents familiaux d'inhibiteur, épisodes de traitements intensifs, instauration d'une prophylaxie, etc.), le risque d'inhibiteur a été estimé environ 50% plus élevé chez les enfants traités par Advate® que chez ceux traités par Factane®. Cette différence était stable pour les différents types d'inhibiteurs considérés, mais statistiquement non significative compte tenu des effectifs des groupes comparés. Par ailleurs, quel que soit le type d'analyse réalisée, le risque d'inhibiteur a été estimé 2 à 3 fois plus élevé chez les enfants traités par Kogenate Bayer® que chez ceux traités par Factane®. Cette différence était stable et significative pour les différents types d'inhibiteurs considérés.

QUELLE PLACE POUR LE FVIII À L'HEURE DES THÉRAPIES DITES DISRUPTIVES

Le traitement de l'hémophilie est actuellement révolutionné par des thérapies non-substitutives également qualifiées de « disruptives » (12-14). Il s'agit d'un anticorps bispécifique qui mime l'action du FVIIIa en se liant au facteurs X et IXa (Emicizumab - Hemlibra®) (15) ou de stratégies qui rebalencent la coagulation sanguine en inhibant la production hépatique de l'antithrombine (Fitusiran) (16) ou en inhibant l'action du TFPI (17,18). En inhibant ces deux inhibiteurs physiologiques de la coagulation, ces deux approches corrigent ou du moins améliorent le phénotype hémorragique des patients hémophiles. Ces diverses approches présentent des avantages multiples : administration sous-cutanée, effet prolongé, efficacité chez les patients présentant un inhibiteur compte tenu de leur mode d'action indépendant de la substitution en FVIII, absence d'immunogénicité du moins en termes de risque de développement d'anticorps anti-FVIII.

Ces approches thérapeutiques, notamment l'anticorps bispécifique qui mime l'action du FVIII, offrent une alternative de choix pour les patients présentant un inhibiteur persistant, n'ayant pas répondu à l'éradication par tolérance immune. Ces patients, malgré la présence persistante d'un inhibiteur, peuvent être traités par cet anticorps avec des bénéfices clairement établis par rapport aux agents de bypass classiques (facteur VII activé recombinant, NovoSeven® et complexe prothrombinique activé – FEIBA®).

Le développement et la validation de ces nouvelles approches thérapeutiques pourraient modifier la prise en charge des patients qui développent un inhibiteur : évitement de la tolérance immune ou modification des modalités de tolérance immune. De même ces nouvelles approches thérapeutiques pourraient fondamentalement modifier l'initiation du traitement des jeunes hémophiles : instauration d'un traitement très précoce par voie sous-cutanée en évitant les injections intraveineuses et les contraintes qui y sont associées.

Ces développements animent actuellement un débat concernant l'importance dans l'avenir du FVIII pour le traitement de l'hémophilie A. Quelle sera la place du FVIII ? Quelles seront ses modalités d'utilisation ? Quelle sera l'importance d'être tolérant au FVIII ou de développer une tolérance au FVIII alors que de nouvelles approches thérapeutiques permettent de traiter l'hémophilie par voie sous-cutanée sans recours au FVIII et en présence d'anticorps anti-FVIII ?

Divers scénarios peuvent être envisagés dont l'initiation précoce d'un traitement par Emicizumab (Hemlibra®) chez un jeune enfant hémophile sévère jamais traité pour éviter la contrainte et les difficultés du traitement intraveineux et éviter le risque de développement d'un inhibiteur. Il est toutefois peu probable que dans l'avenir un patient hémophile A sévère puisse être traité exclusivement par cet anticorps bi-spécifique sans jamais nécessiter de FVIII.

Se posera alors le choix optimal de FVIII. A la lumière des études récentes, on peut spéculer que dans l'avenir un FVIII plasmatique moins immunogène pourrait être le partenaire approprié des traitements innovants non-basés sur le FVIII.

LE FACTANE®, UN FVIII PLASMATIQUE PAS COMME LES AUTRES

Le Factane® est un facteur VIII d'origine plasmatique. L'originalité de ce concentré tient à son processus de purification dont la dernière étape est une double nanofiltration 15-35 nm (19,20). La nanofiltration est hautement efficace pour éliminer les agents infectieux tout en préservant l'intégrité structurelle et fonctionnelle du FVIII. Malgré cette étape de nanofiltration, le Factane® contient des molécules de facteur von Willebrand (FvW). Plus ou moins 20 unités de facteur von Willebrand (FvW) sont en effet présentes pour 100 unités de FVIII. Les molécules de facteur von Willebrand dans le Factane® présentent une structure multimérique intacte. La quantité de FvW présente dans le Factane® est suffisante pour faire en sorte que chaque molécule de FVIII soit liée à une molécule de FvW.

L'efficacité hémostatique et la bonne tolérance du Factane® ont été largement étudiées et démontrées dans de multiples études incluant des patients antérieurement traités (PTPs) ou des enfants jamais traités (PUPs). L'efficacité hémostatique a été prouvée lors de traitements, administrés à la demande, prophylactiques ou lors de gestes invasifs/chirurgicaux.

La faible immunogénicité du Factane® a été étudiée auprès de 104 PUPs dans le cadre d'une étude rétrospective incluant 104 PUPs traités par Factane® entre 1988 et 2001 dans 22 centres français participants. L'incidence cumulée d'inhibiteur à 50 jours d'exposition était de 16,7% (95CI% 8,9-24,5%) dont 7,2 % (95CI% 1,6-12,7%) des patients présentaient un titre élevé (high responders). A ces données, s'ajoutent les résultats de 3 études internationales (5,10,11) résumées dans le tableau 1.

Outre sa faible immunogénicité, le Factane® a également été utilisé avec succès pour induire la tolérance dans le cadre de tolérance immune tels qu'en attestent les résultats d'une étude ayant démontré 90 % de succès complet à l'occasion de 12 tolérances immunes.

Tableau 1. Immunogénicité du Factane parmi des patients jamais traités (PUPs) : Résumé des principaux études

Blood 2006	Goudemand et al; Multivariate analysis to compare 62 patients treated with same brand of pFVIII and 86 patients treated with full-length recombinant pFVIII = Factane®	RR de développement d'INH suite au traitement par FVIII-rec versus FVIII plasmatique <ul style="list-style-type: none"> - 2.4 (tous les INH > 0.6BU), IC 32.3 vs 10.3 - 2.6 (INH titre élevé), IC 15.0 vs 5.2
N Engl J Med 2016	The SIPPET study reported that "recombinant factor VIII was associated with an 87% higher incidence than plasma-derived [VWF containing-] factor VIII" N=251 patients 43 patients treated with Factane®	(HR, 1.87; 95% CI, 1.17 to 2.96) Incidence cumulée de développement d'INH FVIII plasmatique: 26.8% (95% IC, 18.4 to 35.2) FVIII recombinant: 44.5% (95% IC, 34.7 to 54.3) Incidence cumulée d'INH de titre élevé FVIII plasmatique : 18.6% (95% IC, 11.2 to 26.0) FVIII recombinant : 28.4% (95% IC, 19.6 to 37.2)
Haematologica 2017	FranceCoag data	L'incidence d'INH à titre élevé significativement associée au type de concentré de FVIII (P=0.005): Incidence cumulée à 75 jours d'exposition <ul style="list-style-type: none"> • 12.7% - Factane, • 20.4% - Advate, • 31.6% - Kogenate n = 395 patients jamais traités (PUPs)

Ces diverses propriétés d'efficacité, de faible immunogénicité, de potentiel de tolérisation élevé auxquelles s'ajoute une sécurité infectieuse maximisée par un processus de nanofiltration positionnent le Factane® comme un FVIII plasmatique de choix.

CHEZ QUELS PATIENTS PRIVILÉGIER LE FACTANE® ?

Le spécialiste de l'hémophilie a désormais l'embarras du choix compte tenu du nombre de concentrés de FVIII différents disponibles (près d'une dizaine en Belgique actuellement). En dehors du Factane®, il existe d'autres FVIII d'origine plasmatique commercialisés. En ce qui concerne les concentrés de FVIII recombinants, aux nombreux concentrés dits standards de pureté croissante ou produits par des lignées de cellules humaines, sont venus se rajouter des concentrés à demi-vie prolongée utilisant des technologies variées (Pégylation, fusion avec le fragment Fc des immunoglobulines).

Il est important de souligner que pour les concentrés de FVIII à demi-vie prolongée, leur immunogénicité chez les PUPs n'est pas encore déterminée. Les études en cours n'ont pas encore livré leurs résultats. Ces données sont attendues avec impatience.

Pour les concentrés de FVIII dits standards, dont certains sont utilisés depuis de nombreuses années, il faut admettre que les données concernant le risque d'inhibiteur chez les PUPs sont quantitativement et qualitativement très variables d'une molécule à l'autre et pas systématiquement décrites en détails dans des publications internationales. Certaines données semblent plaider en faveur d'une moindre immunogénicité d'un FVIII recombinant produit par des cellules humaines mais les résultats définitifs des études sont attendus (21).

Tenant compte de ces données et des incertitudes ainsi que des résultats des études SIPPET et FranceCoag, il semble légitime de recommander de débiter le traitement de substitution chez les PUPs par un facteur FVIII tel que le Factane® (22). Les deux arguments sont la moindre immunogénicité et le risque infectieux minimalisé. Après 50 à 100 jours d'exposition, il semble légitime de réaliser un switch vers un produit recombinant. Cette attitude est préconisée par de nombreux thérapeutes de l'hémophilie mais les résultats de cette approche n'ont jusqu'à ce jour pas fait l'objet de publications internationales ni de validation rigoureuse. Pour le long terme et au-delà de la période à risque de développement d'inhibiteur, on ne peut négliger les propriétés attractives des concentrés de FVIII recombinant dont le faible volume final à injecter et le prolongement de la demi-vie pour les molécules les plus récentes.

Pour les patients qui développent un inhibiteur et qui sont candidats à une tolérance immune, le Factane® se positionne également comme un agent de choix, qu'il s'agisse d'une première tentative ou d'un traitement de sauvetage.

Pour les patients qui ont été rendus tolérants par du Factane®, il semblerait logique de maintenir une prophylaxie de relais par le Factane® de façon prolongée.

Pour les patients qui présentent une hémophilie A mineure, peu traités, porteurs d'une mutation majorant le risque d'inhibiteur, le Factane® se positionne également comme un agent de choix, même si cette recommandation n'est pas basée sur des études mais sur une extrapolation des données issues des PUPs présentant une hémophilie A sévère.

QUE COMMUNIQUER AUX PATIENTS ?

L'immunogénicité respective des concentrés de FVIII doit être ouvertement discutée avec les familles des patients hémophiles. Certes, les concentrés de FVIII recombinants se sont imposés comme les produits de référence au cours des deux dernières décennies. Toutefois, les données récentes issues des études SIPPET et FranceCoag ne peuvent être passées sous silence ou ignorées. Personnellement, je recommanderais de mettre en avant les aspects suivants lors d'une discussion ouverte :

Les risques et les conséquences de développement d'un INH doivent être explicitement discutés en tenant compte qu'il s'agit de concepts difficiles et complexes.

La sécurité infectieuse des concentrés plasmatiques a fait des progrès majeurs de telle sorte que les produits actuellement disponibles sont en théorie dénués de tout risque infectieux.

Il existe un risque théorique de transmission d'agents infectieux émergents ou non encore connus mais ce risque est très faible sinon inexistant, surtout si l'on considère des dérivés tels que le Factane® soumis à une double nanofiltration.

La moindre immunogénicité des dérivés de FVIII plasmatiques démontrée dans les études SIPPET et FranceCoag doit être discutée.

Il est important de bien expliquer que quels que soient le choix et la décision, tout traitement de substitution est associé à un risque de développement d'inhibiteur. Pour certains patients hémophiles, le développement d'un inhibiteur semble être une fatalité, inévitable, indépendante ou insensible aux mesures préventives mises en œuvre. Le développement d'un inhibiteur est un processus très complexe, largement incompris et qui fait intervenir de multiples variables, dont une est le type de FVIII administré. Il ne serait pas scientifiquement valide de prétendre que le développement d'un inhibiteur est directement lié à un type de concentré. Toutefois, les données récentes démontrent toutefois clairement que le risque de développement d'inhibiteur est influencé par l'origine plasmatique ou recombinante.

Au-delà de la discussion entre concentrés de FVIII dérivés du plasma ou synthétiques, il est important d'expliquer que tant dans la classe des concentrés de FVIII plasmatique

que celle des concentrés de FVIII recombinant, tous les produits ne sont pas comparables. Chaque produit se caractérise par des propriétés spécifiques et une expérience différente qui doit avoir été évaluée à la lumière des résultats rapportés dans des publications internationales.

Finalement, il est important de bien sensibiliser les parents aux incertitudes actuelles, à l'évolution rapide des connaissances de telle sorte que des recommandations faites aujourd'hui pourraient devenir caduques dans un proche avenir. En effet, la communauté de l'hémophilie attend avec impatience les données d'immunogénicité des concentrés de FVIII à longue demi-vie et les données définitives et consolidées de certains variants.

CONCLUSIONS

Alors que le développement des concentrés recombinants de FVIII a révolutionné le traitement de l'hémophilie, alors que des thérapies non-substitutives offrent des perspectives thérapeutiques insoupçonnées, alors que des dizaines de patients ont été guéris de l'hémophilie par thérapie génique, on pourrait mettre en doute la réelle place et pertinence du FVIII plasmatique.

Toutefois, la problématique majeure que représente le développement d'inhibiteur, la moindre immunogénicité du FVIII plasmatique, la perspective que, malgré les succès, les nouveaux traitements ne pourront totalement être implémentés comme des monothérapies de l'hémophilie sans aucun recours au FVIII, toutes ces données ou spéculations permettent de prédire que le FVIII plasmatique et le Factane® en particulier conserveront une place importante dans l'arsenal thérapeutique.

Il n'est pas exclu que l'armement thérapeutique de l'hémophilie de demain concilie et fasse cohabiter un FVIII plasmatique d'un passé pas totalement révolu et des nouvelles thérapies révolutionnaires qui n'ont pas révélé toutes leurs forces ni leurs éventuelles faiblesses.

Conflits d'intérêt

Le Professeur Cedric HERMANS a reçu des honoraires au titre de consultant, d'expert ou d'orateur pour les Sociétés CAF-DCF, LFB, Shire, Bayer, OctaPharma, CSL Behring, Roche, Pfizer, Novo Nordisk, Kedrion, Roche, Biomarin.

Disclaimer

Cedric Hermans est membre du Medical Board de la Fédération Mondiale de l'Hémophilie et Editeur en Chef du Journal Haemophilia. Le contenu de cet article reflète ses propres opinions et n'engage pas ces deux organisations.

RÉFÉRENCES

1. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 2016; 388(10040):187-197.
2. Raso S, Hermans C. Recombinant factor VIII: past, present and future of treatment of hemophilia A. *Drugs Today (Barc)*. 2018; 54(4):269-281.
3. Kevane B, O'Connell N. The current and future role of plasma-derived clotting factor concentrate in the treatment of haemophilia A. *Transfus Apher Sci*. 2018.
4. Garagiola I, Palla R, Peyvandi F. Risk factors for inhibitor development in severe hemophilia a. *Thromb Res*. 2018; 168:20-27.
5. Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V, Vinciguerra C, Lambert T, Chambost H *et al*. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2006; 107(1):46-51.
6. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, Ettinghausen CE, Tedgard U, van den Berg HM. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007; 109(11):4693-4697.
7. 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*. 2013; 368(3):231-239.
8. Iorio A, Halimeh S, Holzhauer S, Goldenberg N, Marchesini E, Marcucci M *et al*. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(6):1256-1265.
9. Franchini M, Santoro C, Coppola A. Inhibitor incidence in previously untreated patients with severe haemophilia B: a systematic literature review. *Thromb Haemost*. 2016; 116(1):201-203.
10. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V *et al*. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016; 374(21):2054-2064.
11. Calvez T, Chambost H, d'Oiron R, Dalibard V, Demiguel V, Doncarli A *et al*. Analyses of the FranceCoag cohort support differences in immunogenicity among one plasma-derived and two recombinant factor VIII brands in boys with severe hemophilia A. *Haematologica*. 2018; 103(1):179-189.
12. Franchini M, Mannucci PM. Non-factor replacement therapy for haemophilia: a current update. *Blood Transfus*. 2018;1-5.
13. Makris M, Hermans C. A golden age for Haemophilia treatment? *Haemophilia*. 2018; 24(2):175-176.
14. Mahlangu J, Cerquiera M, Srivastava A. Emerging therapies for haemophilia - Global perspective. *Haemophilia*. 2018; 24 Suppl 6:15-21.
15. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G *et al*. Efficacy of Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017; 377(9):809-818.
16. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, Mant T, Creagh MD, Lissitchkov T *et al*. Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy. *N Engl J Med*. 2017; 377(9):819-828.
17. Cardinal M, Kantaridis C, Zhu T, Sun P, Pittman DD, Murphy JE *et al*. A first-in-human study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of PF-06741086, an anti-tissue factor pathway inhibitor mAb, in healthy volunteers. *J Thromb Haemost*. 2018.
18. Chowdary P. Inhibition of Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) as a Treatment for Haemophilia: Rationale with Focus on Concizumab. *Drugs*. 2018; 78(9):881-890.
19. Samor B, Michalski C, Brandin MP, Andre MH, Chtourou S, Tellier Z. A qualitative and quantitative analysis of von Willebrand factor contained in a very high-purity plasma-derived FVIII concentrate. *Vox Sang*. 2012; 103(1):35-41.
20. Chtourou S, Porte P, Nogre M, Bihoreau N, Cheesman E, Samor B *et al*. A solvent/detergent-treated and 15-nm filtered factor VIII: a new safety standard for plasma-derived coagulation factor concentrates. *Vox Sang*. 2007; 92(4):327-337.
21. Liesner RJ, Abashidze M, Aleinikova O, Altisent C, Belletrutti MJ, Borel-Derlon A *et al*. Immunogenicity, efficacy and safety of Nuwiq((R)) (human-cl rhF-VIII) in previously untreated patients with severe haemophilia A-Interim results from the NuProtect Study. *Haemophilia*. 2018; 24(2):211-220.
22. Lebreton A, Castet S, Falaise C, Rugeri L, Schved JF, Wibaut B. After the SIPPET study: Position paper of the CoMETH, the French society of haemophilia. *Haemophilia*. 2018; 24(2):e55-e57.

CORRESPONDANCE

Pr. CEDRIC HERMANS MD, PHD, FRCP (LON, EDIN)

Unité d'Hémostase - Centre d'Hémophilie
Cliniques universitaires Saint-Luc
Université catholique de Louvain
Avenue Hippocrate, 10
B-1200 Bruxelles