

CONGRÈS FRANÇAIS d'HÉMOSTASE



10-12
MAI
2023

Palais des Congrès Le Grand Large

SAINT-MALO

Session Hémophilie / Maladie de Willebrand

Influence du génotype *F8* dans la réponse à la desmopressine
dans l'hémophilie A

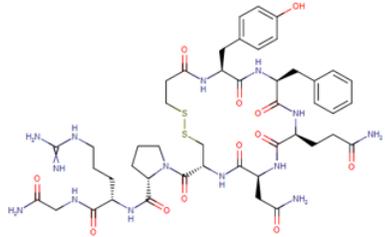
Les résultats de l'étude GIDEMHA

Benoît GUILLET, Rennes

Déclaration de liens d'intérêts

Shareholder	No
Grant / Research Support	CSL Behring, Octapharma
Consultant	No
Employee	No
Paid Instructor	No
Speaker bureau	No
Advisory board or invited speaker at symposia	Biomarin, CSL Behring, LFB, NovoNordisk, Octapharma, Roche/Chugai and Sobi

Introduction



Chemical and physical data	
<u>Formula</u>	C ₄₆ H ₆₄ N ₁₄ O ₁₂ S ₂
<u>Molar mass</u>	1069.22 g/mol g·mol ⁻¹

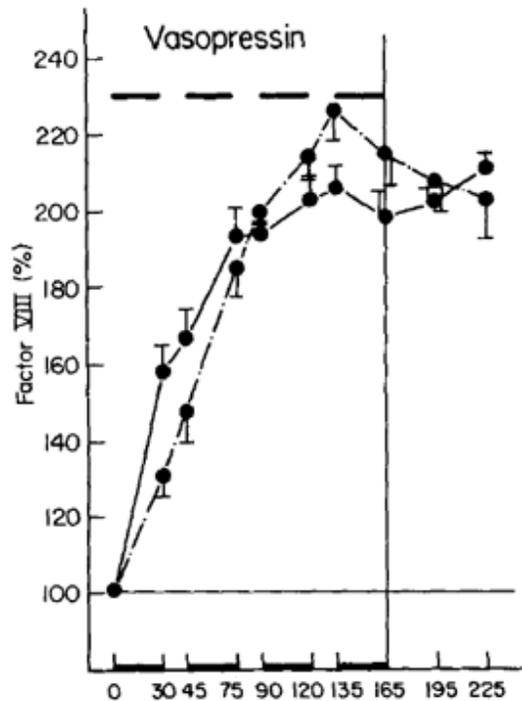
La desmopressine (DDAVP)

1-deamino-8-D-arginine vasopressin

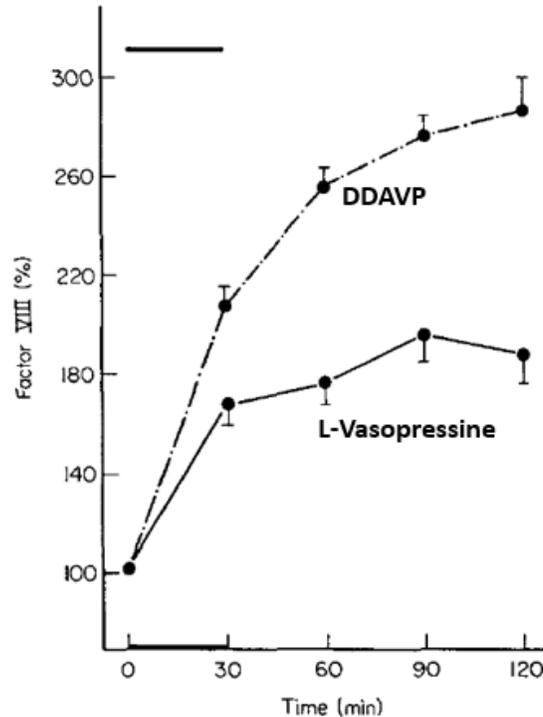


Mannucci et Ingram (1969)

Premières applications de la DDAVP dans l'hémophilie A



Mannucci et al. Br J Haematol 1975;30:81-93



Mannucci et al. Br J Haematol 1975;30:81-93

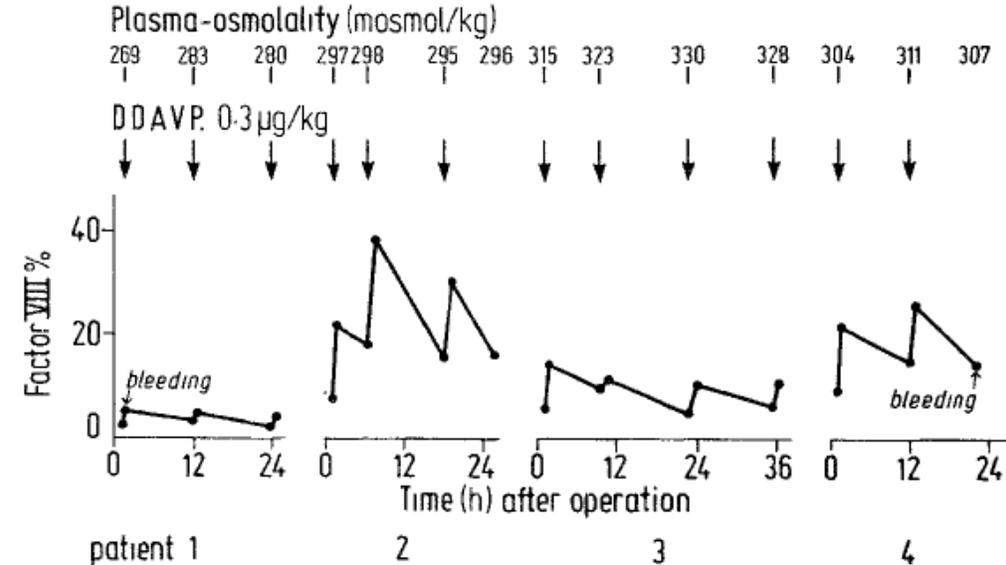
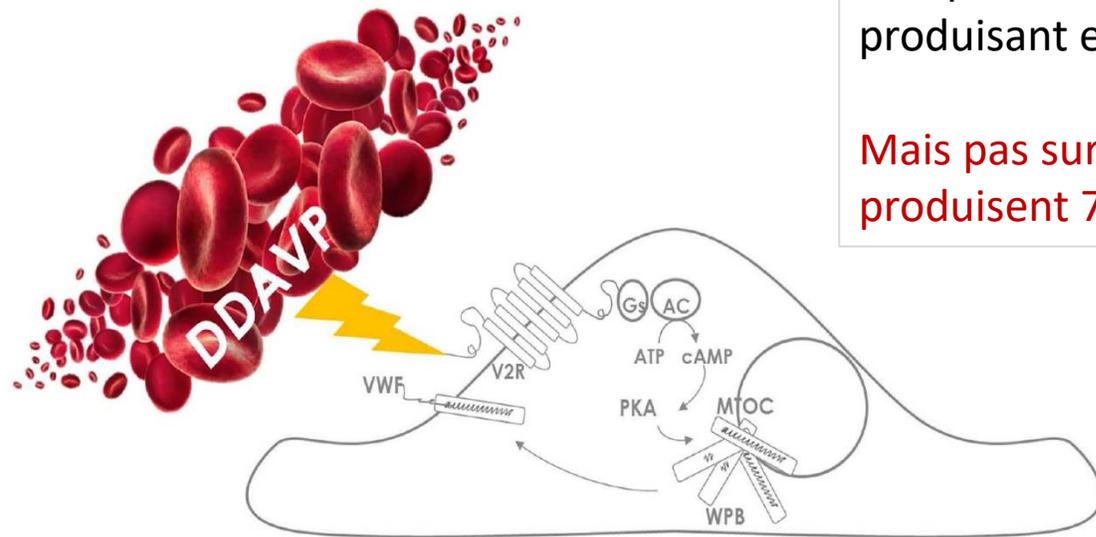


Fig. 1—Antihæmophilic factor (F VIII) procoagulant activity, and plasma osmolality after D.D.A.V.P. infusions (vertical arrows) in patients 1–4 with mild or moderate hæmophilia, undergoing dental extractions.

Mannucci et al. lancet 1977

Introduction

DDAVP : agoniste de la vasopressine -> récepteur AVPR de type 2 (et 1b)



V2R présent à la surface de nombreuses cellules dont les cellules endothéliales produisant et stockant le VWF

Mais pas sur les cellules endothéliales sinusoidales intra-hépatiques (LSEC) qui produisent 75-80% du FVIII !!!

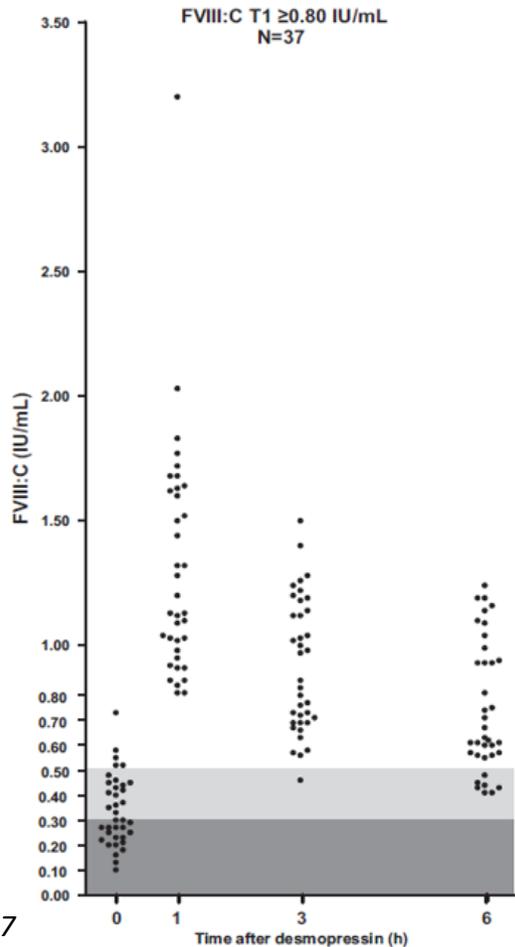
Mécanismes précis d'augmentation post-DDAVP du FVIII encore inconnus actuellement :

- Uniquement dépendants de la sécrétion du VWF ?
- Mise en jeu de cellules productrices minoritaires du FVIII V2R+ ? (cellules endothéliales sinusoidales intra-pulmonaires, cellules endothéliales lymphatiques.... ?)
- Via d'autres intermédiaires (ex. monocytes V2R+)

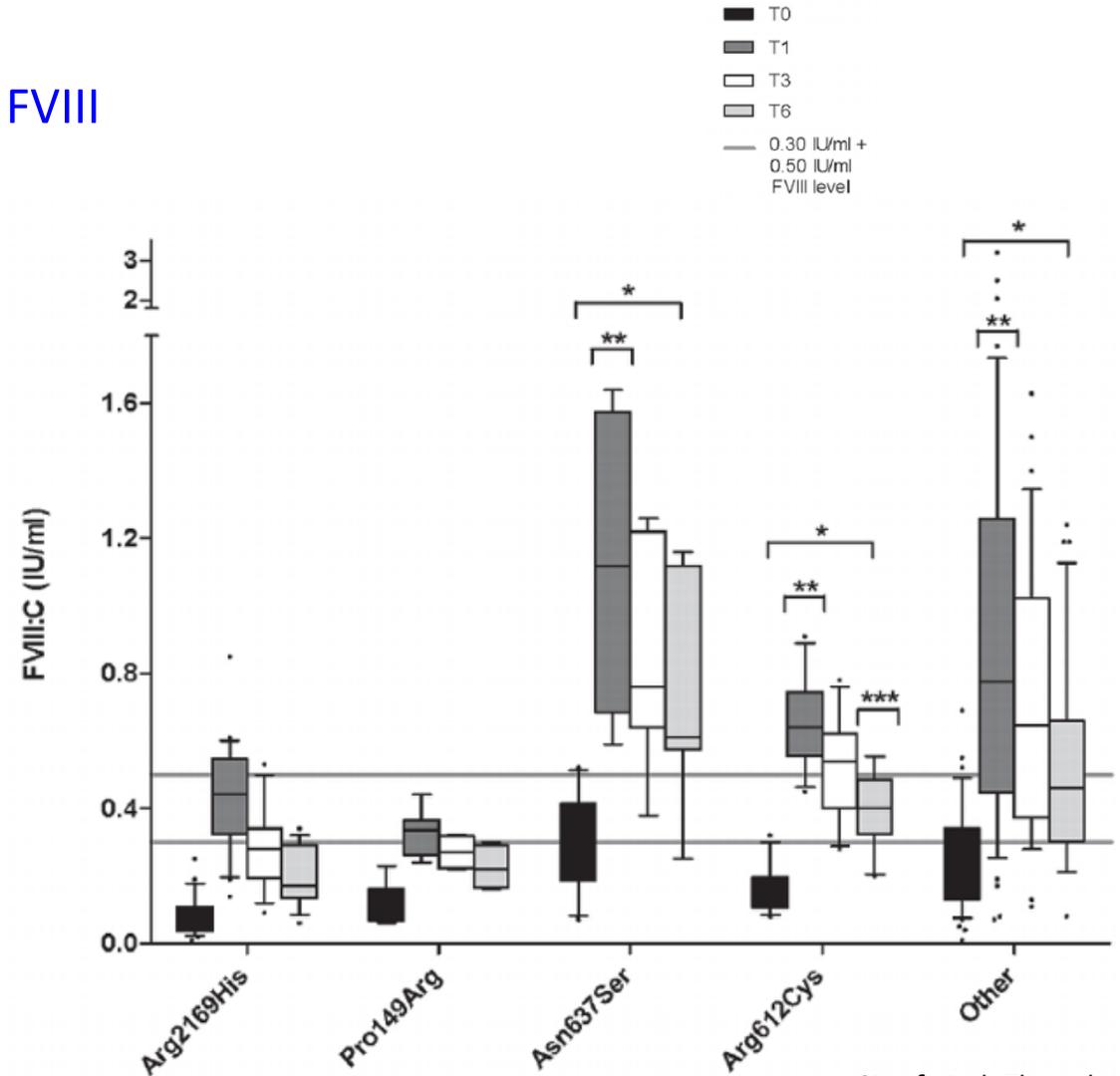
Introduction

DDAVP dans l'hémophilie A

- Forte variabilité interindividuelle de la réponse du FVIII
- Tachyphylaxie



Stoof et al. Haemophilia. 2017



Stoof et al. Thromb Haemost. 2013

Matériel et méthodes

Etude GIDEMHA

Genetic Influence on the Desmopressin response in Mild/moderate Hemophilia A

- **Objectifs :**

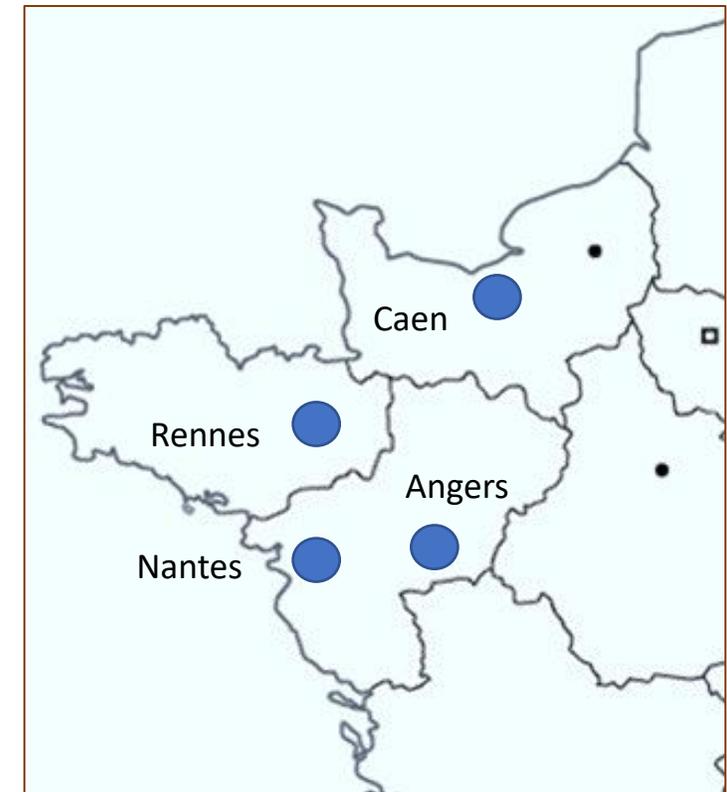
- Rechercher les facteurs influençant la réponse du FVIII à la DDAVP dans l'HA
- Comprendre les mécanismes d'action de la DDAVP dans l'HA
- Construire un modèle prédictif PK/PD de réponse FVIII à la DDAVP dans l'HA

- **Etude du réseau de recherche BERHLINGO**

- Soutien AAP GIRCI-HUGO
- Essai clinique ClinicalTrials.gov ID NCT05628558

- **Critères d'inclusion**

- Patients avec HA modérée/mineure
- Test DDAVP par voie intraveineuse (MINIRIN®) entre 2010 et 2021
- Génotypage *F8*
- De tout âge



Matériel et méthodes

- **Données recueillies**

- Age
- Sévérité de l'HA avec taux basal de FVIII:C et de VWF:Ag
- Génotype *F8*
- Groupe sanguin
- Dose de DDAVP ($\mu\text{g}/\text{Kg}$)
- Evolution des taux de FVIII:C et VWF:Ag après DDAVP
- Analyse de polymorphismes pour une sous-cohorte de patients

- **Même protocole de test thérapeutique DDAVP IV**

DDAVP
0,2-0,4 $\mu\text{g}/\text{Kg}$
dilué dans 50 mL de NaCl 0,9%
Perfusion sur 30 minutes

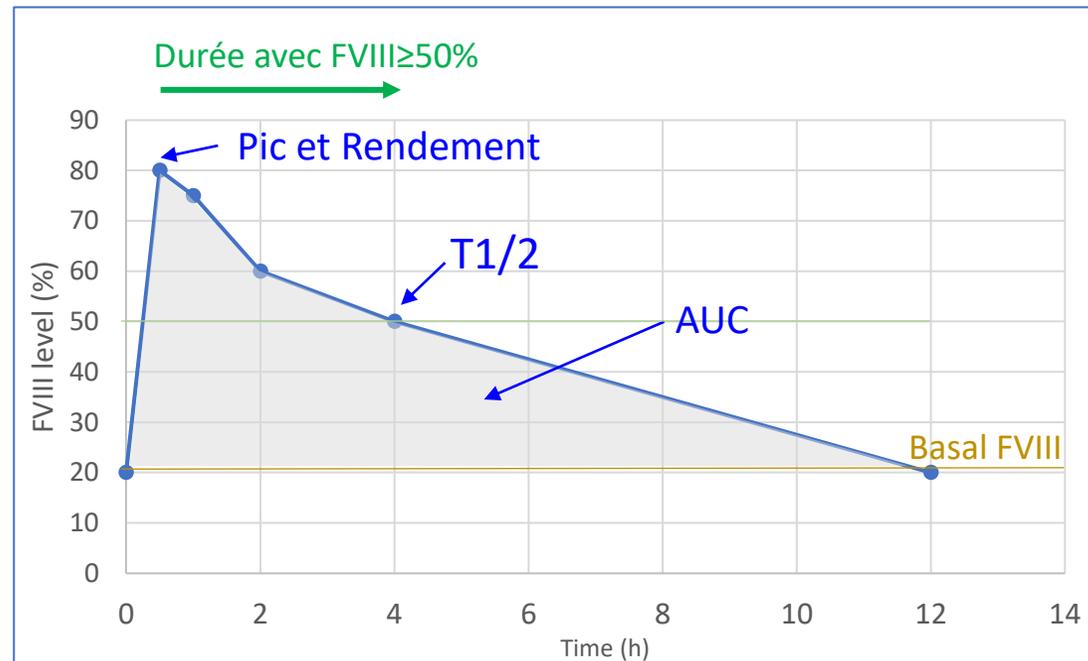


T0
T30 min
T1h
T2h
T4h
T6h
T12h
T24h

Matériel et méthodes

- **Paramètres pharmacocinétiques mesurés**

- Pic FVIII:C à T30min ou T1h
- Rendement FVIII:C = ratio FVIII:C pic / FVIII:C basal
- Demi-vie FVIII:C (T1/2 FVIII:C)
- Aire sous la courbe FVIII:C (AUC FVIII:C)
- Durée prédite avec FVIII:C normalisé ($\geq 50\%$)



Matériel et méthodes

- Analyse de 4 scores d'efficacité de la DDAVP

ABSOLUTE RESPONSE (PIC)

Réponse	Pic FVIII:C (%)
Complète	≥ 50
Partielle	$\geq 30 - < 50$
Nulle	< 30

RELATIVE RESPONSE (RENDEMENT)

Réponse	Pic FVIII:C/FVIII:C basal
Complète	≥ 3
Partielle	$\geq 2 - < 3$
Nulle	< 2

ABSOLUTE DURATION (DUREE FVIII:C NORMALISÉ)

Réponse	Temps avec FVIII:C $\geq 50\%$ (h)
Long	≥ 6
Moyenne	$\geq 3 - < 6$
Courte/jamais	< 3

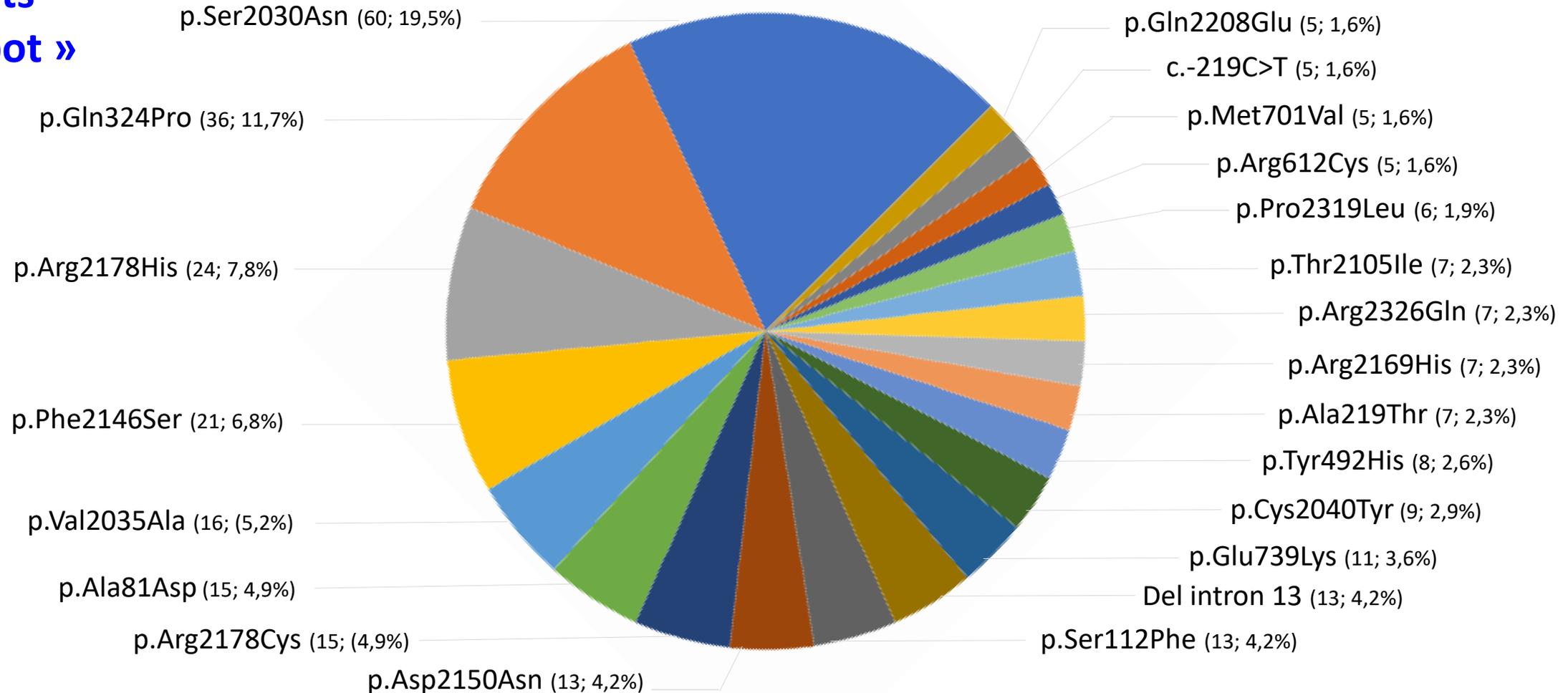
RELATIVE DURATION (DEMI-VIE FVIII POST-PIC)

Réponse	T1/2 FVIII:C (h)
Longue	≥ 8
Moyenne	$\geq 4 - < 8$
Courte	< 4

Population étudiée

Total de 439 patients -> sélection de 327 patients avec variant *F8* « hot spot » (= même variant chez ≥ 5 patients)

22 variants *F8* « hot spot »



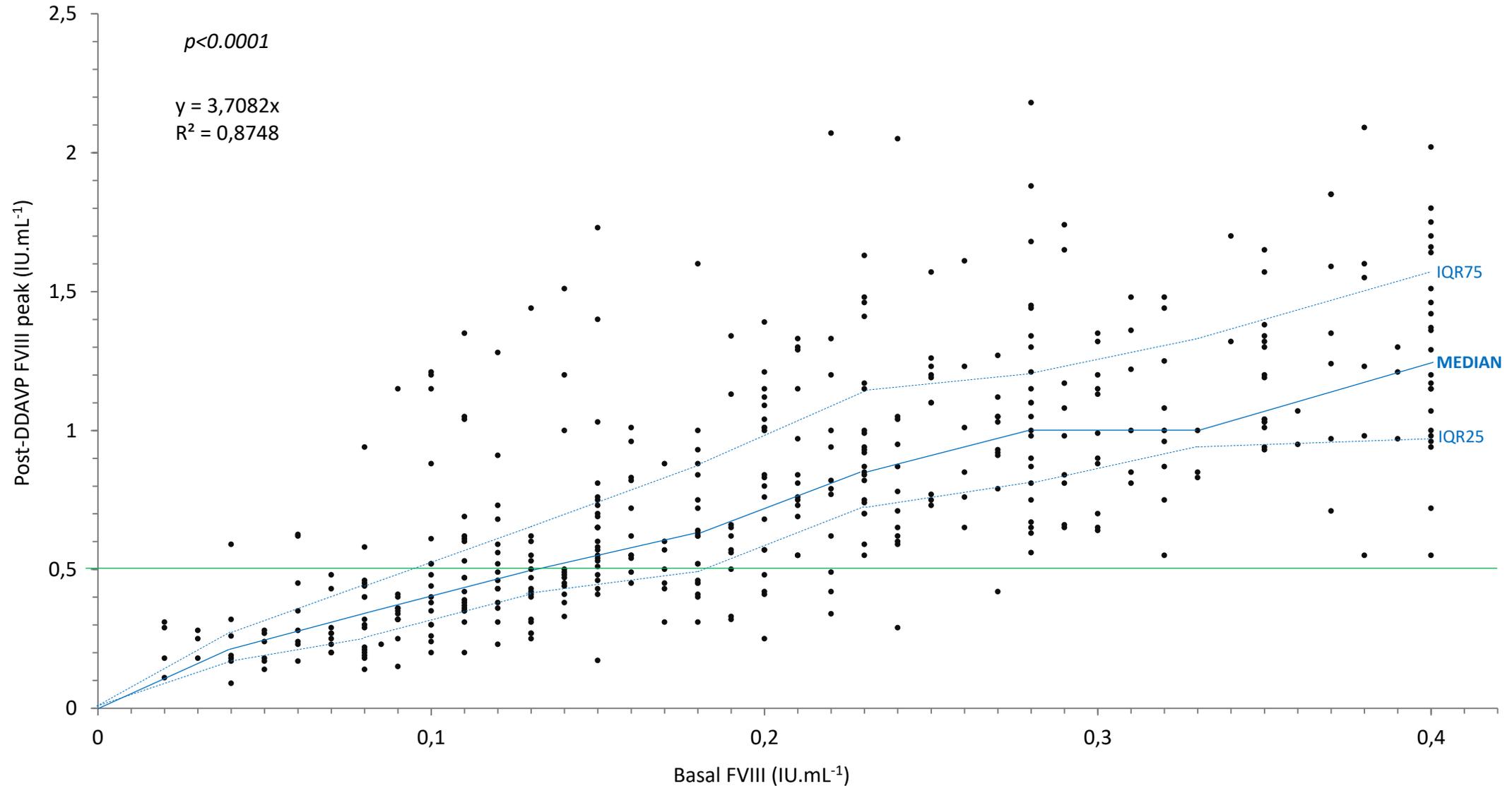
Caractéristiques des patients de la cohorte GIDEMHA

PATIENTS' CHARACTERISTICS	TOTAL	F8 HOT SPOT VARIANTS
Number total of patients (n)	439	327
HA severity: mild/moderate (n) [%]	419/20 [95.4/4.6]	315/12 [96.3/3.7]
Basal FVIII, median (IU.mL ⁻¹) [MIN-MAX]	0.20 [0.02-0.40]	0.20 [0.02-0.40]
Basal VWF:Ag [¶] , median (IU.mL ⁻¹) [MIN-MAX]	0.90 [0.40-2.96]	0.87 [0.50-2.96]
Age*, median (years) [MIN-MAX]	18 [2-71]	18 [2-70]
Blood group [£] : O/non-O (n) [%]	187/190 [49.6/50.4]	141/138 [50.5/49.5]
POST-DDAVP PHARMACODYNAMIC PARAMETERS		
Peak FVIII, median (IU.mL ⁻¹) [MIN-MAX]	0.72 [0.09-2.18]	0.74 [0.14-2.18]
Recovery FVIII, median [MIN-MAX]	3.70 [1.15-15.5]	3.80 [1.15-14.75]
Half-life FVIII [‡] , median (h) [MIN-MAX]	4.00 [0.70-15.90]	3.90 [0.70-15.90]
Duration with FVIII ≥0.5 IU.mL ^{-1#} , median (h) [MIN-MAX]	3.70 [0.00-54.10]	3.90 [0.00-54.10]
AUC FVIII [§] , median (IU.mL ⁻¹ .h) [MIN-MAX]	3.10 [0.21-24.68]	3.25 [0.21-24.68]

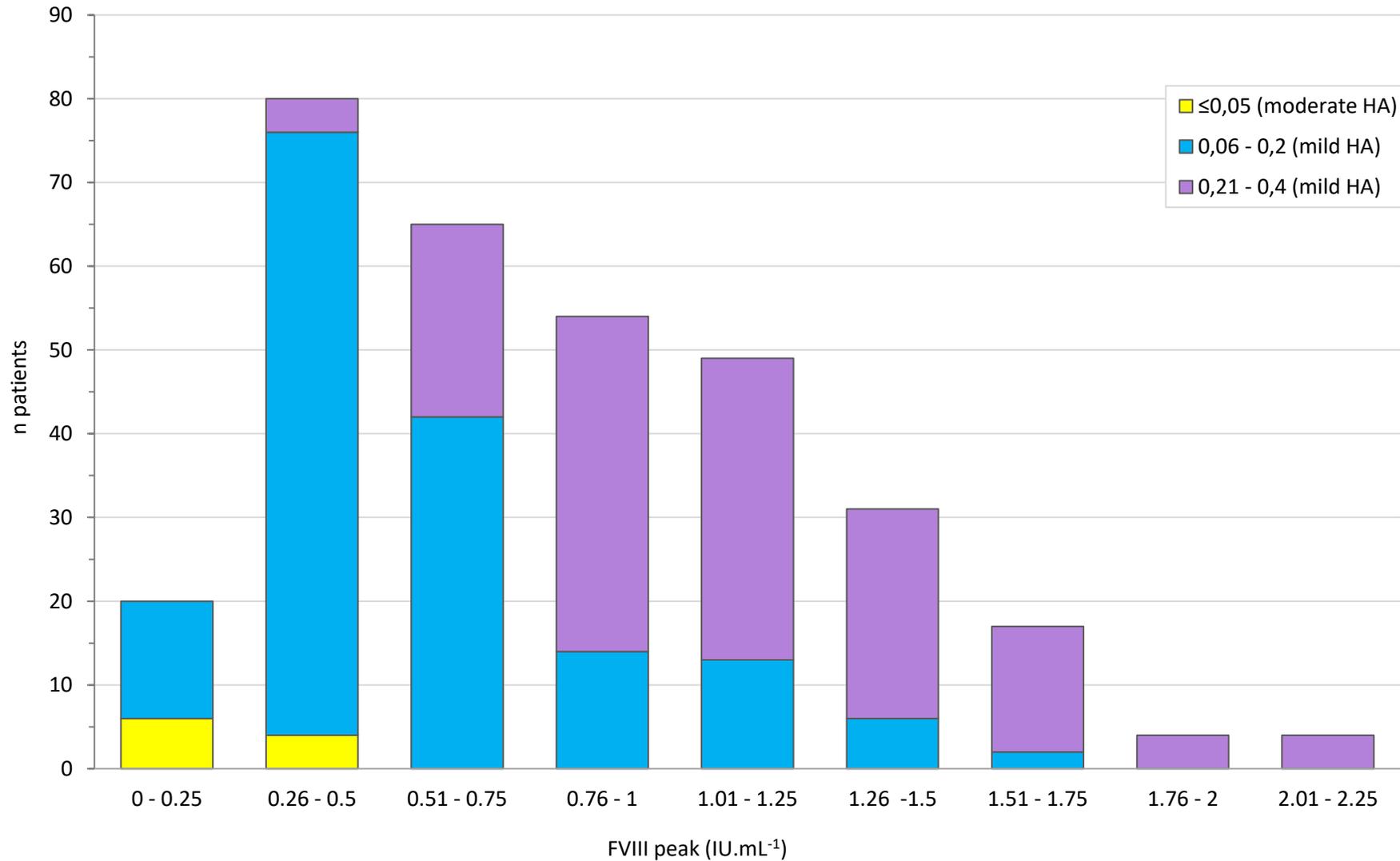
VWF:Ag: factor Willebrand antigen levels; HA: hemophilia A; FVIII: factor VIII activity measured with one-stage assay; AUC FVIII: FVIII area under the curve above the basal FVIII. [¶]Basal VWF:Ag levels were available in 425 patients (in 320 patients with a F8 hot spot variant); *Age at time of the desmopressin administration; [£]Blood group was available in 377 patients (in 279 patients with a F8 hot spot variant); [‡]Half-life FVIII, [§]AUC FVIII and [#]duration with FVIII ≥0.5 IU.mL⁻¹ were calculated only if FVIII levels were measured at least at 4 different times; these data were so available in 378 patients (in 293 patients with a F8 hot spot variant).

Le pic FVIII post-DDAVP est directement dépendant du taux de FVIII basal

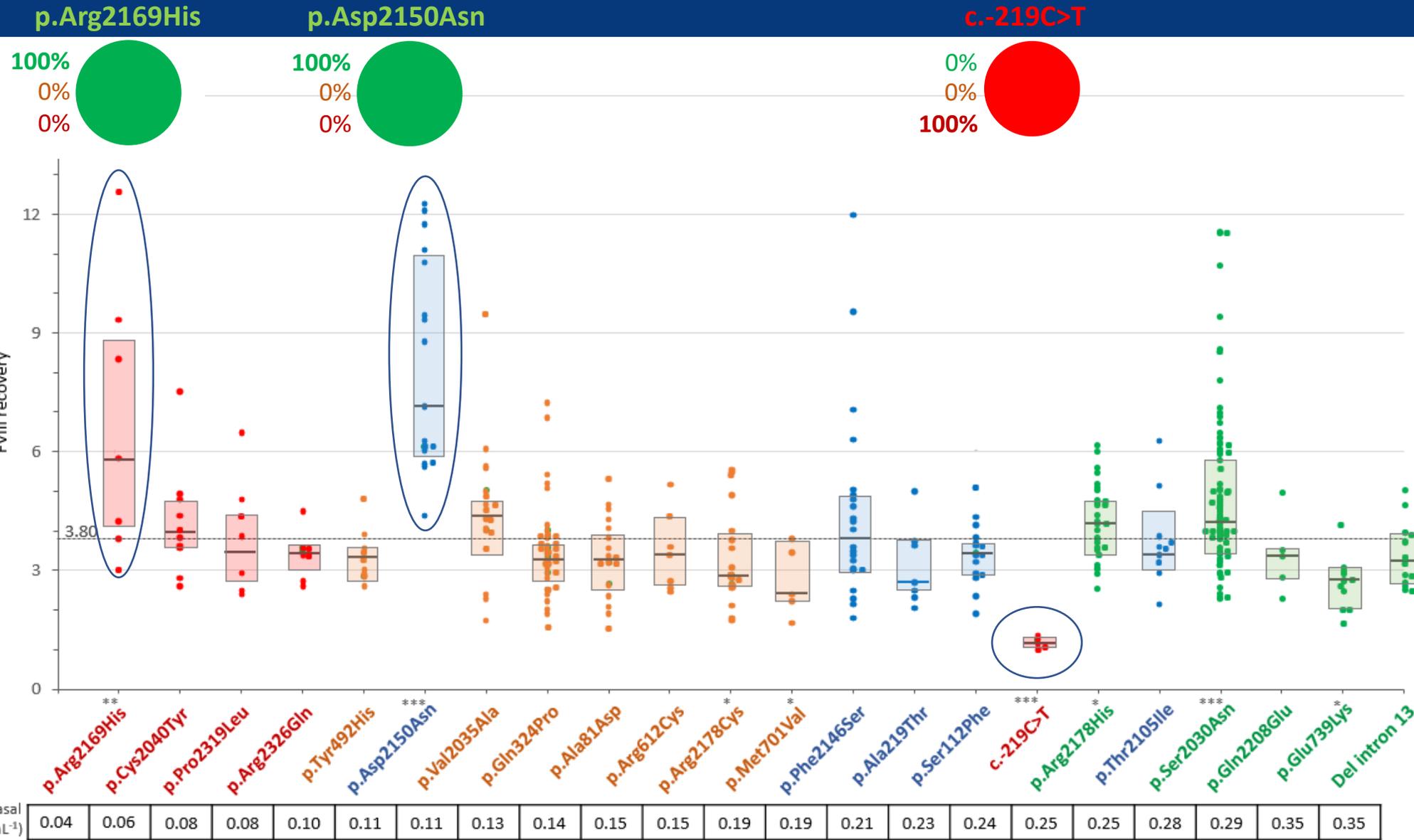
Mais la variabilité reste très importante



Distribution des patients en fonction du pic FVIII post-DDAVP



Le rendement FVIII post-DDAVP en fonction des variants F8



Median basal FVIII (IU.mL⁻¹)

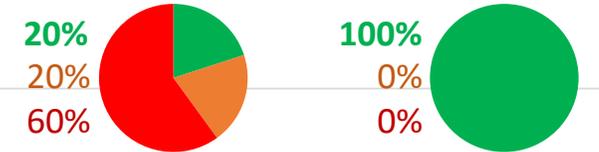
Le pic FVIII post-DDAVP en fonction des variants F8

p.Arg2178His
 p.Thr2105Ile
 p.Ser2030Asn
 p.Gln2208Glu
 p.Glu739Lys
 Del intron 13

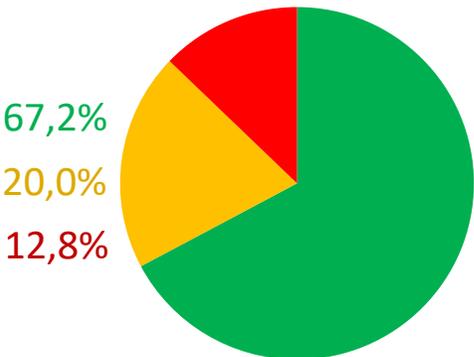
p.Cys2040Tyr
 p.Pro2319Leu

p.Asp2150Asn

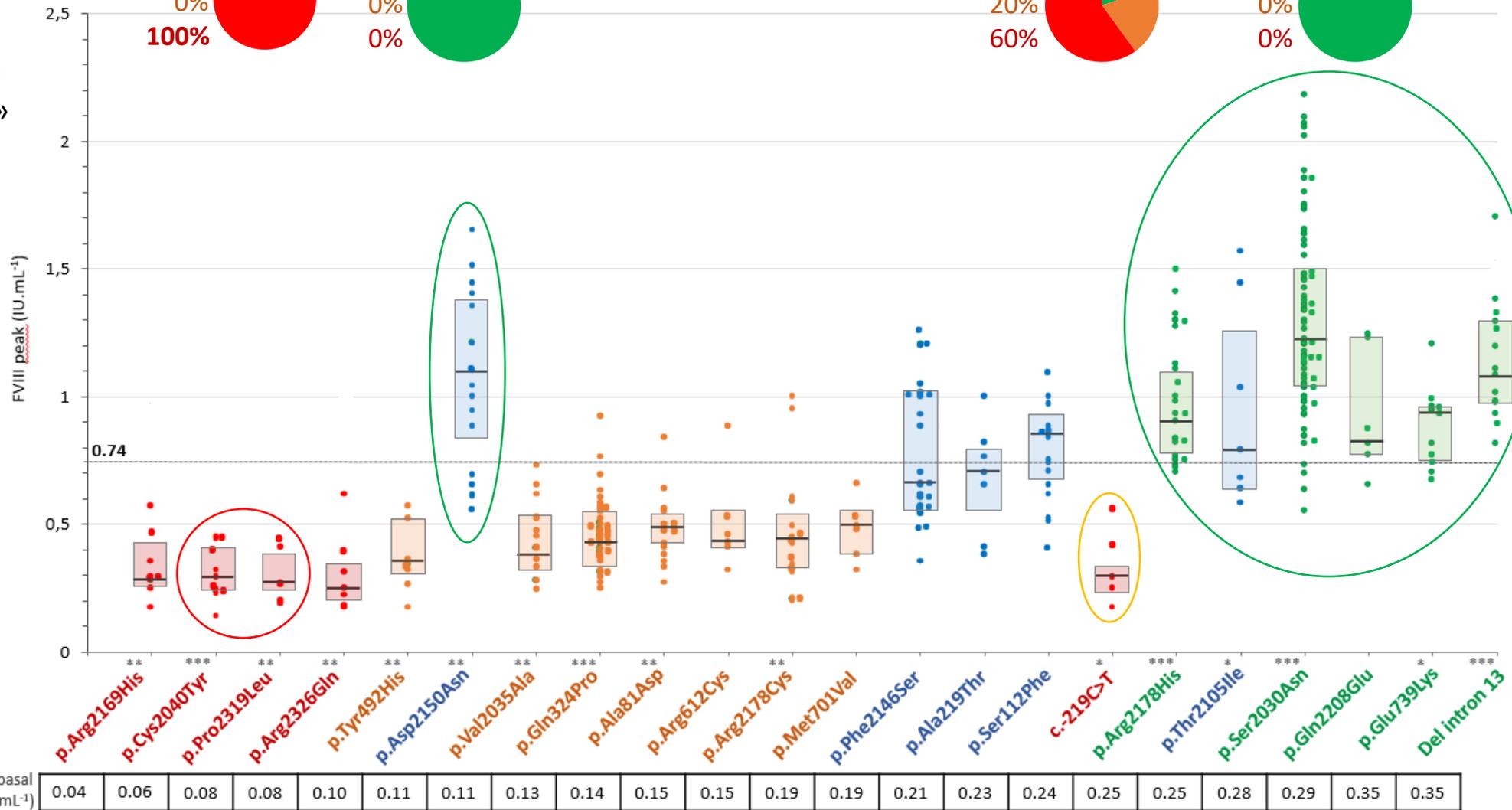
c.-219C>T



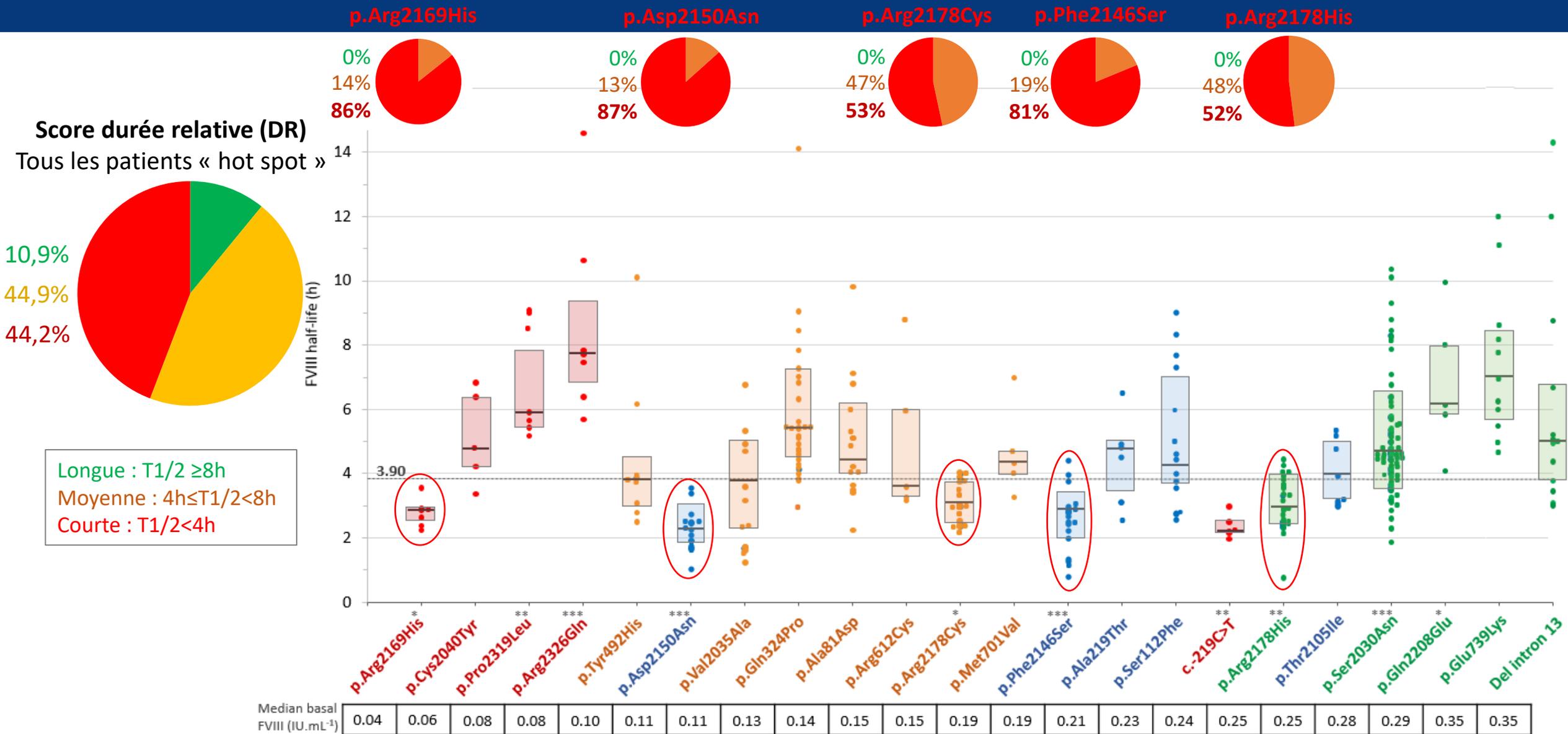
Score réponse absolue (RA)
 Tous les patients « hot spot »



Complète : pic $\geq 50\%$
 Partielle : $30 \leq \text{pic} < 50\%$
 Nulle : pic $< 30\%$

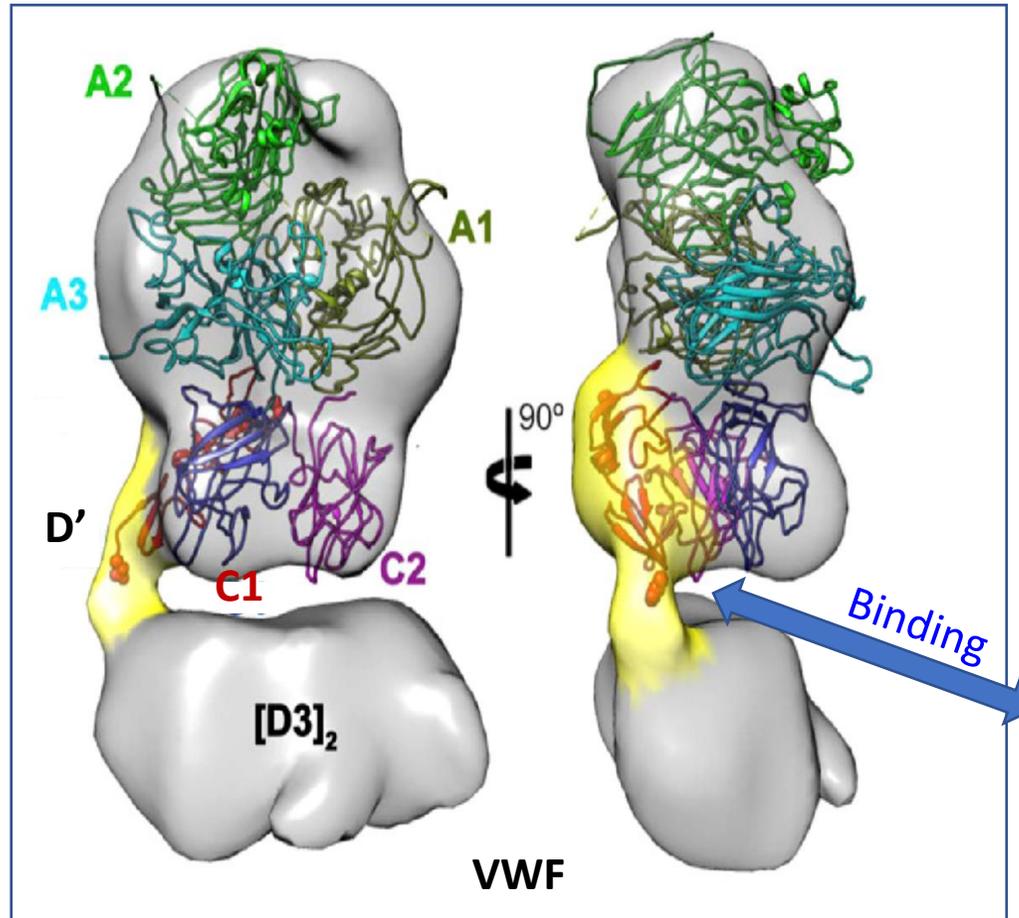


La T1/2 post-DDAVP du FVIII en fonction des variants F8

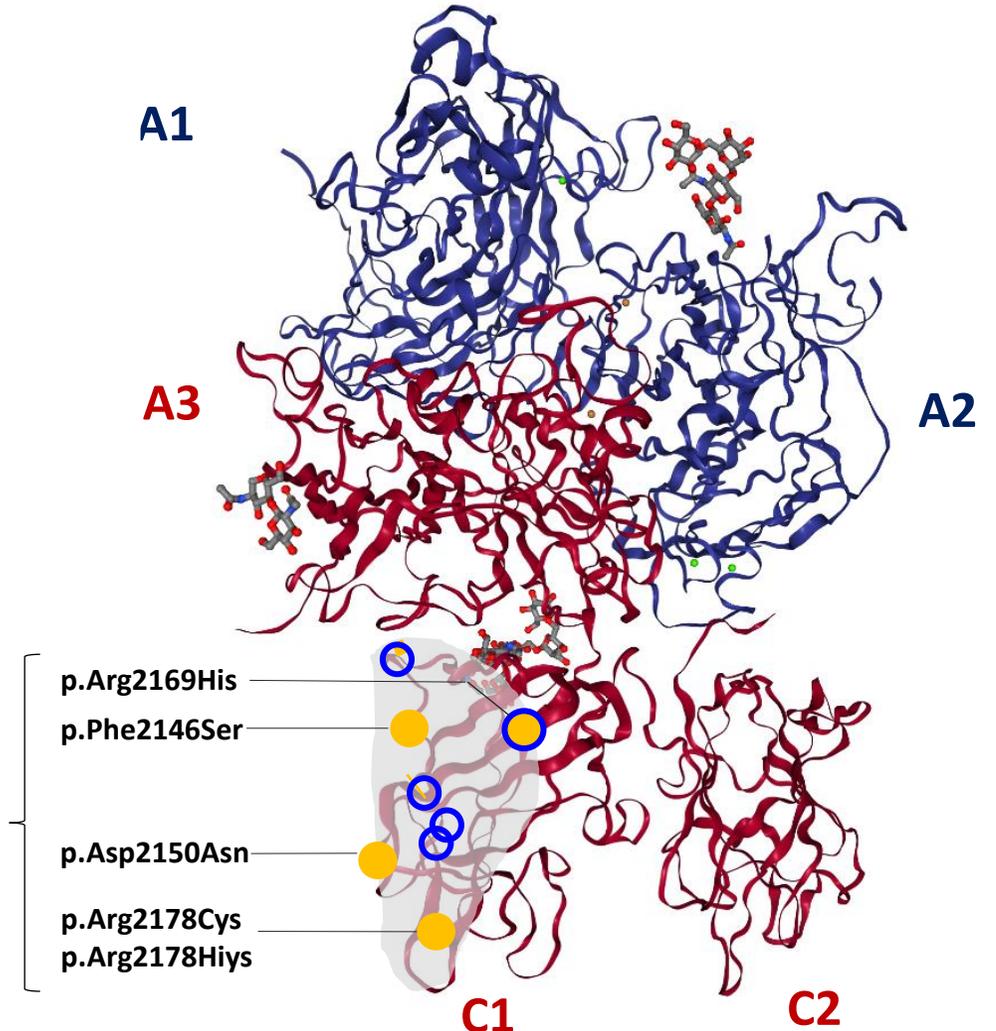


Les variants F8 à T1/2 post-DDAVP courte du FVIII

Région de liaison au FVIII des domaines D'D3 du VWF



Yee et al Blood 2015



○ : mutations altérant la liaison FVIII – VWF décrites par Jacquemin et al (2000)

La durée post-DDAVP du FVIII normalisé en fonction des variants F8

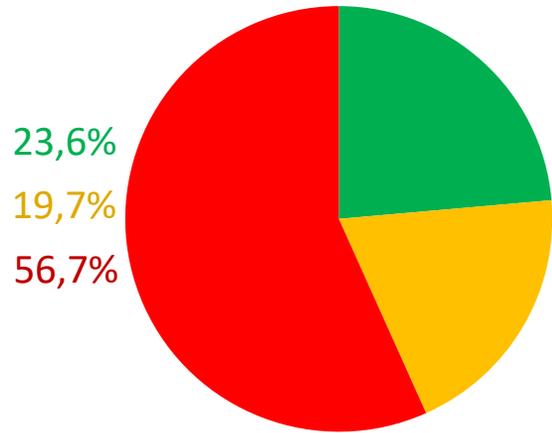
p.Cys2040Tyr
p.Pro2319Leu

p.Asp2150Asn

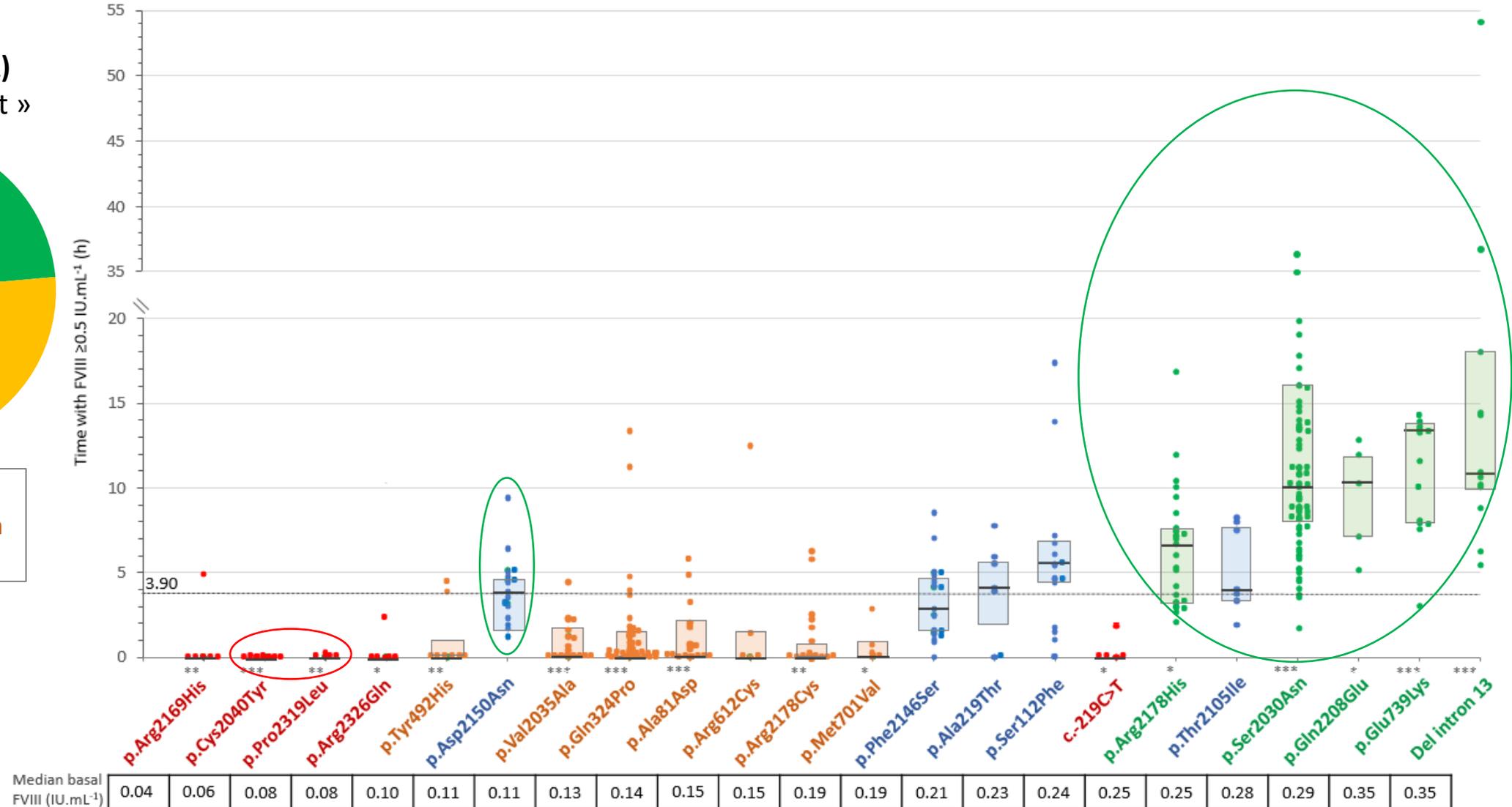
p.Arg2178His p.Ser2030Asn p.Glu739Lys
p.Thr2105Ile p.Gln2208Glu Del intron 13

Score durée absolue (DA)

Tous les patients « hot spot »

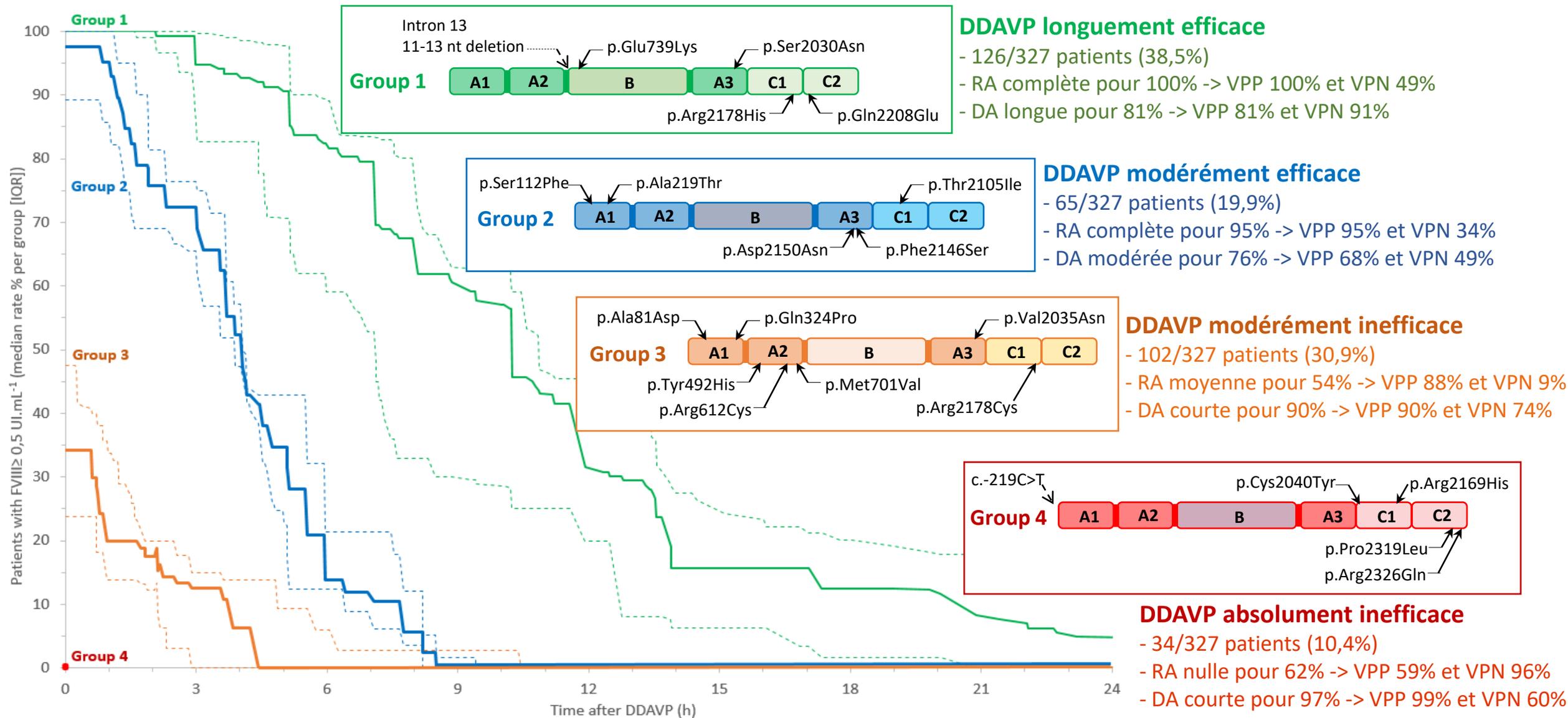


Longue : temps ≥ 6h
Moyenne : 3h ≤ temps < 6h
Courte : temps < 3h



Classification des variants *F8* en fonction de l'efficacité de la DDAVP

Les variants *F8* ont été classés en 4 groupes en fonction des scores d'efficacité « réponse absolue » et « durée absolue »



Indication de la DDAVP en fonction des groupes de variants F8

Propositions

A. In first line therapy for minor invasive procedures or bleeding

FVIII:C cible au pic $\geq 30\%$

Group	Specific distinction	DDAVP indication?	Arguments (issued from GIDEMHA results)
1	All	Yes & DDAVP test dispensable	AR was complete in all patients
2	All	Yes & DDAVP test dispensable	AR was always either complete (95.4%) or partial (4.6%)
3	With basal FVIII >0.13 IU.mL ⁻¹	Yes & DDAVP test dispensable	AR was always either complete (52.2%) or partial (47.8%)
	With basal FVIII ≤ 0.13 IU.mL ⁻¹	Yes, but DDAVP test is mandatory	AR could be null (in 21.4% of patients)
4	Within the promoter With basal FVIII >0.25 IU.mL ⁻¹	Yes, but DDAVP test could be considered	AR was always at least partial, however too few patients were included in GIDEMHA
	Within the promoter With basal FVIII ≤ 0.25 IU.mL ⁻¹	No, but DDAVP test could be considered	AR was always null, however too few patients were included in GIDEMHA
	Outside the promoter With basal FVIII >0.05 IU.mL ⁻¹	Yes, but DDAVP test is mandatory	AR could be partial (in 60% of patients with basal FVIII >0.05 IU.mL ⁻¹)
	Outside the promoter With basal FVIII ≤ 0.05 IU.mL ⁻¹	No	AR was always null

Indication de la DDAVP en fonction des groupes de variants F8

Propositions

B. In first line therapy for major invasive procedures or bleeding

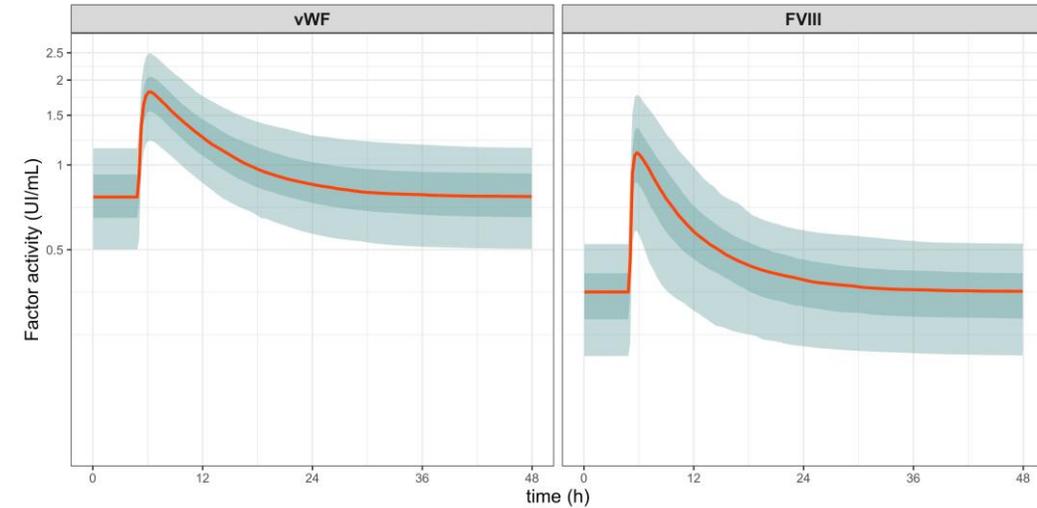
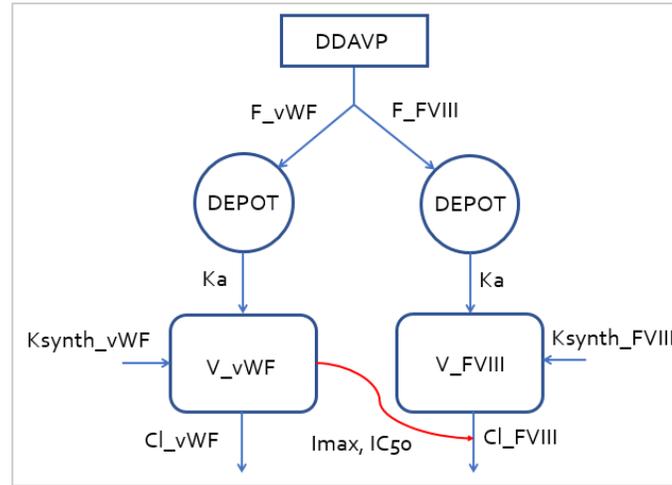
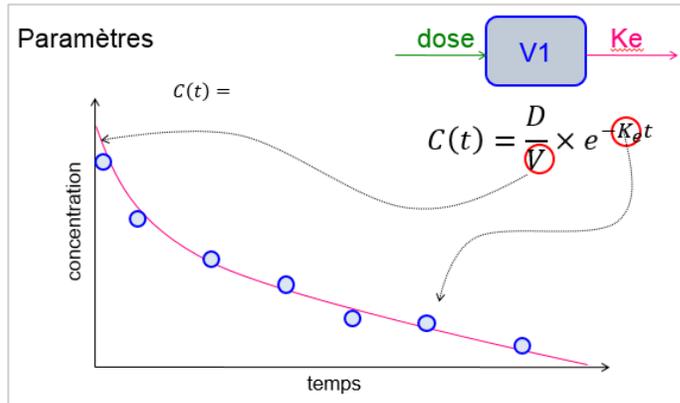
FVIII:C cible au pic $\geq 50\%$ et de préférence $\geq 80\%$
Réponse soutenue dans le temps

Group	Specific distinction	DDAVP indication?	Arguments (issued from GIDEMHA results)
1	With basal FVIII $>0.30 \text{ IU.mL}^{-1}$	Yes & DDAVP test dispensable	AD was always long
	With basal FVIII $\leq 0.30 \text{ IU.mL}^{-1}$	Yes, but DDAVP test is mandatory	AD was more often but not always long (71.4%)
2	Within the VWF-BS,	Possibly, but DDAVP test is mandatory	In all the group 2, a minority of patients reached a long AD (23.1%) AD long in only 11.1% of patients whatever the basal FVIII
	Outside the VWF-BS with basal FVIII $>0.30 \text{ IU.mL}^{-1}$	Yes, DDAVP test would be preferable	AD was always long
	Outside the VWF-BS with basal FVIII $\leq 0.30 \text{ IU.mL}^{-1}$	Possibly, but DDAVP test is mandatory	AD could be long even if infrequently (12.3%)
3	With basal FVIII $>0.16 \text{ IU.mL}^{-1}$	Yes, but DDAVP test is mandatory	AD could be long even though rarely (12.9%)
	With basal FVIII $\leq 0.16 \text{ IU.mL}^{-1}$	No	AD was never long and more often short (97.2%)
4	Promoter	No	AD was always short
	Others	No	AD was always short

La suite ?....

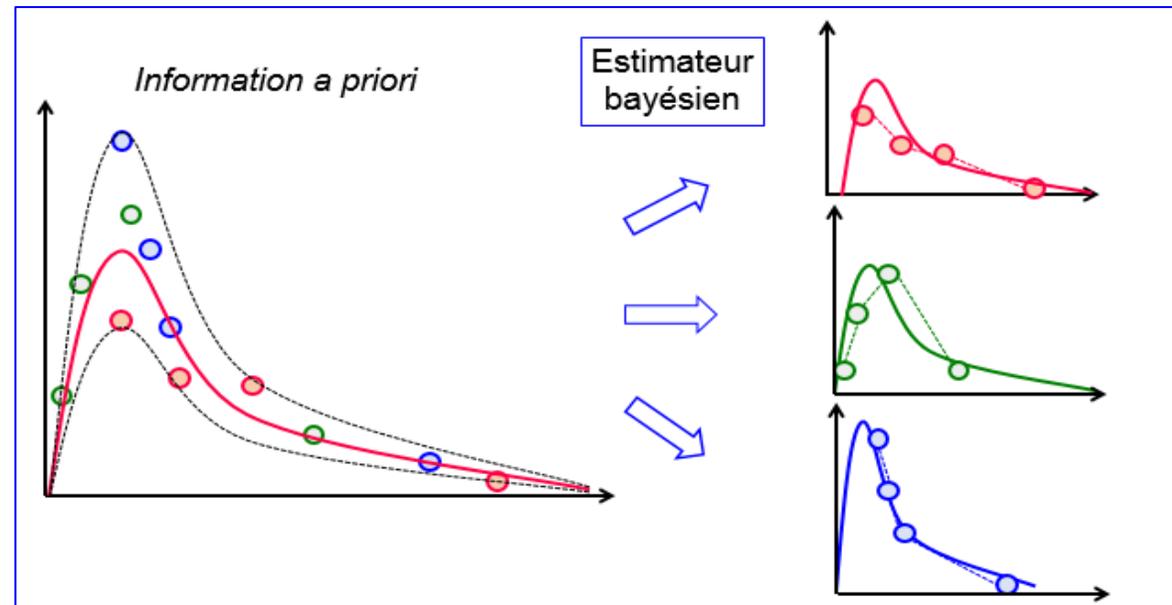
Mise au point d'une méthode prédictive de la réponse DDAVP

Par une analyse PK/PD de population



Figures de X. Delavenne

➔ Méthode prédictive par approche Bayésienne

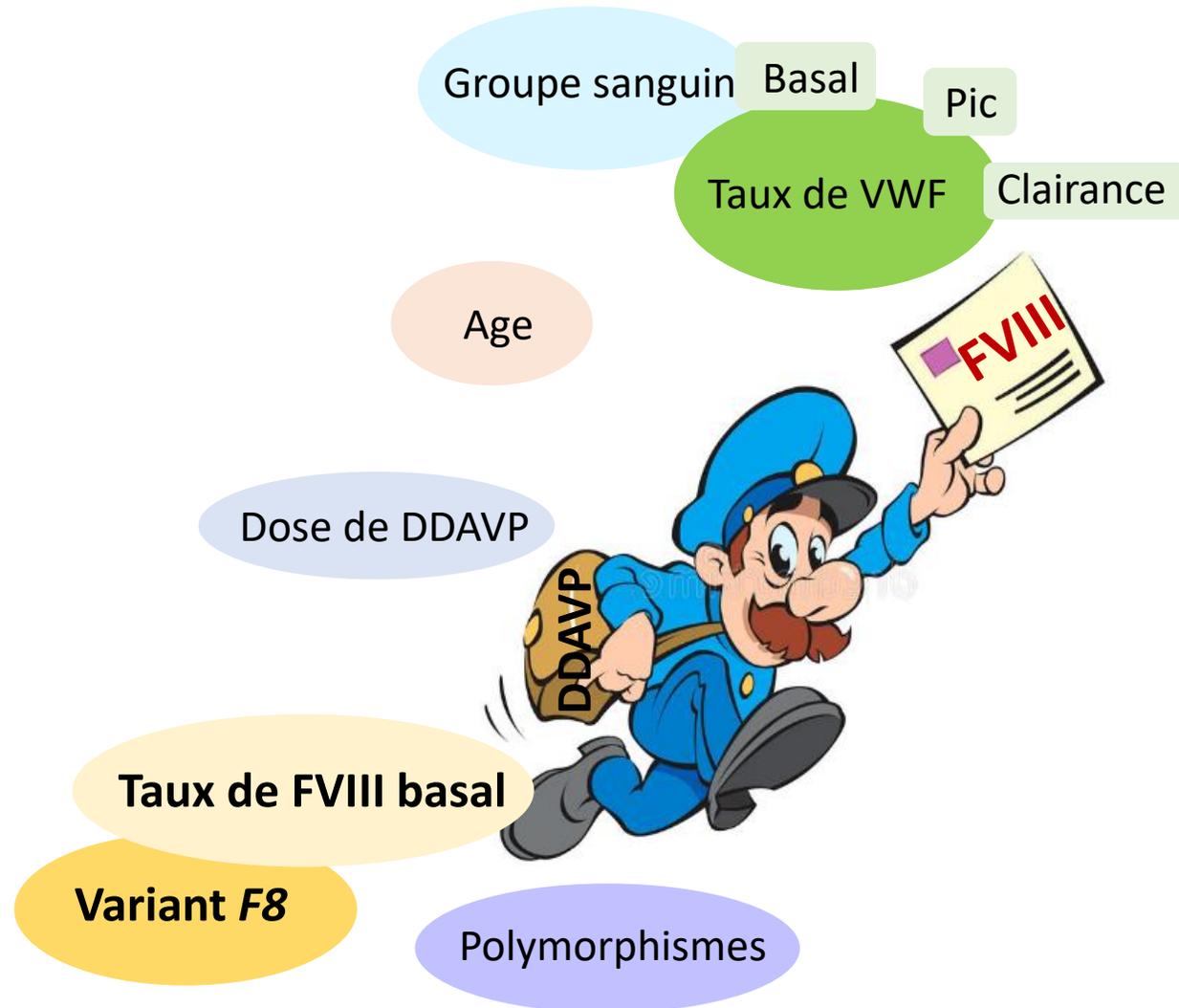


Voir aussi Cloesmeijer, EAHAD 2023



Mais auparavant d'autres facteurs doivent être analysés....

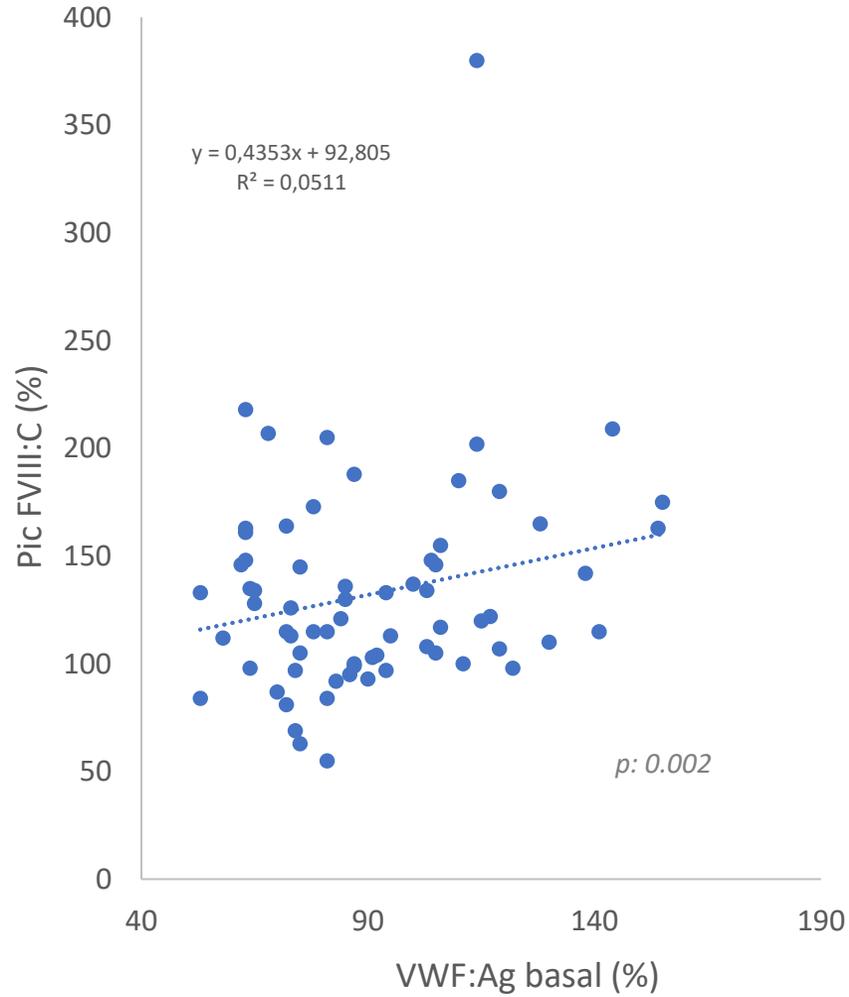
Rechercher toutes les données vraies et reproductibles



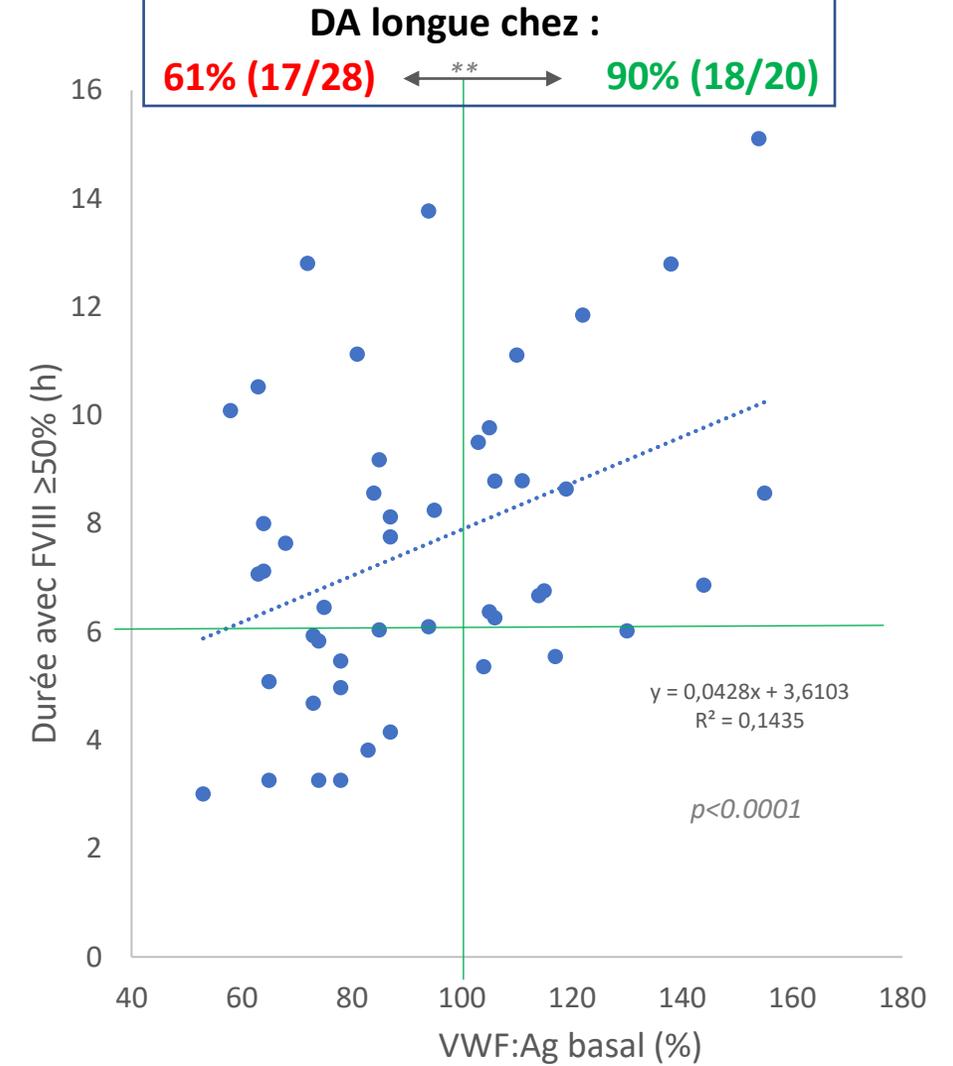
Autres facteurs ?

L'exemple du VWF

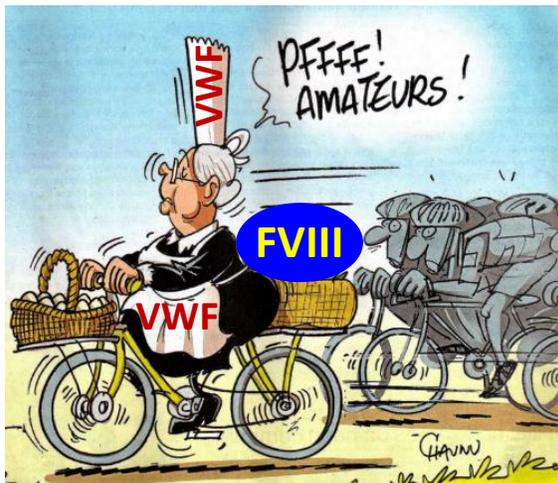
Pic post-DDAVP du FVIII
en fonction du taux de VWF basal



Durée post-DDAVP du FVIII $\geq 50\%$
en fonction du taux de VWF basal



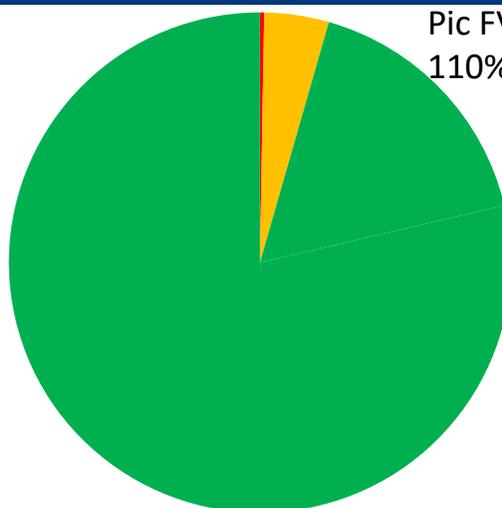
Variant F8 p.Ser2030Asn



Comparaison Conductrices HA et HA modérée/mineure

Score réponse absolue (RA)

Complète : pic $\geq 50\%$
Partielle : $30 \leq \text{pic} < 50\%$
Nulle : pic $< 30\%$



Pic FVIII médian
110% (19-269)

95,6%

4,2%

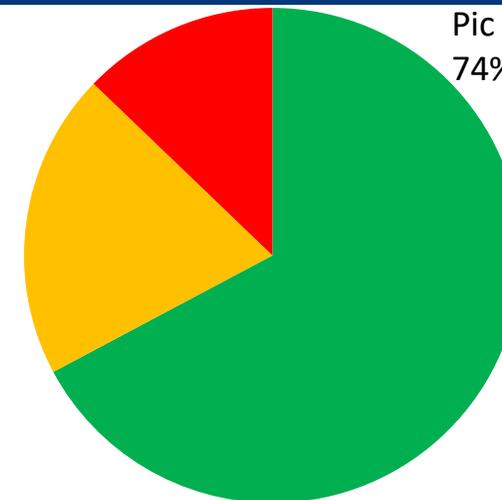
0,3%

Conductrices d'HA
(étude GIDEHAC, n: 361)

67,2%

20,0%

12,8%

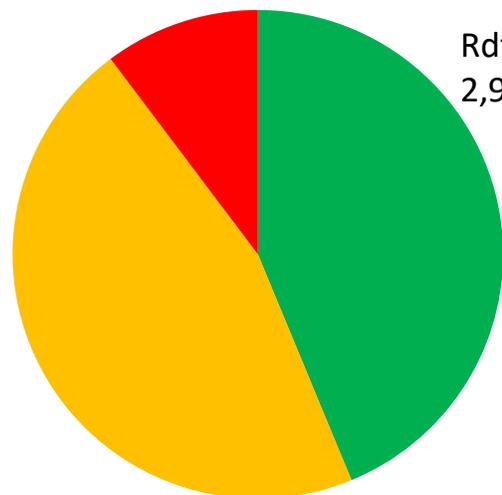


Pic FVIII médian
74% (14-278)

HA modérée/mineure
(étude GIDEMHA, n: 327)

Score réponse relative (RR)

Complète : Rdt ≥ 3
Partielle : $2 \leq \text{Rdt} < 3$
Nulle : Rdt < 2



Rdt FVIII médian
2,9 (1,1-7,1)

43,8%

46,0%

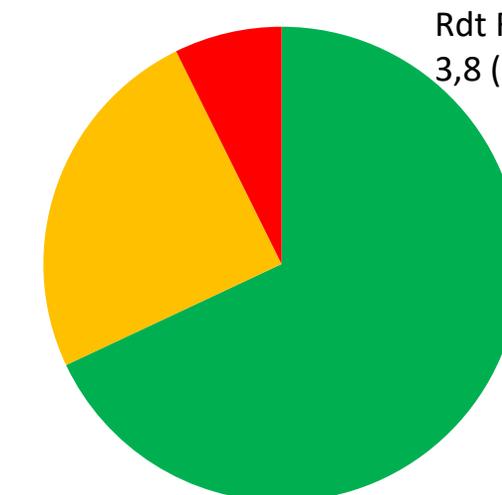
10,2%

Conductrices d'HA
(étude GIDEHAC, n: 361)

67,0%

24,7%

7,3%



Rdt FVIII médian
3,8 (1,2-14,8)

HA modérée/mineure
(étude GIDEMHA, n: 327)

Merci

Bienvenue à Saint Malo

