



11-13
SEPT.
2024

LILLE
GRAND PALAIS

CONGRÈS FRANÇAIS d'HÉMOSTASE



Existe-t-il *in vivo* une équivalence cohérente entre le facteur VIII et les thérapies non substitutives?

Hortense Maynadié, Thibaud Sefiane, Geneviève McCluskey, Marie Clavel, Ivan Peyron, François Saller, Mariem Khamari, Cécile V. Denis, Olivier D. Christophe, Caterina Casari, Peter J. Lenting



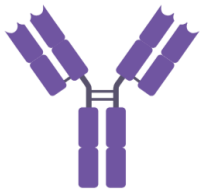
Conflits d'intérêts

- **Cette étude a été partiellement soutenue par Sobi et Roche**
- Invitations aux congrès : Novonordisk, Sobi, CSL, Roche

Les nouveaux traitements de l'hémophilie



Anticorps
Bispécifiques



Anti-TFPI

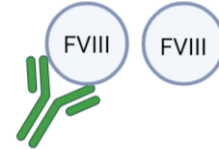


fitusiran

Injections sous
cutanées



Patients avec et
sans inhibiteurs



Peu
immunogènes

Peu d'ADA

Protection stable



Pas d'ajustement

Une seule posologie

Traitement préventif

Pas de correction
complète

100%

Ces traitements sont-ils suffisants en cas de chirurgie majeure,
mineure, de traumatisme ?

Recommandations en situation chirurgicale

Les recommandations sont basées sur un taux de facteur VIII cible adapté au risque hémorragique :



FVIII / FIX

PNDS hémophilie	Risque modéré	Risque majeur
HA	50-80 %	80-100 %
HB	50-80 %	60-80 %



* D'après Srivastava et al. 2020⁴⁶

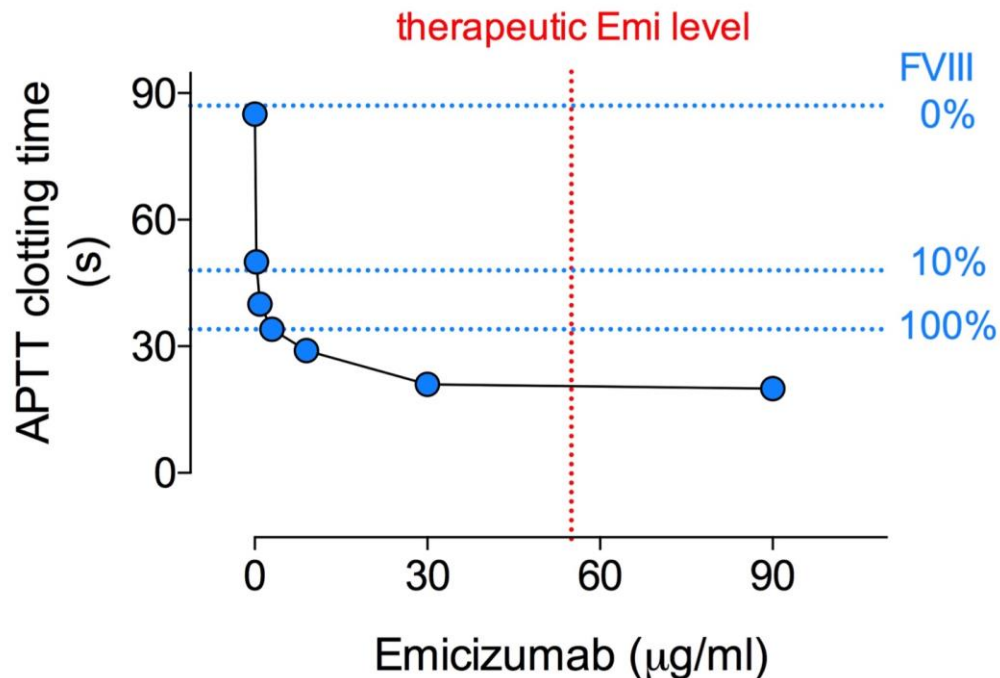
Comment adapter ces recommandations aux thérapies non substitutives pour chaque situation à risque hémorragique?

Quelle est leur équivalence en terme d'activité FVIII ?

L'apport des tests *in vitro*

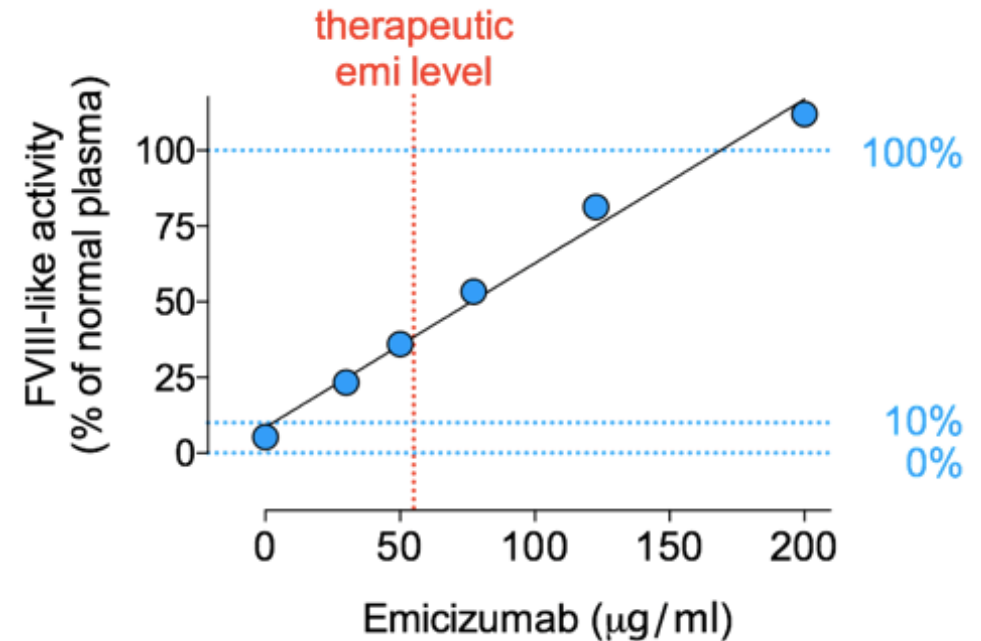
Tests chromométriques et chromogéniques : emicizumab

TCA et tests chromométriques



Activité chromométrique > 100% dès que la concentration d'emicizumab dépasse 3 µg/ml

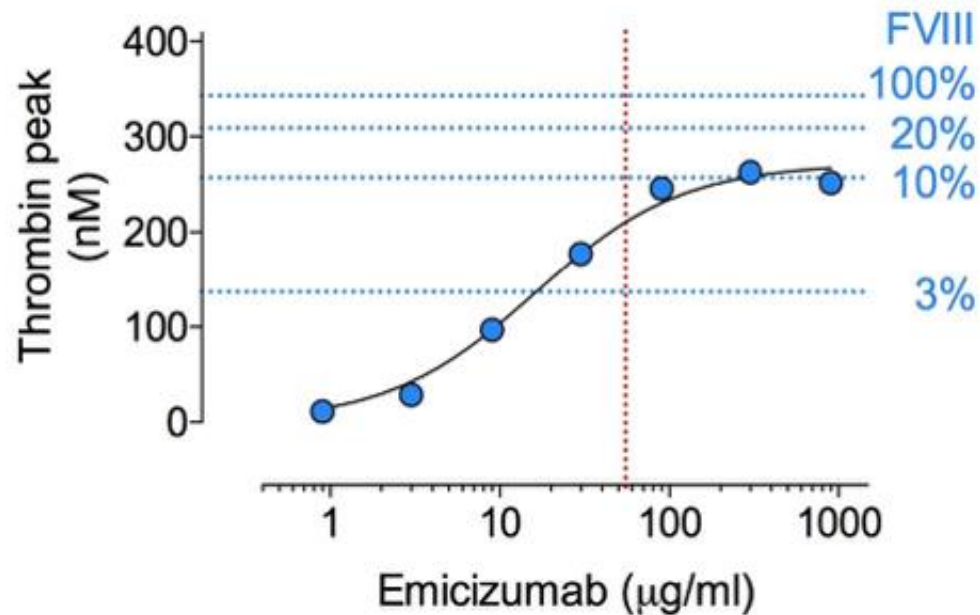
Test chromogénique humain



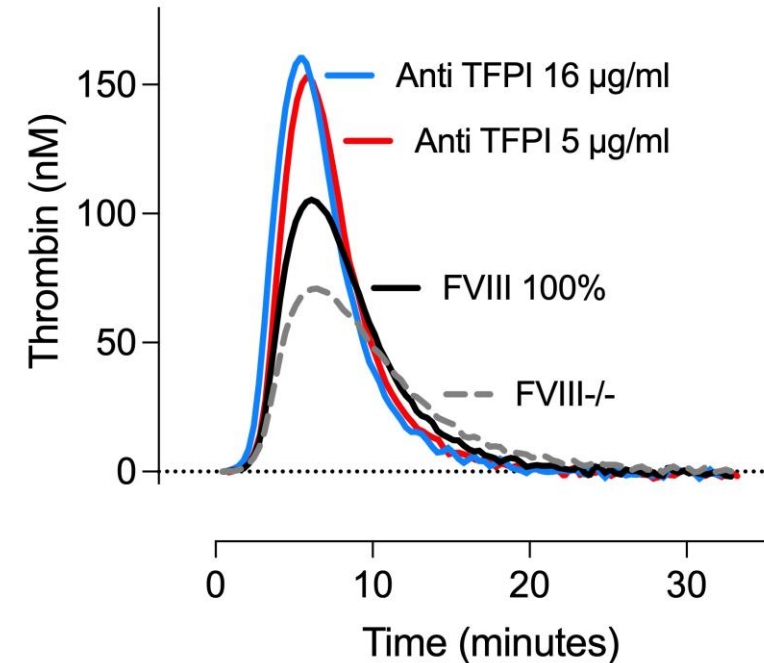
Activité chromogénique 35% avec emicizumab en concentration thérapeutique

Test de Génération de Thrombine

Emicizumab : TGT avec induction par FXIa

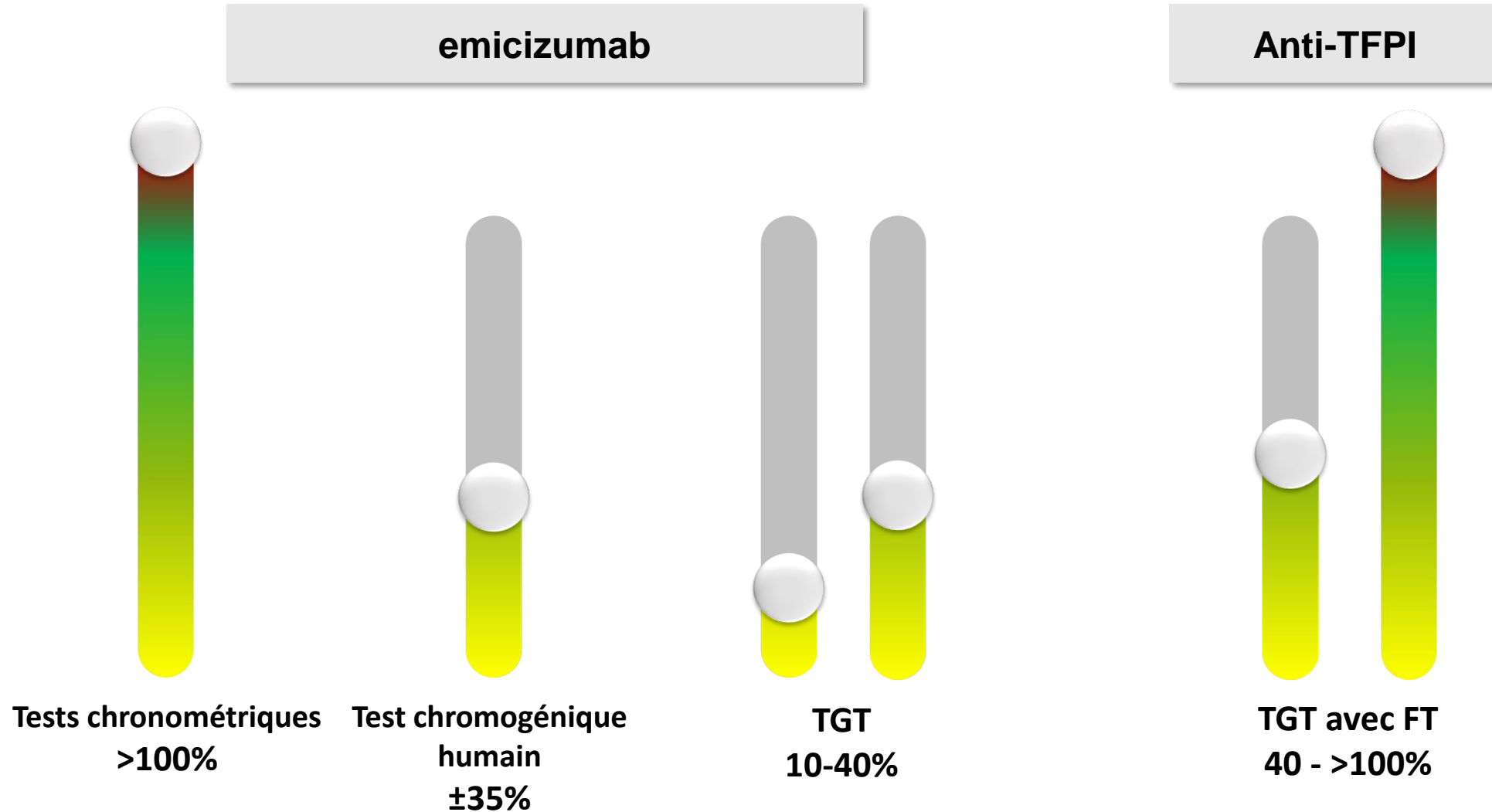


Anti-TFPI : TGT avec induction par FT



En TGT, des équivalences très variables ont été rapportées en fonction des conditions (FT vs FXIa, PRP vs PPP...)

Difficile d'obtenir une équivalence FVIII *in vitro*



Les modèles animaux sont-ils plus informatifs ?

Principaux avantages :

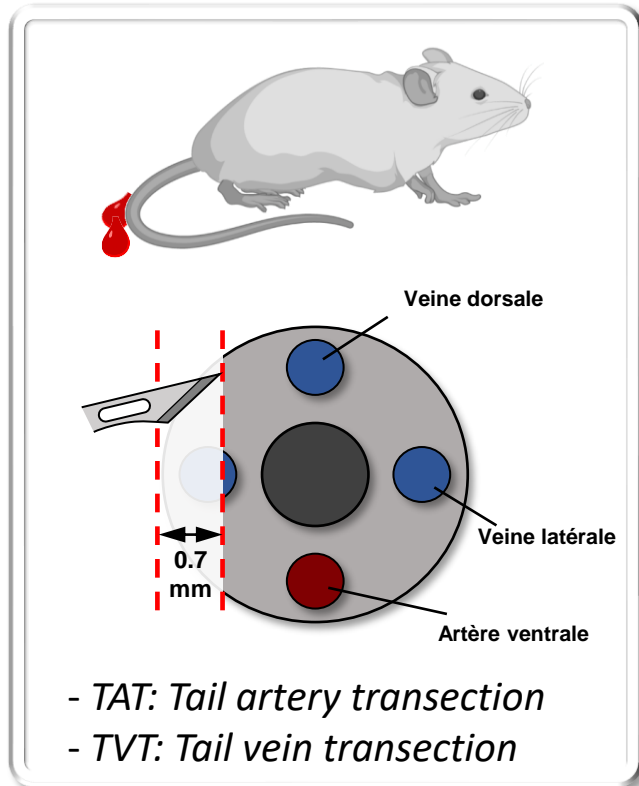
- Tous les composants de l'hémostase (pro- et anti-coagulants) sont présents en concentration physiologique.
- Pas d'activateur artificiel de l'hémostase
- Génération non biaisée des facteurs de la coagulation
- Contraintes de flux, cellules sanguines et parois vasculaires

Objectif:

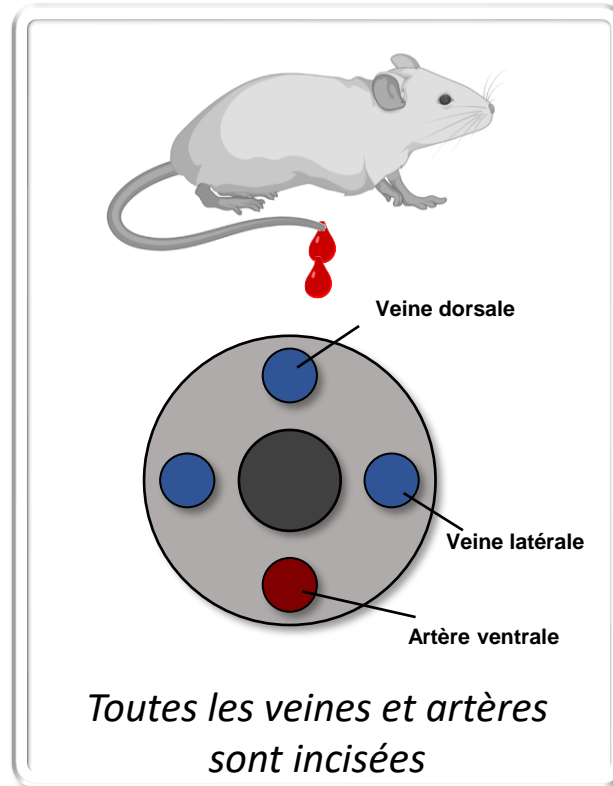
Comparer les performances des traitements non substitutifs à celles du FVIII *in vivo* dans plusieurs modèles de saignement

Différents modèles de saignement sont disponibles

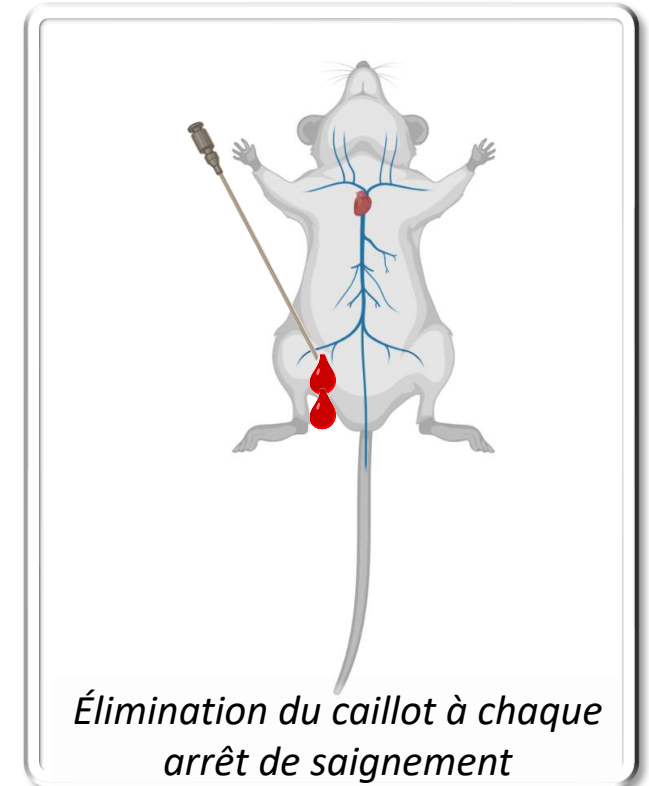
Incision standardisée d'un vaisseau de la queue = TVT ou TAT



Amputation de l'extrémité de la queue (3 mm) = Tail clip



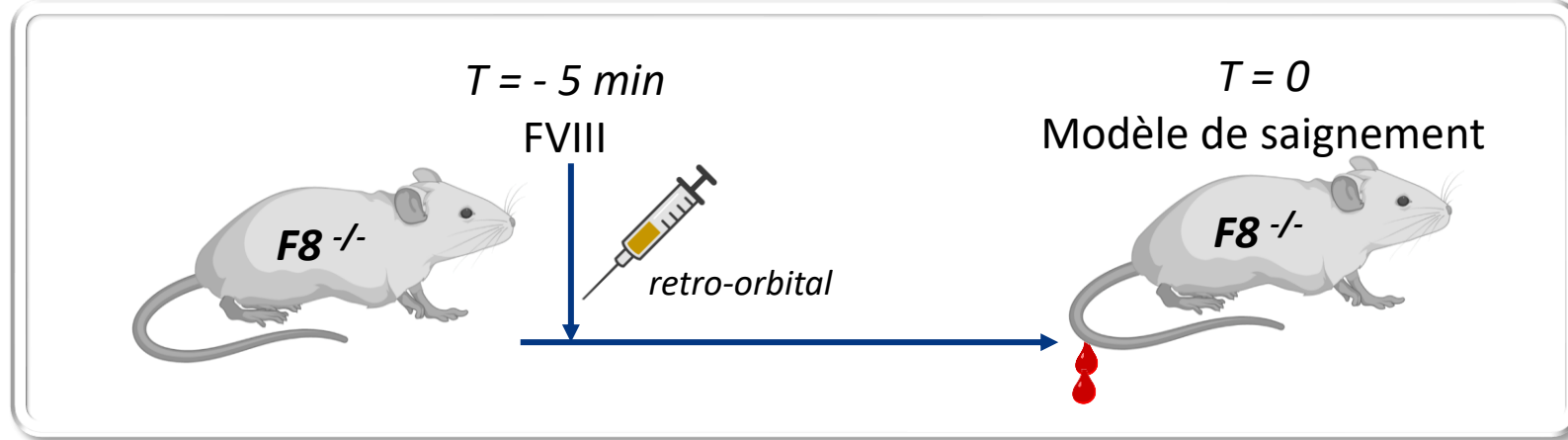
Modèle de la veine saphène



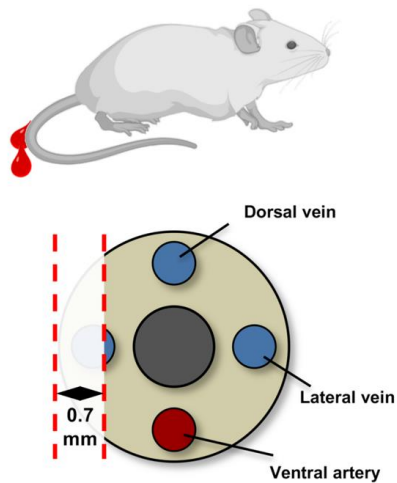
Quantité de sang perdu
Profil de saignement

↑ Nombre de caillots formés =
Marqueur d'une coagulation efficace

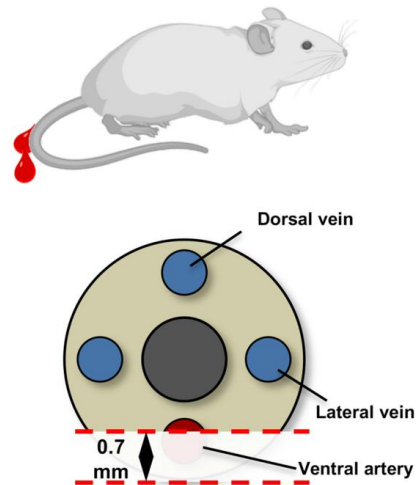
Dose-réponse de Facteur VIII: modèle expérimental



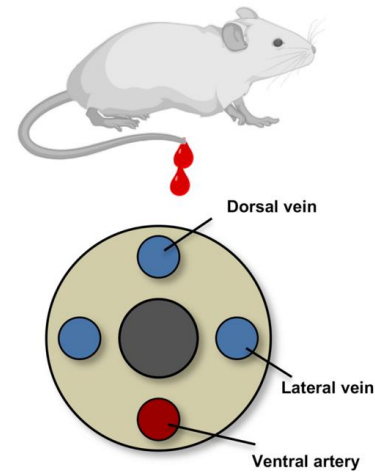
Tail vein transection-model
(without clot removal)



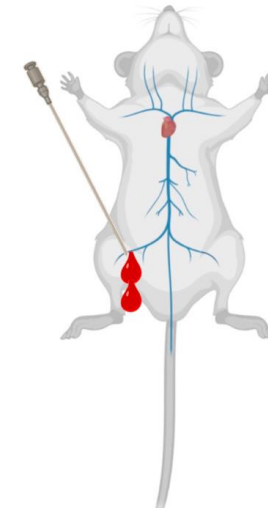
Tail artery transection-model



Tail clip-model



Saphenous vein puncture-model

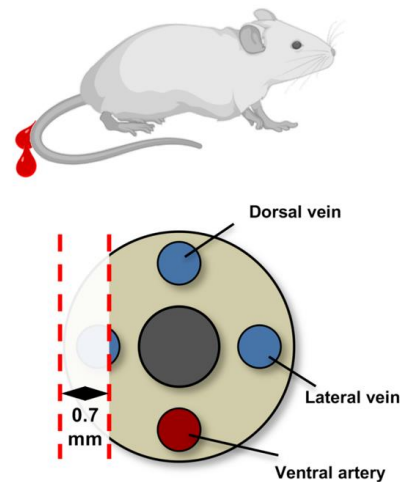


Dose-réponse de Facteur VIII : classification des modèles par sévérité

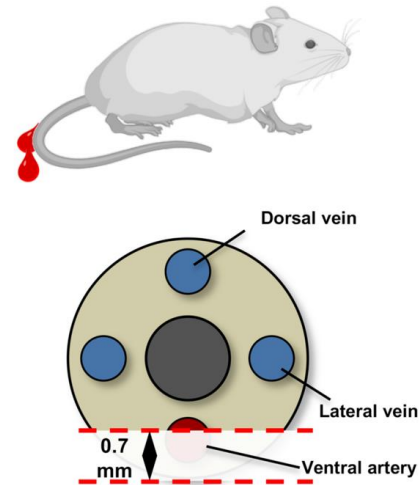
Modèle	TVT	TAT	Tail clip	Veine saphène
Taux de FVIII nécessaire pour une réponse complète : profil similaire aux WT	5%	10%	15%	50%



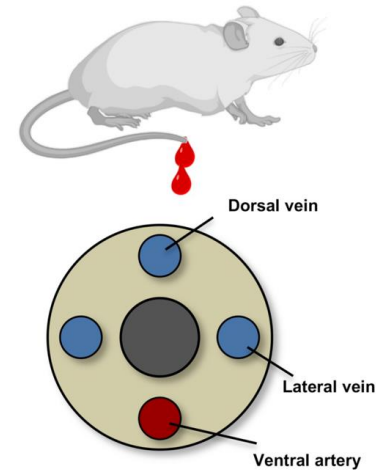
Tail vein transection-model
(without clot removal)



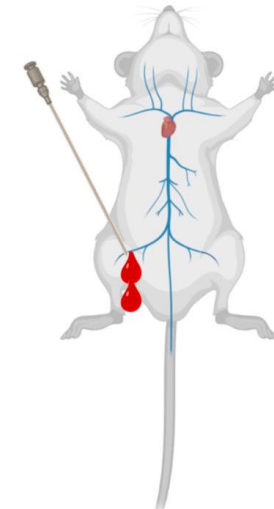
Tail artery transection-model



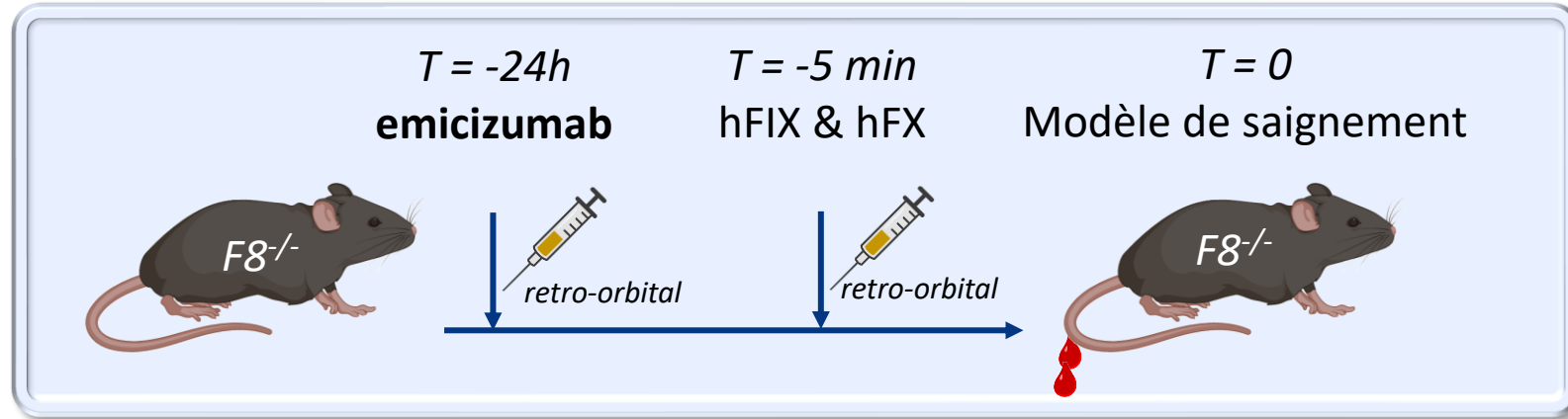
Tail clip-model



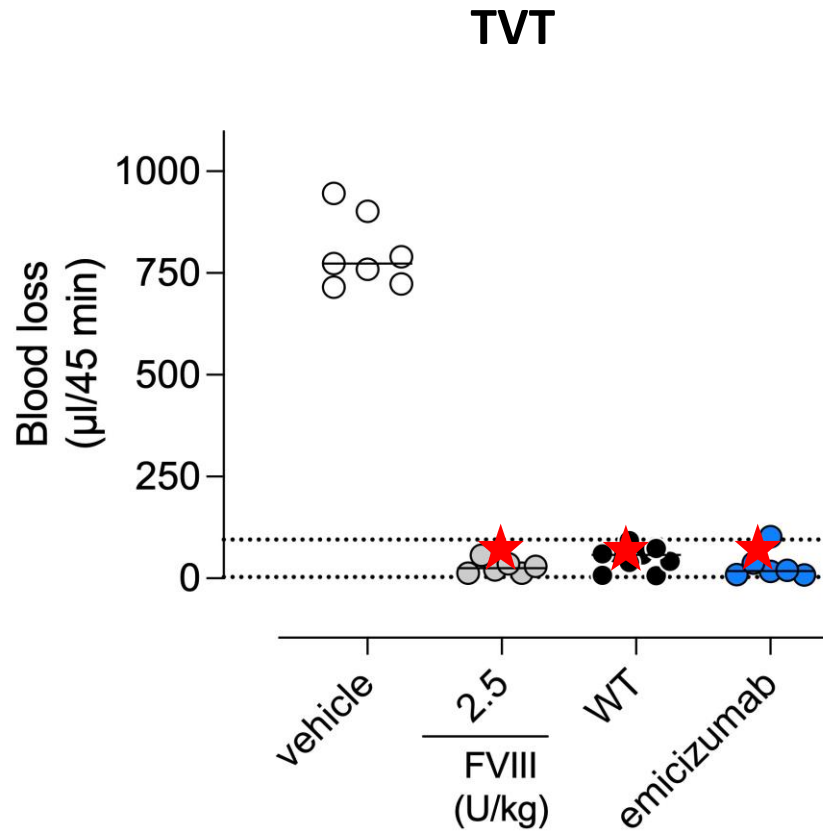
Saphenous vein puncture-model



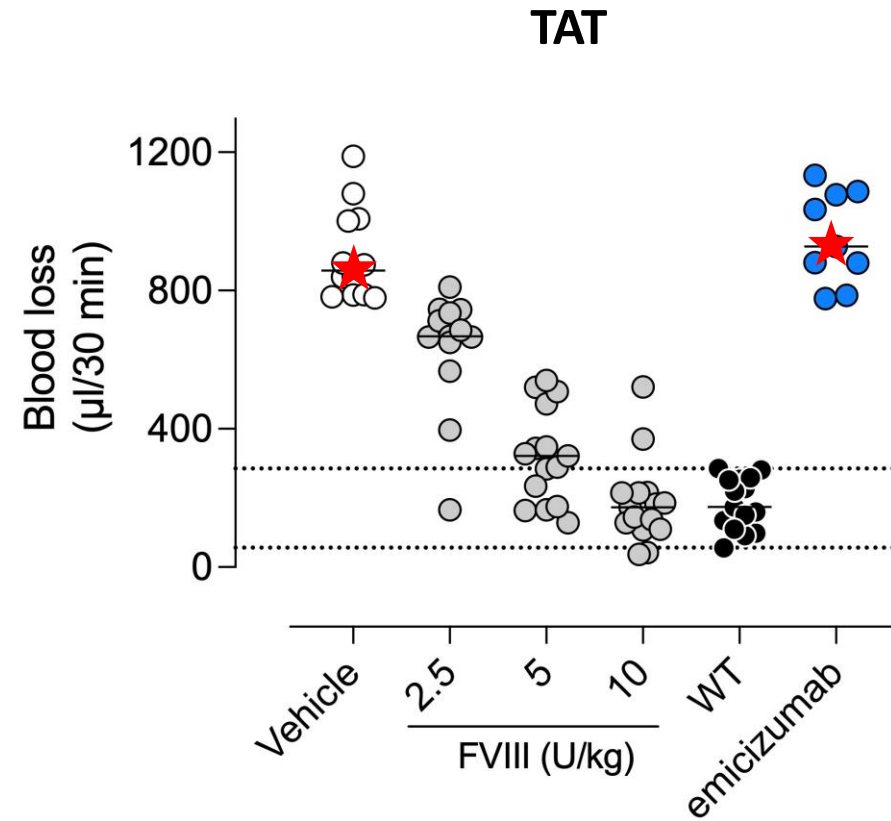
emicizumab : modèle expérimental



Effet de l'emicizumab dans les différents modèles de saignement



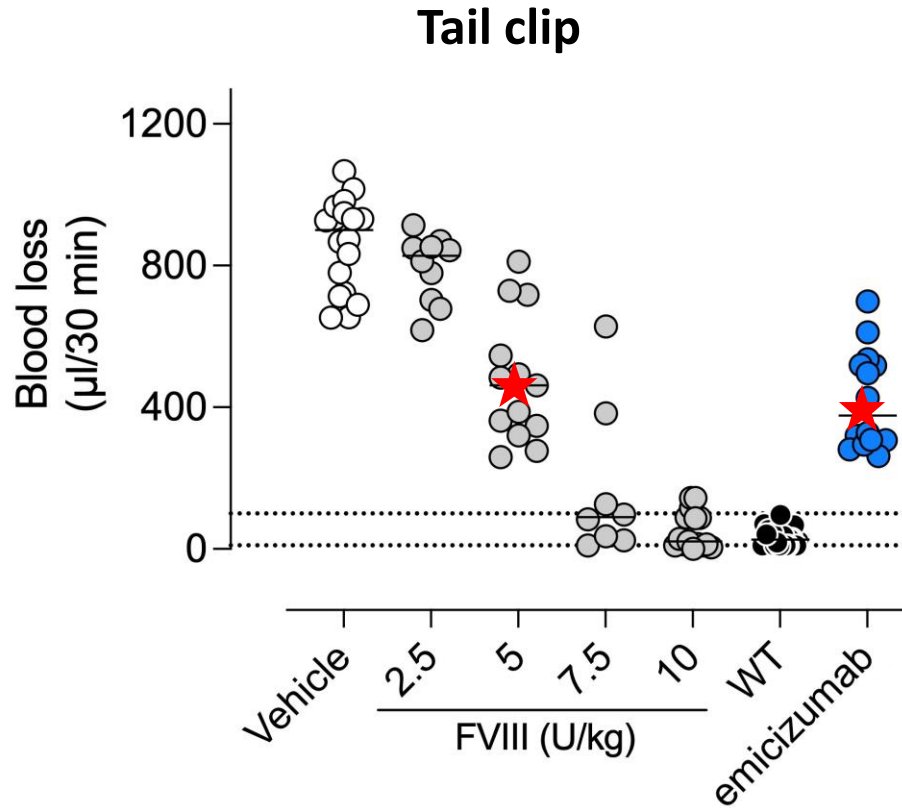
Quantité de sang perdu
comparable aux WT



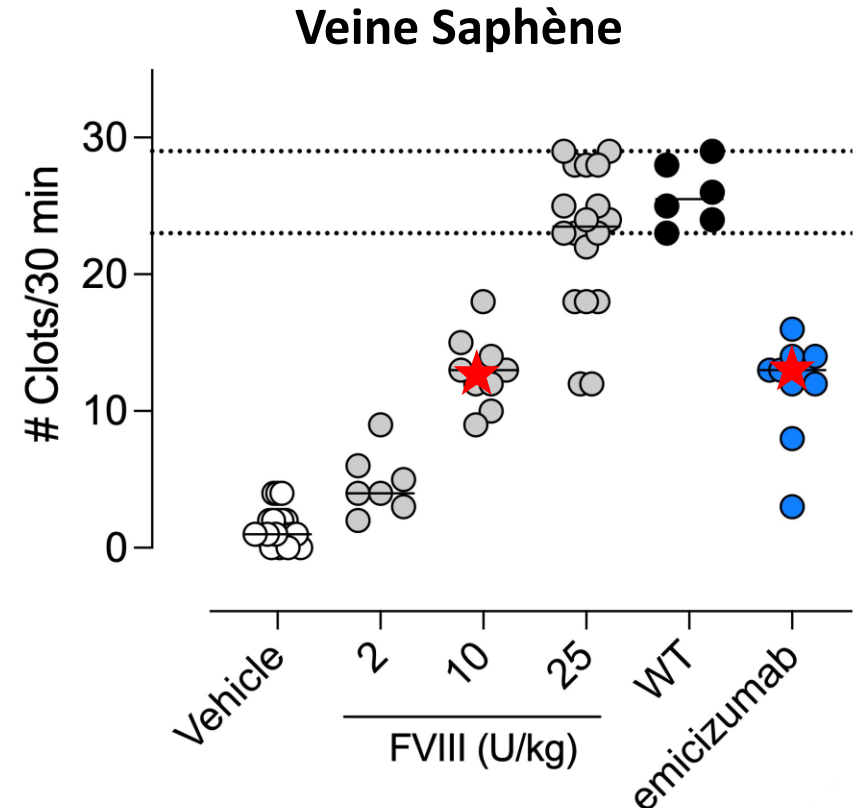
Quantité de sang perdu
comparable aux F8 KO non traitées

★ Significativement non différent

Effet de l'emicizumab dans les différents modèles de saignement



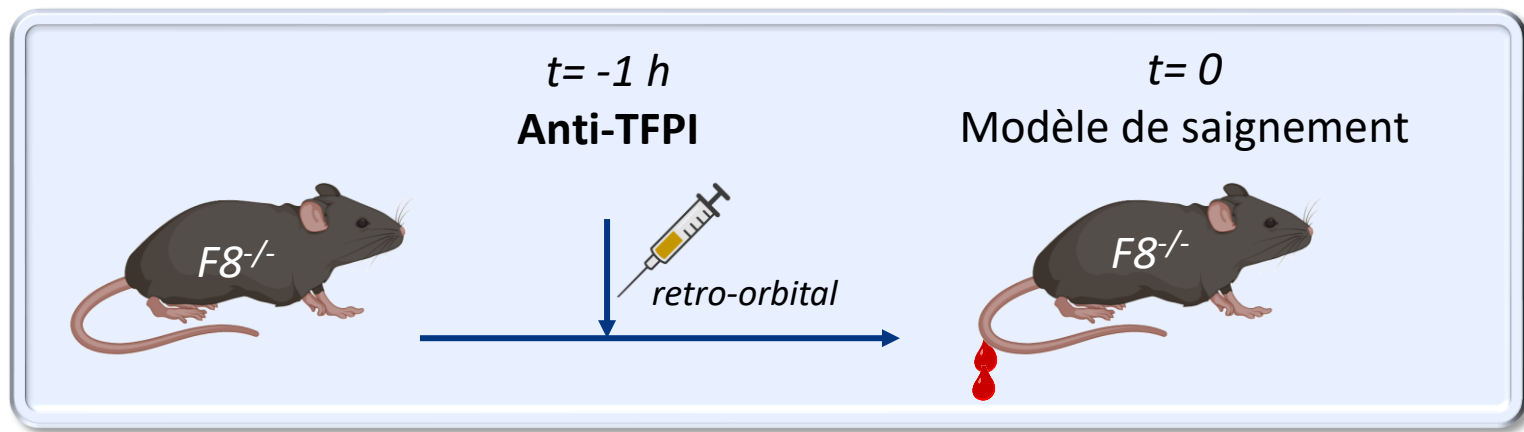
Quantité de sang perdu
comparable aux F8 KO avec 10% de FVIII



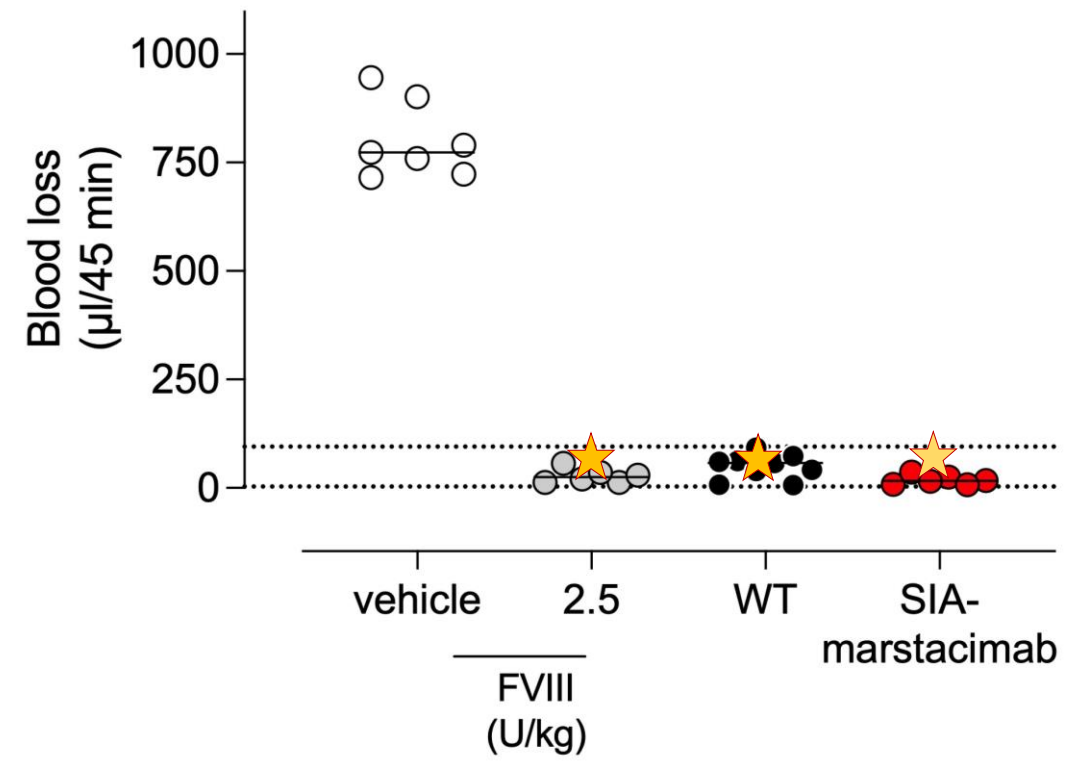
Nombre de caillots formés
comparable aux F8 KO avec 20% de FVIII

★ Significativement non différent

Anti-TFPI : modèle expérimental



Anti-TFPI : Réponse complète en TVT

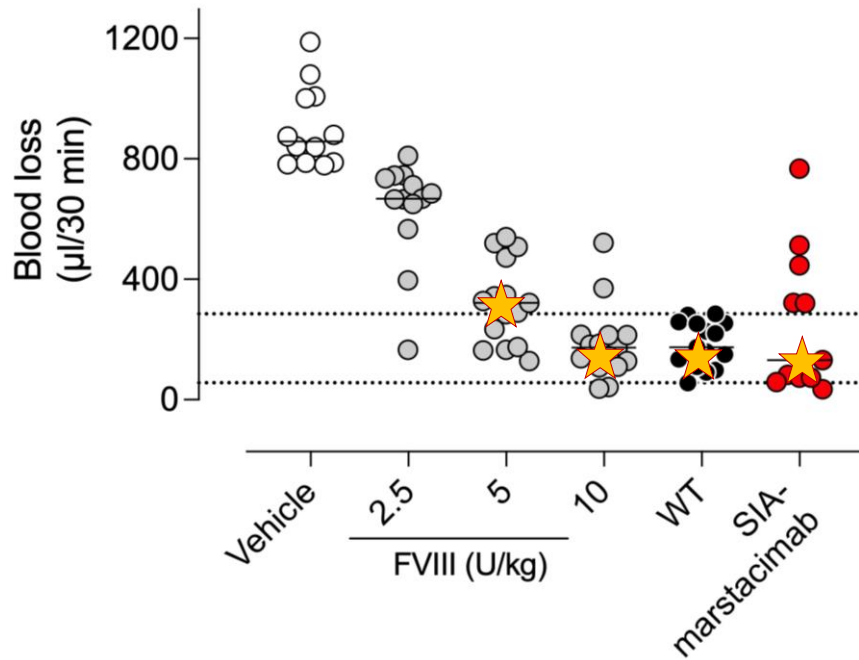


Quantité de sang perdu
comparable aux WT

★ Significativement non différent

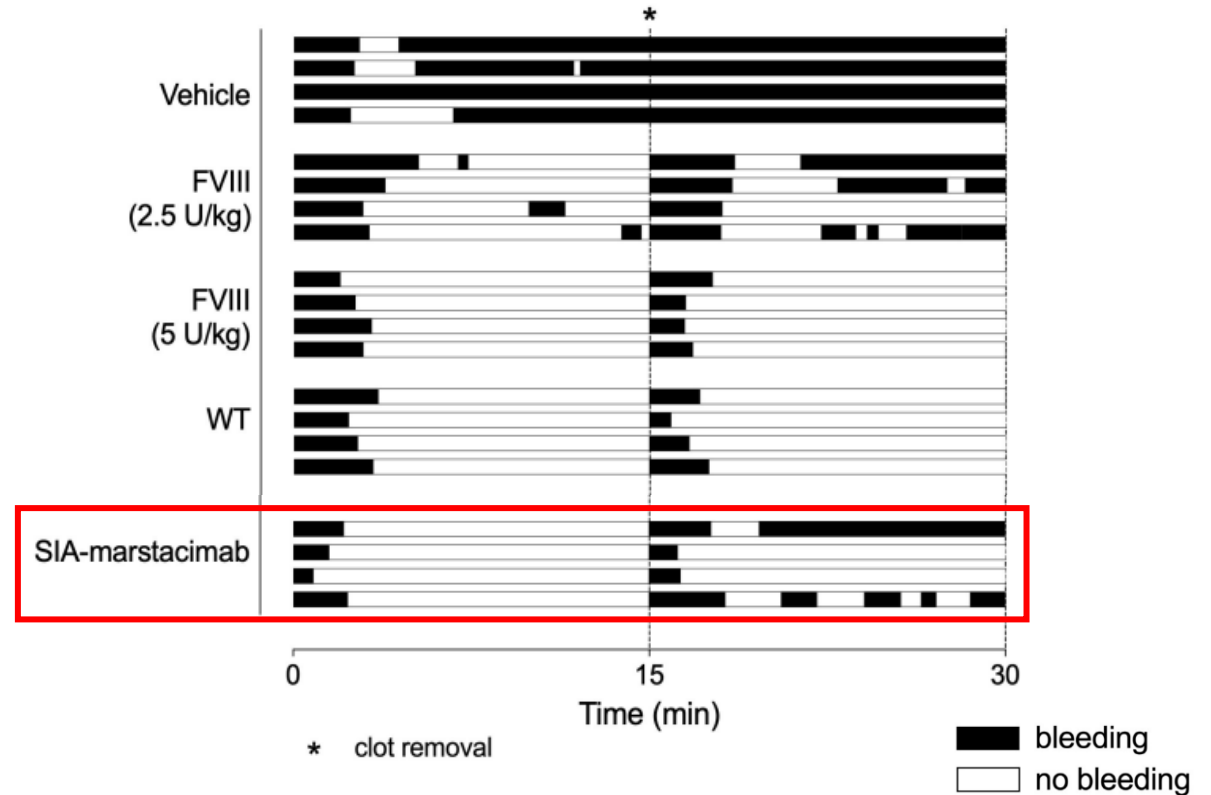
Anti-TFPI : Réponse variable en TAT

Quantité de sang perdu



Quantité de sang perdu
comparable aux WT

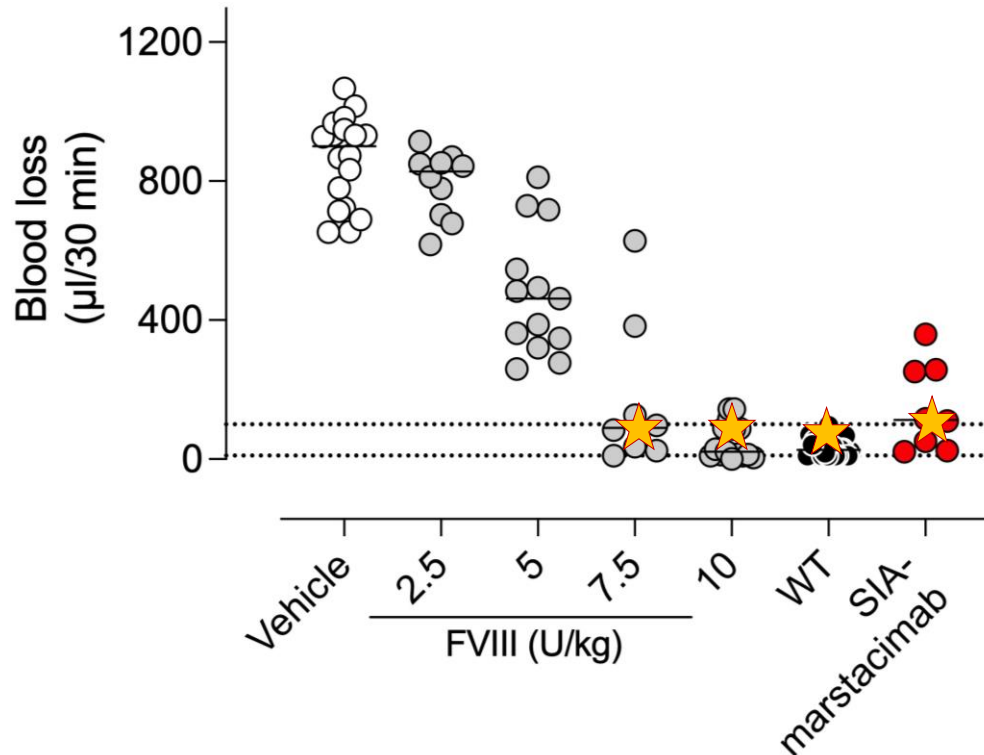
Profil de saignement



Certaines souris ont des reprises de saignement
 spontanées après challenge

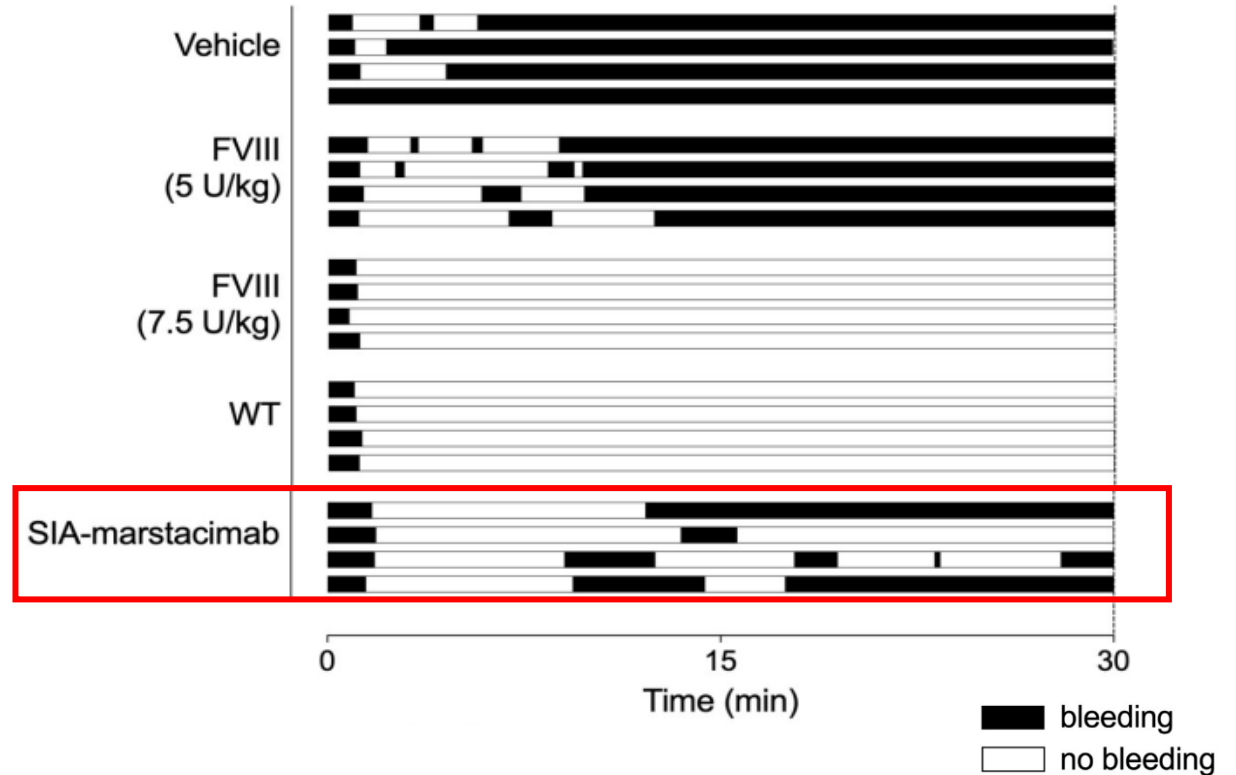
Anti-TFPI : Réponse partielle en tail clip

Quantité de sang perdu



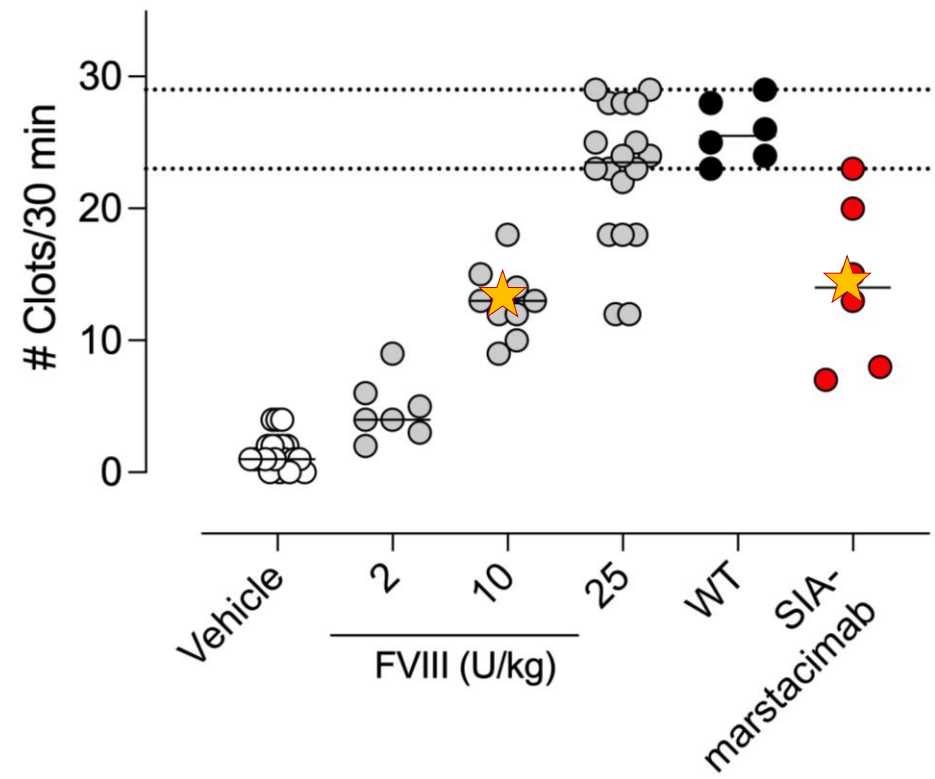
Quantité de sang perdu
comparable aux souris WT

Profil de saignement



L'anti-TFPI n'empêche pas les reprises de saignement spontanées

Anti-TFPI : Réponse partielle en veine saphène



Un nombre élevé de caillots est le marqueur d'une hémostase fonctionnelle.

Nombre de caillots formés comparable aux F8 KO avec 20% de FVIII

★ Significativement non différent

Quelle équivalence dans les tests *in vivo* ?



	TVT	TAT	Tail clip	Veine saphène
Taux de FVIII nécessaire pour une réponse complète : profil similaire aux WT	5%	10%	15%	50%
FVIII équivalence emicizumab	≥ 5%	< 5%	10%	20%
FVIII équivalence SIA-marstacimab	≥ 5%	≤ 10 %	10-15 %	20%

Conclusion

- Pour les traitements non substitutifs, déduire une équivalence cohérente d'activité FVIII est difficile voire illusoire.
- Aucune équivalence absolue n'est observée dans les différents modèles de saignement *in vivo*.
- Leurs mécanismes d'action et leurs effets pro hémostatiques ne sont pas comparables à ceux du Facteur VIII.
- Les conditions locales de la blessure influencent différemment la réponse à chaque traitement.

Hémophilie sévère → Hémophilie mineure

Merci

HITh U1176
Kremlin Bicêtre



Thibaud Sefiane
Geneviève McCluskey
Marie Clavel
Ivan Peyron
François Saller
Mariem Khamari
Peter Lenting
Olivier Christophe
Caterina Casari
Frederic Adam
Cécile Denis

