

Chapitre 8 INHIBITEURS DES FACTEURS DE COAGULATION

Margaret V. Ragni, Erik Berntorp, Manuel Carcao, Carmen Escuriola Ettingshausen, Augustas Nedzinskas, Margaret C. Ozelo, Enrique D. Preza Hernández, Andrew Selvaggi, H. Marijke van den Berg, Glenn F. Pierce, Alok Srivastava

RECOMMANDATIONS

8.2 | Dépistage des inhibiteurs

Recommandation 8.2.1

Pour les patients atteints d'hémophilie A récemment diagnostiqués, la FMH recommande un dépistage régulier des inhibiteurs au moins tous les 6 à 12 mois, puis chaque année par la suite.

•REMARQUE : en règle générale, un dépistage plus fréquent doit être envisagé en cas de saignements récurrents ou dans des articulations cibles, survenant en dépit d'un traitement conventionnel avec facteur de remplacement.

•REMARQUE : une telle recommandation met l'accent sur le diagnostic précoce chez les patients atteints d'hémophilie sévère et le diagnostic tardif chez les adultes atteints d'une forme moins sévère, lors d'une exposition intensive aux concentrés de facteur de coagulation, à la suite, par exemple, d'une intervention chirurgicale.

•REMARQUE : la nécessité de procéder à des prélèvements sanguins fréquents s'explique par la morbidité potentielle en cas de saignements non contrôlés ou engageant le pronostic vital. ^{BC}

Recommandation 8.2.2

Pour les patients atteints d'hémophilie A recevant des concentrés de facteur de coagulation pendant plus de cinq jours consécutifs, la FMH suggère un dépistage des inhibiteurs dans les quatre semaines suivant la dernière injection. ^{BC}

Recommandation 8.2.3

Pour les patients atteints d'hémophilie A ne répondant pas ou ayant une réponse insuffisante à l'administration de concentrés de facteur de coagulation, ou dont la récupération ou la demi-vie du facteur est plus faible que prévu, la FMH suggère un dépistage des inhibiteurs. ^{BC}

Recommandation 8.2.4

Pour les patients atteints d'hémophilie A subissant une intervention chirurgicale, la FMH suggère un dépistage des inhibiteurs au cours de la phase préopératoire afin de déterminer la présence d'un inhibiteur et, le cas échéant, de mettre en œuvre un traitement sans facteur VIII. ^{BC}

Recommandation 8.2.5

Pour les patients atteints d'hémophilie B récemment diagnostiqués, la FMH recommande un dépistage régulier des inhibiteurs au moins tous les 6 à 12 mois, puis chaque année par la suite.

•REMARQUE : en règle générale, un dépistage plus fréquent doit être envisagé en cas de saignements récurrents ou dans des articulations cibles, survenant en dépit d'un traitement conventionnel avec facteur de remplacement.

•REMARQUE : l'incidence des inhibiteurs étant plus faible pour l'hémophilie B que pour l'hémophilie A, l'expérience et les éléments probants sont limités.

•REMARQUE : une telle recommandation met l'accent sur le diagnostic précoce des inhibiteurs pour éviter les saignements non contrôlés et les complications hémorragiques. La nécessité de procéder à des prélèvements sanguins fréquents s'explique par la morbidité potentielle en cas de saignements non contrôlés ou engageant le pronostic vital. ^{BC}

Recommandation 8.2.6

Pour les patients atteints d'hémophilie B recevant des concentrés de facteur de coagulation pendant plus de cinq jours consécutifs, la FMH suggère un dépistage des inhibiteurs dans les quatre semaines suivant la dernière injection. ^{BC}

Recommandation 8.2.7

Pour les patients atteints d'hémophilie B ne répondant pas à l'administration de concentrés de facteur de coagulation, ou dont la récupération ou la demi-vie du facteur est plus faible que prévu, la FMH suggère un dépistage des inhibiteurs. ^{BC}

Recommandation 8.2.8

Pour les patients atteints d'hémophilie B ayant une réaction allergique au traitement par facteur IX, notamment une réaction anaphylactique ou un syndrome néphrotique, la FMH suggère un dépistage des inhibiteurs afin de déterminer l'éventuelle présence d'un inhibiteur. ^{BC}

Recommandation 8.2.9

Pour les patients atteints d'hémophilie B sévère subissant une intervention chirurgicale, la FMH suggère un dépistage des inhibiteurs en préopératoire afin de déterminer la présence d'un inhibiteur. ^{BC}

Chapitre 8 INHIBITEURS DES FACTEURS DE COAGULATION

8.3 | Hémophilie A et inhibiteurs du facteur VIII

Recommandation 8.3.1

Pour les patients atteints d'hémophilie A avec des inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII présentant une hémorragie aiguë, la FMH recommande que le traitement soit défini en fonction de la nature de l'inhibiteur, à savoir de type faible ou fort répondeur. ^{BC}

Recommandation 8.3.2

Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs présentant des saignements aigus, la FMH recommande d'administrer des concentrés de facteur VIII pour ceux ayant des inhibiteurs à faible répondeur ou un agent de contournement (facteur VII activé recombinant ou concentré de complexe de prothrombine activé) pour ceux ayant un inhibiteur à fort répondeur.

•REMARQUE : chez les personnes bénéficiant d'un traitement prophylactique sans facteur de remplacement (par exemple, l'emicizumab), la FMH privilégie le recours au facteur VII activé recombinant plutôt qu'au concentré de complexe de prothrombine activé en raison du risque de microangiopathie thrombotique en cas d'association de ce dernier avec l'emicizumab.

•REMARQUE : chez les patients traités par emicizumab qui se voient administrer des concentrés de facteur VIII, la FMH recommande de pratiquer des dosages chromogéniques du FVIII avec un réactif d'origine bovine (trousse de réactif contenant du facteur X d'origine bovine) afin de mesurer l'activité du facteur VIII et le titrage des inhibiteurs.

•REMARQUE : la prudence est de rigueur en cas de recours au facteur VII activé recombinant chez des patients traités par emicizumab présentant des facteurs de risque de thrombose (par exemple, thromboembolie veineuse antérieure, obésité, tabagisme, infection chronique, inflammation) en raison du risque d'infarctus du myocarde aigu sans élévation du segment ST et d'embolie pulmonaire. ^{BC}

Recommandation 8.3.3

Pour les patients atteints d'hémophilie A avec un inhibiteur à faible répondeur présentant une hémorragie aiguë, la FMH recommande d'utiliser un produit contenant du facteur VIII ou, si la réponse hémostatique est insuffisante, d'administrer du facteur VII activé recombinant ou du concentré de complexe de prothrombine activé. Pour ceux traités par emicizumab présentant une hémorragie aiguë, la FMH privilégie le recours au facteur VII activé recombinant plutôt qu'au concentré de complexe de prothrombine activé en raison du risque de microangiopathie thrombotique.

•REMARQUE : la prudence est de rigueur en cas de recours au facteur VII activé recombinant chez des patients traités par emicizumab présentant des facteurs de risque de thrombose (par exemple, thromboembolie veineuse antérieure, obésité, tabagisme, infection chronique, inflammation) en raison du risque d'infarctus du myocarde aigu sans élévation du segment ST et d'embolie pulmonaire.

•REMARQUE : la FMH recommande de pratiquer des dosages chromogéniques avec un réactif d'origine bovine (trousse de réactif contenant du facteur X d'origine bovine) afin de mesurer l'activité du facteur VIII et le titrage des inhibiteurs. ^{BC}

Recommandation 8.3.4

Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs à fort répondeur dirigés contre le facteur VIII traités par emicizumab et présentant un saignement aigu, la FMH privilégie le recours au facteur VII activé recombinant plutôt qu'au concentré de complexe de prothrombine activé en raison du risque de microangiopathie thrombotique.

•REMARQUE : la prudence est de rigueur en cas de recours au facteur VII activé recombinant chez des patients traités par emicizumab présentant des facteurs de risque de thrombose (par exemple, thromboembolie veineuse antérieure, obésité, tabagisme, infection chronique, inflammation) en raison du risque d'infarctus du myocarde aigu sans élévation du segment ST et d'embolie pulmonaire.

•REMARQUE : la FMH recommande de pratiquer des dosages chromogéniques avec un réactif contenant du facteur VIII d'origine bovine (trousse de réactif contenant du facteur X d'origine bovine) afin de mesurer l'activité du facteur VIII et le titrage des inhibiteurs. ^{BC}

Recommandation 8.3.5

Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs traités par emicizumab, la FMH recommande d'utiliser des dosages chromogéniques avec des réactifs d'origine bovine (trousse de réactif contenant du facteur X d'origine bovine) afin de mesurer le titrage des inhibiteurs. ^{BC}

Recommandation 8.3.6

Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs traités par emicizumab, la FMH recommande une surveillance clinique étroite des risques de thrombose, d'effets indésirables et de microangiopathie thrombotique.

•REMARQUE : la prudence est de rigueur en cas de recours au facteur VII activé recombinant chez des patients traités par emicizumab présentant des facteurs de risque de thrombose (par exemple, thromboembolie veineuse antérieure, obésité, tabagisme, infection chronique, inflammation) en raison du risque d'infarctus du myocarde aigu sans élévation du segment ST et d'embolie pulmonaire. ^{BC}

Chapitre 8 INHIBITEURS DES FACTEURS DE COAGULATION

Recommandation 8.3.7

L'emicizumab étant indiqué pour prévenir et non pas traiter les saignements aigus chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs, la FMH recommande un traitement avec facteur de remplacement pour prendre en charge les hémorragies sévères. ^{BC}

Recommandation 8.3.8

Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs traités par emicizumab présentant un saignement aigu, la FMH recommande un traitement avec facteur de remplacement contenant du facteur VIII pour les personnes ayant des inhibiteurs à faible répondeur ; la FMH privilégie le recours au facteur VII activé recombinant plutôt qu'au concentré de complexe de prothrombine activé en raison du risque de microangiopathie thrombotique pour les personnes ayant des inhibiteurs à fort répondeur.

•REMARQUE : la prudence est de rigueur en cas de recours au facteur VII activé recombinant chez des patients traités par emicizumab présentant des facteurs de risque de thrombose (par exemple, thromboembolie veineuse antérieure, obésité, tabagisme, infection chronique, inflammation) en raison du risque d'infarctus du myocarde aigu sans élévation du segment ST et d'embolie pulmonaire. ^{BC}

Recommandation 8.3.9

Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs traités par emicizumab présentant un saignement aigu, la FMH privilégie le recours au facteur VII activé recombinant plutôt qu'au concentré de complexe de prothrombine activé en raison du risque de microangiopathie thrombotique.

•REMARQUE : la FMH suggère de se reporter à l'encadré noir de mise en garde concernant l'emicizumab et de rester vigilant à mesure que de nouveaux éléments probants sont recueillis.

•REMARQUE : la prudence est de rigueur en cas de recours au facteur VII activé recombinant chez des patients traités par emicizumab présentant des facteurs de risque de thrombose (par exemple, thromboembolie veineuse antérieure, obésité, tabagisme, infection chronique, inflammation) en raison du risque d'infarctus du myocarde aigu sans élévation du segment ST et d'embolie pulmonaire. Les risques thrombotiques peuvent durer jusqu'à six mois, à savoir la durée pendant laquelle la concentration plasmatique de l'emicizumab peut persister. ^{BC}

Recommandation 8.3.10

Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs à faible répondeur subissant une intervention chirurgicale ou une procédure invasive, la FMH suggère d'administrer des doses plus importantes de facteur VIII de façon plus fréquente que d'habitude en raison de la courte demi-vie du facteur VIII.

•REMARQUE : la FMH reconnaît également que l'administration continue de facteur VIII à dose ajustée constitue une option thérapeutique. ^{BC}

Recommandation 8.3.11

Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs à fort répondeur subissant une intervention chirurgicale ou une procédure invasive, la FMH recommande un traitement par agents de contournement (facteur VII activé recombinant ou concentré de complexe de prothrombine activé) sous l'égide du clinicien. En cas d'échec du traitement avec un seul agent de contournement, le traitement séquentiel, à savoir l'alternance de facteur VII activé recombinant et de concentré de complexe de prothrombine activé, constitue une autre alternative thérapeutique. La FMH recommande également une surveillance clinique étroite de tout signe de thrombose. ^{BC}

Recommandation 8.3.12

Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs traités par emicizumab subissant une intervention chirurgicale ou une procédure invasive majeure, la FMH recommande d'administrer des concentrés de facteur VIII pour ceux ayant des inhibiteurs à faible répondeur. Pour ceux ayant des inhibiteurs à fort répondeur, la FMH privilégie le recours au facteur VII activé recombinant plutôt qu'au concentré de complexe de prothrombine activé en raison du risque de microangiopathie thrombotique. La FMH n'émet aucune recommandation sur une dose, une fréquence ou une durée spécifiques, faute de données suffisantes.

•REMARQUE : la prudence est de rigueur en cas de recours au facteur VII activé recombinant chez des patients traités par emicizumab présentant des facteurs de risque de thrombose (par exemple, thromboembolie veineuse antérieure, obésité, tabagisme, infection chronique, inflammation) en raison du risque d'infarctus du myocarde aigu sans élévation du segment ST et d'embolie pulmonaire. ^{BC}

Recommandation 8.3.13

Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs traités par emicizumab subissant une intervention chirurgicale ou une procédure invasive mineure, la FMH recommande d'administrer un traitement à faible dose ou sans facteur de remplacement.

•REMARQUE : la prudence est de rigueur en cas de recours au facteur VII activé recombinant chez des patients traités par emicizumab présentant des facteurs de risque de thrombose (par exemple, thromboembolie veineuse antérieure, obésité, tabagisme, infection chronique, inflammation) en raison du risque d'infarctus du myocarde aigu sans élévation du segment ST et d'embolie pulmonaire. ^{BC}

Chapitre 8 INHIBITEURS DES FACTEURS DE COAGULATION

Recommandation 8.3.14

Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs traités par emicizumab subissant une intervention chirurgicale ou une procédure invasive majeure, la FMH recommande une surveillance clinique étroite de la thrombose, de la coagulopathie de consommation ou de la microangiopathie thrombotique. ^{BC}

Recommandation 8.3.15

Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs traités par agents de contournement, la FMH recommande d'assurer une surveillance clinique et d'envisager une surveillance en laboratoire avec un test de génération de thrombine et d'autres tests de coagulation, mais il est nécessaire de recueillir d'autres données pour pouvoir recommander cette dernière option. ^{BC}

Recommandation 8.3.16

Pour les patients atteints d'hémophilie A qui développent des inhibiteurs persistants à faible répondeur, la FMH suggère d'envisager la mise en œuvre de l'induction de la tolérance immune. ^{BC}

Recommandation 8.3.17

Pour les patients atteints d'hémophilie A avec des inhibiteurs persistants pour lesquels l'induction de la tolérance immune a échoué ou qui ne l'ont jamais entreprise, la FMH recommande la prophylaxie par emicizumab plutôt que par agents de contournement (facteur VII activé recombinant ou concentré de complexe de prothrombine activé), dans la mesure où l'emicizumab est plus efficace dans la prévention des saignements et plus facile à administrer, puisqu'il est injecté sur une base hebdomadaire par voie sous-cutanée. ^{BC}

Recommandation 8.3.18

Pour les patients atteints d'hémophilie A qui changent de type ou de marque de facteur, la FMH ne formule aucune préférence sur le choix du traitement, car les éléments probants disponibles actuellement indiquent que le changement de produit n'augmente pas le risque de développer des inhibiteurs.

•REMARQUE : la FMH encourage le choix d'un produit en fonction des avantages potentiels, comme la facilité d'administration, la sécurité, l'efficacité et les préférences personnelles.

•REMARQUE : la FMH soutient la collecte de données prospectives sur la formation d'inhibiteurs par produit, notamment avant et après le changement de produit. ^{BC}

Recommandation 8.3.19

Pour les patients atteints d'hémophilie A sévère avec inhibiteurs, la FMH recommande d'utiliser de l'emicizumab plutôt qu'une prophylaxie par agents de contournement afin de réduire les épisodes hémorragiques, dans la mesure où l'emicizumab semble avoir des résultats plus satisfaisants que la prophylaxie par agents de contournement. ^{BC}

8.4 | Hémophilie B et inhibiteurs du facteur IX

Recommandation 8.4.1

Pour les patients atteints d'hémophilie B présentant une réaction anaphylactique au traitement par facteur IX, la FMH recommande de vérifier la présence d'un inhibiteur dirigé contre le facteur IX, dans la mesure où une réaction allergique peut être le premier symptôme de la survenue d'un inhibiteur. ^{BC}

Recommandation 8.4.2

Pour les patients atteints d'hémophilie B ayant des antécédents familiaux d'inhibiteurs ou des facteurs de risque de survenue d'un inhibiteur, la FMH recommande de surveiller étroitement les premières injections dans un cadre clinique ou hospitalier en mesure de gérer toute réaction allergique sévère. ^{BC}

Recommandation 8.4.3

Pour les patients atteints d'hémophilie B ayant une réaction anaphylactique au traitement par facteur IX, la FMH recommande le dépistage d'un syndrome néphrotique, dans la mesure où il est plus fréquent chez les patients avec inhibiteurs dirigés contre le facteur IX ayant une réaction allergique au facteur IX. ^{BC}

Recommandation 8.4.4

Pour les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs faisant une réaction allergique/anaphylactique au traitement par facteur IX, la FMH recommande d'administrer du facteur VII activé recombinant en cas d'hémorragie aiguë, mais s'oppose à toute utilisation de concentré de complexe de prothrombine activé, dans la mesure où il contient du facteur IX susceptible d'aggraver la réaction allergique.

•REMARQUE : pour les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs faisant une réaction allergique au traitement par facteur IX, la FMH indique que les données sont encore insuffisantes pour recommander une désensibilisation par administration répétée de faibles doses de facteur IX, par voie intraveineuse ou sous cutanée, et reconnaît que dans certains cas, cette approche peut aggraver la réaction allergique ou provoquer une réaction anaphylactique. En cas de désensibilisation par administration de facteur IX, la prudence s'impose et il convient de confier la surveillance étroite du patient à des experts en la matière. ^{BC}

Chapitre 8 INHIBITEURS DES FACTEURS DE COAGULATION

Recommandation 8.4.5

Pour les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs faisant une réaction anaphylactique au traitement par facteur IX, la FMH recommande la mise en œuvre d'un traitement par agents de contournement à l'aide de facteur VII activé recombinant, plutôt que par concentré de complexe de prothrombine activé, dans la mesure où ce dernier contient du facteur IX susceptible de provoquer ou d'aggraver la réaction allergique. ^{BC}

Recommandation 8.4.6

Pour les patients atteints d'hémophilie B avec des inhibiteurs présentant une hémorragie aiguë, la FMH recommande que le traitement soit défini en fonction de la nature de l'inhibiteur, à savoir de type faible ou fort répondeur, ainsi que des antécédents allergiques. ^{BC}

Recommandation 8.4.7

Pour les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs dirigés contre le facteur IX à faible répondeur, la FMH recommande d'administrer un traitement contenant du facteur IX afin de traiter les saignements aigus, à condition qu'il n'y ait aucune réaction allergique au facteur IX. ^{BC}

Recommandation 8.4.8

Pour les patients atteints d'hémophilie B avec des inhibiteurs à fort répondeur, la FMH privilégie le recours au facteur VII activé recombinant plutôt qu'au concentré de complexe de prothrombine activé pour traiter des saignements aigus, dans la mesure où le concentré de complexe de prothrombine activé contient du facteur IX et peut provoquer une réaction allergique. ^{BC}

Recommandation 8.4.9

Pour les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs traités par agents de contournement, la FMH recommande d'assurer une surveillance clinique et d'envisager une surveillance en laboratoire avec un test de génération de thrombine et d'autres tests de coagulation, mais il est nécessaire de recueillir d'autres données pour pouvoir recommander cette dernière option. ^{BC}

Recommandation 8.4.10

Pour les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs, la FMH n'est pas en mesure d'émettre une quelconque recommandation sur l'induction de la tolérance immune, dans la mesure où l'expérience relative à l'induction de la tolérance immune pour l'hémophilie B est limitée.

•REMARQUE : chez les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs ayant entrepris une induction de la tolérance immune, il convient de mettre en œuvre, à l'instar des recommandations pour l'hémophilie A, un traitement avec facteur de remplacement à forte dose, en envisageant le recours à l'immunosuppression. Il est important de noter que le risque de syndrome néphrotique peut augmenter par le recours à une induction de la tolérance immune à forte dose. ^{BC}

Recommandation 8.4.11

Pour les patients atteints d'hémophilie B avec des inhibiteurs à faible répondeur subissant une intervention chirurgicale, la FMH ne privilégie aucun type de concentré de facteur IX, mais recommande des injections plus fréquentes compte tenu de la courte demi-vie du facteur IX. ^{BC}

Recommandation 8.4.12

Pour les patients atteints d'hémophilie B avec des inhibiteurs dirigés contre le facteur IX subissant une intervention chirurgicale, la FMH recommande d'administrer du facteur VII activé recombinant plutôt que du concentré de complexe de prothrombine activé, dans la mesure où ce dernier contient du facteur IX susceptible de provoquer ou d'aggraver une réaction allergique. ^{BC}

Recommandation 8.4.13

Pour les patients atteints d'hémophilie B avec des inhibiteurs et allergiques au facteur IX subissant une intervention chirurgicale, la FMH privilégie l'administration de facteur VII activé recombinant plutôt que de concentré de complexe de prothrombine activé, dans la mesure où ce dernier contient du facteur IX susceptible de provoquer ou d'aggraver une réaction allergique. ^{BC}

Recommandation 8.4.14

Pour les patients atteints d'hémophilie B avec des inhibiteurs subissant une intervention chirurgicale, la FMH recommande d'assurer une surveillance clinique étroite de la thrombose ou de la coagulopathie de consommation. ^{BC}

Recommandation 8.4.15

Pour les patients atteints d'hémophilie B qui changent de type ou de marque de facteur, la FMH ne formule aucune préférence sur le choix du traitement, car les éléments de preuve actuels indiquent que le changement de produit n'augmente pas le risque de développer des inhibiteurs, mais les essais cliniques rigoureux font défaut. ^{BC}

BC, Basé sur un consensus.

5/5