

Coagulopathies acquises

Réunion IHE

Besançon les 04/10 et 05/10/2024

Dr Alexandra FOURNEL

PH Service hématologie CHU Besançon

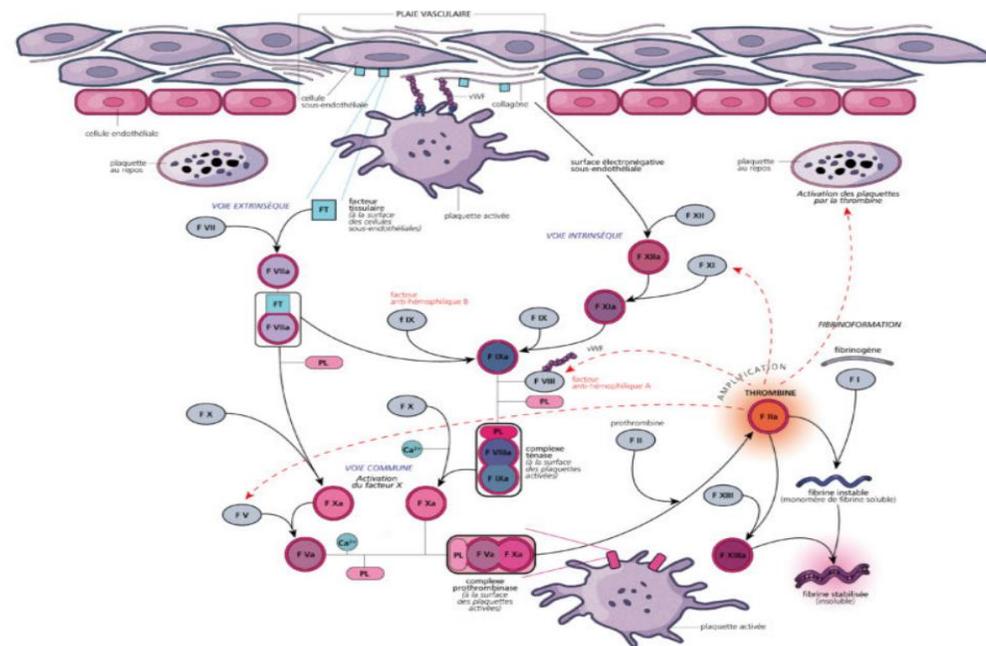
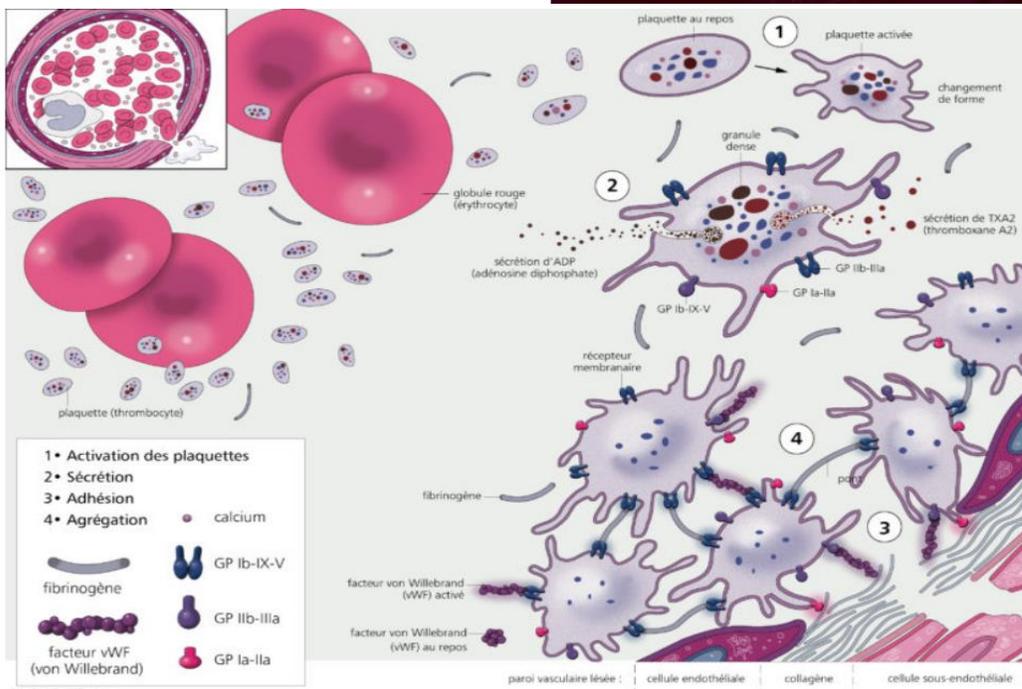
CRC MHC

Consultation d'hémostase

Réunion IHE 2024

Liens d'intérêt

- SOBI
- CSL
- LFB
- Léo Pharma



Réunion IHE 2024

**Hémophilie
Acquise**

**Syndrome de
Willebrand acquis**

Petit Bonus

**Expérience
Bisontine**

Réunion IHE 2024

A RETENIR: ACQUISES ≠ CONSTITUTIONNELLES

- Apparition d'un déficit en facteur de coagulation chez un sujet jusque-là indemne.
- Absence d'histoire hémorragique personnelle et familiale.
- Présence d'une maladie causale sous-jacente (surtout SWA) dont le traitement efficace peut permettre la disparition des anomalies biologiques et du phénotype hémorragique.

S'occuper
d'un enfant
hémophile



Hemocool!



Hémophilie acquise
une véritable urgence diagnostique

Identifier
Confirmer
Contrôler avec NovoSeven®.

Allongement isolé et prolongé du TCA :
un des indices clés de l'hémophilie acquise¹



Henry, 78 ans, présentait des hématomes cutanés sévères et étendus, ainsi que du sang dans les selles. Henry n'avait aucun antécédent de saignement ni d'hémophilie congénitale.

Traitement des épisodes hémorragiques et prévention des hémorragies survenant lors d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives pour les groupes de patients suivants : • chez les patients ayant une hémophilie congénitale avec inhibiteurs dirigés contre les facteurs de coagulation VIII ou IX de titre > 5 unités Bethesda (UB), • chez les patients ayant une hémophilie congénitale chez lesquels une forte réponse anamnétique à l'administration de facteur VIII ou de facteur IX est prévisible, • chez les patients ayant une hémophilie acquise, • chez les patients ayant un déficit congénital en FVII, • chez les patients ayant une thrombasthénie de Glanzmann avec anticorps anti-GP IIb/IIIa et/ou anti-HLA, et présentant une absence de réponse (passée ou présente) aux transfusions plaquettaires.



Visa : 14/10/60932500/PM/009
Code : FR/NV7/0914/0079



Document destiné à être présenté au corps médical par les délégués spécialisés Hospital Novo Nordisk. Ne peut être ni copié, ni cédé.

Réunion IHE 2024

**Hémophilie
Acquise**

Syndrome de
Willebrand acquis

Petit Bonus

Expérience
Bisontine

Réunion IHE 2024

URGENCE avec mise en jeu du pronostic vital à court terme.

- Prévalence est de 1,4 cas par million d'habitants -> En Allemagne est de 6 car par million d'habitants.
- Population cible H et F, population âgée (médiane 70 ans). Population fragile.
- Selon registre EACH2 -> délai de diagnostic est > à 1 mois après le début des symptômes / ERRANCE diagnostique.
- Selon registre, étiologies: 2/3 idiopathique, Néoplasies, MAI, infection, médicamenteuse, 5% grossesse et post partum.

Diagnostic :

- Manifestations hémorragiques brutales et récentes.
- Nappes ecchymotiques, Hématome musculaire profond notamment psoas (\neq HA congénitale hémarthrose).
- Difficultés : pop. Gériatrique -> AOD / AVK / AAP.
- Allongement isolé du TCA + Déficit isolé du FVIII:C < 40% + présence d'un auto-anticorps contre le facteur VIII > 0,6 UB.
- Absence d'ACC, VWF normal.
- Bilan étiologique

Réunion IHE 2024

Prise en charge thérapeutique:

Thérapeutiques immunosuppressives: (+Prophylaxie infectieuse)

- Corticothérapie 1mg/kg 6 semaines puis décroissance
- Cyclophosphamide 2mg/kg 6 semaines +/- 6 semaines supplémentaires en fonction de la réponse
- Rituximab 375mg/m² hebdomadaire 4 cures.
- Plasmaphérèse / Immunoabsorption (très rare).

Thrombosis Research 237 (2024) 79–87



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Research

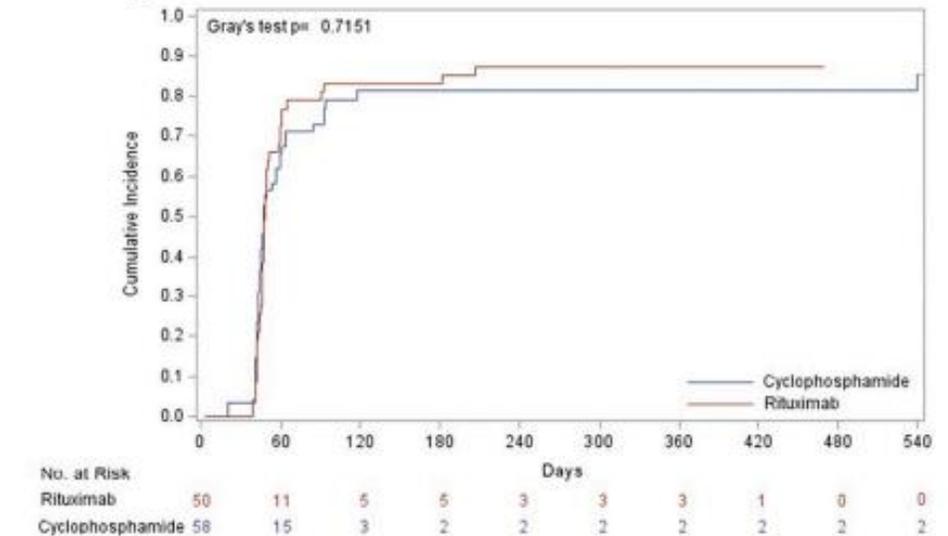
journal homepage: www.elsevier.com/locate/thromres



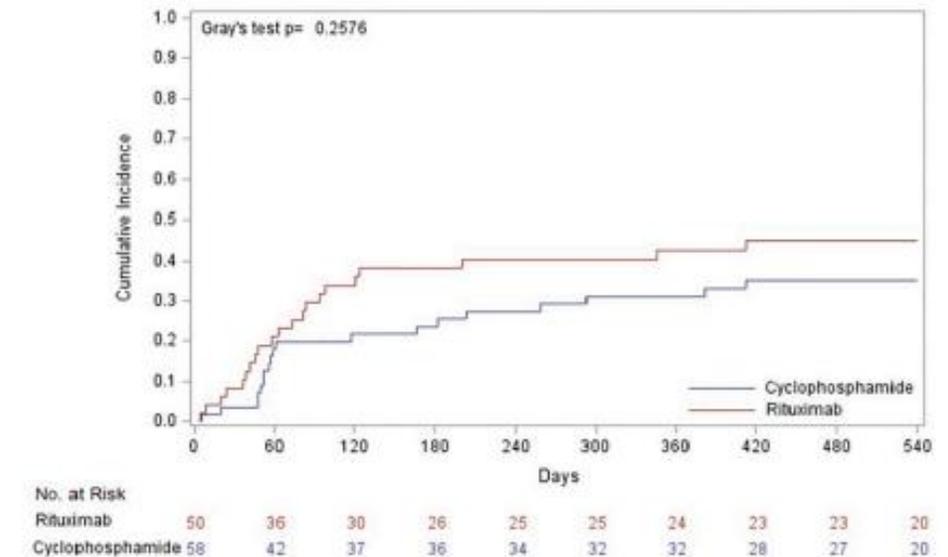
Cyclophosphamide vs rituximab for eradicating inhibitors in acquired hemophilia A: A randomized trial in 108 patients

H. Lévesque^{a,*}, J.F. Viillard^b, E. Houivet^c, B. Bonnotte^d, S. Voisin^e, V. Le Cam-Duchez^f, F. Maillot^g, M. Lambert^h, E. Liozonⁱ, B. Hervier^j, O. Fain^k, B. Guillet^l, J. Schmidt^m, L.E. Lucaⁿ, M. Ebbo^o, N. Ferreira-Maldent^s, A. Babuty^p, L. Sailler^e, P. Duffau^q, V. Barbay^f, S. Audia^d, J. Benichou^r, J. Graveleau^s, Y. Benhamou^a, for the CREHA Study investigators on behalf the scientific committee of the “Société Nationale Française de Médecine Interne” (SNFMI – French National Society of Internal Medicine)

A – Complete remission



B – First infection or death due to infection or treatment



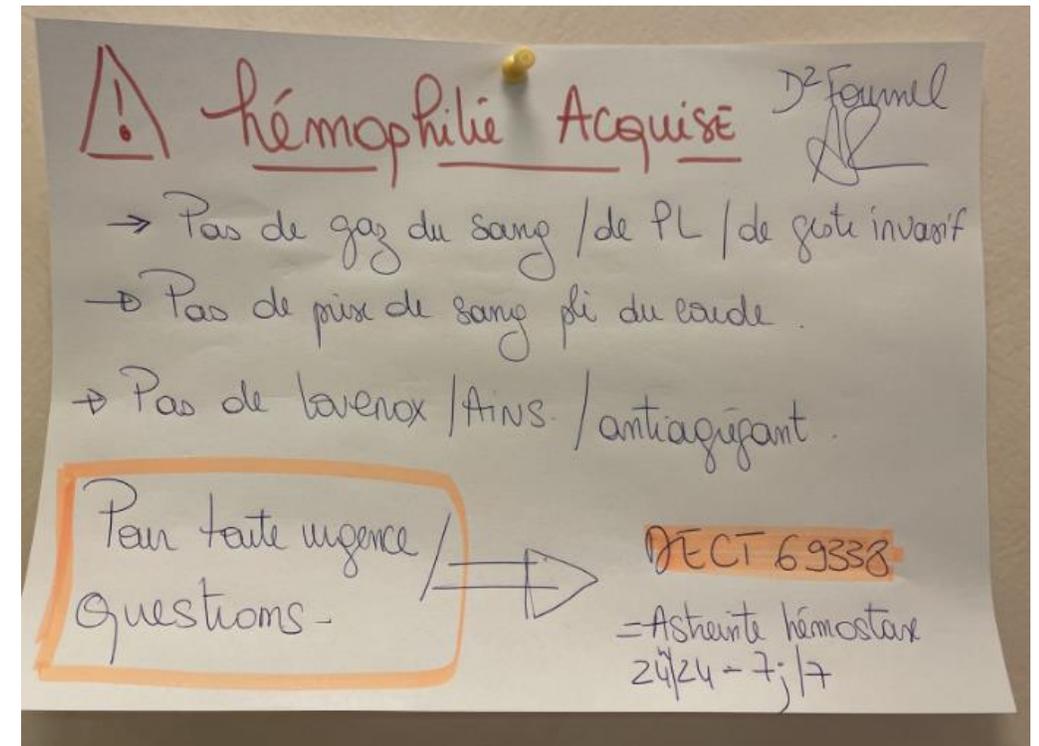
Réunion IHE 2024

Prise en charge thérapeutique:

Thérapeutiques hémostatiques: **ANTICIPATION +++**

- Acide tranexamique (EXACYL®): ttt adjuvant / Faible efficacité en prescription seule.
- Desmopressine (MINIRIN®): Faible utilité. ATTENTION aux comorbidités qui peuvent représenter une CI (HTA, patho. Cardiovasculaires...).
- Concentrés FVIII : si agents By passants non disponible. Protocole: 2 bolus de 50 ui/Kg (1 pour saturer l'Ac, l'autre pour atteindre un taux de FVIII de 70%) puis PSE: 4 UI/Kg/h par UB + 4 UI/Kg/h.
- FVIII porcin OBIZUR: Dose initiale = 200 ui x poids du patient puis /500 = Nbr de flacons (ex poids 70kg = 28 flacons à passer pour la dose de charge). Réaction croisée avec l'anticorps + monitoring difficile.
- Agents By passants:
rFVIIa= NOVOSEVEN®, 90µ/kg -> rythme injection 2-4h
APCC: complexe prothrombinique activé = FEIBA® 80 à 100ui/kg - rythme d'injection 8-12h.

Attention au risque thrombotique / Disparition AC



Réunion IHE 2024

EMICIZUMAB: une aide précieuse pour le patient et pour l'astreinte d'Hémostase !!!!

Past and New Treatment Paradigms of Acquired Hemophilia A

EARLY STANDARD IMMUNOSUPPRESSION (IST)

rFVIIa ? rpFVIII ? aPCC ?

Risk of (fatal) bleed

Risk of (fatal) infection

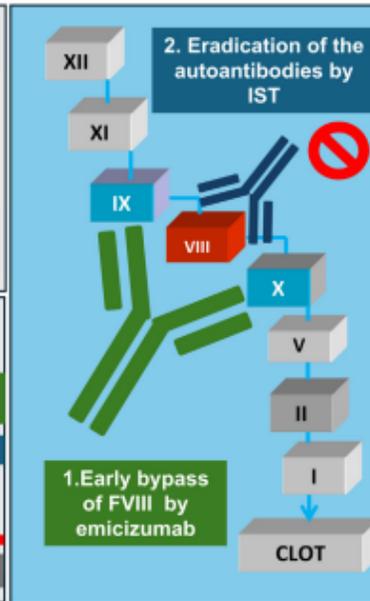
EARLY EMICIZUMAB (loading dose / weekly prophylaxis)

rFVIIa ? rFVIIa ?

Tailored IST

Bleed

Risk of (fatal) infection



Michael Iarossi & al. Emicizumab as first-line therapy in acquired hemophilia A. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024 May 13;8(4):102438.

TABLE 1 Studies addressing emicizumab prophylaxis in AHA.

Study	Country	Emicizumab dosing	Emicizumab stopping rule	Primary endpoint	Immunosuppression
AGEHA ¹⁴ (N = 11)	Japan	Loading: Day 1: 6 mg/kg, day 2: 3 mg/kg Maintenance: Once-weekly starting day 8: 1.5 mg/kg	(1) FVIII activity measured in the absence of interference of emicizumab, and coagulation factor products had been confirmed to exceed 50 IU/dL and (2) > 72 h had passed since the last use of coagulation factor products for the last bleed requiring treatment to assure haemostasis.	Descriptive, no endpoints defined	According to investigator
GTH-AHA-EMI ¹⁵ (N = 47)	Germany, Austria	Loading: Day 1: 6 mg/kg, day 2: 3 mg/kg Maintenance: Once-weekly starting day 8: 1.5 mg/kg	When patients achieved remission of AHA, defined as factor VIII activity (chromogenic test with bovine components) increased to > 50% of normal.	Number of clinically relevant bleeds per patient-week until week 12	None in first 12 weeks
AHA-EMI (ongoing)	USA	Loading: Day 1: 6 mg/kg, day 2: 3 mg/kg Maintenance: Once-weekly starting day 8: 1.5 mg/kg	Not published	Number of clinically relevant bleeds per patient-week until week 12	According to investigator

TIEDE A. & al. Acquired bleeding disorders. *Haemophilia* . 2024 Apr;30 Suppl 3:29-38.

Réunion IHE 2024

Hémophilie
Acquise

**Syndrome de
Willebrand acquis**

Petit Bonus

Expérience
Bisontine

Réunion IHE 2024

Facteur Von Willebrand (VWF): Bref rappel

Glycoprotéine multimérique synthétisée dans les cellules endothéliales + mégacaryocytes.

Stocké dans les corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales avant d'être sécrétés en réponse à des stimuli physiologiques ou pharmacologiques.

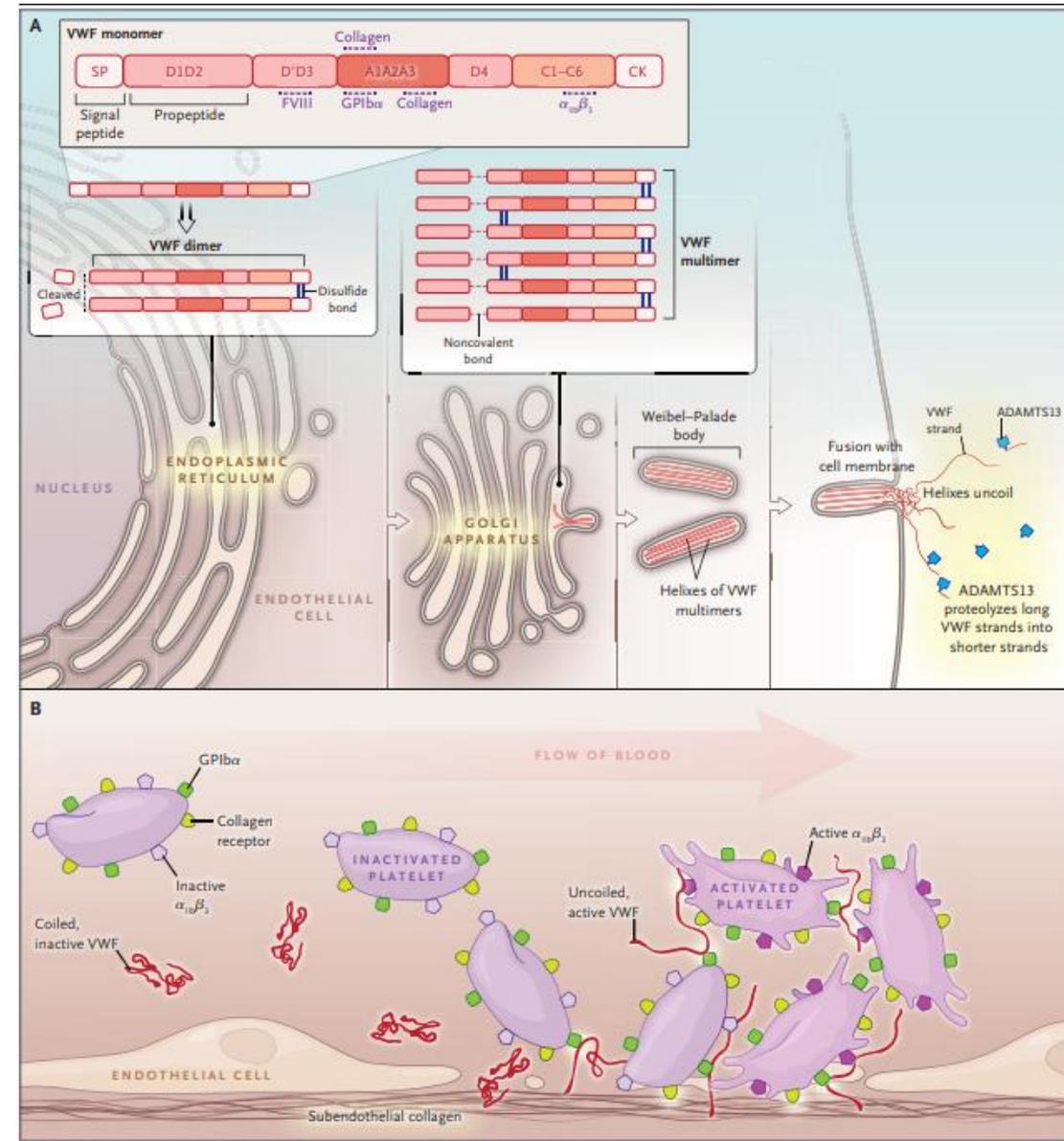
2 grandes fonctions:

- Permet l'adhésion des plaquettes à la paroi vasculaire lésée GPIIb/IIIa et le collagène -> facilite l'agrégation plaquettaire grâce à son interaction avec la GPIIb/IIIa.
- Interaction avec le FVIII (protection protéolyse plasmatique) ½ vie 12-20h au lieu de 2h.

Intervient également dans de nombreux processus pathologiques: angiogénèse / prolifération cellulaire / inflammation / apoptose.

SWA décrit pour la première fois en 1968

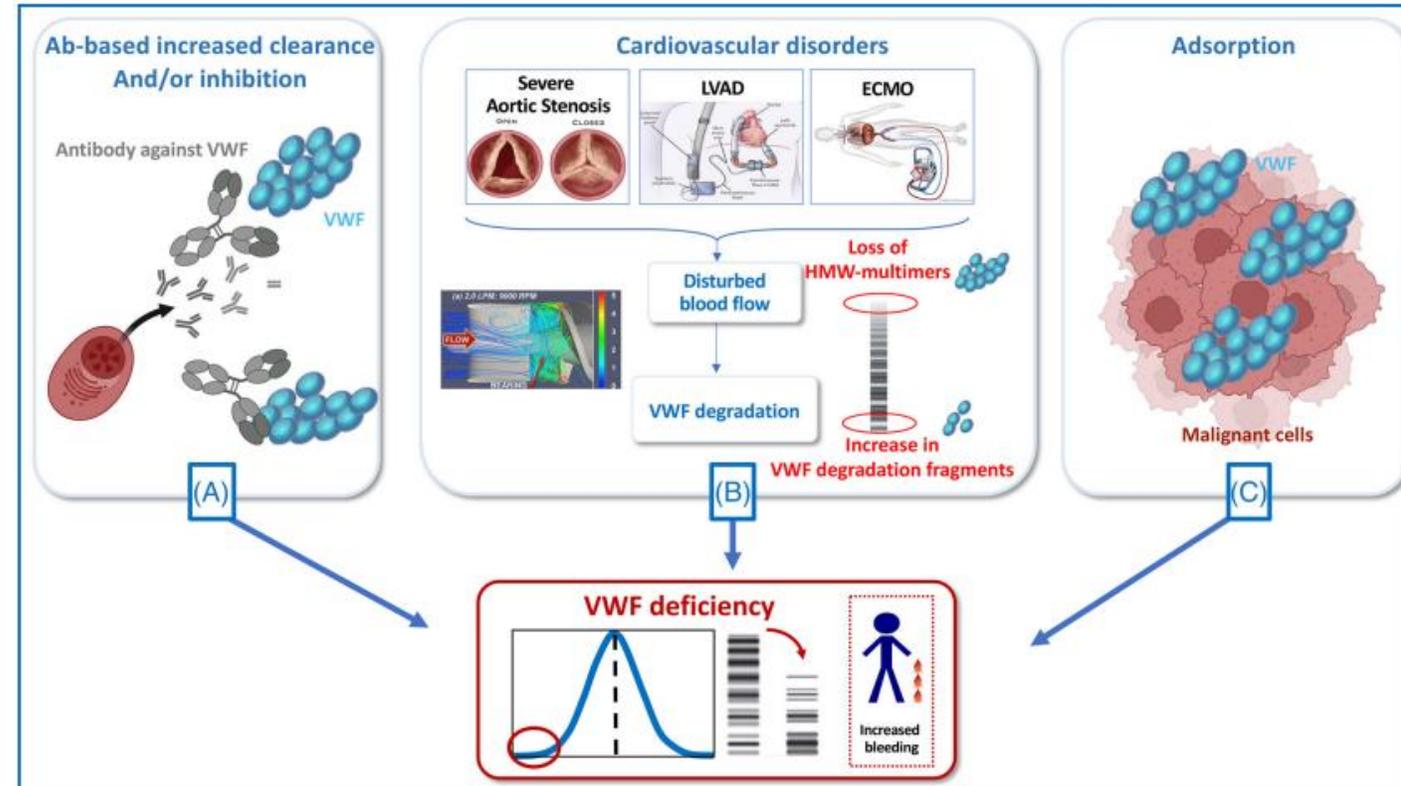
Sa prévalence est estimée à 0,04% -> FORTE sous-estimation en raison de la difficulté du diagnostic.



Réunion IHE 2024

Etiologies / physiopathologie:

- Sd lymphoprolifératifs (48%): MGUS, MM, LNH, LLC, Waldenström...
- Sd myéloprolifératifs (15%): TE, Vaquez, LMC.
- Forces de cisaillement (21%): valvulopathies, ECMO, HEARTMATE.
- Maladies Autoimunes (2%): LED, PR...
- Néoplasies solides (5%):
- Autres (9%): Hypothyroïdie, iatrogène...



Advances in hematology. Etiology and diagnosis of acquired von Willebrand syndrome. Clin Adv Hematol Oncol . 2010 Jan;8(1):20-4.

Principaux mécanismes physiopathologiques du SWA

Tiede A. & al. Acquired Bleeding Disorders. Haemophilia. 2022 May;28 Suppl 4:68-76

Réunion IHE 2024

Spécificités Cliniques:

Manifestations hémorragiques cutanéomuqueuses récentes:

- *Épistaxis*
- *Ecchymoses*
- *Métrorragies*
- *Sgt gastro-intestinaux*

Hémorragies post geste invasif / post opératoires.

Recherche de symptômes cliniques d'une pathologie sous-jacente.

Spécificités Biologiques:

Diagnostic biologique difficile -> pas de test spécifique du SWA.

Repose sur un faisceau d'arguments +++.

- *Absence d'anomalies biologiques antérieures.*
- *Allongement du temps d'occlusion du automate PFA 100.*
- *Diminution des concentrations FVIII:C, VWF:Act, VWF:Ag.*
- *Anomalie structure du VWF (MHPM) -> type 2.*
- *Recherche Ac antiVWF -> + dans 16% des cas.*
- *Dosage propeptide : ratio élevé -> augmentation clairance (test non spécifique).*

Bilan étiologique : recherche d'une pathologie sous-jacente.

Réunion IHE 2024

Prise en charge thérapeutique:

2 axes: PEC de la pathologie causale et TTT hémostatique du SWA.

Thérapeutiques hémostatiques -> selon délai réponse souhaité + type de saignement:

- Acide tranexamique (EXACYL®): ttt adjuvant / Faible efficacité en prescription seule.
- Desmopressine (MINIRIN®): utilité favorable dans 25% des cas notamment sd lymphoprolifératifs / Sgt mineurs et geste à faible potentiel hémorragique. ATTENTION aux comorbidités qui peuvent représenter une CI (HTA, patho. Cardiovasculaires...).
- Concentrés en VWF +/- FVIII associé: efficacité variable / réduction ½ vie -> Augmentation de la posologie (80-100 ui/kg) avec réduction des intervalles entre les injections.
- Immunoglobulines (Ig IV) **PRIORITAIRE**: efficacité MAJEURE dans les MAI, la présence d'AC antiVWF, les sd lymphoprolifératifs, notamment MGUS à IgG mais quasi nulle à IgM. Posologies recommandées = 0,4g/kg/J pendant 5 jours ou 1g/kg/j pendant 2 jours. Durée d'action variable mais peut aller jusqu'à 3 semaines avec correction durable FVIII et VWF.
- Plasmaphérese et FVII activé recombinant (NOVOSEVEN®): alternatives, cependant l'utilisation du rFVIIa est rare et hors AMM.

Phrase préférée du Dr M-A. BERTRAND:

« Il faut apprendre à perdre du temps pour en gagner par la suite ».



Réunion IHE 2024

Récapitulatif des thérapeutiques

Tiede A. & al. *Acquired Bleeding Disorders. Haemophilia. 2022 May;28 Suppl 4:68-76*

TABLE 2 Haemostatic therapies in acquired von Willebrand syndrome associated with different mechanisms and underlying diseases adapted from Franchini and Mannucci.²²

Underlying diseases	Mechanism	Therapy
Cardiovascular	Increased proteolysis	VWF/FVIII concentrates, antifibrinolytics
Lymphoproliferative		
IgM MGUS	Adsorption/increased clearance/neutralising antibodies	DDAVP, VWF/FVIII concentrates, IVIG, rFVIIa, plasmapheresis, antifibrinolytics
IgG MGUS	Increased clearance/neutralising antibodies	IVIG, VWF/FVIII concentrates, antifibrinolytics
Waldenstrom macroglobulinemia	adsorption on malignant cells/increased clearance/proteolysis (hyperviscosity)	DDAVP, VWF/FVIII concentrates, IVIG, rFVIIa, antifibrinolytics
Myeloproliferative neoplasia	Increased proteolysis and adsorption	DDAVP, VWF/FVIII concentrates, antifibrinolytics

Le traitement CURATIF reste celui de la pathologie causale.

A discuter avec le spécialiste de l'hémostase +++

Réunion IHE 2024

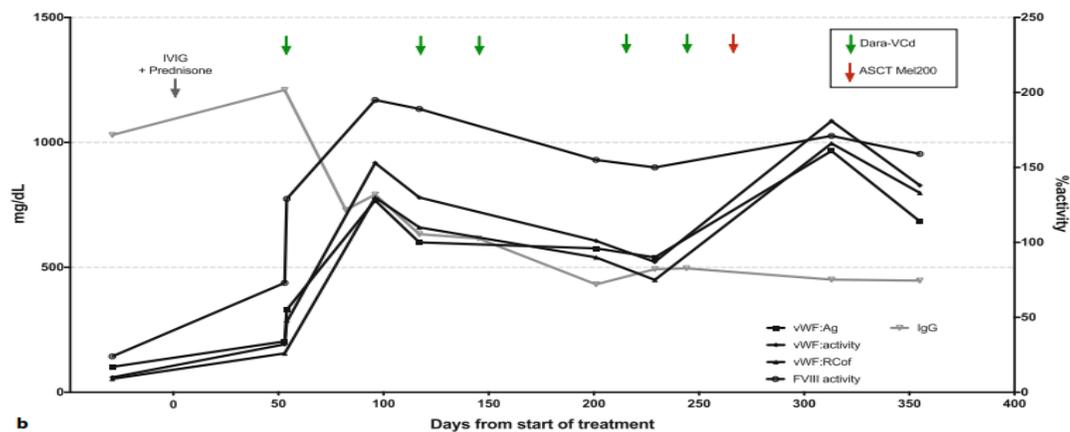
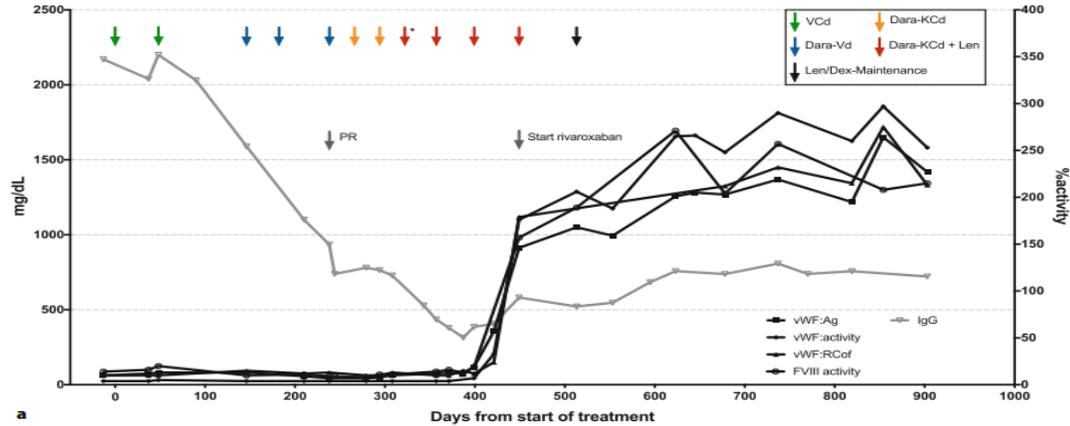
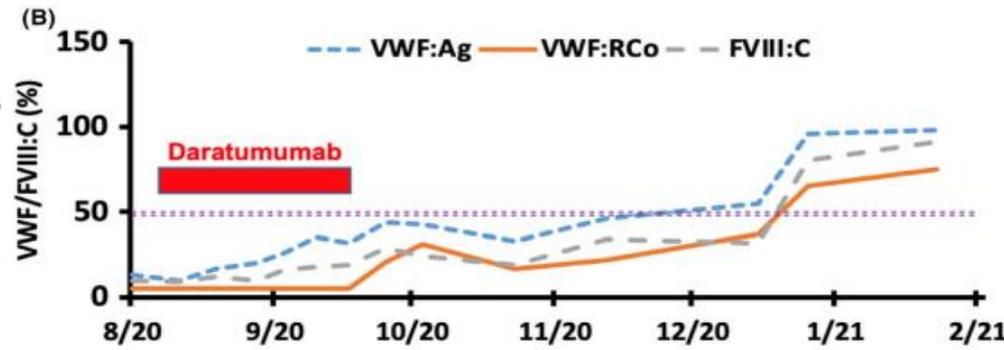
Received: 25 February 2021 | Revised: 5 April 2021 | Accepted: 12 April 2021

DOI: 10.1111/hae.14323

Haemophilia  WILEY

LETTER TO THE EDITOR

Daratumumab as a novel treatment for refractory acquired von Willebrand syndrome associated with monoclonal gammopathy



Wien Klin Wochenschr (2022) 134:478–482
<https://doi.org/10.1007/s00508-022-02012-3>



Wiener klinische Wochenschrift
 The Central European Journal of Medicine

Successful treatment of acquired von Willebrand syndrome associated with monoclonal gammopathy

Breaking a dangerous bond

Georg Jerczynski · Hermine Agis · Sabine Eichinger-Hasenauer · Maria Theresa Krauth

Received: 14 November 2021 / Accepted: 31 January 2022 / Published online: 19 March 2022
 © The Author(s) 2022

Réunion IHE 2024

Hémophilie
Acquise

Syndrome de
Willebrand acquis

Petit Bonus

Expérience
Bisontine

Réunion IHE 2024

Cas clinique:

- Patient de 58 ans, conducteurs d'engins BTP.
- Actd: HTA, Dyslipidémie, Diabète type2
- Adressé par la clinique pour abaissement du TP + Facteur X <10% (bilan réalisé contexte de douleurs thoraciques).
- Absence d'histoire hémorragique personnelle (spontanée, traumatique et chirurgicale).
- Absence d'histoire hémorragique familiale.

Contexte:

- Amaigrissement involontaire de 10kg en 2 mois / sueurs nocturnes.
- Dyspnée à l'effort depuis 1 an.
- Rectorragies depuis peu.

Bilan complémentaire résultats:

- Déficit isolé en Facteur X à 6% sans anticorps antifacteur X.
- EF -> pas de déficit en FX dans la descendance;
- Scanner CTAP: ADP péri pancréatiques.
- Syndrome néphrotique impur / Bilan cœur: RAS

Gestes invasifs:

- BGSA et graisse sous cutanée -> EXACYL
- Graisse Rectale + biopsie ADP -> EXACYL + PPSB
- CI PBR

Faisceau d'arguments:

- Amylose AL hautement probable
- 8 VCD
- Amélioration de la coagulation FX >80%
- Amélioration SN impur
- Amélioration état général du patient.
- PBR = Amylose AL

Réunion IHE 2024

Déficit acquis en facteur X et amylose:

- Le déficit acquis en FX survient chez environ 8 à 14 % des patients atteints d'une amylose à chaîne légère (amylose AL).
- Adsorption +/- augmentation de la clairance
- Saignements engageant le pronostic vital.
- Diminution efficacité des thérapies de substitution en FX (PFC, PPSB...)

Faire une évaluation de coagulation +++
Attention CI certains gestes invasifs



Volume 97, Issue 6, 15 March 2001, Pages 1885-1887

BRIEF REPORT

Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy

Elie B. Choufani, Vaishali Sanchorawala, Timothy Ernst, Karen Quillen, Martha Skinner, Daniel G. Wright, David C. Seldin  

Rare disease

Case report

Acquired factor X deficiency in a patient with multiple myeloma: a rare case highlighting the significance of comprehensive evaluation and the need for antimyeloma therapy for bleeding diathesis

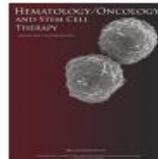
Samuel Benjamin Reynolds,¹ Dhaval Pravinkumar Maghavani,² Hamza Hashmi³



Available at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/hemonc



ORIGINAL RESEARCH REPORT

Acquired factor X deficiency in light-chain (AL) amyloidosis is rare and associated with advanced disease

Gina Patel^a, Parameswaran Hari^b, Aniko Szabo^c, Lisa Rein^c, Lisa Baumann Kreuziger^{b,d}, Saurabh Chhabra^b, Binod Dhakal^b, Anita D'Souza^{b,*}

Réunion IHE 2024

Hémophilie
Acquise

Syndrome de
Willebrand acquis

Petit Bonus

Expérience
Bisontine

Réunion IHE 2024

EXPERIENCE BISONTINE: Hémophilie Acquise

- Aucune HB acquise.
- Aucune Hémophilie acquise pédiatrique.
- Participation étude CREHA (CYCLO vs RITUX en première ligne).
- Participation aux RCP urgentes hémophilie acquise filière MHEMO.
- Registre local prospectif tenu depuis 2017 avec travail rétrospectif jusqu'à 2004.
- 40 patients dont 20 depuis 2019 -> Travail majeur de sensibilisation de nos partenaires régionaux (Franche-Comté).
- Aide précieuse du service d'hématologie maligne pour hospitaliser ces patients.

Particularité bisontine: Décision du ttt hémostatique + immunosuppresseur par l'équipe d'hémostase!!!

Réunion IHE 2024

Expérience Bisontine depuis 2017: SWA

Initiales	AN	Sexe	Année au diag	Diagnostic	symptomes hémorragiques	FVIII	VWFag	FDW(Act)	Propetide	Anticorps	Etiologie	Réponse IG	Evolution
DR	1955	M	2021	sgt post op	sgt post op (varicocèle)	19	11	6	ND	non	MGUS IgG Kappa	oui	stable
JJ	1935	F	2022	bilan préop	méléna	14	12	12	6,25	non	Waldenstrom	ND	SH
BM	1934	F	2022	bilan préop	ND	16	9	<5	ND	non	MGUS IgG Lambda	ND	Stable
DN	1940	F	2016	SH	épistaxis, méléna	55	22	<5	6	non	MGUS IgG Lambda	ND	Stable
MPY	1955	M	2016	bilan préop	épistaxis	9	8	<5	9,1	non	MGUS IgG Kappa + clonalité LLC	oui	Stable
AF	1939	F	2011	hématome psoas	hématome du psoas	28	30	16	4	non	MGUS IgM Kappa	oui	Stable
OF	1947	F	2009	SH	épistaxis	15	15	<5	8,3	non	?	ND	stable
BC	1937	F	2005	Hémorragie dig	méléna	25	21	< 10	7	non	LBDGC + MGUS IgA Lambda	non	guérie 2016 (RCHOP 8 cures)
CJ	1959	M	2019	Hémorragie dig	méléna, hématome pose CIP	13	8	<5	10,7	non	MGUS IgG Kappa	non	guéri 2022 (dratumumab)
DM	1927	M	2012	Hémorragie dig	méléna	30	20	6	ND	non	LLC	non	DCD (cause infectieuse sur LLC évolutive)
JF	1950	F	2021	bilan préop	hématome post trauma	16	9	5	9,9	non	MGUS IgG Kappa	oui	stable
DN	1953	F	2022	SH	ecchymose / Hématome post trauma	49	29	15	3,84	non	MGUS IgG Kappa	ND	stable

ACQUIRED VON WILLEBRAND SYNDROME: A MULTICENTER EXPERIENCE

Birgit Frotscher¹, Fabienne Volot², Alexandra Fournel³, Philippe N'guyen⁴, Jordan Wimmer⁵, Anamaria Callegarin², Michele Martin^{1,6}, Maud Colinart Thomas⁷, Remi Benoit^{1,8},

Olivier Feugeas⁸, Emmanuel de Maistre², Guillaume Mourey³, Dominique Desprez⁸



- 1 : Haemophilia Treatment Centre, University Hospital Nancy, France
- 2: Haemophilia Treatment Centre, University Hospital Dijon, France
3. Haemophilia Treatment Centre, University Hospital Besancon, France
4. Haemophilia Treatment Centre, University Hospital Reims, France
- 5 Department of Laboratory Haematology, University Hospital Strasbourg, France
- 6 Department of Laboratory Haematology, University Hospital Nancy, France
- 7 Haemophilia Treatment Centre, University Hospital Reims, France
- 8 Haemophilia Treatment Centre, University Hospital Strasbourg, France



MANCHESTER
7-10 February 2023
& ONLINE

Réunion IHE 2024

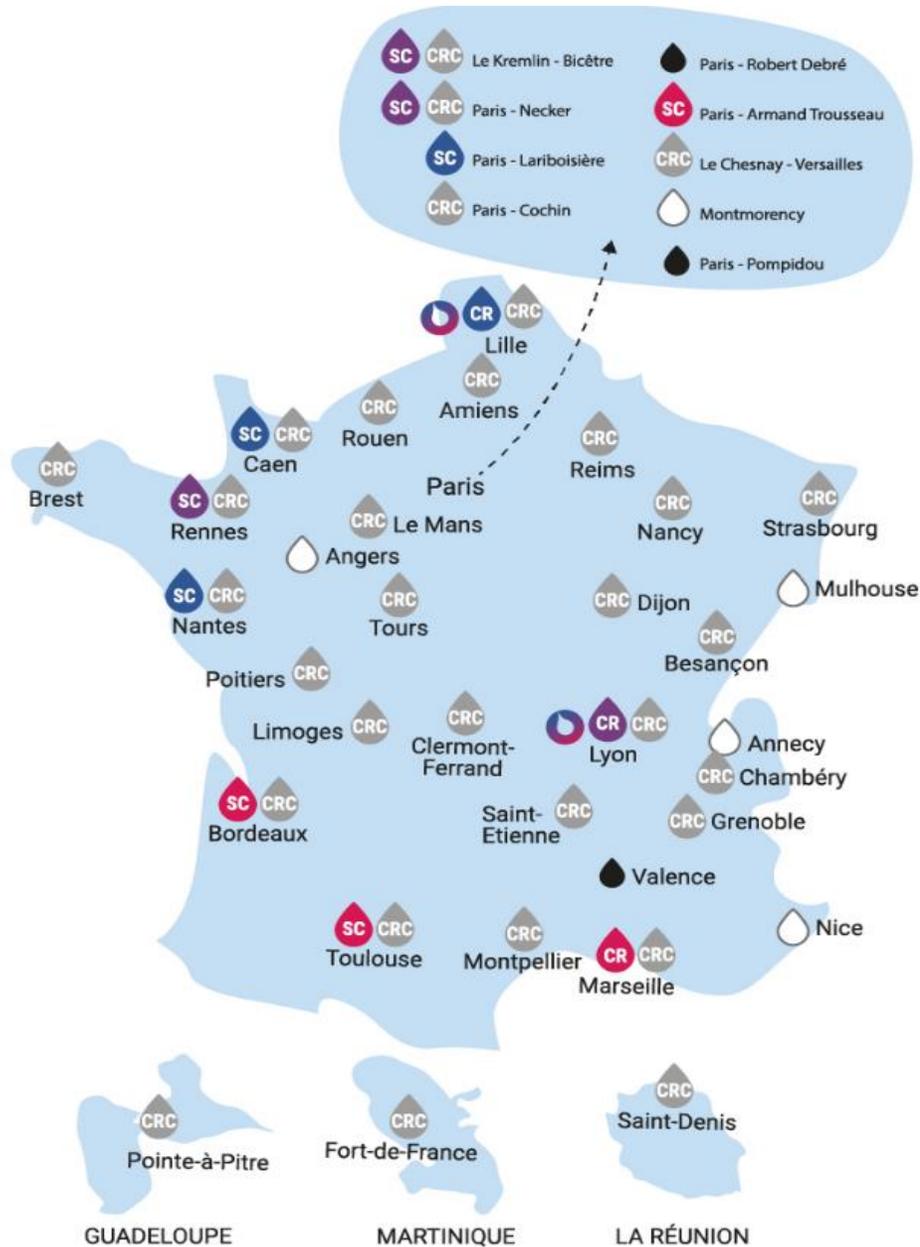
Expérience Bisontine: Autres déficits acquis.

- Déficit acquis en facteur V (+/- Ac mis en évidence): néoplasies solides
- Déficit acquis en Facteur X: Amylose
- Déficit acquis en fibrinogène (Ac): Amylose
- Déficit acquis en FXI (Ac): MM

Réunion IHE 2024

RESSOURCES

MHEMO
La Filière des maladies hémorragiques constitutionnelles



Réunion IHE 2024

Conclusion

Bien identifier les coagulopathies acquises

- Augmentent la morbi-mortalité des patients
- Peuvent être des CI à certains ttt anticancéreux
 - Complexifient la PEC du patient
 - Prédissent les rechutes.

Réunion IHE 2024

Conclusion

Bien identifier les coagulopathies acquises

- Augmentent la morbi-mortalité des patients
- Peuvent être des CI à certains ttt anticancéreux
 - Complexifient la PEC du patient
 - Prédisent les rechutes.

Identifier les ressources médicales de la région

- PEC pluridisciplinaire.
- Anticipation des situations à risque hémorragiques (ex: pose de CIP, ENMG...)

Réunion IHE 2024

Conclusion

Bien identifier les coagulopathies acquises

- Augmentent la morbi-mortalité des patients
- Peuvent être des CI à certains ttt anticancéreux
 - Complexifient la PEC du patient
 - Prédisent les rechutes.

Identifier les ressources médicales de la région

- PEC pluridisciplinaire.
- Anticipation des situations à risque hémorragiques (ex: pose de CIP, ENMG...)

Education thérapeutique du patient

- Situations à risque hémorragique (ex en FC: « faire du bois »)
 - Vigilance +++ sur l'automédication
- Education des partenaires de santé du patient (ex: PDS plis du coude)

Réunion IHE 2024



Merci de votre attention