



TROUBLES DE L'HÉMOSTASE HÉRÉDITAIRES

Congrès SSVQ, 18 novembre 2022

Jean-François Castilloux M.D.

Hématologie-oncologie médicale

CIUSSE-CHUS Hôpital Fleurimont



CONFLIT D'INTÉRÊT

- Aucun conflit à déclarer

OBJECTIFS DE LA PRÉSENTATION

- Revoir les critères diagnostics des troubles de l'hémostase héréditaires affectants l'hémostase primaire
 - maladie de von Willebrand (MvW)
 - troubles de la fonction plaquettaire
- Prise en charge de la maladie de von Willebrand
- Changements majeurs en hémophilie A et B

CAS CLINIQUE

- Patiente, 26 ans
- Référé pour une prise en charge de diathèse hémorragique
 - Saignement mucocutané et ménorragie
 - Histoire de von Willebrand familial
 - Pas de chirurgie ou stress hémostatique majeur
 - BAT score 7

CAS CLINIQUE

- Bilan de base
 - FSC N, plaquette $210 \times 10^9/L$
 - TTPa 30 sec (N: 22-29 sec)
 - RNI : N
 - PFA 100
 - Membrane épinéphrine/coll : 138 sec (N < 135 sec)
 - Membrane ADP/coll : 115 sec (N: < 120 sec)

CAS CLINIQUE

- Coagulation spéciale
 - F. von Willebrand Antigène (FvW Ag) : 0,38 IU/mL
 - F. von Willebrand Activité (FvW Ac) : 0,33 IU/mL
 - FVIII : 0,55 IU/mL
 - Fibrinogène : 2,3 g/L (N: 1,6-3,2 g/L)
 - T. de thrombine 19 sec (N: 18-23 sec)
- Groupe sanguin O+

UNE MALADIE QUI CADRE DIFFICILEMENT DANS UNE BOÎTE !

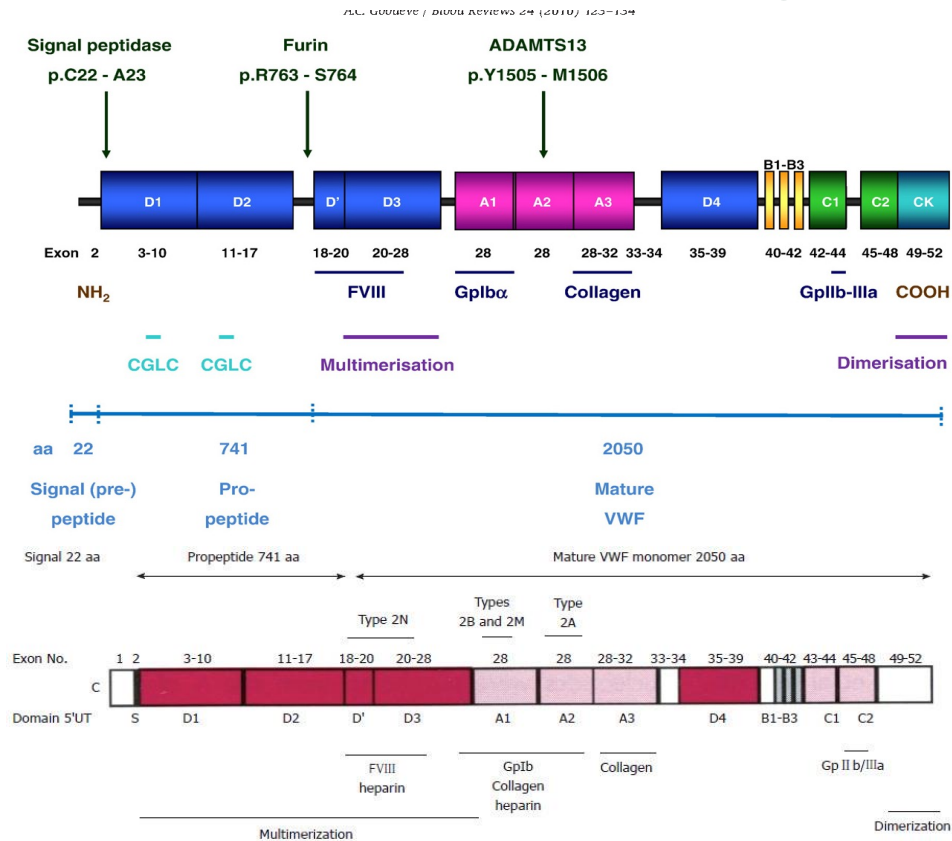


- Comment fait-on le diagnostic ?
- Comment interpréter les dosages de facteurs selon le groupe sanguin ?
- Et le rôle du vieillissement sur la maladie et la normalisation du facteur von Willebrand ?
- La grossesse et autres stress hémostatiques

MALADIE DE VON WILLEBRAND : ÉLÉMENTS DE BASE

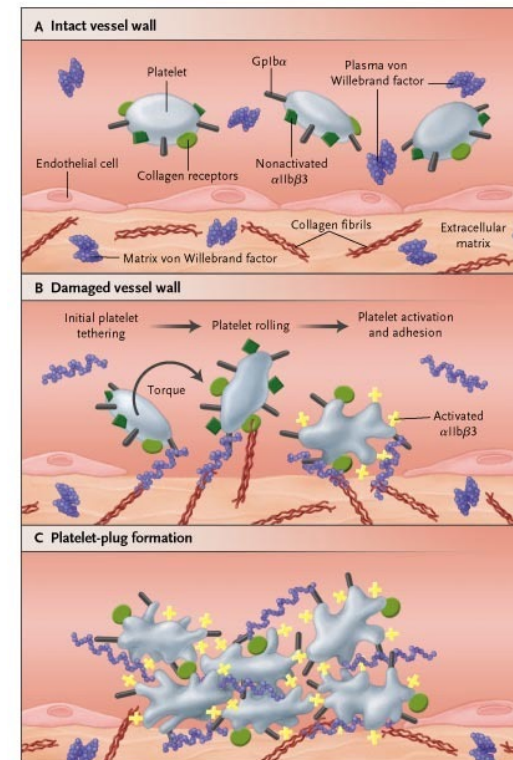
- Codé sur le gène 12p13.3, 52 exons
 - Liaison facteur VIII
 - Liaison Gp1b des plaquettes
 - Liaison au collagène
- Transmission génétique
 - Dominante : 2A, 2B, 2M
 - Récessive : 2N et 3

▪ *J Thromb Haemost* 2006;4: 783–92



MALADIE DE VON WILLEBRAND : ÉLÉMENTS DE BASE

- Protéine sensible à la force de cisaillement
 - Déploie les sites de fixation au collagène et aux récepteurs plaquettaires GP 1b
- Permet l'hémostase secondaire sur le clou plaquettaire
 - Fixation du fibrinogène sur l'intégrine $\alpha IIb\beta III$



NEJM

MALADIE DE VON WILLEBRAND : ÉLÉMENTS DE BASE

- Études familiales ont montré une variabilité intrafamiliale de 35 et 72 % du niveau de facteur von Willebrand
 - *Lancet* 2001;359: 101–5
 - *J Thromb Haemost* 2004;2: 242–7
 - *Circulation* 2000;101: 1546–5
- Variabilité environnementale
 - Effet des œstrogènes, inflammation et autres processus inflammatoire
- Plusieurs polymorphismes nucléotidiques (*SNP, single nucleotid polymorphism*) décrits dans les gènes promoteurs du facteur von Willebrand qui influencent le niveau
 - *Br J Haematol* 2000;109: 349–53
 - *Blood* 1999;93:4277–83

MALADIE DE VON WILLEBRAND : ÉLÉMENTS DE BASE

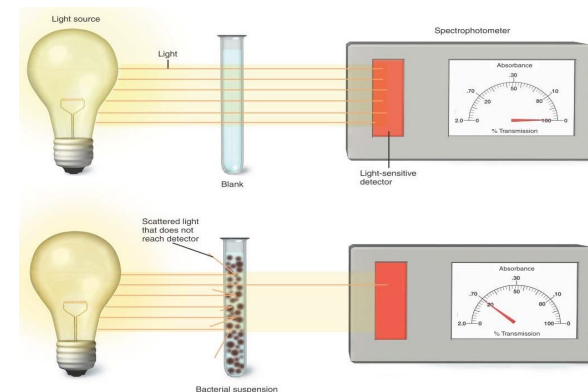
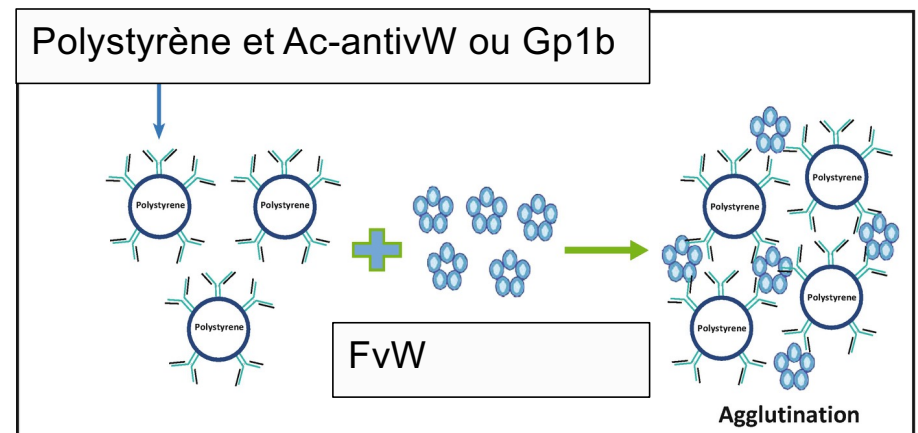
- Augmentation avec l'âge
 - Facteurs confondants : inflammation, cancer, etc.
 - Augmentation environ 0,01 IU/mL/an entre 20 et 60 ans
 - *Blood* 1987;69(6):1691-1695
- Variabilité des récepteurs plaquettaires change le phénotype
 - *Blood* 1999;93: 3578–82
- Variabilité avec le groupe sanguin
 - Taux de FvW 25 % moindre chez les patients de type O
 - *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(2):335-341
- Variation diurne : 22 % avec pic en mi-journée
 - *Eur J Haematol* 2014;93(1):48-53

ÉTAPES POUR LA DÉCISION DE PROCÉDER À DES TESTS DE COAGULATION

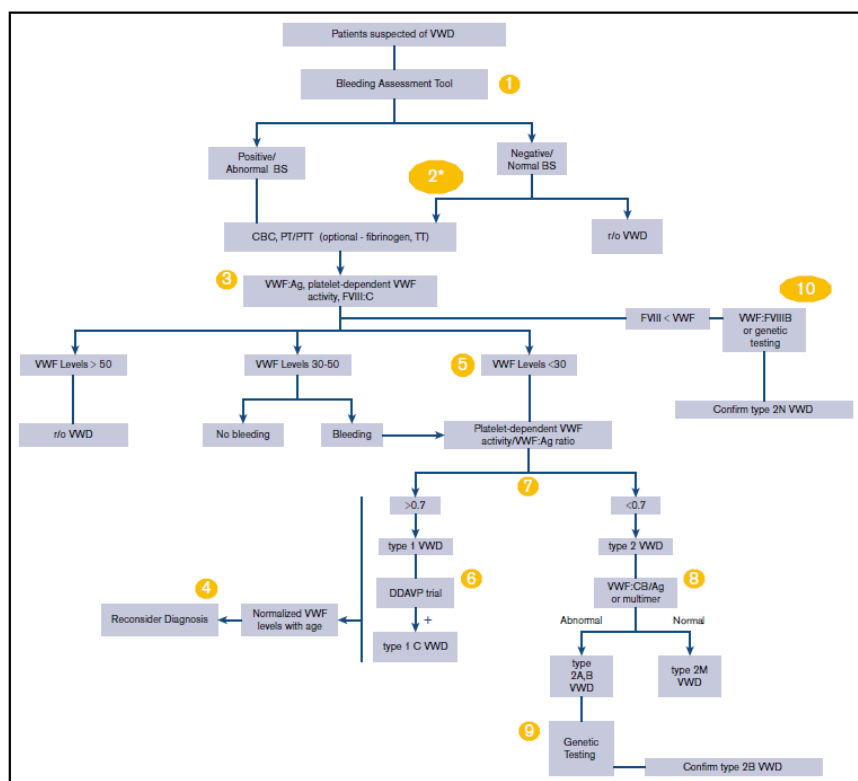
- <https://bleedingscore.certe.nl/>
- En première ligne, en dépistage : utilisation *BAT* (*bleeding assesment tool*)
 - Si score normal : faible chance de maladie de von Willebrand
 - < 4 chez l'homme, < 6 femme, <3 enfant
 - *Haemophilia* 2014;20(6):831-5
 - Mieux validé chez patients de sexe biologique féminin
 - Utilité limitée quand aucune épreuve hémostatique subie
 - Attention de ne pas inclure des chirurgies préparées
- Dosage de facteurs requis pour les risques intermédiaires ou élevés
 - BAT anormal et référence en spécialité : probabilité pré-test d'environ 20 %
 - Antécédents familiaux : probabilité pré-test de 50 %

DOSAGE DU FACTEUR VON WILLEBRAND

- 3 composantes de base
 - Facteur von Willebrand antigénique
 - Test turbidimétrique, microbilles de latex avec des anticorps anti-vW
 - Facteur von Willebrand activité
 - Test turbidimétrique utilisant la GP 1b plaquettaire mutée (gain de fonction) et des microbilles de polystyrène
 - On ne recommande plus de faire le dosage avec la ristocétine
 - Facteur VIII: C
 - Dosage du facteur VIII coagulométrique



ALGORITHME ASH ISTH NHF WFH



- Basé sur des recommandations d'experts avec une approche de type GRADE

- *BMJ* 2016;353:i2016

- Par étape
 - Dosage de base
 - Si normal : MvW éliminée
 - Selon histoire entre 0-30-0,50
 - Si anormal : faire le ratio FvW Activité/FvW Ag et utiliser ratio $<0,7$

Blood Advances 2021;5(1):280-300

MVW SIGNIFICATIVE ET PFA-100 (OCCLUSION PLAQUETTAIRE AUTOMATISÉ)

Thrombosis Research 188 (2020) 17–24

Table 2

(False) normal PFA test results obtained according to database data and VWF quantitative 'quintile' groups.

'Quintile' VWD group	VWF:Ag level range	n	Test parameter (normal results) [n; (%)]		
			PFA C/Epi CT	PFA C/ADP CT	PFA C/Epi CT and PFA C/ADP CT
(1) 3 & 1 'severe'	0–9	16	0	0	0
(2) 1 'moderate'	10–19	17	0	0	0
(3) 1 'mild'	20–29	29	2 (6.9)	4 (13.8)	1 (3.4)
(4) Low VWF	30–49	137	33 (24.1)	63 (456.0)	24 (17.5)
(5) Borderline normal VWF	50–59	163	71 (43.6)	113 (69.3)	57 (35.0)

- Excellent test pour éliminer une maladie significative
- Limité par la baisse de plaquettes et d'hématocrite

MVW TYPE 1 : DIAGNOSTIC ET MARCHE À SUIVRE

- FvW < 0,30 avec ratio > 0,7 : la partie facile !
- Faire un test au DDAVP avec dosage FvW t0, t1H et t4H
 - Évaluer les répondeurs : augmentation 2-4 x t0
 - Évaluer la clairance du facteur von Willebrand avec dosage à t1H et t4 H
 - Pour le diagnostic du type 1C (incluant le type Vicenza mutation R1205H)
- Éviter les tests génétiques
- Ne pas se fier pas au groupe sanguin

MVW TYPE 1C (VICENZA)

- Physiopathologie lié à une demi-vie plus courte et non un défaut de synthèse
 - Baisse $> 30\%$ du FvW t4H par rapport t1H
 - Valeur de base autour de 10-15 %
 - Réponse intense au DDAVP 5-13 x le niveau initial
 - ❖ *Blood* (2008) 111 (10): 4979–4985.
 - Demi-vie courte post-DDAVP : 1-2 H

DOSAGE 0,3-0,5 : PATIENT AVEC « FVW BAS » (*PATIENT WITH LOW VON WILLEBRAND FACTOR*)

- Varie selon les sociétés savantes
- Selon histoire de saignement du patient, score BAT et l'histoire familiale
- Dans ce sous-groupe, on préfère voir le problème comme un facteur de risque de saignement et non une maladie
- Éliminer d'autres troubles de l'hémostase
 - Fonction plaquettaire, hémostase secondaire et fibrinolyse selon histoire

DOSAGE 0,3-0,5 : PATIENT AVEC « FWV BAS » (*PATIENT WITH LOW VON WILLEBRAND FACTOR*)

- Seulement 40 % de mutations génétiques documentées
- Réponse soutenue au DDAVP
 - Patients avec dosage > 1,0 IU/mL
 - t1h : 88 %
 - t4H : 72 %

❖ *Blood* 2017;130(21):2344-2353

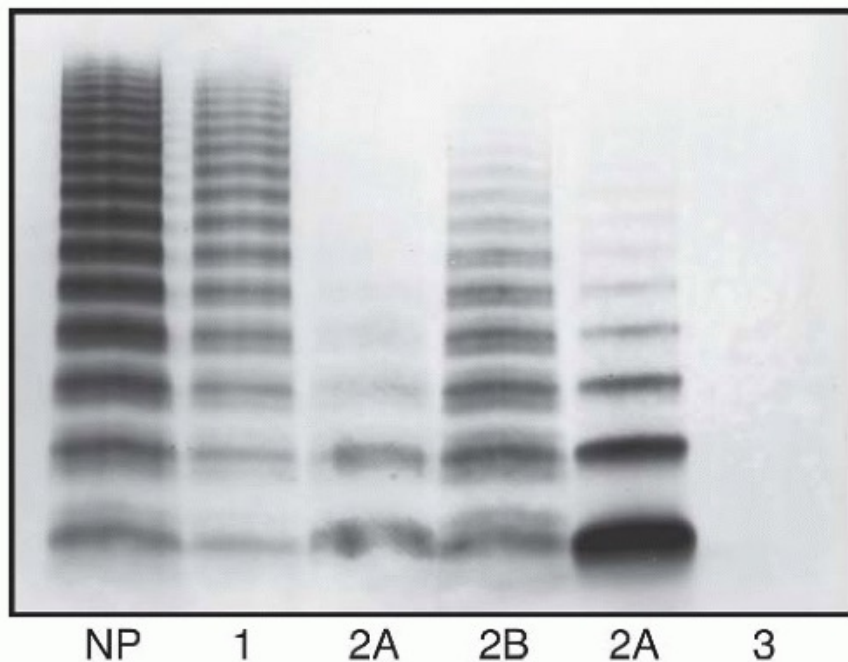
MVW TYPE 2

- FvW < 0,30-0,50 IU/mL avec ratio FvW Ac/FvW Ag < 0,7
 - Sensibilité de 90 % en estimant spécificité de 100 % avec ratio de 0,5
- Physiopathologie rapide
 - Type 2A : sensibilité au clivage par l'ADAMTS-13/augmentation clairance
 - Type 2B : gain de fonction
 - Certains ont le type plaquettaire : récepteur Gp1b muté et gain de fonction
 - Type 2M : perte de fixation aux plaquettes avec molécules de haut poids moléculaire normales
 - Type 2N : Normandie, perte de protection du FVIII via le FvW

MVW TYPE 2

- Départager un type 2A/B vs 2M
 - 2 analyses qui seront normales en cas de MvW type 2M
 - multimères du FvW : éliminer perte molécules de haut poids moléculaire associée au type 2A et 2B
 - test de liaison au collagène I ou III qui nécessite des molécules de haut poids moléculaire (FvW:CB/FvW:Ag)
 - La plus utilisée : les multimères
 - Manque de standardisation de la liaison au collagène
- Si anormal, classifier selon 2A et 2B

MULTIMÈRES

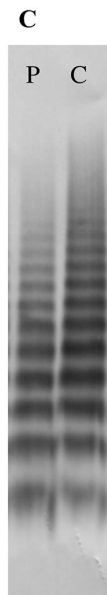
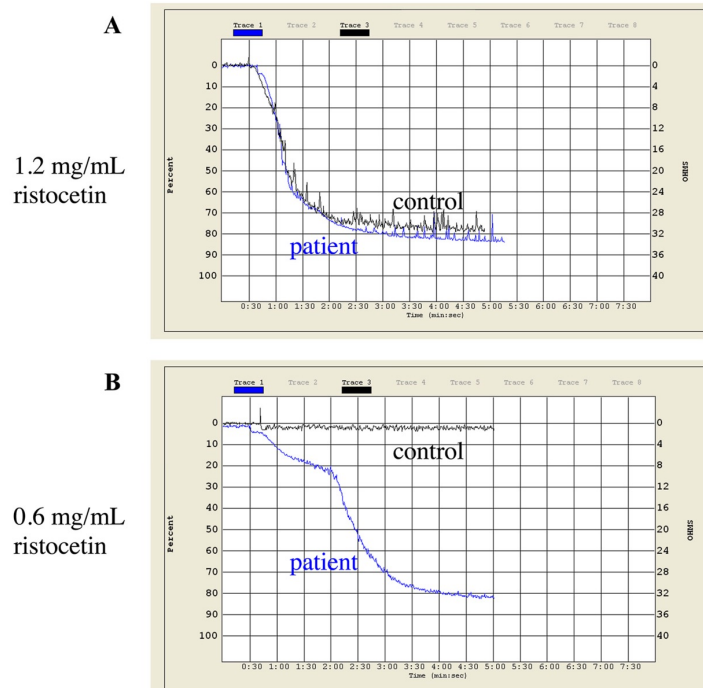


- Test sur gel électrophorétique/ agarose
- Le type 2M ressemble au patient normal (NP)
- Le type 3 est marqué par l'absence de multimères

MVW TYPE 2

- Départager 2A des 2B
 - Cliniquement, thrombocytopénie associée avec les type 2B
 - Laboratoire
 - *RIPA : ristocetin-induced platelet agregation*
 - ❖ Agrégation anormale avec une faible dose de ristocétine 0,5 mg/mL = gain de fonction
 - » Ristocétine: antibiotique changeant la conformation du FvW
 - Génétique : mutation dans l'exon 28
 - Si absence de mutation et *RIPA* anormal : éliminer 2B « plaquettaire »
 - Limites des laboratoires :
 - Manque de standardisation dans les tests d'agrégométrie
 - Le coût et l'acceptabilité des tests génétiques

RIPA



- Agrégation anormalement élevée à la faible concentration de ristocétine suggestive de gain de fonction, donc MvW type 2B probable

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES : PRODUIT SANS FACTEURS

- DDAVP S/C ou IV (intranasal n'est plus disponible)
 - 0,3 µg/kg max 20 µg dans 50 mL de NS sur 30 minutes répéter 12-24 après selon risque chirurgical
 - 1 H pré-intervention invasive, en position couchée si IV vu hypotension artérielle
 - Restriction hydrique 1-1,5L 24 H post-DDAVP
 - Mesure de sodium à faire si doses répétées
 - Notion de tachyphylaxie en doses répétées

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES : PRODUIT SANS FACTEURS

- Acide tranéxamique : analogue de la lysine
 - PO 15-25 mg/kg PO TID, max 1500 mg PO TID
 - IV 10-15 mg/kg IV TID
 - Rince bouche 5%, 10 mL QID gargarisme et avaler
 - Effet secondaire : douleur abdominale, céphalée
 - Sécuritaire
 - Absence d'évidence franche de thrombose en méta-analyses
 - ❖ *Medicine* 2018;97(18):e0587
 - ❖ *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;Sep 10:1-6
 - ❖ *Drug Des Devel Ther* 2018;12: 3163-3170

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES : CONCENTRÉS DE FACTEURS (PAS DE NOM GÉNÉRIQUE SPÉCIFIQUE)

- Prescription
 - En général 20-60 IU RCoF/kg IV en dose de charge et 20-40 IU/kg q12 H ensuite
- Concentrés plasmatiques humains (*plasma-derived*)
 - HUMATE P : le seul concentré couvert au Québec
 - 1 U FVIII/2U FvW Rcof : crainte d'accumulation du FVIII endogène
 - WILATE: autre produit non couvert au Québec
 - 1 U FVIII/1U FvW RCoF
- Concentrés recombinants
 - VonVendi : produit non couvert au Québec
 - Suivi FVIII et FvW Ac selon le type de MvW
 - Très peu de FVIII

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

- Cibles visées et durée
 - Chirurgie majeure : 40-60 IU RCoF/kg
 - Pic : 1,0 IU/mL de FVIII et FvW activité
 - Prédose (*through level*) 0,50 IU/mL
 - Durée : 5-10 jours guérison et doses supplémentaires les jours de physiothérapie selon le cas
 - Chirurgie mineure : 20-40 IU/kg
 - Pic : 0,50-0,60 IU/mL de FVIII
 - Prédose : 0,30 IU/mL de FVIII
 - Durée : 2-4 jours
 - Extraction dentaire simple 20-30 IU/kg x 1 dose
 - Maintenir > 0,30 IU/mL de FVIII x 12 H

CAS CLINIQUE

- Patiente initialement décrite est enceinte
 - 33 semaines de grossesse
 - FvW Ac 0,70 IU/mL
 - FvW Ag 0,80 IU/mL
 - FVIII 0,99 IU/mL

QU'ALLEZ-VOUS SUGGÉRER ?

GROSSESSE ET FVW BAS/MVW TYPE1

- Risque non négligeable de d'hémorragies post-partum (HPP) primaires et secondaires
 - Très variable
 - Environ 22 % des patients malgré la normalisation du FvW à l'accouchement
 - 3-6 % dans la population sans MvW
 - Une hypothèse couramment véhiculée :
 - Dosages physiologiques de FVIII et FvW sont nettement plus élevés :
2,0-3,0 IU/mL

Blood 2019;133(8): 795-804

Haemophilia 2015;21(1):81-87

Haemophilia 2015;21(5):505-512

Blood Adv 2018;2(14):1784-1791

Table 3. Pregnancy outcomes in patients with partial quantitative VWD (low VWF and type 1 VWD)

Study	Total no. women with VWD (deliveries)	No. with type 1 VWD or low VWF	PPH rates in women with quantitative VWD (unless specified), %	Baseline prepregnant plasma VWF levels, median (range), IU/dL
Ramsahoye et al ⁶⁴	13 (24)	n = 7, type 1, 13 deliveries	Primary, 0; secondary, 23.1	VWF:Ag, 8 (5-40); VWF:Act, 7 (3.1-26)
Kadir et al ⁶⁷	31	n = 27, type 1, 54 deliveries	Primary, 18.5; secondary, 20	VWF:Ag, 43 (0.5-72); VWF:Act, 40 (0.5-70)
Ragni et al ⁶⁵	38	Type 1, n = 38	Overall PPH, 13.1	Mean VWF:Ag, 62
Kouides et al ⁶⁶	48	Type 1 VWD, n = 25	Primary, 42 (in all VWD)	No baseline levels provided
Kirtava et al ⁶⁷	102	All VWD, subtype unspecified	Overall PPH, 59	No baseline levels provided
James and Jamison ⁵⁸	4067	All VWD, subtype unspecified	Overall PPH, 6	No baseline levels provided
De Wee et al ⁶⁸	314 (691)	Type 1, n = 242	Overall PPH, 37	Not provided; all patients <30 IU/dL
Chee et al ⁶⁹	33 (62)	Type 1, n = 24	Primary, 19.4 (in all VWD)	Not provided; included those <50 IU/dL
Stoof et al ⁵⁹	154 (185)	Type 1, n = 49; 56 deliveries	Primary, 37	Median VWF:Act, 50
James et al ⁵²	32 (35)	Type 1, no treatment required, n = 17	No PPH reported	Mean VWF:Ag, 57; Mean VWF:RCo, 42
Hawke et al ⁶²	33 (62)	Type 1, 39 deliveries	Primary PPH, 18; secondary PPH, 29 (in all VWD)	No baseline levels provided
Govorov et al ⁷⁰	34 (59)	Type 1, n = 21; 39 deliveries	Primary, 46.2; secondary, 10.3	No baseline levels provided
Sood et al ⁵⁵	11 (11)	Type 1, n = 11	Primary, 9 (1/11); secondary, 9 (1/11)	Mean VWF:Ag, 41.1; Mean VWF:Act, 34.4
Lavin et al ²¹	74 (181)	Low VWF, n = 74; 181 deliveries	Primary, 48.6; secondary, 33.7	VWF:Ag, 49 (33-72); VWF:RCo, 39 (30-54)

RECOMMANDATIONS EN GROSSESSE

- Plan d'accouchement interdisciplinaire
- Counseling génétique si MvW de type 2-3
- Éviter les procédures invasives obstétricales en respectant les limites obstétricales
- Indication de césarienne selon les recommandations obstétricales
- Avoir au minimum 0,50 IU/mL FvW activité et de FVIII:C pour procéder à une d'anesthésie neuraxial

 **BJOG** An International Journal of
Obstetrics and Gynaecology

 **UKHCDO**
UNITED KINGDOM HAEMOPHILIA CENTRES DOCTORS' ORGANISATION

 Royal College of
Obstetricians &
Gynaecologists

Management of Inherited Bleeding
Disorders in Pregnancy

Green-top Guideline No. 71 (joint with UKHCDO)
April 2017

Please cite this paper as: Pavord S, Rayment R, Madan B, Cumming T, Lester W, Chalmers E, Myers B, Maybury H, Tower C, Kadir R on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Inherited Bleeding Disorders in Pregnancy. Green-top Guideline No. 71. BJOG 2017; 124:e193-e263.

BJOG. 2017;124(8):e193-e263

GROSSESSE ET FVW BAS/MVW TYPE 1

- Abaissement rapide du FvW post-partum
 - Baisse rapide à 7 jours → risque non négligeable de d'hémorragie post-partum secondaire
 - Retour à la base à 3 semaines

RECOMMANDATIONS EN GROSSESSE: ÉTUDE EN COURS

- Deux études à venir
 - Étude Prides, pour les patientes avec MvW et porteuses d'hémophilie :
 - Facteur minimal 0,80 IU/mL pour la nécessité de traitement
 - Pic de facteur visé 1,5 IU/mL
 - Étude VIP NCT 04146376
 - Utilisation du produit Wilate (concentrés de facteur VIII/vW humain)
 - Dose physiologique de facteurs visée
 - Fermeture de l'étude en juin 2023

GROSSESSE ET FVW BAS/MVW TYPE 1

- WOMAN study (non spécifique à la MvW)
 - Utilisation prophylactique d'acide tranéxamique chez les patiente avec HPP primaire (500 mL en accouchement vaginal ou 1000 mL en césarienne)
 - Activateur du plasminogène double dans la première heure post-partum
 - Dose 1000 mg IV, répétable x 1 si persistant après 30 min ou récidivant dans les premières 24H.
 - *Lancet.* 2017;389(10084):2105-2116
- Prophylaxie pour HHP : étude rétrospective
 - Acide tranéxamique 1000-1500 mg PO TID 7-10 jours (durée variable)
 - Importance de regarder FvW activité
 - *Haemophilia.* 2016;22(6):906-911.

GROSSESSE ET FWW BAS/MVW TYPE 1

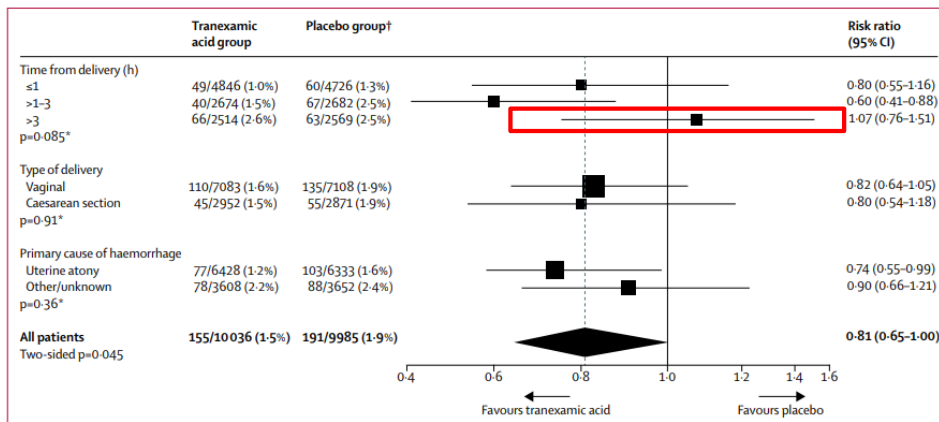


Figure 3: Death from bleeding by subgroup

*Heterogeneity p value. †One patient excluded from subgroup analysis because of missing baseline data.

Lancet. 2017;389(10084):2105-2116

OBSTETRIC BLEEDING IN BLEEDING DISORDERS 909

Table 2. Third trimester factor levels, platelet counts and age at delivery.

3rd Trimester laboratory levels & patient age	VWD patients (n = 47) (mean ± SD; median)	Haemophilia carriers (n = 11) (mean ± SD; median)	FX deficiency (n = 2) (mean ± SD; median)	PFD patients (n = 2) (mean ± SD; median)
VWF:Ag (IU mL ⁻¹)	1.38 ± 0.75; 1.22	—	—	—
VWF:RCo (IU mL ⁻¹)	1.16 ± 0.67; 1.09	—	—	—
FVIII:C (IU mL ⁻¹)	1.62 ± 0.70; 1.58	1.14 ± 0.30; 0.85	—	—
FX:Ag (IU mL ⁻¹)	—	—	0.76 ± 0; 0.76	—
Platelet Count (×10 ⁹ per L)	232 ± 81; 256	244 ± 69; 246	332 ± 72; 332	—
Age (years)	27.6 ± 4.5; 28	27.2 ± 2.5; 27	30 ± 1.41; 30	20 ± 1.41; 20

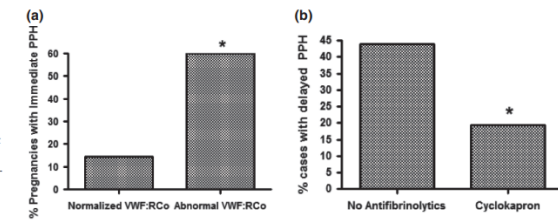


Fig. 2. VWF:RCo and antifibrinolytic treatment and PPH: (a) Abnormally low VWF:RCo in the third trimester predicts an increased risk of immediate PPH n = 42 *P < 0.05; (b) Postpartum use of the antifibrinolytic Cyclokapron® is protective against delayed PPH n = 62 *P < 0.05.

Haemophilia. 2016;22(6):906-911.

GROSSESSE ET FVW BAS/MVW TYPE 1

- DDAVP en grossesse
 - Sécurité démontrée au 1^{er} 2^e trimestre et 3^e trimestre
 - ❖ *Blood*. 2005;105(8):3382, *Thromb Res*. 2007; 120(3):387-390
 - Questionnement sur le risque d'hyponatrémie avec utilisation d'oxytocine et vasoconstriction utérine
 - Contre-indication relative en HTA gestationnelle avec protéinurie

RECOMMANDATION EN GROSSESSE : AUTRE CAS

- Pour les type 1 avec FVIII et FvW Ac < 0,50 IU/mL au 3^e trimestre, les types 2 et 3
 - Concentrés de facteurs en visant
 - Accouchement non compliqué : > 0,50 IU/mL x 3 jours en niveau seuil (*through*)
 - Accouchement compliqué ou césarienne > 0,50 IU/mL x 5 jours en niveau seuil

CAS CLNIQUE

- Patiente initialement décrite à 70 ans maintenant !
 - Chirurgie spinale à risque élevé de saignement
 - FvW Ac 0,80
 - FvW Ag 0,90
 - FVIII 1,10
 - Crainte des saignements ++
 - Absence d'antécédents de thrombose

MVW ET VIEILLISSEMENT

- 6 études
 - 1 seul ajuste pour les comorbidités
 - Pas de concordance clinique entre le dosage et les saignements dans les études
 - Pas de intervalle corrélé avec l'âge cliniquement utilisé sur une base clinique de tous les jours
 - *J Thromb Haemost.* 2014;12(7):1066-1075
 - *Haematologica.* 2017;102(11):e431-e433
 - *Int J Lab Hematol.* 2018;40(3):304-31
 - *Blood.* 2017; 130(21):2344-2353
 - *Haemophilia.* 2015;21(5):636-641
 - *Am J Hematol.* 2018;93(2):232-237

MVW ET VIEILLISSEMENT

Summary of findings:

Reconsidering the diagnosis compared to removing the diagnosis in patients with previously confirmed VWD diagnosis and normalized VWF levels with age

Patient or population: patients with previously confirmed VWD diagnosis and normalized VWF levels with age

Setting:

Intervention: reconsidering the diagnosis

Comparison: removing the diagnosis

Outcomes	Impact	N ^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
Age change of VWF:Ag	5 studies with 1142 patients report the change in VWF levels longitudinally (follow-up between 1 and 10 years). The mean change in VWF is 7.9 IU/dL/decade, ranging between 3.0 and 24.0 IU/dL/decade.	549 (5 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}
Frequency of normalization of VWF levels.	4 studies with 435 patients report the normalization of VWF levels over a period of 1-10 years. The number of patients with normalized levels ranged between 25% and 60%, with a weighted average of 43%.	(4 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,d}
Bleeding with normalization of levels	Binary logistic regression analysis with bleeding in the year prior to inclusion in the WVN study as dependent variable. After adjusting for age, sex, BMI and presence of any relevant comorbidities (hypertension, cancer, diabetes and thyroid dysfunction), normalization of VWF levels above 0.50 was still not associated with the incidence of bleeding requiring treatment in the year prior to inclusion in the study: Odds ratio=1.26 (95%CI 0.72-2.21), p=0.414. We can conclude that even after taking other important factors that influence VWF levels and bleeding into account, normalization of VWF levels is not associated with less incidence of bleeding episodes requiring hemostatic treatment. 27% of patients with normalized levels had bleeding symptoms at the time of the study, 21% of patients with abnormal levels had bleeding symptoms.	(1 observational study)	⊕⊕○○ LOW
Bleeding score in patients with normalized levels	Nummi, 2017 showed that the mean BS in patients with diagnosis confirmed ranged between 10 and 24. Mean BS in patients with Low VWF diagnosis and those that have normal VWF levels was 6. Including all patients with historical VWD, BS showed weak and negative correlation with VWF:RCO (r = 0.43), VWF:Ag (r = 0.51), VWF:CB (r = 0.54), FVIII (r = 0.44), RIPA 0.6 mg/mL (r = 0.34), and RIPA 0.8 mg/mL (r = 0.54) and positive correlation with PFA C/EPI (r = 0.45) and C/ADP (r = 0.46) (in all P ≤ 0.001). Sanders, 2014 showed that bleeding score did not differ between elderly and younger patients.	(2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,e}

^aThe risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

MVW ET VIEILLISSEMENT

- Recommandations floues
 - Selon le niveau de FvW actuel
 - Selon le risque de thrombose
 - Risque coronarien avec le DDAVP est plus souvent lié avec l'hypotension durant l'infusion que la formation d'un thrombus actif lui-même
 - Selon le type de procédure
 - Selon le patient et ses craintes
- Acide tranéxamique seul
- DDAVP
- Rarement un concentré en facteur

CAS CLINIQUE : VIEILLISSEMENT

- Pour le cas, selon histoire hémostatique et de thrombose
 - DDAVP serait suggéré avec dose répétée après 12 H
 - Acide tranéxamique de courte durée 3-5 jours à discuter

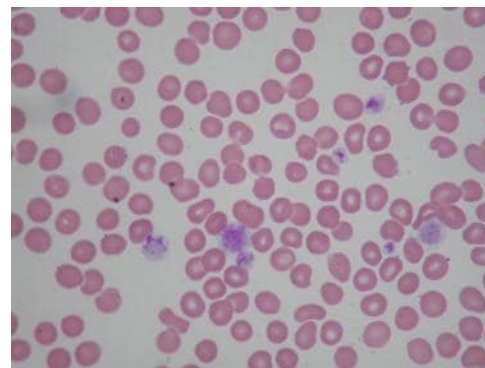
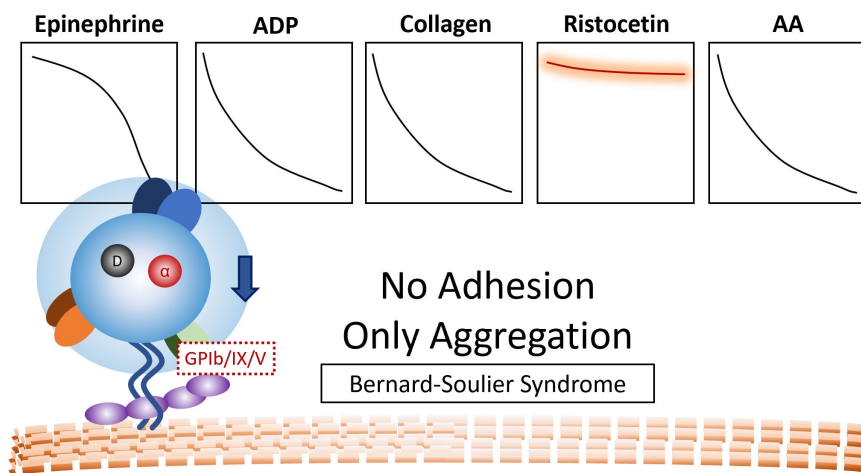
**SURVOL D'AUTRES ANOMALIES DE
L'HÉMOSTASE**

TROUBLES DE LA FONCTION PLAQUETTAIRE

- Groupe hétérogène de maladies de causes génétiques variées
- 2 grands classiques héréditaires
 - Syndrome de Bernard-Soulier
 - Thrombasthénie de Glanzmann
- Causes plus hétérogène
 - Troubles de la sécrétion plaquettaire

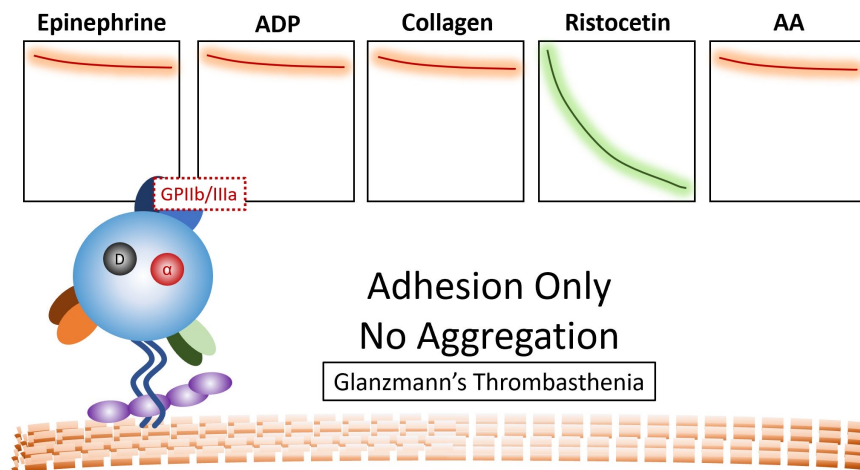
TROUBLES DE LA FONCTION PLAQUETTAIRE

- Syndrome de Bernard-Soulier
 - Anomalie de la GP1b plaquettaire
 - Anomalies de laboratoire
 - Macrothrombocytopénie
 - Perte d'agrégation à la ristocétine **haute dose** (ne pas confondre avec l'agrégation à faible dose associée à la MvW type 2B)
 - Cytométrie de flux plaquettaire (peu disponible ici)
 - Autosomal récessive, test génétique
 - Traitements
 - Transfusion plaquettaire
 - Acide tranéxamique
 - Rôle limité du DDAVP
 - Éviter l'anesthésie neuraxial



TROUBLES DE LA FONCTION PLAQUETTAIRE

- Thrombasthénie de Glanzmann
 - Anomalie de l'intégrine α IIb β III
 - Anomalie de laboratoire
 - Perte d'agrégation avec tous les agents **SAUF** la ristocétine haute dose
 - Cytométrie de flux plaquettaire (CD41= α II, CD61= β III)
 - Autosomal récessive, test génétique
 - Traitements
 - Transfusion plaquettaire, risque d'allo-immunisation
 - Facteur rVIIa pour augmenter la génération de thrombine au site du clou plaquettaire
 - ❖ 90-120 μ g/kg q 2 H pour le maintien de l'hémostase
 - DDAVP n'a aucune place dans la thérapie
 - Éviter l'anesthésie neuraxial



TROUBLES DE LA FONCTION PLAQUETTAIRE

- Trouble de sécrétion plaquettaire
 - Anomalies non spécifiques
 - signal intracellulaire anormal
 - défaut récepteur ADP
 - baisse de sécrétion des granules plaquettaires
 - déficience des granules α = *Grey platelet syndrom*
 - déficience en granules denses = *pool storage disease*
 - Diagnostic basé sur les tests de fonction plaquettaire comme l'agrégation et les tests de relâche d'ATP.
 - Quelques diagnostics sur microscopie électronique

TROUBLES DE LA FONCTION PLAQUETTAIRE

Table 2 Likelihood of an inherited or acquired platelet disorder, based on percentage MA results below RI with single agonists, or the complete LTA panel

	Odds ratio (95% CI) for detecting platelet function disorder	
	Inherited platelet disorder	Acquired platelet disorder
2.5 μM ADP	5.9 (1.1–31.3)	5.2 (0.4–62)*
5.0 μM ADP	12 (1.3–104)	10 (0.6–179)*
1.25 $\mu\text{g mL}^{-1}$ collagen	27 (6.0–125)	19 (2.8–133)
5.0 $\mu\text{g mL}^{-1}$ collagen	10 (2.0–49)	19 (2.8–133)
6 μM epinephrine	12 (1.3–104)	10 (0.6–179)*
100 μM epinephrine	6.8 (0.7–70)*	10 (0.6–179)*
1 μM thromboxane analogue U46619	30 (3.8–241)	10 (0.6–179)*
1.6 mM arachidonic acid	19 (4.0–86)	30 (8.9–104)
1.25 mg mL^{-1} ristocetin	11 (0.5–235.8)*	30 (1.1–787)
All agonists combined		
Only one agonist abnormality	2.3 (0.7–7.5)*	0.6 (0.0–11.1)*
One or more abnormalities	11 (9.2–557)	3.6 (0.8–16)*
Two or more abnormalities	78 (10.6–605)	39 (3.6–419)
Two or more abnormalities, with different types of agonists	72 (9.2–557)	39 (3.6–419)

Data from first LTA tests with all nine components of the LTA panel for individuals with platelet disorders (49 inherited, 11 acquired) and healthy controls ($n = 105$) were evaluated.

*Odds ratios that are not significant.

Table 3 Likelihood of a Bleeding Disorder or an Inherited Platelet Function Disorder Based on Abnormal Adenosine Triphosphate Release With One or More Agonists*

Agonist	Bleeding Disorder	Inherited Platelet Function Disorder
Thrombin, 1 U/mL	15 (3-68)	41 (9-195)
Collagen, 1.25 $\mu\text{g/mL}$	14 (2-113)	29 (4-236)
Collagen, 5.0 $\mu\text{g/mL}$	31 (4-236)	84 (10-670)
Arachidonic acid, 1.6 mmol/L	19 (2-150)	48 (6-383)
Epinephrine, 6 $\mu\text{mol/L}$	48 (6-368)	133 (16-1,069)
Epinephrine, 100 $\mu\text{mol/L}$	23 (3-176)	48 (6-383)
U46619, 1 $\mu\text{mol/L}$	19 (2-150)	48 (6-383)
All agonists combined		
1 agonist abnormality	4 (1-14)	23 (4-127)
≥ 1 abnormalities	15 (6-40)	128 (30-545)
≥ 2 abnormalities	58 (8-439)	263 (31-2,195)
≥ 2 different agonists	43 (6-325)	150 (19-1,214)

Table 4 Likelihood of an Inherited Platelet Function Disorder Based on Abnormal ATP Release*

Type of ATP Release Abnormality	Normal LTA Results	Abnormal LTA Results
With only 1 agonist	14 (2-121)	36 (3-403) [†]
With ≥ 1 agonists	105 (20-565)	101 (11-907) [†]
With ≥ 2 agonists	300 (31-2,866)	263 (21-3,270)
With ≥ 2 different types of agonists	225 (24-2,066)	150 (13-1,672)

JTH 2009;7;676-684

Am J Clin Pathol
2011;136:350-358

UDS Université de Sherbrooke

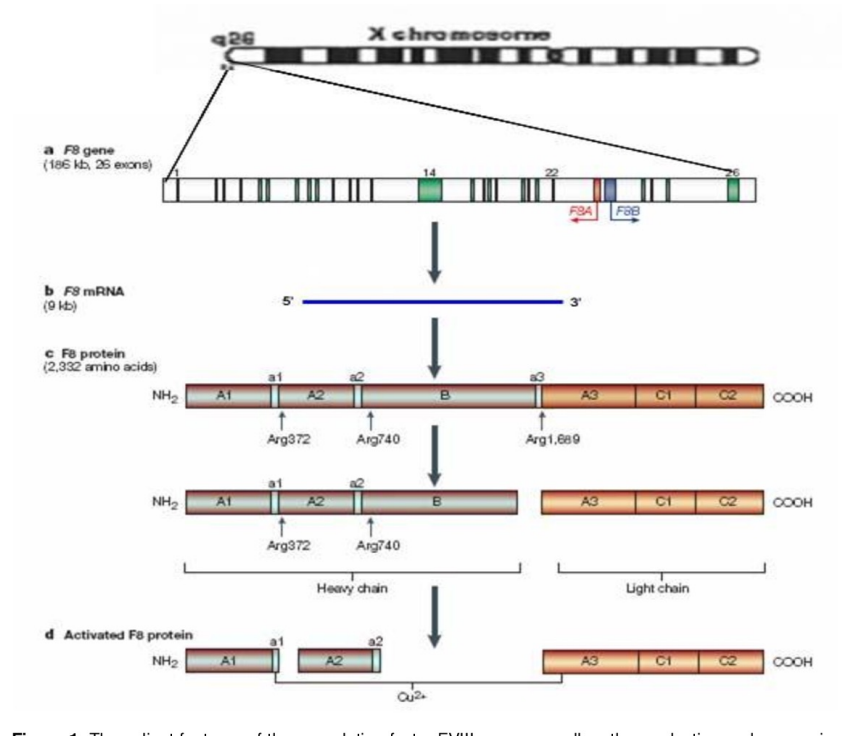
TROUBLES DE LA FONCTION PLAQUETTAIRE

- Traitements
 - DDAVP : mécanisme mal compris
 - Cyclokapron : particulièrement utile lors que la fibrinolyse est augmentée
 - Transfusion plaquettaire en 2^e intention
 - Anesthésie neuraxial : centre dépendant, sur des recommandations mal étudiées
 - ❖ Rachis préférée à l'épidurale
 - ❖ Transfusion plaquettaire pré-intervention parfois suggérée
 - ❖ DDAVP pré-anesthésie, certains centre vont évaluer le PFA-100 auparavant

HÉMOPHILIE A SÉVÈRE : NOTIONS DE BASE

- La mutation la plus fréquente : inversion de l'intron 22
- 1/3 des mutations sont spontanées
- Généralement risque d'un inhibiteur du FVIII est de 30 % après exposition au facteur VIII exogène
- FVIII codé sur le chromosome X
- Sévérité
 - Sévère <1 %
 - Modérée 1-5 %
 - Légère > 5 %

FVIII



- Facteur VIII
 - 26 exons, 186 kb, 2332 acides aminés
 - Sites de clivage accessibles à la protéine C activée sur les résidus 336 et 562

HÉMOPHILIE A (HA) SÉVÈRE

- Étude importante : Sippet

ORIGINAL ARTICLE

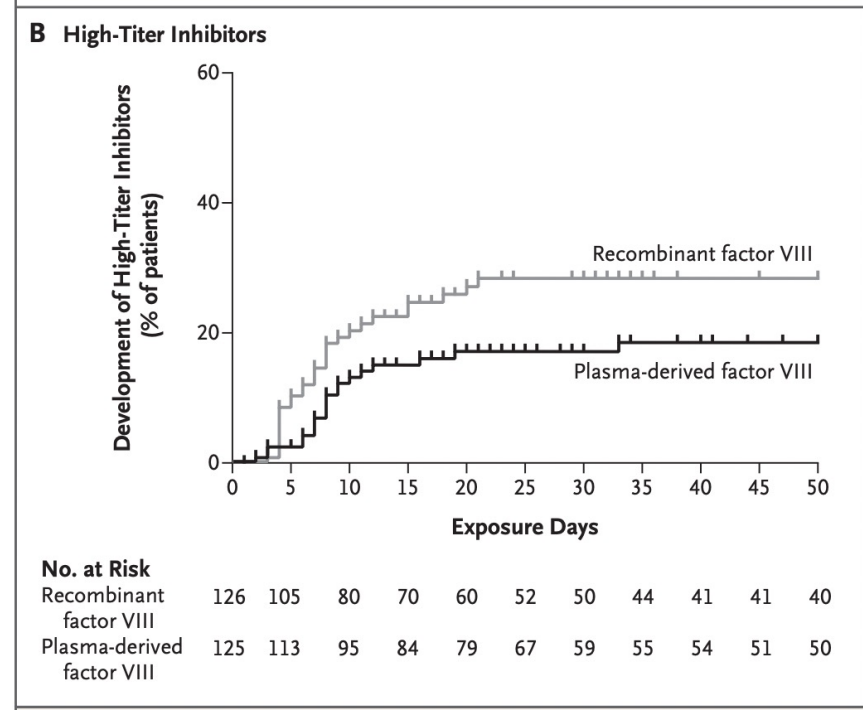
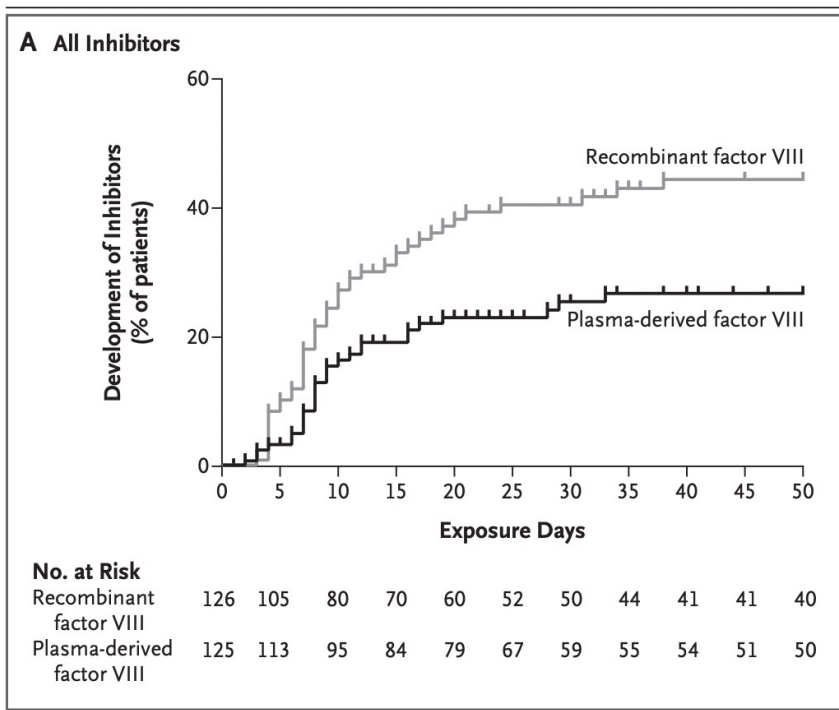
A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A

F. Peyvandi, P.M. Mannucci, I. Garagiola, A. El-Beshlawy, M. Elalfy, V. Ramanan, P. Eshghi, S. Hanagavadi, R. Varadarajan, M. Karimi, M.V. Manglani, C. Ross, G. Young, T. Seth, S. Apte, D.M. Nayak, E. Santagostino, M.E. Mancuso, A.C. Sandoval Gonzalez, J.N. Mahlangu, S. Bonanad Boix, M. Cerqueira, N.P. Ewing, C. Male, T. Owaidah, V. Soto Arellano, N.L. Kobrinsky, S. Majumdar, R. Perez Garrido, A. Sachdeva, M. Simpson, M. Thomas, E. Zanon, B. Antmen, K. Kavakli, M.J. Manco-Johnson, M. Martinez, E. Marzouka, M.G. Mazzucconi, D. Neme, A. Palomo Bravo, R. Paredes Aguilera, A. Prezotti, K. Schmitt, B.M. Wicklund, B. Zulfikar, and F.R. Rosendaal

NEJM 2016;374(21):2054-2064

- Étude majeure sur l'utilisation des types de produit sanguin entre les dérivés plasmatiques humains et les concentrés recombinants
- Au Québec, utilisation extensive de produits plasmatiques humains depuis plusieurs années
 - Paradoxe : moins d'inhibiteur

HÉMOPHILIE A SÉVÈRE

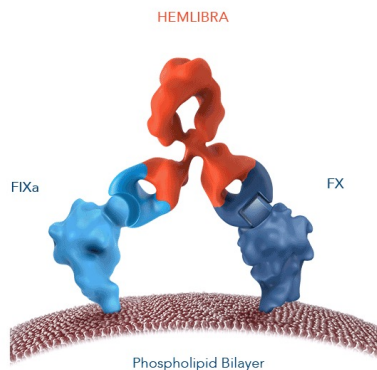


HÉMOPHILIE A SÉVÈRE

- Étude qui conforte dans l'utilisation de concentrés de FVIII dérivés de plasma humain
- Risque nettement diminué d'inhibiteur du FVIII
 - Conséquence majeure médicale
 - Cout exorbitant évité
 - Utilisation d'agents de contournement évitée
 - Surmédicalisation d'une clientèle jeune

HÉMOPHILIE A SÉVÈRE

- 3 autres études majeures qui ont changé profondément la pratique !
 - HAVEN 1 : adulte avec inhibiteur
 - HAVEN 2 : enfant avec inhibiteur
 - HAVEN 3 : adulte sans inhibiteur
- Utilisation de l'emicizumab comme prophylaxie en sous-cutané



- Anticorps bispécifique liant FIX au FX sans le FVIII
- Transforme globalement une hémophilie sévère en hémophilie légère
- Récemment accepté au Québec chez les HA sévères sans inhibiteur

<https://www.hemlibra-hcp.com/about/how-hemlibra-works.html>

HAVEN 3 : PATIENTS SANS INHIBITEUR

Table 2. Treated Bleeding Events in Participants Receiving Emicizumab Prophylaxis (Group D), as Compared with Events in the Same Participants during Prophylactic Factor VIII Treatment Previously in the Noninterventional Study.*

Variable	Group D in Current Trial: Emicizumab Prophylaxis (N=48)	Noninterventional Study: Factor VIII Prophylaxis (N=48)
Median duration of efficacy period (range) — wk [†]	33.7 (20.1–48.6)	30.1 (5.0–45.1)
Annualized rate of bleeding events, model-based (95% CI) [‡]	1.5 (1.0–2.3)	4.8 (3.2–7.1)
Rate ratio vs. control (95% CI)	0.32 (0.20–0.51)	—
Percent difference vs. control	–68 [§]	—
Median annualized rate of bleeding events (IQR)	0.0 (0.0–2.1)	1.8 (0.0–7.6)
Percent of participants with 0 bleeding events (95% CI)	54 (39–69)	40 (26–55)
Percent of participants with 0–3 bleeding events (95% CI)	92 (80–98)	73 (58–85)

NEJM 2018 379(9):811-822

HÉMOPHILIE A SÉVÈRE

- Risque de la molécule
 - Pas anticorps anti-FVIII
 - Pas d'anticorps anti-emicizumab
 - Injection sous-cutanée : évite les PAC et les ponctions veineuses par le patient
- Alerte importante
 - Utilisation de FEIBA (concentrés prothrombiniques activés) pour le traitement de saignement chez HA sévère avec inhibiteur associée avec des microangiopathies et thromboses mortelles
 - rFVII a recommandé dans ce cas

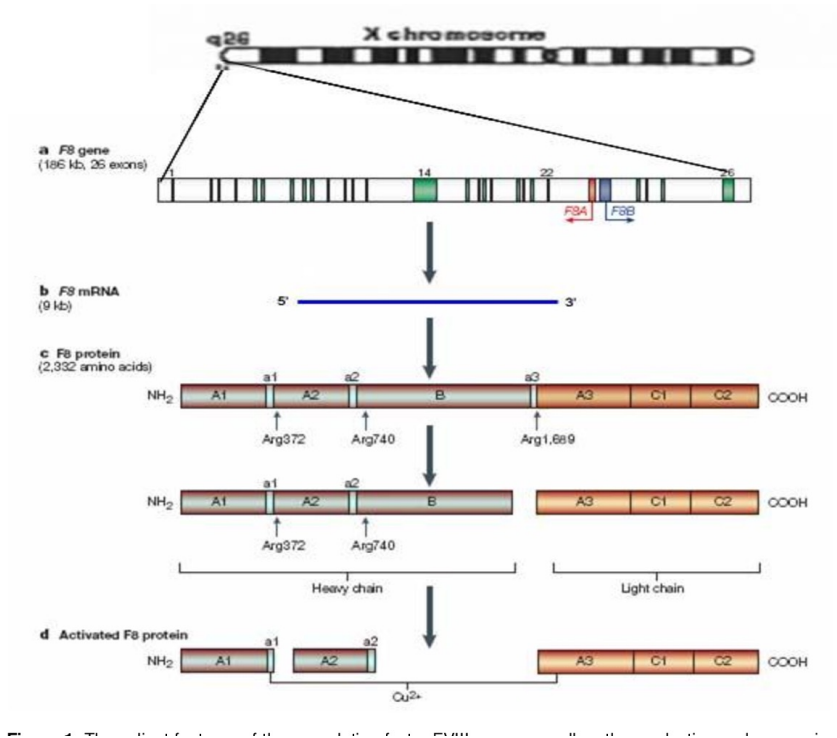
HÉMOPHILIE A SÉVÈRE

- Forte baisse d'utilisation des concentrés de facteur VIII et d'agents de contournement
- Suivons l'observance thérapeutique dans les prochains mois
 - Via CBDR (*Canadian Bleeding Disorder Registry*)

HÉMOPHILIE B SÉVÈRE : NOTIONS DE BASE

- Généralement risque d'un inhibiteur du FIX plus faible que le facteur VIII
- Saignement moins fréquent qu'en hémophilie A
- FIX codé sur le chromosome X
- Sévérité
 - Sévère <1 %
 - Modérée 1-5 %
 - Légère > 5 %

FIX



- Facteur IX
 - 8 exons, 17,2 kb
 - Plus facilement transportable en particules virales (adénovirus)


HÉMOPHILIE B SÉVÈRE

- Mention rapide : thérapie génique (verbrinacogene setparvovec)

Phase 1–2 Trial of AAVS3 Gene Therapy in Patients with Hemophilia B

Pratima Chowdary, M.D., Susan Shapiro, Ph.D., Mike Makris, M.D., Gillian Evans, M.B., Ch.B., Sara Boyce, M.D., Kate Talks, M.D., Gerard Dolan, M.D., Ulrike Reiss, M.D., Mark Phillips, M.Sc., Anne Riddell, M.Sc., Maria R. Peralta, M.D., Michelle Quaye, B.Sc., [et al.](#)

- Sur 10 patients
 - 5 avec taux > 0,5 IU/mL
 - 3 entre 0,23-0,24 IU/mL
- Risques
 - Transaminite
 - Immunossuppression : pour augmenter l'infection virale et augmenter entrée du matériel génétique aux cellules hépatiques
 - Thrombose sur réponse excessive décrite

- 
- Étude bientôt disponible au Children pour les hémophiles B sévère
 - PI : Dre Margaret Warner

MESSAGES CLÉS

- Maladie de von Willebrand
 - Diagnostic parfois difficile, beaucoup de facteurs confondants
 - Certains patients avec niveaux de FvW présentent plus un risque de saignement qu'une maladie (changement de paradigme)
 - Plusieurs options thérapeutiques
- Approche des troubles de l'hémostase et grossesse
 - Excellentes lignes directrices disponibles et facilement accessibles pour émettre des recommandations claires
- FVIII
 - Révolution avec l'emicizumab !
- FIX
 - Thérapie génique accessible en étude clinique

QUESTIONS ET RÉPONSES

**MERCI DE L'INVITATION ET
BONNE FIN DE CONGRÈS**