

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 02 décembre 2022
Par M. Pierre LEMAITRE**

**IMPACTS, ENJEUX ET PERSPECTIVES D'UNE THERAPIE INNOVANTE :
EMICIZUMAB, 5 ANS APRES SON AMM**

Membres du jury :

Président / Conseiller de thèse : Professeur DUPONT Annabelle, PU-PH, Laboratoire d'Hématologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseurs :

Docteur JEANPIERRE Emmanuelle, Praticien hospitalier, Laboratoire d'Hémostase, CHU de Lille

Docteur FRANCO Sara, Evalueur pharmacovigilance, Agence Nationale de Sécurité du Médicament

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

1. Civ.	2. Nom	3. Prénom	4. Service d'enseignement	5. Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A ma présidente et conseillère de thèse, Mme le Professeur DUPONT,

Merci de me faire l'honneur de bien vouloir présider cette thèse et pour avoir accepté de la diriger. Je vous remercie de m'avoir soutenu dès le début avec enthousiasme dans ma démarche et vous suis très reconnaissant pour votre investissement et vos précieux conseils.

A mes assesseurs, Mme le Docteur JEANPIERRE et Mme le Docteur FRANCO,

Merci pour votre disponibilité, votre participation en tant que jury ainsi que pour votre intérêt pour le sujet de ma thèse. Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

A mes parents,

Merci pour votre écoute et votre soutien indéfectible. Merci de m'avoir encouragé depuis le début à être curieux de tout et de m'avoir éveillé à la science. A poursuivre le plus loin possible sans perdre les pieds sur terre.

A Thibault, Marion, Fanny et toute ma famille,

Merci d'être là, de m'avoir aidé à me construire et permis d'être celui que je suis aujourd'hui.

A la famille FERRI-LAUNAY, Joël, Marie-Laure, Romain, Zoé, Paulette et Bernard,

Merci pour vos encouragements et conseils que ce soit pour la thèse ou le reste. Vous n'avez pas perdu espoir que je soutienne cette thèse un jour.

A Robin,

Merci de m'avoir accompagné et motivé toutes ces soirées pour écrire cette thèse, ainsi que pour tous les bons moments passés ensemble depuis le lycée.

A Aurore, Fabien L, Fabien S, Marine, les cousins,

Merci pour votre amitié, votre présence, pour toutes les soirées et vacances passées ensemble.

A mes amis de pharma, Arnaud, Arthur, Augustine, Bettina, Cédric, Charlotte, Chloé, Clément, Clotilde, Estelle, Fabien, Florian, Guillaume, Guilhem, Mitch, Olivier B, Olivier L, Tom, Victor et tous les autres,

Merci pour votre aide et votre bonne humeur à la fac, pendant les révisions et lors des soirées de préparation de la Revue.

A Marion,

Merci pour tout

Table des matières

Introduction	16
1 L'hémophilie A	17
1.1 Cause génétique et rôle du facteur VIII dans la coagulation	17
1.2 Cliniques	19
1.2.1 Classification de la sévérité	19
1.2.2 Hématomes	20
1.2.3 Hémarthrose et arthropathie hémophilique	20
1.2.4 Qualité de vie	22
1.3 Diagnostic biologique	22
1.4 Traitements avant emicizumab	23
1.4.1 Desmopressine	23
1.4.2 Facteurs VIII substitutifs	24
1.4.3 Cas des patients avec inhibiteurs	25
1.4.4 Agents by passant	27
2 Emicizumab	27
2.1 Mécanisme d'action et pharmacodynamie	28
2.2 Posologie et pharmacocinétique	30
2.3 Développement d'emicizumab	33
2.3.1 Développement clinique en phases précoce	34
2.3.2 Essai clinique de phase 3	34
2.3.2.1 HAVEN 1 : Etude réalisée chez des hémophiles A avec inhibiteurs et âgés de 12 ans ou plus	34
2.3.2.2 HAVEN 2 : Etude chez les hémophiles A avec inhibiteurs en population pédiatrique	36
2.3.2.3 HAVEN 3 : Etude chez les hémophiles A sévères sans inhibiteur	36
2.3.2.4 HAVEN 4 : Evaluation d'un traitement prophylactique mensuel	38
2.3.2.5 HAVEN 5 : Etude chez des patients hémophiles A d'Asie-Pacifique	38
2.3.3 Autres essais cliniques industriel en cours	38
2.4 Efficacité	39
2.5 Qualité de vie	42
2.6 Profil de sécurité	43
2.7 COVID-19	48
2.8 Anticorps anti-emicizumab	50
2.9 Impact sur le bilan biologique	52
2.10 Précautions d'emploi et contre-indication	54

2.11	Pharmaco-économie	55
2.12	Impact sur la prise en charge médicale	58
3	Les questions et perspectives	59
3.1	Développement chez les hémophiles mineurs et modérés	59
3.2	Le cas des femmes conductrices normalisées par emicizumab	60
3.3	Emicizumab et induction de la tolérance immune	61
3.4	Quand démarrer l'emicizumab en pédiatrie	63
3.5	Synergie optimale entre l'emicizumab et les agents by-passant	68
3.5.1	Saignement mineur	70
3.5.2	Saignement majeur	70
3.5.3	Intervention chirurgicale ou geste invasif mineur	71
3.5.4	Intervention chirurgicale ou geste invasif majeur	72
3.6	Effets indésirables tardifs	73
3.7	Emicizumab et hémophilie acquise	74
3.8	Emicizumab et maladie de Willebrand	76
CONCLUSION		78

ABREVIATION

ABP : Agent by-passant

ADA : Anti-Drug Anticorps

CCPa : Concentrés de Complexe Prothrombique activé

COVID-19 : Coronavirus SARS-CoV-2

ET : Evènement Thrombotique

EI : Evènement Indésirable

FVW : Facteur Von Willebrand

FVIII : Facteur VIII

FVIII:c : Activité coagulante du facteur VIII

FIXa : Facteur IX activé

HA : Hémophilie A

HAA : Hémophilie A Acquise

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

ISTH : International Society of Thrombosis and Hemostasis

ITI : Induction de la Tolérance Immune

IV : Intra-Veineux

MAT : Microangiopathie Thrombotique

rFVII : Facteur VII activé recombinant

RSI : Réaction au Site d'Injection

SC : Sous-Cutané

TAS : Taux Annualisé de Saignement

TCA : Temps de Céphaline Activé

Introduction

L'hémophilie A est une maladie hémorragique héréditaire due à l'absence ou au déficit en facteur VIII (FVIII) ou facteur anti-hémophilique A, protéine essentielle à la coagulation du sang. La coagulation est un processus en cascade qui met en jeu plusieurs protéines que l'on trouve essentiellement dans le sang et appelées facteurs de la coagulation. Le déficit partiel ou complet en FVIII, qu'il soit quantitatif ou qualitatif, perturbe la formation du caillot sanguin en cas de plaie ou de traumatisme ce qui empêche l'arrêt du saignement.

La transmission de l'hémophilie est récessive liée à l'X. La population atteinte est donc majoritairement masculine tandis que les femmes sont conductrices bien qu'elles puissent parfois aussi présenter une symptomatologie hémorragique en cas de déficit en FVIII. L'incidence de la maladie est estimée entre 1/5 000 et 1/30 000 naissances de garçons et la prévalence d'environ 400 000 individus répartis de façon similaire dans le monde (1). Les signes cliniques principaux de l'hémophilie A sont les suivants : ecchymoses faciles, saignements prolongés après un traumatisme ou une intervention chirurgicale, saignements spontanés dans les articulations avec, pour les formes sévères, le risque d'une arthropathie chronique et d'hémorragie intracrânienne. La gravité de la maladie est en corrélation approximative avec le niveau endogène résiduel d'activité du FVIII. Jusqu'à l'arrivée de l'emicizumab sur le marché en 2018, le traitement reposait essentiellement sur l'utilisation de concentrés de FVIII de remplacement administrés par voie intraveineuse (IV) soit en curatif, soit en prophylaxie. Ces traitements peuvent être responsables du développement d'un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII de remplacement (anticorps anti-facteur VIII) qui l'empêche de fonctionner normalement et donc de prévenir ou d'arrêter le saignement. L'apparition de cet inhibiteur anti-FVIII est une complication majeure de l'hémophilie A chez les patients sévèrement touchés et est un facteur de mauvais pronostic (2).

La substance active d'HEMLIBRA®, l'emicizumab, appartient à la classe des anticorps monoclonaux. Cet anticorps monoclonal assure la fonction du facteur VIII en permettant le rapprochement de 2 facteurs de la coagulation (le facteur IX activé et le facteur X). L'emicizumab ayant une structure différente de celle du facteur VIII, il a l'avantage de ne pas être reconnu par les anticorps anti-facteur VIII et donc maintenir la cascade de la coagulation malgré la présence d'inhibiteurs. Ce médicament prévient les saignements

et réduit les épisodes hémorragiques chez les personnes atteintes d'hémophilie A (traitement prophylactique) mais ne permet pas le traitement en aigu en cas de survenue d'un saignement.

L'objectif de cette thèse est de faire une synthèse de la balance bénéfice risque de ce médicament 5 ans après sa mise sur le marché en janvier 2018, de discuter de son impact dans la stratégie thérapeutique du patient hémophile, de faire l'état des lieux des recommandations et consensus existants et discuter les interrogations qui subsistent.

1 L'hémophilie A

1.1 Cause génétique et rôle du facteur VIII dans la coagulation

Le facteur anti-hémophilique A, est une protéine de 2 332 acides aminés dont le gène est localisé sur le chromosome X (Xq28) et dont la synthèse est essentiellement d'origine hépatique, probablement au niveau des cellules endothéliales (3).

Au cours de la cascade de coagulation, le FVIII est activé par la thrombine et a pour rôle de structurer la liaison entre le site protéolytique du FIXa et son substrat le FX, ce qui permet la constitution du complexe tenase (Figure 1). Ce complexe tenase induit ensuite l'amplification de l'activation du FX en FXa et la production de thrombine. Le FVIII ne porte donc pas d'activité enzymatique mais est un co-facteur au sein du complexe tenase permettant l'action catalytique du FIXa sur le FX (1).

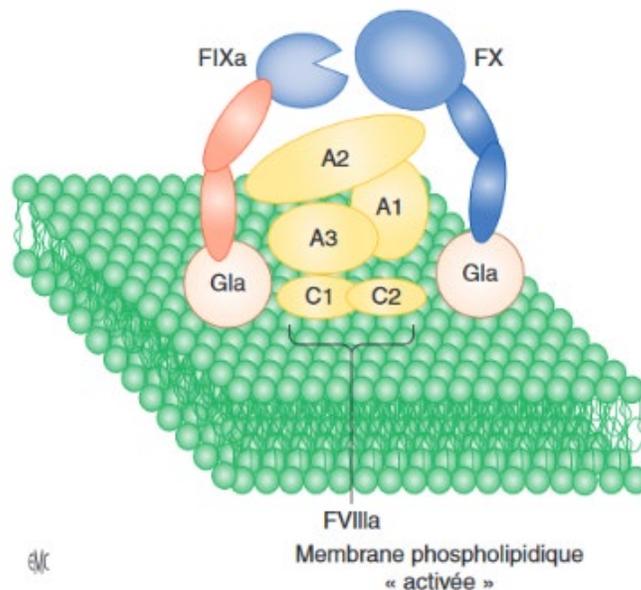


Figure 1: Liaison par le FVIIIa des sites protéolytiques des FIXa et FX pour former le complexe tenase (1)

L'hémophilie A est le plus souvent causée par une anomalie moléculaire dans le gène *F8* situé dans la région Xq28 du chromosome X. Elle survient presque exclusivement chez les hommes ayant une copie défectueuse du gène concerné sur leur chromosome X. Le variant pathogène le plus courant dans la déficience sévère en FVIII est une inversion intrachromosomique de l'intron 22 résultant d'une recombinaison homologe dans les cellules germinales mâles (grand-père maternel). De par sa transmission du chromosome Y normal à tous ses fils et du chromosome X anormal à toutes ses filles, seules les filles d'un patient atteint seront conductrices de la maladie et pourront donc la transmettre. Ainsi la progéniture d'une femme qui est porteuse d'une anomalie moléculaire dans le gène du *F8* aura 50 % de chances de recevoir un gène *F8* muté ; l'hémophilie A sera transmise à la moitié des enfants de sexe masculin et la moitié des enfants de sexe féminin seront porteurs (Figure 2).

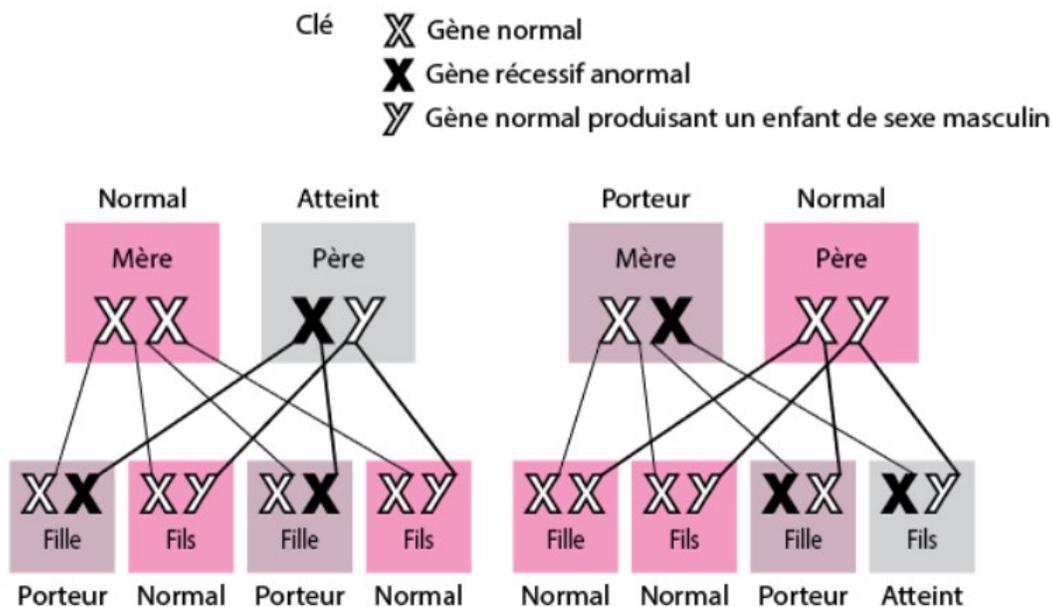


Figure 2: Schéma de transmission génétique d'une maladie récessive liée à l'X (4)

Environ 10 % des femmes conductrices de l'hémophilie A ont une activité du FVIII inférieure à 35 % et peuvent présenter des symptômes de saignement semblables à ceux observés chez les hommes atteints d'hémophilie A légère. Dans de rares cas, les femmes peuvent présenter des symptômes hémorragiques plus graves nécessitant un traitement, elles peuvent également développer des inhibiteurs du FVIII. Environ 30 % des patients atteints d'hémophilie A n'ont pas d'antécédents familiaux de la maladie ; ces cas résultent de mutations spontanées du gène *F8* ou d'antécédents familiaux méconnus (1).

1.2 Cliniques

1.2.1 Classification de la sévérité

L'hémophilie A est une maladie hémorragique dont la gravité est essentiellement définie par le niveau d'activité plasmatique résiduelle du FVIII. On distingue ainsi trois formes de sévérité de la maladie (5) :

- Sévère : <1 % (ou IU/dl) du taux normal
- Modérée : 1 à 5 % (ou IU/dL) du taux normal
- Mineure : 5 à 40 % (ou IU/dL) du taux normal

La valeur normale en FVIII correspondant à un taux compris entre 50 et 150 % soit en moyenne de 100 % ou 100 UI/dL (Tableau I) (5).

Tableau I : Classification de la sévérité de l'hémophilie selon l'activité du facteur VIII (Scientific and Standardization Committee de l'ISTH)

Classification	Sévère	Modérée	Mineure
FVIII (% normale)	< 1 %	1 à 5 %	> 5 - < 40 %
Nombre d'évènements hémorragiques par an	24 à 48	4 à 6	Variable
Cause des saignements	Spontanés	Traumatismes mineurs	Traumatismes majeurs ou chirurgie

Dans la majorité des cas, le taux de facteur VIII est corrélé à la gravité des manifestations cliniques de la maladie chez les patients. Etant directement lié à la capacité d'un patient à coaguler, un déficit sévère en FVIII se traduit souvent par des saignements spontanés sans qu'aucune cause ne soit identifiable. A l'inverse, un patient présentant un déficit mineur en FVIII ne présentera généralement de saignement qu'en cas de traumatisme important. Ainsi la fréquence des hémorragies mais également leur gravité, sont liées au taux de facteur VIII circulant.

La majorité des personnes atteintes d'hémophilie A présentent une forme modérée (15-20 %) ou sévère (45 %) (6), entraînant de fréquents événements hémorragiques avec comme séquelles des complications musculosquelettiques (arthropathie hémophilique), des déficits fonctionnels locaux, des troubles neurocognitifs, voire le décès. Bien que la classification soit basée sur le taux de FVIII et que l'on observe souvent une corrélation avec les manifestations cliniques (70%), il existe une hétérogénéité phénotypique de sorte que certains patients atteints d'hémophilie mineure ou modérée (30 %) présentent un phénotype hémorragique sévère nécessitant un traitement prophylactique (7). Par conséquent, la valeur prédictive des taux résiduels de FVIII pour définir la gravité de l'hémophilie est aujourd'hui remise en question et la gestion des patients appartenant aux catégories « hémophilie légère » et « hémophilie modérée » ne semble plus généralisable. Une publication de l'ISTH (International Society of Thrombosis and Hemostasis) ou Société internationale de thrombose et d'hémostase recommande désormais l'élaboration de critères pour une " hémophilie cliniquement sévère " qui guideraient les stratégies de traitement pour chaque individu (8). Ainsi à ce jour, aucun critère unique n'est établi pour définir une prise en charge et la décision de débiter une prophylaxie reste du ressort du médecin traitant sur la base du tableau clinique complet.

1.2.2 Hématomes

Les patients atteints d'hémophilie A présentent des saignements en raison d'une activité réduite du FVIII et par conséquent d'une formation inefficace du complexe tenase intrinsèque. Les hématomes musculaires sont la manifestation hémorragique la plus fréquente de l'hémophilie. Leur niveau de gravité dépend de la taille ou de la localisation de l'hématome, certains pouvant engager le pronostic vital du patient : système nerveux central, cou, plancher buccal, axe vasculonerveux etc. La prise en charge de ces hématomes de grande taille ou localisés sur une zone à risque est une urgence thérapeutique malgré un délai inévitable pour résorber l'hématome (2). Ces saignements musculaires peuvent être difficiles à diagnostiquer et nécessitent l'appui de l'imagerie médicale. Cliniquement, ils sont généralement associés à une douleur, un gonflement et une perte locomotrice temporaire (9).

1.2.3 Hémarthrose et arthropathie hémophilique

Les hémorragies articulaires ou hémarthroses sont une des caractéristiques de l'hémophilie A, touchant principalement les grosses articulations synoviales comme les

genoux, les chevilles et les coudes. Elles peuvent survenir après un traumatisme minime voire même être spontanées chez les patients sévèrement atteints.

Lorsqu'un patient a une hémorragie articulaire aiguë, il présente généralement les symptômes suivants : douleur, gonflement, chaleur sur l'articulation et diminution de l'amplitude des mouvements ou perte de fonction. Chez les nourrissons et les jeunes enfants, la réticence à utiliser un membre peut être le signe d'un saignement intra-articulaire ou intramusculaire. Chez les patients atteints d'arthropathie avancée, il peut être difficile de distinguer l'arthrite liée à la douleur de celle associée à un saignement aigu. La résolution rapide de la douleur après la perfusion de concentrés de facteurs (typique d'une hémarthrose aiguë) ou après une période de repos (typique d'une arthrite chronique) peut permettre de faire cette distinction.

Les premiers saignements articulaires apparaissent vers l'âge de 18-20 mois et sont alors traités par des concentrés de FVIII (10). Les hémarthroses répétées sur une même articulation dite « cible » provoquent une inflammation et une dégénérescence synoviale conduisant à une arthropathie chronique, complication courante et majeure chez ces patients, plus communément appelée arthropathie hémophilique (1). Une articulation est dite « cible » lorsqu'au moins 3 saignements sont survenus au niveau d'une même articulation sur une période de 6 mois (9). Le stade final de l'arthropathie est la déformation osseuse, la douleur, l'atrophie musculaire et le handicap locomoteur conduisant à une impotence importante. Cette forme clinique incite le médecin à évaluer régulièrement le retentissement fonctionnel de la maladie et l'efficacité du traitement prophylactique.

Bien que les patients atteints d'une maladie légère ou modérée présentent généralement moins de saignements articulaires, l'arthropathie hémophilique avec la morbidité qui lui est associée est observée chez environ 30 % des patients non sévères. Une enquête nationale menée aux Pays-Bas auprès de 1066 patients atteints d'hémophilie A a montré que 43% des patients atteints d'hémophilie modérée présentaient des lésions articulaires, dont 32% présentaient des sites multiples d'atteinte articulaire. Sur 470 patients atteints d'une maladie légère, 11 % ont eu besoin d'aides orthopédiques telles que des béquilles et des cannes et 7 % des patients ont signalé des douleurs articulaires chroniques. Ces données suggèrent que l'arthropathie,

bien que moins fréquente, est également handicapante pour les patients atteints d'une forme légère de l'hémophilie souffrant d'hémarthrose chronique (6).

1.2.4 Qualité de vie

La gestion de l'hémophilie au quotidien a un impact considérable sur la qualité de vie des patients. L'administration fréquente de concentrés de facteurs recombinants, jusqu'à 2 à 3 fois par semaine perturbe non seulement la vie quotidienne, mais entraîne des lésions et des cicatrices au niveau des veines, pouvant être responsable d'une mauvaise observance. La prophylaxie nécessite une planification préalable, en particulier pour les personnes qui participent à des activités à haut risque de chocs comme les sports de contact, ce qui limite les activités auxquelles elles prennent part. Enfin, malgré une prophylaxie adéquate, des séquelles à long terme telles que l'arthropathie articulaire surviennent toujours, représentant une source importante de morbidité et de réduction de la qualité de vie.

Pour les jeunes enfants, un dispositif d'accès veineux central est souvent nécessaire avec ses propres risques et complications. Le protocole de soin est lourd ce qui induit beaucoup d'anxiété pour les plus jeunes. Pour les enfants plus âgés et les adolescents, le protocole demande du temps et de l'assiduité, ce qui diminue l'adhésion.

La maladie a donc un impact important sur la qualité de vie mais aussi sur la vie sociale du patient et de son entourage, que ce soit du fait de la planification familiale au protocole de soins compliquant toute activité ou à la capacité à se rendre au travail ou à l'école. A long terme, cela peut se traduire par un isolement social et une perte de chance sur le plan professionnel, à la fois du patient mais aussi des parents (11).

1.3 Diagnostic biologique

Dans la majorité des cas, le dépistage de la maladie se fait peu après la naissance car il y a des antécédents familiaux connus. Néanmoins, l'absence d'antécédents n'exclut pas le risque d'hémophilie puisqu'il existe un taux élevé de mutations spontanées dans le gène *F8* et, par conséquent, environ 30 % des patients hémophiles sévère seront diagnostiqués vers l'âge de 15 mois avec l'apparition de troubles de l'hémostase (10).

Le diagnostic biologique de l'hémophilie A repose sur le dosage de l'activité fonctionnelle du FVIII faisant suite à des signes cliniques évocateurs chez un patient et

d'un allongement du temps de céphaline activé (TCA). Un taux inférieur à 40 % (UI/dL) de FVIII définit l'hémophilie A.

Pour cela, 2 techniques existent :

- Méthode chronométrique : mesure du temps de coagulation du plasma après un mélange avec un plasma déficient en FVIII mais contenant tous les autres facteurs de la coagulation en excès. Les résultats du dosage du facteur sont rendus en fonction des temps obtenus par rapport à une gamme d'étalonnage.
- Méthode chromogénique : cette technique comporte 2 étapes, une première d'incubation du FVIII qui s'active en présence de thrombine en excès et qui transforme le FX en FXa en présence du FIXa, de phospholipides anioniques et de calcium. La deuxième étape consiste à ajouter un substrat chromogène spécifique du FXa. La densité optique obtenue est proportionnelle à l'activité du FXa elle-même proportionnelle à l'activité du FVIII (2).

Ces 2 techniques de dosage du FVIII sont très différentes et complémentaires. La méthode chronométrique est la plus répandue dans les laboratoires de Biologie Médicale en France mais peut, dans certains cas, surexprimer le taux de FVIII résiduel. La méthode chromogénique est donc plus adaptée pour distinguer le phénotype des patients hémophiles modérés ou mineurs. Au moment du diagnostic de l'hémophilie A, il est donc intéressant de disposer de ces 2 méthodes de dosage du FVIII. Le dosage immunologique du FVIII est également réalisable mais peu utilisé en pratique.

Quel que soit le degré de sévérité de l'hémophilie, le diagnostic phénotypique doit être complété par une analyse génétique afin d'optimiser la prise en charge à long terme du patient (conseil génétique, diagnostic des femmes conductrices d'hémophilie, diagnostic prénatal, évaluation du risque de développement d'un inhibiteur).

1.4 Traitements avant emicizumab

1.4.1 Desmopressine

Ce traitement est principalement utilisé dans l'hémophilie A mineure. Il permet de mobiliser les réserves de facteur von Willebrand (FVW) et FVIII contenues dans les corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales, ce qui augmente le taux plasmatique de FVIII. La desmopressine est utilisée notamment en cas de chirurgie mineure ou lors de traumatismes mais son effet, bien que reproductible pour un même individu, peut

s'épuiser lorsque les administrations sont répétées sur une courte période. De plus, la réponse au traitement est fortement variable d'un individu à l'autre. Il est donc indispensable de réaliser un test pré-thérapeutique à la desmopressine après le diagnostic de la maladie et avant la première utilisation clinique, en milieu hospitalier, dans un centre disposant d'un laboratoire d'hémostase (2).

1.4.2 Facteurs VIII substitutifs

Avant l'arrivée de l'emicizumab, le traitement standard des patients atteints d'hémophilie grave sans inhibiteur était le concentré de facteur exogène, d'origine plasmatique ou recombinante, par voie IV. Des études cliniques randomisées ont démontré les avantages de la prophylaxie par concentrés de FVIII pour les patients atteints de forme sévère avec une forte diminution du nombre total de saignements annuel. Néanmoins la lourdeur des fréquentes perfusions IV, le coût et la disponibilité des concentrés de facteur rendent la prise en charge difficile et peuvent contribuer à des difficultés d'observance de la prophylaxie. Ces dernières années, les facteurs recombinants ont été modifiés afin d'allonger la demi-vie des produits et permettre ainsi de réduire le nombre de perfusion tout en maintenant des taux minimaux supérieurs à 1 UI/dL. Les régimes de traitement sont calculés sur la base de la demi-vie moyenne des concentrés de FVIII et de FIX chez l'adulte, puis modifiés en fonction des saignements survenus chez l'individu.(12)

En France, les indications de toutes les spécialités pharmaceutiques de FVIII sont comparables. Ce libellé générique comprend dans les faits, les situations cliniques suivantes :

- le traitement à la demande et la prévention chirurgicale chez l'hémophile sans inhibiteur,
- le traitement de l'accident hémorragique ou de la prévention du saignement lors de la chirurgie chez l'hémophile A avec un taux d'inhibiteur inférieur à 5 Unités Bethesda par mL (UB/mL),
- les prophylaxies à court, moyen et long terme,
- le traitement des patientes hémophiles conductrices avec un taux de FVIII bas et ne répondant pas à la desmopressine (MINIRIN®) ou pour lesquelles la desmopressine est contre-indiquée.

1.4.3 Cas des patients avec inhibiteurs

La complication la plus fréquente et la plus grave des traitements substitutifs est l'apparition d'allo-anticorps inhibiteurs anti-FVIII qui interfèrent avec les facteurs VIII de substitution injectés, rendant le traitement inefficace.

Le risque de développer des inhibiteurs est directement lié au type d'anomalie génétique : les mutations faux sens et les petites délétions sont associées à une incidence de 4 à 7 %, tandis que les grandes délétions, les mutations non-sens et les inversions de l'intron 22 sont associées à une incidence qui peut atteindre 50 % (13). Au final, l'apparition de ces inhibiteurs survient chez environ 30% des patients atteints d'une hémophilie A sévère et 3 à 13% dans les formes modérées ou mineures (14).

Ces anticorps apparaissent généralement peu de temps après l'introduction d'un traitement prophylactique par le FVIII et pendant un pic d'utilisation. Par exemple lors d'un épisode hémorragique grave, lors de la prise en charge d'une hémorragie articulaire ou musculaire aiguë ou pendant la période périopératoire. Dans 70% des cas, les inhibiteurs apparaîtront dans les 20 premiers jours d'exposition et, pour plus de 95% des patients, dans les 50 premiers jours d'exposition (15). Il est important de diagnostiquer au plus tôt l'apparition de ces inhibiteurs et de contrôler ces patients au minimum tous les ans et avant toute procédure invasive (16).

Ainsi les facteurs de risque d'apparition de ces inhibiteurs sont à la fois génétiques mais aussi iatrogènes (type de concentrés, intensité de l'exposition précoce, prise concomitante d'immunosuppresseur) et environnementaux (traumatisme/chirurgie, infection et stimulation du système immunitaire).

On distingue 2 types d'allo-anticorps inhibiteurs : ceux dont le titre est élevé, qualifiés d'inhibiteurs à réponse élevée, et ceux dont le titre est faible, qualifiés d'inhibiteurs à réponse faible. Le seuil de 5 UB/mL de plasma est communément utilisé pour différencier les inhibiteurs à réponse élevée et ceux à réponse faible. Une unité Bethesda correspondant à la quantité d'allo-anticorps suffisante pour neutraliser 50% de l'activité de FVIII dans 1mL de plasma.

Cette distinction +/- 5 UB/mL est importante car selon les recommandations, les modalités de prise en charge du patient seront différentes. Ainsi en cas d'inhibiteurs à faible réponse (< 5 UB/mL), le traitement par concentrés de facteurs est toujours possible à doses très élevées pour saturer les anticorps et arrêter une hémorragie. En

revanche, les patients présentant des inhibiteurs à réponse élevée (> 5 UB/mL) devront être traités avec des agents de dérivation ou agents by-passants (ABP).

Avant de recourir aux ABP, les recommandations internationales préconisent de tenter d'éradiquer ces anticorps qui sont un facteur de gravité majeur de la maladie. L'éradication des inhibiteurs à titre élevé repose sur l'induction d'une tolérance immune (ITI), c'est-à-dire sur l'administration répétée de concentrés de FVIII pendant plusieurs mois voire années afin de forcer le système immunitaire à reconnaître les FVIII recombinants comme partie intégrante du soi.

Trois protocoles sont classiquement utilisés : FVIII < 50 IU/kg/jour, 50 à 200 IU/kg/jour, et ≥ 200 IU/kg/jour à raison de 3 jours par semaine. L'éradication est efficace dans 70% des cas en condition idéale. Néanmoins une étude en intention de traiter a montré que le taux de réussite en vie réelle serait de 40% du fait d'une difficulté à respecter correctement le protocole car la durée et la rigueur imposées sont très contraignantes (14).

Une tolérance réussie se définit par la persistance d'un titre en inhibiteur négatif ($< 0,6$ UB/mL), avec une récupération en FVIII $> 66\%$ et d'une demi-vie > 6 h. Une réponse partielle se définit par un titre en inhibiteur négatif après 33 mois d'ITI mais avec une récupération anormale en FVIII ou de la demi-vie.

Une rechute est définie par la réapparition d'inhibiteurs dans les 12 mois après l'obtention de la tolérance (titre $> 0,6$ UB/mL ou diminution de la récupération en FVIII ou de sa demi-vie). Pour éviter la rechute, qui survient chez environ 15% des patients, l'exposition continue au FVIII est recommandée (17).

Plusieurs facteurs pronostiques de réussite d'une ITI sont décrits :

- Un titre en inhibiteur < 10 UB/mL à l'initiation de l'ITI,
- Un pic d'inhibiteur titré < 50 UB/mL,
- L'initiation de l'ITI avant l'âge de 8 ans,
- L'initiation de l'ITI dans les 5 ans après l'apparition d'inhibiteurs,
- Des interruptions de l'ITI uniquement sur une courte période (< 14 jours).

Pendant l'ITI, la prise en charge des saignements se fera préférentiellement par ABP. Depuis l'arrivée de l'emicizumab sur le marché, son utilisation en prophylaxie pour les patients en cours d'ITI est une question qui fait débat chez les experts hématologues.

1.4.4 Agents by passant

Les inhibiteurs anti-facteur VIII bloquent la possibilité d'un traitement substitutif par FVIII. En effet, au-delà de 5 UB/mL, il est nécessaire de recourir à d'autres stratégies thérapeutiques. Ces traitements ABP permettent une activité coagulante en s'affranchissant de l'action du FVIII.

Les deux médicaments concernés sont :

- Le Complexe Prothrombique Activé ou CCPa (FEIBA®) d'origine plasmatique
- L'éptacog alfa (rFVIIa) (NovoSeven®) ou facteur VII activé d'origine recombinante

Ces agents sont utilisés en prévention ou pour le traitement des accidents hémorragiques chez des patients hémophiles ayant développé un inhibiteur dirigé contre le FVIII. L'éptacog alfa est indiqué plus spécifiquement dans un contexte d'intervention chirurgicale ou de procédure invasive. Ces produits permettent généralement d'obtenir un niveau adéquat de contrôle des saignements chez la plupart des patients présentant des inhibiteurs, cependant leur effet hémostatique n'est pas aussi important que celui d'un facteur substitutif chez les patients ne présentant pas d'inhibiteurs (18).

L'inconvénient majeur de ces ABP est le risque d'événements thromboemboliques de type coagulation intravasculaire disséminée, thrombose veineuse, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral qui surviennent en particulier chez les patients recevant des doses élevées.

2 Emicizumab

L'emicizumab ou Hemlibra®, commercialisé depuis 2018 par le laboratoire pharmaceutique Roche-Genentech, est le premier médicament non-facteur qui a été approuvé pour le traitement prophylactique à long terme des patients atteints d'hémophilie A sévère avec et sans inhibiteurs.

Le médicament se présente sous forme de solution stérile injectable incolore dans des flacons de concentration 30 mg/mL ou 150 mg/mL et de volume différent (0,4 mL, 0,7 mL et 1 mL).

L'emicizumab a été initialement approuvé en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A par déficit congénital avec inhibiteurs anti-facteur VIII, suite aux résultats de l'étude HAVEN 1 chez les adolescents et adultes et de l'étude HAVEN 2 chez les enfants. L'emicizumab a ensuite reçu une extension d'indication en 2019 pour les patients hémophiles sévères (déficit congénital en facteur VIII < 1%) sans inhibiteur anti-facteur VIII, sur la base des résultats de l'étude HAVEN 3.

2.1 Mécanisme d'action et pharmacodynamie

HEMLIBRA® est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline d'isotype G4 (IgG4) modifiée avec une structure bispécifique mimant la fonction du FVIII. Le médicament est synthétisé grâce à la technologie de l'ADN recombinant dans laquelle l'insertion de matériel génétique dans des cellules d'ovaire de hamster chinois qui vont se multiplier permettra la production des anticorps bispécifiques. Emicizumab appartient à la classe pharmacothérapeutique des antihémorragiques et autres hémostatiques systémiques (Code ATC : B02BX06). Ce médicament se lie au facteur IXa et au facteur X pour restaurer la fonction du facteur VIIIa manquant en formant le complexe tenase et ainsi assurer une hémostase efficace (Figure 3 et 4).

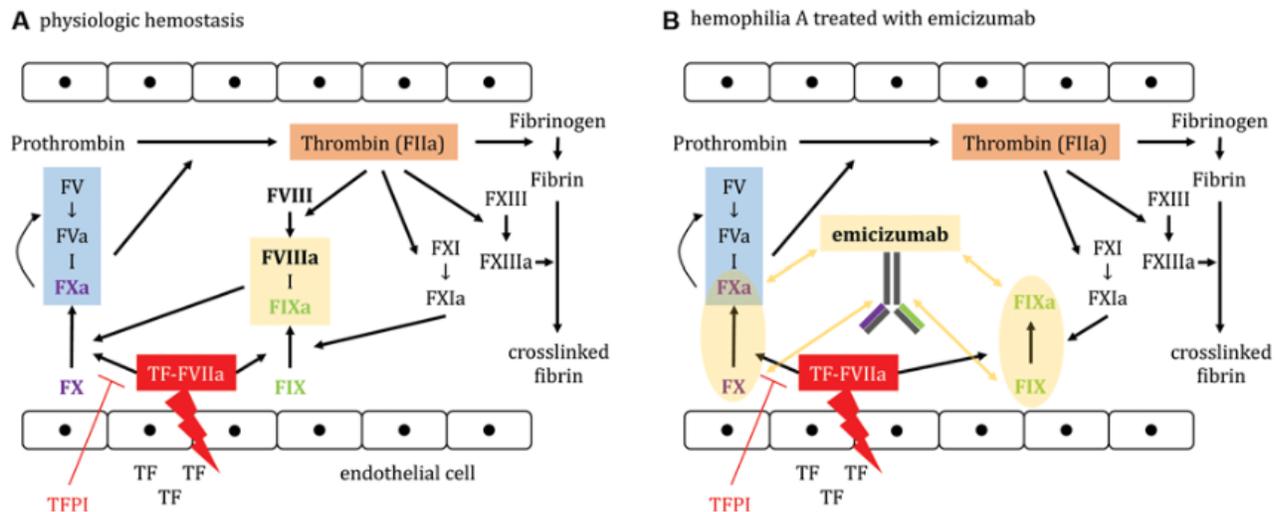


Figure 3: Schéma comparatif entre l'hémostase physiologique (A) et l'hémostase sous emicizumab (B)(19)

Aucun plasma humain ni produit sanguin n'étant utilisé dans la fabrication de l'anticorps, il n'y a aucune relation structurelle, ni homologie de séquence entre l'emicizumab et le facteur VIII naturel. Par conséquent il n'est pas ciblé par les éventuels inhibiteurs anti-

facteurs VIII circulants. On comprend donc l'intérêt de l'emicizumab en présence d'inhibiteurs.

Cependant, pour les patients hémophiles A (HA) sans inhibiteur pour lesquels des concentrés de FVIII sont disponibles ou un taux résiduel présent, on pourrait se demander l'intérêt de l'emicizumab au regard du risque lié à la suractivation du FIXa sur le FX en cas d'administration concomitante. En réalité, bien que l'emicizumab facilite la réaction intrinsèque de la ténase, son affinité pour le FIXa ou le FX est 10 fois moindre que celle du FVIIIa. De plus l'analyse cinétique de l'activation du FX catalysée par le FIXa montre que le taux de ténase en présence de l'emicizumab n'est que 1/44ème du taux de ténase en présence du FVIIIa. Cela suggère que, même si l'emicizumab imite le FVIIIa, sa cinétique enzymatique est nettement moins forte que celle du FVIIIa (20). De plus, Nogami et al. ont rapporté les résultats d'une analyse de formation d'un caillot sanguin montrant une contribution décroissante de l'emicizumab en présence de taux de FVIII croissants. Ils ont en outre démontré que la combinaison d'une activité de 40 % du FVIII avec 100 µg/mL d'emicizumab donne une activité plus faible que le FVIII à 100 % seul (21). Ceci est en faveur d'un faible risque d'augmentation de la coagulation en cas de traitement par emicizumab en présence de niveaux d'activité plasmatique normaux du FVIII. Ainsi, le FVIII et l'emicizumab sont en compétition pour les mêmes cibles dans le système de coagulation mais l'association a un potentiel additif limité.

Ceci n'est pas vrai pour l'association de l'emicizumab avec un ABP ou avec un inhibiteur de la coagulation comme l'antithrombine qui exerce ses effets à différents niveaux de la cascade de la coagulation, ce qui peut représenter à la fois un risque ou un effet thérapeutique recherché en cas d'hémorragie réfractaire à une monothérapie.

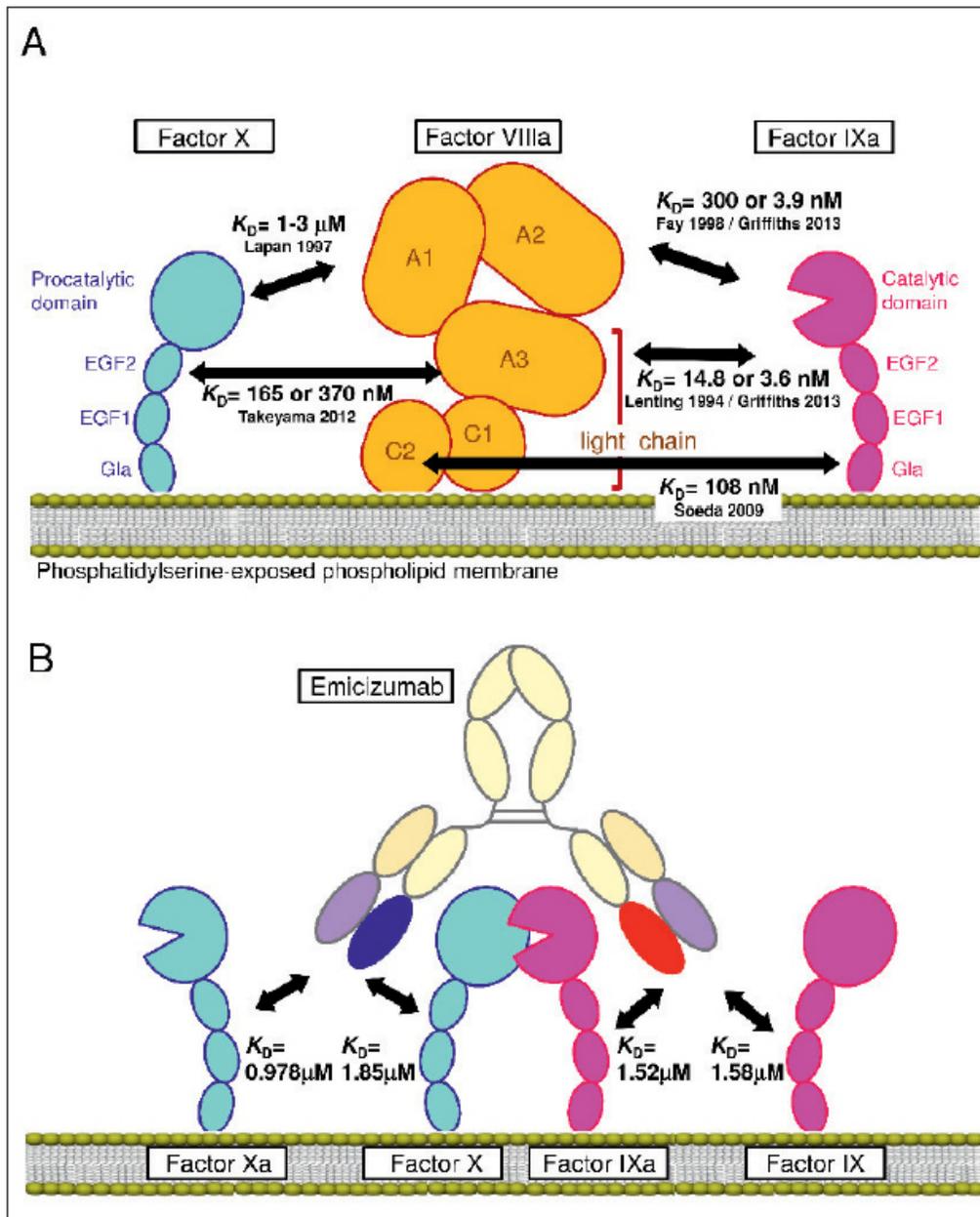


Figure 4: Illustrations des interactions du FVIIIa ou de l'emicizumab avec les facteurs FIX/FIXa et FX/FXa(20)

2.2 Posologie et pharmacocinétique

Absorption

La voie d'administration de l'emicizumab est la voie sous-cutanée (SC), ce qui représente une amélioration majeure par rapport aux FVIII recombinants ou aux ABP. Après formation du patient ou de l'aidant à la technique d'administration et aux précautions d'emploi (nettoyage du site d'injection, zones d'injection possible à alterner

pour éviter les réactions au site d'injection, point de compression, glaçage si besoin, élimination du matériel, etc.), la prise du médicament peut se faire facilement à domicile.

Après la période de charge (3 mg/kg 1 fois par semaine pendant 1 mois), la concentration plasmatique résiduelle moyenne est de $52,6 \pm 13,6$ µg/mL lors de la semaine 5. Des profils pharmacocinétiques similaires ont été observés après l'administration d'une dose d'entretien hebdomadaire (dose de charge suivie de 1,5 mg/kg/semaine) chez des adultes et adolescents (≥ 12 ans) et des enfants (< 12 ans). Li et al. ont également montré que le profil pharmacocinétique de l'emicizumab ne diffère pas selon l'origine ethnique du patient (chinoise, japonaise ou caucasienne) (22).

La biodisponibilité absolue de l'emicizumab est comprise entre 80,4 et 93,1 %, en fonction du site d'injection sans variation importante du profil pharmacocinétique après une administration SC au niveau de l'abdomen, de la partie supérieure du bras ou de la cuisse.

Distribution

Le volume de distribution apparent est estimé chez des patients atteints d'hémophilie A après de multiples doses SC d'emicizumab à 10,4 L.

Biotransformation

Le métabolisme de l'emicizumab n'a pas été étudié. Les anticorps IgG sont principalement catabolisés par protéolyse lysosomale, puis sont éliminés ou réutilisés par l'organisme.

Élimination

La clairance apparente de l'emicizumab est d'environ 0,272 L/jour et sa demi-vie d'élimination apparente est de 26,8 jours (23).

Linéarité de dose

L'emicizumab présente un profil dose-concentration linéaire avec une faible variabilité interindividuelle motivant une posologie basée sur le poids corporel. Néanmoins, au-delà de 30 µg/mL, le contrôle des saignements n'est pas augmenté, aussi un suivi individualisé des concentrations d'emicizumab, notamment pour les petits poids, permettrait une posologie plus faible et donc un traitement moins coûteux (24,25).

Posologie

La dose recommandée est de 3 mg/kg une fois par semaine au cours des quatre premières semaines (dose de charge). Ensuite, la demi-vie du médicament étant d'environ 27 jours, plusieurs régimes de traitement ont été validés en dose d'entretien : soit 1,5 mg/kg une fois par semaine, soit 3 mg/kg toutes les 2 semaines, soit 6 mg/kg toutes les 4 semaines. Le choix quant au régime de traitement doit se faire selon la préférence du patient et du médecin pour que l'observance soit optimale.

Le médecin recalcule à chaque consultation le volume de produit à administrer selon le poids du patient. Bien que le système de calcul soit facilité par la concentration des flacons (30 ou 150 mg/mL), les nombreux flacons de volumes et concentrations différents peuvent être la source d'erreurs médicamenteuses et nécessitent une grande vigilance à la dispensation ainsi qu'une bonne éducation thérapeutique du patient.

Il est également à noter qu'avec ce type de formulation, une quantité non négligeable des flacons mono-usages sont gaspillés puisque la totalité du volume n'est pas injectée. Ce gaspillage représente un coût financier important qui crée un malaise au sein de la communauté médicale ainsi qu'auprès des patients. Or, la relation linéaire entre les trois schémas thérapeutiques disponibles et la grande marge de sécurité suggèrent que d'autres combinaisons de dose et d'intervalle peuvent donner le même équilibre plasmatique. C'est pourquoi certains utilisateurs n'ont pas hésité à adapter la posologie de leur traitement afin d'éviter les pertes. Afin de répondre à ce mésusage non encadré par les médecins, le groupe de recherche WAPPS-Hemo a développé un outil pour calculer un régime de traitement optimisé et individualisé. Cet outil, appelé Calibra®, est une application disponible gratuitement et permet au médecin traitant d'entrer le poids du patient et de sélectionner le régime de traitement prévu. Calibra® calcule ensuite la dose théorique appropriée et suggère une autre combinaison de doses et de fréquences d'injection permettant d'utiliser la totalité du ou des flacons tout en s'adaptant au plus près du choix de régime initial du patient. Calibra® informe le nombre d'injections par an qui seront ainsi évitées et le volume de produit qui ne sera pas gaspillé. L'application peut servir de carnet patient, notifier le moment de l'injection, enregistrer l'injection et consigner tout saignement éventuel pour ensuite générer un rapport détaillé à l'attention du médecin traitant. L'intérêt thérapeutique de ce type d'application numérique sur l'observance et la satisfaction des patients n'a néanmoins pas encore été évalué (26).

2.3 Développement d'emicizumab

La recherche clinique de l'emicizumab, initialement développé par Chugai pharmaceutical, a été relativement rapide. Après avoir démontré une activité hémostatique dans un modèle de primate non humain, l'administration SC d'emicizumab une fois par semaine a réduit de façon remarquable le nombre d'épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, indépendamment de la présence d'inhibiteurs du FVIII, dans une étude de phase 1/2. L'étude initiale de première administration chez l'homme a débuté en août 2012, et le médicament a été approuvé pour la première fois aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration (FDA) en novembre 2017 et par l'agence européenne du médicament en janvier 2018. Au regard de la rareté de la maladie traitée, le développement clinique de l'emicizumab a été très efficace, grâce notamment à un effet remarquable sur la survenue des hémorragies ne nécessitant pas un grand nombre de patients pour être statistiquement significatif.

Pour supporter la demande d'autorisation de mise sur marché, plusieurs études de phase 3 ont été réalisées chez des adultes et des adolescents atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs (HAVEN 1, STASEY), sans inhibiteurs (HAVEN 3), et avec ou sans inhibiteurs (HAVEN 4) ainsi que 2 études de phase 3 chez des enfants avec inhibiteurs (HAVEN 2) et sans inhibiteurs (HOHOEMI) (Tableau II).

D'autres essais sont en cours de développement afin d'étudier le bénéfice/risque du produit chez les patients atteints d'hémophilie A modérée ou mineure (HAVEN 6) ainsi qu'en population pédiatrique chez les enfants âgés de moins de 1 an sans inhibiteur (HAVEN 7).

Tableau II : Essais cliniques industriels de phase 3 terminés ou en cours (27)

Clinical trial	Start date	Status	Study population	Number of participants
HAVEN 1 ²⁰	11/2015	Completed	HA patients (any severity) with FVIII inhibitors, > 12 y	109
HAVEN 2 ²⁰	07/2016	Completed	Paediatric HA patients (any severity) with FVIII inhibitors, < 17 y	88
HAVEN 3 ²⁰	09/2016	Ongoing	Severe HA patients without FVIII inhibitors, > 12 y	152
HAVEN 4 ²⁰	01/2017	Ongoing	Severe HA patients with or without FVIII inhibitors, > 12 y	48
HAVEN 5 ²⁰	04/2018	Ongoing	Severe HA patients with or without FVIII inhibitors, > 12 y and paediatric patients < 12 y	85*
HAVEN 6 ²⁰	02/2020	Ongoing	Adult and paediatric patients with mild or moderate HA without FVIII inhibitors	70*
HAVEN 7 ²⁰	02/2021	Ongoing	Severe HA patients without FVIII inhibitors aged < 12 months	50*
STASEY ²⁰	09/2017	Completed	HA patients (any severity) with FVIII inhibitors, > 12 y	195
HOHOEMI ²¹	09/2017	Completed	Severe HA patients without inhibitors, < 12 y	13

2.3.1 Développement clinique en phases précoce

L'essai clinique de phase 1 a été mené en août 2012 chez 40 volontaires sains japonais et 24 volontaires sains européens qui ont reçu une dose unique SC d'emicizumab allant jusqu'à 1 mg/kg. L'emicizumab a montré un profil pharmacocinétique linéaire et une demi-vie de 4 à 5 semaines.

Une étude d'escalade de dose a ensuite été réalisée chez 18 patients japonais atteints d'une forme sévère d'hémophilie A en utilisant des injections SC hebdomadaires d'emicizumab à 0,3, 1 et 3 mg/kg pendant 12 semaines. Aucun événement indésirable grave n'a été observé, de même qu'aucune anomalie clinique significative de la coagulation n'a été observée bien que du FVIII ou des ABP aient été utilisés pour traiter des saignements. L'emicizumab n'a pas affecté les taux plasmatiques de FIX et de FX. Le taux annualisé de saignement (TAS) a diminué de manière significative dans chaque cohorte de dose, passant de 32,5 à 4,4 saignements par an à la dose 0,3 mg/kg, de 18,3 à 0,0 à la dose 1mg/kg et de 15,2 à 0,0 à la dose 3 mg/kg.

Une étude d'extension de phase 1/2 a par la suite évalué l'effet de l'emicizumab au long court (jusqu'à 33 mois). Les résultats ont montré que le traitement était bien toléré, sans développement d'anticorps neutralisants anti-emicizumab (ADA). Les concentrations plasmatiques moyennes d'emicizumab à l'état d'équilibre ont augmenté de façon proportionnelle à la dose : 10,3 (0,3 mg/kg), 29,9 (1 mg/kg) et 120 (3 mg/kg) mg/mL et les TAS médians sont restés faibles, respectivement 1,4, 0,2 et 0 saignements/an. L'augmentation de la dose a entraîné une réduction supplémentaire des TAS chez les patients dont le contrôle des saignements était insuffisant. Aucun événement thromboembolique n'a été observé chez les patients chez qui a été administré de manière concomitante de l'emicizumab et des concentrés de FVIII ou des ABP (28).

2.3.2 Essai clinique de phase 3

2.3.2.1 HAVEN 1 : Etude réalisée chez des hémophiles A avec inhibiteurs et âgés de 12 ans ou plus

Cet essai pivot de phase 3 est une étude multicentrique en ouvert, randomisée, qui a débuté fin 2015 et a duré 3 ans. Cent treize patients hémophiles avec inhibiteurs anti-FVIII de titre élevé (≥ 5 BU/mL) et un contrôle insuffisant des saignements ont été inclus dans cette étude. Les participants ont été répartis dans 4 bras selon le traitement en place avant l'inclusion dans l'essai. Les patients recevant épisodiquement un traitement

par ABP avant l'étude ont été affectés aléatoirement dans les groupes A et B selon un ratio 2:1. Le groupe C comprenait les participants préalablement traités en prophylaxie par ABP. Le groupe D quant à lui, incluait les participants traités périodiquement par ABP qui avaient participé à l'étude non-interventionnelle permettant de collecter des données en vie réelle sur les patients hémophile A traités par le traitement standard, ou des participants ne pouvant rejoindre un autre groupe. Dans les bras A, C et D, les patients ont reçu une prophylaxie par emicizumab une fois par semaine à une dose de 3.0 mg/kg de poids corporel pendant 4 semaines, puis de 1.5 mg/kg pour les semaines suivantes. Dans le bras B, les patients n'ont d'abord reçu aucune prophylaxie, puis ils ont eu la possibilité de recevoir le traitement expérimental après 24 semaines d'inclusion.

Après 24 semaines de traitement, le TAS des patients inclus dans les bras traités par emicizumab était réduit de 87 % par rapport aux patients sans prophylaxie avec une moyenne de 2,9 saignements contre 23,3 et 63 % des patients n'ont pas manifesté de saignement nécessitant un traitement (6 % dans le bras sans prophylaxie). Les patients du groupe C, en comparaison à leur ancienne prophylaxie par ABP, ont vu, en moyenne, leur TAS diminué de 79 % (29). Un faible taux d'hospitalisations et d'absences au travail ou à l'école a également été observé, suggérant une amélioration dans la capacité des patients à s'engager dans les activités de la vie quotidienne (30).

Les effets indésirables survenus chez ≥ 10 % des participants étaient des réactions au site d'injection (RSI) (19 %), des céphalées (15 %) et des arthralgies (10 %). Les RSI étaient toutes d'intensité légère à modérée et se sont résolues sans traitement dans 88% des cas. Quatre patients ont abandonné l'emicizumab en raison d'effets indésirables (un en raison d'une microangiopathie thrombotique (MAT), un en raison d'une nécrose cutanée et d'une thrombophlébite superficielle, et deux en raison d'une RSI). Les cas d'événements thrombotiques ont tous été observés lorsqu'une quantité cumulative moyenne de FEIBA® (CCPa) > 100 U/kg/24 h était administrée pendant au moins 24 h. Sur les trente-six patients exposés à du CCPa à 125 reprises au cours de l'étude, 13 de ces cas impliquaient une quantité de CCPa > 100 U/kg/24 h pendant > 24 h. Sur ces 13 cas, 2 ont été reliés à un événement thrombotique et 3 à une MAT, aucun événement de ce type n'est apparu à une dose inférieure. Aucun de ces événements n'a nécessité un traitement anticoagulant. Une résolution ou a minima une amélioration

a été observé dans un délai d'une semaine après l'interruption du CCPa suite à la MAT et d'un mois pour l'événement thrombotique.

Cinq décès ont été signalés chez des patients ayant reçu de l'emicizumab dans le cadre d'un usage compassionnel pendant et après l'essai clinique, cependant les médecins ont jugé que les causes de ces décès n'étaient pas liées à l'emicizumab.

2.3.2.2 HAVEN 2 : Etude chez les hémophiles A avec inhibiteurs en population pédiatrique

L'étude HAVEN 2 est un essai clinique qui s'est déroulé de 2016 à 2019 et qui a évalué la sécurité et l'efficacité de l'emicizumab chez 88 enfants HA avec inhibiteurs anti-FVIII âgés de 2 à 11 ans et ayant régulièrement des saignements nécessitant un traitement médicamenteux (au moins 6 sur les 24 semaines précédant l'inclusion).

La concentration moyenne d'emicizumab dosée à l'état de d'équilibre dans cette population était de 50 mg/mL.

Après 24 semaines de traitement, le TAS moyen était de 3,2 saignements/an et le taux annuel de saignement nécessitant un traitement de 0,3. 49,2 % des patients n'ont eu aucun saignement et 76,9 % des patients n'ont pas eu de saignement nécessitant un traitement. Une amélioration majeure de la qualité de vie et de la charge pour les aidants a été constatée.

Au total, 712 événements indésirables ont été signalés chez 82 des 88 participants. Les événements indésirables les plus fréquents étaient la rhinopharyngite (33 participants ; 37,5 %) et des RSI (27 participants ; 30,7 %) sans gravité et qui ont disparu sans traitement. Sur les 21 événements indésirables graves signalés, un seul a été relié à l'emicizumab selon l'investigateur. Il s'agissait de la manifestation d'ADA à potentiel neutralisant, obligeant le patient à arrêter l'étude. Aucun cas d'évènement thrombotique ou MAT ou décès n'a été signalé (31).

2.3.2.3 HAVEN 3 : Etude chez les hémophiles A sévères sans inhibiteur

L'étude HAVEN 3 était un essai en ouvert, multicentrique et randomisé, mené chez 152 patients hémophiles A sévères sans inhibiteur anti-FVIII âgés de 12 ans ou plus.

Après 24 semaines, le TAS moyen était réduit de 95 % (2,5 vs 47,6) dans les bras avec prophylaxie par emicizumab comparé au bras sans prophylaxie et 56 à 60 % des

patients traités par emicizumab n'ont pas eu besoin de prendre de FVIII pour soigner un saignement (Tableau III).

Tableau III: Taux annualisé de saignement dans les bras de l'essai HAVEN 3

Critères d'évaluation	Bras C: Sans prophylaxie (N = 18)	Bras A: Hemlibra 1,5 mg/kg hebdomadaire (N = 36)	Bras B: Hemlibra 3 mg/kg toutes les 2 semaines (N = 35)
Saignements traités			
ABR (IC à 95 %)	38,2 (22,9 ; 63,8)	1,5 (0,9 ; 2,5)	1,3 (0,8 ; 2,3)
% de réduction (RR), valeur de p	NA	96 % (0,04), < 0,0001	97 % (0,03), < 0,0001
% de patients avec zéro saignement (IC à 95 %)	0,0 (0,0 ; 18,5)	55,6 (38,1 ; 72,1)	60,0 (42,1 ; 76,1)
ABR médian (EQ)	40,4 (25,3 ; 56,7)	0 (0 ; 2,5)	0 (0 ; 1,9)
Tout type de saignements			
ABR (IC à 95 %)	47,6 (28,5 ; 79,6)	2,5 (1,6 ; 3,9)	2,6 (1,6 ; 4,3)
% de réduction (RR), valeur de p	NA	95 % (0,05), <0,0001	94 % (0,06), <0,0001
% de patients avec zéro saignement (IC à 95 %)	0 (0,0 ; 18,5)	50 (32,9 ; 67,1)	40 (23,9 ; 57,9)

Au total, 543 événements indésirables (EI) ont été reportés chez 127 des 150 participants ayant reçu de l'emicizumab, dont 14 EI graves. L'événement indésirable le plus fréquent était la RSI (38 participants ; 25 %). Un participant a interrompu le traitement en raison de plusieurs événements indésirables de faible intensité qui ont été considérés par l'investigateur comme étant liés à l'emicizumab. Aucun décès, MAT ou événement thrombotique n'est survenu.

Aucun EI grave n'a été imputé à la co-exposition de l'emicizumab avec des concentrés de FVIII sur 215 prises concomitantes. Aucun nouvel inhibiteur du facteur VIII ne s'est développé chez les participants recevant l'emicizumab. Chez un participant qui avait subi une ITI en 1987 et qui présentait un inhibiteur par intermittence, un taux d'inhibiteur a été détecté au cours de la semaine 13 (1,6 UB/mL) puis a décru semaine 25 (0,7 UB/mL) (32).

2.3.2.4 HAVEN 4 : Evaluation d'un traitement prophylactique mensuel

L'étude HAVEN 4 est un essai multicentrique à un seul bras, incluant 41 patients HA avec inhibiteurs ou HA sévère sans inhibiteur, âgés de 12 ans ou plus pour évaluer l'efficacité, l'innocuité, la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et la qualité de vie d'un nouveau schéma posologique de 6 mg/kg toutes les 4 semaines.

Les résultats sont en accord avec les conclusions des essais précédents, confirmant que l'administration toutes les 4 semaines d'emicizumab est efficace et bien tolérée, quel que soit le statut de l'inhibiteur du facteur VIII. Le profil pharmacocinétique de l'emicizumab était dans cette étude conforme aux prévisions modélisées et l'administration mensuelle a permis d'atteindre des concentrations thérapeutiques offrant une troisième option de schéma posologique à proposer aux patients.

Le profil de sécurité à 6 mg/kg est semblable aux autres régimes de traitement et l'EI lié au traitement le plus fréquemment reporté était la RSI. Le seul EI grave reporté, une rhabdomyolyse de grade 3, a été considéré par les investigateurs comme n'étant pas imputable à l'emicizumab. Le développement d'ADA chez 2 patients n'a eu aucun effet sur la sécurité, l'efficacité ou la pharmacocinétique de l'emicizumab. Aucun développement de-novo d'inhibiteurs du FVIII n'a été observé.

Ce régime a pour intérêt de diminuer davantage la pénibilité de la prophylaxie et donc d'augmenter la compliance des patients (33).

2.3.2.5 HAVEN 5 : Etude chez des patients hémophiles A d'Asie-Pacifique

L'étude HAVEN 5 est une étude de phase 3 randomisée en ouvert pour les patients âgés de 12 ans ou plus habitant en Asie-Pacifique atteints d'HA sévère sans inhibiteurs anti-FVIII ou HA avec inhibiteurs. Les résultats obtenus auprès des 70 participants ont montré une efficacité et un profil de sécurité similaires aux essais précédents, démontrant ainsi un intérêt de la prophylaxie par emicizumab dans cette population particulière malgré une concentration plasmatique en emicizumab inexplicablement diminuée en moyenne de 22% comparé aux autres études HAVEN (34).

2.3.3 Autres essais cliniques industriel en cours

HAVEN 6 : Il s'agit d'une étude de phase 3 multicentrique, ouverte, conçue pour évaluer la sécurité, l'efficacité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de l'emicizumab chez les participants atteints d'HA légère ou modérée sans inhibiteurs anti-FVIII. Cet

essai clinique a débuté au cours de l'année 2020, les résultats ne sont pas encore disponibles, néanmoins le recrutement est à ce jour terminé et compte 73 participants. L'intérêt de cet essai est d'évaluer si l'emicizumab peut répondre au besoin des patients classés HA mineurs ou modérés mais qui ont un phénotype sévère de la maladie. Cet essai va également permettre d'obtenir les premières données d'exposition de l'emicizumab chez les femmes hémophiles et notamment de l'efficacité du traitement sur les ménorragies.

HAVEN 7 : Il s'agit d'une étude de phase 3 multicentrique, ouverte, conçue pour évaluer sur une période de 7 ans la sécurité, l'efficacité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de l'emicizumab chez les nourrissons âgés de moins d'un an, atteints d'HA sévère sans inhibiteurs et n'ayant pas encore été exposés durablement aux concentrés de FVIII. L'objectif de cet essai, en plus de la sécurité et l'efficacité de la prophylaxie par emicizumab dans une population encore non exposée, est d'évaluer s'il y a un surrisque d'apparition d'inhibiteur anti-FVIII en cas de moindre exposition aux concentrés de FVIII.

De nombreux essais cliniques de phase 4 sont également en cours dans différentes populations de patients (0-3 ans, sujets âgés, concomitamment à un ABP, etc) mais ne seront pas discutés dans cette thèse.

2.4 Efficacité

Les données à long-terme jusqu'à 5,8 ans d'exposition des patients inclus dans les essais de phase 1-2 ont été publiées par Shima et al. Les résultats montrent un maintien de l'efficacité et un ressenti de la qualité de vie des patients sous emicizumab semblable à l'hémophile mineure. Néanmoins bien que rassurantes, ces données étaient assez limitées puisqu'elles ne sont basées que sur une cohorte de 18 patients (35).

Les résultats initiaux pour supporter la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) étaient basés sur l'évaluation des effets de la prophylaxie sur une période de 24 semaines dans les essais cliniques HAVEN 1 à 4. Par la suite, le suivi des patients inclus dans ces essais s'est poursuivi et a fait l'objet d'une réévaluation à 3 ans par Callaghan et al. détaillée ci-dessous (36) (Tableau IV).

Compliance : L'adhésion des patients au protocole a été très bonne avec un taux de réponse aux questionnaires de survenu des saignements et de compliance au

traitement supérieur à 90% (HAVEN 1 : 94,1 %, HAVEN 2 : 90,9 %, HAVEN 3 : 94,8 % et HAVEN 4 : 93,4 %).

Taux annuel de saignements : Le TAS sur l'ensemble de la période est de 2,6 (IC à 95 %, 2,2-3,1) saignements/an. Pour chaque étude, le TAS a diminué au cours des intervalles successifs de 24 semaines jusqu'au dernier intervalle compris dans l'analyse (S121-S144). La proportion de participants ayant eu 0 saignement sur la période a augmenté au cours de chaque intervalle de traitement pour atteindre 74,1 % des participants sur la période S121-S144 et 97,6 % des participants avaient eu moins de 3 saignements.

Saignements traités : Le TAS traités sur les 4 études est de 1,4 saignements/an (IC 95 %, 1,1-1,7). Au cours de cette période, 97,6 % des participants sous emicizumab ont eu de 0 à 3 saignements traités et 82,4 % des participants ont rapporté 0 saignement traité. Les TAS traités étaient similaires chez les patients avec inhibiteurs du FVIII et ceux sans inhibiteur.

Saignements spontanés traités : Le TAS spontanés traités sur les 4 études est de 0,6 saignement/an (IC à 95 %, 0,4-0,8). La réduction du TAS moyen pour les saignements spontanés traités s'est maintenue dans le temps. Sur la dernière période, 99,4 % des participants ont traité ≤ 3 saignements spontanés et 91,8 % n'ont pas eu besoin de traiter un saignement.

Saignements articulaires traités : Le TAS articulaires traités sur les 4 études est de 0,9 saignement/an (IC à 95 %, 0,7-1,2). Le TAS moyen pour les saignements articulaires a progressivement diminué de 1,4 lors de la première période à 0,4 saignement/an au cours de la période S121-S144. Sur la dernière période, 98,2 % des participants ont traité ≤ 3 saignements articulaires et 90,0 % n'ont pas eu besoin de traiter un saignement.

Articulation cible : Au début des essais, 244 des 401 participants (61,0 %) ont rapporté avoir au moins une articulation cible. Après 52 semaines de prophylaxie par emicizumab, 89,4 % n'avaient pas rapporté de saignement spontané ou traumatique à traiter dans une articulation cible. Au cours de la dernière période d'évaluation, 94,1 % (160 des 170) des participants ont signalé ne plus avoir eu de saignement à traiter au niveau de leur articulation cible et 99,4 % ≤ 3 saignements traités.

Tableau IV : TAS et proportion de participants présentant 0 et 0 à 3 saignements sur des intervalles consécutifs de 24 semaines parmi les participants de l'étude HAVEN 1-4 traités par emicizumab(36)

	Weeks 1-24 (n = 391)	Weeks 25-48 (n = 374)	Weeks 49-72 (n = 343)	Weeks 73-96 (n = 283)	Weeks 97-120 (n = 207)	Weeks 121-144 (n = 170)
Treated bleeds						
ABR calculated, mean (95% CI)	1.9 (0.2-7.1)	0.8 (0-5.2)	0.8 (0-5.2)	0.7 (0-5.0)	0.7 (0-5.0)	0.7 (0-5.0)
Participants with 0 bleeds n, % (95% CI)*	277, 70.8 (66.1-75.3)	300, 80.2 (75.8-84.1)	279, 81.3 (76.8-85.3)	237, 83.7 (78.9-87.9)	171, 82.6 (76.8-87.5)	140, 82.4 (75.8-87.8)
Participants with 1-3 bleeds n, % (95% CI)*	88, 22.5 (18.5-27.0)	67, 17.9 (14.2-22.2)	54, 15.7 (12.1-20.0)	43, 15.2 (11.2-19.9)	32, 15.5 (10.8-21.1)	26, 15.3 (10.2-21.6)
Participants with 0-3 bleeds n, % (95% CI)*	365, 93.4 (90.4-95.6)	367, 98.1 (96.2-99.2)	333, 97.1 (94.7-98.6)	280, 98.9 (96.9-99.8)	203, 98.1 (95.1-99.5)	166, 97.6 (94.1-99.4)
All bleeds						
Mean ABR calculated (95% CI)	3.8 (1.0-9.9)	2.0 (0.2-7.2)	1.6 (0.1-6.6)	1.3 (0.1-6.1)	1.2 (0.1-5.9)	1.0 (0-5.5)
Participants with 0 bleeds n, % (95% CI)*	203, 51.9 (46.8-57.0)	232, 62.0 (56.9-67.0)	228, 66.5 (61.2-71.5)	198, 70.0 (64.3-75.3)	147, 71.0 (64.3-77.1)	126, 74.1 (66.9-80.5)
Participants with 0-3 bleeds n, % (95% CI)*	332, 84.9 (81.0-88.3)	349, 93.3 (90.3-95.6)	323, 94.2 (91.1-96.4)	275, 97.2 (94.5-98.8)	201, 97.1 (93.8-98.9)	166, 97.6 (94.1-99.4)
Treated spontaneous bleeds						
ABR calculated, mean (95% CI)	0.8 (0-5.3)	0.2 (0-4.2)	0.2 (0-4.2)	0.2 (0-4.0)	0.2 (0-4.1)	0.3 (0-4.2)
Participants with 0 bleeds n, % (95% CI)*	329, 84.1 (80.1-87.6)	346, 92.5 (89.4-95.0)	314, 91.5 (88.1-94.3)	272, 96.1 (93.2-98.0)	192, 92.8 (88.3-95.9)	156, 91.8 (86.6-95.4)
Participants with 0-3 bleeds n, % (95% CI)*	383, 98.0 (96.0-99.1)	372, 99.5 (98.1-99.9)	343, 100 (98.9-100.0)	282, 99.6 (98.1-100.0)	207, 100 (98.2-100.0)	169, 99.4 (96.8-100.0)
Treated joint bleeds						
ABR calculated, mean (95% CI)	1.4 (0.1-6.2)	0.4 (0-4.6)	0.5 (0-4.8)	0.4 (0-4.5)	0.5 (0-4.6)	0.4 (0-4.5)
Participants with 0 bleeds n, % (95% CI)*	304, 77.7 (73.3-81.8)	328, 87.7 (83.9-90.9)	301, 87.8 (83.8-91.0)	251, 88.7 (84.4-92.1)	184, 88.9 (83.8-92.8)	153, 90.0 (84.5-94.1)
Participants with 0-3 bleeds n, % (95% CI)*	372, 95.1 (92.5-97.1)	371, 99.2 (97.7-99.8)	338, 98.5 (96.6-99.5)	280, 98.9 (96.9-99.8)	204, 98.6 (95.8-99.7)	167, 98.2 (94.9-99.6)
Treated target joint bleeds						
ABR calculated, mean (95% CI)	0.8 (0-5.2)	0.3 (0-4.2)	0.3 (0-4.4)	0.3 (0-4.2)	0.2 (0-4.2)	0.2 (0-4.1)
Participants with 0 bleeds n, % (95% CI)*	336, 85.9 (82.1-89.2)	350, 93.6 (90.6-95.9)	320, 93.3 (90.1-95.7)	264, 93.3 (89.7-95.9)	193, 93.2 (88.9-96.3)	160, 94.1 (89.5-97.1)
Participants with 0-3 bleeds n, % (95% CI)*	382, 97.7 (95.7-98.9)	371, 99.2 (97.7-99.8)	339, 98.8 (97.0-99.7)	280, 98.9 (96.9-99.8)	206, 99.5 (97.3-100.0)	169, 99.4 (96.8-100.0)

95% CIs were calculated using the Coppen-Pearson method.
*95% CIs of proportion are indicated.

Consommation en FVIII : La consommation annuelle de FVIII en cas de saignement était de 3,7 prises/an (IC à 95 %, 0,9-9,7) après les 24 premières semaines. Une légère diminution est observée au fil du temps avec une prise moyenne de 2,5 par an (IC à 95 %, 0,4-8,0) sur la dernière période. La quantité de FVIII utilisée pour traiter le saignement a également diminué pour passer de 101,6 U/Kg en moyenne (IC 95 %, 82,8-123,4) au cours de la première période à une moyenne de 71,5 U/kg (IC 95 %, 55,9-90,2).

Consommation en ABP (rFVIIa et CCPa) : Le nombre moyen de prise de rFVIIa pour traiter un saignement a continué de diminuer entre la première et la dernière période, de même que la dose utilisée pour soigner l'hémorragie, passant en moyenne de 657,9 mg/kg (IC 95 %, 608,5-710,1) à 93,5 mg/kg (IC 95 %, 75,5-114,5) aux semaines 121 à 144.

Pour la consommation de CCPa, faisant suite aux recommandations de précaution concernant son utilisation concomitante avec l'emicizumab après la survenue de plusieurs cas de MAT et d'évènements thrombotiques au cours des essais HAVEN 1, le recours à ce traitement pour soigner un saignement a progressivement diminué pour finalement ne plus être utilisé. Cela reflète le bon respect des recommandations plutôt que l'efficacité de l'emicizumab.

Ces données confirment l'efficacité de l'emicizumab à réduire le nombre de saignement, à améliorer le contrôle des saignements mais aussi la résolution de la morbidité articulaire au cours du temps.

Ces réductions de saignements observées sous prophylaxie par emicizumab chez les patients hémophiles A sans inhibiteur du FVIII ont été accompagnées d'améliorations significatives des scores de qualité de vie chez ceux qui avaient auparavant une maladie plus sévère et un moins bon contrôle des saignements. Ce progrès était apparent dès la semaine 13 et a persisté jusqu'à 73 semaines après le début du traitement, conduisant notamment à une réduction des jours de travail manqués. Ces résultats s'ajoutent aux preuves que l'emicizumab peut apporter une amélioration de la qualité de vie au long cours chez les patients avec mais aussi sans inhibiteur du FVIII avec une prophylaxie moins contraignante (37).

Avec maintenant 10 ans de recul depuis la première exposition d'emicizumab chez l'Homme, on peut aujourd'hui conclure que, bien que réduisant considérablement le TAS et le ramenant même à zéro chez beaucoup de patients, la prophylaxie par emicizumab ne normalise pas à 100% la coagulation et ne permet pas de rendre totalement silencieuse la maladie. Ceci est d'autant plus vrai pour les patients très actifs pratiquant du sport par exemple ou chez les enfants pour qui les saignements sont essentiellement traumatiques. Il faut donc contrebalancer cet échec partiel en se demandant si ce n'est pas la prophylaxie par emicizumab qui, par l'allègement du protocole de soins et un meilleur contrôle des saignements, a permis à certains patients de modifier leur habitude de vie et de se mettre au sport. Quoi qu'il en soit, même sous emicizumab, des hémorragies brutales peuvent toujours se produire, ce qui nécessite un traitement par des concentrés de facteurs (18), des saignements articulaires ont même été observés chez les patients actifs (38). Néanmoins, on peut considérer que la prophylaxie par emicizumab permet de modifier le phénotype des patients HA sévères vers une forme modérée voire mineure de la maladie, ce qui est une petite révolution pour la prise en charge des patients HA sévère, principalement ceux présentant des inhibiteurs anti-FVIII.

2.5 Qualité de vie

L'impact de la maladie et des médicaments sur la qualité de vie et la fonction physique des patients sont aussi à considérer dans les essais cliniques. Pour cela les patients

fournissent eux-mêmes les données (Patient-Reported Outcome) via notamment des questionnaires sur la qualité de vie comme le Haemo-QoL-A pour les patients atteints d'HA qui aborde plusieurs domaines de la vie impactés par la maladie. Il est important de prendre en compte les changements de score dans les différents questionnaires car cela constitue un argument supplémentaire pour démontrer l'utilité clinique d'une intervention médicale.

Les études HAVEN ont donc inclus 2 questionnaires (Haem-A-QoL et EQ-5D-5L) pour évaluer l'impact de l'emicizumab sur les symptômes, les limitations fonctionnelles, la charge du traitement et la qualité de vie liée à la santé. Il a été observé une diminution des scores médians de 15 à 20 points entre l'inclusion et le suivi de 24 semaines sous prophylaxie par emicizumab dans tous les domaines. Ceci montrant que la majorité des répondants ont connu des améliorations importantes de leur qualité de vie (mobilité, douleur/inconfort, activités habituelles et sports et loisirs (11).

Dans le cadre de l'essai pédiatrie HAVEN 2, l'amélioration de la qualité de vie des enfants et des aidants a été évaluée. La prophylaxie par emicizumab a entraîné des améliorations rapides et durables dans plusieurs domaines, signe d'une réduction du fardeau et du stress induits par la maladie pour les parents. Les aidants étaient également de plus en plus satisfaits du traitement de leur enfant sous emicizumab, ce qui peut être attribué au mode d'administration SC. Celui-ci a permis de retirer le dispositif de cathéter central chez près de la moitié des participants et d'alléger considérablement le protocole de soins à respecter, source d'angoisse pour les parents (39).

2.6 Profil de sécurité

Le profil de sécurité de l'emicizumab est basé sur les données issues des études cliniques au cours desquelles un peu moins de 400 patients de sexe masculin atteints d'HA ont reçu au moins une dose d'emicizumab et de la surveillance post-commercialisation (Tableau V). Les effets indésirables les plus fréquemment reportés sont les suivants : RSI (20 %), arthralgies (15 %), céphalées (14 %), pyrexies et diarrhées (6 %). La rhabdomyolyse est une réaction indésirable moins fréquente qui est survenue chez moins de 1 % des patients prenant de l'emicizumab. Les effets indésirables les plus graves rapportés au cours des études cliniques sont les MAT et

des événements thrombotiques tels que thrombose du sinus caverneux et thrombose des veines superficielles concomitante à une nécrose cutanée.

Tableau V: Résumé des effets indésirables survenus au cours de l'ensemble des études cliniques HAVEN et de la surveillance post-commercialisation d'emicizumab (23)

Système Organe-Classe (SOC)	Effets indésirables (PT classification MedDRA)	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Microangiopathie thrombotique	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent
Affections vasculaires	Thrombophlébite superficielle	Peu fréquent
	Thrombose du sinus caverneux ^a	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Nécrose cutanée	Peu fréquent
	Angioedème	Peu fréquent
	Urticaire	Fréquent
	Rash	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Très fréquent
	Myalgie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection	Très fréquent
	Pyrexie	Fréquent
	Diminution de la réponse thérapeutique ^b	Peu fréquent

Les catégories de fréquence pour chaque effet secondaire sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$).

Microangiopathie thrombotique

Sur l'ensemble des études cliniques, des MAT ont été rapportées chez moins de 1 % des patients (3 /373) mais 9,7 % des patients (3/31) qui ont reçu au moins une dose de CCPa pendant la prophylaxie par emicizumab. Les 3 cas de MAT sont survenus lorsqu'une dose cumulée moyenne de CCPa > 100 U/kg/24 heures avait été administrée pendant 24 heures ou plus pour traiter un saignement. Contrairement aux MAT classiques, des signes d'amélioration ont été observés dès la semaine suivant l'interruption des deux traitements. Un patient a même pu reprendre sa prophylaxie une fois les effets indésirables résolus, sans apparition d'une récurrence.

Événements thrombotiques

Sur l'ensemble des études cliniques de phase 3, des événements thrombotiques graves ont été rapportés chez moins de 1 % des patients (2/373) mais chez 6,5 % des patients (2/31) qui ont reçu au moins une dose de CCPa pendant la prophylaxie par emicizumab. Ces effets graves sont également apparus lorsqu'une dose cumulée moyenne de CCPa > 100 U/kg/24 heures a été administrée pendant 24 heures ou plus pour traiter un saignement. Un patient sur les deux a pu reprendre sa prophylaxie une fois l'épisode résolu, sans apparition d'une récurrence.

Réactions au site d'injection

Il s'agit de la réaction indésirable la plus fréquemment observée (20 %). Cependant toutes les RSI ont été considérées d'intensité légère à modérée et 95 % se sont résolues spontanément sans traitement. Les symptômes associés rapportés le plus fréquemment étaient la manifestation d'un érythème (11 %), de douleur (4 %) ou d'un prurit (3 %).

Immunogénicité

Comme pour tout anticorps monoclonal, l'emicizumab présente un potentiel d'immunogénicité. Sur l'ensemble des études cliniques, 3,5 % des patients ont présenté des anticorps anti-emicizumab (ADA), mais seulement 1 % a développé des anticorps à potentiel neutralisant nécessitant l'arrêt du traitement devenu inefficace (19).

Population pédiatrique

La population pédiatrique étudiée au cours des essais HAVEN comptait un total de 107 enfants, parmi lesquels 5 (5 %) nourrissons (< 2 ans), 55 (51 %) enfants (≥ 2 ans à <12 ans) et 47 (44 %) adolescents (≥ 12 ans à < 18 ans). Le profil de sécurité était globalement similaire chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes bien que le nombre de patients inclus dans la tranche d'âge des nourrissons soit insuffisant pour conclure à l'équivalence.

Plus de 90% des enfants ont présenté des événements indésirables au cours des essais HAVEN, les plus fréquents étant mineurs ou modérés avec une résolution spontanée (EI > 10% : RSI, rhinopharyngite, contusion et céphalées). Il est à noter que la fréquence était supérieure dans les cohortes avec injection mensuelle (60%) versus

celles avec administration hebdomadaire ou bimensuelle (~20%), ceci pouvant être expliqué par le volume plus important de produit injecté.

A ce jour, aucun événement thrombotique ou MAT ni aucune manifestation *de novo* ou récurrente d'inhibiteur anti-FVIII n'a été observée chez un enfant. Cependant pour les jeunes enfants sans exposition préalable aux concentrés de FVIII, la prophylaxie par emicizumab pourrait modifier le processus classique de développement des inhibiteurs et potentiellement induire une incidence plus importante puisque l'exposition serait retardée et en quantité moindre. Cette conséquence grave n'est à ce jour qu'une théorie et nous reviendrons sur cette interrogation dans la section 3.3 de cette discussion. D'autres questions restent en suspens quant au risque sur le long terme de ne pas exposer les patients à des concentrés de FVIII puisque l'emicizumab ne peut compenser le rôle extravasculaire du FVIII sur l'angiogenèse, le système cardiovasculaire et la fonction osseuse, ce qui pourrait entraîner, entre autres, l'apparition d'ostéoporose chez les HA (40).

Au total, il semble que la prophylaxie par emicizumab soit relativement sûre dans ce groupe d'âge. Néanmoins les données chez le nourrisson ne sont pas encore assez nombreuses et le recul est insuffisant pour identifier les conséquences de cette prophylaxie sur le long terme.

Population âgée :

Une étude publiée par Misgav et al. nous propose un focus sur le profil de sécurité chez les patients de plus de 50 ans ayant des facteurs de risque cardio-vasculaires. Au cours des essais HAVEN, peu de patients de 65 ans et plus ont été inclus et par conséquent le recul sur la tolérance à l'emicizumab est limité pour les patients de cette catégorie d'âge présentant bien souvent des facteurs de risque cardio-vasculaire comme par exemple un diabète de type 2, une dyslipidémie ou une infection au VIH. Or avec le vieillissement des populations et l'amélioration de la prise en charge des HA, 15% des patients HA sévères à travers le monde ont plus de 50 ans. Au cours de cette étude, 17 patients ont été inclus et ont démarré une prophylaxie par emicizumab avec une période de suivi de 400 jours en moyenne. Les patients sous antiagrégant plaquettaire du fait de leurs comorbidités ont conservé un TAS important, supérieur aux autres patients avec 7,5 événements/an, mais tout de même diminué par rapport à l'état de base. Aucune thrombose ou MAT ni EI grave n'est survenu. Il est à noter cependant qu'un

patient a stoppé sa prophylaxie du fait de maux de tête qui se sont résolus à l'interruption du traitement. L'innocuité a également été démontrée chez les patients à haut risque cardio-vasculaire (patient VIH+ traité par antirétroviraux, diabète, hypertension) (41).

Réévaluation à long terme des patients inclus dans les essais HAVEN 1 à 4

Sur l'ensemble des participants ayant été exposés en moyenne 130 semaines à l'emicizumab, 95,5 % ont reporté au moins un EI. Si l'événement le plus souvent observé était la rhinopharyngite (31,6 %), l'EI relié au traitement le plus fréquent reste la RSI (26, %) d'intensité légère majoritairement (93,7 %) et surtout au cours des 24 premières semaines (83,8 %). Les autres EI imputables au traitement et survenus chez ≥ 1 % des participants étaient les céphalées (1 %). Au total, 144 EI graves sont survenus chez 93 participants mais aucun autre EI grave relié au traitement en dehors des événements apparus au cours des essais HAVEN 1 et 3 qui ont déjà été rappelés ci-dessus n'a été signalé. Trente-deux participants ont eu des saignements graves nécessitant une hospitalisation mais aucun autre décès n'a été observé en dehors du patient inclus dans l'essai HAVEN 1 qui a succombé à une hémorragie rectale fatale. Les 2 événements thrombotiques non associés à l'utilisation concomitante de CCPa sont : un thrombus du cathéter central signalé à J196, et un infarctus du myocarde signalé à J 1017 chez un patient âgé ≥ 65 ans avec un antécédent connu de maladie coronarienne. Dans les 2 cas, l'événement a été évalué par l'investigateur comme étant non lié à l'emicizumab et les patients ont pu continuer leur traitement.

L'emicizumab présente donc un profil de sécurité favorable sur la durée, sans signaux de sécurité inattendus ou nouveaux (36).

Balance bénéfique/risques :

Au final, les données de tolérance à moyen terme de l'emicizumab sont similaires aux conclusions des analyses principales présentant un profil de sécurité favorable, sans interruption de traitement pour toxicité, ni décès au-delà de ceux rapportés dans les analyses primaires. Ces résultats d'efficacité et de sécurité, associés à l'amélioration considérable de la qualité de vie que permet l'administration SC une fois par semaine, une fois toutes les 2 semaines ou une fois toutes les 4 semaines, font de la prophylaxie par l'emicizumab une option sûre et fiable pour améliorer la prise en charge des patients HA.

2.7 COVID-19

Une infection par le coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) peut être associée à une coagulopathie responsable de thromboses pulmonaires et autres événements thromboemboliques systémiques. La gestion de la coagulopathie induite par le COVID-19 est plus complexe chez les patients atteints d'hémophilie car ils peuvent présenter à la fois des complications hémorragiques et thrombotiques et nécessiter simultanément des traitements antithrombotiques et hémostatiques.

La plupart des patients hémophiles développent des symptômes légers ou modérés de COVID-19 à l'instar de la population générale. Une petite proportion des individus infectés présentent une réponse inflammatoire sévère associée à des lésions pulmonaires aiguës, à une insuffisance respiratoire hypoxémique pouvant entraîner le décès des patients. L'inflammation et la coagulation sont désormais considérées comme des facteurs clés de cette virose.

Les personnes souffrant de COVID-19 sévère présentent un trouble de la coagulation qui se retrouve sur le bilan biologique par une augmentation des taux de facteurs pro coagulants (en particulier le facteur VIII, le FVW, le fibrinogène) et des concentrations élevées de D-dimères. La présence concomitante de cette coagulopathie au cours de l'hospitalisation a été associée à une aggravation de l'état respiratoire et à une mortalité plus élevée. Selon les recommandations de sociétés savantes, une anticoagulation prophylactique par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) doit être proposée pour prévenir les événements thrombotiques et les lésions organiques chez tous les patients atteints d'une infection à COVID-19 nécessitant une admission à l'hôpital. Les HBPM, outre leurs propriétés anticoagulantes, peuvent exercer un effet anti-inflammatoire et réduire le phénomène de relargage des cytokines induit par le virus.

Les lésions endothéliales conduisant à un dysfonctionnement microvasculaire ne dépendent pas uniquement de la génération de thrombine, c'est pourquoi cette coagulopathie peut également survenir chez les patients hémophiles ayant un faible taux de FVIII. De plus, la génération défectueuse de thrombine dans l'hémophilie est modulée par un traitement prophylactique à base de concentrés de FVIII ou d'emicizumab, ou peut être corrigée de manière transitoire en cas de saignement ou de procédures invasives. Par conséquent, un patient hémophile présentant une infection modérée à sévère à COVID-19 avec risque de coagulopathie et nécessitant une

admission doit être transféré dans un hôpital affilié à un centre de traitement de l'hémophilie, capable d'effectuer des dosages de FVIII sur place ainsi que d'autres tests spécialisés s'il est sous emicizumab.

La thrombo-prophylaxie, par HBPM de préférence, ne doit être envisagée que pour les patients hémophiles A sans inhibiteur hospitalisés pour insuffisance respiratoire en association avec des concentrés de FVIII pour éviter les saignements spontanés. L'objectif recommandé est de maintenir une activité en FVIII > 30% (50% si hospitalisation en réanimation) tout en évitant des pics à 100% (42).

La thrombo-prophylaxie peut être envisagée chez les patients avec inhibiteurs à condition qu'ils soient équilibrés sous emicizumab. Les patients en prophylaxie par emicizumab ne requièrent pas l'ajout de concentrés de FVIII en préventif sauf en cas d'admission en service de réanimation. Les objectifs d'activité en FVIII sont similaires pour les patients sous emicizumab, néanmoins le suivi doit se faire par un test en FVIII chromogénique d'origine bovine

L'ajout d'ABP prophylactique n'est pas recommandé, de surcroît pour les patients sous emicizumab.

En cas de transfert d'un patient hémophile en service de réanimation, l'augmentation du dosage de l'HBPM n'est pas recommandée en dehors d'une forte suspicion de thrombo-embolie, toujours en préférant l'utilisation de l'HBPM.

Malheureusement peu de données sont disponibles dans la littérature sur la prise en charge des patients hémophiles souffrant d'un SARS-CoV-2 sévère même si aucun signal de sécurité n'est ressorti pour cette population particulière.

Au sujet de la vaccination, il est classiquement admis que les patients hémophiles doivent privilégier les injections SC afin d'éviter le saignement potentiel d'une administration intra-musculaire obligeant les patients à recourir à une dose de FVIII substitutif en prévention. Néanmoins, un consensus unanime d'experts en hémophilie a validé la vaccination contre le SARS-Cov-2 pour les patients hémophiles et recommande l'administration par voie intra-musculaire en respectant des mesures additionnelles de prévention du saignement tant que l'efficacité de la vaccination par voie SC n'aura pas été démontrée (43). Les patients hémophiles sévères et modérés avec une activité en FVIII < 5% doivent recevoir en prévention une dose de facteurs VIII avant la vaccination, sauf s'ils sont sous prophylaxie par emicizumab. Les patients déjà

habituellement sous traitement préventif doivent avoir reçu leur dose dans les 24 heures avant la vaccination.

De plus, afin d'éviter un hématome post-vaccination, le panel d'expert recommande l'usage de l'aiguille la plus fine possible, de glacer le site d'injection 5 minutes avant la vaccination puis d'appliquer une compression locale pendant 10 minutes au minimum. Un examen du site d'injection doit être réalisé dans les heures suivants l'injection afin de constater au plus tôt un gonflement ou l'apparition d'un hématome, à ne pas confondre avec une RSI classique.

En cas de complication hémorragique post-vaccination, les patients doivent recevoir un traitement substitutif jusqu'à disparition des symptômes et des mesures de prévention supplémentaires devront être prises lors de la dose suivante. Il n'y a néanmoins pas de contre-indication à recevoir une seconde dose en cas d'hématome lors de la première injection.

2.8 Anticorps anti-emicizumab

Au cours des dernières décennies, les anticorps monoclonaux sont apparus comme étant des options thérapeutiques de premier plan dans de nombreuses indications telles que les tumeurs malignes, les maladies auto-immunes ou infectieuses. Cependant, malgré les progrès du génie génétique, leur risque d'immunogénicité n'est pas nul. La fréquence des anticorps anti-médicaments est très variable, et dépend non seulement du type d'anticorps monoclonal mais aussi de la maladie sous-jacente, du statut immunologique du patient, voire du régime de traitement du patient. Les ADA peuvent avoir des implications cliniques variables : ils peuvent influencer légèrement l'efficacité clinique en se liant à la molécule sans inhiber complètement son activité pharmacologique, mais ils peuvent aussi avoir un impact rédhibitoire sur la PK/PD en augmentant la clairance et en neutralisant les effets du médicament, amenant à l'échec de la thérapie.

L'emicizumab est un anticorps monoclonal humanisé ayant pour atout majeur le fait de ne pas avoir d'homologie de structure avec les facteurs VIII endogènes, ce qui lui permet d'imiter leur fonction sans être la cible des inhibiteurs de FVIII développés par certains patients. Néanmoins il ne déroge pas à la règle des médicaments biologiques et le risque avec ce type de médicament est que les patients développent également des anticorps neutralisant anti-emicizumab.

Près de 4 ans après la mise sur le marché de l'emicizumab, les cas rapportés dans la littérature scientifique sont rares et nous proviennent essentiellement des essais cliniques au cours desquels l'immunogénicité de l'emicizumab a été étudiée.

Valsecchi et al. sont les premiers observateurs de l'apparition d'anticorps anti-emicizumab neutralisant chez un patient atteint d'HA participant à l'essai clinique HAVEN 2. Ils rapportent le cas d'un adolescent en échec de traitement après la période de dose de charge sans aucune réaction d'hypersensibilité en dehors de légères réactions au site d'injection. La constatation d'un TCA allongé et l'absence d'activité détectable du FVIII étaient compatibles avec la présence d'un anticorps anti-emicizumab neutralisant. Aucune amélioration de la réponse clinique ou biologique n'a été obtenue après augmentation de la dose dans le but de surmonter l'effet de l'anticorps. La présence d'un puissant anticorps neutralisant a finalement été détecté par les méthodes de western blot et d'ELISA (44).

Au cours du développement clinique de l'emicizumab, le laboratoire pharmaceutique Roche a évalué l'immunogénicité de son produit chez les patients inclus dans les différents essais de phase 3 mis en place à l'échelle internationale. Sur un total de 668 patients HA évalués, 34 (5,1 %) ont développé des ADA répartis de façon homogène selon les âges, en grande majorité dans les six premiers mois de traitements et transitoires dans 14/34 des cas (41,2 %). Les ADA étaient neutralisants sur des tests complémentaires *in vitro* chez 18/34 patients (52,9 %) et associés à une diminution de la concentration d'emicizumab chez seulement 4/34 patients évaluables (11,8 %) ; parmi ceux-ci, un seul a arrêté l'emicizumab en raison d'une perte d'efficacité. Les ADA sans diminution de l'exposition n'ont pas eu d'impact sur l'efficacité de l'emicizumab et aucun cas d'anaphylaxie ou d'hypersensibilité n'a été signalé chez les participants ADA-positifs. Le profil de sécurité était globalement similaire entre les patients positifs aux ADA et les négatifs. En conclusion de cette étude, seule l'efficacité de l'emicizumab est vraisemblablement impactée par l'apparition d'ADA et ceci chez moins de 12 % des patients produisant des anticorps, soit <1 % de la population traitée.

Kaneda et al. rapportent le cas rare d'un patient adulte atteint d'HA avec inhibiteurs du FVIII, chez qui le traitement par emicizumab, en dehors du cadre d'un essai clinique, a été interrompu en raison du développement d'ADA neutralisant observé à la 31^{ème} semaine de traitement accompagné par des événements hémorragiques répétés et un

TCA allongé. En plus de la neutralisation de l'activité du médicament par les ADA, les auteurs ont observé une accélération de l'élimination de l'emicizumab. Une exploration approfondie a démontré que les ADA reconnaissent les fragments Fab anti-FIXa et anti-FX de l'emicizumab et non pas la région Fc de l'anticorps monoclonal (45).

L'apparition d'ADA peut être suspectée lorsque l'on observe un allongement du TCA qui devrait être artificiellement normalisé par l'emicizumab. Cependant cette méthode de détection peut être inadaptée en présence d'anticorps neutralisants de faible titrage ou non neutralisants, détectables uniquement par des dosages immunologiques sensibles. Le choix de la technique de dosage, bien qu'il soit non conseillé en routine, est essentiel pour avoir les meilleures chances de détecter des anticorps à la fois de faible et de forte affinité (46).

Les signes de survenue des ADA restent à identifier clairement. Ils permettront d'établir ensuite des conduites à tenir en cas de perte ou faible efficacité du traitement qui ne doivent pas être confondus avec une reprise d'activité physique du patient.

Un rebond de concentration en emicizumab et une réduction du TCA sous corticothérapie observés par Harroche et al. (47) suggèrent une potentielle cortico-sensibilité des ADA. Il y aurait donc un intérêt à développer un essai thérapeutique pour définir un protocole d'ITI afin de lever l'inhibition de l'emicizumab par les ADA. Ce protocole de soins pourrait par exemple associer la prise continue d'emicizumab à faible dose avec un immunosuppresseur tel que les glucocorticoïdes et/ou éventuellement du rituximab à faible dose. Ce type de protocole ne peut s'envisager qu'après une réunion de concertation pluridisciplinaire pour évaluer le bénéfice risque à surpasser l'inhibition de l'emicizumab pour des patients HA sévère avec inhibiteurs anti- FVIII et répondant peu aux ABP.

2.9 Impact sur le bilan biologique

Hors cas particulier de doute sur l'observance, il n'est pas nécessaire de surveiller le taux plasmatique d'emicizumab [19]. Actuellement, la seule méthode de détection précise est un test immuno-enzymatique ELISA qui utilise un anticorps anti-emicizumab. Ce test est très précis et reproductible dans les essais actuels et dans la littérature.

En cas d'hémorragie sévère, le bilan recommandé est le bilan d'hémostase et la recherche d'anticorps anti-emicizumab. Les tests de coagulation basés sur la voie intrinsèque (c'est-à-dire le TCA) mesurent le temps de coagulation total, y compris le

temps nécessaire à l'activation du FVIII en FVIIIa par la thrombine. L'emicizumab, qui imite l'activité du cofacteur FVIIIa en établissant un pont entre FIXa et FX, entraîne la formation de thrombine et donc un raccourcissement excessif du temps de coagulation. Adamkewicz et al. ont montré que l'emicizumab interfère fortement sur de nombreux tests basés sur le TCA (Tableau VI). Le médicament affecte également les tests de mesure de l'activité du FVIII et des protéines C et S. Par contre, il existe une faible perturbation sur les tests d'évaluation du TP ainsi que sur les tests dérivés du fibrinogène [20].

Les cliniciens doivent donc être informés des interférences de l'emicizumab sur ces tests lorsqu'ils cherchent à évaluer l'activité du FVIII ou les titres d'inhibiteurs chez un patient sous emicizumab [21]. Le risque de mauvaise interprétation des résultats des tests de laboratoire basés sur la voie intrinsèque de la coagulation pourrait conduire à une sous-estimation du risque hémorragique, et potentiellement aboutir à des saignements sévères engageant le pronostic vital des patients. En effet, la sensibilité du TCA à l'emicizumab entraîne un risque de surestimation non seulement des taux de FVIII mais également des taux de FIX, FXI et FXII (48).

L'emicizumab reste actif en présence d'un inhibiteur anti-facteur VIII, et entraînera ainsi un résultat faussement négatif dans les tests utilisant la méthode de Bethesda basée sur le dosage du FVIII chromométrique [22]. Il est donc primordial que les cliniciens comprennent que l'emicizumab peut affecter les tests de coagulation et ce jusqu'à 6 mois après sa dernière administration en raison de sa demi-vie prolongée.

Pour passer outre ces interférences, les tests chromogéniques utilisant des facteurs de coagulation d'origine bovine, insensibles à l'emicizumab, peuvent être utilisés pour mesurer le taux de FVIII à l'état basal ou après substitution, ou pour rechercher ou titrer un inhibiteur anti-FVIII (18).

Pour tenter de surmonter ces problèmes de surveillance en laboratoire, des chercheurs ont récemment utilisé des anticorps monoclonaux anti-emicizumab pour éliminer les effets de l'emicizumab sur le TCA et faciliter la détermination de l'activité du FVIII et du titrage en inhibiteur (49). Le même groupe de chercheurs a examiné également différentes méthodologies, notamment l'analyse de la forme d'onde modifiée du caillot et la thromboélastométrie rotationnelle, pour tenter de mesurer le potentiel de coagulation total du plasma en présence d'emicizumab (50). Le test de génération de thrombine a

également été récemment mis en avant comme un moyen possible d'évaluer le potentiel de coagulation global des patients sous emicizumab et de surveiller les effets des ABP chez les patients hémophiles avec inhibiteurs recevant de l'emicizumab.

Tableau VI: Tests de coagulation modifiés ou non par emicizumab

Résultats modifiés par emicizumab	Résultats non modifiés par emicizumab
<ul style="list-style-type: none"> - Temps de céphaline avec activateur (TCA) - Recherche et titrage de l'inhibiteur anti FVIII par la méthode Bethesda (basée sur la mesure du FVIII : C en 1 temps) - Dosages chronométriques des facteurs de coagulation en un temps basé sur le TCA - Résistance à la protéine C activée (RPCa) basée sur le TCA - Temps de coagulation activé (ACT) 	<ul style="list-style-type: none"> - Recherche et titrage de l'inhibiteur anti FVIII par la méthode de Bethesda chromogénique utilisant un réactif d'origine bovine - Temps de thrombine (TT) - Dosages chronométriques des facteurs de coagulation en un temps basé sur le taux de prothrombine - Dosages chromogéniques d'un seul facteur, autre que le FVIII¹ - Dosages immunologiques (ex : ELISA, méthodes immunoturbidimétriques) - Analyse moléculaire des facteurs de coagulation (exemple : Facteur V Leiden, Prothrombin G20210A)

2.10 Précautions d'emploi et contre-indication

Des recommandations françaises ont été rédigées en 2019 pour la prise en charge de patients hémophiles A avec inhibiteurs sous emicizumab (51). Ainsi avant l'initiation d'un traitement prophylactique par emicizumab, il est fermement recommandé d'interrompre la veille le traitement par ABP. En revanche, la prophylaxie par FVIII peut se poursuivre jusqu'à 7 jours après l'instauration du nouveau traitement.

Dans les cas d'hémorragie à traiter en urgence, lorsque le bénéfice de CCPa dépasse le risque d'induire un état pro-coagulable, les médecins doivent alors surveiller étroitement l'apparition de signes de MAT ou d'évènement thrombotique et interrompre le traitement si des symptômes apparaissent. La dose initiale de CCPa ne doit pas dépasser 50 U/kg et une surveillance biologique (fonction rénale et numération plaquettaire) est recommandée. Si le saignement n'est pas contrôlé après la dose initiale de CCPa, la dose limite de 100 U/kg par 24 heures de traitement ne doit jamais être dépassée et la surveillance rapprochée maintenue en continue. Etant donné la demi-vie de l'emicizumab, ces recommandations posologiques doivent continuer à être respectées pendant au moins six mois après l'arrêt de la prophylaxie. L'utilisation concomitante du rFVIIa et de l'emicizumab devrait également augmenter le risque de complications thrombotiques, néanmoins les données des études HAVEN ont conclu à l'absence de

modification du profil de sécurité de rFVIIa en cas d'utilisation chez un patient sous prophylaxie par emicizumab.

Des précautions doivent également être prises lors du traitement des patients qui sont à haut risque de MAT ou ceux qui reçoivent des médicaments concomitants connus pour être un facteur de risque de développement d'une MAT (par exemple ciclosporine, quinine, tacrolimus).

Par ailleurs, aucun ajustement posologique n'est recommandé à ce jour, quelle que soit la population (pédiatrique, sujet âgé, insuffisance rénale ou hépatique). Il est néanmoins à noter qu'au cours du développement clinique amenant à l'AMM, aucun patient de moins d'1 an et de plus de 77 ans n'a été inclus. Si des essais cliniques sont en cours pour évaluer le risque dans ces populations, à ce jour les quelques informations disponibles proviennent de données de vraie vie documentées dans la littérature scientifique et sont donc trop limitées pour émettre des recommandations fiables. De même les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère ont été exclus des essais cliniques. Avec l'essai HAVEN 6 se pose la question du risque fœtotoxique et de la nécessité de la contraception pour les patientes en âge de procréer. Néanmoins, aucune étude sur la reproduction n'a été menée chez l'animal avec emicizumab. Il n'est donc pas établi si ce médicament peut entraîner des dommages sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut affecter la capacité de reproduction. Il est alors recommandé pour les femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant la période d'exposition au produit et au moins six mois après l'arrêt du traitement.

Enfin, la seule contre-indication officielle qui persiste à ce jour est l'hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients (23).

2.11 Pharmaco-économie

Le rapport coût-efficacité de l'emicizumab par rapport aux ABP dans la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients HA avec inhibiteurs anti-FVIII a été évalué en France sur le postulat suivant :

Les résultats des essais cliniques de phase 3 montrent que la prophylaxie par l'emicizumab a entraîné un TAS significativement plus faible comparé à l'absence de prophylaxie, ou à la prophylaxie par ABP ou à la prophylaxie par des concentrés de FVIII reçue par les patients avant leur inclusion dans les essais. Le TAS dans l'étude

HAVEN 3 était de 1,5 chez les patients inclus dans le bras traité par l'emicizumab, et de 4,8 pendant la prophylaxie par le FVIII (52).

Pour comparer le coût des 2 traitements, on peut regarder les paramètres suivants : le prix du traitement et son nombre d'administration sur une période donnée, le nombre et le coût de la prise en charge des saignements, le coût des effets indésirables, de la surveillance de la maladie sous traitement et les frais d'hospitalisation. D'autres paramètres économiques sont pertinents mais plus difficiles à quantifier pour l'hôpital : l'amélioration de la productivité des patients, le nombre de passage de l'infirmière à domicile ou encore les coûts sur le long terme liés à l'arthropathie hémophilique.

Le coût de la prophylaxie par emicizumab en France est estimé à 6879€/Kg/an tandis que la prophylaxie par ABP coûte 15160€/Kg/an, ceci prenant en compte le gaspillage d'emicizumab avec le système de flacon mono-usage (de 45% pour les enfants à 7,2% de gaspillage pour les adultes).

Si on ajoute les différents coûts de prise en charge, une prophylaxie par emicizumab permettrait de faire 234 191€ d'économie par patient sur 5 ans et de gagner 0,88 QALY grâce à la diminution du nombre de saignement (Tableau VII). Sur le long terme l'impact pourrait être encore plus important du fait de la limitation des arthropathies hémophiliques mais aussi de l'augmentation de la productivité au travail, ce qui est vrai pour les patients adultes et les parents de patients (53).

Tableau VII : Analyse des coûts entre emicizumab vs ABP sur une période de 5 ans (53)

	Emicizumab	BPA	Incremental
Actualized life years	4.4936	4.4936	
Actualized QALY	3.3154	2.4343	+0.8812
Total treated bleeds	13.03	81.77	-68.7434
Total cost of prophylaxis (€)	2 139 767	1 171 990	+967 778
Total cost of bleeding episodes (€)	131 824	1 316 451	-1 184 627
Total cost of AEs (€)	3697	9056	-5359
Total hospitalization costs (€)	5361	16 356	-10 996
Other direct costs (€)	13 320	14 307	-987
Total costs (€)	2 293 969	2 528 160	-234 191

Une étude américaine a évalué les coûts totaux pour les patients traités par emicizumab à 4 919 058 \$ par patient sur 20 ans, contre 6 864 538 \$ pour les patients traités par concentrés de FVIII, soit une différence de presque 2 millions de dollars (52). Le coût de la prophylaxie représentait la majorité des coûts dans les 2 groupes : 83,3 % pour l'emicizumab et 91,6 % pour le FVIII. Le traitement des hémorragies représentait 5,0 % des coûts totaux dans le groupe FVIII, contre 1,8 % dans le groupe emicizumab.

Les auteurs se sont demandé quel pourrait être l'intérêt économique à commencer une prophylaxie par emicizumab chez les patients HA nouvellement diagnostiqué avant apparition d'inhibiteur FVIII. Le modèle a estimé que si toutes les personnes atteintes d'une HA sévère non traitée auparavant aux États-Unis commençaient la prophylaxie avec emicizumab au lieu de concentrés de FVIII au cours des 20 prochaines années, un total de 131 273 saignements pourraient être évités et une économie de 3,10 milliards de dollars en soins de santé pourrait être réalisée. A cela il faudrait ajouter les moins nombreuses infections reliées au cathéter central ainsi que l'économie sur les chirurgies articulaires très coûteuses. Ces limitations sont susceptibles de biaiser les résultats en défaveur de l'emicizumab en sous-estimant les coûts dans le bras FVIII puisque le TAS est plus élevé dans la prophylaxie par FVIII. En limitant l'exposition aux FVIII, la prophylaxie par emicizumab pourrait retarder le développement d'inhibiteurs de plus de 13 ans par rapport à la prophylaxie par FVIII (délai pour atteindre les 20 à 50 expositions au cours de laquelle se manifeste l'inhibiteur). Ceci est néanmoins très théorique et on ne sait pas réellement l'impact de l'emicizumab sur l'histoire de la maladie en cas d'initiation d'une prophylaxie chez ces patients.

L'impact de l'emicizumab sur le coût financier a également été évalué dans une cohorte en vie réelle aux Etats-Unis (Tableau VIII). Le coût total médian estimé du traitement hémostatique pendant les 6 mois avant emicizumab était de 176 720 \$ par patient. Ce coût a diminué de façon statistiquement significative pour atteindre 128 099 \$ ($p = 0,04$) après l'instauration de l'emicizumab. Pour les patients avec inhibiteurs, le coût total médian est passé de 365 677 \$ à 117 680 \$ ($p = 0,01$), tandis que pour les patients sans inhibiteurs, la diminution de 158 609 \$ à 130 452 \$ n'était pas statistiquement significative. Pour tous les patients recevant une prophylaxie avant l'emicizumab, le coût médian de la prophylaxie a significativement diminué, passant de 197 489 \$ à 128 099 \$ ($p = 0,0003$). Avant l'emicizumab, le coût de la prophylaxie était significativement plus élevé chez les patients avec inhibiteurs que chez les patients sans inhibiteurs ($p =$

0,001). En revanche, après l'emicizumab, le coût de la prophylaxie était similaire entre les 2 groupes, comme prévu. Le coût total du traitement des saignements a également diminué de manière significative après le début de l'emicizumab, passant d'une moyenne de 24 441 \$ à 2 542 \$ par patient ($p = < 0,0001$) (54).

Tableau VIII: Coûts du traitement par patient 6 mois avant et après l'initiation de l'emicizumab

	Pre-emicizumab (\$)		Post-emicizumab (\$)		p-value ^a
	Mean	Median	Mean	Median	
Total costs	260,168	176,720	179,636	128,099	.04
Inhibitors	494,712	365,677	175,794	117,680	.01
Non-inhibitors	204,987	158,609	180,571	130,452	.2
Costs of prophylaxis	288,833	197,489	177,067	128,099	.0003
Inhibitors	627,223	400,478	166,952	117,680	.001
Non-inhibitors	230,672	177,111	179,527	130,452	.009
Total costs of bleeds	24,441	0	2,542	0	<.0001
Inhibitors	105,545	18,628	8,377	0	<.0001
Non-inhibitors	3,617	0	1,044	0	<.0001
Average costs of bleeds	88,863	0	878	0	<.0001
Inhibitors	32,251	17,297	1,675	0	<.0001
Non-inhibitors	2,858	0	673	0	<.0001

^aOne-sided Mann-Whitney test comparing pre-emicizumab and post-emicizumab costs.

2.12 Impact sur la prise en charge médicale

En 2022, plus de quatre ans après la mise sur le marché du médicament, l'emicizumab est autorisé et disponible dans 107 pays avec une très large utilisation, légèrement meilleure pour les patients avec inhibiteurs que pour les patients sans inhibiteurs, probablement en raison de l'autorisation plus précoce de l'emicizumab pour les patients avec inhibiteurs et de problèmes de remboursement dans certains pays. A ce jour, environ 12 500 patients utilisent l'emicizumab en prophylaxie répartis sur tous les continents (26).

Le principal motif pour initier une prophylaxie ou permuter les patients vers un traitement par emicizumab est le protocole de soins contraignant des autres thérapies ainsi que l'accès limité à une voie veineuse abimée, tant pour les patients avec inhibiteurs que pour les patients sans inhibiteurs. L'administration SC et la fréquence d'administration (jusqu'à une fois par mois) sont les principaux avantages de l'emicizumab reconnus par les prescripteurs. Il a été démontré qu'emicizumab réduisait la charge de traitement et améliorait la qualité de vie liée à la santé chez les patients adultes et pédiatriques

atteints d'HA avec ou sans inhibiteurs. Bien que les médecins semblent majoritairement avoir confiance en l'efficacité de l'emicizumab, la sécurité du produit n'est pas un argument suffisamment robuste à ce jour pour opérer le changement.

Il est important de rappeler qu'un patient HA sévère traité par emicizumab doit être considéré comme atteint d'une forme modérée de la maladie, ce qui implique un risque de saignement toujours présent. Le titre d'inhibiteur anti-FVIII doit également être surveillé au moins une fois par an et avant chaque intervention chirurgicale. En cas d'apparition d'inhibiteurs, Carcao et ses collaborateurs recommandent que les patients bénéficient d'au moins une tentative d'ITI (27).

A ce jour, il n'y a toujours pas de consensus sur la gestion des comorbidités telle que l'ostéoporose ou les maladies cardio-vasculaires, l'augmentation des saignements liés à l'activité physique, la gestion des chirurgies importantes ou encore la prise en charge des nouveau-nés depuis la mise à disposition de l'emicizumab en remplacement des concentrés de FVIII de substitution (55). De nouvelles recommandations internationales sont nécessaires pour ces sous-populations qui ne sont souvent pas éligibles aux essais cliniques et donc pour lesquelles des données manquent. Le partage des retours d'expériences des cliniciens via des publications scientifiques seront cruciaux pour déterminer des protocoles de soins harmonisés. Au-delà de l'efficacité à long terme et de la sécurité à moyen terme, la préférence des patients et la conviction propre du médecin restent des facteurs majeurs quant à la décision de changer de thérapie (55).

3 Les questions et perspectives

3.1 Développement chez les hémophiles mineurs et modérés

Comme discuté en section 1.2.1 sur la classification de la sévérité des patients HA, le taux résiduel en FVIII n'est pas toujours corrélé au phénotype de la maladie et certains patients HA mineurs ou modérés ont un contrôle des saignements difficile et peuvent développer des arthropathies hémophiliques. Or, les résultats d'efficacité couplés au profil de sécurité rassurant à moyen terme chez les patients avec inhibiteurs et les patients sévères sans inhibiteurs sont encourageants. Ceci est en faveur d'une extension vers les patients HA mineurs et modérés rapportant fréquemment des saignements qui, à long terme, entraîneront des comorbidités. Par définition, ces patients ne sont pas exempts de FVIII endogène résiduel (1 à 5 % pour les patients HA

modérés et entre 5 et 40 % pour les HA mineurs). Néanmoins, pour rappel, le risque de suractivation de la coagulation est nul car il a été démontré que l'activité de 40 % de FVIII avec une prophylaxie par emicizumab induit une coagulation moins importante que l'activité d'un taux normal de FVIII. De plus, toutes les données collectées à ce jour montrent que la prise concomitante de concentrés de FVIII et d'emicizumab n'induit pas de surrisque d'événement thrombotique. L'étude clinique de phase 3 en cours, HAVEN 6, mise en place par le laboratoire Roche permettra de répondre à la question de l'intérêt de l'emicizumab dans la prise en charge de ces patients HA modérés ou mineurs.

3.2 Le cas des femmes conductrices normalisées par emicizumab

L'hémophilie A étant une maladie génétique à transmission récessive liée à l'X, les femmes sont conductrices de la maladie et souvent asymptomatiques avec 50 % ou plus de FVIII par rapport à la normale. Cependant elles peuvent aussi présenter des taux de FVIII bas similaires aux hommes HA mineurs et modérés. Il existe également de très rares cas de femmes ayant une forme sévère avec des taux de facteurs VIII < 1 %. De plus, de la même manière que pour les hommes, les manifestations cliniques ne sont pas toujours corrélées au taux de FVIII. Il est aujourd'hui communément admis que les femmes conductrices à taux bas doivent être prises en charge de la même façon que les hommes HA mineurs ou modérés (1). Chez ces patientes conductrices peu symptomatiques, souvent tardivement diagnostiquées et mal prises en charge, les manifestations cliniques de la maladie surviennent majoritairement lors de saignements menstruels abondants, de saignements post-chirurgicaux prolongés, notamment après une extraction dentaire ou des amygdales ou encore en post-partum, nécessitant une prise en charge classique pour un HA (56). Il a également été démontré que les femmes conductrices peu ou asymptomatiques manifestaient souvent des arthropathies hémophiliques limitant leur mouvement avant l'âge de 10 ans (57).

Ainsi, de la même façon que pour les HA modérés et mineurs, un traitement prophylactique par emicizumab pourrait avoir un intérêt significatif pour les femmes porteuses de la maladie ayant une manifestation clinique sévère conduisant à une dégradation progressive des articulations. L'essai clinique HAVEN 6 actuellement en cours est ouvert à ces femmes et pourra apporter une réponse quant à la balance bénéfice/risque pour ces patientes.

En attendant les résultats de cette étude clinique, Verstraete et al (58). ont documenté le premier cas d'une femme de 47 ans ayant une HA sévère transmise par ses deux parents et traitée avec succès par emicizumab. Bien que la parfaite tolérance et efficacité au produit après 8 mois de traitement supportent l'intérêt de la prophylaxie pour les femmes au traitement par emicizumab, il manque toujours des données sur le risque pour la femme enceinte et son fœtus lors d'une grossesse.

3.3 Emicizumab et induction de la tolérance immune

L'emicizumab a le potentiel de modifier l'histoire naturelle du développement des inhibiteurs chez certains patients, en particulier chez les patients non préalablement traités qui démarrent une prophylaxie par emicizumab dès le diagnostic. D'autres données sont nécessaires sur le rôle, la sécurité et l'efficacité de cette prophylaxie chez ces patients car elle confère les avantages et les inconvénients potentiels suivants :

- 1) L'administration par voie SC peut être envisagée chez les nouveau-nés afin de prévenir l'hémorragie intracrânienne qui est la complication la plus grave bien que peu fréquente chez les jeunes enfants
- 2) Initier une prophylaxie à un âge plus précoce permet de protéger des arthropathies hémophiliques
- 3) Elle ne nécessite pas d'accès à une voie veineuse, qui est très compliqué à mettre en place chez les jeunes enfants sans cathéter veineux central, ce qui allège la charge du traitement pour les parents de ces jeunes enfants.
- 4) L'utilisation de la prophylaxie par emicizumab au lieu de concentrés de FVIII modifie l'histoire typique de la formation d'inhibiteurs en retardant l'exposition au FVIII. Au lieu d'atteindre 20 (ou 50) jours d'exposition dans les 2 ou 3 premières années de la vie, il faudra plusieurs années supplémentaires pour atteindre ce nombre de jours d'exposition puisque le FVIII ne sera administré qu'en cas d'hémorragie ou en prévention lors d'une intervention chirurgicale ou d'un traumatisme. Ainsi, on pourrait spéculer que l'utilisation de l'emicizumab seul comme prophylaxie chez ces patients pourrait en fait entraîner une incidence plus élevée d'inhibiteurs (14).

Emicizumab pendant l'ITI :

Il est important de noter que les études HAVEN ont exclu les patients sous ITI, cependant une petite série de cas récente a adopté une nouvelle approche nommée

« protocole Atlanta » associant la prophylaxie par emicizumab en même temps que la tentative d'ITI mais à plus faible dose. Malgré l'absence de preuve solide, les inconvénients identifiés pour le moment sont l'utilisation d'un régime à faible dose induisant un risque plus important d'événements hémorragiques et une durée plus longue pour atteindre la tolérance. Ces inconvénients sont néanmoins à contrebalancer par les avantages suivants :

- Réduction d'utilisation de la voie veineuse en évitant l'administration quotidienne de FVIII via un cathéter central,
- Réduction des coûts car le régime à faible dose n'utilise que 12,5 % des facteurs que le régime à forte dose utilise,
- Meilleure adhésion et observance au traitement du fait de son allègement. Or, la non compliance représente une part importante de l'échec de l'ITI.

Compte tenu de ces avantages, une ITI à faible dose associée à l'emicizumab dans le cadre d'un essai clinique est recommandée par une partie de la communauté médicale bien que ce point reste controversé et les avis divergent (14).

Par exemple, la « ITI guideline » de nos voisins anglais a été mise à jour en 2021 et préconise une prophylaxie par emicizumab pour les patients en cours d'ITI ayant eu un pic en inhibiteur titré > 5 UB/mL. A l'inverse la guideline ne recommande pas l'usage de l'emicizumab pour une titration ayant atteint un pic < 2 UB/mL sans saignement exprimé. Entre les 2, la décision doit se faire par le médecin en fonction du phénotype hémorragique du patient (59).

Une étude clinique de phase 4 appelée AKATSUKI est actuellement en cours au Japon pour évaluer la sécurité de l'administration de l'emicizumab au cours de la phase d'ITI mais également le taux de réussite de l'immunotolérance (60). Les résultats de cette étude sont prévus pour 2027 et permettront d'établir des recommandations avec un niveau de preuve solide sur la prise concomitante d'emicizumab et une ITI chez les jeunes hémophiles.

Emicizumab après ITI réussie, un vrai risque d'apparition d'inhibiteur anti-FVIII ?

Une problématique demeure quant aux patients qui ont acquis une tolérance avec succès. Jusqu'ici ces patients recevaient une prophylaxie par concentrés de FVIII afin de maintenir une exposition continue et ne pas perdre la tolérance immunitaire. Avec l'arrivée de l'emicizumab, cette pratique a été remise en question et malheureusement 2

cas de réapparition d'inhibiteur post-ITI ont été rapportés après arrêt du FVIII et initiation de l'emicizumab en prophylaxie (61). Ne sachant pas pour le moment quel est le niveau de risque de rechute et en l'attente d'études supplémentaires, le consensus actuel au Royaume-Uni est de maintenir une prophylaxie post-ITI par concentrés de FVIII.

Cependant, les avantages de l'emicizumab sont nombreux et facilitent grandement le quotidien des familles en comparaison à l'usage fréquent de concentrés de FVIII. Il pourrait donc être envisagé un régime de FVIII allégé pour essayer de maintenir le niveau de tolérance tout en initiant la prophylaxie par emicizumab afin de conserver un contrôle satisfaisant sur la maladie. Pour répondre à ce questionnement, l'étude PRIORITY est un essai qui randomisera les patients tolérés avec succès traités en prophylaxie par emicizumab seul versus l'emicizumab associé à un traitement hebdomadaire de maintien de la tolérance au FVIII. Pour le moment et dans l'attente des résultats de cet essai qui arriveront dans quelques années, il n'est pas possible de recommander la prophylaxie par FVIII ou l'emicizumab et la décision se fera au cas par cas par le médecin en accord avec son patient (15). Une surveillance étroite du maintien de la tolérance doit être effectuée la première année puis pourra être espacée dans le temps.

Evidemment, en cas d'échec de l'ITI, la prophylaxie par concentrés de FVIII n'est plus envisageable pour prévenir correctement les risques de saignements et, sur la base des résultats de l'essai HAVEN 1 et HAVEN 2, l'emicizumab est alors indiqué comme prophylaxie primaire en association parcimonieuse avec les ABP pour traiter les saignements ou couvrir les interventions chirurgicales.

3.4 Quand démarrer l'emicizumab en pédiatrie

L'essai pédiatrique HAVEN 2 a montré un TAS diminué chez les enfants inclus traités par emicizumab. Néanmoins les résultats publiés concernaient une population d'enfants âgés de 2 à 12 ans ne pouvant pas être extrapolés avec certitude à la tranche d'âge <2 ans. En effet au premier âge, les nourrissons ont un système hémostatique immature avec des taux de FIX et FX plus faibles, réduisant théoriquement l'efficacité de l'emicizumab. Il convient donc de s'interroger sur l'intérêt thérapeutique de l'emicizumab pour cette très jeune population.

L'histoire naturelle du début de la maladie et sa prise en charge est en général la suivante :

- Diagnostic dans les heures qui suivent la naissance du fait d'un antécédent familial (cas majoritaire) ou au cours de la première semaine de vie pour les formes graves du fait d'apparition d'ecchymoses ou de saignements à la naissance, lors de la circoncision ou encore à la suite d'une piqûre au talon,
- Absence de saignement articulaire ou musculaire avant l'âge de 9 mois au moins (l'âge moyen du premier saignement articulaire est de 1,9 an).
- Initiation immédiate en cas d'épisode hémorragique majeur tel qu'une hémorragie intracrânienne (incidence de 6 % avant 9 mois). Bien que l'incidence soit faible, la gravité de l'hémorragie intracrânienne et les séquelles neurologiques sont suffisamment graves pour devoir considérer la prophylaxie par emicizumab dès le diagnostic.
- En l'absence d'épisode hémorragique majeur, initiation de la prophylaxie par FVIII à l'âge d'1 an environ sans rationnel particulier si ce n'est l'usage.
- Après 20 à 50 jours d'exposition, environ 30% des patients développeront des inhibiteurs anti-FVIII. Au-delà de 50 jours d'exposition, la probabilité de développer un inhibiteur est quasiment nulle.

Ainsi, avant l'arrivée de l'emicizumab, le statut du patient HA avec ou sans inhibiteur était connu vers l'âge de 2 ans environ. Aujourd'hui, il est possible de retarder les prises de concentrés de FVIII et la moindre exposition chez les enfants sous emicizumab modifie considérablement cette histoire naturelle sans que l'on en connaisse les conséquences.

A ce jour, les quelques données en vie réelle de l'emicizumab montrent un profil efficace et sûr chez les très jeunes enfants HA sévères avec inhibiteurs. On observe une réduction des saignements, sans effet indésirable, et cela concomitamment ou non avec l'ITI. Mori et al. ont rapporté une cohorte de 12 enfants traités par emicizumab avec un profil sûr et efficace et une réduction de l'anxiété pour les parents, du stress lié aux injections mais aussi de la fréquence des visites aux urgences. Bush et al. ont décrit l'évolution de 6 jeunes enfants de San Diego non traités auparavant ou avec une faible exposition au FVIII (3 nourrissons âgés de moins de 6 mois, 2 enfants âgés de 10 et 13 mois, et un enfant âgé de 23 mois). Les 2 enfants âgés de 10 et 13 mois ont reçu 4 à 11 injections de FVIII et ont ensuite développé des inhibiteurs anti-FVIII sous emicizumab (10). Il est donc crucial de poursuivre la surveillance de l'apparition d'inhibiteurs même après initiation de la prophylaxie par emicizumab.

L'emicizumab pourrait donc constituer une option thérapeutique en prophylaxie pour les très jeunes enfants atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs, en particulier lorsque la pose d'un cathéter central n'est pas possible. Les données sont néanmoins encore peu fournies pour les patients de moins de 6 mois dont le système hémostatique est particulièrement immature et dont la pharmacocinétique diffère de celle des enfants plus âgés et des adultes (62).

Le cas des patients non traités auparavant

Les données sur l'utilisation de l'emicizumab chez les patients non traités auparavant sont rares et limitées à des cas rapportés dans la littérature scientifique. Il y a pourtant un intérêt certain à l'usage de l'emicizumab comme discuté en préambule dans la section précédente.

L'emicizumab étant administré par voie SC, il est possible de commencer l'administration immédiatement après l'accouchement, si on le souhaite, ou à tout moment au cours des premières semaines ou mois de vie. Ainsi, les cliniciens sont déjà confrontés à des décisions de traitement pour les patients non traités auparavant et l'emicizumab doit faire partie des discussions sur les options thérapeutiques (Figure 5).

Pour le moment il n'y a pas eu d'étude clinique publiée dans cette population mais les études HAVEN 7, Emi-PUPs et Hemophilia Inhibitor Prevention Study évalueront l'emicizumab chez ces patients, chacune conçue pour répondre à une question différente.

En l'absence de consensus clair, la discussion avec la famille à propos des différentes alternatives en pesant correctement les pour et contres est nécessaire. Les résultats des études prospectives examinant la sécurité et l'efficacité de l'emicizumab chez les nourrissons et les très jeunes enfants sont attendus avec impatience et contribueront sans aucun doute à éclairer davantage cette discussion (63).

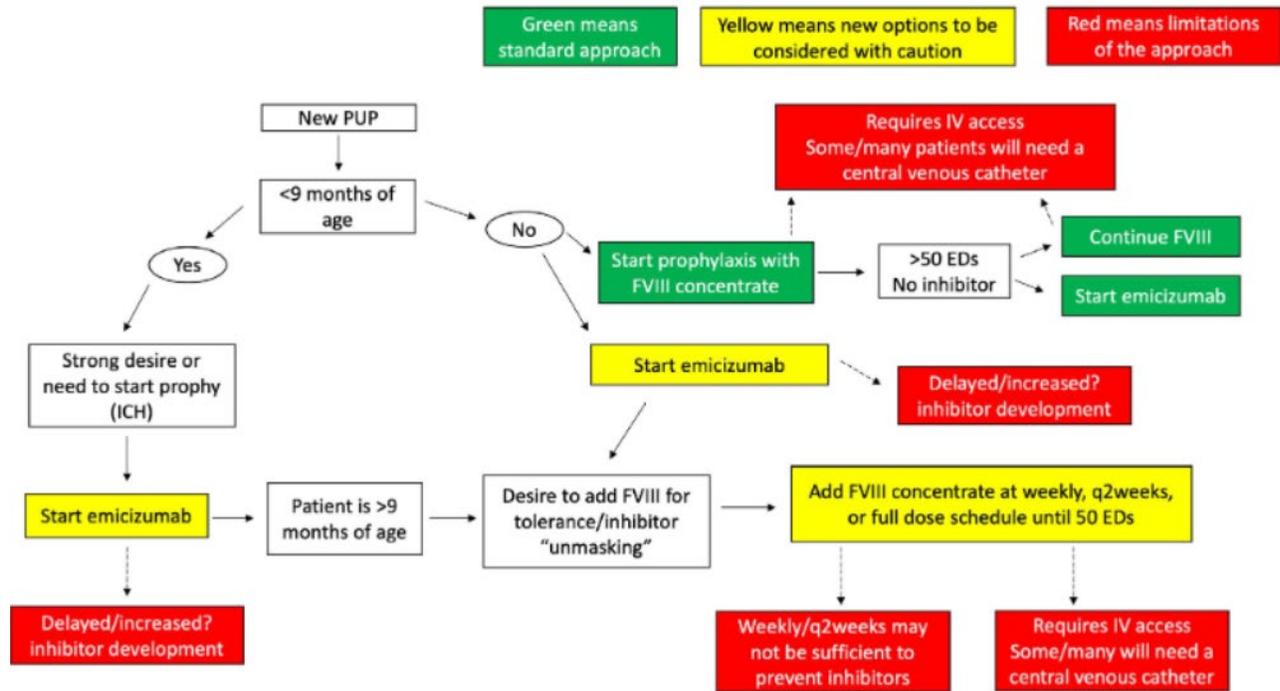


Figure 5 : Algorithme décisionnel pour la prise en charge des patients HA sévères non traités auparavant (15)

La place de l'emicizumab chez le patient présentant un inhibiteur

Le développement d'inhibiteurs anti-FVIII reste un problème important et une étape cruciale dans la vie des patients HA. Environ 70 % des inhibiteurs se manifestent au cours des 20 premiers jours d'exposition et plus de 95 % au bout de 50 jours d'exposition. Une fois que les inhibiteurs sont apparus, la stratégie thérapeutique doit suivre un double objectif, comprenant l'éradication des inhibiteurs neutralisants et la gestion des saignements (Figure 6).

Les résultats spectaculaires de l'emicizumab ont remis en question l'intérêt de l'éradication des inhibiteurs par l'ITI car le protocole est long, coûteux, contraignant et avec un risque d'échec non négligeable. Néanmoins aujourd'hui le consensus des experts qui se dégage à l'échelle internationale est que l'élimination des inhibiteurs reste un objectif important et les patients doivent tenter au moins un cycle d'ITI adapté selon le profil du patient et les chances de réussite (18). Certains auteurs ont toutefois suggéré que la prophylaxie par l'emicizumab devrait être utilisée chez les patients suivants :

- Souhait de retarder l'ITI pour permettre au titre d'inhibiteur de tomber en dessous de 10 UB/mL

- Très jeunes patients pour qui les perfusions quotidiennes sont complexes à mettre en place
- Mauvais accès veineux
- Mauvaise observance

Le Quéllec et Négrier soutiennent que l'emicizumab devrait être prescrit indépendamment de l'ITI, suggérant que l'utilisation de l'emicizumab permettrait non seulement de prévenir les épisodes de saignement pendant l'ITI par rapport à l'utilisation d'ABP, mais qu'elle pourrait également permettre l'utilisation de schémas d'ITI à faible dose qui réduiraient le besoin de dispositifs d'accès veineux central et leurs complications (64).

En effet l'étude internationale ITI a démontré que le schéma ITI à 200 UI/kg/jour et le schéma ITI à 50 UI/kg tous les 2 jours étaient aussi efficaces pour induire la tolérance bien que plus rapidement à forte dose. Par contre les sujets avec la dose plus faible n'avaient pas un contrôle suffisant sur les saignements. Si à présent l'emicizumab peut prévenir presque complètement les événements hémorragiques chez ces patients, on peut se demander si le fardeau des perfusions quotidiennes de FVIII et le coût huit fois plus élevé du régime à forte dose valent la peine d'obtenir une tolérance quelques mois plus tôt.

L'essai clinique MOTIVATE a été conçu pour répondre à ces questions. Il a pour but de comparer 3 groupes : ITI par concentrés de FVIII, prophylaxie par emicizumab seule et prophylaxie pendant l'ITI. L'étude évaluera à long terme, l'impact des différentes stratégies sur le nombre de saignement, le taux d'éradication des inhibiteurs, la présence d'articulation cible ou non. Cette dernière option pourrait être une stratégie efficace pour éradiquer les inhibiteurs et gérer les hémorragies tout en permettant un protocole d'administration de dose plus pratique pour les patients. L'étude MOTIVATE évaluera aussi l'impact des différentes stratégies sur la fonction osseuse puisqu'il a été démontré que le FVIII joue un rôle non négligeable dans le métabolisme osseux.

Des cas rapportés ont fourni des données préliminaires sur l'ITI en association avec l'emicizumab et une étude en cours a publié des résultats intermédiaires sur 7 patients HA présentant des inhibiteurs traités par ITI à faible dose et emicizumab. Trois d'entre eux n'ont plus d'inhibiteur détectable et les 4 autres patients avaient encore des inhibiteurs mesurables avec un titre allant de 0,8 à 3,2 UB/ml lors de la dernière mesure,

contre 0,7 à 30,7 UB/ml à l'initiation du régime de traitement. Dans cette cohorte, 9 saignements ont été déclarés chez 4 patients mais aucun événement thrombotique (65).

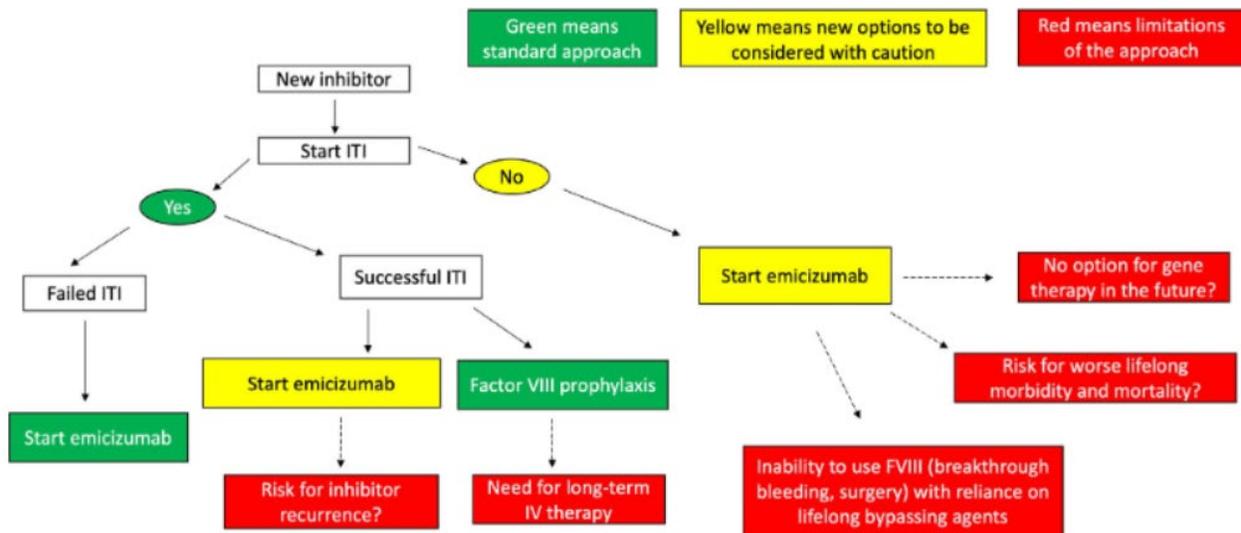


Figure 6: Algorithme décisionnel de prise en charge des patients développant un inhibiteur anti-FVIII (15)

3.5 Synergie optimale entre l'emicizumab et les agents by-passant

Des complications thrombotiques, (MAT, thrombose veineuse) ont été associées à l'utilisation de l'emicizumab dont 2 thromboses veineuses signalées dans l'étude HAVEN 1 chez des patients traités par CCPa pour des épisodes de saignement articulaire. En pédiatrie, Barg et al. ont rapporté le cas d'un nourrisson présentant une thrombose associée à sa ligne de perfusion et qui est décédé après avoir développé un large hématome rétropéritonéal. Ces événements indésirables graves reliés à la prise concomitante de l'emicizumab et d'un ABP posent la question de la sécurité de l'association alors même qu'il est essentiel de pouvoir traiter une hémorragie aigue.

Pour mieux encadrer cette gestion du saignement en utilisant l'approche la moins risquée possible, une analyse approfondie évaluant la sécurité de l'administration conjointe d'emicizumab et de rFVIIa dans les essais cliniques HAVEN 1, 2 et 4 a été réalisée par les laboratoires fabricants. Au total, 193 saignements (84 % dans les articulations ou les muscles) chez 37 patients ont été pris en charge par rFVIIa avec une dose de départ de $100 \pm 20 \mu\text{g}/\text{kg}$ et se sont résolus en une journée pour 61,7% des saignements. Dans l'étude HAVEN 2, 11 patients ont reçu du rFVIIa pour traiter une hémorragie traumatique et 4 en prophylaxie avant une activité. La dose moyenne cumulée par hémorragie était de $164,21 \mu\text{g}/\text{kg}$ avec une seule injection en moyenne.

Dans l'étude HAVEN 4, un seul patient a été traité par rFVIIa pour 3 hémorragies à une dose cumulée moyenne de 163 µg/kg.

Dans l'ensemble, il est apparu que l'administration concomitante de rFVIIa pour traiter les hémorragies chez les patients sous emicizumab était sûre et que le contrôle des saignements était excellent.

En conclusion, en cas d'événement hémorragique non spontanément résolutif pendant le traitement par emicizumab, les patients avec inhibiteurs anti-FVIII doivent être traités par un ABP. Cependant, en raison du mécanisme d'action de l'emicizumab, des risques associés avec d'autres molécules pro-coagulantes ont été identifiés, notamment avec le CCPa. Des tests *in vitro* montrent qu'un analogue de l'emicizumab, à des doses cliniquement pertinentes en association avec un CCPa, entraîne des taux de thrombine dépassant le seuil biologique normal (66). Par conséquent il est recommandé d'utiliser préférentiellement le rFVIIa pour traiter les hémorragies pour les patients HA sous emicizumab.

Recommandations des experts sur la gestion des saignements ou d'une chirurgie chez les patients hémophiles A avec inhibiteurs anti-FVIII

Avant la mise sur le marché de l'emicizumab, la prise en charge standard pour prévenir les hémorragies, périopératoire ou non, était l'administration en prophylaxie de concentrés de FVIII ou d'ABP selon la présence d'inhibiteurs et de son titrage.

Avec l'arrivée de l'emicizumab sur le marché s'est rapidement posée la question de la prise en charge des patients sous emicizumab en cas d'apparition d'un saignement ou au cours d'une intervention chirurgicale, puisque l'hémostase n'est pas complètement rétablie. En effet cette situation est inédite et si les médecins investigateurs participant aux essais cliniques ont déjà commencé à traiter ce type d'évènement, le recul n'est pas suffisant pour établir des consensus sur la prise en charge à mettre en place. En particulier dans le cas d'un geste chirurgical dans cette population pour laquelle même la plus petite intervention n'est pas anodine.

Dès 2018-2019, les premières publications sont apparues dans la littérature pour partager des protocoles de soins basés sur les cas rapportés à succès pendant les essais cliniques. Notamment sur l'administration d'ABP avant et dans les jours suivant la chirurgie, ainsi que sur la surveillance biologique pour éviter le risque thrombotique du

fait de l'association avec l'emicizumab dont la demi-vie longue ne permet pas l'arrêt en amont des administrations de CCPa (Figure 7).

3.5.1 Saignement mineur

En cas d'apparition d'un saignement considéré comme mineur au niveau d'une muqueuse, le traitement de choix en première intention s'il en est nécessaire est l'acide tranexamique 2 à 4,5 g sur 24 heures (pédiatrie : 20-25 mg/kg 3-4/jour). Après 2 à 3 jours, en cas de saignement traumatique mineur non résolu par acide tranexamique, une dose unique de concentré de facteur VIII (30-50 UI/kg) doit être envisagée pour les patients sans inhibiteur ou < 5 BU/mL, suivie d'une évaluation clinique à 24 heures.

Dans le cas d'un saignement sur l'articulation cible, un traitement plus intensif peut être envisagé pour les patients avec une arthropathie hémophilique avancée. Pour les autres, une dose unique de rFVIII est suffisante (67,68).

3.5.2 Saignement majeur

Les saignements sont définis comme majeurs s'ils font partie de l'un des critères de l'ISTH listés ci-dessous :

- Hématomes musculaires de grande taille,
- Saignements induisant une baisse de l'hémoglobine ≥ 20 g/L,
- Besoin d'une transfusion d'au moins 2 unités de concentré de globules rouges,
- Mise en danger du pronostic vital,
- Localisation dans un organe critique ou une articulation cible.

Ces saignements doivent être immédiatement traités par une dose initiale de 40 à 50 UI/kg de concentré de FVIII chez les patients sans inhibiteurs ou par rFVIIa à une dose de 90 μ g/kg en cas d'inhibiteur. Si le rFVIIa n'est pas disponible et que les rFVIII ne peuvent pas être utilisés, ou que ces traitements de première ligne n'ont pas été efficaces, il est recommandé d'administrer le CCPa à une dose de charge de 20 à 25 U/kg (voir 50 U/Kg pour un saignement réfractaire). Dès résolution du saignement, les administrations de produits pro coagulants doivent être espacées et la dose réduite jusqu'à l'arrêt progressif du traitement aigu.

Selon le temps de résolution de l'hémorragie et la nécessité de poursuivre un traitement continu en ABP, l'hospitalisation du patient dans son centre de référence doit être envisagée. L'usage du CCPa doit se faire sous surveillance rapprochée et ne jamais

dépasser la dose maximale de 100 U/Kg par 24 heures conformément au Résumé des Caractéristiques du Produit.

Bien que l'interruption de l'emicizumab ne soit pas nécessaire, l'adhésion au traitement doit être remise en question et un dosage plasmatique doit être réalisé en cas d'événement hémorragique majeur spontané (67,68).

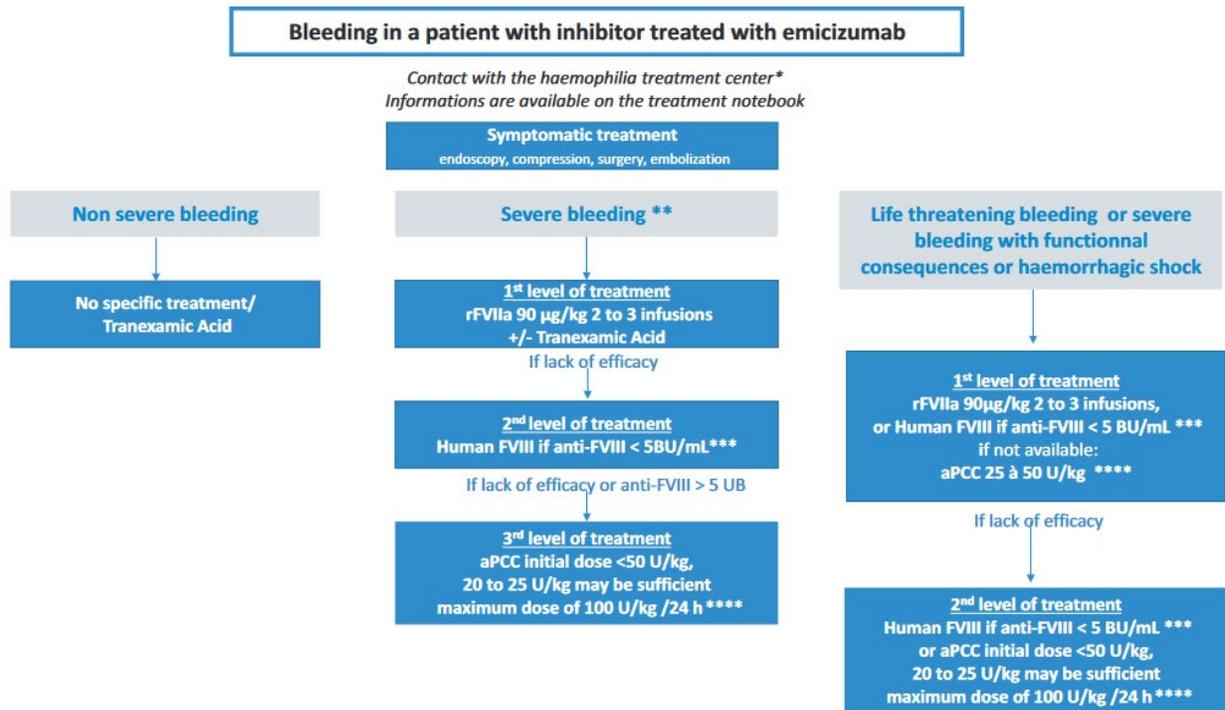


Figure 7 : Algorithme décisionnel de gestion d'un saignement chez un patient avec inhibiteurs traité par emicizumab (68)

3.5.3 Intervention chirurgicale ou geste invasif mineur

Une chirurgie considérée mineure est une intervention du type :

- Mise ou place ou retrait d'un cathéter centralisé
- Circoncision
- Soins dentaires

Au cours des essais HAVEN 1 à 4, de nombreuses interventions légères ont été documentées (214 gestes sur 113 patients), majoritairement sans traitement additionnel en amont du geste chirurgical et seulement 10 interventions ont nécessité une administration post-intervention (rFVIII ou ABP), sans apparition d'événement thrombotique. Les différents cas rapportés dans la littérature vont également dans ce

sens. Il semblerait donc que la prophylaxie par emicizumab apporte une activité hémostatique suffisante pour les chirurgies mineures (69).

Ainsi à ce jour les recommandations sont de ne pas ajouter d'agent pro coagulant en préopératoire sauf éventuellement l'acide tranexamique en cas d'extraction dentaire. En cas de saignement per ou post-opératoire, le traitement de première intention doit être une administration unique de rFVII à 90 µg/Kg associée ou non à l'acide tranexamique. Ici aussi l'interruption de l'emicizumab n'est pas recommandée compte-tenu de la demi-vie très longue du produit (68).

3.5.4 Intervention chirurgicale ou geste invasif majeur

Au cours des essais HAVEN 1 à 4, 19 interventions chirurgicales invasives ont été documentées, dont 11 chez des patients avec inhibiteurs. Chez ces derniers, le plus souvent, une dose préopératoire de rFVIIa entre 90-200 µg/Kg était administrée suivie de doses de maintenance toutes les 2 à 3 heures en per et post-opératoire (80-100 µg/Kg). En l'absence de saignement, les administrations pouvaient être progressivement réduites jusqu'à un arrêt complet sous 2 semaines (69).

Les recommandations pour les patients sans inhibiteurs est l'administration d'une dose de charge en concentré de FVIII (40-50 UI/Kg) avant l'opération puis de maintenir une concentration plasmatique > 0,6 UI/mL pendant 2 à 3 jours et en l'absence de complication hémorragique, de décroître les doses progressivement sur 2 semaines (Figure 8) (67).

Pour les HA avec inhibiteurs, il est recommandé d'administrer une dose de charge de 90 à 120 µg/Kg de rFVIIa en amont de l'opération puis répéter une dose de maintenance de 90 µg/Kg toutes les 2 heures pendant 2 ou 3 jours et en l'absence de complication hémorragique, de décroître les doses progressivement sur une semaine.

En cas de d'échec ou d'indisponibilité des traitements de première ligne, l'administration de CCPa peut être envisagée avec beaucoup de précaution à une dose < 50 UI/Kg deux fois par jour (67).

Urgent or planned surgery or invasive procedure in patients with inhibitor treated with emicizumab

Contact with the haemophilia treatment center*
Informations are available on the treatment notebook

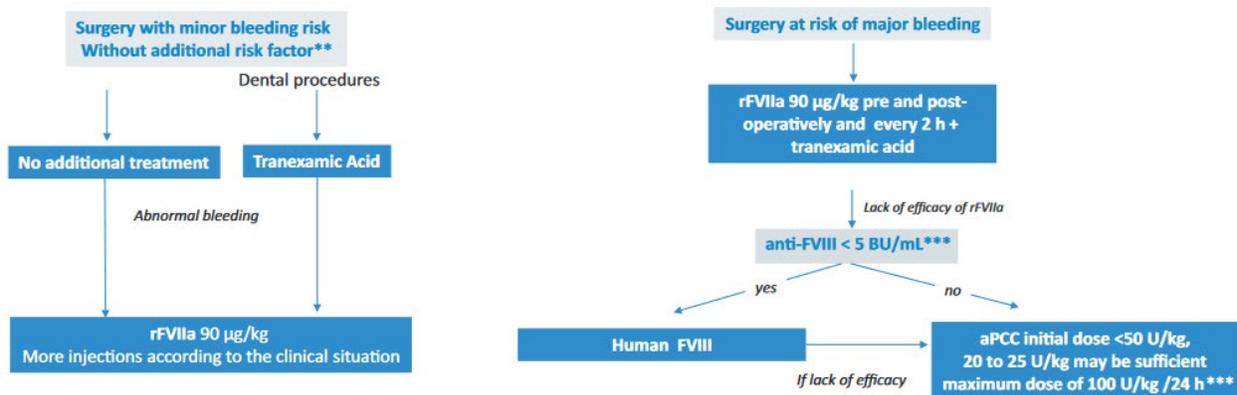


Figure 8: Algorithme décisionnel en cas de chirurgie chez un patient avec inhibiteurs traité par emicizumab (68)

Finally, if ABPs are still necessary for patients with inhibitors in the perioperative period despite the use of prophylaxis with emicizumab, the frequency and dose used are much less important than before. Two beneficial effects can therefore be observed, on the one hand the reduction of costs that represents this type of protocol during major surgical interventions, but also the reduction of the risk of serious complication, sometimes fatal, obtained with this better control of bleeding. In effect it must be remembered that for a patient with HA, there is no anodyne intervention (70).

Even though for the moment the safety data are reassuring, the combination of pro-coagulant agents remains at risk and requires surveillance and precautions. To minimize the risks, a German expert group recommends that all surgical interventions in patients with inhibitors receiving emicizumab be performed in a hemophilia treatment center and that they include programmed hemostatic assistance, depending on the patient's history and inhibitor status. If the German recommendation is also in favor of the use of rFVIIa 90 µg/kg, it also proposes FVIII as an alternative in the case of major surgery if the inhibitor titer is low (<5 UB/mL) (18).

3.6 Effets indésirables tardifs

With the arrival of a new drug on the market, the question of long-term tolerance always arises. In the case of emicizumab, the clinical development of the molecule has been very rapid, so our knowledge is still limited. Nevertheless, in the

résultats du suivi à long terme des patients inclus dans l'étude de phase 1 et celle de phase 1/2, aucun problème de sécurité avec l'emicizumab n'a été observé sur une période allant jusqu'à 5,8 ans et la majorité des EI étaient légers et non liés à l'emicizumab (35). Les mêmes observations ont été faites après 3 ans d'exposition dans les essais HAVEN 1 à 4, ce qui pour le moment est assez encourageant.

Pour autant ces dernières années, plusieurs articles ont décrits une association entre l'hémophilie et une réduction de la densité minérale osseuse, probablement en lien avec l'absence de FVIII et son rôle au niveau extravasculaire. Une étude rétrospective sur 10 ans a rapporté un taux de fracture significativement plus élevé dans la population hémophile versus témoin (71). Il convient de se demander si à long terme, l'absence d'exposition au FVIII, du fait de la prophylaxie efficace par emicizumab, n'induirait pas un risque accru d'ostéoporose. Dans ce cas, il faudra identifier si cet effet peut être limité par l'augmentation de l'activité physique des patients traités avec emicizumab afin de renforcer la structure musculosquelettique.

3.7 Emicizumab et hémophilie acquise

L'hémophilie A acquise (HAA) est une maladie hémorragique auto-immune rare (1,5 cas/million d'habitants/an) liée à l'apparition chez les patients d'un auto-anticorps dirigé contre le FVIII endogène empêchant la coagulation d'avoir lieu. L'HAA entraîne des hémorragies sévères dans 70 % des cas, ce qui nécessite un diagnostic rapide et un traitement en urgence (72).

L'HAA se manifeste le plus souvent chez le sujet âgé (85 % des cas après 65 ans). Dans 50 % des cas, l'HAA est associée à une pathologie sous-jacente telle qu'une maladie auto-immune, un cancer ou une maladie du greffon contre l'hôte après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. L'HAA se traduit par une manifestation clinique importante avec des hématomes sous-cutanés en nappes de grande abondance. Des hémorragies digestives, des tissus mous, intracrâniennes et postopératoires sont également possibles. Chez les enfants et les femmes dans le post-partum, l'inhibiteur disparaît spontanément ou après administration de corticoïdes. Cependant chez les personnes âgées, le traitement de ces inhibiteurs peut nécessiter une thérapie plus agressive. Le traitement est une urgence thérapeutique en cas de syndrome hémorragique car à l'instar de l'hémophilie congénitale, le pronostic vital peut être engagé en fonction de la localisation du saignement. On considère aujourd'hui que

plus de 9 % de ces hémorragies sont fatales et la survie à 1 an chez ces patients porteurs de nombreuses comorbidités n'est que de 65 % environ (2,73).

La prise en charge par ABP (rFVIIa, CCPa et FVIII) est difficile du fait du manque de recul des médecins face à cette maladie rare et de la complexité d'utilisation des traitements (besoin de perfusion fréquente associée à un contrôle du laboratoire et une surveillance des complications thromboemboliques). La prise en charge se fait en 2 temps, premièrement la gestion des hémorragies et la stabilisation du patient sur le plan hémodynamique puis l'éradication des auto-anticorps par immunosuppression, ce qui peut entraîner des complications, notamment infectieuses, pour lesquelles le risque de décès est potentiellement supérieur au risque d'hémorragies fatales (12 à 16%) (73,74).

Du fait de son mécanisme d'action, l'emicizumab peut être un médicament efficace pour contrôler les saignements chez les patients atteints d'HAA (Tableau IX). Plusieurs publications ont décrit une efficacité de l'emicizumab chez des patients HAA en échec avec les traitements recommandés CCPa et rFVIIa. Il y a été observé une résolution rapide des saignements et une disparition des auto-anticorps entre 2 à 6 mois après l'initiation du traitement. A ce jour, aucune toxicité particulière n'a été observée dans cette indication à l'exception d'un événement thromboembolique résolu sans séquelle signalé par Knöbl et al. chez un patient concomitamment sous doses répétées de rFVIIa en raison d'interventions chirurgicales (74–77).

Knoebl et al. ont combiné une prophylaxie par emicizumab en parallèle d'une immunosuppression à faible dose pour supprimer les inhibiteurs. Cette approche a permis un traitement efficace en réduisant les effets indésirables graves dans une population de patients fragiles.

Le traitement prophylactique par emicizumab associé à un immunosuppresseur (glucocorticoïde + rituximab ou cyclosporine par exemple) après stabilisation des hémorragies par CCPa ou rFVIIa semble être une piste intéressante de prise en charge efficace de l'HAA. Il permet de limiter la nécessité d'un accès IV et le nombre d'hospitalisation, et serait également un bon équilibre entre le risque hémorragique et le risque infectieux lié à l'immunosuppression. Des essais cliniques sont nécessaires afin de comparer cette prise en charge aux autres traitements disponibles et déterminer un intervalle optimal entre CCPa et rFVIIa pour ne pas entraîner un risque de MAT.

Tableau IX : Résumé des avantages et des inconvénients potentiels de l'utilisation de l'emicizumab dans l'HAA

Avantages potentiel	Inconvénient
Temps plus court pour la résolution du saignement initial	Temps pour atteindre une concentration plasmatique efficace (~3jours)
Réduction de la posologie des autres médicaments hémostatiques	Interaction avec les ABP nécessitant une stabilisation du patient
Réduction du risque de saignements récurrents	Risque thromboembolique
Report ou réduction du dosage des immunosuppresseurs chez les patients fragiles limitant les évènements indésirables comme les infections	Interférence avec la surveillance en laboratoire pour détecter la rémission
Prophylaxie à long terme chez les patients souffrant d'HAA chronique	Interférence avec la surveillance en laboratoire du FVIII
Administration par voie SC ne nécessitant pas l'accès à une voie IV	Surveillance en laboratoire non établie
Sortie de l'hôpital et prise en charge ambulatoire plus rapides	Efficacité inconnue pendant la chirurgie et les interventions
Administration médicament moins fréquente	Innocuité inconnue pendant la grossesse
Coût global de la prise en charge moins élevé	Risque d'anticorps anti-emicizumab

3.8 Emicizumab et maladie de Willebrand

La maladie de Willebrand de type 2N se traduit par une réduction légère à modérée des taux plasmatiques de FVIII associée à une liaison défectueuse du FVW au FVIII et à une protéolyse et une clairance accélérée du FVIII. Cliniquement, le phénotype de la maladie de Willebrand de type 2N est souvent impossible à distinguer de celui de l'hémophilie légère ou modérée. Lors d'essai *in vitro* sur du sang provenant de patients atteints de cette maladie, l'emicizumab a amélioré la couverture de surface et la hauteur du thrombus. L'immunomarquage des thrombus a montré que l'emicizumab améliorait la génération de thrombine et la formation de fibrine. L'emicizumab pourrait donc être utile comme traitement alternatif pour les patients atteints de la maladie de Willebrand de type 2N (78).

La maladie de Willebrand de type 3 est la forme la plus rare et la plus grave. C'est une maladie hémorragique autosomique récessive qui se caractérise par des taux pratiquement indétectables de FVW dans le plasma ainsi qu'une déficience profonde du FVIII plasmatique (jusqu'à 1-5% des taux normaux). De même que pour l'HA sévère, les manifestations hémorragiques sont principalement représentées par des hémorragies cutanéomuqueuses et des hémarthroses et apparaissent dès la petite enfance. Le traitement standard consiste en des perfusions de concentrés de FVIII/FVW humain dérivés du plasma. En 2020, Cefalo et al. ont rapporté le cas d'un patient de 2 ans souffrant d'hémorragies graves répétées mettant en jeu son pronostic vital et présentant des inhibiteurs anti-FVIII et anti-FVW ne répondant pas aux concentrés rFVIIa. Face à l'échec thérapeutique et à l'urgence vitale dans laquelle se trouvait le patient, les auteurs ont décidé de démarrer une prophylaxie à base d'emicizumab pendant 12 mois. En plus de l'absence d'effet indésirable, les médecins ont constaté une bonne efficacité de la prophylaxie avec une disparition des hémorragies graves et des saignements au niveau des articulations cibles. Seules quelques hémorragies légères ne nécessitant plus d'hospitalisation ont subsisté (79). Ce retour d'expérience positif est en adéquation avec un précédent succès documenté par Weyand et al. en 2019 concernant un enfant de 5 ans qui présentait également des inhibiteurs aux FVW et FVIII, répondait faiblement au rFVIIa et dont la mise en place d'une prophylaxie par emicizumab s'est avérée efficace avec un arrêt des saignements spontanés (80). Plus récemment, Barg et al. ont évalué la prophylaxie par emicizumab chez un patient de 9 ans atteint d'une forme sévère de maladie de Willebrand de type 3 sans inhibiteur mais souffrant d'hémorragies majeures et récurrentes au niveau des articulations. Après 51 semaines de traitement par emicizumab, le patient n'a plus souffert de saignement au niveau des articulations cibles.(81)

Ces retours d'expériences supportent le rationnel pour développer une nouvelle indication de l'emicizumab en prophylaxie dans les formes sévères de la maladie de Willebrand *a minima* en troisième intention après développement d'inhibiteurs FVIII/FVW avec réponse partielle aux rFVIIa, voire en première ligne dans les formes cliniques similaires à celles de l'hémophilie A. Afin de consolider ces données préliminaires, de nouveaux essais cliniques sont nécessaires pour valider l'efficacité et écarter le risque de thromboses et de MAT lors de la prise concomitante d'emicizumab en prophylaxie et de concentrés de rFVIIa pour traiter un saignement ponctuel.

CONCLUSION

L'emicizumab a prouvé à moyen terme une efficacité et une sécurité cliniquement significatives dans tous les groupes d'âge, à l'exception des âges extrêmes pour lesquels des données complémentaires sont encore nécessaires.

La prophylaxie permet une diminution significative du taux annualisé de saignement par rapport à l'absence de prophylaxie ou une prophylaxie antérieure par ABP chez des patients avec des inhibiteurs du FVIII ou encore à une prophylaxie antérieure par FVIII chez des patients sans inhibiteurs du FVIII. A la suite des essais cliniques, le rapport bénéfice/risque favorable a été confirmé dans de nombreux cas rapportés, et même si l'expérience en vie réelle est encore limitée à ce jour, toutes les données publiées montrent des résultats similaires aux essais cliniques. Le profil pharmacocinétique est uniforme avec une demi-vie de 4 à 5 semaines et une concentration plasmatique minimale et maximale stable maintenue lors d'injections répétées. L'impact positif au long cours sur la prise en charge et la vie des patients hémophiles a également été constaté à la fois dans les essais cliniques et les données en vie réelle. Cet impact s'est aussi observé à travers les améliorations du score Haem-A-QoL, la diminution des interruptions de travail et l'augmentation des activités physiques. Ceci est la conséquence directe de l'efficacité du médicament mais aussi du changement de schéma d'administration induit par la voie SC et la longue demi-vie du produit qui permet de réduire considérablement le fardeau du traitement au quotidien. Cette réduction de la charge favorise aussi l'adhésion à la prophylaxie et donc en maximise les effets. Un autre avantage de ce médicament est le meilleur contrôle sur les saignements. Ainsi, bien qu'emicizumab ne soit pas conçu pour traiter directement une hémorragie aiguë, la prophylaxie permet d'obtenir une activité hémostatique proche du phénotype d'un patient HA mineur ou modéré et donc d'envisager plus sereinement les opérations chirurgicales, maintenant que des recommandations structurées sont disponibles.

Concernant le profil de sécurité de l'emicizumab, celui-ci était similaire entre les essais cliniques et les cas rapportés dans la littérature. L'effet indésirable le plus fréquent associé au médicament est la réaction au site d'injection, majoritairement d'intensité mineure ou modérée. Après plusieurs accidents thrombotiques du fait de la prise de CCPa à forte dose, des recommandations de bon usage des ABP dans la prise en

charge des hémorragies chez les patients sous emicizumab ont été émises et aucun événement thromboembolique n'est ensuite survenu. En effet, le CCPa contient les facteurs de coagulation de la cascade de formation du complexe tenase, ce qui entraîne une synergie directe de la génération de thrombine et donc un risque d'hypercoagulation. L'utilisation de CCPa en première intention n'est donc plus recommandée pour traiter les hémorragies pendant la prophylaxie par emicizumab et doit être remplacée par le rFVIIa.

La majorité des patients n'ont pas développé d'ADA bien que quelques cas d'anticorps anti-emicizumab ont été rapportés à ce jour, parfois neutralisant et obligeant un arrêt du traitement. Cependant, en comparaison avec le taux de survenu d'inhibiteurs anti-FVIII, le potentiel immunogène de l'emicizumab est très faible.

L'un des nombreux avantages de l'emicizumab est son rapport coût-efficacité. Il est aujourd'hui constaté que le coût total moyen des traitements hémostatiques (prophylaxie et traitement des saignements) diminue de manière significative après l'instauration de l'emicizumab, ce qui permet une importante économie de santé publique. Néanmoins, malgré la rentabilité au global, le prix du médicament reste le principal obstacle à son accès dans les pays développés et en développement. L'Institute for Clinical and Economic Review (ICER) recommande donc aux payeurs d'encourager la prophylaxie par emicizumab plutôt que par FVIII. La flexibilité des schémas d'administration et l'apparition d'outils pharmacocinétiques, tels que la plateforme Calibra®, font de l'emicizumab une innovation de rupture facile d'accès et personnalisable permettant une réduction du gaspillage des flacons mono-usage et donc du prix total du médicament.

L'emicizumab est facile d'usage et ne nécessite pas de contrôle de laboratoire en routine. Cependant, il interfère avec les tests de coagulation, ce qui rend peu fiable la mesure du TCA, de l'activité du FVIII et du titre en inhibiteur anti-FVIII. Cela empêche un suivi précis en laboratoire non spécialisé des patients atteints d'hémophilie et induit une sous-estimation du risque hémorragique, ce qui est particulièrement important en cas d'intervention chirurgicale ou après une hémorragie sévère. Les tests chromogènes peuvent être utilisés pour mesurer les paramètres de coagulation mentionnés ci-dessus, mais ils ne sont pas disponibles dans tous les laboratoires.

L'essor de l'emicizumab dans la stratégie thérapeutique de l'hémophilie A est remarquable. A ce jour, les données des essais cliniques à moyen et long terme et les données de vie réelle confirment son profil de sécurité et d'efficacité favorable et nous ont permis d'en connaître un peu plus sur les bonnes pratiques d'usage, notamment avec les ABP dans le traitement des saignements ou en périopératoire. Pour autant, il existe encore des besoins non satisfaits et des précautions d'usage par manque de recul sur ce médicament. Cela concerne le manque de connaissances de la tolérance aux âges extrêmes de la vie, l'intérêt pour les patients HA mineurs et modérés avec un phénotype sévère, l'interférence avec les tests de coagulation, l'absence d'antidote, les incertitudes liées à l'impact sur l'histoire naturelle de la maladie et donc le meilleur moment pour initier la prophylaxie sans risquer l'apparition voire la rechute d'inhibiteurs anti-FVIII et enfin le bénéfice potentiel dans d'autres indications telles que l'HAA ou la maladie de Willebrand.

Pour tenter de répondre à toutes ces questions, de nombreuses études sont actuellement en cours et des données de vie réelle partagées dans la littérature scientifique sont attendues dans les prochaines années. Une réévaluation à 8-10 ans de l'impact de l'emicizumab sur la stratégie de prise en charge de l'hémophilie A serait intéressante pour mieux en comprendre les conséquences, bénéfiques et négatives, directes et indirectes, parfois inattendues. Avec plus de recul, nous pourrions aussi esquisser un portrait du patient hémophile de demain né sous emicizumab et l'impact de ce traitement sur sa santé et sa vie sociale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hémophilies - EM consulte - <https://www.em-consulte.com/article/1128928/hemophilies>
2. pnds_hemophilie_CRH_10.10.19
3. Shahani T, Covens K, Lavend'homme R, Jazouli N, Sokal E, Peerlinck K, et al. Human liver sinusoidal endothelial cells but not hepatocytes contain factor VIII. *J Thromb Haemost.* 2014;12(1):36-42.
4. Figure: Maladies récessives liées à l'X. Manuels MSD pour le grand public. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/multimedia/figure/maladies-r%C3%A9cessives-li%C3%A9es-%C3%A0-lx>
5. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Ingerslev J. Scientific and Standardization Committee Communication Definitions in Hemophilia. :2.
6. Clinical outcome of moderate haemophilia compared with severe and mild haemophilia - DEN UIJL - 2009 - Haemophilia. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2516.2008.01837.x>
7. Den UIJL IEM, Mauser Bunschoten EP, Rosendaal G, Schutgens REG, Biesma DH, Grobbee DE, et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia.* 2011;17(6):849-53.
8. Mancuso ME, Bidlingmaier C, Mahlangu JN, Carcao M, Tosetto A, The Subcommittee on Factor Viii, Factor Ix and Rare Coagulation Disorders. The predictive value of factor VIII/factor IX levels to define the severity of hemophilia: communication from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(10):2106-10.
9. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-9.
10. Wieland I. Emicizumab for All Pediatric Patients with Severe Hemophilia A. *Hämostaseologie. avr* 2022;42(02):104-15.
11. Mackensen S von, Catalani O, Asikanius E, Paz-Priel I, Lehle M, Trask P. Determining meaningful health-related quality-of-life improvement in persons with haemophilia A using the Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-A-QoL). *Haemophilia.* 2020;26(6):1019-30.
12. Croteau SE. Evolving complexity in hemophilia management. *Pediatr Clin.* 2018;65(3):407-25.
13. Pilunni D, Montrasio L, Navarra P. When innovation goes fast. The case of hemophilia. *Curr Opin Pharmacol. avr* 2019;45:95-101.
14. Young G. How I treat children with haemophilia and inhibitors. *Br J Haematol.* 2019;186(3):400-8.
15. Young G. Management of children with hemophilia A: How emicizumab has changed the landscape. *J Thromb Haemost.* 2021;19(7):1629-37.
16. Hermans C, Giangrande PLF, O'Mahony B, de Kleijn P, Bedford M, Batorova A, et al. European principles of inhibitor management in patients with haemophilia: implications of new treatment options. *Orphanet J Rare Dis.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7444030/>

17. Valentino LA, Kempton CL, Kruse-Jarres R, Mathew P, Meeks SL, Reiss UM, et al. US Guidelines for immune tolerance induction in patients with haemophilia a and inhibitors. *Haemophilia*. 1 sept 2015;21(5):559-67.
18. Escuriola-Ettingshausen C, Auerswald G, Königs C, Kurnik K, Scholz U, Klamroth R, et al. Optimizing the management of patients with haemophilia A and inhibitors in the era of emicizumab : Recommendations from a German expert panel. *Haemophilia*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.14010>
19. Gelbenegger G, Schoergenhofer C, Knoebl P, Jilma B. Bridging the Missing Link with Emicizumab: A Bispecific Antibody for Treatment of Hemophilia A. *Thromb Haemost*. oct 2020;120(10):1357-70.
20. Kitazawa T, Esaki K, Tachibana T, Ishii S, Soeda T, Muto A, et al. Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. *Thromb Haemost*. juill 2017;117(7):1348-57.
21. Nogami K, Matsumoto T, Tabuchi Y, Soeda T, Arai N, Kitazawa T, et al. Modified clot waveform analysis to measure plasma coagulation potential in the presence of the anti-factor IXa/factor X bispecific antibody emicizumab. *J Thromb Haemost*. 2018;16(6):1078-88.
22. Li H, Zhang W, Petry C, Li L, Fernandez E, Kiialainen A, et al. Evaluation of the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of a Single Dose of Emicizumab in Healthy Chinese Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. janv 2021;10(1):30-8.
23. hemlibra-epar-RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT_fr
24. Donners AAMT, Rademaker CMA, Bevers LAH, Huitema ADR, Schutgens REG, Egberts TCG, et al. Pharmacokinetics and Associated Efficacy of Emicizumab in Humans: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet*. nov 2021;60(11):1395-406.
25. Yu JK, Iorio A, Chelle P, Edginton AN. Pharmacokinetic implications of dosing emicizumab based on vial size: A simulation study. *Haemophilia*. mai 2021;27(3):358-65.
26. Mahlangu J, Iorio A, Kenet G. Emicizumab state-of-the-art update. *Haemophilia*. 2022;28(S4):103-10.
27. Adoption of emicizumab (Hemlibra®) for hemophilia A in Europe: Data from the 2020 European Association for Haemophilia and Allied Disorders survey. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14372>
28. Nogami K, Shima M. New therapies using nonfactor products for patients with hemophilia and inhibitors. *Blood*. 31 janv 2019;133(5):399-406.
29. Scott LJ, Kim ES. Emicizumab-kxwh: First Global Approval. *Drugs*. févr 2018;78(2):269-74.
30. Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, Trask P, Callaghan MU, Young G, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia*. 2019;25(1):33-44.
31. Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 12 déc 2019;134(24):2127-38.

32. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med.* 30 août 2018;379(9):811-22.
33. Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol.* juin 2019;6(6):e295-305.
34. Yang R, Wang S, Wang X, Sun J, Chuansumrit A, Zhou J, et al. Prophylactic emicizumab for hemophilia A in the Asia-Pacific region: A randomized study (HAVEN 5). *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6(2):e12670.
35. Shima M, Nagao A, Taki M, Matsushita T, Oshida K, Amano K, et al. Long-term safety and efficacy of emicizumab for up to 5.8 years and patients' perceptions of symptoms and daily life: A phase 1/2 study in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia.* janv 2021;27(1):81-9.
36. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, Chebon S, Lehle M, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood.* 22 avr 2021;137(16):2231-42.
37. Skinner MW, Négrier C, Paz-Priel I, Chebon S, Jiménez-Yuste V, Callaghan MU, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on long-term, self-reported physical health in persons with haemophilia A without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. *Haemophilia.* <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.14363>
38. Levy-Mendelovich S, Brutman-Barazani T, Budnik I, Avishai E, Barg AA, Levy T, et al. Real-World Data on Bleeding Patterns of Hemophilia A Patients Treated with Emicizumab. *J Clin Med.* 22 sept 2021;10(19):4303.
39. Mancuso ME, Mahlangu J, Sidonio R, Trask P, Uguen M, Chang T, et al. Health-related quality of life and caregiver burden of emicizumab in children with haemophilia A and factor VIII inhibitors—Results from the HAVEN 2 study. *Haemophilia.* nov 2020;26(6):1009-18.
40. Le Quellec S. Clinical Evidence and Safety Profile of Emicizumab for the Management of Children with Hemophilia A. *Drug Des Devel Ther.* 3 févr 2020;14:469-81.
41. Misgav M, Brutman-Barazani T, Budnik I, Avishai E, Schapiro J, Bashari D, et al. Emicizumab prophylaxis in haemophilia patients older than 50 years with cardiovascular risk factors: Real-world data. *Haemophilia.* mars 2021;27(2):253-60.
42. Pipe SW, Kaczmarek R, Srivastava A, Pierce GF, Makris M, Hermans C. Management of COVID-19-associated coagulopathy in persons with haemophilia. *Haemophilia.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7753457/>
43. Pfrepper C, Holstein K, Königs C, Heller C, Krause M, Olivieri M, et al. Consensus Recommendations for Intramuscular COVID-19 Vaccination in Patients with Hemophilia. *Hämostaseologie [Internet].* 15 avr 2021 [cité 25 avr 2021]; Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-1401-2691>
44. Valsecchi C, Gobbi M, Beeg M, Adams T, Castaman G, Schiavone L, et al. Characterization of the neutralizing anti-emicizumab antibody in a patient with haemophilia A and inhibitor. *J Thromb Haemost.* <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.15226>

45. Kaneda M, Kawasaki R, Matsumoto N, Abe H, Tashiro Y, Inokuchi Y, et al. Detailed analysis of anti-emicizumab antibody decreasing drug efficacy, using plasma samples from a patient with hemophilia A. *J Thromb Haemost JTH*. déc 2021;19(12):2938-46.
46. Harkins Druzgal C, Kizilocak H, Brown J, Sennett M, Young G. Neutralizing antidrug antibody to emicizumab in a patient with severe hemophilia A with inhibitors: New case with detailed laboratory evaluation. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2205-8.
47. Harroche A, Sefiane T, Desvages M, Borgel D, Lasne D, Casari C, et al. Non-inhibitory antibodies inducing increased emicizumab clearance in a severe haemophilia A inhibitor patient. *Haematologica*. <https://haematologica.org/article/view/haematol.2021.278579>
48. Nougier C, Jeanpierre E, Ternisien C, Proulle V, Hezard N, Pouplard C, et al. Emicizumab treatment: Impact on coagulation tests and biological monitoring of haemostasis according to clinical situations (BIMHO group proposals). *Eur J Haematol*. 2020;105(6):675-81.
49. Ogiwara K, Furukawa S, Shinohara S, Tabuchi Y, Arai N, Noguchi-Sasaki M, et al. Anti-idiotypic monoclonal antibodies against emicizumab enable accurate procoagulant and anticoagulant assays, irrespective of the test base, in the presence of emicizumab. *Haemophilia*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.14662>
50. Yada K, Nogami K, Ogiwara K, Shida Y, Furukawa S, Yaoi H, et al. Global coagulation function assessed by rotational thromboelastometry predicts coagulation-steady state in individual hemophilia A patients receiving emicizumab prophylaxis. *Int J Hematol*. 1 oct 2019;110(4):419-30.
51. [emicizumab-by-MHEMO-GIHP-240619-figures.pdf](https://mhemofr.fr/wp-content/uploads/2019/07/emicizumab-by-MHEMO-GIHP-240619-figures.pdf). <https://mhemofr.fr/wp-content/uploads/2019/07/emicizumab-by-MHEMO-GIHP-240619-figures.pdf>
52. Patel AM, Corman SL, Chaplin S, Raimundo K, Sidonio RF. Economic impact model of delayed inhibitor development in patients with hemophilia a receiving emicizumab for the prevention of bleeding events. *J Med Econ*. 2 déc 2019;22(12):1328-37.
53. Cost-effectiveness of emicizumab vs bypassing agents in the prevention of bleeding episodes in haemophilia A patients with anti-FVIII inhibitors in France. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14129>
54. Samelson-Jones BJ, Guelcher C, Kuhn J, Butler R, Massey G, Guerrera MF, et al. Real-world cost estimates of initiating emicizumab in US patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 29 mai 2021;hae.14347.
55. Veeranki SP, Pednekar P, Graf M, Tuly R, Recht M, Batt K. A Delphi Consensus Approach for Difficult-to-Treat Patients with Severe Hemophilia A without Inhibitors. *J Blood Med*. 21 oct 2021;12:913-28.
56. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Bröcker-Vriends AHJT, van Amstel HKP, van der Bom JG, van Diemen-Homan JEM, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 1 juill 2006;108(1):52-6.
57. Sidonio RF, Mili FD, Li T, Miller CH, Hooper WC, DeBaun MR, et al. Females with FVIII and FIX deficiency have reduced joint range of motion. *Am J Hematol*. 2014;89(8):831-6.
58. Verstraete G, Lambert C, Hermans C. First report of emicizumab use in a female patient with severe hemophilia A. *Blood Adv*. 30 juin 2020;4(13):2950-2.

59. Hart DP, Alamelu J, Bhatnagar N, Biss T, Collins PW, Hall G, et al. Immune tolerance induction in severe haemophilia A: A UKHCDO inhibitor and paediatric working party consensus update. *Haemophilia*. 2021;27(6):932-7.
60. Matsushita T, Suzuki N, Nagao A, Nagae C, Yamaguchi-Suita H, Kyogoku Y, et al. AKATSUKI study: a prospective, multicentre, phase IV study evaluating the safety of emicizumab under and immediately after immune tolerance induction therapy in persons with congenital haemophilia A with factor VIII inhibitors. *BMJ Open*. 14 mars 2022;12(3):e057018.
61. Doshi BS, Witmer CM. Recurrence of a high-titre factor VIII inhibitor in a haemophilia A patient on emicizumab prophylaxis. *Haemophilia*. 18 avr 2021;hae.14311.
62. Garcia J, Zia A. Real-world case series and summary of current literature of infants and toddlers with severe hemophilia A with inhibitor on prophylaxis with emicizumab. *Pediatr Blood Cancer*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.28942>
63. Mason JA, Young G. Emicizumab prophylaxis in infants with severe haemophilia A without inhibitors: Illustrative real-world cases to support shared decision-making. *Haemophilia*. 4 juin 2021;hae.14353.
64. Le Quellec S, Negrier C. Emicizumab should be prescribed independent of immune tolerance induction. *Blood Adv*. 23 oct 2018;2(20):2783-6.
65. Escuriola Ettingshausen C, Sidonio RF. Design of an international investigator-initiated study on MODern Treatment of Inhibitor-positiVe pATiEnts with haemophilia A (MOTIVATE). *Ther Adv Hematol*. 23 sept 2021;12:20406207211032452.
66. Hartmann R, Feenstra T, Valentino L, Dockal M, Scheiflinger F. In vitro studies show synergistic effects of a procoagulant bispecific antibody and bypassing agents. *J Thromb Haemost*. 2018;16(8):1580-91.
67. Fontana P, Alberio L, Albisetti M, Angelillo-Scherrer A, Asmis LM, Casini A, et al. Management of bleeding events and invasive procedures in patients with haemophilia A without inhibitors treated with emicizumab. *Swiss Med Wkly*. Disponible sur: <https://smw.ch/article/doi/smw.2020.20422>
68. Susen S, Gruel Y, Godier A, Harroche A, Chambost H, Lasne D, et al. Management of bleeding and invasive procedures in haemophilia A patients with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra®): Proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHEMO), the French Reference Centre on Haemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). *Haemophilia*. 1 sept 2019;25(5):731-7.
69. Jiménez-Yuste V, Rodríguez-Merchán EC, Matsushita T, Holme PA. Concomitant use of bypassing agents with emicizumab for people with haemophilia A and inhibitors undergoing surgery. *Haemophilia*. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.14322>
70. Evans MS, Davis C, Eyster ME. Total knee replacement with and without emicizumab: a unique comparison of perioperative management. *Blood Adv*. 3 mars 2020;4(5):855-7.
71. Gay ND, Lee SC, Liel MS, Sochacki P, Recht M, Taylor JA. Increased fracture rates in people with haemophilia: a 10-year single institution retrospective analysis. *Br J Haematol*. 2015;170(4):584-6.

72. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood*. 1 mars 2007;109(5):1870-7.
73. Tiede A, Kemkes-Matthes B, Knöbl P. Should Emicizumab Be Used in Patients with Acquired Hemophilia A? *J Thromb Haemost*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.15208>
74. Knoebl P, Thaler J, Jilma P, Quehenberger P, Gleixner KV, Sperr WR. Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A. *Blood*. 7 août 2020;blood.2020006315.
75. Siragusa S, Napolitano M. Future directions in acquired hemophilia A. *Blood*. 21 janv 2021;137(3):294-5.
76. Hess KJ, Patel P, Joshi AM, Kotkiewicz A. Utilization of Emicizumab in Acquired Factor VIII Deficiency. *Am J Case Rep*. 7 mai 2020;21:e922326-1-e922326-3.
77. Hansenne A, Hermans C. Emicizumab in acquired haemophilia A: about two clinical cases and literature review. *Ther Adv Hematol*. 28 août 2021;12:20406207211038190.
78. Yaoi H, Shida Y, Kitazawa T, Shima M, Nogami K. Activated factor VIII-mimicking effect by emicizumab on thrombus formation in type 2N von Willebrand disease under high shear flow conditions. *Thromb Res*. 22 nov 2020;198:7-16.
79. Cefalo MG, Ronco F, Di Felice G, Rinelli M, Oriana V, Massoud M, et al. Effectiveness of emicizumab in preventing life-threatening bleeding complications in type 3 von Willebrand disease with inhibitors: A paediatric report. *Haemophilia*. 20 nov 2020;hae.14209.
80. Weyand AC, Flood VH, Shavit JA, Pipe SW. Efficacy of emicizumab in a pediatric patient with type 3 von Willebrand disease and alloantibodies. *Blood Adv*. 20 sept 2019;3(18):2748-50.
81. Barg AA, Avishai E, Budnik I, Brutman TB, Tamarin I, Dardik R, et al. The potential role of emicizumab prophylaxis in severe von Willebrand disease. *Blood Cells Mol Dis*. 1 mars 2021;87:102530.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : LEMAITRE
Prénom : Pierre

Titre de la thèse : IMPACTS, ENJEUX ET PERSPECTIVES D'UNE THERAPIE INNOVANTE : EMICIZUMAB, 5 ANS APRES SON AMM

Mots-clés : Emicizumab, hémophilie A, hémorragie, innovation thérapeutique

Résumé : L'hémophilie A (HA) est une maladie héréditaire liée à l'X due au déficit partiel ou total en facteur VIII, ce qui perturbe la formation du caillot sanguin et retarde l'arrêt des saignements. Depuis 2018, l'arrivée de l'emicizumab a eu un impact majeur sur la stratégie thérapeutique des patients. Cet anticorps monoclonal bispécifique utilisable par voie sous-cutanée assure la fonction du facteur VIII et la continuité de la cascade de la coagulation. La prophylaxie permet une diminution significative du nombre de saignement. Les données de vie réelle et des essais cliniques à moyen et long terme confirment un profil de sécurité et d'efficacité favorable et ont permis d'établir des bonnes pratiques d'usage, notamment avec les agents « by passants » dans le traitement des saignements ou en périopératoire. L'emicizumab permet un meilleur contrôle sur les saignements avec une activité hémostatique proche du phénotype d'un patient HA mineur ou modéré. Un autre avantage majeur est la facilité d'usage et la longue demi-vie du produit qui réduit considérablement le fardeau du traitement au quotidien. L'effet indésirable le plus fréquemment observé est une réaction au site d'injection, majoritairement d'intensité mineure ou modérée. Cependant un risque d'hypercoagulation a été identifié avec l'agent « by passant » concentrés du complexe prothrombinique après plusieurs accidents thrombotiques. Il existe encore des besoins non satisfaits et un manque de recul sur certains aspects comme la tolérance aux âges extrêmes de la vie, l'intérêt pour les patients HA mineurs et modérés avec un phénotype sévère, l'absence d'antidote, le meilleur moment pour initier la prophylaxie sans risquer l'apparition d'inhibiteurs anti-FVIII et enfin le bénéfice potentiel dans d'autres indications telles que l'HA acquise ou la maladie de Willebrand.

Membres du jury :

Président / Conseiller de thèse :
Professeur DUPONT Annabelle, PU-PH, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseurs :
Docteur JEANPIERRE Emmanuelle, Praticien hospitalier, CHU de Lille
Docteur FRANCO Sara, Evalueur pharmacovigilance, ANSM