

L'INDUCTION DE LA TOLERANCE IMMUNE « ITI »

LES QUESTIONS

LES CONTROVERSESES

- 
- Carmen Escuriola-Ettingshausen, MD,PhD
 - Johannes Oldenburg,MD,PhD
 - Marilyn J,Manco-Johnson,MD

Guidelines/Consensus Recommendations

German recommendations for immune tolerance therapy in type A haemophiliacs with antibodies

Brackmann HH, et al, Haemophilia. 1999;5:203-206

International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations

DiMichele DM, et al, Haemophilia, 2007; 13(supp1):1-22, Collins P et al, Br J Haematol, 2013;160:153-170.

Bjh

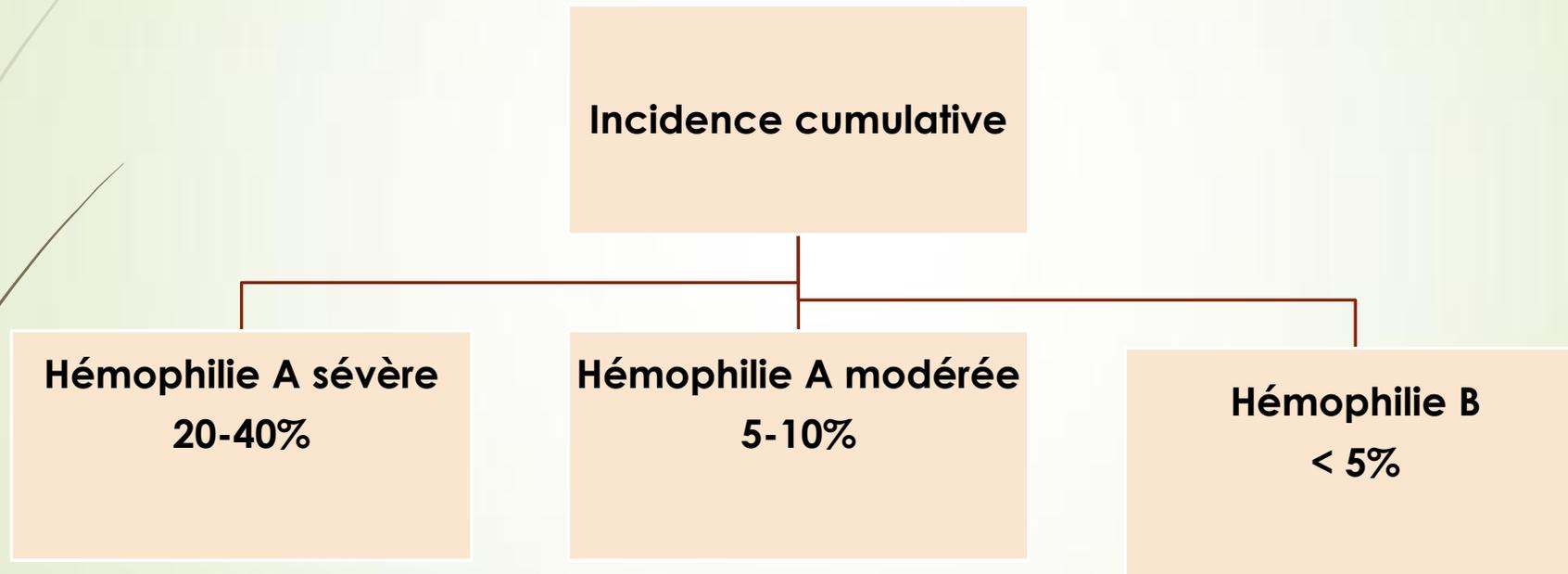
Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia (4th edition).

Collins PW, et al, Br J Haematol, 2013;160:153-170

US Guidelines for immune tolerance induction in patients with haemophilia a and inhibitors.

Valentino LA, et al, Haemophilia 2015; 21:559-567.

Développement d'un ACC



Caractéristiques de l'ACC

ACC= IgG neutralisants

Fort répondeurs

Titre \geq 5UB

Faible répondeurs

Titre $<$ 5UB

Facteur de risque : ACC

► Risques individuels/caractéristiques génétiques:

- * Histoire familiale (risque*2)
- * L'ethnie: sujet non caucasiens*2
- * Les mutations du VIII:
 - délétions étendue sur plusieurs exons : 68%
 - mutations non sens de la chaîne légère: 50%

► Risques liés au TRT

- * TRT précoce
- * TRT à la demande > prophylaxie
- * TRT intensif(chirurgie, accident hémorragiques): 50 premiers JCPA



Induction d'une tolérance immune: ITI Eradication de l'ACC

But de l'ITI

- Administration régulière du facteur VIII
- Prévention des accidents hémorragiques
- Meilleure qualité de vie



QUESTIONS

- Qui est le candidat?
- Quel est le timing de l'ITI?
- Quel protocole choisir?
- Quel produit utilisé?
- Quel est le monitoring?
- Définir les réponses?
- Quand et comment réduire les doses?
- Quelle est la durée de l'ITI?



Avant de commencer l'ITI

- Informer les parents/patients : modalité
- Un traitement quotidien
- La durée: en moyenne 02 ans mais peut être < 2 ans>
- Une fois débuté, pas d'interruption
- Le taux de succès: 70%
- S'assurer du capital veineux du patients (porth-A-Cath –enfants)
- Une éducation thérapeutique
- Prévoir le budget nécessaire pour l'ITI



Quel est le candidat?

- Hémophiles A sévère avec ACC persistants
- Forts ou faibles répondeurs

1- Brackmann HH, et al,Haemophilia.1999;5:203-206

2-DiMichele DM, et al,Haemophilia,2007; 13(supp1):1-22,ColinsPet al,BR J Haematolo,2013;160:153-170.

3-Colins PW, et al, Br J Haematolo,2013;160:153-170.

4-Valentino LA, et al,Haemophilia 2015; 21:559-567.

Patients non candidats à l'ITI

- Faible titre d'ACC et une évolution < 06 mois
- Contrôle des accidents hémorragiques : augmentation doses de facteurs VIII,
- Adulte fort ou faible répondeur, peu ou asymptomatique, répondant aux agents by passing,
- Patients dits de mauvais pronostic titre historique d'ACC >200UB, un taux au début d'ITI > 10 UB)
- Non adhérents à l'ITI
- Hémophile modéré ou mineur

1- Brackmann HH, et al, Haemophilia. 1999;5:203-206

2- DiMichele DM, et al, Haemophilia, 2007; 13(supp1):1-22, Collins P et al, Br J Haematol, 2013;160:153-170.

3- Collins PW, et al, Br J Haematol, 2013;160:153-170.

4- Valentino LA, et al, Haemophilia 2015; 21:559-567.

Facteurs prédictifs d'une bonne réponse à l'ITI

- Un taux historique d'inhibiteurs < 200UB
- Un taux d'inhibiteurs au début de l'ITI < 10UB
- L'âge de début de l'ITI et l'historique de l'inhibiteur > 05 ans
- Une première ou une deuxième ligne d'ITI
- Une disponibilité régulière du facteur
- Une adhérence au traitement « patient et/ou parents »

1- Brackmann HH, et al, Haemophilia. 1999; 5:203-206

2- DiMichele DM, et al, Haemophilia, 2007; 13(supp1):1-22, Collins P et al, Br J Haematol, 2013; 160:153-170.

3- Collins PW, et al, Br J Haematol, 2013; 160:153-170.

4- Valentino LA, et al, Haemophilia 2015; 21:559-567.

Quand doit-on débiter l'ITI?

Le plus tôt possible

Titre d'ACC ≥ 5 et ≤ 10 UB

Titre d'ACC > 10 UB /
Attendre que le titre ≤ 10 UB

Titre d'ACC > 10 UB si:

- saignements graves
- saignements modérés mais fréquents
- prophylaxie : By passing



CHOIX DU PROTOCOLE

Questions

- ▶ Quel protocole et quelles doses utilisés pour un meilleur résultat de l'ITI?
- ▶ Quel produit utilisé?
- ▶ Peut-on changer de dose au cours de l'ITI?
- ▶ Peut-on switcher au cours de l'ITI?

Quel protocole?

Bonn protocol/High dose protocol ¹	100-150IU F VIII/Kg /12 Hours, according to the bleeding tendency concomitant treatment with FEIBA 50 UI/Kg or rFVIIa twice daily
High dose protocol	200 IU FVIII /Kg daily
Intremediate dose protocol	100 IU F VIII/Kg daily
Van-Creveld protocol/Low dose protocol ²	25-50 IU F VIII /Kg every other day
Malmö protocol ³	Extracorporeal immune adsorption with Protein –A- columns on 2 consecutive days, immunosuppression (cyclophosphamide),immunomodulation(IVIg), administration of F VIII concentrate at 8-12 hour intervals,

1- Oldenbugr J, et al, Vox Sang, 1999;77:49-54

2- Mausser-Bunschoten EP, et al ,Blood 1995;86:983-988

3- Freiburghaus C, et al ,Haemophilia.1999;5:32-39

Quelle dose et quel protocole

Dose?

Taux historique
D'ACC

Titre d'ACC au début
ITI

Bon pronostic

- Titre historique d'ACC < 200UB
- Titre au début d'ITI < 10UB

Mauvais pronostic

- Titre historique d'ACC > 200UB
- Titre au début d'ITI > 10UB

Quelle dose et quel protocole?

High titre inhibitors with good prognosis

- 100 IU/Kg/day ³
- 100-150 (200 in children)IU F VIII/Kg/d ⁴
- 100-300 IU F VIII/Kg twice daily ¹

High titre inhibitors with poor prognosis

- 200 IU F VIII/Kg/d ²⁻³⁻⁴
- 100-200 IU F VIII/Kg twice daily ¹

Low titre inhibitors

- 50 IU/Kg every other day³
- 50-100 IU FVIII/Kg three times weekly

1- Brackmann HH, et al,Haemophilia.1999;5:203-206

2-DiMichele DM, et al,Haemophilia,2007; 13(supp1):1-22,ColinsPet al,Br J Haematolo,2013;160:153-170.

3-Colins PW, et al, Br J Haematolo,2013;160:153-170.

4-Valentino LA, et al,Haemophilia 2015; 21:559-567.

Quelle dose et quel protocole

- ▶ Étude internationale randomisée: Blood 2012

Protocole fortes
doses
200UI/Kg/J

=

Protocole faibles
doses
50UI/Kg
03 fois/semaine

Patient bon pronostic

Quelle dose et quel protocole

- ▶ Étude internationale randomisée: Blood 2012

Protocole fortes
doses
200UI/Kg/J

=

ACC négatif
rapidement
M: 3,3 mois
[3-26 mois]

Patient bon pronostic

Quelle dose et quel protocole

- ▶ Étude internationale randomisée: Blood 2012

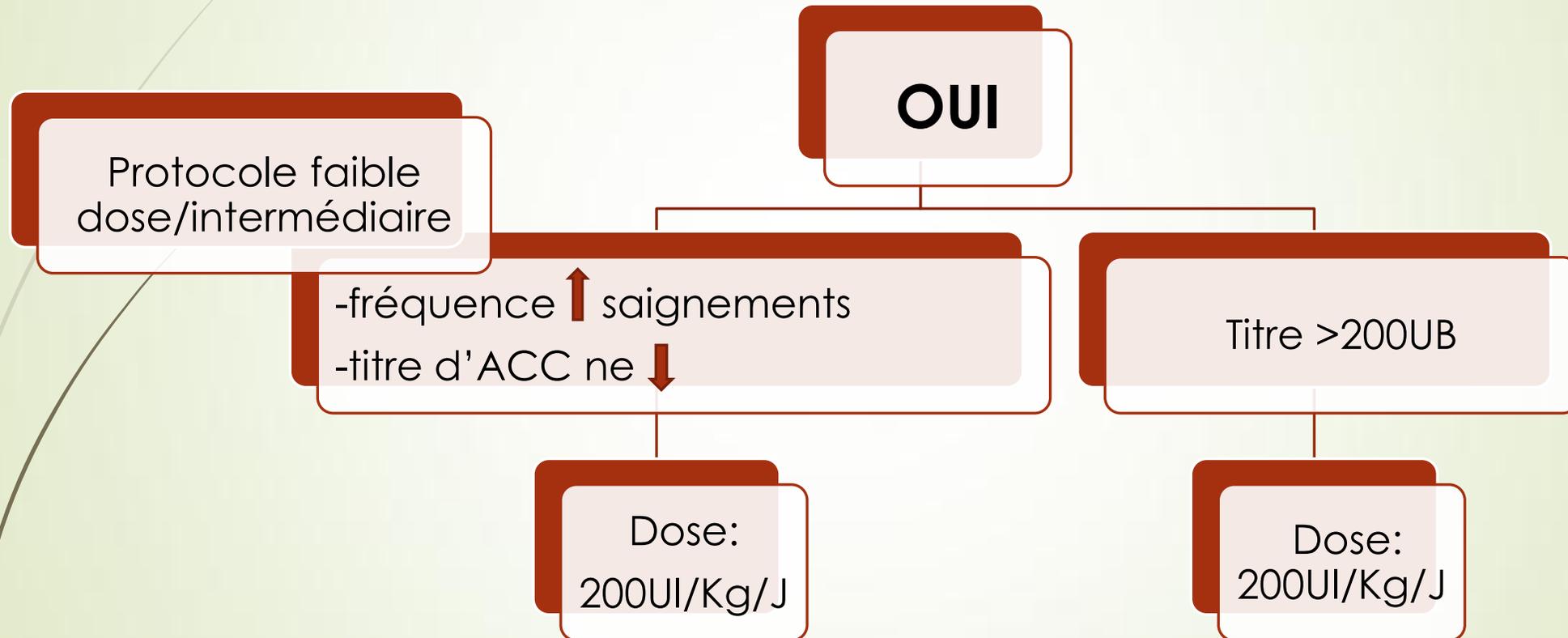
Protocole faibles
doses
50UI/Kg
03 fois/semaine

=

Plus d'accidents
hémorragiques
(OR 2,2; P: 0,019)

Patient bon pronostic

Peut-on changer la dose au cours de l'ITI?



1- Brackmann HH, et al,Haemophilia.1999;5:203-206

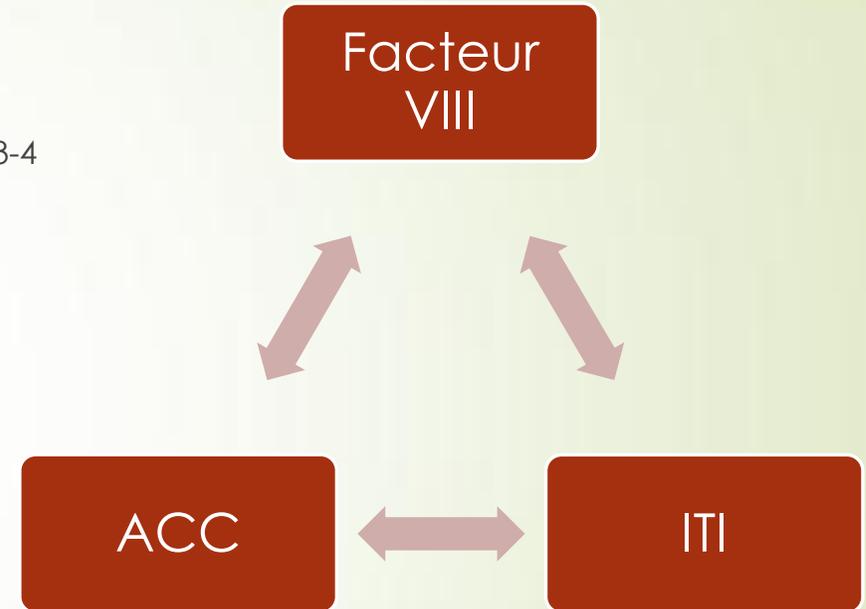
2-DiMichele DM, et al,Haemophilia,2007; 13(supp1):1-22,ColinsPet al,BR J Haematolo,2013;160:153-170.

3-Colins PW, et al, Br J Haematolo,2013;160:153-170.

4-Valentino LA, et al,Haemophilia 2015; 21:559-567.

Quel produit utilisé?

- Pas de recommandations actuelles ²⁻³⁻⁴
- Données insuffisantes,
- Tolérance immune : facteur VIII ²⁻³⁻⁴



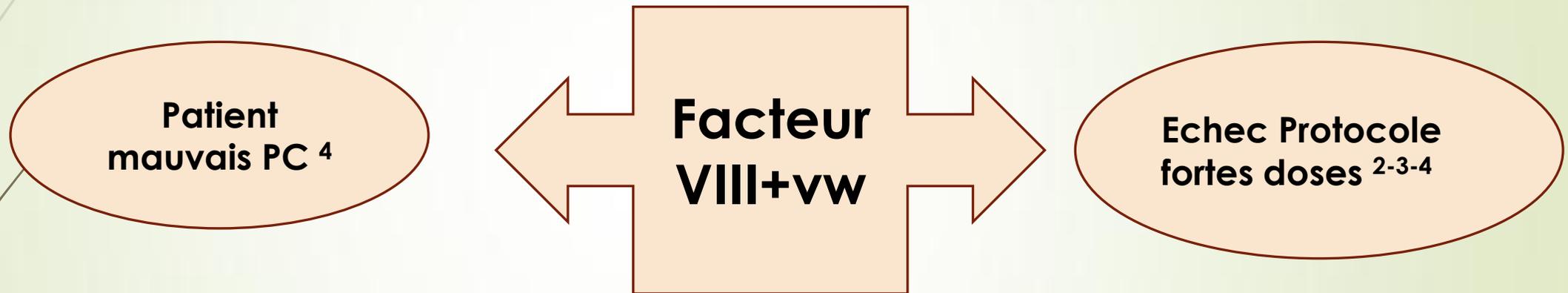
1- Brackmann HH, et al, Haemophilia. 1999; 5: 203-206

2- Di Michele DM, et al, Haemophilia, 2007; 13(supp1): 1-22, Collins P et al, Br J Haematol, 2013; 160: 153-170.

3- Collins PW, et al, Br J Haematol, 2013; 160: 153-170.

4- Valentino LA, et al, Haemophilia 2015; 21: 559-567.

Quel produit utilisé?



1- Brackmann HH, et al, Haemophilia. 1999; 5: 203-206

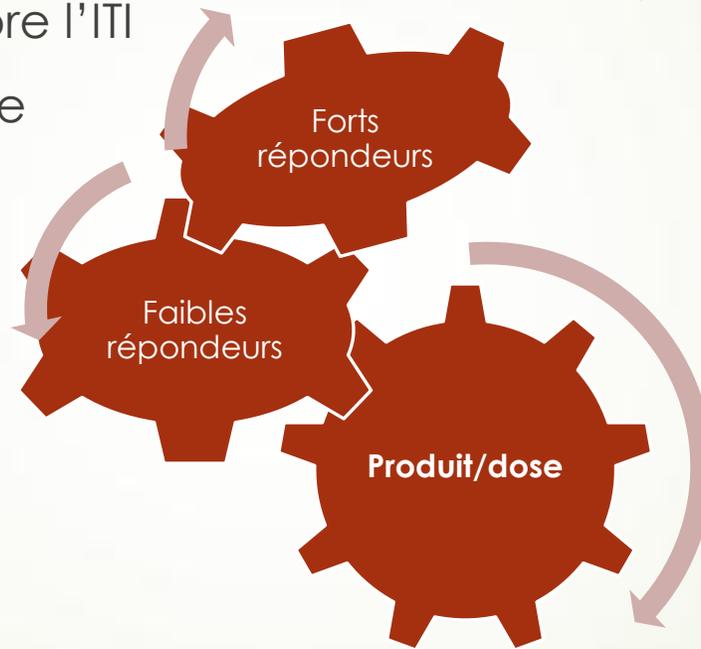
2- Di Michele DM, et al, Haemophilia, 2007; 13(supp1): 1-22, Collins P et al, Br J Haematology, 2013; 160: 153-170.

3- Collins PW, et al, Br J Haematology, 2013; 160: 153-170.

4- Valentino LA, et al, Haemophilia 2015; 21: 559-567.

Comment gérer les saignements sous ITI?

- ▶ TRT précoce dès qu'il y a suspicion¹⁻²⁻³⁻⁴
- ▶ Ne pas interrompre l'ITI
- ▶ Conduite variable



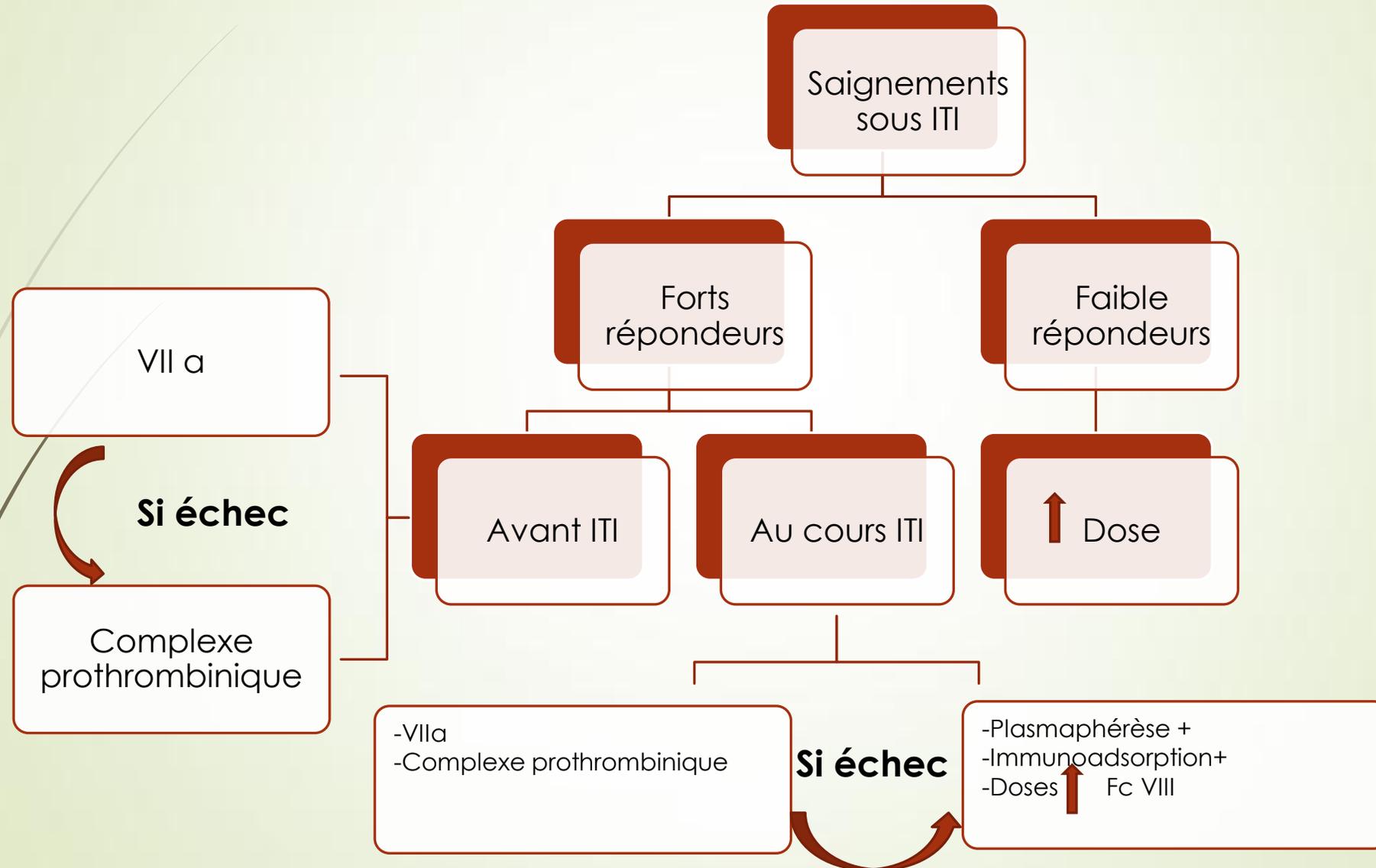
1- Brackmann HH, et al, Haemophilia. 1999;5:203-206

2-DiMichele DM, et al, Haemophilia, 2007; 13(supp1):1-22, Collins Pet al, Br J Haematolo, 2013;160:153-170.

3-Collins PW, et al, Br J Haematolo, 2013;160:153-170.

4-Valentino LA, et al, Haemophilia 2015; 21:559-567.

Comment gérer les saignements sous ITI?



Différentes phases d'ITI

Phase 1: négativité de l'ACC

- Réponse anamnestic après initiation de l'ITI (j6-j14),
- Réduction du taux d'ACC < 5UB/ml
- Puis un taux < 0,6UB/ml

Phase 2: normalité du PK

- Recovry $\geq 66 \%$
- Une demi-vie du facteur VIII > 6 H
- Absence d'une réponse anamnestic après une nouvelle exposition au facteur VIII
(prophylaxie).

Comment surveiller le patient durant les différentes phases de l'ITI

Phase 1: négativité de l'ACC

- ▶ Surveillance du titre à intervalle régulière
- ▶ Initialement / semaine: pic (réponse anamnétique),
- ▶ Puis / mois pour contrôler l'ITI

Phase 2: normalité du PK

- ▶ Taux de récupération .



Définition de la réponse

Bonne réponse

- Titre d'inhibiteur négatif
- Normal recovery (>66%of predicted value)
- Une demi-vie du facteur VIII normal ≥ 6 heures (abstention de 72H)
- Absence d'une réponse anamnétique après une nouvelle exposition au facteur VIII

1- Brackmann HH, et al,Haemophilia.1999;5:203-206

2-DiMichele DM, et al,Haemophilia,2007; 13(supp1):1-22,ColinsPet al,BR J Haematolo,2013;160:153-170.

3-Colins PW, et al, Br J Haematolo,2013;160:153-170.

4-Valentino LA, et al,Haemophilia 2015; 21:559-567.

Définition de la réponse

Réponse partielle

- Titre d'inhibiteur < 5UB
- F VIII recovery < 66%of predicted value
- Une demi-vie du facteur VIII < 6 heures (abstention de 72H)
- Une réponse clinique au facteur VIII
- Absence d'augmentation du titre d'ACC> 5UB sur une période de 06 mois (TRT à la demande) et de 12 mois (Prophylaxie).

TRT :33 mois

1- Brackmann HH, et al,Haemophilia.1999;5:203-206

2-DiMichele DM, et al,Haemophilia,2007; 13(supp1):1-22,ColinsPet al,Br J Haematolo,2013;160:153-170.

3-Colins PW, et al, Br J Haematolo,2013;160:153-170.

4-Valentino LA, et al,Haemophilia 2015; 21:559-567.



Définition de la réponse Echec

- Titre d'inhibiteur > 20 %, durant les 06 mois qui suivent les 03 premiers mois d'ITI.
- Réponse partielle après 33 mois d'ITI
- Echec à la réalisation de l'ITI

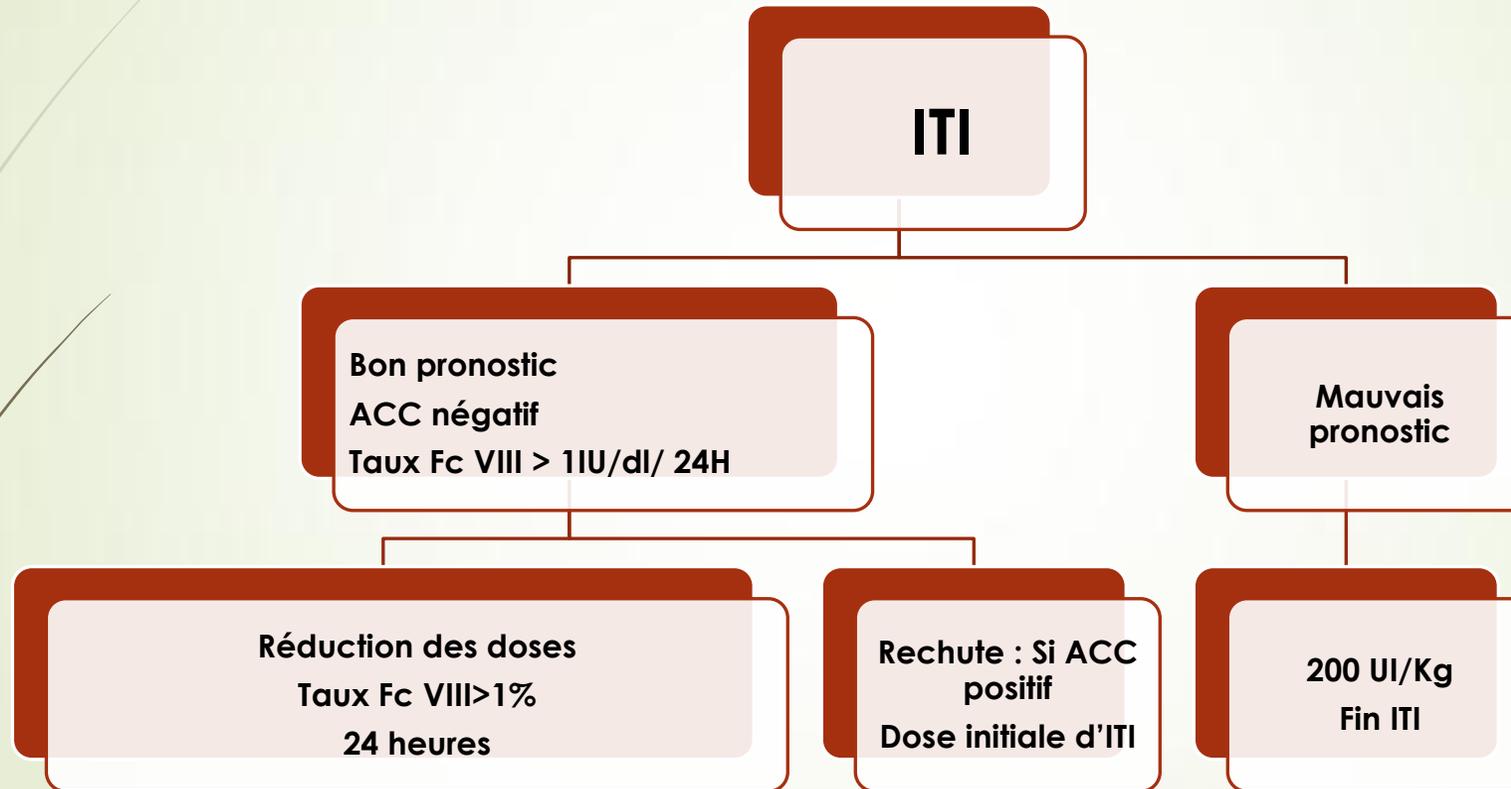
1- Brackmann HH, et al,Haemophilia.1999;5:203-206

2-DiMichele DM, et al,Haemophilia,2007; 13(supp1):1-22,ColinsPet al,Br J Haematolo,2013;160:153-170.

3-Colins PW, et al, Br J Haematolo,2013;160:153-170.

4-Valentino LA, et al,Haemophilia 2015; 21:559-567.

Réduction des doses Recommandations Britanniques



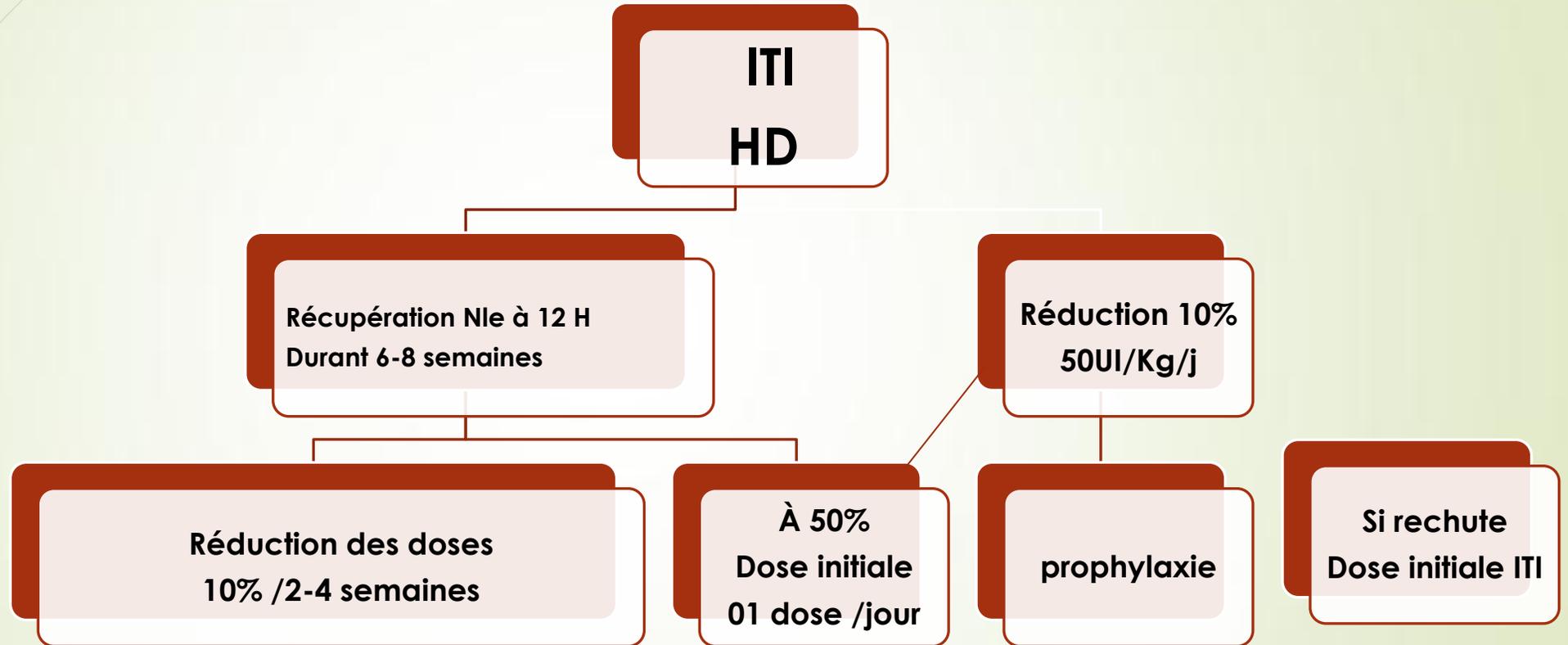
1- Brackmann HH, et al,Haemophilia.1999;5:203-206

2-DiMichele DM, et al,Haemophilia,2007; 13(supp1):1-22,ColinsPet al,Br J Haematolo,2013;160:153-170.

3-Colins PW, et al, Br J Haematolo,2013;160:153-170.

4-Valentino LA, et al,Haemophilia 2015; 21:559-567.

Réduction des doses Recommandations Allemandes



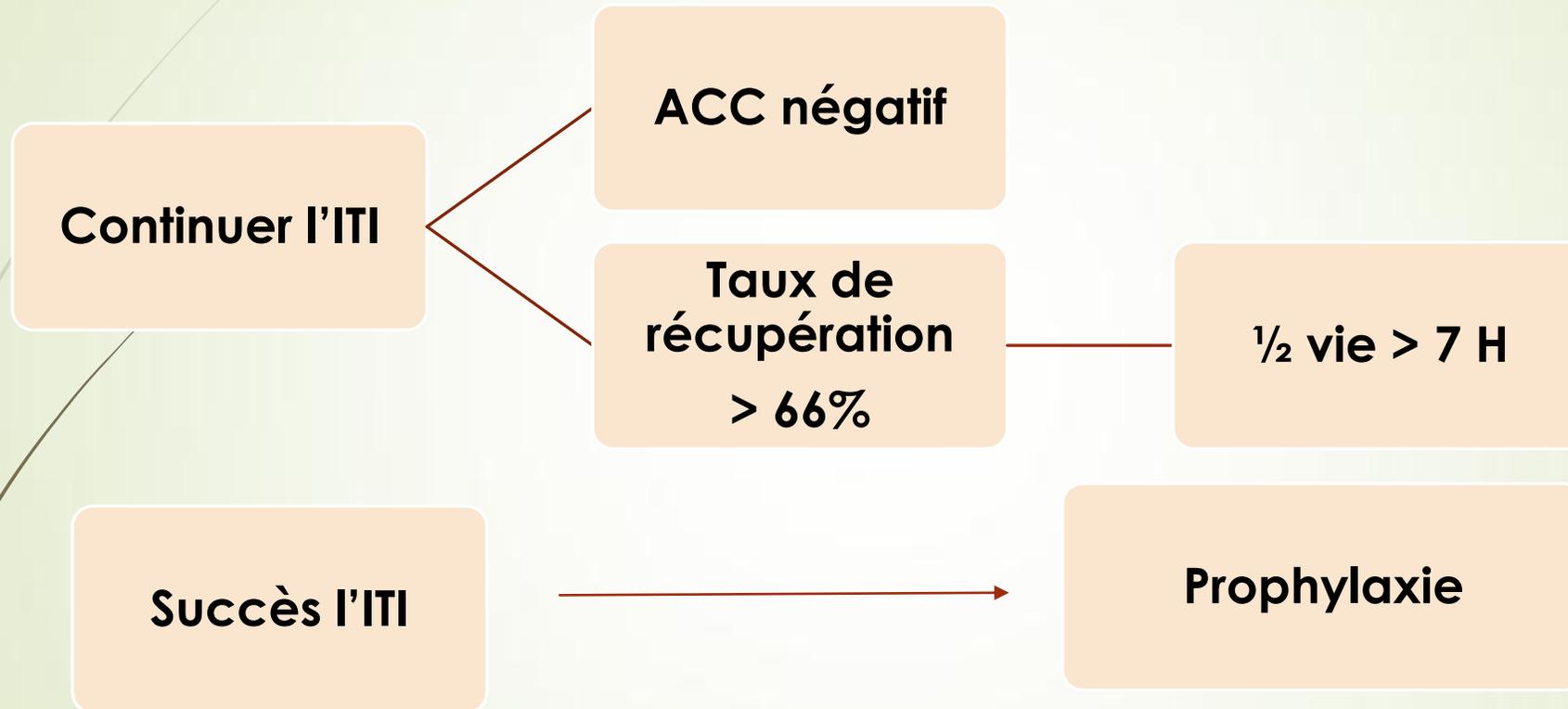
1- Brackmann HH, et al,Haemophilia.1999;5:203-206

2-DiMichele DM, et al,Haemophilia,2007; 13(supp1):1-22,ColinsPet al,BR J Haematolo,2013;160:153-170.

3-Colins PW, et al, Br J Haematolo,2013;160:153-170.

4-Valentino LA, et al,Haemophilia 2015; 21:559-567.

Quelle est la durée de l'ITI?



1- Brackmann HH, et al,Haemophilia.1999;5:203-206

2-DiMichele DM, et al,Haemophilia,2007; 13(supp1):1-22,ColinsPet al,Br J Haematolo,2013;160:153-170.

3-Colins PW, et al, Br J Haematolo,2013;160:153-170.

4-Valentino LA, et al,Haemophilia 2015; 21:559-567.



Arrêt de l'ITI?

- Titre d'inhibiteur > 20 %, durant les 06 mois qui suivent les 03 premiers mois d'ITI.
- Réponse partielle après 33 mois d'ITI avec un contrôle des hémorragies par du Fc VIII.

1- Brackmann HH, et al,Haemophilia.1999;5:203-206

2-DiMichele DM, et al,Haemophilia,2007; 13(supp1):1-22,ColinsPet al,BR J Haematolo,2013;160:153-170.

3-Colins PW, et al, Br J Haematolo,2013;160:153-170.

4-Valentino LA, et al,Haemophilia 2015; 21:559-567.



Home take messages

- Les candidats pour une ITI: hémophiles A sévères/ACC persistants
- Le produit utilisé= produit ayant induit l'ACC
- Les doses intermédiaires/ fortes doses: réponse rapide/ prévention des saignements
- Gestion des saignements sous ITI: By passing à dose standard + revoir la dose d'ITI ou prophylaxie avec des by passing,
- Surveillance du titre : / semaine(pic) puis/ mois (évaluation de la réponse)
- Réduction des doses : avec précaution
- Succès de l'ITI: Facteur VIII > 1% sous prophylaxie standard,
- La durée de l'ITI: variable / patient / réponse clinique



Conclusion

- Les inhibiteurs : complication grave
- Posent un problème de prise en charge thérapeutique
- L'ITI est la seule arme qui permet de les éradiquer et permettre aux patients d'avoir une meilleure qualité de vie sous une prophylaxie
- Elle constitue un challenge pour les patients/parents/ médecin traitant
- L'ITI coute chère mais avec un bénéfice à long terme.

Merci pour votre attention

