



## ***Bénéfice durable en termes de survie de l'emicizumab et report de l'immunosuppression dans l'hémophilie A acquise***

### ***Sustained survival benefit of emicizumab and postponed immunosuppression in acquired hemophilia A***

Schimansky IM, Dobbelstein C, Klamroth R, Hart C, Sachs UJ, Greil R, *et al.*  
*Blood Adv* 2025 ; 9 : 5853-60.

***Analyse commentée réalisée par Antoine BABUTY***

***Date de publication : 2 avril 2026***

#### ***JUSTIFICATIFS ET OBJECTIFS***

L'hémophilie acquise A (AHA) est une maladie auto-immune rare, à haut risque hémorragique, caractérisée par la production d'auto-anticorps neutralisant le facteur VIII (FVIII). La prise en charge consiste à contrôler les saignements et à éradiquer les anticorps à l'aide de thérapies immunosuppressives. Toutefois, les infections liées à l'immunosuppression restent la principale cause de mortalité (1). L'emicizumab, anticorps bispécifique mimant l'activité du FVIII activé, permet de restaurer partiellement l'hémostase. L'étude GTH-AHA-EMI évaluait l'utilisation de l'emicizumab en différant l'initiation de l'immunosuppression. Elle avait pour objectif d'évaluer la survie globale, la mortalité liée aux infections et aux saignements, le taux de rémission de la maladie, et la sécurité générale.

#### ***METHODES***

L'étude GTH-AHA-EMI était une étude prospective, ouverte, non randomisée, incluant 47 patients atteints d'AHA, traités par emicizumab pendant 12 semaines (6 mg/kg à J1, 3 mg/kg à J2 puis 1,5 mg/kg/semaine), période où le traitement immunosuppresseur n'était pas instauré. Le traitement immunosuppresseur était ensuite initié à la discrétion des investigateurs et les données de suivi étaient collectées pendant 2 ans. La réalisation d'un score de propension permettait de comparer les résultats de l'étude GTH-AHA-EMI aux résultats de l'étude GTH-AH, datant de 2010 et évaluant l'efficacité du traitement immunosuppresseur sans emicizumab (2).

## RESULTATS

Les populations des deux études étaient comparables en termes d'âge, de sexe, de taux de facteur VIII, de taux d'inhibiteur et de comorbidités. Au terme des deux ans de suivi, la survie globale était significativement supérieure chez les patients de la cohorte GTH-AHA-EMI par rapport à la cohorte GTH-AH (82 % vs 63 %,  $p = 0,011$ ) (Figure 1). La mortalité par infection était inférieure dans le groupe emicizumab (4 % vs 16 %), sans différence concernant la mortalité liée aux saignements (4 % vs 3 %). La majorité des patients étaient en rémission complète ou partielle (66 % dans l'étude GTH-AHA-EMI et 76 % dans l'étude GTH-AH). Le temps jusqu'à la rémission complète était plus long dans l'étude avec immunosuppression différée (45 semaines vs 16 semaines). Dans l'étude GTH-AHA-EMI, 15 % des patients ont atteint une rémission spontanée sans immunosuppression. Deux événements thromboemboliques étaient rapportés dans l'étude GTH-AHA-EMI et 7 dans l'étude GTH-AH.

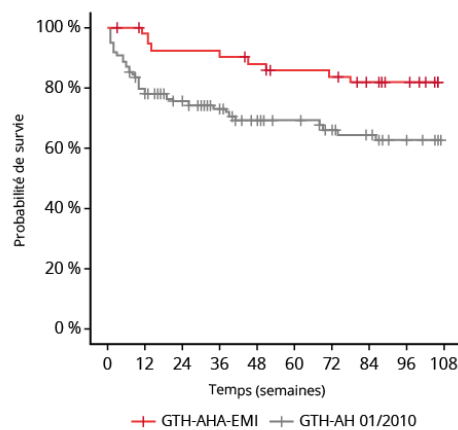


Figure 1 : Survie globale des cohortes GTH-AHA-EMI et GTH-AH 01/2010, appariées selon le score de performance de l'OMS.

## AVIS D'EXPERT

Deux ans après le recrutement, l'étude GTH-AHA-EMI montre une amélioration de la survie globale de 19 % en valeur absolue chez les patients traités par emicizumab avec immunosuppression différée, comparativement à des témoins, appariés sur le score de performance de l'OMS, ayant reçu une immunosuppression immédiate. Le délai jusqu'à la rémission complète était plus long dans GTH-AHA-EMI, mais la proportion finale de rémission complète était comparable, suggérant que le report de l'immunosuppression ne compromet pas son efficacité. En revanche, davantage de saignements ont été observés, principalement des hématomes sous-cutanés, le plus souvent gérés sans traitement additionnel. Un décès par hémorragie a toutefois été rapporté. Ces résultats illustrent un équilibre délicat entre sécurité accrue (moins d'infections liées à l'immunosuppression) et efficacité retardée (plus de saignements) en cas de traitement différé.

Cette stratégie thérapeutique doit donc être individualisée en tenant compte des facteurs de risque tels que l'âge > 74 ans et le score de performance de l'OMS > 2, associés à une mortalité accrue liée au traitement immunosuppresseur. L'activité basale du FVIII et le titre d'inhibiteur peuvent également orienter la décision : un FVIII plus élevé est associé à une rémission plus rapide sous traitement immunosuppresseur de courte durée (2). Toutefois, cette étude met en évidence un taux important (15 %) de rémission spontanée. Une stratégie prudente d'attente et de surveillance tenant compte de l'évolution spontanée des taux d'inhibiteurs semble ainsi raisonnable chez les patients fragiles protégés par l'emicizumab.

L'AHA est une pathologie rare, la randomisation de la prophylaxie par emicizumab et du traitement immunosuppresseur n'était pas possible. Cette étude a donc choisi de comparer les données de patients appariés sur le score de performance de l'OMS. Une limitation importante réside dans le décalage temporel d'environ 10 ans entre les deux cohortes. L'amélioration des connaissances sur la toxicité liée aux traitements immunosuppresseurs et la personnalisation de ce traitement dans l'étude GTH-AHA-EMI ont pu introduire des biais favorisant la survie. L'intensité et la composition des traitements immunosuppresseurs (corticoïdes, rituximab, cyclophosphamide) ont également pu influencer les résultats entre les deux périodes d'analyse. Enfin, le nombre de patients inclus est faible, ce qui entraîne un intervalle de confiance large dans les tests statistiques et pourrait avoir majoré l'effet réel de ce protocole de prise en charge.

Une étude américaine en cours (identifiant ClinicalTrials.gov : NCT05345197), utilisant des critères d'inclusion et d'évaluation similaires, mais laissant le choix du moment d'initiation de l'immunosuppression à l'investigateur, pourra peut-être fournir des informations complémentaires sur le moment optimal pour instaurer ce traitement.

## RÉFÉRENCES

1. Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V, Goudemand J, Levesque H. Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquisée) registry. *Haemophilia* 2013 ; 19 : 564-70.
2. Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, Holstein K, Huth-Kühne A, *et al.* Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood* 2015 ; 125 : 1091-7.