

Etude RAVI

Clinical and biological characteristics of Acquired factor V Inhibitors

Caractéristiques cliniques et biologiques des inhibiteurs acquis en facteur V

Dr GOULENOK Tiphaine, PH Service de médecine interne du Pr PAPO
Hôpital Bichat 46 rue Henri Huchard 75018 Paris, tiphaine.goulenok@aphp.fr tel: 0140257289

Dr VASCO Claire, interne des hôpitaux de Paris, DES de Médecine interne vasco.claire@gmail.com
0663361530

Pr PAPO Thomas Service de médecine interne, Hôpital Bichat 46 rue Henri Huchard 75018 Paris

Dr DUPONT Annabelle Pharmacienne, PU-PH Laboratoire d'Hématologie - Faculté des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques de Lille Université Lille Nord de France. 1 rue du Pr Laguesse 59006
Lille annabelle.dupont@chru-lille.fr +33 (0)3 62 28 36 96

Dr FAILLE Dorothée, MCU-PH , Département d'Hématologie et d'Immunologie Biologique Hôpital
Bichat 46 rue Henri Huchard 75018 Paris, dorothee.faille@bch.aphp.fr

Pr AJZENBERG Nadine, Département d'Hématologie et d'Immunologie Biologique,
Hôpital Bichat 46 rue Henri Huchard 75018 Paris

Centres investigateurs : Hôpital Bichat Claude Bernard (APHP) et CHRU de Lille

Titre du projet : RAVI

Registry and biological characterization of Acquired factor V Inhibitors

Registre de cohorte descriptif (non interventionnel)

Epidémiologie, étiologies, manifestations cliniques, biologiques et prise en charge thérapeutique des patients porteurs d'un inhibiteur acquis en facteur V

Nom et prénom des investigateurs coordonnateurs

GOULENOK Tiphaine

VASCO Claire

PAPO Thomas

AJZENBERG Nadine

DUPONT Annabelle

FAILLE Dorothée

Co investigateurs

RABUT Elodie (Laboratoire Biomnis, 94 Ivry sur seine)

Centres de référence : 2

- Laboratoire d'Hémostase et Service de Médecine interne, Hôpital Bichat, APHP, Paris
- Institut d'Hématologie, CHRU Lille

Centres d'inclusion : Multicentrique, nationale

- Tout centre hospitalier, privé ou public
- Collaboration avec le laboratoire Biomnis (Dr Rabut)

Justification de l'étude

Depuis la première description d'inhibiteur acquis en facteur V, en 1958, par Ferguson et al (*Ferguson JH, Johnson CL Jr, Howell DA: A circulating inhibitor (anti-AcG) specific for the labile factor V of the blood coagulation mechanism. Blood 13:382, 1958*), seuls des cas cliniques ou des petites séries rétrospectives ont été publiés. La plus récente revue de la littérature date de 2011 et à notre connaissance, aucune étude prospective n'a été publiée sur cette pathologie.

L'incidence de cette maladie semble rare, et les patients porteurs d'un inhibiteur acquis en facteur V présentent une grande hétérogénéité clinique (manifestations hémorragiques mais également thrombotiques, étiologies multiples, réponse aux traitements variable). La morbidité semble élevée et responsable de fréquentes hospitalisations. Aucun consensus en matière de traitement n'est d'ailleurs défini.

Notre registre prospectif a pour but de colliger les différents cas répertoriés en France, nous permettant d'améliorer les connaissances sur cette pathologie, selon deux axes:

- description clinique: épidémiologie (incidence), caractéristiques démographiques, étiologiques, présentation clinique (hémorragie, thrombose), traitements entrepris et efficacité à court et moyen terme, rechute, décès.
- description biologique permettant une analyse précise de l'activité anti-facteur V et établir si tant est qu'elle existe, une relation clinico-biologique.

Objectifs :

- Décrire les caractéristiques des patients atteints d'inhibiteurs acquis en anti-facteur V : épidémiologie, étiologies, manifestations cliniques, diagnostic biologique, prise en charge thérapeutique, évolution
- Caractérisation et standardisation de l'activité biologique des inhibiteurs acquis anti-facteurs V
- Evaluer la corrélation clinico-biologique
- Evaluer l'apport de tests biologiques spécialisés

Méthodologie

Etude prospective multicentrique observationnelle

Données collectées dans le cadre des soins.

Diffusion auprès des sociétés savantes d'Hémostase et de Médecine interne par le biais respectivement du site du GEHT et celui de la SNMFI. Le projet sera par ailleurs, présenté aux différents congrès du GEHT et de Médecine interne afin de faire connaître la pathologie et notre étude à un maximum de praticiens.

- Identification de tout nouveau cas acquis en inhibiteur de facteur V, par le clinicien ou le biologiste en charge du patient.
- Transmission par mail, téléphone, fax ou courrier de l'identité et du lieu d'hospitalisation du patient
- Recueil de données par l'un des investigateurs coordonnateurs contactés
- Analyse biologique dans le laboratoire d'origine puis transfert des échantillons dans l'un des deux laboratoires référencés (Bichat et Lille).
- Analyse des datas et statistiques

Critères d'inclusion et principaux critères de non inclusion

Inclusion

- Patient âgé de plus de 18 ans,
- Déficit acquis en facteur V nouvellement diagnostiqué ou rechute avec ou sans activité inhibitrice

Non inclusion

- Déficit congénital en facteur V
- Dosage Facteur II, VII, X abaissé
- Mineur, tutelle

Calendrier et déroulement de l'étude

Le protocole se compose de deux axes :

1. Axe clinique : Collection de données cliniques via un questionnaire standardisé.

Recueil des informations par le biais d'un questionnaire standardisé (**annexe 1**) au sein de l'hôpital dans lequel le patient est pris en charge.

Les données du questionnaire seront transmises par fax, mail, courrier ou directement par un questionnaire à remplir en ligne, selon les facilités et préférences de chaque service. L'investigateur coordonnateur pourra remplir ce questionnaire avec l'aide du clinicien référent, si nécessaire.

2. Partie biologique :

Les prélèvements biologiques seront réalisés dans le cadre des soins et nécessiteront 2 tubes de prélèvements supplémentaires mais pas de prise de sang supplémentaires.

Les prélèvements doivent être effectués selon le schéma suivant :

- J 0 du diagnostic ou avant traitement
- Si possible, à J+1, J+3, post traitement
- en cas de rechute (hémorragie ou thrombose), de décès
- Suivi à M+3
- Suivi à M+6

Les prélèvements à transmettre sont :

- Des aliquots de plasma citraté de sérum congelés
- Des culots plaquettaires prélevés sur tube EDTA

Ils sont à adresser au laboratoire d'hémostase du CHRU de Lille ou de Bichat.

Seront techniqués l'un ou les éléments suivants, si la quantité de sérum le permet: **(annexe 2)**

- Dosage des facteurs V plasmatiques (Ag) et plaquettaires (activité, Ag)
- Dosage des anticorps anti-Facteur V en méthode Bethesda « standardisée »
- Dosage des anticorps anti-FV par technique ELISA
- Tests de génération de thrombine
- Tests de génération de thrombine et de plasmine simultanée en un puits (PPP)
- Mesure du Lag-time
- Mesure de la résistance à la protéine C activée
- Détermination de la spécificité des Ac Anti-FV

Nombre de sujets dans la cohorte :

Selon la littérature et nos connaissances actuelles, l'inclusion de 6 à 8 patients par an semble possible.

Durée totale de l'étude 5 ans

Durée de l'étude pour chaque patient : 6 mois, date du dernier prélèvement

Nombre de centre investigateur : 2, Bichat à Paris et Lille

Financement : Cette étude n'a pas fait l'objet d'appel d'offre, ni de financement à ce jour.

Ethique

Le patient sera informé de l'étude en cours et signera un consentement éclairé certifiant de sa non-opposition à l'utilisation d'une partie des prélèvements biologiques ainsi que des données cliniques pour la recherche **(annexe 3)**

Le questionnaire est nominatif, mais tout le traitement des données sera anonyme.

Une présentation auprès du CPP a été réalisée.

Aucun prélèvement génétique réalisé au cours de l'étude, ni de conservation des prélèvements. Ceux-ci seront détruits après avoir été techniqués.

Le fait de participer à l'étude ne modifiera pas la prise en charge diagnostique et thérapeutique, si ce n'est que les investigateurs seront disponibles pour orienter les différents praticiens demandeurs.

ANNEXES

Annexe 1. Feuille de recueils donnés biologiques et cliniques

Fiche de recueil Anticoagulant acquis anti-facteur V

Centre Hospitalier :

Service :

Données démographiques

Nom :	Prénom :
Nom d'épouse :	Date de Naissance :
Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Poids : Taille :

Antécédents médicaux :

Antécédents chirurgicaux :

Si oui, précisez si contact antérieur avec colles biologiques : Oui (Préciser l'année : _____) Non

Thérapeutique en cours :

1. **DIAGNOSTIC**

Date du diagnostic :

Age au moment du diagnostic :

Circonstances de découverte

Découverte fortuite (bilan biologique)

Signes cliniques évocateurs :

Hémorragie :

Localisation :

Type : spontanée provoquée

Intensité : perte > 2 g/dl

transfusion > 2 culots globulaires

Thrombose :

Localisation :

Autres, si oui, lesquels :

Terrain prédisposant/situation déclenchante

Maladie auto-immune, préciser :

Tumeur, préciser :

Syndrome lymphoprolifératif

Post-partum

Infection, préciser :

- Chirurgie, préciser :
- Transfusion, préciser :
- Médicaments, Préciser nom du médicament :
prise :
- Idiopathique

Date :
Date :
Date de la première

Bilans biologiques au diagnostic et au suivi :

• **Hémostase**

Date									
TCA									
TP									
Fibrinogène									
FII									
FV									
FVII									
FX									
FVIII									
D-dimères									
Monomères de fibrine									
Recherche d'ACC									
Anti FV – Recherche									
Anti FV – Titrage (UB/ml)									
Leucocytes									
Hémoglobine									
Plaquettes									

• **Explorations complémentaires**

<i>Eliminer une autre cause de déficit acquis en facteur V</i>		
Bilan hépatique		Liaison non spécifique à une Ig monoclonale
ALAT	ASAT	EPS
GGT		IF
<i>Recherche d'un terrain prédisposant / pathologies associées</i>		
Imagerie	Marqueurs tumoraux (guidés par la clinique)	Marqueurs d'auto-immunité et autres : Anti-béta2GPI Anticardiolipine (ACL), FAN Anti-DNA natif Anti-centromère (ECT) Complément CH50 Fractions C3 et C4 EPP Cryoglobuline

2. EVOLUTION

Suivi au long cours : Non Oui

Données disponibles (hospitalisations, ...) Non Oui

Si oui : Nouvelles manifestations Hémorragiques, localisation, type,
intensité : date :
 Thrombotiques, localisation : date :
Autres :
En cas de décès, préciser la date : la cause :

3. TRAITEMENT / PRISE EN CHARGE

Traitement : Non Oui, si oui remplir le tableau ci-dessous :

Nature du tt					
Date de début					
Posologie tt d'attaque					
Posologie tt d'entretien					
Date d'arrêt					

Délai de disparition de l'inhibiteur et/ou de normalisation du taux de facteur V :

Suivi biologique :

Date									
TCA									
TP									
FV									
Anti FV- Recherche									
Anti FV-Titrage (UB/ml)									

Annexe 2 : Caractérisation de l'activité inhibitrice anti- FV :

- Dosage des facteurs V plasmatiques (Ag) et plaquettaires (activité, Ag)
- Dosage des anticorps anti-Facteur V en méthode Bethesda « standardisée »
(après enquête de pratique réalisée avec le Club des Biologistes)
- Dosage des anticorps anti-FV par technique ELISA
- Tests de génération de thrombine (PPP et si possible PRP sur site ?)
- Tests de génération de thrombine et de plasmine simultanée en un puits (PPP)
- Mesure du Lag-time
- Mesure de la résistance à la protéine C activée
- Détermination de la spécificité des Ac Anti-FV

Annexe 3 : Consentement patient

Etude Non Interventionnelle

Madame, Monsieur,

Le Docteur..... (nom, prénom, N° de tel) exerçant à l'hôpital Bichat, CHRU de Lille vous propose de participer à une recherche concernant votre maladie, intitulée RAVI : Registre Registry and biological characterisation of Acquired factor V Inhibitors

Il est important de lire attentivement cette note d'information avant de prendre votre décision. N'hésitez pas à poser des questions et demander des explications au médecin investigateur qui vous propose de participer à cette étude. Si vous décidez de participer à cette recherche, une non opposition écrite vous sera demandée.

1) Quel est le but et en quoi consiste cette recherche ?

Il s'agit de déterminer les caractéristiques cliniques et biologiques de votre pathologie à savoir le déficit acquis en facteur V, une pathologie rare, peu connue afin de faire progresser et d'uniformiser sur le territoire français la prise en charge.

2) Quel est le calendrier de la recherche ?

Votre prise en charge médicale ne sera pas modifiée, car il s'agit d'une étude non interventionnelle, c'est à dire que seuls une description de votre présentation clinique, des résultats de votre prise de sang et des résultats d'un éventuel traitement sont recueillis. Les prises de sang seront réalisées dans le cadre des soins. Il n'y aura pas d'examens, ni de prises de sang supplémentaires prescrits. En revanche, au cours d'une prise de sang programmée, quelques millilitres supplémentaires pourront être prélevés pour cette recherche. Ces échantillons ne seront pas conservés, mais détruits immédiatement après être techniqués. Ces prélèvements sont réalisés le jour du diagnostic, puis après traitement, et enfin lors de deux consultations de suivi à 3 mois et à 6 mois.

Vos données cliniques et biologiques seront transmises à une équipe référente de façon strictement confidentielle, qui centralise toutes les données, de façon anonymisée.

3) Quels sont les bénéfices et les contraintes liés à votre participation ?

Les bénéfices sont ceux d'être assuré d'avoir une prise en charge adaptée par des praticiens concernés par cette pathologie rare.

Les contraintes sont la nécessité de prélever 2 tubes de sang supplémentaires, à chaque prise de sang

4) Quels sont les risques prévisibles de la recherche?

Aucun, si ce n'est une douleur ou un hématome inhérent à la prise de sang.

5) Si vous participez, que vont devenir les données recueillies pour la recherche ?

Les données seront recueillies de façon anonyme : il s'agit de données cliniques et biologiques qui seront archivées, puis détruites dès les résultats obtenus.

6) Comment cette recherche est-elle encadrée ?

Cette étude est soumise à un comité de protection des personnes en recherche biomédicale, qui est garant de la conformité éthique de ce travail.

7) Quels sont vos droits ?

Vous pouvez décider à tout moment de vous retirer de cette étude, sans justification de votre part et sans aucune conséquence.

FORMULAIRE DE NON OPPOSITION

Je soussigné(e), Mme, Mlle, M. [*rayez les mentions inutiles*] (nom, prénom)..... **accepte librement de participer à la recherche intitulée RAVI** organisée par le service de Médecine internet le laboratoire d'hématologie de l'Hôpital Bichat Paris et par l'Institut d'Hématologie du CHRU de Lille et qui m'est proposée par le Docteur (nom, prénom, téléphone)..... médecin dans cette recherche.

Etant entendu que :

- J'ai pris connaissance de la note d'information m'expliquant l'objectif de cette recherche, la façon dont elle va être réalisée et ce que ma participation va impliquer,
- Je conserverai un exemplaire de la note d'information et de non opposition,
- J'ai reçu des réponses adaptées à toutes mes questions,
- J'ai disposé d'un temps suffisant pour prendre ma décision,
- J'ai compris que ma participation est libre et que je pourrai interrompre ma participation à tout moment, sans encourir la moindre responsabilité et préjudice pour la qualité des soins qui me seront prodigués. J'indiquerai alors au médecin qui me suit, si je souhaite ou non que les données recueillies, jusqu'au moment de ma décision, soient utilisées,
- Je suis conscient(e) que ma participation pourra aussi être interrompue par le médecin si besoin,
- J'ai bien été informé(e) que ma participation à cette recherche durera 6 mois
- Ma non opposition ne décharge en rien le médecin qui me suit dans le cadre de la recherche de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Signature de la personne participant à la recherche

Nom Prénom :

Date : Signature :

Signature du médecin

Nom Prénom :

Date : Signature :

Ce document est à réaliser en 3 exemplaires, dont l'original doit être conservé 15 ans par l'investigateur, le deuxième remis à la personne donnant sa non opposition et le troisième transmis à l'AP-HP sous enveloppe scellée à la fin de la recherche.